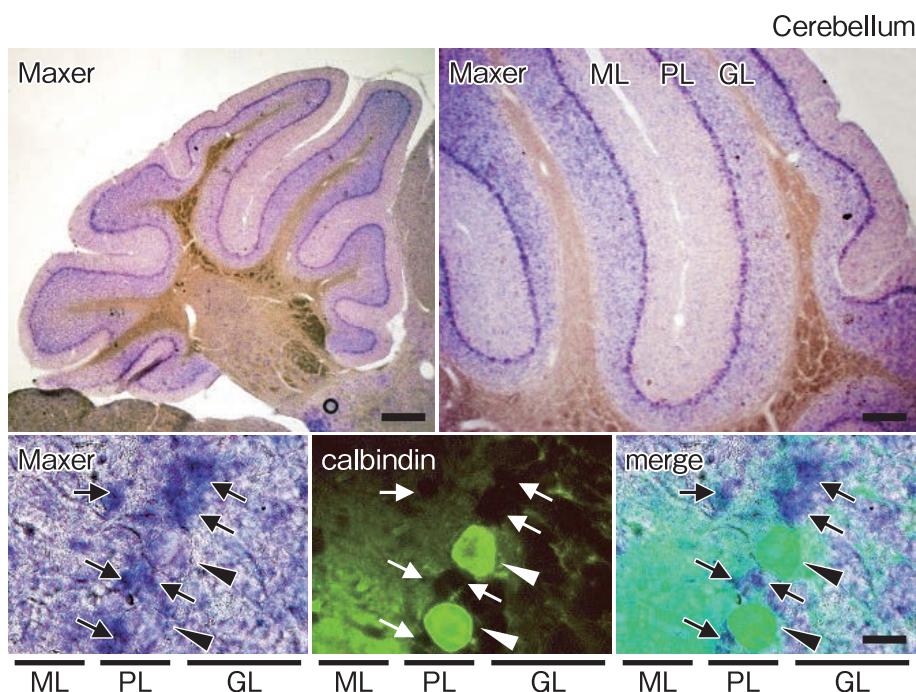


お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

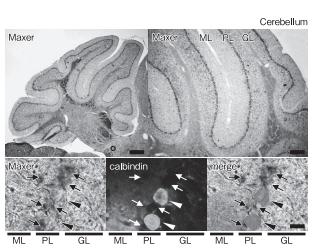
第64卷 第1号 2016年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

表紙の図

脊髓小脳失調症 1 型の Bergmann glia 病態を説明する新規 ER 分子 Maxer の *in situ* hybridization



上段では Maxer が Purkinje 細胞層に局在することを示している。下段は Purkinje 細胞のマーカーである calbindin の抗体染色（矢頭）を重ねた。Purkinje 細胞層の Purkinje 細胞以外の細胞（矢印 : Bergmann glia）に Maxer が発現している。Maxer の発現減少が Bergmann glia の増殖・機能阻害につながる。ML : 分子層, PL : Purkinje 細胞層, GL : 顆粒層。
（「神經変性疾患・精神疾患・神經発達障害の共通病態」122 頁、塩飽裕紀先生提供）

目 次

総 説

日本赤十字社医学会の 50 年をひもとく	富田 博樹	1
下部直腸癌に対する肛門温存手術への取り組み ——内肛門括約筋切除術 (ISR) の手術成績と術後肛門機能	遠藤 健	13
難治性腹水、肝腎症候群の治療——アメリカ留学より学んだこと——	酒井 英樹	27
神経難病の分子ネットワーク解析	佐藤 準一	37
地域基幹病院における在宅神経疾患患者の栄養管理——本邦の 2025 年問題をひかえて	新谷 周三	53

原 著

精神科救急病棟における患者・医療者の感情活用に関する考察 ——援助関係の形成と患者の回復に焦点をあてて	高橋 直美	67
--	-------	----

プレスリリース研究

細胞を浄化する新たなメカニズムの発見	清水 重臣	91
--------------------	-------	----

イブニングセミナー

HIV 感染の基礎知識——早期発見の重要性	渡辺 恒二	105
-----------------------	-------	-----

第 24 回お茶の水医科大学研究奨励賞受賞研究

神経変性疾患・精神疾患・神経発達障害の共通病態	塩飽 裕紀	121
-------------------------	-------	-----

症例報告

小腸転移による穿孔性腹膜炎で発症した肺多形癌の 1 例	中島 康裕 他	131
-----------------------------	---------	-----

1 年間の amphetamine 類の使用が疑われ、11 年にわたって再燃を繰り返した精神病の 1 例	布施 泰子	137
--	-------	-----

剖検症例紹介

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理：症例 No.158～176		143
----------------------------------	--	-----

学位論文紹介

東京医科大学大学院医歯学総合研究科医学博士学位論文紹介		183
-----------------------------	--	-----

寄付一覧

		203
--	--	-----

編集後記

		205
--	--	-----

お茶の水醫學雑誌投稿規程

		206
--	--	-----

Contents

Review article

A Half Century On ; The Japanese Red Cross Medical Society	Hiroki Tomita	1
Surgical results and postoperative anal function following intersphincteric resection for lower rectal cancer	Takeshi Endo	13
Management of ascites and hepatorenal syndrome	Hideki Sakai	27
Molecular network analysis of intractable neurological diseases	Jun-ichi Satoh	37
Nutrition supply in home care patients with neurologic impairments in a community-based general hospital : preparing for the aging problem of 2025 in Japan	Shuzo Shintani	53

Original article

The Consideration of the effect of learning emotional literacy among the patient and the staff members in psychiatric emergency care unit ; focusing on the formation of supportive-relationships and the recovery of the patient	Naomi Takahashi	67
---	-----------------	----

Press release research

The Discovery of a novel autophagy pathway	Shigeomi Shimizu	91
--	------------------	----

Evening seminar

Basic knowledge of HIV infection ; importance of early diagnosis	Koji Watanabe	105
--	---------------	-----

Research Promotion Award 2010 From TMDU Medical Alumm Association

Pathological features common to neurodegenerative diseases, psychiatric diseases, and developmental disorders	Hiroki Shiwaku	121
---	----------------	-----

Case report

A case of perforative peritonitis due to small bowel metastasis from pleomorphic carcinoma of the lung	Yasuhiro Nakashima, et al	131
--	---------------------------	-----

Psychosis repeatedly relapsed for 11 years after a suspected history of one-year amphetamines use	Yasuko Fuse-Nagata	137
---	--------------------	-----

Brief autopsy reports

Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases : No.158~176	143
--	-----

TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine	183
--	-----

List of donations to the journal	203
--	-----

日本赤十字社医学会の50年をひもとく

富田 博樹 日本赤十字社 事業局長
日本赤十字社医学会 理事長

要旨：日本赤十字社は、ヒューマニズム（人道）の実践を目的に、人道・公平・中立・独立・奉仕・单一・世界性の7原則に基づいて国内外の社会活動を行っている。国内外の災害救護をはじめとして、市民への救護法や家庭看護法の講習、小中高等学校における人道の理念の普及、献血から血液供給まで広く活動を行っている。その中でも全国に92病院を擁する病院事業はわが国の公的病院として最大規模であり、その活動の学術集会としての日赤医学会の役割は大きい。50年の歴史のもと、赤十字の医療活動を反映する演題が発表されてきた。2014年第50回学術集会が開かれ全職種から809題が発表され、参加者も2,000名を超えた。これからも多職種の活動の紹介と討議そして情報交換の場として、大いなる発展を期待している。

Key words :日本赤十字社、日本赤十字社医学会、国際活動、国内活動

I. はじめに

1. 日本赤十字社とは

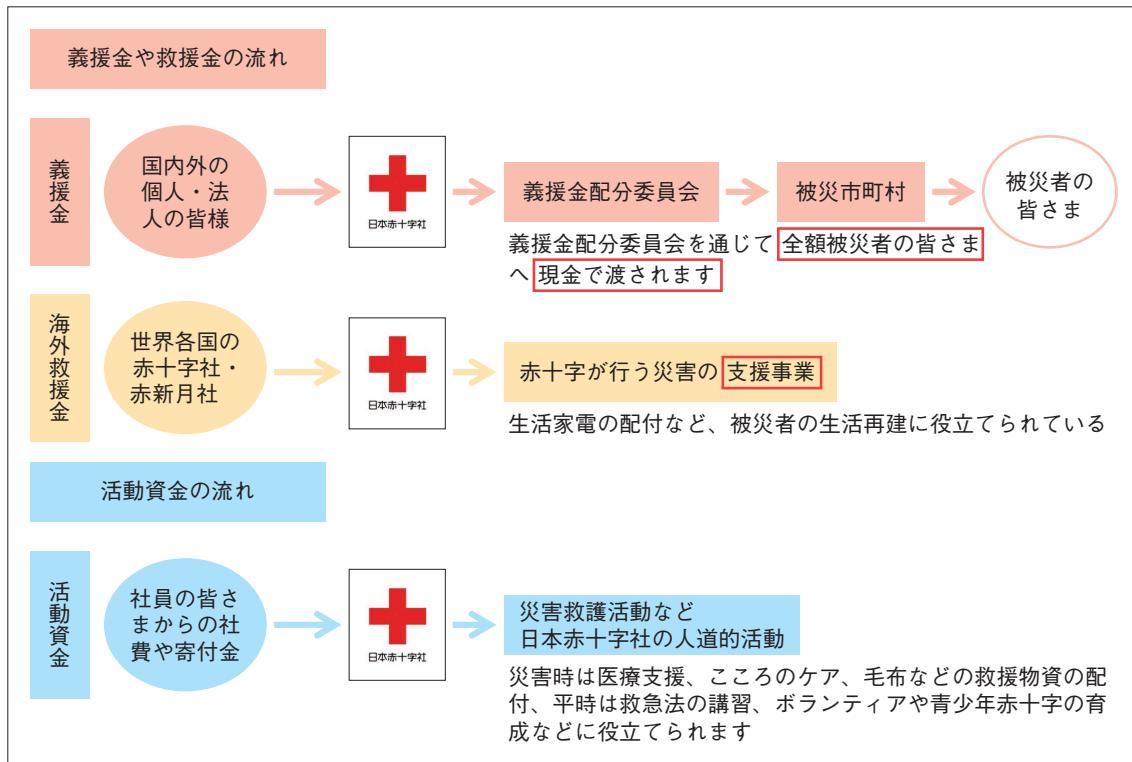
筆者は1973（昭和48）年（医学部21回生）に本学を卒業し、脳神経外科教室に入局した。1980（昭和55）年以降、武藏野赤十字病院の脳神経外科に約30年勤務した後、4年間院長を務め、2012（平成24）年4月から日本赤十字社本社事業局長として、本社事業局を統轄する任についている。事業局は、全国の92赤十字病院で構成される医療事業部、看護部、および国内救護事業と福祉事業を担当する救護福祉部、さらに赤十字国際活動を担当する国際部の4部門からなる。近衛現日本赤十字社社長は国際赤十字連盟会長に2期連続（1期4年）選出されて現在2期目を努めており、日本赤十字社は会長を支える赤十字社として、世界からの大きな期待を受け、国際的にも活発な活動を行っている。日本赤十字社の歴史上、現在がもっともアクティブで多忙な時代である。

2. 東日本大震災と日本赤十字社

まずは皆様に東日本大震災に際してさまざまご支

連絡先：富田 博樹 h-tomita@jrc.or.jp

援をいただいたことに、誌面を借りて御礼申し上げたい。東日本大震災の被災者のため、日本赤十字社（以下、日赤）、中央共同募金会などに全国から寄せられた義援金は、総額3,759億円に達する。この義援金は東北3県はもとより、北海道から新潟県、長野県まで被災15県に全額が渡されている。被災15県を対象とした義援金募集は2014（平成26）年3月で終了したが、岩手、宮城、福島、茨城の4県は復興の端緒についたところであり、不自由な避難生活を続けている方々もまだまだいため、この4県を対象とした義援金募集を継続している。3年半過ぎた現在もなお、1日平均約1,000万円の浄財が届く。大変な額である。こうした数字をみると、多くの人々の温かい心とその層の厚さに頭が下がる思いである。義援金が日赤に寄せられ始めたころ、あるメディアから日赤が義援金から手数料を徴収しているとの誤った報道がなされた。ただちに訂正を申し入れたが、一度メディアに流れた情報は誤りを訂正することがむずかしく、悔しい思いをしている。事実、今回の3,000億円を超える義援金受付の事務手続きに膨大な費用が発生している。すでに日赤は10億円を超える費用を自腹を切って負担している。この費用をどこから手当てるかのルールがないためである。現在そのルール作りを国に依頼しているところである。義援金は日赤のみならず、前述の



中央募金会や自治体も受け付けているが、大部分が日赤に寄せられており、国民からの大きな信頼を得ていると実感している。ありがたいことである。

義援金は全額が被災者に渡されているが、海外救援金は日赤が行う災害の支援事業資金として届けられている。そして通常の日々の活動資金は国民の皆様からの社費や寄付金である（図1）。

東日本大震災に対して海外の赤十字社から届けられた海外救援金も1,000億円を超えた。400億円はクウェート政府から届けられたタンカー1隻分の原油であり、石油会社に引き取ってもらい、その全額を東北3県に配布した。残り600億円を日赤が行う支援事業にあてている。そのほぼ半額を約13万世帯を越える全避難家庭に生活家電6点セット（冷蔵庫、洗濯機、テレビ、炊飯器、電子レンジ、電気ポット）を配布した事業にあて、さらに医療支援、教育支援、原発事故対応、福祉サービス支援などを行っている。この救援金を届けてくれた赤十字社は米国を筆頭に台湾、カナダ、ドイツに次いで、韓国、中国と続く（表1）。韓国、中国は政府間では緊張が続く国であるが、それぞれの国民はその国の赤十字社を通して、これほどの額を支援してくれている事実に、国民間の信頼の証をみる思いである。表1bは、いわゆる開発途上国にあたる国の赤十字社から日赤に届けられた支援金額を示したものである。今までわれわれが支援を続けてきたこれらの国々の国民が、なげなしの淨財をそれぞれの赤十字

社を通して、日赤に送ってくれた。筆者はこの事実を知ったとき胸が熱くなった。これらの国の人々が、われわれ日本人をどのようにみてくれているのかが如実に表れている。それぞれの開発途上国への支援のために尽力した多くの日本人への親しみと敬意の表れと考えている。

II. 日本赤十字社医学会

1. 設立経緯と医学会の歴史

さて、本論の日本赤十字社医学会について述べることにする。

日本赤十字社（日赤）医学会の理事長は日赤本社事業局長が務めることとなっており、筆者の理事長職も2014（平成26）年ですでに3年目に入った。

a. 日本赤十字社の設立

日赤の設立は、西南戦争における熊本田原坂の激戦の際に、敵味方ない救護を目的として佐野常民が「博愛社」を1877（明治10）年に創設したことに始まる。1887（明治20）年日本赤十字社と改称した。今年で創立128年を迎えた。わが国の団体の中でも長い歴史を誇る組織である。2014（平成26）年10月に日赤癡祥の地である熊本市の熊本赤十字病院主催により第50回日赤医学会が開かれた。発表演題数は963題にのぼり、参加者数は2,000人を超えた。名実ともに、全国92赤十字病院で働く52,000人の職員および血液

表1. 東日本大震災に対する海外の赤十字・赤新月社からの救援金

a.

海外の赤十字・赤新月社	救援金（千円）
アメリカ赤十字社	23,096,375
台湾赤十字組織	7,027,361
カナダ赤十字社	4,027,777
ドイツ赤十字社	3,335,438
大韓赤十字社	2,977,101
中国（中国紅十字会・香港支部・マカオ支部）	2,617,411
オーストラリア赤十字社	2,180,589
スイス赤十字社	1,999,211
フランス赤十字社	1,850,669
イギリス赤十字社	1,834,380

b.

海外の赤十字・赤新月社	救援金（千円）
バングラデシュ赤新月社	8,681
アルワード・ビン・タラール財団	8,376
パキスタン赤新月社	8,341
ミクロネシア赤十字社	8,224
ルワンダ赤十字社	8,184
朝鮮赤十字会	8,090
イラン赤新月社	7,653
ウクライナ赤十字社	7,100
アフガニスタン赤新月社	4,879
ミャンマー赤十字社	4,309
グルジア赤十字社	4,032
ネパール赤十字社	3,580
ベラルーシ赤十字社	3,481
エストニア赤十字社	3,303
エルサルバドル赤十字社	3,258

事業所の知識と経験を交換し、赤十字活動とともにを行う情熱を共有する場となっている。この医学会で、第50回記念として、「日本赤十字社医学会の50年を紐解く」との題目で理事長講演を行った。本稿はその講演をもとにしている。

日赤医学会誕生については、『日本赤十字社社史稿』第7巻に次のような記事が残っている。

“日本赤十字社では全国に100を越える医療施設を経営しており、それらの施設に勤務する医師、歯科医師及び薬剤師の数は、すでに、2,100名余の多きに達しているにもかかわらず、これらの職員が一堂に会し、その持てる知識と技術を相互に交換し、新しい医学並びに薬学を修得する機会が未だになく、関係者の間では、前々から赤十字医学会の設置を希望する声があった。日本赤十字社としてもその必要性を認め、日本赤十字社医学会を結成することになり、その第1回総会が1964（昭和39）年11月21日、東京麹町の東條会館で開かれた。会長は日本赤十字社中央病院長谷川敏雄であった”。

ちなみに他の公的病院グループの医学会は、恩賜財団済生会の済生学会は1948（昭和23）年に第1回が開かれ、本年で67回を迎えてる。厚生連グループの農村医学会は1951（昭和26）年に発足し、旧国立病院（現国立病院機構）の国立病院学会は1946（昭和21）年に発足している。日赤病院グループは1891（明治24）年の日赤中央病院の完成から124年経っており、1945（昭和20）年当時にすでに60以上の病院を有していたにもかかわらず、ほかの病院グループに比べ、医学会の発足は10年以上後れをとった。この原因は、当時はまだ日赤病院グループの一体感が未熟であったためではないかと推察している。

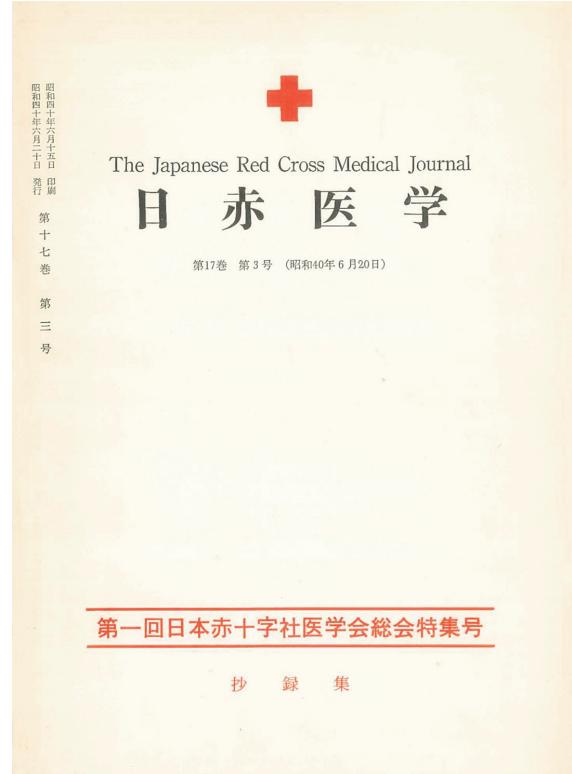


図2. 第1回日本赤十字社医学会総会プログラム抄録集の表紙

b. 第1回の日本赤十字社医学会

第1回の日赤医学会に話を戻すと、図2は、本社図書室に保存してある第1回日赤医学会のプログラム・抄録集の表紙である。参加施設は、北は旭川赤十字病院から南は長崎原爆病院まで37施設にのぼり（表2）、50演題が発表された。演題は10群に類別されている（表3）。胃癌、糖尿病などの演題が多く、血液疾患・輸血についての演題が多いのも、当時から日赤が献血および血液供給事業を行っていたことによるものであ

表2. 第1回日赤医学会総会：演題発表参加施設一覧
(施設別)

1. 日赤中央	8. 足利日赤
日赤中央薬剤部	9. 前橋日赤
日赤中央第2外科	10. 小川日赤
日赤中央歯科	小川日赤第2外科
日赤中央内科	11. 大宮日赤小児科
日赤本部産院	12. 成田日赤内科
日赤中央整形外科	成田日赤外科
2. 旭川日赤皮膚科	13. 富山日赤外科
3. 伊達日赤整形外科	14. 大森日赤胃腸科
伊達日赤内科	大森日赤外科
4. 盛岡日赤産婦人科	大森日赤内科
盛岡日赤第2内科	大森日赤第1内科
5. 仙台日赤第2内科	15. 葛飾日赤産院
6. 秋田日赤外科	16. 秦野日赤小児科
秋田日赤内科	17. 諏訪日赤外科
7. 大田原日赤外科	18. 長野日赤外科
大田原日赤内科	19. 高山日赤内科

表3. 第1回日赤医学会総会：一般講演演題群

演題群	演題数
第1群：種々な問題（I）	6
第2群：〃（II）	7
第3群：胃癌に関する問題	7
第4群：血液疾患に関する問題	4
第5群：胃癌以外の悪性腫瘍に関する問題	5
第6群：頭部外科及び一般手術に関する問題	6
第7群：輸血に関する問題	5
第8群：胆囊造影に関する問題	4
第9群：糖尿病に関する問題	5
第10群：災害救護に関する問題	1

ろう。

特別講演として、長崎原爆病院長 横田素一郎氏の「原爆症のその後について」、ならびに東京大学教授 佐野圭司氏の「脳の外傷について」と題する講演があり、その後に大阪赤十字病院 菊池武彦氏の司会により、講師に中央血液銀行所長 村上省三氏ほか2名の

講師を迎えて、「血清肝炎に就いて」をテーマにシンポジウムが行われた（表4）。筆者が母校である東京医科歯科大学の脳神経外科教室に入局したのが1973（昭和48）年であり、生涯の臨床研究を頭部外傷の高次脳機能障害の研究に捧げてきたものとして、入局した年から9年も前の第1回の特別講演として東京大学教授 佐野圭司氏の「脳の外傷について」が選ばれたことは感慨深いものがある。

その後日赤医学会総会は北海道、東北、関東、中部、関西、中四国、九州の7ブロックが持ち回りで主催し、各ブロックで担当病院を決め、ブロック内の全病院が協力して年1回開催されている。第2回：大阪赤十字病院、第3回：福岡赤十字病院、第4回：名古屋第一病院、第5回：京都第2病院、第6回：武藏野赤十字病院、第7回：広島赤十字病院、第8回：大宮赤十字病院、第9回：富山赤十字病院、第10回：浜松赤十字病院と文字どおり全国に展開する赤十字病院の力を示すように、各地方の中核となる病院が主催して本医学会が開催してきた（表5）。

総会の企画は担当病院に一任されており、近年では毎回メインテーマを掲げて、要望演題、シンポジウムを中心に、一般演題口演、ポスターセッションなどが組まれている。毎年主催病院が全国持ち回りの形で継続してきた。

c. 特別講演の歴史

各総会ごとに特別講演が企画された。その内容は、それぞれの時代における医学会の役割期待、そして社会からの要請を反映した講演が行われてきた。

第2回以降の特別講演は、第2回「新しい血液型と輸血」、「ウィルス研究の最近の進歩」、第3回「心臓外科」、「胃がんの早期診断」、第4回「無菌飼育実験法と臨床」、第5回「東南アジアのウィルス病について」、第7回「スモンについて」、第8回「特殊血液に

表4. 第1回日赤医学会総会：特別講演およびシンポジウム

特別講演	(長崎原爆病院長) 横田素一郎 1—(131) (東京大学脳神経外科教授) 佐野圭司 12—(142)	
シンポジウム		
血清肝炎に就て	(大阪赤十字病院長) 菊池武彦 21—(151)	
司会	(日本赤十字社中央血液銀行所長) 村上省三 21—(151)	
講師	(福岡赤十字病院外科部長) 鎧塚登喜郎 22—(152)	
1. 血清肝炎—予防	(名古屋大学教授・名古屋第1赤十字病院中央検査部病理主任) 岸本英正 28—(158)	
2. 血清肝炎について		
3. 病理解剖バイオプジーより見た肝炎特に血清肝炎		
発言者		
血清肝炎の予防と治療	(名古屋第1赤十字病院第3外科部長) 山口恒夫 29—(159)	
肺切除術後、肝性昏睡を伴った劇症肝炎の1剖検例	(大阪阿武山赤十字病院) 高田範男 29—(159)	

表5. 日赤医学会の開催病院

会名	会長名	会名	会長名	会名	会長名
第1回	中央病院長	第18回	石巻赤十字病院長	第35回	京都第二赤十字病院
2回	大阪赤十字病院長	19回	名古屋第二赤十字病院長	36回	福岡赤十字病院長
3回	福岡赤十字病院長	20回	高松赤十字病院長	37回	旭川赤十字病院長
4回	名古屋第一赤十字病院長	21回	大阪赤十字病院長	38回	横浜赤十字病院長
5回	京都第二赤十字病院長	22回	長崎原爆病院長	39回	秋田赤十字病院長
6回	武藏野赤十字病院長	23回	浦河赤十字病院長	40回	長野赤十字病院長
7回	広島赤十字病院長	24回	足利赤十字病院長	41回	松江赤十字病院長
8回	大宮赤十字病院長	25回	秋田赤十字病院長	42回	高槻赤十字病院長
9回	富山赤十字病院長	26回	福井赤十字病院長	43回	大分赤十字病院長
10回	浜松赤十字病院長	27回	広島赤十字・原爆病院長	44回	釧路赤十字病院長
11回	石巻赤十字病院長	28回	大津赤十字病院長	45回	前橋赤十字病院長
12回	名古屋第一赤十字病院長	29回	熊本赤十字病院長	46回	石巻赤十字病院長
13回	小松島赤十字病院長	30回	北見赤十字病院長	47回	福井赤十字病院長
14回	京都第一赤十字病院長	31回	静岡赤十字病院長	48回	高松赤十字病院長
15回	福岡赤十字病院長	32回	石巻赤十字病院長	49回	和歌山赤十字病院長
16回	旭川赤十字病院長	33回	名古屋第一赤十字病院長	50回	熊本赤十字病院長
17回	医療センター院長	34回	松山赤十字病院長		

ついて」、第11回「川崎病」(日本赤十字社医療センター小児科部長川崎富作による発見)、「各国の医療事情を観て」、第12回「核医学診断と進歩」、第17回「ウィルス肝炎」と、医学・疾病関連の講演が続いたが、第18回(1982〔昭和57〕年)「医療事故の諸問題」、「赤十字難民救護活動」、第19回「地域医療の将来像」、「医療システムの変革とその方略」などの社会的視野に基づいた講演が選ばれるようになる。

第27回には原爆病院2病院(広島原爆、長崎原爆)を有する赤十字病院グループの特徴である「放射能被曝医療」の講演が行われた。第26回(1990〔平成2〕年)「生きる喜び」永平寺監院上月照宗氏、第31回(1995〔平成7〕年)「出会い」女優藤村志保氏、第33回「サルと人間」、第34回「病牀によく生きる子規」など、文化論の分野の講演が行われるようになり、第38回(2002〔平成14〕年)には本医学会に全職員が参加可能となり、当時副社長であった近衛現社長による「救援活動における我が赤十字の役割」が行なわれた。この講演は1995(平成7)年の阪神淡路大震災での救護活動の総括に基づき、その後の2004(平成16)年の中越地震、2011(平成23)年の東日本大震災での救護活動の礎となった。第46回「人間とは何か—チンパンジー研究から見てきたこと」、第48回「米国医療の光と影」、第49回「多能性幹細胞を用いた糖尿病治療法開発の展望」と時代を反映するテーマであり、2014(平成26)年は元東日本大震災復興構想会議議長五百旗頭真氏による「大震災の時代に生きる」のテーマで講演が行われた。

d. 日本赤十字社医学会総会演題数の推移(図3)

第1回は50演題で始まったが、年々応募演題は増加し、1978(昭和53)年第15回には3倍の171題、1993(平成5)年第30回には366題と第1回に比べて7倍に達した。

e. 多職種が参加する医学会へ

なお、本会の発足当初は“会員は、日赤に勤務する医師、歯科医師及び薬剤師とする”と定められていた。

第30回を過ぎたころから、医学会総会で医療、赤十字活動に関する演題を各職種からも提出し、議論することが必要であるとの意見が多数を占めるようになった。しかし、大規模となる総会を開催することは可能か不安もあり、何回かの試行後、第34回1998(平成10)年には看護師の参加が認められ、2002(平成14)年に正式に会則の改正が行われ、日赤の全職員が本医学会に会員として参加発表できる第38回総会が同年開催された。名実ともに全国赤十字病院・血液事業の職員達による情報共有と意見交換の場となった。

この改正は本医学会の事業目的でもある“赤十字事業に関する知識と技術の向上を図ること”をすすめるうえで重要な改革であった。

参加会員数、発表演題数も年々増加し、特別講演、特別企画、シンポジウム、会長要望演題、ランチョンセミナーなどで幅広い分野に視点がおかれて、また研修医達にも発表の場を設け、発表を促すと同時に赤十字活動の生の声を聞いてもらう機会をつくるなど、日赤医学会の特色を鮮明にした総会が開催してきた。

全職種参加となってから応募演題数は増加を続け、第44回2008(平成20)年以降600題を超えるように



図3. 日赤医学会総会の演題数の推移

なった。医療制度改革が始まり、医療体制の変化が求められ、チーム医療、地域連携、救急救命医療、災害救護、院内電算化、病院の健全経営等々の大きな課題が山積し、一方、国外では世界各地で発生する自然災害、多発する紛争による避難民への救援活動、戦傷病院での医療活動、発展途上国での衛生教育活動などが年々活発化してきた。

日赤医学会総会にもこれらの課題への対応、活動状況などの演題が増加した。とくに、災害救護については、全赤十字病院から救護班が派遣された阪神・淡路大震災後の1995（平成7）年の第31回総会では特別企画「阪神・淡路大震災などにおける赤十字の災害医療と救護活動」を企画し、2004（平成16）年の中越地震後、さらに2011（平成23）年には東日本大震災を中心に、国内外の救援活動を取り上げ、活発な討議が行われ、その討議の結果から新たな国内救護体制整備に向けた改革が始まったことも特筆に値する。

f. メインテーマ

近年、各日赤医学会にはメインテーマが掲げられてきた。このメインテーマはその年の日赤医学会総会を主催した病院の“思い”が込められているものであり、その一部を紹介する。

1999（平成11）年度第34回総会ではじめてメインテーマ「赤十字・信頼の医療」が掲げられた。2000（平成12）年度第35回総会では「21世紀へ、赤十字医療の発展を目指して」、2003（平成15）年度第39回総会では「愛と信頼の赤十字医療をかんがえる—IT社会でのチャレンジ」、2004（平成16）年度第40回総会では「地域と共に優しく安全な医療を—激動する社会の中で赤十字は今」と続いた。2011（平成23）

年第47回総会では「赤十字の明日を育てる—健康長寿の日本の中で」、2012（平成24）年第48回「すべては地域と共に—今こそ赤十字医療の力を」、2013（平成25）年度第49回総会では「今まさに赤十字の医療が求められている！—紀ノ国から未来に向けて」、そして2014（平成26）年の第50回総会では「原点を見つめ、世界に飛翔—赤十字の果たすべき使命」である。日赤の発祥の地であり、また国際救援に力を注ぐまことに熊本らしいテーマであった。

年々多職種の演題が増え、2013（平成25）年の和歌山での第49回本医学会では、総演題数809題のうち医師49%、看護師17%、コメディカル17%、事務部12%、薬剤部5%と広い範囲の職種から演題が発表されている（図4）。医師以外の職種がこれほど熱心に本医学会に発表していることは、各病院における職種間の協力のもとチーム医療が大きく推進していることの現れである。

2. 2014年第50回日赤医学会総会の紹介

シンポジウム①では「災害の時代に人々の命を守るには？—赤十字はいかに協働すべきか」とのタイトルで、赤十字病院や自衛隊の代表による南海トラフ巨大地震を視野に入れたシンポジウムが行われた。シンポジウム②では「臨床指標を用いた医療の質改善の取り組み—最良の医療を目指して」のタイトルのもと、矢野真日赤事業局技監の基調講演をもとに各日赤病院の取り組みが紹介された。なお矢野真技監（本学医27）は武藏野赤十字病院呼吸器外科部長・院長補佐として筆者が院長の時代に武藏野赤十字病院の運営にあたっていたが、筆者が日本赤十字社本社に異動する際

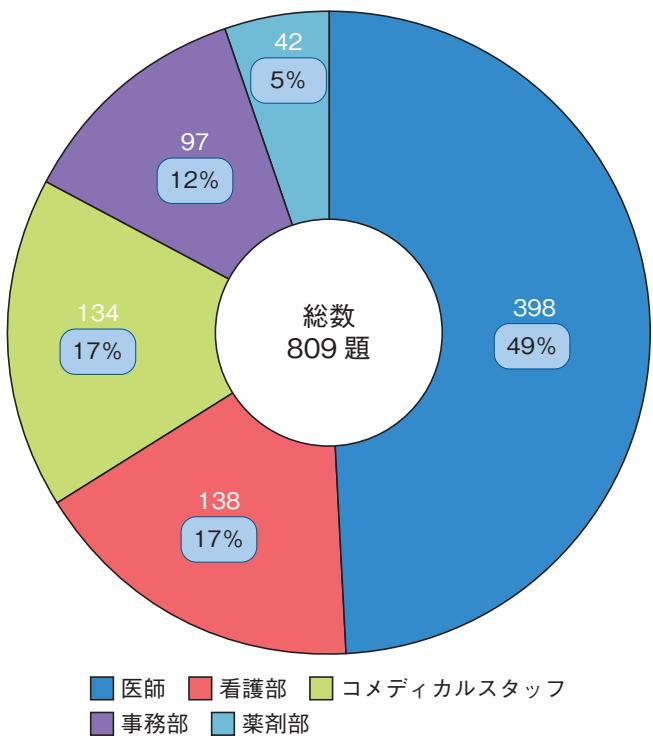


図4. 第49回日赤医学会総会の職種別演題数

に片腕として本社技監に就任していただいた。武藏野赤十字病院時代から取り組んできた医療安全および医療の質の改善および病院の経営企画部門の育成を全国日赤病院に広げる取り組みを担ってくれている。

要望演題では、①鏡視下手術の現状と展望、②脳卒中医療の現状、③総合診療部門、④産婦人科連絡協議会、⑤整形外科を取り巻く諸問題、⑥戦傷外科であり、

先進的取り組みを行っている診療科同士の連携を強化する機会となった。また、戦傷外科は赤十字ならではのセッションである。発表された演題を部門別に分類し、上位40部門とその演題数を示した（表6）。

全国92の日赤病院の活動目標は、①地域医療、②救急・僻地医療、③国内救護活動、④国際赤十字活動、⑤看護師養成である。この5領域を踏まえて活動しており、医学会の演題もこれを反映している。もっとも演題数が多かった部門は医療安全部門であった。その演題数68題は全演題の7%を占め、過去10年もっとも関心の高い部門であり、病院の姿勢が現れている。国内災害救援救護部門が51題と2番目に多かった。日赤は病院を中心に498班（6,826名）の常備救護班（医師1～2名、看護師3名、主事2名、[薬剤師1名]）がいつでも出動できる体制を維持している。5年前から始めた、2泊3日の集中救護班研修を年4回開催しており、すでに1,600名の研修を終えている。各救護班要員は消防、警察、自衛隊はもとより、最近では米軍も参加する大規模な災害訓練を繰り返している。これらの活動の現状と問題点を積極的に本医学会で発表、討論している。また、赤十字の特徴である海外救援救護活動も活発であり、今回14題の発表があった。日赤が整備する海外救援活動体制は、大規模病院から5病院が海外救援活動の拠点病院に指定されており、これらの病院を中心に海外で活動できる医療スタッフを養成している。海外救援救護活動に参加する資格は国際赤十字基準である高い英語力（TOEIC730点以

表6. 第50回日赤医学会総会：部門別演題数上位40

部 門	演題数	部 門	演題数
医療安全	68	整形外科	18
国内救援救護、災害救護	51	ヘルスプロモーション	16
看護教育	44	神経内科	16
看護管理	38	国外救援救護活動	14
病院運営（経営企画）	36	臓器移植	14
臨床工学部門	33	産婦人科	11
チーム医療	33	がん診療	11
検査部門	32	患者サービス	10
退院調整、退院支援	31	健診部門	10
放射線、技術部門	30	医療情報	8
薬剤部門	30	消化器内科、呼吸器内科、腎臓内科	8
リハビリテーション科	29	麻酔科	8
慢性期看護	29	鏡視下手術の現状と展望（要望演題）	8
栄養、給食	27	リウマチ科、膠原病内科、アレルギー	8
地域医療、僻地医療	27	病院管理、託児所、警察OB	8
人材育成、看護、全職員	24	人事管理	7
急性期看護	23	歯科、歯科口腔外科	7
外科（消化管）	22	外科（乳腺、内分泌）	7
脳神経外科	20	心臓血管外科	7
救急部門	20	外科（肝、胆、脾）	7

表7. 海外救援救護派遣実績（2004～2013年）

	職種派遣数 (%)							計
	医 師	看護職	事務管理職	技術職	薬剤師	放射線技師・理学療法士	臨床心理士	
拠点病院(5)	94 (77.0)	150 (55.4)	49 (86.0)	26 (100.0)	11 (61.1)	10 (76.9)	0 (0.0)	340 (66.9)
非拠点病院(43)	28 (23.0)	121 (44.6)	8 (14.0)	0 (0.0)	7 (38.9)	3 (23.1)	1 (100.0)	168 (33.1)

上)と専門研修履修の高いハードルが課せられているにもかかわらず、日赤病院職員の意欲により500名を超える有資格者を各病院は養成している。派遣先はアフリカ、中東、アジア、中南米と全世界26カ国に及び、過去10年間に508名の医療スタッフを派遣している。派遣元病院は拠点病院ばかりでなく、100床未満の小規模病院からも長期では半年間の派遣も行っている。派遣した職種は医師、看護師が主体ではあるが、事務職、技術職、薬剤師、放射線技師、理学療法士、臨床心理士と多彩な職種である(表7)。

次いで演題の多い部門は看護部門である。日赤病院の看護部門は意欲的であり、看護教育(44題)、看護管理(38題)、退院調整・支援(31題)、慢性看護(29題)、急性看護(23題)、人材育成(24題)など、合わせると189題と全演題の20%を占めていた。とくに看護教育、人材育成では歴史と実績を誇っており、看護師養成は1890(明治23)年から開始し、現在6看護大学と17看護専門学校を擁し、毎年1,300名の看護師を世に送り出している。幹部看護師養成にも力を入れており、100年の歴史をもつ幹部看護師養成所(現幹部看護師研修センター)で養成した幹部看護師は、日赤病院はもとより多くの大学病院においても看護部長などの要職を務めてきた。現東京医科歯科大学医学部附属病院看護部長の川崎つま子氏も足利赤十字病院看護部長から赴任されている。薬剤部門(30題)、臨床工学部門(33題)、検査部門(32題)、放射線技術部門(30題)、リハビリテーション部門(29題)、栄養給食部門(27題)、薬剤部門とコメディカル部門も積極的に発表している。特筆すべきは病院運営(経営企画)部門である。36題発表されたが、いずれも病院事務職を中心とした経営企画部門の発表であり、病院の経営近代化に向けて多くの病院の事務職が経営企画に取り組んでいることがみてとれる。地域医療や僻地医療支援関連で27の演題が発表された。日赤病院では僻地医療拠点病院に15病院が指定されており、日赤病院グループとして僻地医療を支えている。僻地にある病院の医師・看護師不足は深刻で、ほかの日赤病院グループがそれらの病院支援のために医師や看護師を派遣している。医師は2013(平成25)年度16病

院が55名を、2014(平成26)年度23病院が131名を派遣し、看護師は2013(平成25)年度14病院から41名を、2014(平成26)年度31病院から60名を派遣している。

救急医療部門は20題であった。日赤病院グループがもっとも得意とする部門の一つであり、34病院(37%)が救命救急センター(高度救命救急センター5病院)の指定を受けている。日赤病院がもっとも力を入れている部門の一つである。

43病院(47%)が周産期母子医療センター、37病院(40%)ががん拠点病院に指定されており(表8)、これらの分野でも演題は多く討論も活発である。表9は厚生労働省が各医療機関に届け出を課している難易度の高い手術24項目についての手術件数を示したものである(各医療機関から各地の厚生局に届け出のあった2012[平成24]年1~12月の手術件数)。大学付属病院も含めた手術件数上位40病院のリストから赤十字病院が複数該当する手術名を抽出した。

肝がんに対する手術およびラジオ波焼灼術治療や脳動脈瘤手術、心筋焼灼術、大腸がん手術などの分野ではわが国トップレベルの病院が多い。本医学会総会でも、これらの分野で多くの発表がなされていた。ダビンチのセッションではすでに10を超える病院に導入されており、医師ばかりでなく、看護師、臨床工学技士などからもその導入と運営に関する多くの演題が同一セッションで発表され活発な質疑応答が会場の多職種からなされた。看護師、コメディカル、事務職員からの発表は、病院運営の日常にかかるさまざまな問題を取り上げている。異彩を放つのは「診療現場における用具の工夫作品展」である。病院の職員が創意工夫して作製したさまざまな用具が展示され、その場でのディスカッションからそれらの用具がさらに進化をとげ、製品化されて市場に出たものも少なくない。本医学会の演題を俯瞰すると病院全体の機能がみえる。まさに本医学会がチーム医療の殿堂となっているとの印象を強くした。

血液事業部も5演題発表しており、日赤組織が幅広く参加する学会であることがわかる。

日赤病院グループは初期研修医教育に力を入れてお

表8. 公的病院における病院機能（2014年度）

	日 赤	済生会	厚生連	全 国
病院数	92	79	111	8,553
病床数	37,239	22,406	34,971	1,575,990
平均病床数	405	284	315	1,843
救命救急センター数	34 (37.0%)	8 (10.1%)	9 (8.1%)	261 (3.1%)
がん拠点病院	37 (40.2%)	19 (24.1%)	25 (22.5%)	397 (4.6%)
周産期母子医療センター	43 (46.7%)	13 (16.5%)	17 (15.3%)	388 (4.5%)
地域医療支援病院	52 (56.5%)	26 (32.9%)	10 (9.0%)	423 (4.9%)
DPC 病院数	67 (72.8%)	53 (67.0%)	63 (56.8%)	1,496 (17.5%)
DPC II群病院数	14 (15.2%)	4 (5.1%)	6 (5.4%)	90 (1.1%)
僻地医療拠点病院	15 (16.3%)	8 (10.1%)	23 (20.7%)	281 (3.2%)

注：() 内の値は各団体の病院数比。

表9. 手術例数全国ランキング 2012：難易度の高い手術 24 項目別手術数の全国上位 40 以内の日赤病院

全国順位	手術内容	日赤病院	手術数
2	脳動脈瘤開頭術	旭川赤十字病院	218
39		伊勢赤十字病院	74
10	脳血管内治療	武蔵野赤十字病院	101
39		京都第二赤十字病院	40
7	心筋焼灼術	さいたま赤十字病院	527
15		武蔵野赤十字病院	345
20		横浜市立みなと赤十字病院	324
34		名古屋第二赤十字病院	284
19	肝胆脾がん手術	日本赤十字社医療センター	163
38		姫路赤十字病院	130
5	肝がんラジオ波焼灼術	大阪赤十字病院	263
6		松山赤十字病院	255
8		武蔵野赤十字病院	222
34		日本赤十字社和歌山医療センター	111
39		大森赤十字病院	106
25	大腸がん手術	大阪赤十字病院	228
40		名古屋第二赤十字病院	209
27	大腸がん内視鏡治療	大阪赤十字病院	148
34		さいたま赤十字病院	132
38		京都第二赤十字病院	127
24	膀胱がん手術	大阪赤十字病院	182
25		大津赤十字病院	180
6	鼓室形成術	大阪赤十字病院	227
34		京都第一赤十字病院	95
5	人口関節置換術・膝関節	大阪赤十字病院	372
18		さいたま赤十字病院	251

注：厚生労働省が各医療機関に届け出を課している難易度の高い手術 24 項目についての手術件数を示したものである（各医療機関から各地の厚生局に届け出のあった 2012 年 1～12 月の手術件数）。

り、初期研修数は毎年増加している。その数は2014(平成26)年度には858名に達している。毎年の日赤医学会総会では初期研修医のためのセッションにも力を入れており、2014(平成26)の日赤医学会では「総合診療医ドクターCROSS(研修医症例検討会)」のセッションを設け、全国の日赤病院の初期研修医達が症例をもち寄り、総合診療のエクスパートによる司会で症例検討会を行った。会場は立ち見が出るほどで、その後の研修医同士の懇親会も大いに盛り上がったと聞く。

III. 日赤病院で行われたはじめて成功した治療法・新たな疾患の発見

本医学会総会で行った理事長講演の際、第50回を記念する講演であったので、日赤病院としてわが国ではじめての診断・治療に貢献した事例を調べてみた。その代表例は下記のとおりである。

1) 明治時代、ツツガムシが野ネズミの耳に寄生する赤虫であることを発見した林直助や英国人医学博士Palmなどを擁し、野口英世を迎えての講演も行うなど、明治、大正、昭和と地域医療の中核であった(長岡赤十字病院)。

2) 1903(明治36)年、江口襄院長は、日本人の手によるはじめての肺膿瘍の肺切開術の成功例を報告と大きく記載されており、江口院長は日本人として最初に肺切開術に成功した(伊勢赤十字病院)。

3) 1916(大正5)年、第5代院長原來復先生(1915[大正4]~1922[大正11]年勤務)が1916(大正5)年、医事新報954号巻頭に、わが国ではじめて血液型研究を発表したとの記載あり(長野赤十字病院)。

4) 1919(大正8)年、沖田秀秋薬剤師「日本薬草採取栽培及利用法」、「薬用動物製造学」著者。第一次大戦で輸入薬品が欠乏したため、局方の薬用植物を記載し、とくにその栽培法を詳述。氷のうつり具の新案特許をもっていた(鳥取赤十字病院)。

5) 1952(昭和27)年、Rh血液型不適合に起因する新生児赤芽球症に対して本邦ではじめて新生児交換輸血成功。秋田赤十字病院産婦人科副部長真田広行(秋田赤十字病院)。

6) 1955(昭和30)年7~9月にわたって発生した“森永ヒ素ミルク中毒事件”。当時の記録によれば、中国・四国地方に発生した原因不明の“皮膚症状、肝障害、貧血などを呈する小児の症候群”について、当院の小児科医がいち早くその特異性に気づいて原因究明にあたり、岡山大学医学部と共同でその原因が「森永ドライミルク」の中に含まれたヒ素による中毒と解明した。そして当時の厚生大臣から、当院の小児科に対

し感謝状が贈られた(岡山赤十字病院)。

7) 1961(昭和36)年、小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群(川崎病)報告。日本赤十字社医療センター小児科部長川崎富作(日本赤十字社医療センター)。

8) 1966(昭和41)年、9月に新生児センターを設置しており、当時新生児を専門に治療するセンターは全国的にも先駆的なものであった(姫路赤十字病院)。

9) 1983(昭和59)年、慢性維持透析患者に二次性副甲状腺機能亢進症に伴う線維性骨炎に加え、アルミニウム蓄積に伴う骨軟化症、無成形骨の組織学的診断、deferoxamine治療効果をはじめて報告(京都第1赤十字病院)。

10) 1990(平成2)年、整形外科:山崎隆志。黄色勒帯浮上術(脊柱管狭窄症に対する黄色勒帯を温存する除圧術)[武藏野赤十字病院]。

11) 1990年、消化器科:泉並木。肝がんに対する腹腔鏡下マイクロ波凝固術(武藏野赤十字病院)。

12) 1990年、脳神経外科:松島善治。EDAS(もやもや病に対する血行再建術)[武藏野赤十字病院]。

上記は渉獣した一部ではあるが、多忙な臨床の中で、上記のような新たな疾患の発見や新たな治療法、手術法の開発を行う医師達を輩出していることが日赤病院のもう一つの特徴である。

IV. おわりに

日赤は、ヒューマニズム(人道)の実践を目的に、博愛、平等、奉仕、公平の理念のもと、国内外の社会活動を行ってきている。国内外の災害救護をはじめとして、市民への救護法や家庭看護法の講習、小中高等学校における人道の理念の普及、そしてわが国の献血～血液の供給までを一手に引き受けている。その中で全国92の日赤病院は、①地域医療、②救急・僻地医療、③国内救護活動、④国際赤十字活動、⑤看護師養成を活動目標として、公的病院としての役割をはたしてきた。

日赤医学会は全職種の職員が参加して、上記の行動目標に従って活動しており、その成果を発表し意見交換を行う場として、そして、その意見交換から新たな取り組みを生み出す場として、きわめて有意義な学会である。

文 献

- 1) 日赤医学17(3), 1965.
- 2) 日赤医学64(2), 2013.
- 3) 日赤医学65(1), 2013.

- 4) 日赤医学 **66** (1), 2014.
- 5) 日赤医学 **65** (2), 2014.
- 6) 日本赤十字社：赤十字のしくみと活動，平成27年度版，日本赤十字社，東京，2015.
- 7) 日本赤十字社：Annual Report 2014–2015 (平成26年度日本赤十字社業務報告書)，日本赤十字社，東京.

A Half Century On ; The Japanese Red Cross Medical Society

Hiroki Tomita, MD, PhD

Executive Director General
Operations Sector, Japanese Red Cross Society

Summary

The Japanese Red Cross Society has engaged in both domestic and international social activities for the purpose of practicing humanity, based on its seven principles, namely Humanity, Impartiality, Neutrality, Independence, Voluntary Service, Unity, and Universality. Its wide range of activities includes not only the domestic and international disaster relief, but also the trainings of First Aid and Health Life Course for the general public, the dissemination of the principle of humanity to the students in primary, junior high, and high schools, and blood services from the donor recruitment to the delivery of blood products to medical facilities. Among those activities, its medical services, which consist of 92 hospitals, have been the largest scale as one of the groups of public hospitals; therefore the Japanese Red Cross Medical Society has played an important role as the academic meeting concerning those medical services. Based on its 50 years history, many subjects reflecting medical activities related to the Red Cross have been presented in the meetings. The fiftieth academic meeting was held last year, and it accommodated 809 subjects of all the occupational categories, with the participation of more than 2,000 people. I expect its further developments as the place of introductions and discussions about the activities of multi occupational categories, as well as sharing information and knowledges.

Key words : Japanese Red Cross, Japanese Red Cross Medical Society,
international activity, domestic activity

下部直腸癌に対する肛門温存手術への取り組み — 内肛門括約筋切除術 (ISR) の手術成績と術後肛門機能

遠藤 健 蓮田病院 大腸肛門外科

要旨：ISR を施行した下部直腸癌 93 例を検討した。男性 69 例、女性 24 例、年齢は 26~86 (平均 61) 歳、進行度は Stage 0 : 3 例、I : 33 例、II : 18 例、III : 29 例、IV : 10 例であった。縫合不全を 10 例 (11%) に認めたが、87 例 (94%) でストマ閉鎖を完了した。ISR 後の予後は無再発生存率 73%、再発率 18% (局所再発率 7.2%) で、なかでも Stage IIIb の再発率は 50% と高率であった。12 例に術前化学放射線治療が施行され、組織学的効果判定では grade 1a : 2 例、1b : 4 例、2 : 6 例で無効例はなく、Stage IV を除く 9 例中 8 例が無再発生存中である。Wexner スコアによるストマ閉鎖後の肛門機能評価では、閉鎖後 1 カ月までは平均 11.6 で、その後 3 カ月で 8.6 に下降し、6 カ月で 4.6 となり、その後は横這いで経過し、男女差と術前照射の有無ではスコアの差を認めなかった。また 6 カ月を経過した時点で、ほぼ全例で “日常生活の制限なし” との回答が得られた。

Key words : 直腸癌、肛門温存手術、内肛門括約筋切除術、括約筋間直腸切除術

I. 緒 言

大腸癌は年々増加の傾向にあり、2020（平成 32）年には癌の罹患数および死亡数ともに 1 位になるとの推計がなされている。その一方で外科的処置が有効な疾患もあり、治癒切除後の 5 年生存率は 81.3% と非常に良好である。大腸癌の約 7 割が S 状結腸～直腸の左側結腸に発生するが、その中で腹膜翻転部より肛門側に主座をおく下部直腸癌に対する外科治療に関しては、その解剖学的特性からほかの大腸癌とは異なる治療概念を必要とする。根治性を追求した側方リンパ節郭清、術後の QOL (quality of life) の向上を目指した自律神経温存、肛門温存などがそれに該当するが、本稿では当科における肛門温存手術への取り組みについて概説したい。

II. 内肛門括約筋切除術

機械吻合 (DST : double stapling technique) の導入により下部直腸癌でも括約筋温存手術（直腸低位前

連絡先：遠藤 健 endo_takeshi@hasuda-hp.or.jp

方切除術、直腸超低位前方切除術）が主流となつたが、現在でも腫瘍の下縁が肛門縁より 5cm 以内の進行癌では直腸切断術 (APR : abdomino-perineal resection) が標準手術とされ、この術式では永久的な人工肛門造設が必須となる。内肛門括約筋切除術 (ISR : intersphincteric resection；括約筋間直腸切除術) は、外肛門括約筋を温存すれば一定の肛門機能が期待できるとの発想から、腹腔内では APR と同等な操作を施行し、肛門操作では外肛門括約筋と内肛門括約筋の間の括約筋間溝を剥離して病巣の完全摘除を目指す術式である。腫瘍の局在により、内肛門括約筋を全切除する total-ISR、歯状線のレベルで切除する partial-ISR、その間で切除する subtotal-ISR、外肛門括約筋の一部を合併切除する partial-ESR に分類される（図 1）。これまで APR の適応とされた症例の約 8 割は ISR により自然肛門温存が可能である。

III. ISR 例の検討

前任の日本赤十字社医療センター大腸肛門外科では、2005 年から下部直腸癌の肛門温存手術として ISR を導入し、2014 年 6 月までに、他の悪性腫瘍 (GIST 5 例、肛門管扁平上皮癌 1 例、膣癌 1 例) を含め 100 例

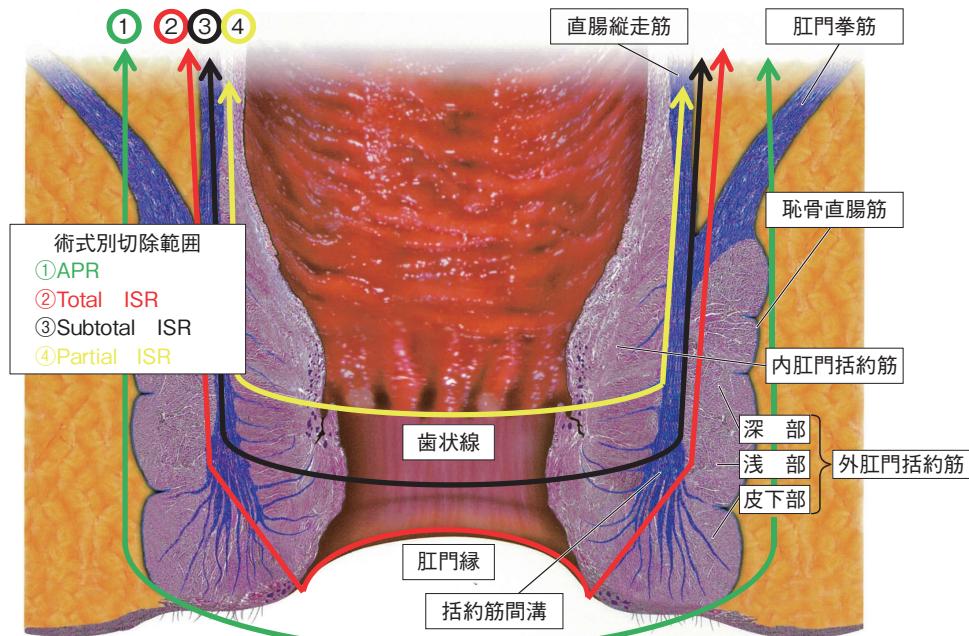


図 1. ISR の切除範囲

を経験した。下部直腸癌 93 例における手術成績と術後肛門機能について臨床病理学的に検討した結果を報告する。

1. 手術適応

腫瘍下縁が肛門縁から 5cm 未満の直腸癌（術前に低分化腺癌と診断された症例は除外）で外肛門括約筋への浸潤がなく、かつ術中所見で超低位前方切除術では DM (distal margin) が 1cm 以上確保できないと判断された症例である。Stage IV でも病勢コントロールが可能と判断された症例では適応としている。

2. 症 例

男性 69 例、女性 24 例である、年齢は最年少が 26 歳、最高齢が 86 歳で、平均年齢は 61 歳であった。手術時間は 216~453 分、平均 313 分であり、術中出血

量は 123~4,430ml、平均 691ml で、術中輸血を要した症例は 9 例 (10%) であった。術中および周術期間連の死亡例はない（表 1）。

3. 手術概要

下腹部正中切開で開腹し、wound retractor で開創する。通常、脾臍部は授動せず下行結腸のみの剥離を行う。左右尿管をテーピングし、S 状結腸授動後に腸管膜を創外に脱転して結腸間膜の血管走行を確認する。左結腸動脈 (LCA) を温存し結腸辺縁動脈を確保しつつ、S 状結腸動脈の S1, 2, 3 を適宜切離する。この際に結腸間膜の脂肪組織を極力、下腸間膜動脈 (IMA) に付着しつつ中枢側の No.252 リンパ節および No.253 リンパ節を郭清し、IMA は LCA の末梢で切離する。側方転移の有無を検索し郭清した後、良好な血流が確認されるもとも肛門よりで結腸を切離し、下腹神経、骨盤神経叢を温存しつつ TME (total mesorectal excision) の層で肛門拳筋付着部まで直腸周囲の剥離をすすめる。肛門操作では腫瘍下縁が歯状線の 2cm 以上口側であれば partial ISR を選択し、2cm 以下であれば適宜 subtotal ISR もしくは total ISR を選択するが、混在する症例が多い（図 2）。partial ESR 施行例は 1 例のみである。ISR 後の再建は 3~0 吸収糸を使用したストレート 1 層の結節縫合による結腸肛門管吻合とし（図 3）、パウチの作成は行っていない。ISR 開始時の 3 例は一時的人工肛門（ストマ）を作成しなかったが、3 例目で縫合不全を経験し、4 例目以降は全例にストマを造設している。当初は右

表 1. 症例の詳細

■手術例
期間：2005 年 10 月~2014 年 6 月
症例数：93 (男 69, 女 24) 例
平均年齢 (歳) : 61 (26~86)
平均手術時間 (分) : 313 (216~453)
術中平均出血量 (ml) : 691 (123~4,430)
■術後合併症
縫合不全 : 10 (11%) 例
吻合部狭窄 : 12 (13%) 例
粘膜脱 : 6 (6%) 例
結腸狭窄 : 1 (1%) 例



a. 摘出直腸固定後（摘出肉眼標本）



c. 切除断端（病理組織像）

I : 内輪筋, O : 外縦筋, IS : 内肛門括約筋

図 2. Stage III例の摘出標本

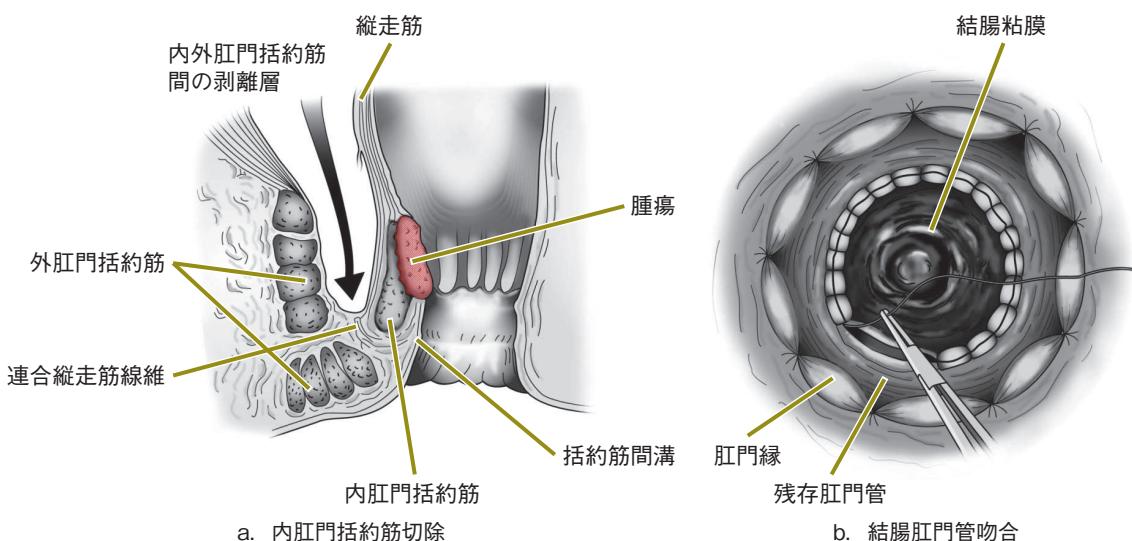


図 3. ISR の剥離層と結腸肛門管吻合

側結腸の loop colostomy であったが、ストマ脱出が頻繁なため現在は loop ileostomy (図 4) を採用している。ストマ閉鎖は合併症がなければ術後 2~3 カ月後に行っている。

3. 術後合併症と対策

縫合不全を 10 例 (11%) に認め、5 例が自然閉鎖、3 例がアロンアルファにて瘻孔閉鎖、2 例が経過観察中である。縫合不全例を含め 12 例 (13%) に吻合部狭窄を認めたが、フィンガーブジーもしくは内視鏡的バルーン拡張術で軽快した。術後粘膜脱 6 例 (6%)

に対しては粘膜切除術により対処した。腸管虚血によると思われる結腸狭窄 1 例はストマ閉鎖後にストマの再造設を余儀なくされた (表 1)。

4. 病理組織学的検討

術後の Stage 別症例数は Stage 0 : 3 例 (3%)、Stage I : 33 例 (36%)、Stage II : 18 例 (19%)、Stage III (IIIa : 19 例、IIIb : 10 例) 29 例 (31%)、Stage IV : 10 例 (11%) で、Stage IV 例のうち 9 例が肝転移例、1 例が腹膜播種例であった (図 5)。

Stage III 例におけるリンパ節転移状況を検索個数と

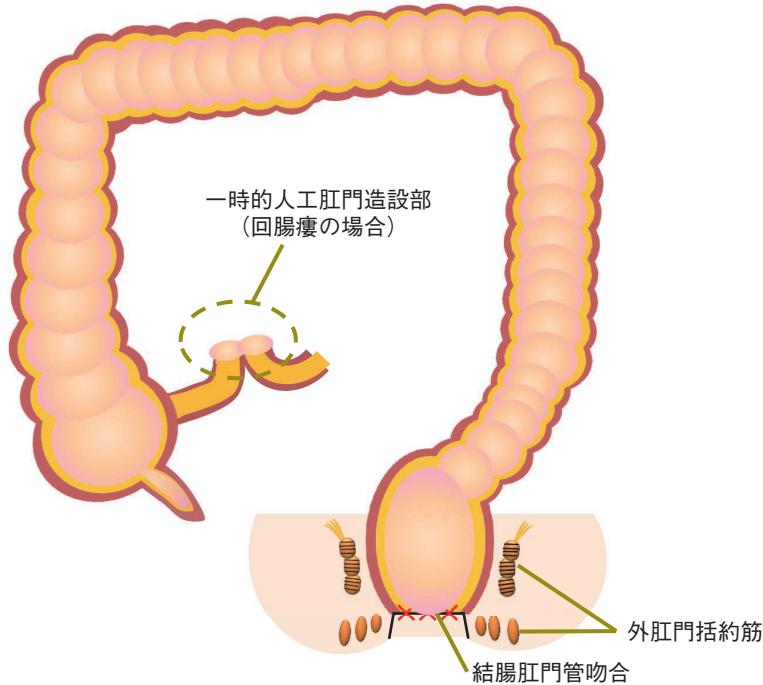


図4. 内肛門括約筋切除術の完成図

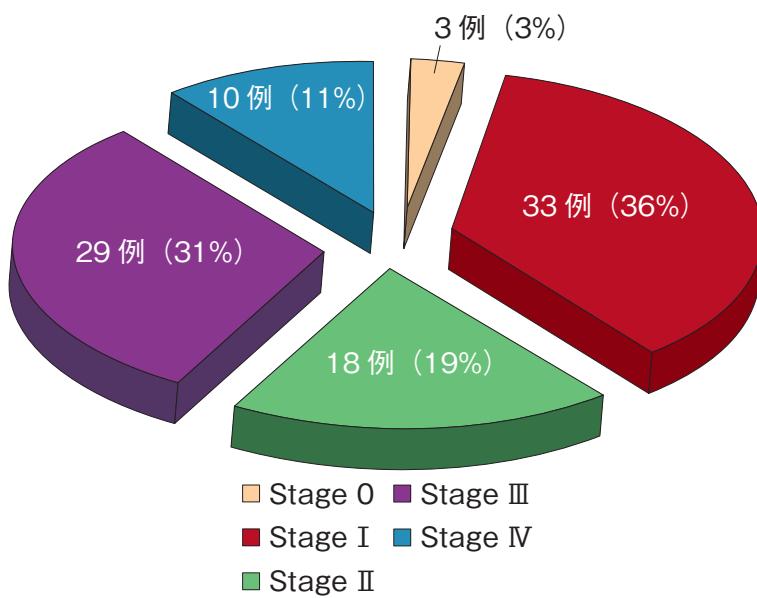


図5. ISR例のStage別頻度

転移個数で検索した結果、リンパ節転移陽性率は No.251 : 55/170 (32%), No.252 : 21/120 (18%), No.253 : 0/21 (0%), No.241 : 19/49 (39%), No.242 : 5/24 (21%), No.263 : 1/3 (33%), No.273 : 0/2 (0%), No.280 : 0/2 (0%), No.283 : 2/2 (100%), No.293 : 2/2 (100%), No.216 : 0/3 (0%) で、中枢側の転移個数としては No.251, No.252, No.241, No.242 の順で多く認められ、No.253 の転移例はなかった（図6）。側方転移が4例（14%）に認められた。

5. 予 後

縫合不全2例、経過観察中に再発をきたした2例およびストマ造設をしなかった2例を除く87例（94%）はISR後、最短42日、最長350日、平均96日でストマ閉鎖を完了したが、前述の結腸狭窄1例、結腸肛門部皮膚瘻を形成した1例の計2例でストマ再造設となつた。肛門機能不全によるストマ再造設例はない。

ISR後の転期は無再発生存が68例（73%）、転移・再発生存が9例（10%）、再発もしくはStageIVの死亡15例（16%）であった。

StageIIIまでの83例中15例（18%）が再発した。

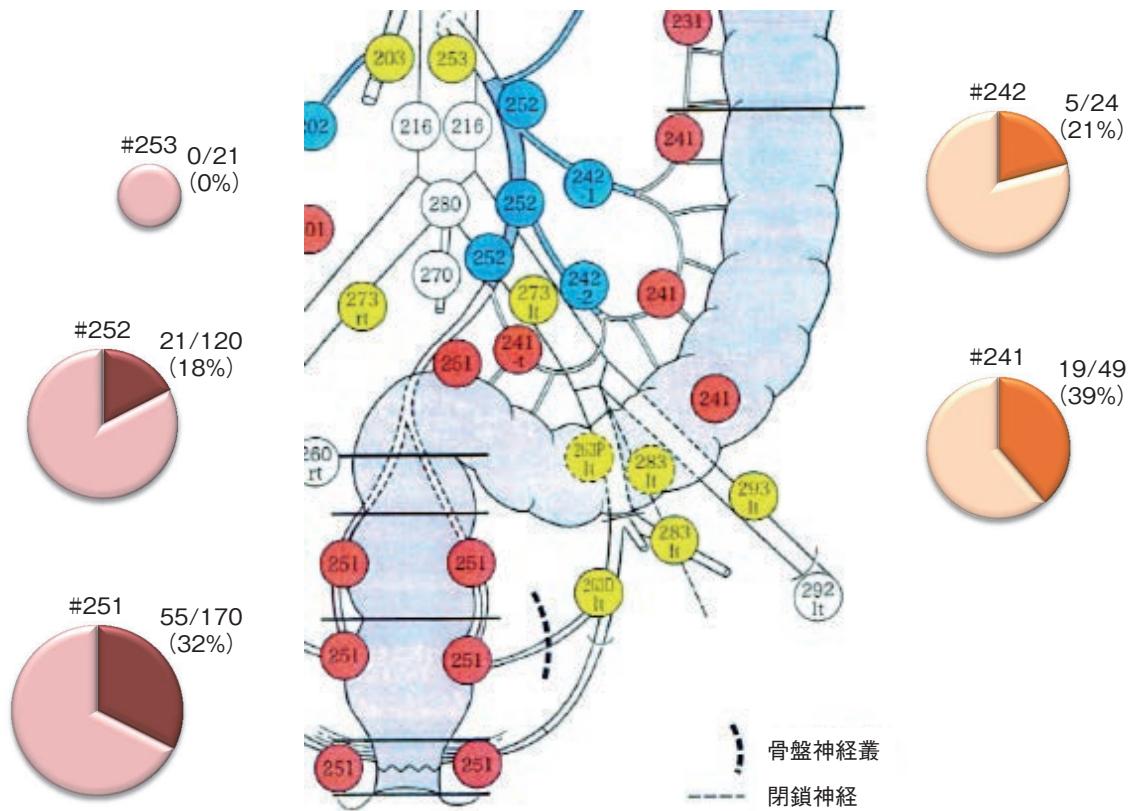


図6. 中枢側リンパ節転移頻度

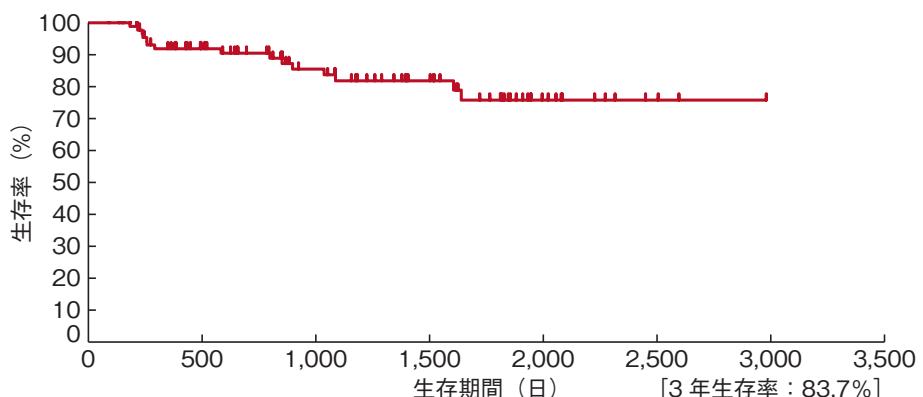


図7. 全 ISR 施行例の Kaplan-Meier 曲線

その内訳は Stage I が 2 例、Stage II が 2 例、Stage III が 11 例（IIIa : 6 例、IIIb : 5 例）で、74% が Stage III の症例で、Stage 別再発率は、Stage I : 6% (2/33)、II : 11% (2/18)、IIIa : 32% (6/19)、IIIb : 50% (5/10) と、IIIb の再発がもっとも高率に認められた。また再発部位は肝転移 7 例、肺転移 7 例、骨盤内 5 例、遠隔リンパ節 4 例（側方 3 例 鼠径 1 例 傍大動脈 1 例 縱隔 1 例）、吻合部再発 1 例で、Stage IIIまでの局所再発率は 7.2% (6/83) であった。

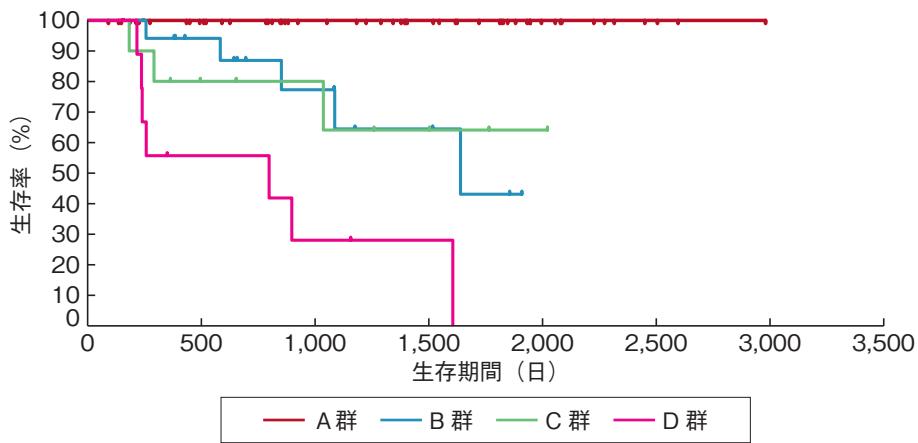
Stage IV の 10 例のうち 7 例が ISR 後最短 237 日、最長 1,608 日、平均 579 日で死亡した。

なお、ISR 手術後の Kaplan-Meier 生存曲線による生存率を、観察期間の中央値が 1,384 日のため、推定

3 年生存率で算出したところ、全体では 83.7%，Stage II 以下で 100%，IIIa で 77.2%，IIIb で 64%，IV で 27.7% であった（図 7、8）。

6. 術前化学放射線治療 (CRT : chemoradiotherapy) 施行例の検討

腫瘍の下縁が歯状線より 2cm 未満で、術前の直腸指診、CT、MRI 所見で壁深達度が A 以深と診断された 9 例に対して 40Gy の照射（外肛門括約筋を照射野外とした全骨盤内照射）と照射日に TS-1（抗悪性腫瘍薬）を 80~120mg/body を投与した後、約 1 カ月後に ISR を施行した。他院にてすでに照射が施行された 3 例を含む対象の 12 例は男性 10 例、女性 2 例で、



A群：Stage II以下，3年生存率：100% C群：Stage IIIb, 3年生存率：64.0%
B群：Stage IIIa, 3年生存率：77.2% D群：Stage IV, 3年生存率：27.7%

図8. Stage 別の Kaplan-Meier 曲線

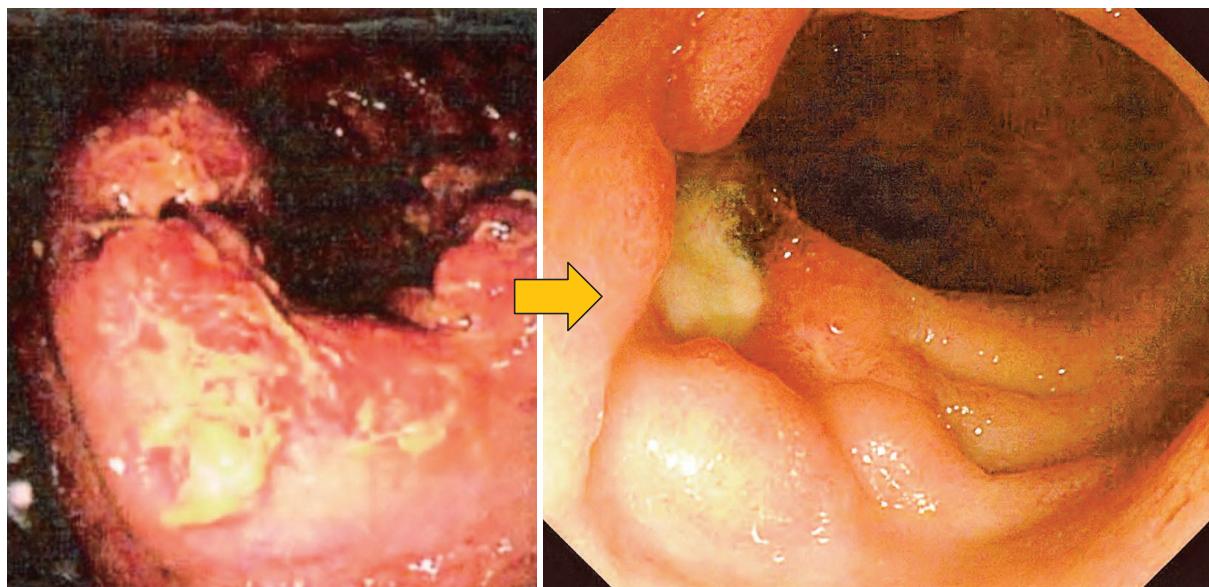


図9. 術前 CRT 例の内視鏡の変化

年齢は34～77歳、平均53歳であった。

術後の組織診断では壁深達度はAIが2例、Aが7例、MPが3例で、11例でPM (proximal margin) 0, DM (distal margin) 0, RM (radial margin) 0が達成されたが、1例がRM1 (剥離面に癌遺残あり)と診断された。進行度はStage Iが3例、Stage IIが5例、Stage IIIが1例、Stage IVが3例であり、薬物放射線治療の組織学的効果判定ではgrade 1aが2例、grade 1bが4例、grade 2が6例で無効例はなかった。

観察期間の短い症例もあるが、8例が無再発生存中で、RM1の症例が術後1年目に骨盤内再発をきたしたもの、直腸切斷術にて組織学的にR0の手術が施行できた。Stage IVの3例は術後237日、240日、258日で病状が悪化し原病死となった。

【術前 CRT 症例の提示】

症例は58歳の男性。2013年10月に、排便異常を主訴に近医を受診し、大腸内視鏡検査により肛門縁より2cmを下端とする下部直腸(Rb)の進行癌と診断された。腫瘍の主座は直腸前壁にあり、CTおよびMRIで腫瘍の前立腺への浸潤が強く疑われ、まずCRTとして50Gyの照射とCapeOX (capecitabineとoxaliplatinによる化学療法) 5コースを施行した後にAPRをすすめられた。

2014年2月中旬、肛門温存を希望して当科を受診した。直腸診ではRbの前壁に可動性の乏しい腫瘍が触知されたが、CRT後の内視鏡(図9)、CT(図10)、MRI(図11)、PET-CT(図12)で腫瘍は著明に縮小し、前立腺への浸潤もないと判断され、また遠隔転移も認められないと判断され、2014年3月中旬にISRを施行

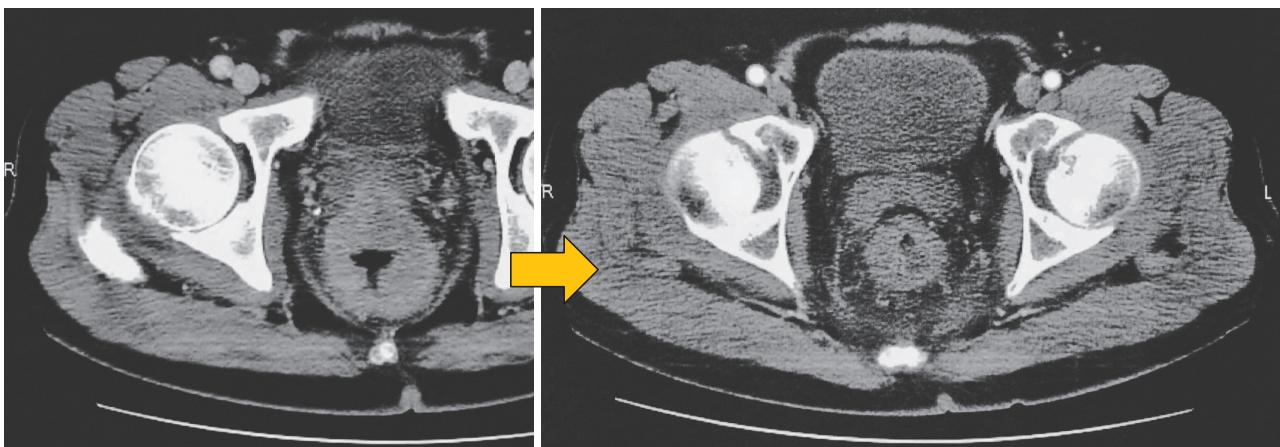


図 10. 術前 CRT 例の CT の変化

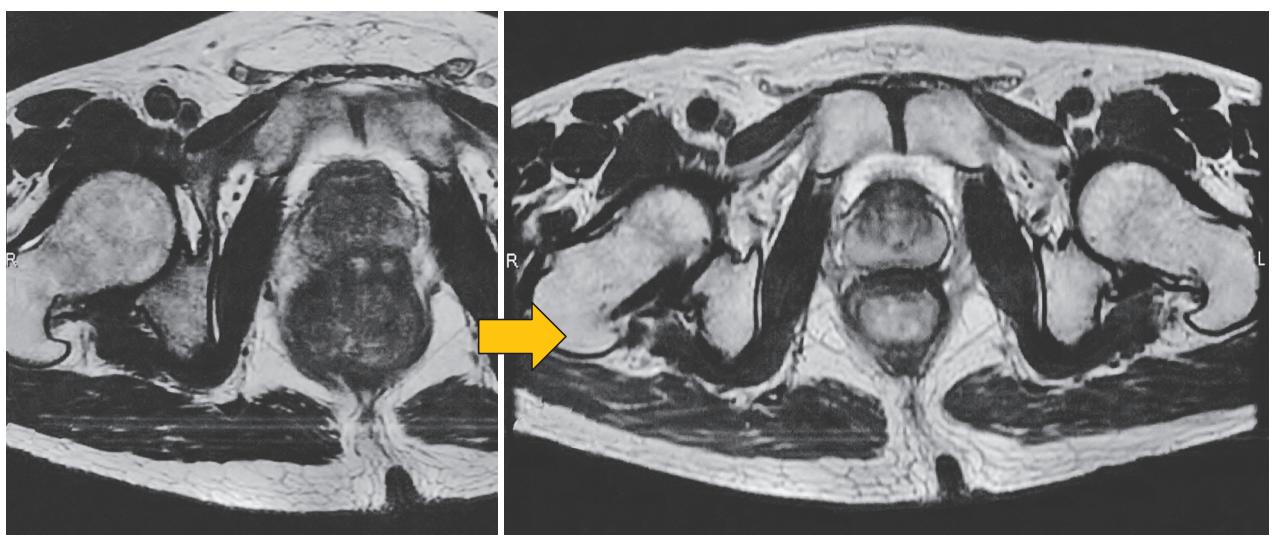


図 11. 術前 CRT 例の MRI の変化

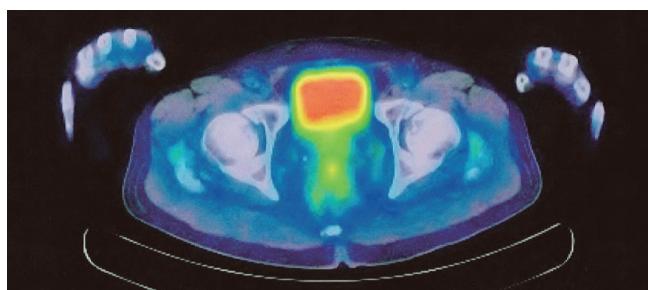


図 12. 術前 CRT 後の PET-CT

した。術後の組織診断は well differentiated tubular adenocarcinoma (tub1), 深達度 : A, リンパ管侵襲 : ly2, 静脈侵襲 : v2, リンパ節転移 : N0 (0/15), 近位断端 : PM0 70mm, 遠位断端 : DM0 20mm, 剥離面 : RM0 5mm, 癌遺残 : R0, 根治度 : Cur A で、薬物治療・放射線治療の効果判定は Grade 2 であった(図 13)。

手術後の経過は良好で 2014 年 5 月下旬にストマ閉

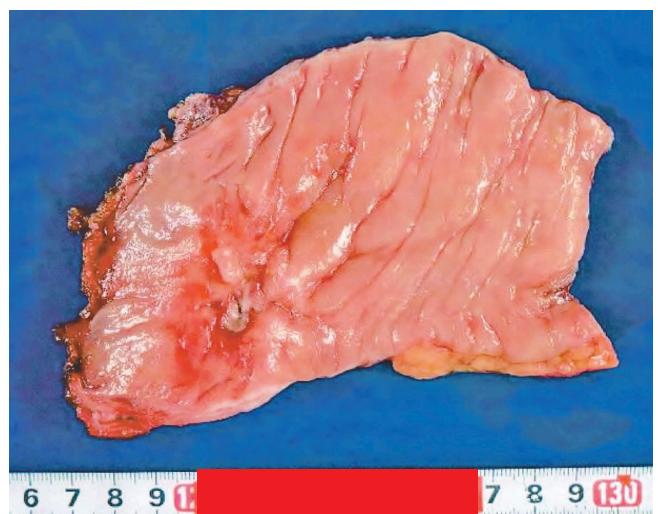


図 13. 術前 CRT 例の摘出肉眼標本
Rb, type3, 50×30×10mm, well diff. adenoca.
a, n0, ly2, v2, stage II (大腸癌取り扱い規約, 7 版)

表2. Wexner スコア

Type of incontinence	Frequency				
	Never	Rarely	Sometimes	Usual	Always
硬い便	0	1	2	3	4
軟便・水様便	0	1	2	3	4
ガス	0	1	2	3	4
パッドの着用	0	1	2	3	4
日常生活の制限	0	1	2	3	4

Never : まったくなし, Rarely : 1~2カ月に1回程度, Sometimes : 1カ月に何度か, Usual : 1週間に何度か, Always : 毎日. 各項目でスコアを加算し, 20点でもっとも機能障害が高度.

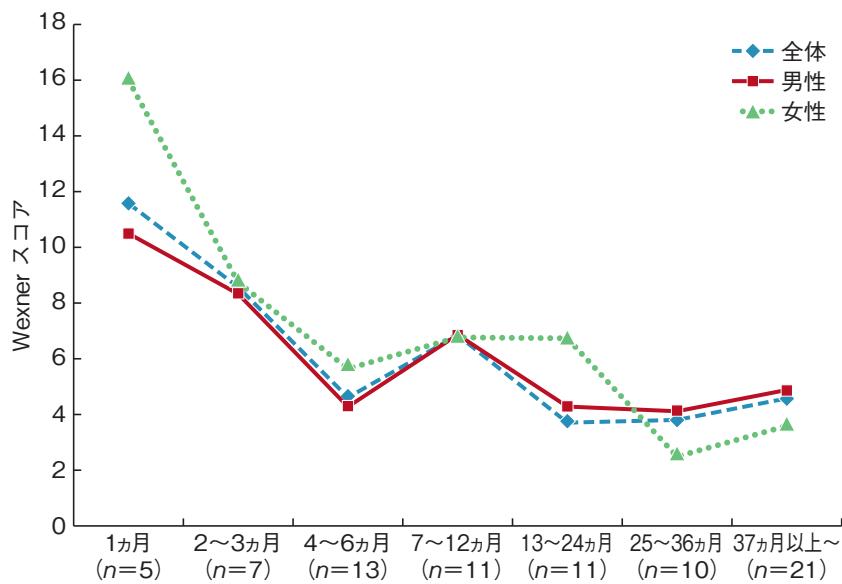


図14. Wexner スコアの経時的变化と男女差

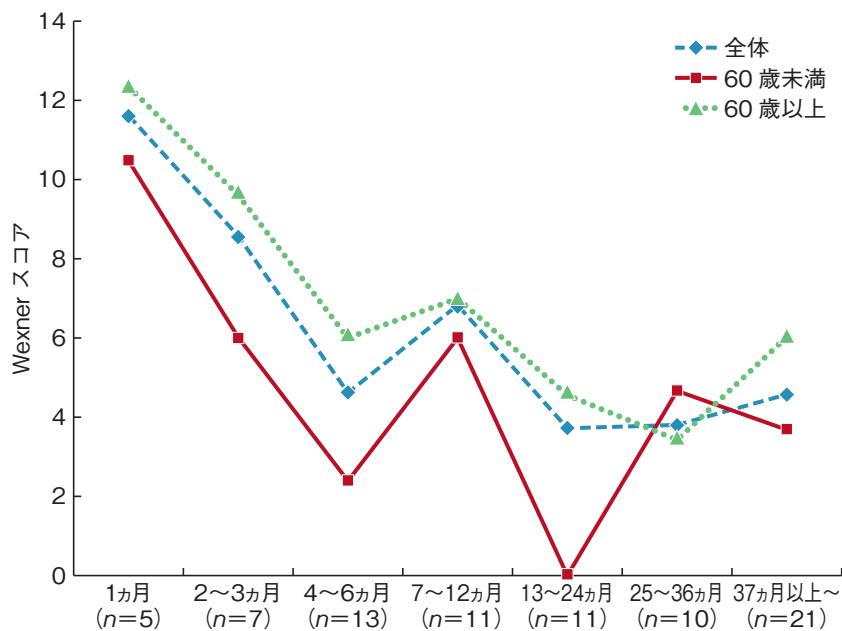


図15. Wexner スコアの経時的变化と年齢

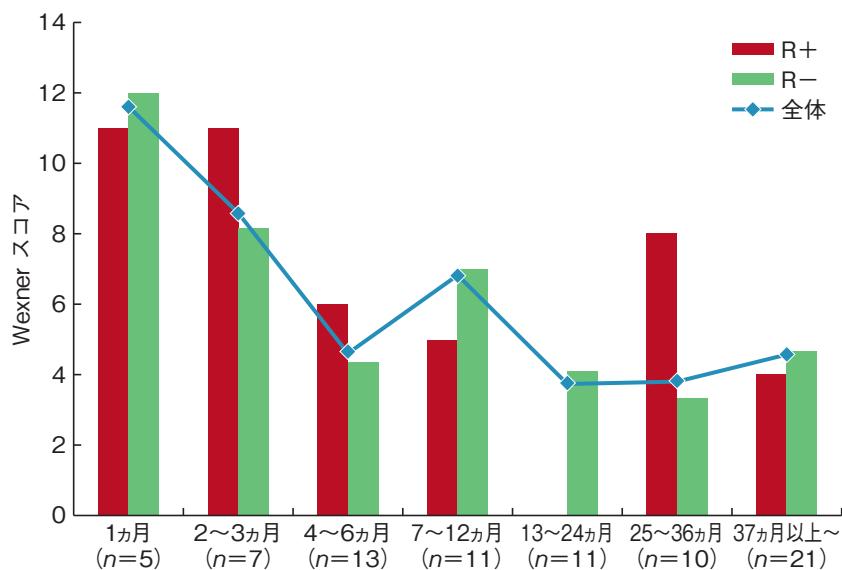


図 16. Wexner スコアの経時的变化と術前 CRT の有無

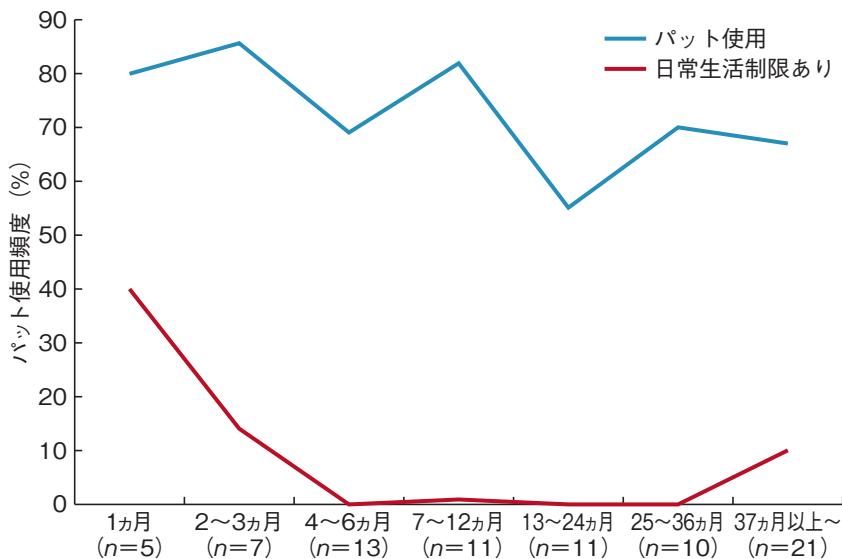


図 17. 術後のパット使用頻度と日常生活の制限の経時的变化

鎖を完了し、6カ月経過した時点での肛門機能は Wexner スコア（後述）で 7 と良好で、日常生活の制限なく職場復帰をはたしている。

7. 術後放射線治療（RT）施行例の検討

術後組織診断で RM1 1 例、DM1 1 例、吻合部再発 1 例、骨盤内再発 2 例の計 5 例に術後照射が施行された。RM1 の症例は 3 年の経過で、局所再発はないものの肺転移再発により経過観察中で、DM1 の症例は 1 年の経過で局所再発の所見はない。

吻合部再発例（ISR 施行時 Stage I）は照射後に腫瘍は消失し、2 年の経過で肛門温存状態が継続している。骨盤内再発 2 例中 1 例（ISR 施行時 Stage II）は照射後に再発巣は消失し、3 年の経過で再燃の徵候は

ないが、残る 1 例は無効であった。

8. 術後肛門機能

ストマ閉鎖後の肛門機能の経時的变化を Wexner スコア^{1,2)}（表 2）を使用して検討した。ISR を施行した 93 例中 53 例、延べ 88 回にわたりスコアを算出したところ、閉鎖後 1 カ月までは平均 11.6 であったのが 3 カ月で 8.6 に下降し、6 カ月で 4.6 となり、その後はほぼ横ばいで経過し、男女差は認められなかった（図 14）。年齢別に比較すると、60 歳未満では 60 歳以上よりスコアが低い傾向を認めたが有意差はなかった（図 15）。術前 CRT 例（6 例）と非照射例（47 例）を比較したがスコアに差を認めなかった（図 16）。パットの使用頻度は経時的に減少傾向を認めたが、術後 1

年を経過した後も 55~82% で使用されていた。しかし日常生活の制限に関しては術後 6 カ月でほぼ全例で制限なしとの回答が得られた（図 17）。P-ESR の 1 例は 2 年の経過でスコアは 13 と不良であるが、通常の日常生活が可能な状態である。

またストマ閉鎖後 1 年以上経過した症例の ISR の満足度調査では 92% (44/48) が“ほぼ満足”，“満足”と回答した。

III 考 察

進行下部直腸癌の手術治療においてもっとも重要な点は癌の根治性であり、現在でも 1908 年に Miles³⁾ が発表した腹会陰式直腸切断術 (APR) が標準手術として各施設で行われている。しかし、この術式では永久的人工肛門の造設が必須である。

癌の根治性を保ちつつ、肛門機能温存を計る術式として 1939 年に Babcock⁴⁾ が現在の ISR の原型ともいえる pull-through 手術を発表したが、その改良術式^{5,6)} をもってしても手術の難易度と術後合併症のため一般的な術式として普及するにいたらなかった。その後、直腸前方切除術^{7,8)}、重積手術⁹⁾ などが施行されるようになり、現在わが国では機械吻合 (DST)¹⁰⁾ による直腸低位前方切除術、直腸超低位前方切除術が肛門温存手術として一般的となった。

しかし腫瘍の下縁が肛門縁より 5cm 以内の、いわゆる超低位の進行直腸癌に対する手術としては依然として APR が選択される中、自然肛門を温存する手術として Parks ら¹¹⁾ により提唱された ISR の概念はその後 Schiessel ら¹²⁾、Braun ら¹³⁾、Rullier ら¹⁴⁾ によりその手術成績が発表され、わが国でも齋藤ら^{15~17)} の詳細な報告をもとに、この手術術式が認知され一般的に普及するようになった。その結果、「2014 年版大腸癌治療ガイドライン」の手術治療のコメント欄に掲載されるにいたっている。

ISR の腫瘍学的妥当性に関しては諸家の報告では APR に劣らないとされているが^{18~20)}、当科における予後の検討でも無再生存率 73%、再発率 18%、局所再発率 7.2% とほぼ同様の結果が得られた。しかし ISR に限らず下部直腸癌の特徴でもあるが、Stage III b の予後はわるく、当科でも再発率は 50% であった。Stage III b の症例に対しては術後補助療法が必須と考えられた。

ストマ管理が改善されたとはいえ、永久的な人工肛門による QOL の低下は避けられず、ISR の登場は手術を受ける患者ばかりではなく、われわれ消化器外科医にとっても福音となった。しかし手術手技の特殊性から、超低位の下部直腸癌の標準手術となっていない

のが現状である。当科では症例を重ねるごとに術式の改良を行ってきたが²¹⁾、ISR 施行に際しての基本理念は、癌の根治性を保ちつつ、良好な血流を有する結腸を肛門管へ下降させ、しかも術後の肛門機能温存を考慮した結腸肛門管吻合を行うことと考えている。この観点から、腹腔内操作では極力 LCA を温存し、結腸の辺縁動静脈の血流を維持しながら中枢側のリンパ節郭清を行っているが、結腸の血流が不良と判断された場合は躊躇せず脾臓曲部を授動して上腸管膜動脈 (SMA) の血流による結腸を肛門管内へ到達させている。結腸間膜の血管が伸展できず、肝臓曲部まで授動して良好な血流を確保できた 1 例も経験した。また腹腔内操作で重要な点は、RM を保ちつつ腫瘍の下縁を超えるまで直腸の骨盤底への剥離をすすめることであり、この操作が次に続く肛門操作を容易にする。肛門操作では、DM を最低 1cm 以上確保できる部位に切離線を設定するが、術後の肛門機能温存のためには確実な外肛門括約筋の保持と RM を確保しつつ肛門拳筋の損傷を最小限にとどめることが肝要と思われる。吻合に際しては、reservoir として J-pouch や transverse coloplasty^{22,23)} が提唱されているが、狭い肛門管内に J-pouch を下降させることは容易ではなく、また transverse coloplasty は 2 例に試みたが、coloplasty 部の縫合不全を 1 例経験してからすべてストレート吻合としている。また粘膜脱をきたさない程度で結腸に余裕をもたせた吻合が術後の排便機能（便貯留機能）と縫合不全防止に有用と考え実施している。

リンパ節郭清に関しては、壁深達度が MP 以深の症例では D3 を基本としているが、No.253 の転移例はなかった。初期の症例で側方転移再発を 2 例経験したことから、MP 以深の症例では必ず側方郭清を追加している。また神經温存に関しては、下腹神經の温存は容易であるが、骨盤神經叢の温存に苦慮する症例が多い。初期の症例で排尿障害、性機能障害が頻発したため、現在では極力、骨盤神經叢を温存することを心掛けて手術操作をすすめるようにした結果、これらの合併症は激減した。

ISR 術後でもっとも警戒しなければならない合併症は縫合不全である。縫合不全を未然に防止するためには、良好な血流を有しかつ余裕のある結腸と肛門管との確実な吻合につきるが、当科の豊島による ISR 術後における縫合不全危険因子の検討（学会報告）では多変量解析の結果、BMI の高値と骨盤入口部の平面積の狭小が抽出された。高度肥満例では結腸間膜の脂肪も厚く辺縁動静脈の血流の確認が困難なうえ、結腸間膜の伸展不良も影響すると思われる。また狭骨盤例では手術の難易度に加え、腸管血流の減少や吻合部緊

張の増加を生じる可能性が高いためと推測される。高度肥満例と狭骨盤例では、縫合不全の危険性を考慮して手術操作をすすめる必要がある。術前CRTは縫合不全の危険因子として抽出されなかった。

「2014年版大腸癌治療ガイドライン」によると直腸癌の局所再発率は8.8%で、結腸癌の1.8%と比較して有意に高率である。そのため局所制御を目的に、欧米はもとよりわが国でも術前CRTを推奨する報告が多い^{24~26)}。当科でも壁深達度A以深の症例では、ISRによる肛門温存を可能にする目的で術前CRTを積極的に取り入れている。当科のCRT例では組織学的効果判定で無効例はなく、リンパ節転移を認めたのは1例のみであった。また12例中3例は、CRT前の評価では明らかにAPRの適応例であった。局所制御、肛門温存のうえで術前CRTは考慮すべき治療法である。術前CRTが術後の肛門機能を悪化させるとの報告^{27~29)}もあるが、当科におけるWexnerスコアによる術後肛門機能評価では、術前CRT群と非照射群でスコアの差を認めなかった。しかしStageIV症例の術前CRTの予後は不良で推奨されず、化学療法を考慮する必要がある。また術後局所再発例で術後照射(RT)を施行した3例中2例で腫瘍が消失し、肛門温存が継続可能となり、遠隔転移のない例では試みるべき治療法と考えられた。

ISR後の肛門機能については経時的に改善するとの報告^{20,30,31)}が多い。当科でのWexnerスコアによる肛門機能の評価でも、ストマ閉鎖後1ヵ月までは便性コントロール不良な症例が多く、この期間は便の処理を容易にすることと、肛門周囲皮膚炎の予防のために主に止痢剤の投与で便を硬めにするよう指導し、頻回の肛門部の清拭を推奨している。約6ヵ月の経過でスコアが改善した時点では、外出前の浣腸による強制排便なども取り入れた便性の調整でQOLの向上を計っている。またストマ閉鎖後6ヵ月以降のほとんどの症例でパットを使用しているものの、日常生活の制限なしとの回答が得られたことはISRを推進できる一つの根拠になりうると考えられた。

IV. 結語

ISRを施行した下部直腸癌93例を検討し、以下の知見が得られた。

- 1) ISRの腫瘍学的妥当性と安全性が確認されたが、常に合併症の発生防止と術後肛門機能改善を念頭においた術中操作を心掛けるべきである。とくに肥満例と狭骨盤例では縫合不全に対する対策が必要である。
- 2) 術前CRTは局所制御と肛門温存の点で有効な

治療法である。また術後局所再発に対するRTも考慮すべき治療法である。

3) StageⅢb例の再発率は高く、化学療法を含めた術後補助療法の実施が推奨される。

4) ISR後の肛門機能は経時的に改善されるが、QOLの向上には外来での経過観察と便性の調整などの指導が重要である。

文 献

- 1) Jorge JMN, Wexner SD : Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* **36** : 77~97, 1993.
- 2) 伊藤雅昭, 斎藤典男 : 下部直腸癌に対する肛門温存手術後の機能評価. *臨消内科* **25** : 63~72, 2010.
- 3) Miles WE : A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* **2** : 1812~1813, 1908.
- 4) Babcock WW : Experience with resection of the colon and the elimination of colostomy. *Am J Surg* **46** : 186~190, 1939.
- 5) Bacon HE : Evolution of sphincter muscle preservation and reestablishment of continuity in the operative treatment of rectal and sigmoidal cancer. *Surg Gynecol Obstet* **81** : 113~120, 1945.
- 6) 陣内伝之助, 安富正幸 : 直腸癌に対する肛門機能保存手術. *日癌治療会誌* **7** : 191~203, 1972.
- 7) Dixon CF : Anterior resection for malignant lesion of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* **128** : 425~431, 1948.
- 8) 安富正幸, 松田泰次, 安積圭三ほか : 直腸癌に対する低位前方切除術. *臨外* **32** : 1529~1533, 1977.
- 9) Welch CS, Rheinlander HF : Radical abdominal proctosigmoidectomy with preservation of the anal sphincter. *Surg Gynecol Obstet* **94** : 550~556, 1952.
- 10) Knight CD, Griffen FD : Techniques of low rectal reconstruction. *Curr Probl Surg* **20** : 387~456, 1983.
- 11) Parks AG, Percy JP : Resection and sutured coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg* **69** 301~304, 1982.
- 12) Schiessel R, Karner J, Hanusch FH et al : Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* **81** : 1376~1378, 1994.
- 13) Braun J, Treutner KH, Winkeital G et al : Result of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Am J Surg* **163** 407~412, 1992.
- 14) Rullier E, Zerbib F, Laurent C et al : Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **42** : 1168~1175, 1999.

- 15) Sirouzu K, Ogata Y, Araki Y et al : A new ultimate anus-preserving operation for extremely low rectal cancer and for anal canal cancer. *Tech Coloproctol* 7 : 203–206, 2003.
- 16) Saito N, Ono M, Sugito M et al : Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer ; an active approach to avoid a permanent colostomy. *Dis Colon Rectum* 47 : 459–466, 2004.
- 17) Yamada K, Ogata S, Saiki Y et al : Functional results of intersphincteric resection for rectal cancer. *Br J Surg* 94 : 1272–1277, 2007.
- 18) 斎藤典男, 杉藤正典, 伊藤雅昭ほか : 超低位直腸癌における肛門括約筋部分温存手術の適応と方法. *消外* 30 : 1335–1343, 2007.
- 19) Saito N, Sugito M, Ito M et al : Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg* 33 : 1750–1756, 2009.
- 20) Akagi Y, Shirouzu K, Ogata Y et al : Oncologic outcomes of intersphincteric resection without preoperative chemoradiotherapy for very low rectal cancer. *Surg Oncol* 22 : 144–149, 2013.
- 21) 遠藤 健 : 内肛門括約筋切除術 (ISR). オペナーシング 27 : 4–9, 2012.
- 22) 小山 基, 村田暁彦, 坂本義之ほか : 下部直腸癌に対する肛門機能温存術式の術後 QOL の評価. *癌の臨* 59 : 687–693, 2013.
- 23) 肥田仁一, 吉藤竹仁, 所 忠男ほか : J型結腸囊再建による長期排便機能改善. *癌の臨* 59 : 695–702, 2013.
- 24) Bosset JF, Collette L, Calais G et al : EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 ; chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer, *N Engl J Med* 355 : 1114–1123, 2006.
- 25) Gerard J P, Conroy T, Bonnetain F et al : Pre-operative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers ; result of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24 : 4620–4625, 2006.
- 26) 小西 毅, 上野雅資, 福長陽介ほか : 当院の進行下部直腸癌に対する治療法の変遷と成績から見た術前化学放射線療法の有効性と課題に関する検討. *癌の臨* 58 : 389–395, 2012.
- 27) Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW et al : Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer ; increased bowel dysfunction in irradiated patients ; a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 23 : 6199–6206, 2005.
- 28) Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U et al : Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer ; long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 23 : 8697–8705, 2005.
- 29) Ito M, Saito N, Sugito M et al : Analysis of clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 52 : 64–70, 2009.
- 30) 小出欣和, 前田耕太郎, 花井恒一ほか : 下部直腸肛門管癌に対する内肛門括約筋切除を伴う肛門温存手術の手技と成績. *癌の臨* 59 : 651–657, 2013.
- 31) 斎藤典男, 伊藤雅昭, 小林昭広ほか : 直腸癌に対する肛門温存手術. *日外会誌* 112 : 318–324, 2011.

Surgical results and postoperative anal function following intersphincteric resection for lower rectal cancer

Takeshi Endo

Division of Colorectal Surgery, Hasuda Hospital

A total of 93 patients (69 men, 24 women : mean age 61years) with lower rectal cancer underwent intersphincteric resection (ISR). Their degree of progression, by stage, was 0/1/2/3/4=3cases/33 cases/18cases/29cases/10cases. Stoma closure was completed in 87cases (94%). Following ISR, recurrence-free survival rate was 73%, with a recurrence rate of 18% (local recurrence rate, 7.2%) and a Stage 3b recurrence rate of 50%. Twelve cases underwent preoperative chemoradiotherapy : in a determination of the histological effects, two cases were grade 1a, four cases were grade 1b, six cases were Grade 2, and there was no cases where was ineffective. Eight of nine cases, excluding Stage4 were had recurrence-free survival. The mean Wexner score after stoma closure was 11.6 until one month after closure, falling to 8.6 three months later, and reaching 4.6 at six months ; no difference in score based on sex or on whether there was preoperative irradiation was found. By the time six months had passed, nearly all cases responded that “daily life is not limited”.

Key words : rectal cancer, anal-preserving surgery, intersphincteric resection

難治性腹水、肝腎症候群の治療 ——アメリカ留学より学んだこと

酒井 英樹 柏市立柏病院副院長

要旨：1型の肝腎症候群は大量腹水を伴う肝硬変患者に生じ、きわめて予後不良の病態である。欧米を中心に血管収縮薬とアルブミンの使用が治療として有効であることが示されてきたが、日本での報告はほとんどみられていない。われわれの柏市立柏病院の経験では、ノルアドレナリンの大量の持続点滴とアルブミンは肝硬変患者に合併した急性の腎障害の治療に有効と思われた。肝腎症候群を防ぐためには、利尿薬の正しい使い方と、体重、血液、尿の電解質のモニターが大切である。利尿薬、とくにスピロノラクトンの使用量は日本と欧米では格段に異なっている。

われわれの経験では、日本人にも欧米で使用されている1日200mg以上のスピロノラクトンも有効であった。重要な点は利尿薬の量ではなく、体重、電解質バランスをシステムティックにモニターすることである。

Key words :肝腎症候群、腹水、血管収縮薬、ノルアドレナリン、スピロノラクトン

I. はじめに

筆者が20代のころ、米国で臨床に携わりたいという思いがあり、3週間にわたり10カ所以上の米国の病院の面接をなんのコネもなく受けまくり、マッチングでno matchであった。その後31歳のとき、研修医時代から尊敬してやまない中野総合病院の伊藤康樹先生から米国でもっとも優秀な臨床の肝臓医と紹介され、マサチューセッツ州のRaymond Koff先生（当時「ハリソン内科学」のウイルス肝炎のセクションの著者）のもとに臨床の見習いとして9ヶ月つかせていただき、たくさんのこと学んだ。その後は日本で臨床医となつたが、「どうしても医師として米国で臨床の腕を振るってみたい、米国の優秀な臨床医と真剣勝負してみたい」気持ちはくすぶり続け、ついに2000年5月、南カルフォルニア大学のLiver Unitのフェローとしての採用試験を受ける機会を得た。

この機会は、中野総合病院の入江徹也先生が大変な努力をもって筆者のためにつくってくれた機会である。面接試験は、まる2日間臨床の場をともにし、カンファレンスでのコメントも含め判断され、やっと正式採

連絡先：酒井 英樹 sakai@kashiwacity-hp.or.jp

用された。45歳のときである。翌2001年7月1日からロサンゼルス市の職員として正式に給料ももらい、Liver Unitの入院患者、週2回の肝臓外来を任せられた。本稿は、そのときUnitのリーダーで毎日一緒に病棟を回ったRunyon教授（現在も全米肝臓のascitesのガイドラインの著者）とReynolds教授（肝臓病学の父と呼ばれ、全米の肝臓の医者に慕われ、筆者は彼が亡くなる2年前に同じ病院で勤務でき、直接教えていただいた最後の医師の1人になった）から教示された内容が中心である。

II. 肝腎症候群とは

肝硬変がすすみ腹水が生じ、最初は利尿薬に反応するが、肝硬変がさらに進行すると利尿薬が効きにくい腹水となる。そして最終的には腎機能が低下し血清クレアチニンが上昇してくる。この中でも、もともとある糸球体腎炎、糖尿病性腎症、ショックによる急性尿細管壊死などを除外し、さらに単純な脱水による腎障害を否定したものが肝腎症候群である。

具体的には尿沈渣で異常なく、タンパク尿が1日500mg以下、利尿薬を中止してアルブミンを50～100g点滴し、2日経っても腎機能が改善しないものを指す。この中に2週間以内に急激に腎障害が悪化し

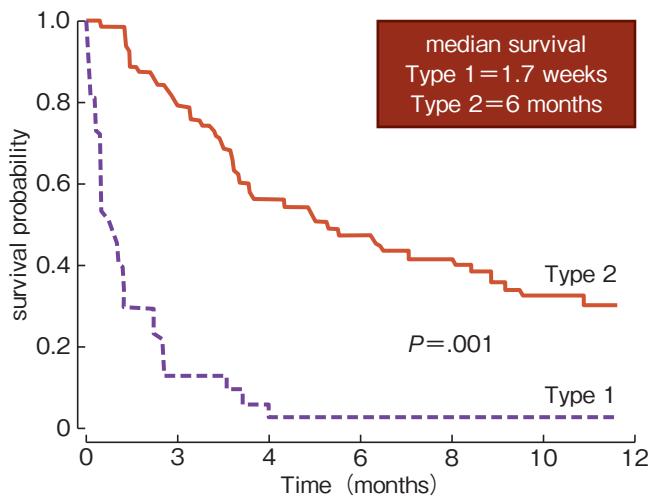


図1. 肝腎症候群（HRS）の予後はきわめて不良
(Gines P, Guevara M, Arroyo V et al : Lancet 362 : 1819–1827, 2003 より引用改変)

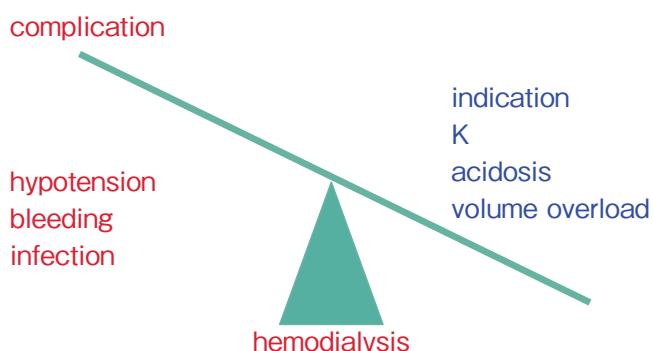


図3. 肝腎症候群への透析は利点が少なく合併症が非常に多い

て血清クレアチニン 2.5mg/dl 以上となったものを type1, 慢性的に上昇して 1.5mg/dl になったものを type2 と称している。その予後はきわめて不良で、図1のごとくである。たとえ肝移植を行ったとしても腎障害を伴う移植の成績は不良であり（図2），なんとかいったんは腎機能を改善させて移植に臨みたい。透析をすればよいかというと、肝硬変末期の患者は透析に耐えうる力がなく（図3），透析も、肝移植または肝腎同時移植までの bridge 以外ではほとんど意味がない状態である。肝腎症候群に対する治療には欧米では大変興味をもたれているのであるが、日本ではほとんど関心が示されていない。その背景の一つは、日本ではまだまだ移植が少ないため、肝腎症候群を治療しても、いずれにせよ長期予後はわるいので張り合いがなく、欧米のように肝移植までの bridge という発想に結びつかない。もう一つは欧米ではアルコール性肝炎が多く、肝不全とともに肝腎症候群も伴い死因になってくる。その際に、肝障害と肝腎症候群の時期を乗り越えれば回復する可能性が高いので、治療に対する関心が高まるからであろうか。

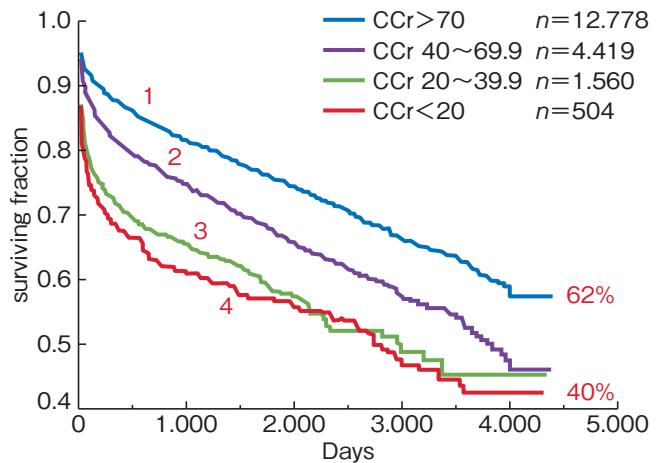


図2. 肝移植時の腎機能は移植後の予後を左右する
(Nair S, Verma S, Thuluvath PJ : Hepatology 35 : 1179–1185, 2002 より引用改変).

III. 肝腎症候群の病態

肝硬変がすすむと低アルブミン血症、門脈圧亢進のため、腹水が出現し有効な循環血流が減少する。さらに、亢進した門脈系の圧力に対抗するためか NO などの血管拡張物質が分泌され、腹腔内の血管が拡張し、腹腔の血管に血流がプールされるために、腎血流が大幅に steal され腎機能障害に陥るとされている（図4）。実際、肝腎症候群の患者の腎臓を造影すると（今の時代ではありえないことであるが）、図5のごとく腎血管が激しく収縮していることがわかる。このため 1990 年代の初期までは腎血管の active vasoconstriction が原因と思われ、dopamine のような血管拡張作用のある薬が使われたが、まったく奏功しなかった。その後、上述のように実際は腹腔の血管が拡張しきぎて腎血流は passive に減少していると考えがかわり、

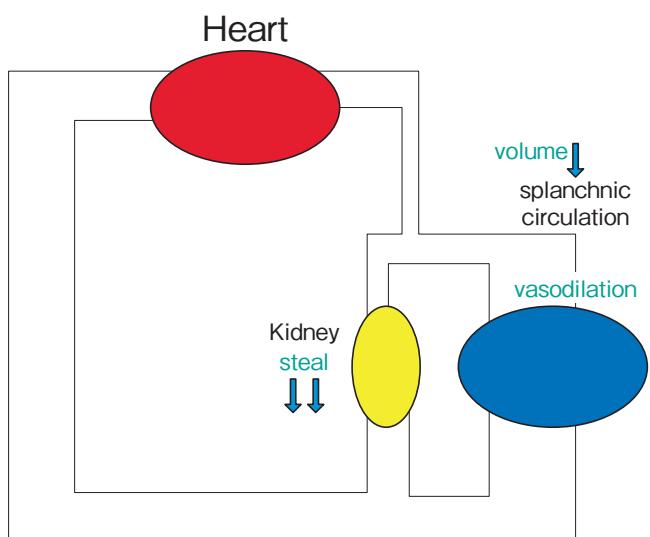
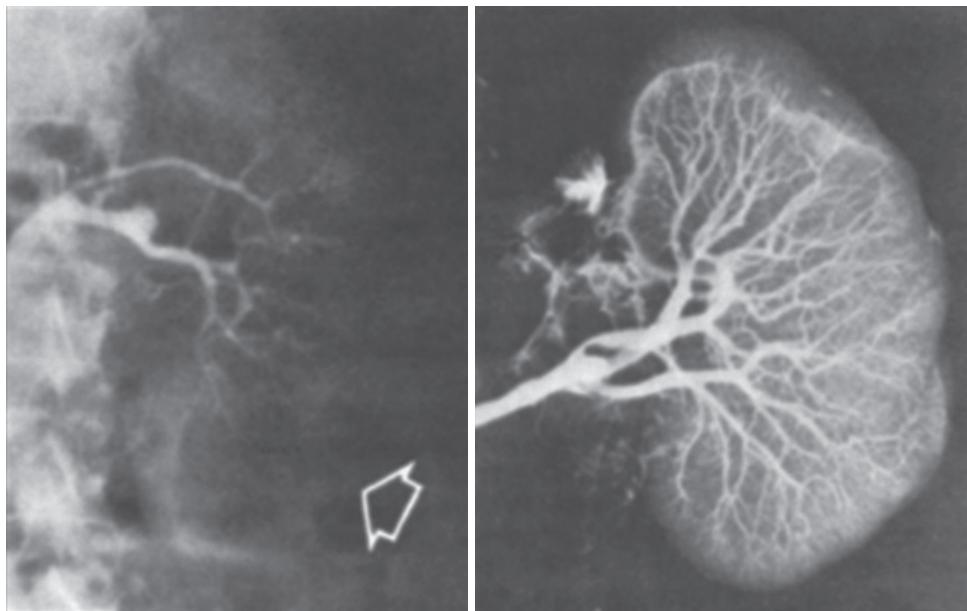


図4. 肝腎症候群では循環血流量が減少しているうえに、腹腔の血管が拡張し腎血流量はさらに減少する



a. 選択的腎動脈造影

b. 同一患者の死後腎動脈造影

図 5. 肝腎症候群での腎血流量の減少は可逆性

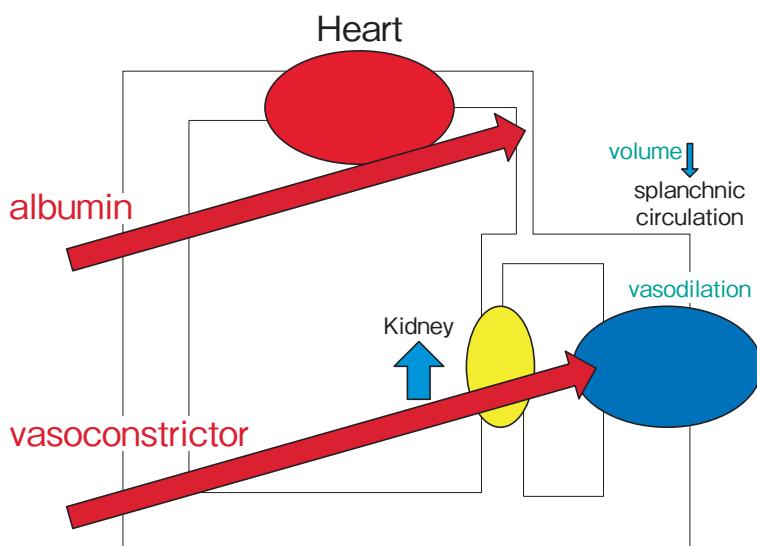


図 6. 減少した循環血流量に対しアルブミン点滴、拡張した腹腔血管に
対し血管収縮薬

血管収縮薬で腹腔血管を収縮させて腎血流を相対的に増やそうとする治療が行われるようになった（図 6）。

まずイタリアの Angeli ら¹⁾が、肝腎症候群の患者のうち、A 群には dopamine とアルブミンを、B 群には経口の血管収縮薬である midodrine と腹腔の血管を収縮させる作用のある octreotide (皮下注) とアルブミンを投与したところ、図 7 のように血管収縮薬の投与群では血清クレアチニンが 5mg/dl から 1.8mg/dl まで改善し、dopamine 群では悪化することを発表した。同時に測定したレニン、アルドステロンも血管収縮薬の群のみ著明に低下し、腎血流が増加したことが示唆された。その後、この血管収縮薬により肝腎症候群が改善することは terlipressin でも noradrenalin

でも認められた^{2,3)}。今までの海外での肝腎症候群に対する血管収縮薬とアルブミンの study の主なものをまとめたものが表 1 である。また、血管収縮薬を使った肝腎症候群の患者の予後を、血管収縮薬を使う以前の historical control と比較したのが図 8 で、いかに予後が改善するようになったかわかる。ただし、もちろん肝臓がよくなるわけではないので、肝移植を行わない限り長期生存は望めない。

副作用は病気の重篤さから比べれば軽度のものであるが、血管収縮薬による腹痛、不整脈、アルブミン負荷による心不全がありうるのでモニターは必要で、とくに動脈硬化の強い患者では危険が伴うが、多くの肝硬変患者は、ご存じのように比較的動脈硬化が少ない

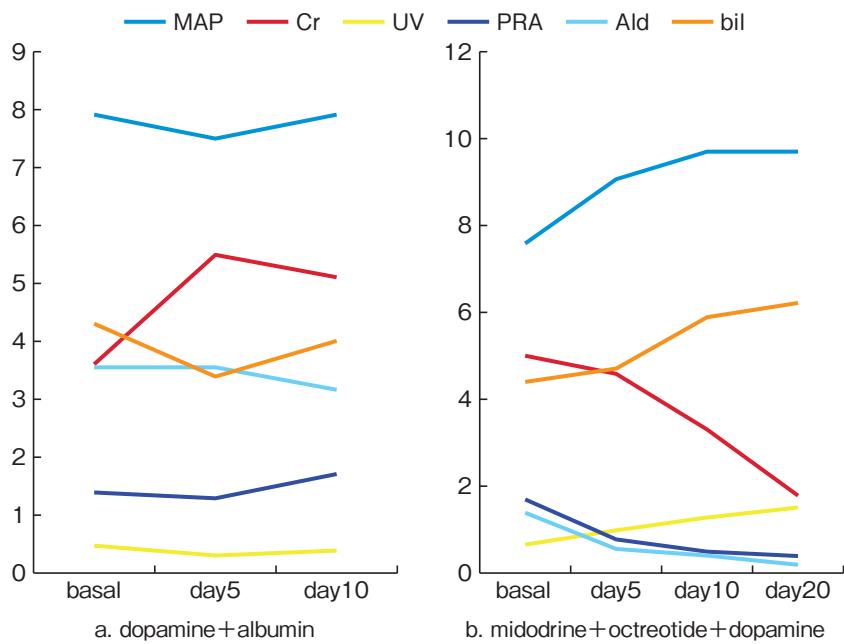


図7. 肝腎症候群の患者には dopamine ではなく血管収縮薬が有効

表1. 海外での study clinical trials of vasoconstrictors for HRS-1

author	例数	vasoconstrictor	design	reversal HRS (%)
Angeli	5	Oct/midodrine	Uncontrolled	80
Wong	14	Oct/midodrine	Uncontrolled	71
Esralian	50	Oct/midodrine	Uncontrolled	40
Duvoux	12	Noradrenalin	Uncontrolled	83
Solanki	24	Terlipressin vs placebo	Single-blind RCT	42 vs 0
Sanyol	112	Terlipressin vs placebo	Double-blind RCT	34 vs 13
Boyer	196	Terlipressin vs placebo	Double-blind RCT	23.7 vs 15.2
Martin-Llahi	33	Terlipressin vs placebo	Open label	35 vs 5
Sharme	32	Terlipressin vs Noradrenalin	Open label	50 vs 50

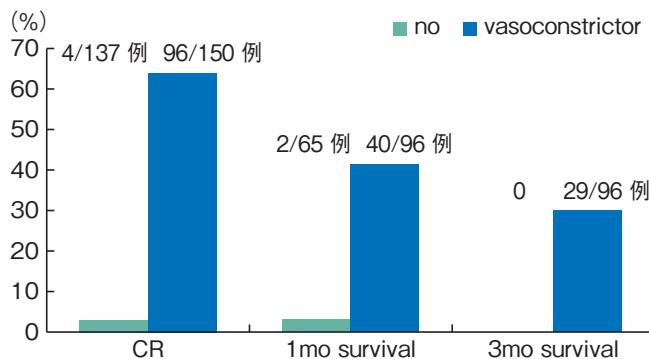


図8. 血管収縮薬を使う時代になり、以前に比して肝腎症候群の予後は大幅に改善 (vasoconstrictor あり、なしの集計)

患者が多く、海外でも致死的な報告はあまりみられていない。また、血管収縮薬とアルブミン治療終了後の再発が心配されるが、type1の肝腎症候群の場合は、再発は10%以下となっている。type2では再発が多いようである。

IV. 日本での血管収縮薬+アルブミンの経験

筆者は日本に帰国してから柏市立柏病院で診療しながら、肝硬変のすんだ状態で難治性腹水となり腎障害が生じた患者7例、11機会にノルアドレナリンとアルブミンの投与を経験した。血管収縮薬としてはterlipressin, noradrenalin, midodrine+octreotideが今まで実証されてきている。筆者が個人的に経験が

表2. 柏市立病院でのノルアドレナリン・アルブミン治療での患者背景

	age	sex	etiology	HCC	Child	MELD
1	76	M	HCV	Small HCC*	14	29
2	53	M	Alcohol	—	10	21
3	71	M	NASH	—	12	28
4	53	M	HCV	—	14	34
5	70	F	HCV	Large** HCC	9	19
6	47	F	alcohol	—	12	43
7	67	F	HCV	Small* HCC	12	26
					11.9	28.6

* small HCC means HCC less than 2cm without PV invasion, ** large HCC, but ascites was 2° to PHT.

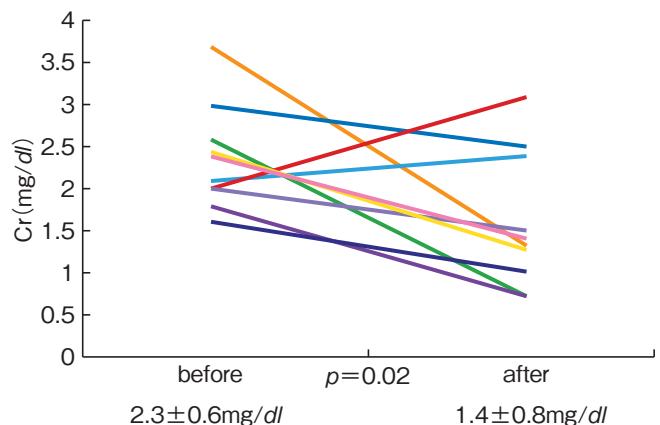


図9. 柏市立柏病院でのノルアドレナリンとアルブミンの腎障害への効果（ノルアドレナリン持続点滴前後の血清Crの変化）

7例、11機会にノルアドレナリンを持続点滴した（平均12.3日）。73%でCr1.5mg以下に改善した。

多いのは midodrine+octreotide であった。ロサンゼルスの肝臓病棟では 2001 年の時点では血清クレアチニンが 2.0mg/dl を超えると、当時でもすでにルーチンに使用していた。しかし日本では、どちらも保険適用でないうえに octreotide は高価である。さらに、この治療を開発した Angeli 自身が midodrine+octreotide と terlipressin を head to head で比較し、肝腎症候群の reverse が 11.8% vs 54.2% で、terlipressin のほうが優れていることを報告している。しかし、terlipressin は日本ではない薬で使えない。それに比して、noradrenalin は日本にあるうえに terlipressin vs noradrenalin の比較試験で非劣性が認められているので^{4,5)} 血管収縮薬とし noradrenalin を選びアルブミンと組み合わせた。投与量は文献どおり 0.3mg/時より開始し、血圧をみながら 1mg/時平均で使用した。これは 1 日に 24 アンプルの noradrenalin を使うことになり、10 日間で 240 アンプルの使用となる。アルブミンも初日 50g、以後は volume 状態より判断し 25g 連日を原則としたが、保険を大幅に超えてしまうので、初日以降は適宜使用とした。結果は 73% の機会でクレアチニンが 1.5mg/dl 以下となった（表2、図9）。もちろん肝機能がよくなるわけではないので、ビリルビンなどは改善しなかった。腎機能が改善した後も治療中止後、再度悪化例が多いので、その後経口の midodrine⁶⁾ に変更したが、4 機会で改善が維持でき、4 機会では再度腎障害が悪化した。これは 2014 年 11 月の東部肝臓病学会で発表したものであるが、対象はあくまで肝腎症候群ではなく、肝硬変、難治性腹水、腎障害患者に使用した経験で、厳密な意味の肝腎症候群の定義（血清クレアチニン 2.5mg/dl 以上、利尿薬を 2 日以上中止しアルブミンを 50~100g 点滴

しても改善しない）を満たしていない。ただし、肝硬変、多量の腹水、血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上の腎障害の入院患者の予後は世界的にもきわめて不良で、死亡率 25% とも報告されており、肝腎症候群の定義を満たしてからの治療で血清クレアチニンが 1.5mg/dl 以下まで改善するのは大規模研究では 30% 前後しかないので、Angeli らも、もっと早くから血管収縮薬を使うべきであると述べている。今後は治療開始の閾値が下がってくることは十分に考えられると思われる。

とくに米国で典型的な患者として 40 歳、80kg、男性とし、その血清クレアチニン 2.5mg/dl に相当する日本人としては 70 歳、50kg、女性の血清クレアチニンは C-G 法で計算すると 1.1mg/dl、MDRD 法で計算すると 1.75mg/dl になる。これらの方法も正確な腎機能を反映していない報告が多いので、どれもあてにならないが、少なくとも日本人の 70 歳、女性の血清クレアチニンが 2.0mg/dl になれば、欧米の 2.5mg/dl に匹敵する腎障害といえるので、type1 肝腎症候群としてもよいのではないかと思っている。

具体的に 1 例を提示する（図10、11）。図11のごとく noradrenalin を点滴すると腎機能が改善、中止すると同様にアルブミンを入れながらも悪化の繰り返しがわかる。最終的には肝性脳症も悪化して死亡した。しかし、もし肝移植が可能であったならば、血清クレアチニン 2.4mg/dl で移植させるよりも、1.3mg/dl で移植させたほうが短期予後も長期予後もよいことがわかっているので、意味のある治療と考えている。

そのほかの治療として type 2 の肝腎症候群（肝硬変、難治性腹水のほか、血清クレアチニンが徐々に 1.5mg/dl を超えてくる）の患者では、TIPS も一つの

Alb 2.9	4カ月前
TB 4.1	
AST 44	
ALT 25	
BUN 57.5	BUN 40
Cr 2.43	Cr 1.1
Na 136	
K 4.6	
Plt 8.9 万	
INR 1.76	
	Ascites TP 0.6
	Alb 0.3
	(SAAG 2.3)
	CC 489 ANC 69
	検尿：タンパク質，血尿なし，沈渣異常なし，Una<20mEq/day
C/P 12	MELD 27

図 10. ノルアドレナリンの効果を示唆する症例（症例 1：67 歳・女性、C 型肝炎、肝硬変）

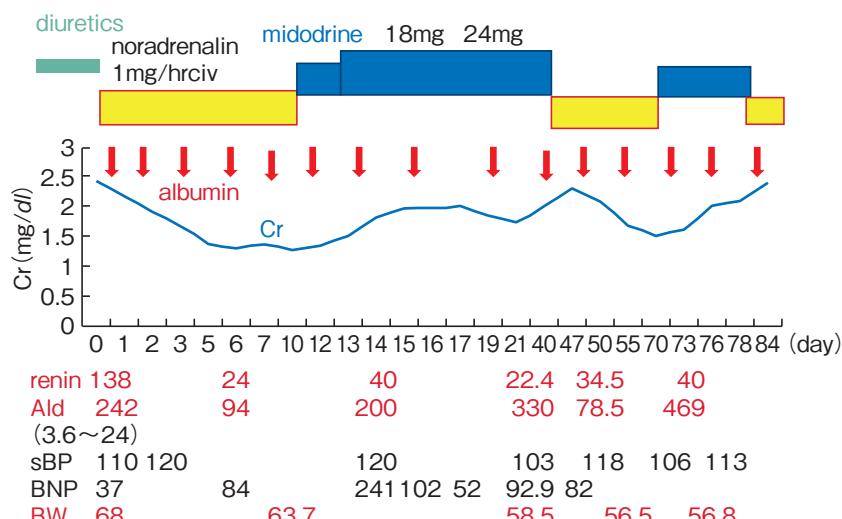


図 11. ノルアドレナリンの on/off で腎機能、レニン、アルドステロンが左右される

選択である。現に TIPS を行うと一挙に門脈圧が下がり、腹腔の血管拡張がなくなり、腎血流が増える。そのため肝腎症候群から脱却できる可能性が高くなる⁷⁾。しかしながら肝臓への血流がシャントされるので、当然、肝性脳症の出現があり、実際には 65 歳以上、ビリルビン 3mg/dl 以上、心機能低下例、脳症の既往がある患者などにはなかなか行いにくい治療である。筆者もロサンゼルスで勤務中に、TIPS をして帰ってきた患者が、腹水は確かに劇的に減ったが脳症がひどく、大声で歌いながら徘徊して大変困ったことがあった。

V. 肝腎症候群の予防

肝腎症候群になると以前はほぼ 100% の患者が 1~2 カ月で死亡したが、現在ではそれなりに脱却できることも増えてきた。しかしながら、一番は発生せないことである。肝臓が悪化すればやむをえないが、①利尿薬を正しく使い、②SBP を素早く診断し、危険群に対しては予防することにより不用意な肝腎症候群

の誘発は防ぐことができる。

まず利尿薬であるが、日本では残念ながらまったく基本ができていない施設が多いと思われる。筆者がロサンゼルスで仕込まれ、現在、柏市立病院で使っている基本方針は以下のごとくである。

1) 塩分 5gm 食、これは Na として 88mEq になる。不感蒸泄が 1 日 10mEq として 1 日尿に 78mEq 以上 Na が排泄されれば、腹水、浮腫は徐々に減少する計算になる。

2) ただし毎日蓄尿するのは大変煩雑で、そのため連日体重測定で流れを予想しつつ尿は随時尿で代用する。肝硬変患者での 1 日尿のクレアチニン排泄量は男性は 15mg/kg、女性は 10mg/kg が平均であり、60kg の男性の随時尿のクレアチニンが 300mg/dl、尿の Na が 50mEq/dl ならば、本来の 1 日尿のクレアチニン排泄量は $15 \times 60 = 900\text{mg}$ のはずなので、随時尿から予想される 1 日尿 Na 排泄量は $50 \times 900 / 300 = 150\text{mEq}/\text{日}$ となり、1 日の塩分 5gm 中の Na 88mEq - 不感蒸泄 10mEq = 78mEq をはるかに超えるため、

	2/28	3/1	3/2	3/3	3/4	3/5	3/6	3/7	3/8	3/9
ascites	4+		3+					1+		
weight	85kg	81	81	80	78	77	78	76	72	71
U. volume					↑ Paracentesis (2.5l)				↑ Paracentesis 4l	
	500	700	900	2300	1200	1600	1600	2500	2000	2650
U. Na/day					21	35	177		141	155
lasix										236
	80mg		120		120					
aldactone										
	100mg	200		300						

図 12. 利尿薬を增量し正確に体液バランスをモニターすることで日本でいう“難治性腹水”から脱却

確実に腹水は減少するはずである。もしこの計算で Na の 1 日排泄量が 77mEq を下回れば利尿薬が不足しているか、すでに不反応になっているということになる。これも面倒な方には随時尿の Na/K の比をみることをおすすめする。これは筆者がロサンゼルスにいるときに Runyon 博士が USC の学生にさせていた study である。当時は研究が進行中であったが、その後まとまったよう、尿中の Na>K であれば 1 日の尿中排泄はほぼ 78mEq 以上と予想できる。逆に尿中の Na<K であれば 78mEq を下回ると予想できるそうである⁹⁾。たとえば尿中 Na 50mEq/dl, K 20mEq/dl ならば利尿がよいはずで、逆に尿中 Na が 23mEq/dl で K が 34mEq ならば、利尿が不十分とのことである。この随時尿の検査と連日の体重測定が基本になる。

3) 腹水の利尿薬は米国では原則として furosemide 40mg 分 1 朝、 spironolactone 100mg 分 1 朝であった⁵⁾。アルコール性肝障害患者ではしばしば K が低いので、その場合は spironolactone の比が多くなり、糖尿病患者や慢性腎障害の患者は K が高くなりやすいので、furosemide のほうが多くなる。日本人で体が小さくて腹水が少なければ、一段少なめでもよいかもしれないが、2~3 日間上記のように体重と随時尿検査で判断し、利尿が足りなければ次に furosemide 80mg, spironolactone 200mg、また 2~3 日みて利尿がつかなければ furosemide 120mg, spironolactone 300mg、それでもつかなければ furosemide 160mg, spironolactone 400mg まで增量し、それで効果がなければ利尿薬不反応として大量腹水穿刺に切り替える。日本に帰ってきて驚いたのは spironolactone が 150mg で上限になっていることであった。医師によつては 50mg あるいは 75mg で利尿薬に反応しないといつているが、国際的には通用しない。筆者は、日本

で最近だけでも、少なくとも 20 人の患者で spironolactone 200mg 以上使用しており、患者によっては 400mg 使用した。また furosemide の静注であるが、すでに海外の研究で、肝硬変では静注は効果が乏しいうえに腎障害を起こしやすいというデータが出ている¹⁰⁾。また furosemide も分 2 で朝晩に分ける医師が多いが、朝分 1 で投与すべきである。分けることで効果が減弱することが示されている。

実例を示す。図 12 の経過図に示した患者は、某病院の肝臓センターにて難治性腹水と診断されターミナルケアとして腹水だけ抜いてもらうように当院に紹介された。しかし病歴を聴いてみると、spironolactone を腎機能が保たれているのに 1 日 50mg しか使っていない。そこで入院させ、ロサンゼルスで教わったマニュアルどおり治療したところ、結果、無事に利尿がつき元気に退院した。残念ながら長期予後はよくなかったが、大量腹水から一時解放された症例である。

4) 大切なことは利尿薬の量ではなく、モニターである。もちろん量が多くなるほどモニターは厳しくなり、spironolactone 200mg 以上使う場合はしっかり腎機能、電解質、随時尿（外来時でもできる）、体重測定できちんとモニターしないと非常に危険であることに間違いはない。

利尿薬をどこまでプッシュできるのかはむずかしい判断である。ロサンゼルスでは、血清クレアチニン 2mg/dl を目安にしていた。もともと腎臓がわるい患者、心不全が合併している患者ではもう少しプッシュする。現在、レニン、アルドステロン、BNP の測定がその判断に役に立たないか調べている。肝腎症候群に移行しそうな患者では、理論的に腎血流が極度に低下するので、レニン、アルドステロンがきわめて高くなる。そうすると利尿薬のプッシュは危険ということになる。逆に、レニン、アルドステロンがほぼ正常な

場合、もともとの腎臓がわるいだけで、腎血流はそれほどわるくなく、利尿薬をより強くプッシュできるかもしれない。またBNPが極端に高ければ心不全が中心ということで、利尿薬をプッシュしたほうが腎機能も改善することがある。それでも利尿がつかない、肝性脳症が出現したり、クレアチニンがある程度より上がってしまう場合、利尿薬をあきらめることになる。肝性脳症が出現した場合や腎機能の悪化が強い場合、まず利尿薬をすべて中止する。spironolactoneの半減期は2~3日に及ぶため減量では効果がなく、中止である。中止しても残念ながら2~3日効き続けてしまう。同時に肝性脳症の誘因検査と治療を行うが、必ず腹水の細胞数を数える。ロサンゼルスでは入院時、大量腹水穿刺時、腎機能悪化時、肝機能悪化時、肝性脳症出現時にはすべて腹水の細胞数を数えている。

5) ご存知のように特発性腹膜炎では、発熱、腹痛はないことが当たり前である。Runyon先生のチームで働いていたとき、次のような経験をした。ある肝硬変患者の腎機能が説明できなのに悪化した。Runyon先生は腹水細胞数を数えるようにいった。筆者は2日前に数え正常だったことを伝えたところ、Runyon先生はそれでも数えるようにとの指示であった。結果、腹水の細胞数は急に増え特発性腹膜炎を起こしていた。変化があったら面倒がらずにつぐ数える。肝性脳症や特発性腹膜炎で利尿薬をやめた場合はまた気をつけながら開始できるが、一度、特発性腹膜炎を起こした患者は再発するので、予防の抗生物質を飲ませることになる¹¹⁾。

6) どうやっても利尿薬でコントロール不能になると、次は腹水大量穿刺に移る。

ロサンゼルスにはTap clinicという外来があり、患者は2週間に1回、腹水を抜きに外来にくる。多くは家人や友人にドライバーになってもらい送ってきてもらう。そこで8lの腹水を抜く。18Gの針で刺し、陰圧の2lのボトルで4本、合計8lを30分~1時間かけて抜く。その後、細胞数の結果が出るまでベッドで寝て、帰宅する。この理論は、1日5gの塩分を守れば、たとえ尿中にNaの排泄がゼロであっても、2週間で腹水は8l溜まるという計算からなる¹²⁾。日本でもやろうとしているが、日本人とアメリカ人では体型が違うのか、8lの腹水を溜め、なおかつ抜くことはかなりむずかしそうである。今のところ妥協案で毎週4lで対応しているが、その際、ルーチンに細胞数を数えている。

また、念のためにNSAIDsを飲んでいないか確認が必要である。心不全がひどい場合以外は、ARB、ACEも腎血流を減少させるので中止すべきである。

最後に、現在、日本で話題のトルバブタンについてである。この薬剤については納得できるエビデンスが少ないので、今のところ低ナトリウム血症についてのみ使用している。まず理論的には肝硬変に伴う難治性の腹水の本体は腎血流量の低下なので、どの利尿薬でも循環血流量が減少すれば、その時点で効果も消失すると思われる。本当に肝腎症候群のようになり、クレアチニンが上がりだせば効かないだろうと思われる点、もう一つは日本で利尿薬refractoryと定義するspironolactoneはあまりに低用量で、欧米の利尿薬refractoryとかけ離れすぎている。世界基準の治療は“塩分制限、そして利尿薬をきちんとモニターしながらしっかり使って、Naが125mEq/l以下となれば水制限をして、すべて効かなくなれば経口の血管収縮薬のmidodrineを十分量（おそらく最低でも1日量で24mg）使いながら、大量腹水穿刺とアルブミンで対応する”である。これに対し、トルバブタン使用が予後、生活の質を改善するはっきりしたエビデンスが日本で出れば納得できるのであるが、そのエビデンスは、欧米では1,200人のrandomized double-blind studyで否定的であった¹³⁾。

以上アメリカのLiver Unitで教育されたことを中心に書かせてもらったが、筆者の肝不全治療の師匠（肝炎ウイルス治療の師匠はRaymond Koff先生、総合臨床の師匠は伊藤康樹先生）であるBruce Runyon先生が全米肝臓の腹水治療のガイドラインを毎回書かれており、そこに詳しい文献も含め記載されているので、そちらを参考にされることをおすすめする。AASLDのホームページにアクセスし、practical guidelineの「ascites due to cirrhosis, management」よりPDFでダウンロードできる。Up To Dateをもっている人は、そのascitesに関する欄もやはりRunyon先生が執筆しており常に更新されているので、そちらも大変参考になる。

文 献

- 1) Angeli P, Volpin R, Gerunda G et al : Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. Hepatology 29 : 1690-1697, 1999.
- 2) Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C et al : Effects of noradrenalin and albumin in patients with type i hepatorenal syndrome ; a pilot study. Hepatology 36 : 374-380, 2002.
- 3) Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G et al : A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). Gastroenterology 134 : 1360

- 1368, 2008.
- 4) Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W et al : Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome ; a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* **47** : 499–505, 2007.
 - 5) Sharma P, Kumar A, Shrama BC et al : An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* **103** : 1689–1697, 2008.
 - 6) Singh V, Sahdeb P, Baljinder S et al : Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites ; a randomized pilot study. *Hepatology* **56** : 348–354, 2012.
 - 7) Guevara M, Ginès P, Bandi JC et al : Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome ; effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* **28** : 416–422, 1998.
 - 8) Runyon BA : Care of patients with ascites. *N Engl J Med* **330** : 337–342, 1994.
 - 9) Stiehm AJ, Mendler MH, Runyon BA : Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by spot urine Na/K ratios in 729 specimens from cirrhotics with ascites ; approximately 90 percent accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion. *Hepatology* **36** : 222A, 2002.
 - 10) Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T et al : Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* **92** : 1859, 1987.
 - 11) Gines P, Rimola A, Planas R et al : Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis ; results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* **12** : 716–724, 1990.
 - 12) Gines P, Arroyo V, Quintero E et al : Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites ; results of a randomized study. *Gastroenterology* **93** : 234–241, 1987.
 - 13) Wong F, Watson H, Gerbes A et al : Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis ; efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* **61** : 108–116, 2012.

Management of ascites and hepatorenal syndrome.

Hideki Sakai, MD

Vice president and Chief of Medicine, Kashiwa City Hospital

Summary

Type1 hepatorenal syndrome (HRS) carries dismal prognosis. Recently in the USA and Europe, vasoconstrictors along with albumin infusion has been used and proved to be effective in reversing Type1 HRS. However, in Japan, vasoconstrictors were seldom tried. Our experiences in Kashiwa City Hospital showed successes in reversing acute kidney injury in cirrhosis with massive ascites by administration of vasoconstrictor (noradrenalin) and albumin. To prevent HRS, proper uses of diuretics and close monitoring of body weight and urinary excretion of sodium are important in cirrhosis with massive ascites. However, recommended maximum dose of spironolactone is markedly different in Japan and the western country. Our experience suggested higher dose of spironolactone could be used efficiently in Japanese too. The most importance is not the dose of diuretics but the close monitoring of fluid balance to prevent complication.

Key words : hepatorenal syndrome, ascites, vasoconstrictor, noradrenalin, spironolactone

神経難病の分子ネットワーク解析

佐藤 準一 明治薬科大学バイオインフォマティクス

要旨：近年、ヒトゲノムの解読が完了し、個々の細胞における全遺伝子の発現情報をマイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析可能なポストゲノム時代が到来した。創薬研究の中心は、網羅的発現解析データを統合したオミックス研究に基づく基盤をおくゲノム創薬へとパラダイムシフトした。ヒトは大規模な分子ネットワークで精密に構築された複雑系であり、多くの難病がシステム固有の防御機構であるロバストネスの破綻に起因している。いまだ有効な治療薬がない神経変性疾患であるアルツハイマー病、炎症性脱髓鞘疾患である多発性硬化症、希少難病である那須ハコラ病では、脳分子病態の解明および新規の標的分子に対する画期的な創薬が切望されている。最近われわれは、これらの神経難病のオミックスデータに関して、分子ネットワークを詳細に解析することにより、いくつかの創薬標的分子を同定した。今後はゲノムワイドの分子ネットワーク解析が、神経難病の病態解明や治療薬開発のためにますます重要な研究戦略となると思われる。

Key words : アルツハイマー病、創薬標的分子、分子ネットワーク、多発性硬化症、那須ハコラ病、システム生物学

I. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) は中高年期に発症し、進行性の認知機能障害を呈する神経変性疾患で、いまだ有効な治療薬がない難病である。病理学的には、海馬や大脳皮質を中心としたアミロイドベータ (amyloid-beta : A β) の蓄積と異常リン酸化タウを含む神経原線維変化の出現を主徴とし、広汎な神経細胞死を認める¹⁾。約 5% を占める若年発症家族性 AD では、プレセニリン (PSEN1, PSEN2) 遺伝子やアミロイド前駆体タンパク質 (APP) 遺伝子の変異を認める。一方、大多数の AD では遺伝子変異を認めず孤発性に発症し、なんらかの機序により、A β の産生増大、分解低下、凝集促進をきたして脳に大量の A β が蓄積し、タウの異常リン酸化と神経細胞死が引き起こされると考えられている (アミロイド仮説)。とくに早期から蓄積する A β オリゴマーは神経毒性がもっとも強い。

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は若年成

人期に発症し、中枢神経系白質に炎症性脱髓鞘が時間的空間的に多発して、さまざまな神経症状が再発を繰り返して進行する難病である。MS は、遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用を背景に出現した活性化自己反応性ヘルパー T 細胞 (Th17, Th1) が血液脳関門を通過して脳や脊髄に浸潤し、マクロファージやミクログリアを活性化してサイトカインや活性酸素の産生を誘導し、脱髓と軸索傷害を引き起こす自己免疫病である²⁾。しかし現在まで、MS 特異的自己抗原は同定されていない。遺伝要因としては 15 カ国 23 研究グループが収集した 9,772 例の MS におけるゲノムワイド関連解析研究 (genome-wide association study : GWAS) により、non-MHC リスク一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が 98 遺伝子に同定され、多くはヘルパー T 細胞分化を制御する遺伝子群であることがわかった。

環境要因としては日照時間があげられる。日照時間が短い高緯度地域ほど MS 有病率が上昇する。北緯 42° 以北および南緯 37° 以南では、MS 発症リスクが 3 倍上昇する。生体におけるビタミン D の合成は皮膚への紫外線照射により促進されるので、日照不足による慢性的ビタミン D 欠乏と MS 発症の関連性が注目

連絡先：佐藤 準一 satoj@my-pharm.ac.jp

されている。感染因子としてはさまざまなウイルスがリスク要因としてあげられているが、とくにEBウイルス (Epstein-Barr virus : EBV) は、MS 発症率を数倍高めていることが知られている。

MS は臨床経過から、再発寛解型 (relapsing-remitting MS : RRMS)，二次進行型 (secondary-progressive MS : SPMS)，一次進行型 (primary-progressive MS : PPMS) に分類される。大多数（約 85%）の MS は RRMS で発症し、約半数は 10 年の経過で再発を繰り返しながら進行する SPMS に移行する。約 15% では、発症時から再発が不明瞭なまま持続的に進行する PPMS を呈する。病理学的には RRMS は神経炎症、SPMS と PPMS は神経変性を主徴とする。現在 MS の臨床現場では、炎症抑制を目的としてインターフェロンベータやフィンゴリモドなどの免疫調節薬が投与されているが、ノンレスポンダーも多い。また軸索や髓鞘の再生促進薬ではなく、新規の標的分子に対する画期的な創薬が待望されている。

那須ハコラ病 (Nasu-Hakola disease : NHD) は、1970 年代初頭に、信州大学病理学 那須毅教授とフィンランド Kuopio 大学精神科 Hakola 教授によりほぼ同時に発見された多発性骨囊胞 (bone cyst) と白質脳症 (leukoencephaopathy) を主徴とする難病である³⁾。硬化性白質脳症を伴う多発囊胞性脂肪膜性骨異形成症 (polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy : PLOSSL) とも呼ばれている。NHD では小児期の発育発達には異常がなく、20 歳代以降に骨症状で発症し、30 歳代以降に前頭葉症状を呈し、次第に認知症が進行して、50 歳ごろまでに死亡する。患者は本邦とフィンランドに集積しているが、厚生労働科学難治性疾患克服研究事業研究班の調査によると本邦の患者数は約 200 人であり、希少疾患といえる⁴⁾。NHD は 19q13.1 染色体上の DNAX-activation protein 12 (DAP12 : TYROBP) 遺伝子または 6p21.1 染色体上の triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) 遺伝子のいずれかの機能喪失変異で発症し、常染色体劣性遺伝形式を呈する。どちらの遺伝子の変異でも同一の表現型を呈する。また最近、TREM2 遺伝子 SNP の rs75932628 (R47H) は AD 発症のリスクとなることが報告され、注目されている。このように責任遺伝子が発見されて以来、遺伝子診断が可能となったが、いまだ発症機構の全容は明らかではなく、有効な治療法はない。

2003 年にヒトゲノムプロジェクトが完了し、生命設計図としてのヒトゲノム (genome) の全塩基配列が解読された。ポストゲノム時代を迎え、生命情報科

学 (bioinformatics) は急速な進展をとげ、膨大なゲノム情報に関するデータベースが整備された。このようなゲノム情報解析技術の進歩により、マイクロアレイを用いて個々の細胞における全遺伝子の発現情報 (transcriptome) を容易に調べることが可能になった。最近では、次世代シーケンサー (next-generation sequencer : NGS) を用いて、スプライスバリエントも含めて詳細な遺伝子発現情報が解析可能になった。さらに高分解能の質量分析装置を用いて、細胞のすべてのタンパク質 (proteome) や代謝物 (metabolome) の発現情報も包括的に解析可能になっている。このような網羅的な発現解析データの総称をオミックス (omics) と呼ぶ (図 1)。

近年、オミックス解析情報に立脚し、合理的な創薬標的分子の探索を目指すゲノム創薬の研究分野は急成長をとげた。またゲノム薬理学 (pharmacogenomics) の進歩により、薬物代謝酵素やトランスポーターに関する SNP を解析して、薬物応答性の個人差を予測することが可能となり、個別化医療 (personalized medicine) の樹立に道が開かれた (図 1)。個別化医療とは、患者の遺伝的背景や病態の個人差を反映するバイオマーカーを調べて、エビデンスに基づき最適な治療法を選択する医療である。システム生物学 (systems biology) の観点からは、ヒトは大規模な分子ネットワークで精密に構築された複雑系であり、多くの難病がシステム固有の防御機構であるロバストネス (robustness) の破綻に起因すると考えられている⁵⁾。したがって神経難病の病態解明のためには、オミックス研究に直結したゲノムワイドの分子ネットワーク解析が重要な研究手段となる。最近、われわれは AD, MS, NHD のオミックスデータに焦点をあて、分子ネットワークを詳細に解析して、いくつかの創薬標的分子 (druggable targets) を同定することができた。本稿では神経難病の分子ネットワーク解析の意義について概説する。

II. 網羅的発現解析から分子ネットワーク解析への流れ

2003 年にヒト全遺伝子塩基配列が解読され、マイクロアレイを用いて個々の細胞における数万遺伝子の発現情報を包括的に解析することが可能になった。最近では NGS を用いれば、発現量の低い遺伝子やスプライスバリエント、non-coding RNA も含めて、一度に細胞内の全遺伝子の発現プロファイルを解析できる。ヒト以外では、マウス、ラット、アカゲザル、イヌ、ウシ、イネ、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、線虫、酵母、大腸菌などでも、マイクロアレイや NGS

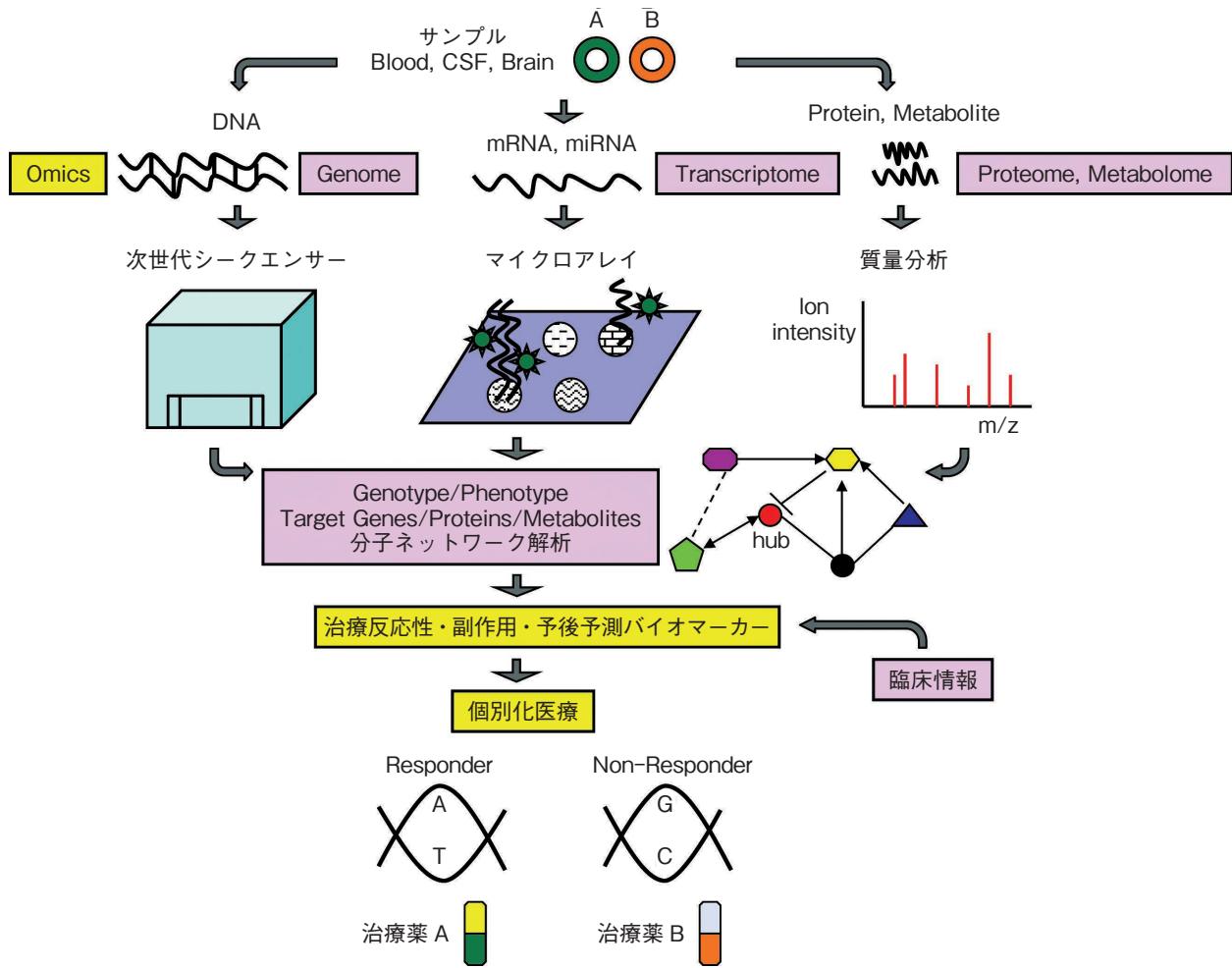


図1. オミックスデータの分子ネットワークから個別化医療へ
次世代シーケンサー、マイクロアレイ、質量分析によるオミックス（genome, transcriptome, proteome, metabolome）データの分子ネットワークを解析することにより、患者の遺伝的背景や病態の個人差を反映するバイオマーカーを明らかにし、個々の患者に最適な治療法をエビデンスに基づき選択する。

による解析が可能である。

マイクロアレイ（DNAマイクロアレイとも呼ぶ）は、cDNAを基盤上にスポットで固定するスタンフォード方式と、基盤上で直接オリゴヌクレオチドをフォトリソグラフ合成で伸長するGeneChip（Affymetrix）方式に大別される⁶⁾。比較対象となる遺伝子発現レベルが異なる2種類以上の細胞や組織、たとえば正常細胞と癌細胞、治療前後の細胞などからtotal RNAまたはmRNAを抽出し、cDNAやcRNAに変換して蛍光色素で標識後にフラグメントに切断し、アレイとハイブリダイゼーションを行う。1色法では1サンプルに1アレイを使用し、アレイ間の発現レベルを比較解析する。アレイを専用のスキャナーでスキャン後に、シグナル強度を正規化して、サンプル間の遺伝子発現レベルの差異を統計学的に比較解析する。マイクロアレイでは、一度に数万遺伝子の発現レベルを解析するため、遺伝子ごとにt検定で評価すると偽陽性遺伝子を多数拾ってしまう。通常は多重検定を行っ

てBonferroni補正を付加するか、偽陽性率（false discovery rate : FDR）をコントロールして評価する。最終的にサンプル間で有意な発現差異を呈する遺伝子群（differentially expressed genes : DEG）を抽出し、DEGの発現レベルを定量的PCRで検証する。発現アレイのほかには、スプライスバリエントの解析が可能なエクソンアレイ、SNPや染色体コピー数の解析が可能なジェノタイピングアレイ、転写因子結合部位の解析が可能なゲノムタイリングアレイも存在する。さらにタンパク質間相互作用（protein-protein interaction : PPI）を網羅的に解析可能なプロテインマイクロアレイも開発されており、これは基盤上にリコンビナントタンパク質を高密度に固定したチップである。プロテインマイクロアレイ解析は、酵母ツーハイブリッド法に比較して偽陽性率が低く、翻訳後修飾を受けたタンパク質の結合も鋭敏に検出できる⁷⁾。

一方、NGSは電気泳動を行わずに、高速で並列して多数の塩基配列断片（ライブラリー）を解析するこ

とができる装置である。HiSeq 2000 (Illumina) の場合は一度のランで、数日以内にペアエンド 100 塩基程度の短い配列を 6,000 億塩基解読することができる。取得した膨大な配列データは、参照配列 (reference genome) にマッピングする。参照配列がない場合はアセンブリすることにより連続的な配列を構築する。NGS を用いれば、全ゲノム (whole genome sequencing: WGS), 全エクソン (whole exome sequencing: WES), 全 RNA (RNA sequencing: RNA-Seq), メチル化部位, 転写因子結合部位 (ChIP sequencing: ChIP-seq) などを、迅速かつ網羅的に解析できる。NGS はマイクロアレイに比べて検出感度が高く、ハイブリダイゼーションが不要なため偽陽性率が低く、マイクロアレイにかわる解析手法になりつつある。解析装置は日進日歩の改良がなされており、1 分子レベルでリアルタイムに塩基を解読できる高パフォーマンスの装置も登場している。しかしながら一次解析で産出されるデータ量はきわめて膨大 (GB~TB) であり、適切な二次解析ツールを利用しなければ、生物学的意味づけは非常にむずかしい。代表的な解析ツールとしては、参照配列へのマッピングには Bowtie や BWA, RNA-Seq では Tophat (スプライスを考慮したマッピング), Cufflinks (発現差異解析), ChIP-Seq では MACS (ピーク検出), MEME (結合部位配列検出) などが用いられている。

次に網羅的遺伝子発現解析で抽出した DEG に関しては、生物学的意味づけを行う必要がある。はじめに個々の遺伝子のアノテーション (annotation) を調べる。DAVID Bioinformatics Resources (david. abcc. ncifcrf. gov) の Functional Annotation ツールを用いると、膨大な遺伝子セットのアノテーションを一括して解析することができる。多数のサンプルを比較解析する場合は、データセットの要素特性をビジュアルに分類するために、Cluster 3.0 (bonsai.ims.u-tokyo. ac.jp/~mdehoon/software/cluster) などの解析ツールを用いて、DEG を指標に階層クラスター解析を行う。さらに DEG が構成する分子ネットワークを解析すると、生物学的機能を把握することができる。

生体内でタンパク質は複雑なネットワークからなるシステムを構築している。タンパク質間相互作用 (PPI) には直接的結合、活性化、抑制化、酵素反応、運搬、複合体形成など多様な作用様式が存在する。複雑多岐のオミックスデータの分子ネットワークを解析するためには、精査された文献情報に裏付けられた専用の解析ツールを使う必要がある⁸⁾。すなわち、膨大な文献情報からさまざまな分子間相互作用を抽出し、信頼性が高い知識を整理して、コンテンツとして収録

した知識データベース (knowledgebase) を構築し、統計学的にもっとも高い類似性を呈している既知のネットワークやパスウェイ (canonical network/pathway) を同定する手法である。無償で利用できる分子ネットワークデータベースには、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) [www.kegg.jp], the Protein Analysis Through Evolutionary Relationships (PANTHER) classification system (www.pantherdb.org), Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) [string. embl.de] などがある。これらはキュレーターと呼ばれる専門家により精査された遺伝子、タンパク質、代謝物に関する情報を収録している。また目的とする遺伝子やタンパク質の ID を、DAVID Functional Annotation ツールに入力すると、統計学的検定を行って、もっとも密接に関連している KEGG パスウェイを同定することができるので非常に便利である。

有償の分子ネットワーク解析ツールとしては、Ingenuity Pathways Analysis (IPA) [Ingenuity Systems, Redwood City, CA] や KeyMolnet (Institute of Medicinal Molecular Design, Tokyo) などがある。これらは専門家が精選された文献を精読して、分子間相互作用に関する信頼性の高い情報を収集しており、定期的にアップデートされている。KeyMolnet は日本語入力にも対応しており、種々の疾患のメディエート分子を整理して収録しており、既存の医薬品の標的分子も明示されている。検索法としては、結合・発現制御・複合体形成を包括的に調べる周辺検索 (neighboring search), 発現制御に関する転写因子群を調べる共通上流検索 (common upstream search), 始点と終点間のネットワークを調べる始点終点検索 (N-points to N-points search), 複数の端点を始点として、最多数の始点を含む最小の分子ネットワークを調べる相互関係検索 (interrelation search) を選択することができる。解析ツールで描画した分子ネットワークから創薬標的分子を探索する場合は、多数の分子からの結合が集中している中心分子 (hub) を同定することが重要である。ハブの抑制薬または活性化薬は、ネットワークのロバストネスに重大な影響を及ぼし、治療効果や副作用の発現に直接関与する可能性が高い。

III. アルツハイマー病 (AD) の分子ネットワーク解析

はじめに AD 脳の網羅的遺伝子発現データの分子ネットワーク解析について述べる。2004 年に Blalock らは、年齢を一致させた 31 例の高齢者の剖検脳海馬

CA1 から抽出した RNA を用いて、Human Genome U133A アレイ (Affymetrix) で遺伝子発現を網羅的に解析した⁹⁾。生前に施行した知能検査 Mini-Mental State Examination (MMSE) のスコアに従って、正常 9 例、早期 AD 7 例、中等症 AD 8 例、重症 AD 7 例に分類した。彼らはすべての AD に関連する遺伝子 3,413 種類 (上昇 1,977、低下 1,436) と早期 AD に関連する遺伝子 609 種類 (上昇 431、低下 178) を同定したが、分子ネットワークは解析しなかった。われわれは、彼らのデータセットを用いて、KeyMolnet の共通上流検索法で、AD 脳病態形成に関与している分子ネットワークを解析した¹⁰⁾。その結果、全 AD および早期 AD の関連遺伝子群が構成する分子ネットワークは、ともに転写因子 cAMP-response element-binding protein (CREB) による発現調節系と密接に関連していることがわかった (図 2)。CREB は、成長因子などの刺激で活性化されたプロテインキナーゼ A (PKA) により、133 位セリン残基 (Ser-133) がリン酸化されて、標的遺伝子プロモーターの cAMP response element (CRE) に結合して転写を活性化する。すなわち、AD 脳では早期から CREB 自体に異常をきたしており、神経細胞機能維持に重要な CREB 標的遺伝子群の発現制御にも異常をきたし、神経変性が進行している可能性がある。KeyMolnet には 42 種類の AD 疾患メディエート分子が収録されている。KeyMolnet の周辺検索法で、これら 42 分子が構成するネットワークを解析したところ、再び CREB による発現調節系との関連性が示唆された。以上の結果は CREB が AD 病態ネットワークにおいてハブとして働き、創薬標的分子となることを示唆している。CREB による発現調節系の canonical pathway は 164 分子で構成され、そのうち 65 分子は上市薬や開発薬の標的分子になっている。cAMP/PKA/CREB シグナル伝達系活性化を促進する phosphodiesterase 4 (PDE4) 抑制薬ロリプラムは、AD の動物モデル APP/PS1 トランスジェニックマウスに投与すると、認知機能を改善する。

次に、AD 脳分子病態におけるマイクロ RNA (microRNA : miRNA) の役割に関して述べる。ヒトゲノム計画で全ヒト遺伝子の塩基配列が解読されて、ヒトではタンパク質をコードする領域は驚くことに全ゲノムのわずか 1.2% であることが判明した。ゲノムの大半の領域が RNA に転写されても、タンパク質をコードしないノンコード RNA (ncRNA) であることが明らかになった。マイクロ RNA (miRNA) は、約 22 塩基からなる短い ncRNA であり、標的となる遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) の 3' 非翻訳領

域 (3' UTR) に存在する相補的な配列に結合し、その発現を翻訳レベルで抑制する。miRNA は前駆体 pri-miRNA がゲノムから転写され、RNase III Drosha で切断されてヘアピン状の pre-microRNA に変換され、exorin-5 を介して核外へ輸送された後、RNase III Dicer で切断されて成熟型 miRNA となる。一本鎖 miRNA が Argonaute タンパク質を含む RNA-induced silencing complex (RISC) に移行し、標的遺伝子 mRNA の 3' UTR に不完全な配列相補性で結合してタンパク質の翻訳を抑制するか、完全な配列相補性で結合して mRNA を分解する。多くの miRNA は進化を通じてよく保存されており、その発現は時間的空間的に制御されている。とくに脳では多数の miRNA が領域特異的に発現している。

AD 脳ではさまざまな miRNA の発現異常が報告されている。Nelson らの研究グループでは、死後 4 時間以内に採取して病理学的にステージを確認した 10 例の AD 側頭葉脳組織を灰白質と白質に分離して、miRNA マイクロアレイで発現プロフィールを網羅的に解析した¹¹⁾。その結果、171 種類の AD 特異的 miRNA を同定した。われわれは彼らのデータセットに注目して、AD 脳で発現低下を示す 141 種類の miRNA を抽出し、miRTarBase を用いて実験的な確証のある標的遺伝子を調べ、AD 脳で発現上昇していると予測される 852 種類の miRNA 標的遺伝子群を同定した¹²⁾。852 遺伝子の KEGG や IPA による分子ネットワーク解析で、Rb, E2F1, p53 で構成される cancer, cell cycle, cell growth, proliferation, cell death ネットワークとの関連性を見出した (図 3)。すなわち AD 脳で発現低下を認める 141 種類の miRNA は、細胞周期制御タンパク質遺伝子群の発現上昇を誘導していることが示唆された。通常、神経細胞は生後には細胞分裂を行わないが、AD 脳の神経細胞では細胞周期のリエンントリーが起こり、細胞死が誘導されている。

最近われわれは、AD 脳前頭葉の RNA-Seq データ SRP016858 を詳細に解析し、健常者に比較して AD で発現低下を呈した 522 遺伝子を同定した¹³⁾。この 522 遺伝子に関して、3 種類の独立した AD 脳マイクロアレイデータ GSE1297 (白人海馬), GSE5281 (白人上前頭回), GSE36980 (日本人海馬) と比較した。その結果、人種、解析手法や部位を超えて、すべてのデータセットで共通して AD 脳で発現低下を認める遺伝子 NeuroD6 を発見した。NeuroD6 は bHLH 転写因子に属し、中枢神経系では神経細胞に発現しており、酸化ストレスやアポトーシスに対する抵抗性に関与し、発現低下は AD における病態進行予測のバイ

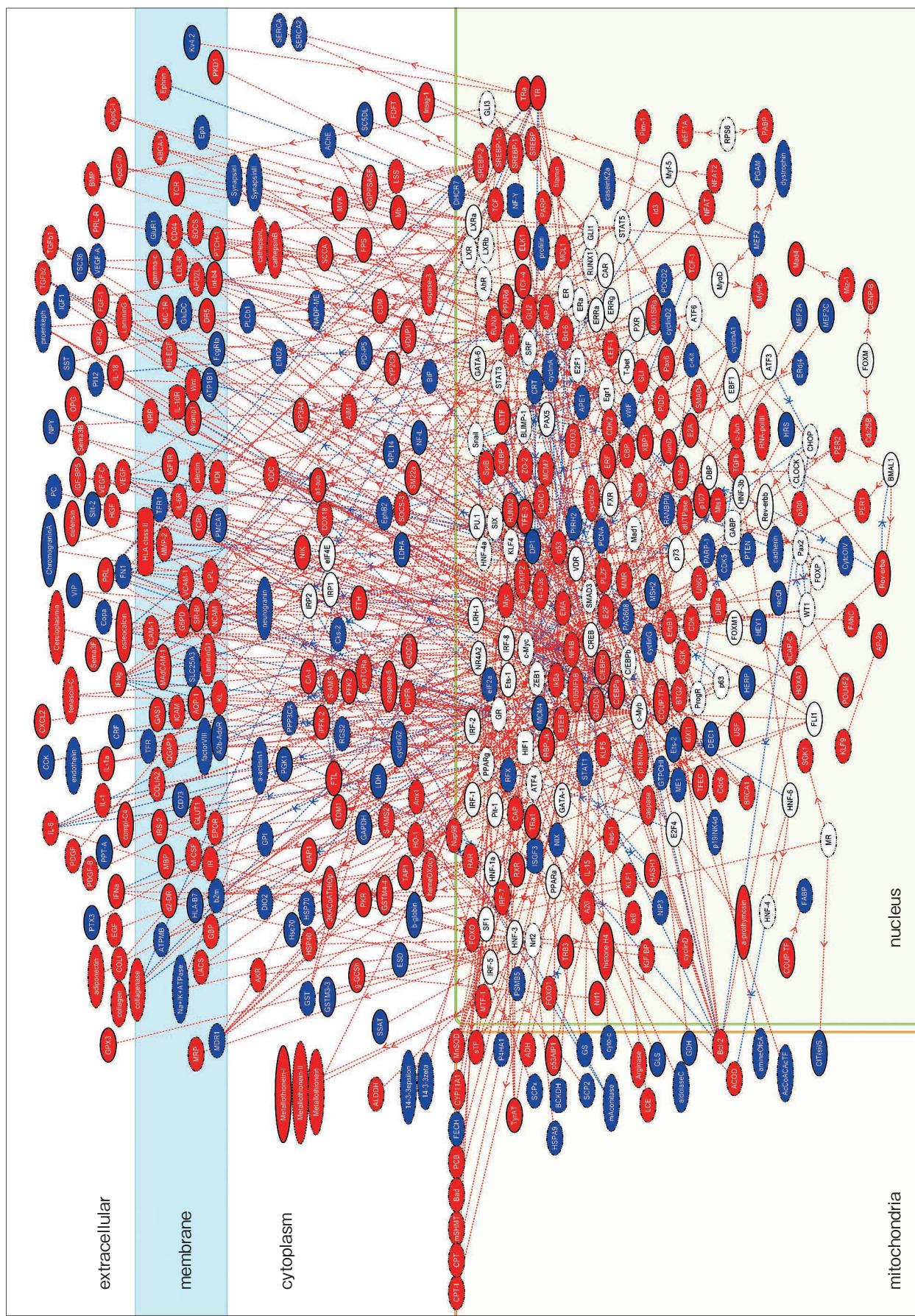


図2. AD脳海馬CA1の分子ネットワーク解析

全ステージのAD脳海CA1で発現異常を呈する2,888遺伝子の分類した。赤色は発現上昇、青色は発現低下を示す（文献10号引用）。

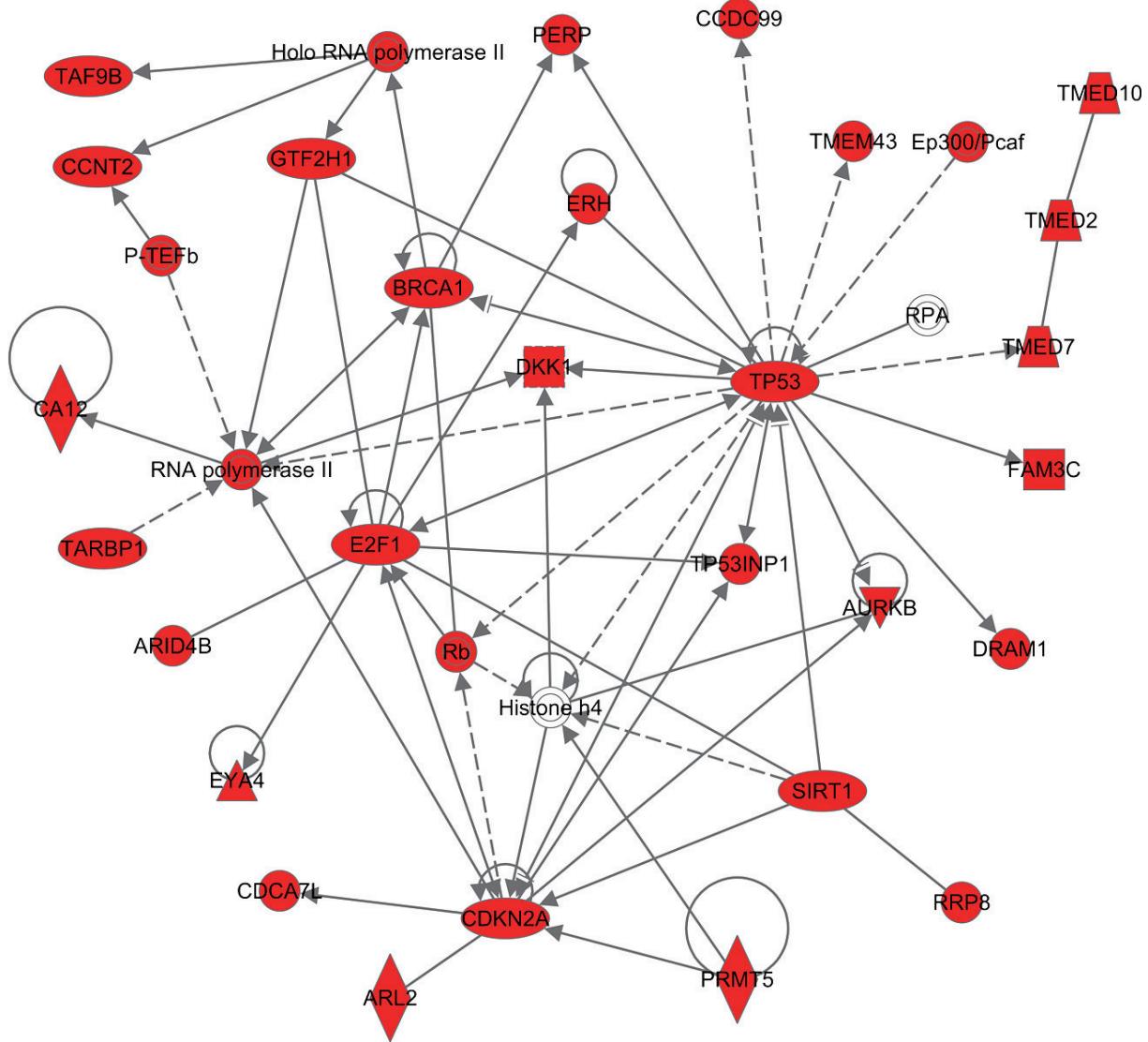


図3. AD脳におけるマイクロRNA標的遺伝子の分子ネットワーク解析

AD 脳で発現低下を示す 141 種類の miRNAs に対応する発現上昇が予測される 852 標的遺伝子群の分子ネットワークを IPA で解析した。細胞周期制御因子 Rb, E2F1, p53 で構成されるネットワークと密接に関連していることがわかった（文献 12 より引用）。

オマーカーとなる可能性がある。

IV. 多発性硬化症 (MS) の分子ネットワーク解析

次に MS 脳の網羅的タンパク質発現データの分子ネットワーク解析で見出した創薬標的分子に関して述べる。2008 年に Han らは、6 例の MS 凍結脳を用いて、病理学的ステージを確認した脳病巣からレーザーマイクロダイセクションでサンプルを採取した¹⁴⁾。SDS-PAGE で分離後に、網羅的にタンパク質を抽出してトリプシン消化したペプチド断片を質量分析装置で解析した。病理学的ステージに関しては、炎症性細胞浸潤と浮腫を主徴とする急性脱髓鞘巣 (active plaque : AP)，炎症が脱髓鞘辺縁部に限局している慢性活動性脱髓鞘巣 (chronic active plaque : CAP)，炎

症所見に乏しくグリア瘢痕を主徴とする慢性非活動性脱髓鞘（chronic plaque : CP）に分類した。同時に2例の健常脳のプロテオームも解析した。健常脳では検出されず、かつ各ステージ特異的なタンパク質を選出し、AP 158, CAP 416, CP 236種類のプロテオームデータを公開した。彼らはCAPにおいて5種類の血液凝固系タンパク質を検出した。この所見に基づいて、抗凝固薬を用いてMSの動物モデルであるマウス自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE）を治療することに成功し、血液凝固系タンパク質がMSの創薬標的分子となることを示唆した。しかし大多数を占める凝固系以外のタンパク質に関しては、MS脳分子病態における意義が明らかではなかった。

われわれは、Han らのデータセットを KEGG,

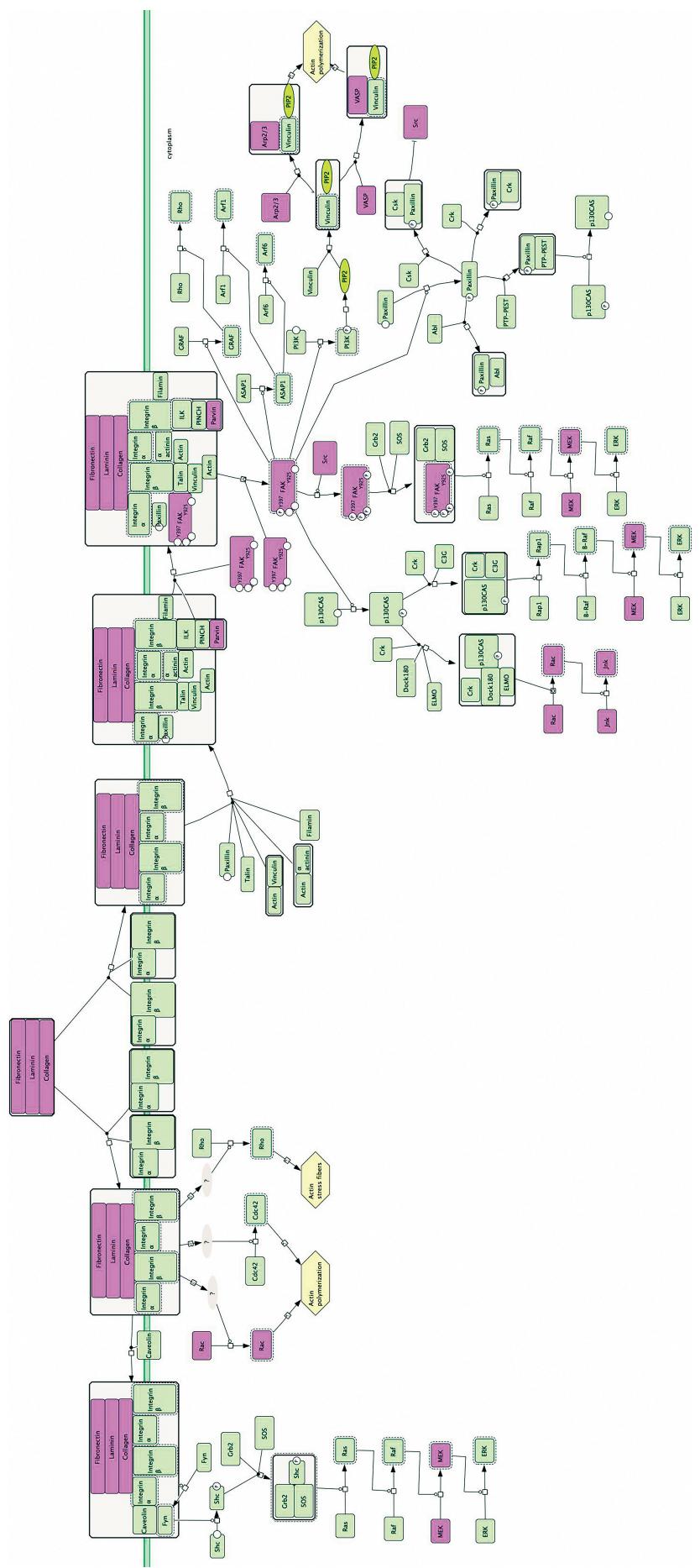
PANTHER, IPA, KeyMolnetに入力し, ステージ特異的プロテオームをもっともよく反映している分子ネットワークを同定した¹⁵⁾. その結果, 4種類の異なるツールで共通して, CAP, CPにおける細胞外基質(ECM)-インテグリンシグナル伝達系の中心的役割が示唆された(図4). インテグリンは複数の α , β サブユニットから構成される24種類のヘテロダイマー分子で, ECMのリガンドとして働く. $\beta 1$ インテグリンファミリーはコラーゲン, フィブロネクチン, ラミニンと結合し, αv インテグリンファミリーはビトロネクチンと結合する. ECM-インテグリン系は細胞接着, 遊走, 分化, 増殖に必須なシグナルを伝達する. MS慢性病巣で髓鞘や軸索の再生が乏しい理由として, グリア瘢痕に含まれるECMが再生阻害因子として働く可能性や, 活性化マクロファージやミクログリアが産生するタンパク質分解酵素がECMに結合して髓鞘崩壊が遷延化している可能性があげられる. 現在MSの臨床現場では, 再発抑制を目的として $\alpha 4\beta 1$ インテグリン(VLA4)に対するヒト化モノクローナル抗体natalizumabが用いられている. ところがnatalizumabは致死的進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy:PML)を引き起こす危険性があり, より安全な治療薬の開発が望まれている. われわれは分子ネットワーク解析により, ECM-インテグリンシグナル伝達系ではfocal adhesion kinase(FAK)がハブとして働くことを見出した. FAKの分子標的薬は, MSにおける炎症性脱髓抑制薬の候補となる可能性がある.

われわれは, 72例のインターフェロン(IFNB)未治療の活動性MS患者と年齢と性を一致させた22例の健常者の末梢血リンパ球から, CD3陽性T細胞とCD3陰性non-T細胞を分離し, マイクロアレイで各細胞分画の遺伝子発現プロフィールを解析した. MS患者のうち46例は, 初回採血直後から2年間IFNB治療を開始した. MS群と健常者群で発現差異を認めた上位30遺伝子では, T細胞では25遺伝子(NR4A2, TCF8の上昇とMAPK1, SMARCA3, HSPA1A, TRAIL, TOP1, CCR5, BAG1, DAXX, TSC22, PARPの低下), non-T細胞では27遺伝子(ICAM1, CDC42, RIPK2, SODD, TOP2Aの上昇とBCL2, RPA1, NFATC3, HSPA1L, RBBP4, PRKDCの低下)が, アポトーシス制御遺伝子に分類された¹⁶⁾. すなわちMS患者の末梢血リンパ球では, 恒常にアポトーシス促進遺伝子と抑制遺伝子の拮抗的バランスが存在している可能性がある. またわれわれは, MS群と健常者群を多重検定で比較し, T細胞で有意な発現差異を示しIFNB反応性と密接に関連す

る286遺伝子を同定した(図5)¹⁷⁾. 286遺伝子の分子ネットワーク解析で, 共通上流としてnuclear factor- κ B(NF- κ B)を介する遺伝子発現制御系を検出した.

NF- κ Bはサイトカインやケモカインの発現を正に調節する転写因子で, RelA(p65), RelB, c-Rel, NF- κ B1(p105), NF- κ B2(p100)を含み, 炎症増強のマスターレギュレーターとして働く. われわれは別のコホートでもNF- κ BがMS再発に密接に関連していることを見出したが¹⁸⁾, MS発症におけるNF- κ B標的遺伝子群の役割は明らかではない. この点を明らかにするため, TNF α で刺激したヒトBリンパ球のNF- κ B p65 ChIP-SeqデータSRP007993を解析した¹⁹⁾. その結果, 918種類のNF- κ B p65標的遺伝子を同定し, 結合部位にNF- κ Bコンセンサス配列の集積を認めた. この中にはMSリスクアレルの10遺伝子, MS脳病巣プロテオームの49遺伝子が含まれており, 分子ネットワーク解析では, T cell activation pathway, B cell receptor signaling, Toll-like receptor signaling, apoptosis signalingおよびNF- κ Bを中心とする遺伝子制御ネットワークとの関連性を認めた. すなわちNF- κ B p65標的遺伝子群の制御異常は, T細胞やB細胞の活性化に重大な影響を及ぼし, 自己免疫を誘導しうることがわかった.

またKeyMolnetに収集されている91種類のMS疾患メティエート分子が構成するネットワークを解析したところ, 転写因子であるビタミンD受容体(vitamin D receptor:VDR)による発現調節との関連性を認めた. このことはVDRがMS病態ネットワークにおいてハブとして働く可能性を示唆している. 疫学的研究より, 日照時間が短い高緯度地域ではMSの発症頻度が高いという所見から, ビタミンDはMS発症抑制因子として働くと考えられている. VDRは活性型ビタミンD(1,25-ジヒドロキシビタミンD)と結合すると, レチノイドX受容体(retinoid X receptor:RXR)とヘテロダイマーを形成して, 標的遺伝子プロモーターのvitamin D response element(VDRE)に結合して転写を活性化し, 免疫調節作用など多彩な生理活性を呈する. われわれは, 活性型ビタミンDで刺激したヒトBリンパ球LCLと単球THP-1のVDR ChIP-SeqデータSRP002673, SRP005910を解析して, 1,543種類のビタミンD応答性VDR標的遺伝子群を同定した²⁰⁾. 1,543遺伝子の分子ネットワーク解析では, leukocyte transendothelial migration, Fc γ receptor-mediated phagocytosis, VDRによる転写制御系との関連性を認めた. また免疫寛容に関与するiTreg細胞の誘導に重要な転写因子



MS 脳病巣 CAP プロテオームの分子ネットワークを PANTHER で解析した。インテグリンシグナル伝達系と密接に関連していることがわかった。赤紫色はヒットしたタンパク質を示す。
 図 4. MS 脳病巣 CAP プロテオームの分子ネットワーク解釈
 focal adhesion kinase (FAK) がネットワークのハブとなることがわかった（文献 15 より引用）。

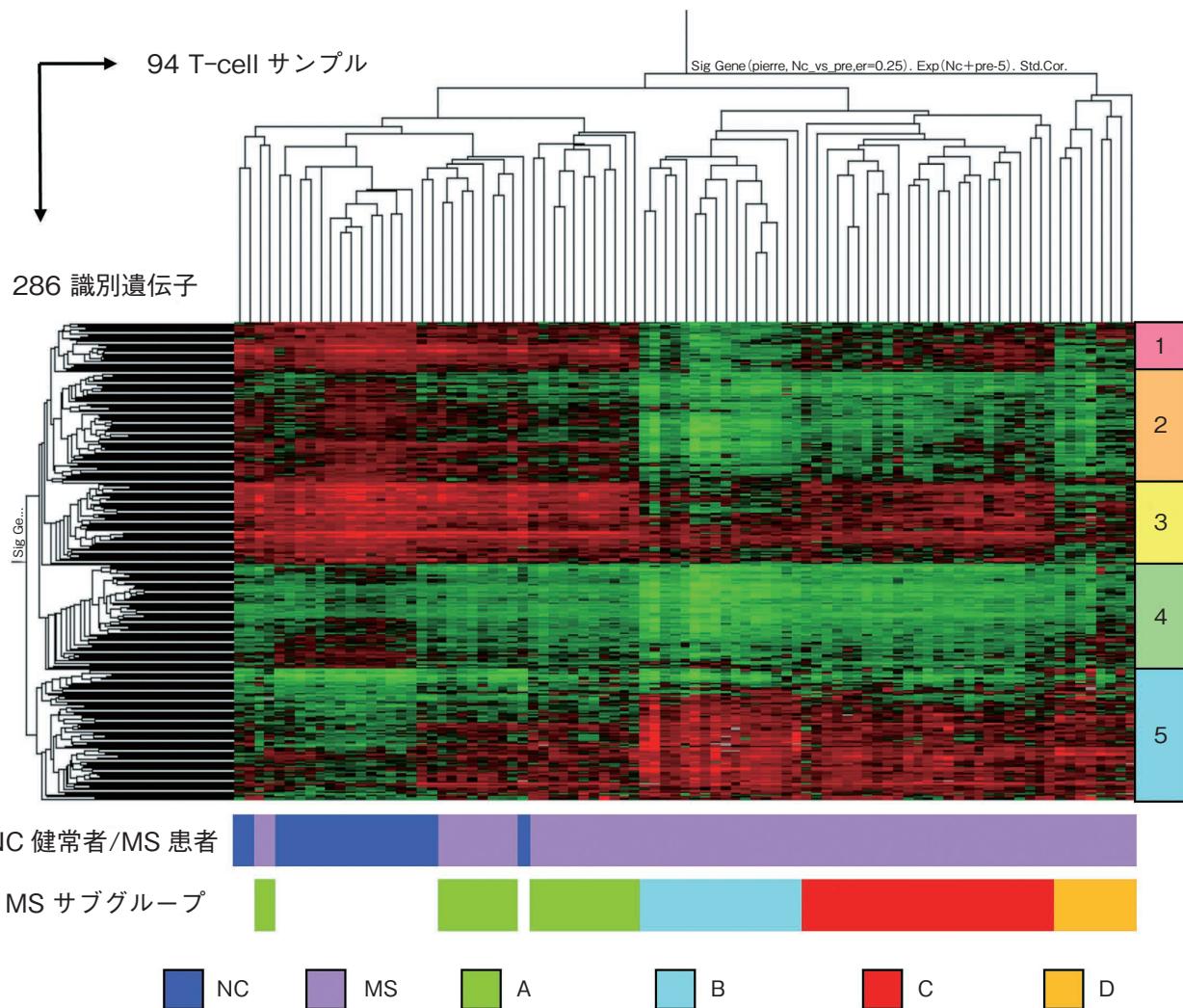


図 5. T 細胞の遺伝子発現プロフィールによる MS の病型分類

72 例の MS 患者と 22 例の健常者 (NC) の末梢血 CD3 陽性 T 細胞の遺伝子発現プロフィールをマイクロアレイで解析した。両群間で有意な発現差異を示す 286 遺伝子を抽出し、指標遺伝子として階層的クラスター解析を行った。286 遺伝子は 5 クラス (1~5) に分類され、MS 群は NC 群から分離され、さらに 4 群 (A, B, C, D) に分類された。IFNB レスポンダーは A 群と B 群に集積していた (文献 17 より引用改変)。

RUNX1, RUNX3 が、VDR 標的遺伝子に該当することを見出した。以上の知見は、日照不足による VDR 標的遺伝子群の機能異常が、MS における自己免疫誘導に関与している可能性を示唆する。

前述したように、EBV 感染は MS 発症率を数倍高めることが知られている。EBV は CD21 を介して B 細胞特異的に感染し、一度感染すると生涯にわたり持続感染が成立する。EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) は、EBV ゲノムのエピゾーマルな維持と複製に必須なタンパク質で、EBV の潜伏感染では中心的役割をはたしている。EBNA1 は EBV ゲノムの遺伝子発現のみならず、宿主ゲノムの遺伝子発現も制御する転写因子として働く。MS では発症 15~20 年前に、すでに抗 EBNA1 抗体が出現し、抗体価上昇は clinically isolated syndrome (CIS) から definite MS への移行を予測する指標となる。われわれは、EBV

陽性 Burkitt リンパ腫由来細胞株 Raji の EBNA1 ChIP-Seq データ SRP015132 を解析して、228 種類の EBNA1 標的遺伝子を同定した²¹⁾。228 遺伝子の分子ネットワーク解析では、cell death and survival および IRF, STAT による転写制御系との関連性を認めた。すなわち EBNA1 標的遺伝子ネットワークを介する EBV 持続感染維持機構は、免疫寛容、自己免疫誘導、B 細胞系腫瘍の発生を誘導する可能性がある。

また大多数の MS は RRMS で発症し、約半数は 10 年で再発を繰り返して進行する SPMS に移行する。SPMS は RRMS に比べて免疫調節薬の有効性が低い。最近われわれは、SPMS の脱髓鞘辺縁部 (periplaque demyelinating lesions : PDL) の遺伝子発現プロフィールと低酸素誘導遺伝子のマスターレギュレーター転写因子である HIF-1 α の標的遺伝子群を比較解析し、SPMS の PDL 病巣形成における低酸素の関与を見出

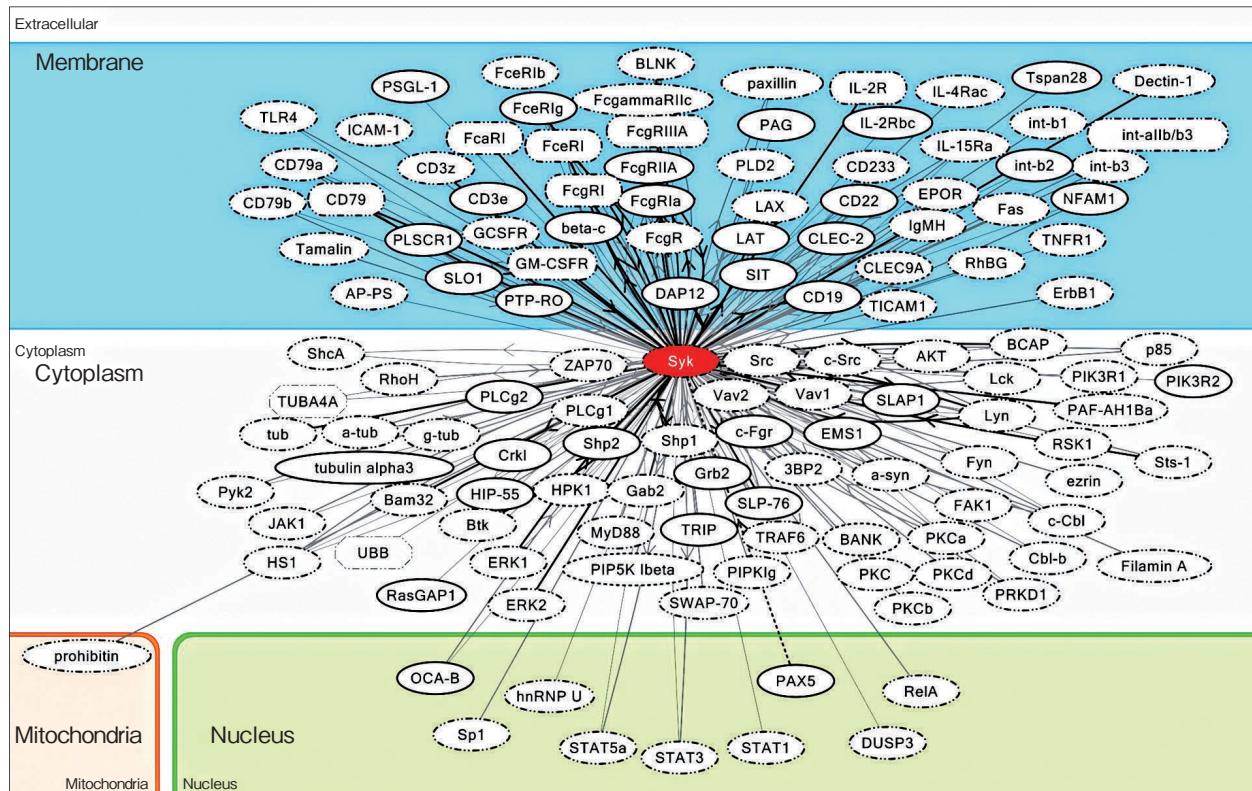


図 6. TREM2-DAP12 系シグナル伝達因子 Syk の分子ネットワーク解析

TREM2 と DAP12 はミクログリアの細胞表面上で受容体・アダプター複合体を形成し、チロシンキナーゼ Syk のリン酸化を介してシグナルを伝達する。Syk の分子ネットワークを KeyMolnet の周辺検索で解析した。Syk は上下流の 138 分子と相互作用し、さまざまな生理活性シグナルを伝達していることがわかった（文献 24 より引用）。

した²²⁾。

V. 那須ハコラ病 (NHD) の分子ネットワーク解析

NHD は多発性骨囊胞と白質脳症を主徴とし、DAP12 (TYROBP) 遺伝子または TREM2 遺伝子のいずれかの機能喪失変異により発症する遺伝性疾患である³⁾。病理学的には、大脳前頭葉と側頭葉を主座とする白質の広汎な脱髓、軸索の変性、多数のスフェロイドの出現、顕著なアストログリオーシスを特徴とする。TREM2 と DAP12 は、破骨細胞、樹状細胞、マクロファージ、ミクログリアの細胞表面上で TREM2 (受容体)・DAP12 (アダプター) 複合体を形成しており、NHD ではミクログリアや破骨細胞のシグナル伝達障害の存在が予測されているが、白質脳症の発症機構はいまだ解明されていない²³⁾。TREM2 は菌体成分や Hsp60、アポトーシスに陥った神経細胞を認識する受容体として働くが、内因性リガンドは同定されていない。未知のリガンドが TREM2 に結合すると DAP12 の immunoreceptor tyrosine-based activating motif (ITAM) がチロシンキナーゼ Src によりリン酸化され、チロシンキナーゼ Syk が会合して、自己リン酸化を介して下流にシグナルを伝達する。Syk の

分子ネットワークを KeyMolnet の周辺検索で解析すると、Syk は上流・下流の 138 分子と相互作用し、さまざまな生理活性シグナルを伝達していることがわかった（図 6）²⁴⁾。TREM2-DAP12 系シグナルは樹状細胞やマクロファージでは、Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) を介する炎症反応を抑制する。われわれは、ヒト単球由来白血病細胞 THP-1 に small interfering RNA (siRNA) 発現ベクターを導入して恒常的に DAP12 遺伝子をノックダウンすると、22 遺伝子の発現レベルが 50% 以上低下することを見出した²⁵⁾。興味深いことに、これらは炎症増幅のマスター・レギュレーター転写因子 NF- κ B を中心とする分子ネットワークを形成していた。

またわれわれは、フィンランド人 NHD 患者の樹状細胞の遺伝子発現データ GSE3624 を詳細に解析した²⁶⁾。このデータセットでは、3 例の DAP12 第 1-4 エクソン欠損患者と 2 例の TREM2 変異 (C97T, T377G) 患者および 3 例の健常者 (NC) から末梢血单核球を分離し、IL-4 と GM-CSF の存在下で培養して樹状細胞を誘導し、遺伝子発現プロファイルを Human Genome U133A アレイ (Affymetrix) で解析している。われわれは、患者樹状細胞特異的に有意な発現変動を示す 73 遺伝子を同定し、階層的クラスター

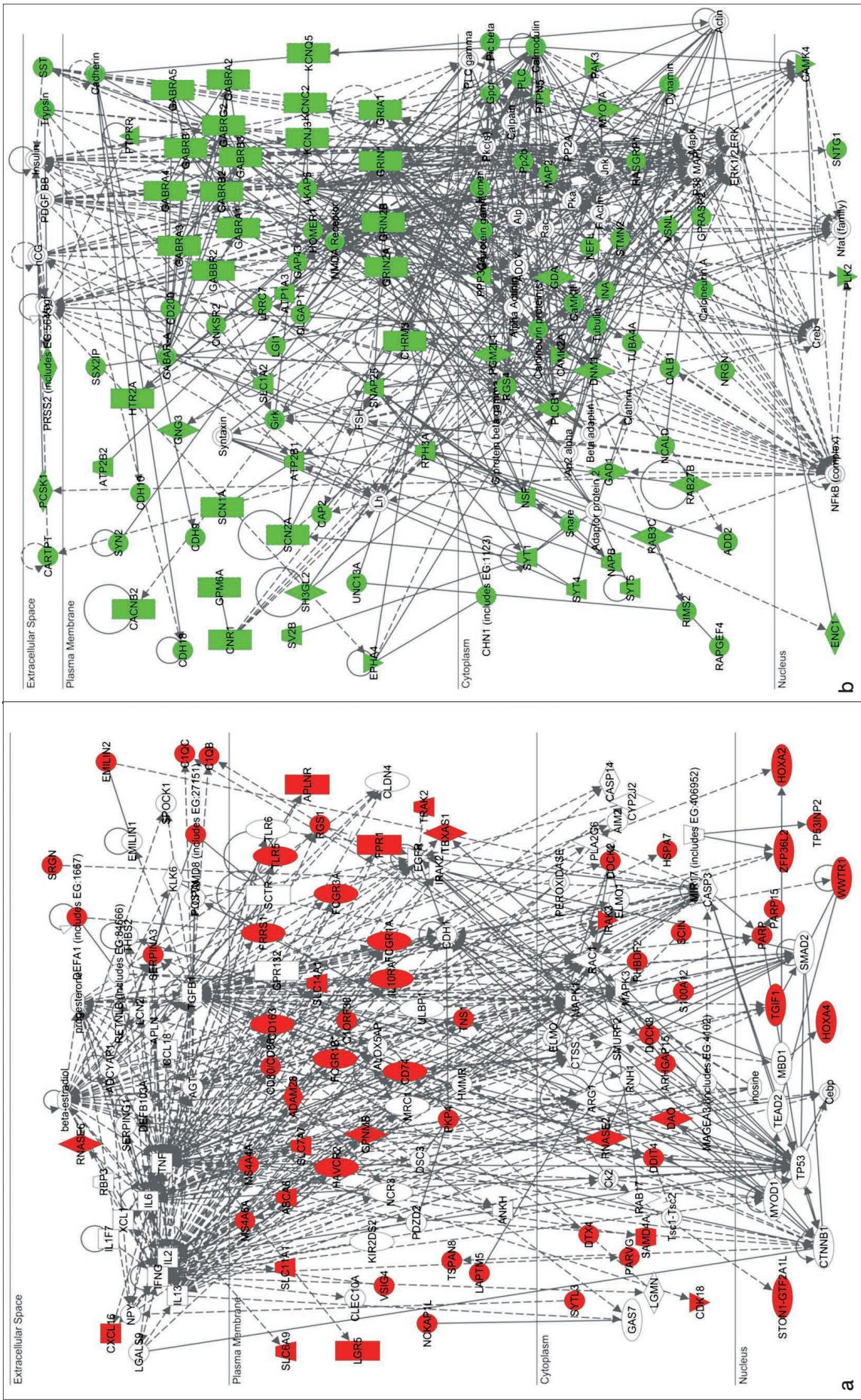


図 7. NHD 脳で発現異常を呈する遺伝子群の分子ネットワーク解析
NHD 潰瘍脳の遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイで解析し、発現異常を呈する遺伝子群の分子ネットワークを IPA で解析した。
a : 発現上昇遺伝子群（赤色）のネットワークは炎症、
b : 発現低下遺伝子群（緑色）のネットワークは神経機能維持と密接に関与していることがわかった（文献 27 より引用）。

解析を行った。IBA1 (AIF), SIGLEC1 を含む 6 遺伝子は、DAP12 変異と TREM2 変異と共に発現上昇していた。IBA1 は、脳ではミクログリア特異的に発現しているマーカー遺伝子であり、NHD のミクログリア機能障害仮説を支持する所見である。

さらにわれわれは、本邦初の TREM2 遺伝子変異 (c. 482+2T>C) に起因する NHD の 1 家系 3 例を分子遺伝学的に精査した²⁷⁾。この変異は、TREM2 遺伝子第 3 イントロン第 2 位 (the splice-donor consensus site) の T>C 点変異で、第 3 エクソンのスプライシングがスキップされるきわめてまれな変異であり、世界で 2 家系しか報告されていない。1 例では凍結脳を用いて Human Gene 1.0 ST アレイ (Affymetrix) で遺伝子発現解析を行った。NHD 脳で 136 遺伝子の発現上昇と 188 遺伝子の発現低下を認め、IPA による分子ネットワーク解析の結果、罹患脳において神経炎症 (neuroinflammation) と神経変性 (neurodegeneration) の同時進行を示唆する遺伝子発現プロファイルを発見した (図 7)。

以上の知見から、NHD では TREM2-DAP12 シグナル伝達系の機能喪失 (loss of function) により、ミクログリアの異常な活性化が誘導され、慢性炎症が遷延化することにより白質脳症をきたしている可能性が示唆された。治療戦略としては、ミクログリアを標的とする炎症制御薬および軸索や髓鞘を標的とする再生促進薬の併用が必要になる。ミクログリアは胎生期卵黄嚢で発生し、分化して脳実質に定住した中胚葉起源の細胞群である。ミクログリアは、正常時は中枢神経系組織の恒常性維持に働き、病原体の感染や外傷時には迅速に活性化され、炎症増強型 M1 (pro-inflammatory microglia) または組織修復型 M2 (anti-inflammatory microglia) に分化する。ミクログリアの持続的な活性化は、神経細胞やオリゴデンロサイトの細胞死を誘導する。ETS ファミリー転写因子 PU.1 (Spil) は、骨髄系やリンパ系細胞の発生と分化に関するマスターレギュレーター転写因子であり、標的遺伝子の PU-box 配列に結合して転写を活性化する。PU.1 欠損マウスではマクロファージ、单球、好中球、B 細胞に加えてミクログリアを完全に欠損する。最近われわれは、マウスミクログリアの PU.1 ChIP-Seq NGS データ SRP036026 を解析して、5,264 の標的遺伝子を同定し、結合部位に PU-box 配列の集積を認めた²⁸⁾。ミクログリアにおける PU.1 標的遺伝子群には、Spil, Irf8, Runx1 などミクログリアの発生や分化に必須の遺伝子、および Csf1r, Csf1, Il34, Aif1 (Iba1), Cx3cr1, Trem2, Tyrobp などのミクログリアマーカー遺伝子が含まれていた。5,264 遺伝子の分

子ネットワーク解析では、Fcγ receptor-mediated phagocytosis との関連性を認めた。以上の結果から、PU.1 は NHD におけるミクログリア活性化制御薬の標的分子となる可能性が示唆された。

VI. おわりに

膨大なオミックスデータに関与する分子ネットワークを手際よく解析するためには、精査された文献情報に基づく解析ツールを使う必要がある。しかしながらバイオインフォマティクスの解析ツールはいまだ発展途上かつ日進月歩であり、現時点ではどのツールも、タンパク質の翻訳後修飾、細胞特異的発現、細胞内局在化、動的特性に関しては十分対応できていない。生命現象を複雑なシステムとしてとらえるシステム生物学の観点からすると、神経難病では分子ネットワークを詳細に解析することにより、はじめて論理的な仮説に裏づけられた創薬標的分子を効率的に同定することができると思われる。

謝 辞

本稿で紹介した研究は、国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部山村 隆部長、国立病院機構小諸高原病院有馬邦正院長との共同研究でなされ、文部科学省基盤研究 (C22500322, C25430054) と私立大学戦略的研究基盤形成支援事業明治薬科大学ハイテクリサーチセンター研究事業 (S0801043) および厚生労働科学難治性疾患克服研究事業 (H21-難治一般-201; H22-難治一般-136) の補助を受けて遂行された。

文 献

- 1) Querfurth HW, LaFerla FM : Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **362** : 329–344, 2010.
- 2) Nylander A, Hafler DA : Multiple sclerosis. *J Clin Invest* **122** : 1180–1188, 2012.
- 3) Klünemann HH, Ridha BH, Magy L et al : The genetic causes of basal ganglia calcification, dementia, and bone cysts : DAP12 and TREM2. *Neurology* **64** : 1502–1507, 2005.
- 4) 佐藤準一 : Nasu-Hakola 病と HDLS—神経軸索 spheroid を伴う遺伝性白質脳症 (HDLS). *神経内科* **78** : 396–404, 2013.
- 5) Kitano H : A robustness-based approach to systems-oriented drug design. *Nat Rev Drug Discov* **6** : 202–210, 2007.
- 6) 佐藤準一 : アレイインフォマティクスの進展. *薬誌* **128** : 1537–1545, 2008.
- 7) Satoh J, Obayashi S, Misawa T et al : Protein microarray analysis identifies human cellular prion protein interactors. *Neuropathol Appl Neurobiol* **35** : 16–35, 2009.
- 8) Satoh J : Bioinformatics approach to identifying

- molecular biomarkers and networks in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 1 : 127–140, 2010.
- 9) Blalock EM, Geddes JW, Chen KC et al : Incipient Alzheimer's disease : microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 2173–2178, 2004.
 - 10) Satoh J, Tabunoki H, Arima K : Molecular network analysis suggests aberrant CREB-mediated gene regulation in the Alzheimer disease hippocampus. *Dis Markers* 27 : 239–252, 2009.
 - 11) Wang WX, Huang Q, Hu Y et al : Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex : white matter versus gray matter. *Acta Neuropathol* 121 : 193–205, 2011.
 - 12) Satoh J. Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains. *Exp Neurol* 235 : 436–446, 2012.
 - 13) Satoh J, Yamamoto Y, Asahina N et al : RNA-Seq data mining : downregulation of NeuroD6 serves as a possible biomarker for Alzheimer's disease brains. *Dis Markers* 2014 : 123156, 2014.
 - 14) Han MH, Hwang SI, Roy DB et al : Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets. *Nature* 451 : 1076–1081, 2008.
 - 15) Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T : Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. *Mult Scler* 15 : 531–541, 2009.
 - 16) Satoh J, Nakanishi M, Koike F et al : Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 18 : 537–550, 2005.
 - 17) Satoh J, Nakanishi M, Koike F et al : T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 174 : 108–118, 2006.
 - 18) Satoh J, Misawa T, Tabunoki H et al : Molecular network analysis of T-cell transcriptome suggests aberrant regulation of gene expression by NF-κB as a biomarker for relapse of multiple sclerosis. *Dis Markers* 25 : 27–35, 2008.
 - 19) Satoh J : Molecular network of ChIP-Seq-based NF-κB p65 target genes involves diverse immune functions relevant to the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 3 : 94–106, 2014.
 - 20) Satoh J, Tabunoki H. Molecular network of ChIP-Seq-based vitamin D receptor target genes. *Mult Scler* 19 : 1035–1045, 2013.
 - 21) Satoh J, Kawana N, Yamamoto Y : Molecular network of ChIP-Seq-based EBNA1-target cellular genes supports biological implications of EBV persistence in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 4 : 181–192, 2013.
 - 22) Satoh J, Asahina N, Kitano S et al : Bioinformatics data mining approach indicates the expression of ChIP-Seq-based HIF-1 α target genes in periplaque lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015, in press.
 - 23) Satoh J : Possible role of microgliopathy in the pathogenesis of Nasu-Hakola disease. *Clin Exp Neuroimmunol* 4 (Suppl 1) : 17–26, 2013.
 - 24) Satoh J, Tabunoki H, Ishida T et al : Phosphorylated Syk expression is enhanced in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathology* 32 : 149–157, 2012.
 - 25) Satoh J, Shimamura Y, Tabunoki H : Gene expression profile of THP-1 monocytes following knockdown of DAP12, a causative gene for Nasu-Hakola disease. *Cell Mol Neurobiol* 32 : 337–343, 2012.
 - 26) Satoh J, Tabunoki H, Ishida T et al : Immunohistochemical characterization of microglia in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathology* 31 : 363–375, 2011.
 - 27) Numasawa Y, Yamaura C, Ishihara S et al : Nasu-Hakola disease with a splicing mutation of TREM2 in a Japanese family. *Eur J Neurol* 18 : 1179–1183, 2011.
 - 28) Satoh J, Asahina N, Kitano S et al : A comprehensive profile of ChIP-Seq-based PU.1/Spi1 target genes in microglia. *Gene Reg Syst Biol* 8 : 127–139, 2014.

Molecular network analysis of intractable neurological diseases

Jun-ichi Satoh

Department of Bioinformatics, Meiji Pharmaceutical University

Summary

Since the Human Genome Project has been recently completed, we are now facing the post-genomic era when we could promptly investigate global gene expression profile of target cell types by using microarray and next generation sequencer. So far the focus of drug development research has been shifted to the genome-based drug discovery based on omics. Because the human constitutes a complex system constructed by a large-scale, systematic, and sophisticated molecular network, various intractable diseases arise from disruption of the robustness that maintains the proper function of the system in the face of genetic and environmental perturbations. In view of the concept of systems biology, we could more intensively elucidate molecular mechanisms and more efficiently establish novel therapies for intractable neurological diseases, such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and Nasu-Hakola disease. By using several bioinformatics tools, we recently studied molecular networks of omics data to discover druggable targets for these diseases. Our results suggest that the comprehensive molecular network analysis serves as a highly useful strategy to advance the genome-based drug discovery for intractable diseases.

Key words : Alzheimer's disease, druggable targets, molecular network, multiple sclerosis, Nasu-Hakola disease, systems biology

地域基幹病院における在宅神経疾患患者の栄養管理 ——本邦の2025年問題をひかえて

新谷周三 JAとりで総合医療センター 院長
東京医科歯科大学医学部 臨床教授

要旨：日本は世界一の長寿国となり、今後、医療・看護ケアを必要とする高齢者は急増する。日本の在宅神経疾患患者の予後を決定づける因子について、次に、在宅中心静脈栄養（HPN）、胃瘻（PEG）など、在宅における人工的栄養管理の有用性と倫理性について検討した。

当院の在宅神経疾患患者180例の諸因子について、Cox比例ハザードモデル回帰分析で多変量解析した結果、年齢 ($p<0.0002$) と嚥下障害レベル ($p<0.04$) が長期予後を決定する因子と認められた。次に、在宅で死亡した神経疾患患者80例を、その栄養法により3群、経口摂取群 ($n=23$)、在宅中心静脈栄養 HPN 群 ($n=21$)、胃瘻 PEG 群 ($n=36$) に分け検討した結果、PEG 群 (736 ± 765 日) と HPN 群 (725 ± 616 日) の生存期間は、経口摂取群 (399 ± 257 日) の約2倍であった。主治医は、在宅における人工的栄養の導入に際し家族に詳細を十分説明し、彼らの意志と患者自身の尊厳を守ることが必要である。

Key words : 在宅医療、訪問看護、神経疾患、認知症、人工的栄養補給、胃瘻、在宅中心静脈栄養、少子高齢化、日本の2025年問題

I. はじめに

JAとりで総合医療センター（旧取手協同病院）は2012年末、1976年の病院新築から3度目の増改築を終え、茨城県南部・千葉県北西部の人口53万人を医療圏とする、地域完結型の救急基幹病院としての態勢をほぼ整えた（図1）。この53万人の医療圏とは図2の赤いサークルで囲む地域であり、茨城県側の取手市10万9千人、龍ヶ崎市7万9千人、牛久市8万4千人、守谷市6万4千人、利根町1万7千人、つくばみらい市4万8千人と、千葉県側の我孫子市13万3千人と柏市の一部が含まれる（図2）。

まず、取手市は茨城県内でも東京からきわめて近く、上野まで常磐線で40分、新御茶ノ水まで地下鉄千代田線で45分と、乗り換えなしで直行できる。さらに、2015年3月から常磐線の東京駅乗り入れが始まり、さらに便利になった。図3に取手市の首都圏での位置を示すが、取手市に限らず都心から30~40km圏内に位置する町は、1960~70年代にかけて、東京のベッ



図1. JAとりで総合医療センター全景
①新棟、②東病棟、③西病棟、④南病棟、⑤健康管理センター、
⑥感染症病棟。

ドタウンとして発展してきた町である。千葉県の習志野市、船橋市、松戸市、柏市、我孫子市、埼玉県では春日部市、草加市、越谷市、川越市、東京都の立川市、八王子市、町田市、神奈川県の相模原市などがあげられる。これらの町には、都市再生機構（UR、旧日本住宅公団）が、都心に通勤するサラリーマン世帯を対象に1960年代に建設したマンモス団地に今でも多くの方が居住している。常磐線沿線では、松戸市の常盤平団地、柏市の豊四季団地、我孫子市の湖北台団地、

連絡先：新谷 周三 dw4s-sntn@asahi-net.or.jp



図2. 当院の53万人の医療圏（赤丸内）と、茨城県内の厚生連病院の分布

取手市の井野団地、埼玉の草加市には当時、東洋最大規模といわれたマンモス団地である松原団地がある。

II. 当院の位置する取手・龍ヶ崎医療圏と2025年問題

これらの団地を含め、首都圏近郊の町は現在、定年後、嘱託勤務も終えた70歳前後の夫と妻、いわゆる団塊の世帯がもっとも多く居住する地域であり、今後、

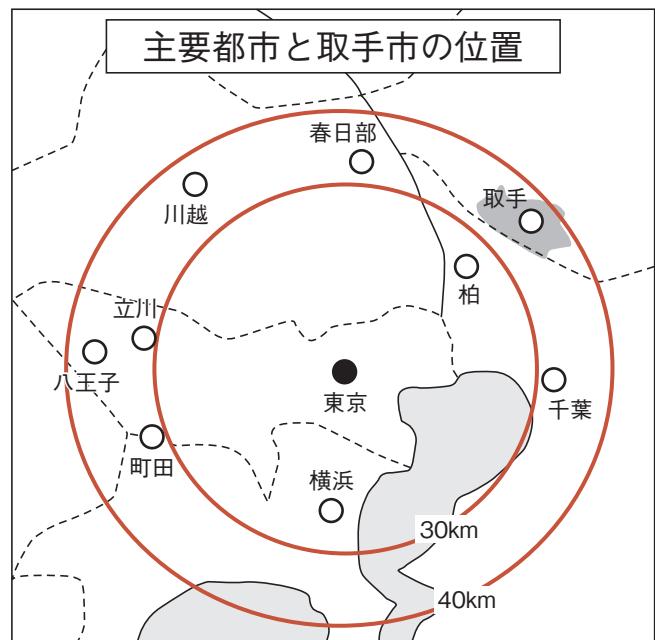


図3. 取手市の首都圏での位置関係

2025年問題の最重点地区である。取手市の人口10万9千人のうち、65歳以上の高齢比率が30.0%（全国平均は26.2%：2015年1月1日現在）に達し、最多人口帶域は65～74歳の赤い部分である（図4）。ちなみに、筆者が当院に赴任し在宅医療を始めた25年前、1991年当時の取手市の高齢比率は8.0%であった。

日本の医療福祉政策の論客である高橋 泰・国際医療福祉大学教授は、「取手・龍ヶ崎医療圏は、2025年

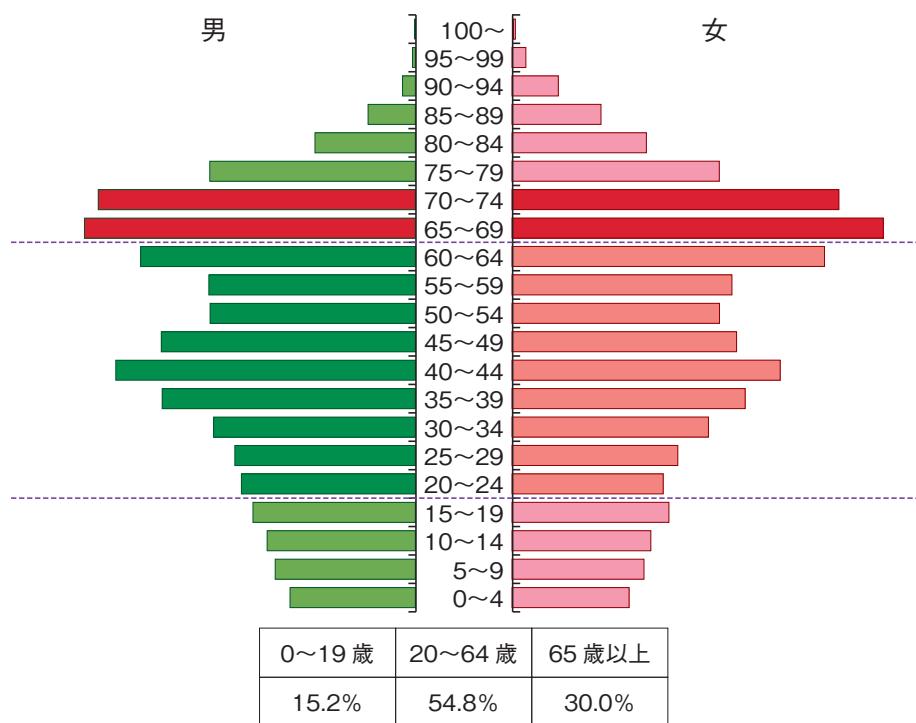


図4. 取手市人口10万9,348人（2015年1月1日現在）

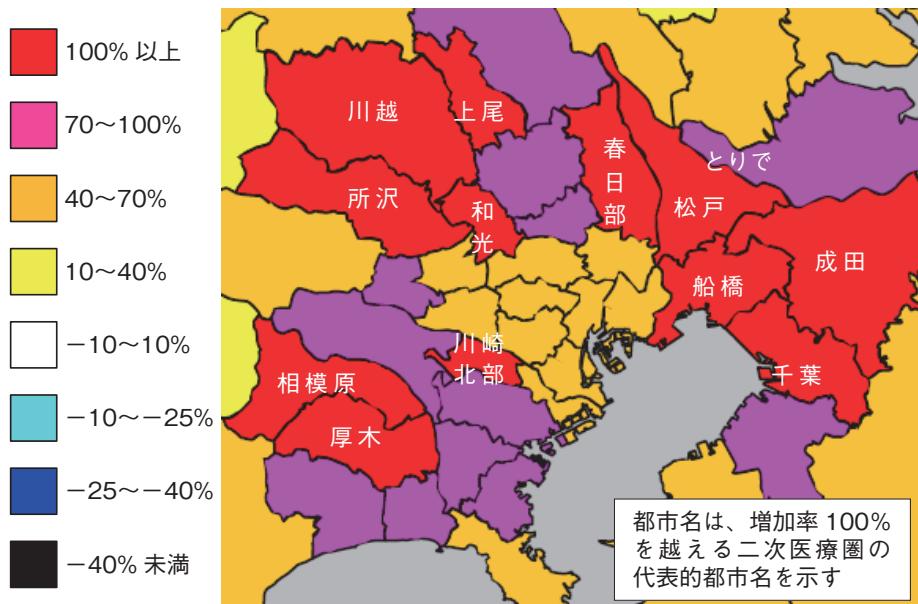


図5. 2010～2025年：東京周辺の75歳以上人口増減率（文献1より引用）

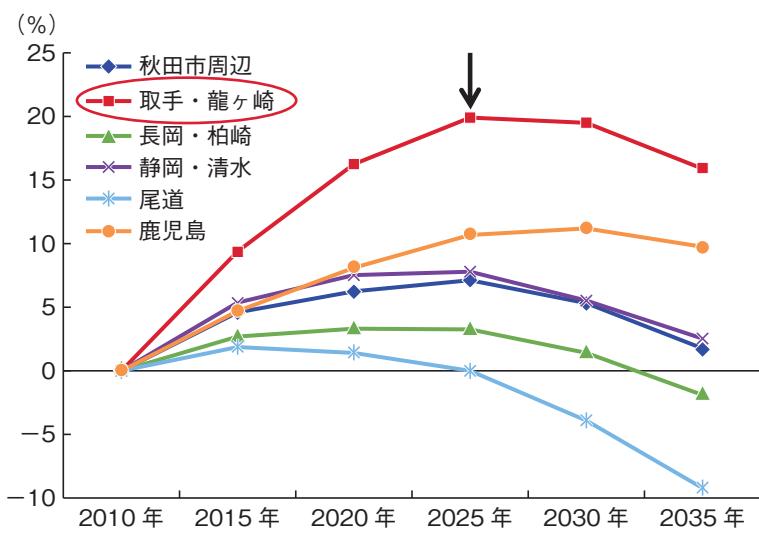


図6. 全国各地の今後25年間の医療需要の推移
出典：2010年を基準とする全国の二次医療圏ごとの今後の医療介護需要
(厚生労働省)

に向けて後期高齢者が激増する地域で、2010～2025年にかけて、75歳以上人口が100%以上増加する」と指摘され、また「ここは人口当たり医師数がわが国でもっとも少ない地域であり、これまでやってこられたのは、住民の多くが1960年前後に地方から首都圏にやってきた当時の若者（現在の団塊の世代）であり、これまで彼らの有病率が低かったこと、さらに、多くが東京に出勤し、病気になれば都内の病院を利用していったからだ」と言及されている¹⁾（図5）。

1970年代から40年を経て、当時30歳代の会社員も定年退職し、嘱託の期間も終わり現在は70歳前後で、2025年にはこの世代が80歳となり、地域の有病率が急速に上昇する。都内の病院へ通院するのはすでに困難で、これまで比較的健康で病院に縁のなかった

地域住民が頻回に地元の病院を受診するようになり、この地域の2025年に対応できるか今から警鐘が鳴らされている。図6に、厚生労働省発表の全国の二次医療圏ごとの今後の医療需要の推移を示した。本稿では、全国の中でも、取手市と人口規模のほぼ同じ地方都市を選んだが、今後の取手・龍ヶ崎医療圏の医療需要は飛び抜けて高い。

尾道や長岡・柏崎では、現在の2015～2020年がすでにピークである。秋田市周辺や静岡・清水は、やや遅れて2020～2025年にピークを迎えるが、せいぜい7～8%の上昇にすぎない。これに対し、取手・龍ヶ崎医療圏は2025年には20%の上昇を認め、その後漸減していく。図7に介護需要を示す。これは、どの地域でも医療需要のピークと比べ位相が遅れるが、介護

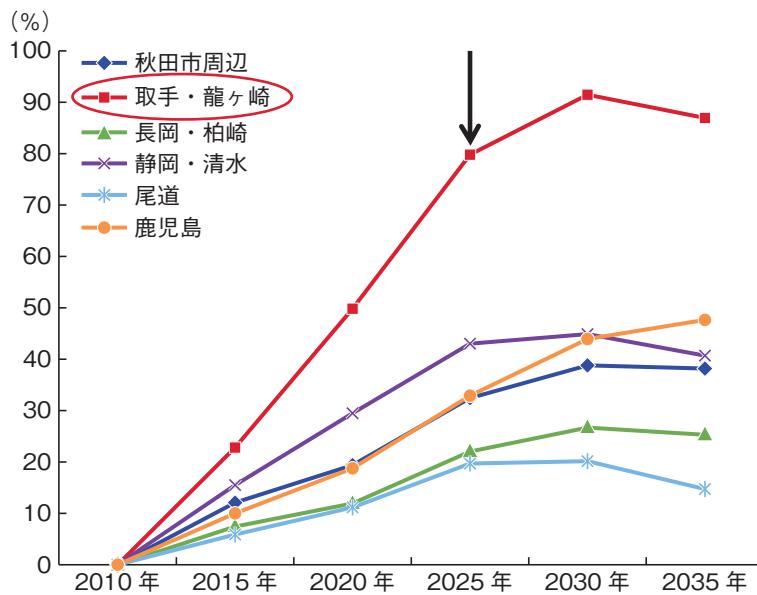


図7. 全国各地の今後25年間の介護需要の推移
出典：2010年を基準とする全国の二次医療圏ごとの今後の医療介護需要
(厚生労働省).

需要も取手・龍ヶ崎医療圏は群を抜いている。これは、取手市をはじめ首都圏周辺の町に共通した課題である。

Ⅲ. 当院の医業実績と在宅医療への取り組み

2010年から3年をかけた当院3回目の増改築は、今後の取手医療圏の2025年問題を踏まえての事業であった。この増改築により2015年現在、当院は予防医療（健診センター）から救急救命医療（ER, ICU）、心疾患（CCU）・脳卒中（SCU）医療、がん対策医療、小児・周産期医療、糖尿病センター、透析センター、回復期リハビリテーション、在宅医療・訪問看護まで含む地域完結型医療の態勢をほぼ完成した。当院の2014年度の医業実績は、平均外来患者数1,233人/日、病床稼働率86.8%、平均在院日数12.8日、救急患者数25,940人（うち小児9,286人）/年、救急車台数4,444台/年、地域医療支援紹介率65.3%、逆紹介率42.7%であった。

さて当院の在宅医療・訪問看護は、筆者が赴任した翌年の1992年から始め、以来、新規導入患者は実数で1,486名（2015年3月現在）に達し、毎月5~6名が新しくエントリーされ、同じく5~6名が亡くなれるペースで、訪問対象患者は常に100名前後で推移している（図8）。在宅患者に対しては、医師が定期的に訪問診療に訪れ、常勤の訪問看護師10名が24時間対応してきた。毎年、60名前後の患者を看取ってきたが、その約半数が最期を在宅で迎えている。

図8に当院の在宅訪問看護・新規導入患者1,486人（1992~2014年）の推移を示すが、この23年間で対

象疾患に変化がみられる。2000年の介護保険開始前は、脳梗塞、Parkinson病など神経疾患が多い。これに対し、2000年以降増えたのは終末期のがんであり、この傾向は2015年の現在もかわらない（図8）。当院の近隣にも、介護施設として、老人保健施設（老健）、特別養護老人ホーム（特養）、高齢者専用賃貸住宅（高専賃）やサービス付き高齢者住宅（サ高住）、グループホーム、ケアハウスなど種々の施設が続々と建てられつつあるが、自宅で人生の最期を迎える患者と、それを願う家族のいる限り、在宅医療の需要が途切れることはない。

IV. 在宅神経疾患患者の予後は、swallowing functionが決定する

当院で1992年から開始した在宅医療の中で、悪性腫瘍の終末期と違い、神経疾患の場合、その予後の予測はなかなか困難であった。脳梗塞の場合、救急入院し、退院後在家に移行した患者の予後は平均して2~3年、Parkinson病はやや短く2年弱という印象をもっていたが、従来、いわゆるエビデンスをもった臨床研究はほとんどなかった。そこで、1992~2001年まで10年間の在宅神経疾患・自験例180例についてretrospectiveに検討した²⁾。

その180例の内訳を図9、表1に示す。Group 1：脳血管障害グループ；脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、モヤモヤ病（n=103:57.2%）、Group 2：Parkinson症候群グループ（n=20:11.1%）：Parkinson病（PA）、進行性核上性麻痺（PSP）、線状体黒質変性症（SND）、Group 3：Alzheimer型認知症（n=18:10.0%），

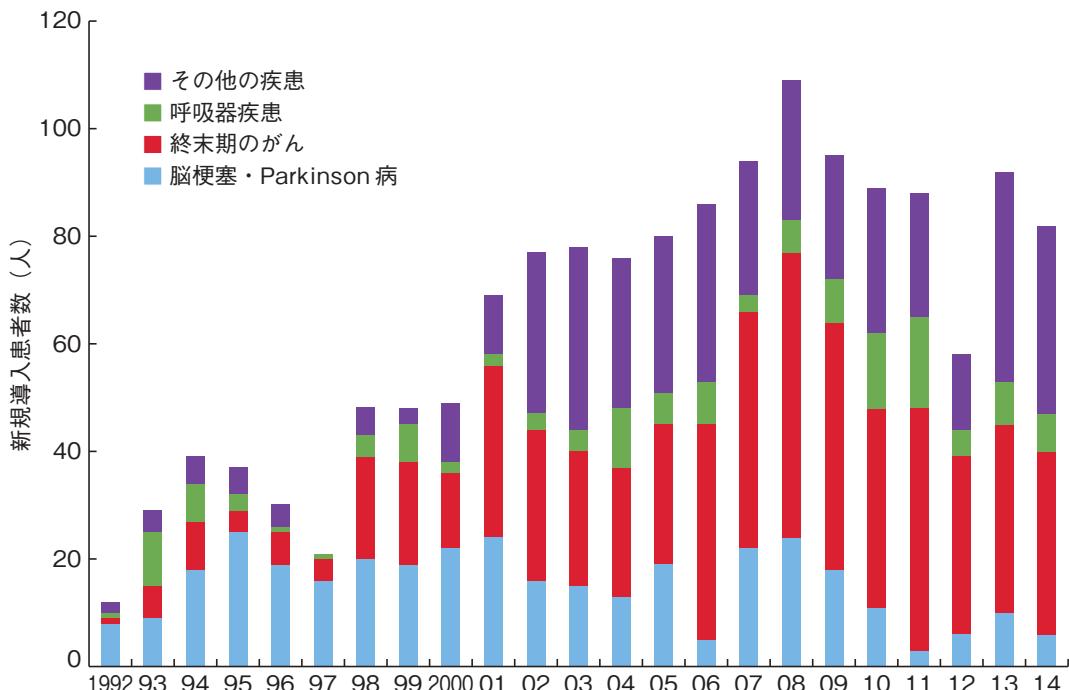


図 8. 在宅訪問看護の新規導入患者数：1,486 人（JA とりで総合医療センター：1992～2014 年）

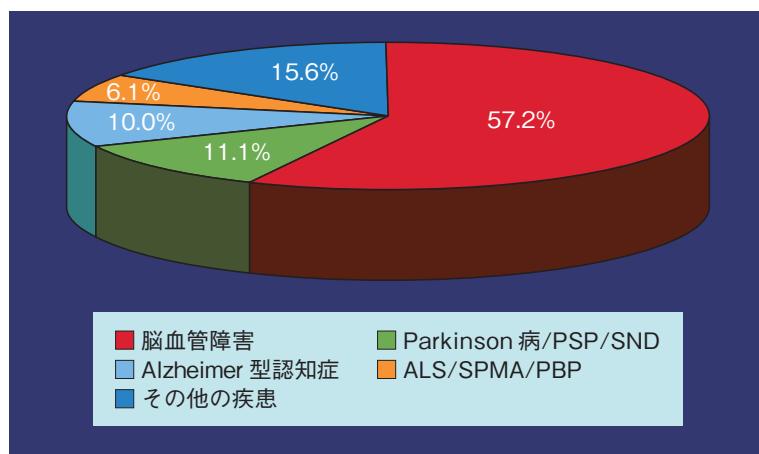


図 9. 在宅の神経疾患患者 180 例の内訳（1992～2001 年）

Group 4：運動ニューロン疾患グループ ($n=11$: 6.1%)；筋萎縮性側索硬化症 (ALS)，脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)，進行性球麻痺 (PBP)，Group 5：その他の神経疾患 ($n=28$: 15.6%)；脊髄疾患，脊髄小脳変性症 (SCD) の 5 群に分けて検討した。

180 例の本研究にエントリー当時の状態は、すでに死亡 (47.8%)，在宅進行中 (25.0%)，施設入所 (21.1%)，日常生活動作 (ADL) 自立 (6.1%) であった。この 180 例について、在宅導入時の①年齢，②性別，③嚥下障害レベル，④ADL レベル，⑤認知症レベル，⑥栄養摂取方法，⑦血清総タンパク，⑧血清アルブミン，⑨ヘモグロビン，⑩血清総コレステロールの 10 項目について、Cox 比例ハザードモデル回帰分析を用いて独立して予後を決定する因子について多

変量解析した²⁾。

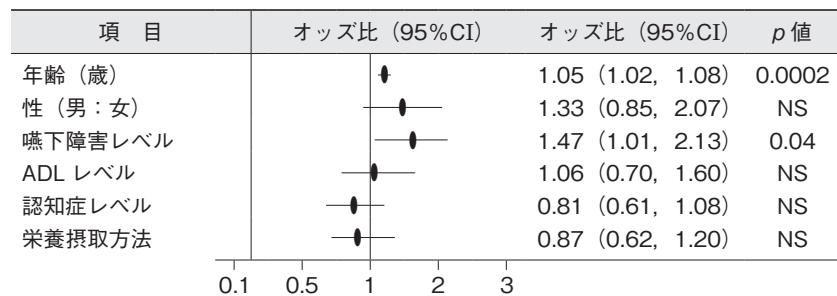
結果は、年齢 ($p<0.0002$)，嚥下障害レベル ($p<0.04$) の 2 項目のみに有意差を認め、当初予想した ADL レベルと認知症レベルには有意差を認めなかつた（表 2）。また、血清総タンパク，血清アルブミン，ヘモグロビン，血清総コレステロールにも有意差を認めなかつた（表 3）。Kaplan-Meier 法では、5 群の中でもっとも嚥下障害レベルの高い Parkinson グループの生存期間がもっとも短い傾向であった²⁾（図 10）。

われわれの検討では、在宅神経疾患患者の予後を独立して決定する因子に、年齢と swallowing function があげられたが、胃瘻栄養の患者の survival analysis において cognitive function が問題とする報告もある³⁾。しかし、脳卒中患者の予後に swallowing func-

表1. 在宅の神経疾患患者 180 例の内訳 (1992~2001 年) [文献 2 より引用改変]

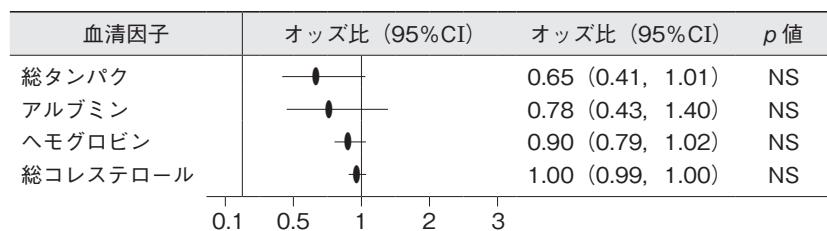
疾患名	例 数	頻度 (%)
Cerebral infarction	78	43.1
Senile dementia of Alzheimer type	18	10.0
Parkinson disease	17	9.4
Cerebral hemorrhage	15	8.3
Subarachnoid hemorrhage	9	5.0
Spinal cord injury	9	5.0
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	7	3.9
Spinocerebellar degeneration (SCD)	6	3.3
Myelopathy	4	2.2
Progressive bulbar palsy (PBP)	3	1.7
Normal pressure hydrocephalus (NPH)	2	1.1
Striatonigral degeneration (SND)	2	1.1
Anoxic encephalopathy	2	1.1
Myasthenia gravis	1	0.6
Multiple sclerosis	1	0.6
Human T-lymphotropic virus (HTLV)-I associated with myelopathy	1	0.6
Huntington chorea	1	0.6
Moyamoya disease	1	0.6
Spinal progressive muscular atrophy (SPMA)	1	0.6
Progressive supranuclear palsy (PSP)	1	0.6
Oral dyskinesia	1	0.6
計	180	100.0

表2. 在宅の神経疾患 180 例の予後決定因子 : 1 (1992~2001 年) [文献 2 より引用改変]



注 : 年齢 ($p < 0.0002$) と嚥下障害レベルのみに有意差を認める ($p < 0.04$).

表3. 在宅導入日時の神経疾患 180 例の予後決定因子 : 2 (1992~2001 年) [文献 2 より引用改変]



注 : Cox 比例ハザード回帰分析による. CI : 信頼区間, NS : not significant. 血清学
表指標 (血清総タンパク, アルブミン, 総コレステロール), ヘモグロビンとともに有意
差を認めない.

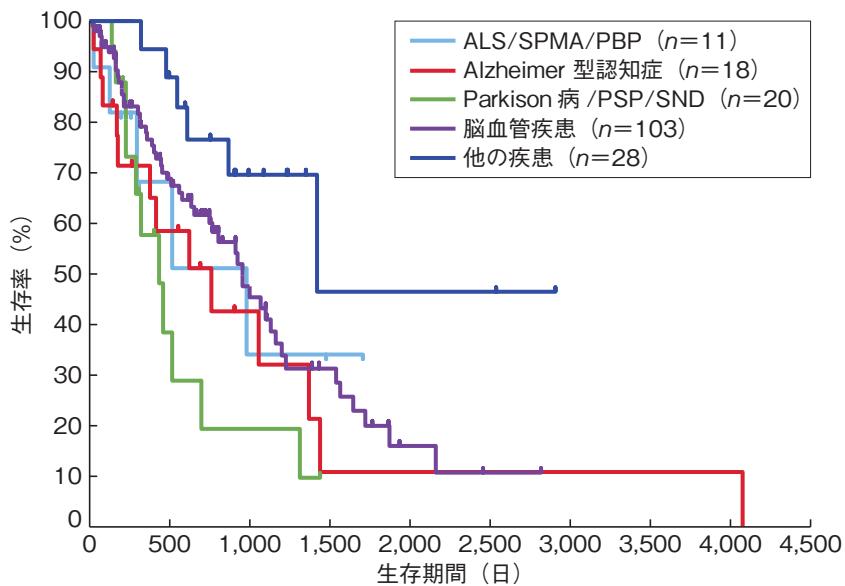


図 10. 在宅の神経疾患 180 例（1992～2001 年）の生存期間（Kaplan-Meier 法）[文献 2 より引用]

ALS : amyotrophic lateral sclerosis, SPMA : spinal progressive muscular atrophy, PBP : progressive bulbar palsy, PSP : progressive supranuclear palsy, SND : striatonigral degeneration

tion が重要なことは、以前から指摘されており⁴⁾、高齢の認知症患者の予後に低アルブミン血症が悪影響を及ぼすこと⁵⁾、また、嚥下障害からくる低栄養（mal-nutrition）が免疫機能を低下させ嚥下性肺炎を引き起こし、褥瘡の原因となるが、十分な栄養補給はこれらの諸問題を軽減する⁶⁾とされている（図 11）。

さらにわれわれは、摂食嚥下機能の維持を栄養補給の視点からだけでなく、個々の患者の dignity 維持の点からも重要と考えている。在宅で、在宅中心静脈栄養（home parenteral nutrition : HPN）や胃瘻（percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG）から栄養を補給している患者でも、もちろん嚥下食や嚥下訓練を前提とするが、家族には少しでもよいので、1 日 1 回でも“口から食べさせること”をすすめている。経口摂取を中止後、うつ状態に陥ったり、認知症状の増悪する例も経験する。在宅患者にとって、dignity の維持に“口から食べること”は重要であり、欠かせない行為の一つなのである^{7,8)}。

V. 在宅神経疾患患者の終末期における栄養管理法の選択について

本邦では 2000 年に介護保険制度が始まり、在宅患者の増加、施設入所の寝たきり状態の患者の増加とともに、終末期に人工的水分・栄養補給（artificial hydration and nutrition : AHN）を受ける患者も飛躍的に増加した。この過程で、2005 年ごろから経腸栄養法（胃瘻栄養法、経鼻経管栄養法、間欠的口腔食道経管栄養法）、あるいは非経腸栄養法（中心静脈栄養法、

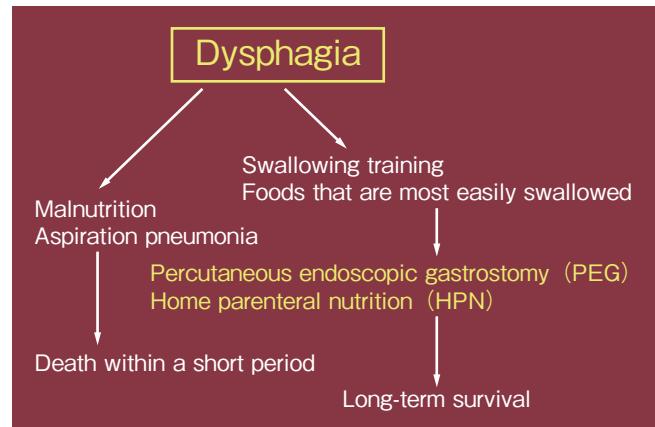


図 11. 嚥下障害への対応による予後の違い

末梢静脈栄養法、持続皮下注射）による終末期の嚥下障害患者への AHN が倫理的視点から再検討され始めた。とくに認知症患者、あるいは造設の適否を自分で判断できない認知障害を有する神経疾患患者の胃瘻（PEG）造設がとりわけ問題とされた⁹⁾。従来、在宅神経疾患患者の生存期間に関する臨床研究は少なかった。そこで、当院の在宅死亡患者 80 例に対する 3 種類の栄養管理：経口摂取（oral intake）、在宅中心静脈栄養法（HPN）、胃瘻（PEG）の 3 群で、その予後を含めて比較検討した¹⁰⁾。

対象患者は、当院を 1992～2002 年に退院後、在宅訪問看護に移行し、その後死亡した神経疾患患者 80 例（脳血管障害 50 例、老年性認知症 9 例、Parkinson 病 11 例、ALS など 10 例）である（表 4）。この 80 例の在宅での栄養方法は、経口摂取群 23 例、HPN

表4. 当院における在宅死亡した神経疾患80例の栄養管理法の比較

疾患名	経口摂取 (n=23)	HPN (n=21)	PEG (n=36)
脳血管障害	17	10	23
若年性認知症	2	4	3
Parkinson病	1	3	7
ALS/SCD/NPH/ HC	3	4	3

HPN：在宅中心静脈栄養法，PEG：胃瘻，SAH：subarachnoid hemorrhage, ALS：筋萎縮性側索硬化症，SCD：spinocerebellar degeneration, NPH：normal pressure hydrocephalus；HC：Huntington chorea

群21例、PEG群36例に分けられ、3群間の年齢、生存期間、血清アルブミン値、また嚥下障害レベル、ADLレベル、認知症レベルは軽症（1レベル）～重症（5レベル）を、表5に示す判定基準⁴⁾で比較検討した。

在宅に移行するとき、栄養方法として3群のどれを選択するかについては、入院中に、嚥下機能検査や嚥下訓練の結果を踏まえたうえで、主治医から各患者のキーパーソンを含む家族に、現在の嚥下可能レベル、今後の病状と各栄養方法について説明したうえで、また家族の希望も尊重して決定した。もちろん、患者自身の認知機能が保たれ、人工的栄養導入の採否の意志決定ができる場合はそれを十分尊重したが、該当する症例は少なかった（表6）。

経口摂取を選択した場合は、退院前に当院栄養科で家族に嚥下食の作り方を教え、食事介助時の注意点も含めて教育した。HPNの場合は、入院中にHPNのルートとして主として正中（尺側）静脈からBARD社製Groshongカテーテル（peripherally inserted central venous catheter: PICC）を挿入し、家族にも自宅での点滴操作を説明した（図12）。HPN用の点滴

表5. 嚥下機能、日常生活動作、行動／認知／コミュニケーション機能の障害度レベル

■ Swallowing function (嚥下機能)

Level 1：嚥下機能に障害なし。

Level 2：嚥下の各段階（oral preparatory, oral, pharyngeal, and laryngeal）における食塊形成／運搬機能の遅延／障害／低下により、嚥下と誤嚥に関し軽微な危険（mildly increased risk）を認める。

Level 3：同様に、嚥下と誤嚥に関し中等度の危険（moderately increased risk）を認める。

Level 4：同様に、嚥下と誤嚥に関し重篤な危険（substantially increased risk）を認める。呼吸障害、窒息、咳反射、顔色変化、嘔声、食塊の口腔・咽頭の通過時間の遅延などを生じる。

Level 5：食物に反応なし。何度トライしても嚥下しない。

■ Activities of daily living (ADL) [日常生活動作]

Level 1：自立、介助なしで外出可能。

Level 2：自室内でほとんど（almost）ADLは自立、しかし介助なしに外出できない。

Level 3：自室内で部分的に（partially）ADLは自立、しかしへべッドから車椅子への移乗、食事、着服、排泄、入浴には、いくらかの介助が必要。

Level 4：自室内ADLは全介助、しかし日中はベッドから離れて車椅子で過ごす。

Level 5：自室内ADLは全介助、1日中寝たきりで、摂食も排泄もベッド上で行う。

■ Behavioral, cognitive, and communicative functions (行動／認知／コミュニケーション機能)

Level 1：軽い認知障害があるが、自立している。

Level 2：ほとんど（almost）自立、しかし介助なしでは、よく（usually）、書字、コミュニケーション、買い物、お金の計算で失敗する。

Level 3：着服、食事、排泄は介助。失禁、幻覚に伴う興奮、大声、徘徊、性的異常行為、非衛生的行為が時に（sometimes）出現する。

Level 4：上記の行動がよく（usually）起こる。

Level 5：無動性無言（植物状態）。

表6. 在宅神経疾患の場合、患者自身のPEG造設の採否の意志が確認できる例は少ない

疾患名	全経過（年）	PEG造設の時期	本人意志の確認
脳卒中（重症/植物状態）mRS：5 (中等度～重度) mRS：4	3～5 5～10	入院初期 入院初期	不能 ほとんど不能
(中等度) mRS：3 (Wallenberg症候群など)	10～20 20	PEGあるいはHPNはまれ 入院初期	時に不能 可能
Alzheimer型認知症	20	疾病末期	不能
Lewy小体型認知症	10	疾病末期	不能
Parkinson病	15	疾病末期	ほとんど不能
多系統変性症（MSA）	8	疾病末期	可能
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	3～5	疾病末期	可能

mRS：modified Rankin scale. 全経過の年数は、いずれもベンチレーターを装着しない場合。

HPN：在宅中心静脈栄養法、PEG：胃瘻。

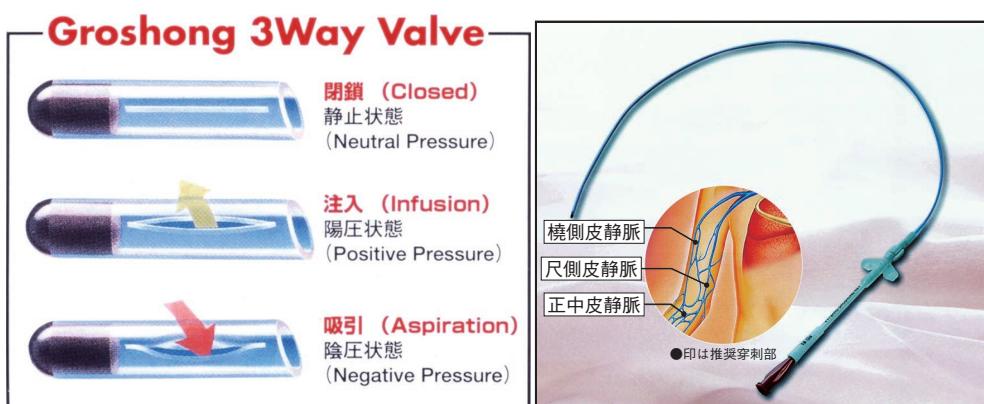
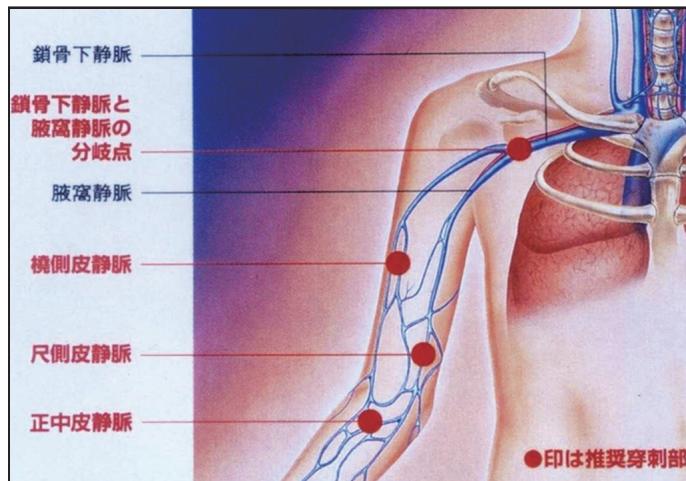


図 12. PICC (peripherally inserted central venous catheter) [BARD 社カタログ改変]
在宅中心静脈栄養 (HPN) のルートとして、主として正中（尺側）静脈から、BARD 社製 Groshong カテーテルを挿入して使用した。図のように、カテーテル先端にバルブ機能を有し、血液のカテーテル内逆流を防止し、血栓でつまりにくい構造である。

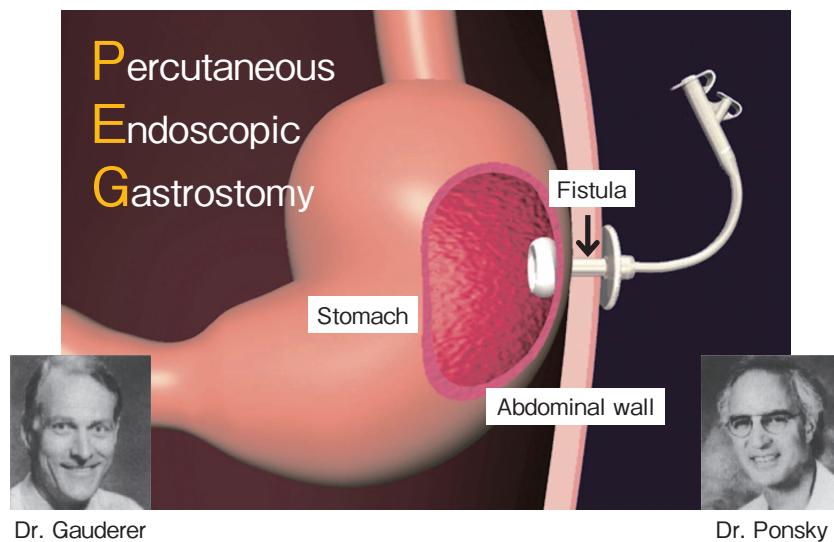


図 13. PEG : 胃瘻

とデバイスは、在宅に移行後は、訪問看護師が自宅まで配達した。PEG 胃瘻の場合は、退院前に主として Pull 法によりバンパー型チューブタイプの胃瘻を神

経内科医が内視鏡医とともに造設し、家族にも、その操作方法を教育した（図 13）。胃瘻チューブは、胃瘻が安定した半年後に、胃瘻ボタン（主としてバンパー

表7. 在宅訪問看護に移行後死亡した神経疾患80例の栄養管理（文献10より改変引用）

	経口摂取群 (n=23)	在宅中心静脈栄養群 (n=21)	胃瘻群 (n=36)
在宅開始時の年齢（歳）	76.9 ± 8.7	78.7 ± 7.7	77.3 ± 8.0
生存期間（日）	399 ± 257 [◎]	725 ± 616	736 ± 765
嚥下障害レベル	1.9 ± 0.7 [†]	3.7 ± 0.9	4.4 ± 0.8
血清アルブミン値 (g/dl)	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.6	3.0 ± 0.5*
ADL レベル	3.3 ± 0.6 [†]	4.4 ± 0.7	4.5 ± 0.8
認知症レベル	2.4 ± 1.1*	3.6 ± 1.1	3.9 ± 1.1

◎ $p<0.05$, † $p<0.001$, * $p<0.01$ (*t*検定と他の検査法との比較).

Variables were scored 1~5 (1: normal or slightly involved, 2: mildly involved, 3: moderately involved, 4: severely involved, 5: extremely involved) as described in the text.

型)に交換し使用を継続した。

在宅死亡患者80例を3群間（経口摂取群23例、HPN群21例、PEG群36例）に分け、年齢（在宅開始時）、生存期間、血清アルブミン値、上記の基準⁴⁾に基づいて嚥下障害レベル、ADLレベル、認知症レベルについて比較検討した結果を示す（表7）。まず、在宅開始時の年齢は、経口群76.9±8.7歳、HPN群78.7±7.7歳、PEG群77.3±8.0歳と有意差はない。生存期間はKaplan-Meier法のLog-rankテストでは有意差を認めなかつたが、*t*検定で経口群：399±257日に比べ、HPN群：725±616日（ $p=0.02$ ）、PEG群：736±765日（ $p=0.04$ ）と有意差を認めた。嚥下障害レベルは、経口群：1.9レベルに比べ、HPN群：3.7レベル（ $p<0.001$ ）、PEG群：4.4レベル（ $p<0.001$ ）と有意に重度である。血清アルブミン値は、PEG群：3.0±0.5g/dlで、経口群：3.4±0.5g/dl（ $p<0.01$ ）、HPN群：3.4±0.6g/dl（ $p<0.01$ ）に比べ有意に低下している。ADLレベルは、経口群：3.3レベルに比べ、HPN群：4.4レベル（ $p<0.001$ ）、PEG群：4.5レベル（ $p<0.001$ ）と有意に重度である。認知症レベルは、経口群：2.4レベルに比べ、HPN群：3.6レベル（ $p<0.01$ ）、PEG群：3.9レベル（ $p<0.001$ ）と有意に重度であった¹⁰⁾。

まず、在宅神経疾患患者の平均的な予後として、PEGを導入すれば、かなりの重症度（嚥下障害：4.4レベル、ADL：4.5レベル、認知症：3.9レベル）の患者でも約2年間（736±765日）は生存できるという点が重要である。これに対し経口群は約1年間（399±257日）であり、しかも在宅導入時のレベルは、嚥下障害レベル：1.9、ADLレベル：3.3、認知症レベル：2.4と、有意差をもって明らかにほかの2群に比べ軽症であることを考えれば、PEGの延命にかかる有用性は、改めて検証されたといえよう。

VI. わが国では、終末期の在宅神経疾患患者の人工的栄養管理をどう考えているか

内視鏡を使用した開腹手術を伴わない胃瘻形成術（PEG）は、GaudererやPonsky（図13）により1980年に始まり、爆発的に全世界に広まった^{11,12)}。わが国でも1980年代後半から、従来使用されてきた栄養補給デバイスとしての経鼻チューブに比べ、その優位性が強調され^{13,14)}、全国に急速に普及した。しかし、2000年代に入り、経腸栄養法（胃瘻栄養法、経鼻経管栄養法、間欠的口腔食道経管栄養法）、あるいは非経腸栄養法（中心静脈栄養法、末梢静脈栄養法、持続皮下注射）による終末期の嚥下障害患者への人工的水分・栄養補給（AHN）が倫理的視点から再検討され始めた。とくに、認知症患者あるいは造設の適否を自分で判断できない認知障害を有する神経疾患患者の胃瘻（PEG）造設が問題となつた⁹⁾。

本邦でも“PEGの適応を問う”動きが始まり、2008年9月に開催された第13回HEC（Home health care, Endoscopic therapy, and Quality of life）研究会のパネルディスカッション¹⁵⁾は、主として事理弁別能力の乏しい患者、認知症の患者、自己決定しにくい環境におかれた患者に対してPEGの適応を再考する形で開催された。西明寺住職・普門院診療所（栃木県）田中雅博氏の「認知症とPEGのインフォームドコンセント」、東京大学人文社会系研究科 会田薰子氏の「認知症末期患者に対する終末期の人工栄養・水分補給法—我が国におけるあり方に関する提案」、訪問看護ステーションしらひげ（東京都）望月あづさ氏の「PEGは延命処置なのだろうか？栄養管理なのだろうか？」、また患者家族の立場からの体験レポート（東京都）秋元恒朝氏の「超高齢者の在宅介護におけるPEGの適応について」など、終末期医療や死生観、医療倫理を問う重要な内容を含むものであった。

当院において、PEG造設数は90年代から数百例に及ぶが、神経疾患患者において、本人からインフォー

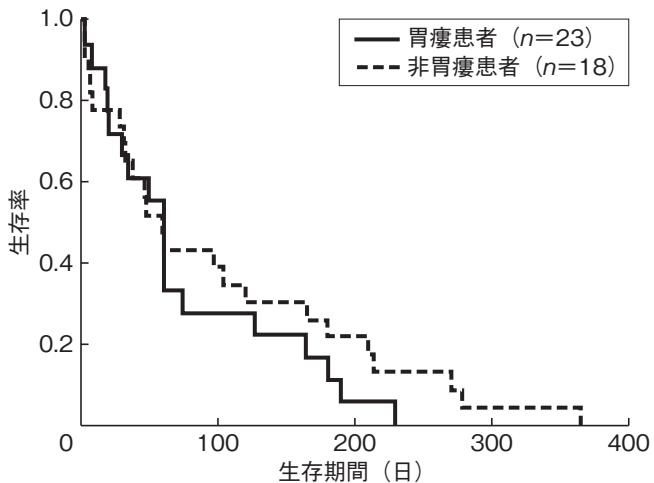


図 14. 認知症患者への胃瘻造設に否定的立場（文献 17 より引用）

Kaplan-Meier survival curve comparing the group that underwent percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) with the group that did not undergo PEG. Based on the log-rank statistic ($P=.$ 37, $df=1$), the findings were not statistically significant.

ムドコンセントのとれる時期に造設された例は少数である（表 5）。PEG 造設期には、すでに患者の病状は進行し、本人自身の意志は確認できず、家族の代表キーパーソンの同意に基づく例がほとんどであった。

また、2000 年の介護保険創設以降、老健や特養など介護施設が増えるにつれ、PEG の造設・管理をめぐって新しい問題が浮上した。通常、PEG 造設を考える重症脳卒中、Parkinson 病、ALS の患者が入院するのは地域の救急基幹病院であり、そこで PEG 造設の判断をするのは、主治医の神経内科医や脳外科医であるが、実際造設するのは消化器科の医師である。地方の病院で脳外科や神経内科が不在で、一般内科医が脳卒中患者などの診療にあたっている場合、“PEG 造設の基準が甘くなっていたいなかったか”と危惧された。また、患者の転院にあたり、PEG 造設を受け入れの必要条件とする長期療養型病院や介護施設が増加した。1990 年代までは PEG を嫌う施設もあったが、PEG の利便性が認識されてからは、介護職員の食事介助の負担軽減のために PEG 造設を要求する施設が急増した。

現在、本邦では、事理弁別能力の低下した高齢患者の PEG など人工的栄養補給管理の導入に関しては、2012 年に、日本老年医学会が「高齢者ケアの意志決定プロセスに関するガイドライン：人工的水分・栄養補給の導入を中心として」を発表し、これが次第に受け入れられつつある¹⁶⁾。厚生労働省も、2014 年 4 月の診療報酬改定で、「胃瘻造設術」に関する診療報酬を見直し、その点数を 10,070 点から 6,070 点に引き下げるとともに、胃瘻造設時に嚥下機能評価を義務づけ、安易な造設を抑える方針を打出した。

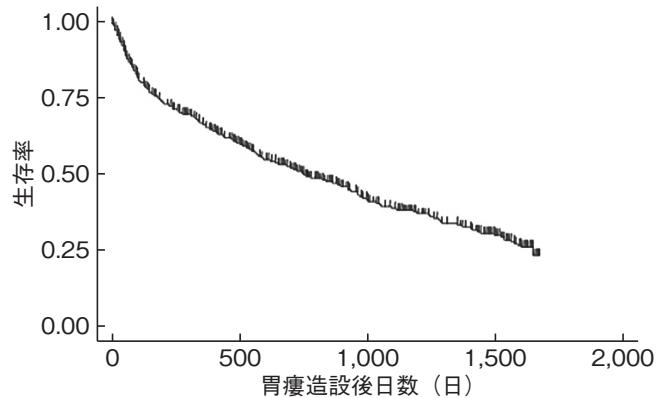


図 15. 本邦における認知症患者 931 例の胃瘻造設の生存曲線（Kaplan-Meier 法）[文献 18 より引用]

しかし、ここにきて PEG の有用性を再認識する動きもある。従来、認知症患者の胃瘻造設に否定的な立場である Murphy らの 2003 年の論文¹⁷⁾が引用されることが多かったが、この論文では、胃瘻造設者 23 例の 50% 生存期間は 3 ヵ月未満である（図 14）。これに対し、本邦の Suzuki らの報告¹⁸⁾では 50% 生存期間は 753 日と、Murphy らと比較してきわめて長い（図 15）。また、この日数は、当院で PEG 造設した在宅患者の平均生存期間 736 ± 765 日¹⁰⁾にも近接している。さらに、Suzuki らは、本邦で 1,353 名を対象に行われた大規模調査でも、本邦の胃瘻造設の特徴として、①造設後の生存期間は、海外の報告と比較して著しく長い、②造設による ADL の改善：8.5%，③嚥下機能における改善：18.4%，④胃瘻造設後、嚥下機能回復し胃瘻抜去：6.5%，⑤肺炎が一時的に改善：71.7% をあげている¹⁹⁾。

VII. 2025 年以降の日本の高齢社会について

さて、少子化と並んで進行する日本社会の高齢化について真剣な議論が始まったのは、2000 年の介護保険導入の少し前からである。実際、2000 年当時まで本邦の高齢比率（65 歳以上）は 17~18% と、欧米各国と比較して特段に高かったわけではない。戦後、1990 年代まではむしろ低位であった（図 16）。しかし、その後の推移を欧米やアジア各国と比較すれば、その加速度は驚異的である。

図 16a をみればわかるように、戦後間もなくの 1950 年の高齢比率は 4.9% と他国より低く、もはや戦後ではないといわれた 1965 年でも 6.3%，2000 年時点でも 17.4% と、まだまだ欧米各国と比較して突出していたわけではない。しかし、その 5 年後の 2005 年に 20.2%，2010 年には 23.0% と上昇カーブは急峻化し、総務省が発表した 2013 年 9 月時点の推計人口

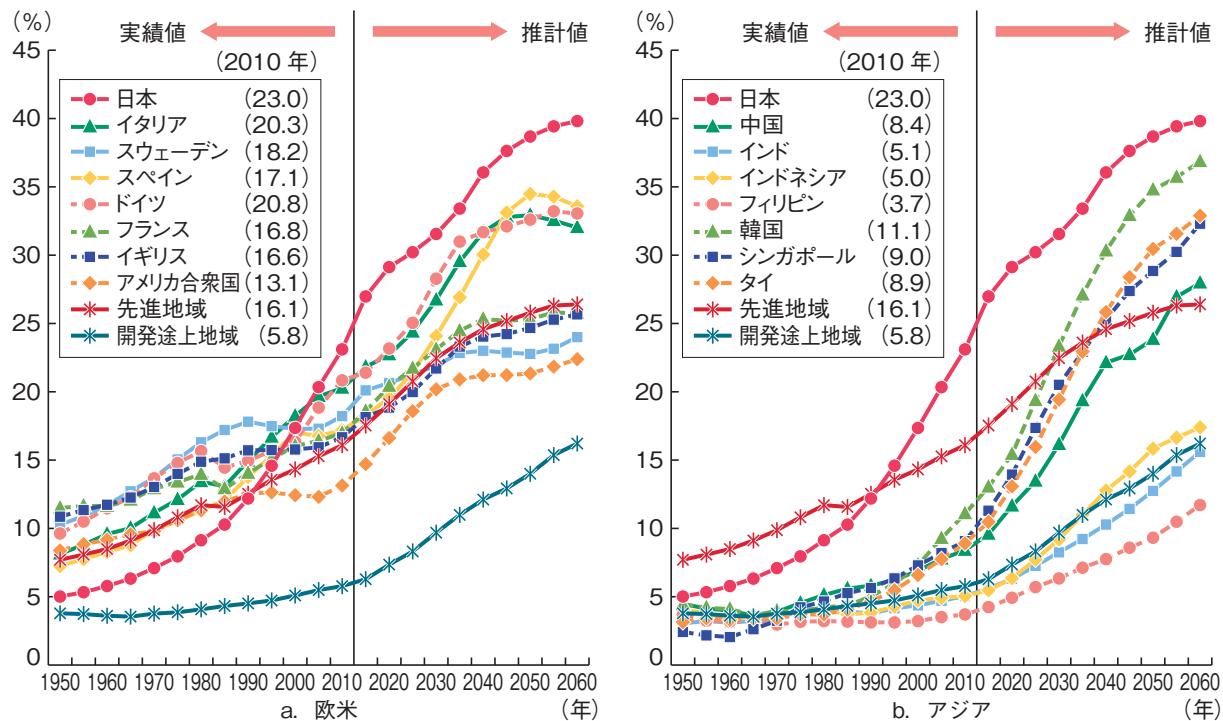


図 16. 世界の高齢比率の推移 (平成 26 年版高齢社会白書より)

資料 : UN, World Population Prospects : The 2012 Revision. ただし日本は、2010 年までは総務省「国勢調査」、2015 年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口 (平成 24 年 1 月推計)」の出生中位・死亡中位仮定による推計結果による。

注 : 先進地域とは、北部アメリカ、日本、ヨーロッパ、オーストラリアおよびニュージーランドからなる地域をいう。開発途上地域とは、アフリカ、アジア（日本を除く）、中南米、メラネシア、ミクロネシアおよびポリネシアからなる地域をいう。

によると、65 歳以上人口は 3,186 万人であり、総人口に占める割合は 25.0% と過去最高を更新し、日本の総人口の 1/4 が高齢者となった。日本は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという 3 点において、現在、世界一の高齢社会に達したのである²⁰⁾。

さて、高齢比率の今後鈍化する欧米各国に比べ、アジア各国の推移は、日本ほどではないが、今後、高い比率を更新することになる（図 16b）。現在はまだ顕在化していないが、韓国、シンガポール、中国、タイなどで、今後、深刻な高齢化が予想され、その対策が急務となるであろう。

VII. おわりに

2015 年現在、日本の要介護・要支援人口は 615 万人であり、これが次第に増えて 2025 年には 817 万 1 千人とはじめて 800 万台に達し、以後、2060 年ごろまで 800~900 万人で推移する。つまり、2025 年以降は、加速度的に全国の死亡数が出生数を上回るため、65 歳以上人口数も、要介護・要支援人口数もそれほど増加せず、ほぼプラトーで推移する。しかし、その比率は急上昇する。つまり、20~64 歳の、いわゆる生産人口比率が急速に落ち込み、それと反比例して

65 歳以上人口比率は急激に上昇する。

今後、増加するであろう在宅神経疾患患者の栄養管理にあたり、主治医は、家族と本人に人工的栄養補給の詳細を説明し、彼らの選択をサポートし、家族の判断と決定を尊重すると同時に、倫理的視点から患者の尊厳を守る必要がある。

文 献

- 1) 高橋 泰 : 今後 20 年~40 年の日本の人口減少社会に対し、医療福祉体制をどう考えるか。全国厚生農業協同組合連合会（厚生連）病院長セミナー、東京、2013.
- 2) Shintani S, Shiigai T : Survival-determining factors in patients with neurologic impairments who received home health care in Japan. J Neurol Sci 225 : 117~123, 2004.
- 3) Sanders DS, Carter MJ, D'Silva J et al : Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding : a worse outcome in patients with dementia. Am J Gastroenterol 95 : 1472~1475, 2000.
- 4) Mann G, Hankey GJ, Cameron D : Swallowing function after stroke : prognosis and prognostic factors at 6 months. Stroke 30 : 744~748, 1999.
- 5) Nair S, Hertan H, Pitchumoni CS : Hypoalbuminemia is a poor predictor of survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in elderly pa-

- tients with dementia. Am J Gastroenterol **95** : 133–136, 2000.
- 6) Sartori S, Trevisani L, Tassinari D et al : Prevention of aspiration pneumonia during long-term feeding by percutaneous endoscopic gastrostomy ; might cisapride play any role? ; an open pilot study. Support Care Cancer **2** : 188–190, 1994.
 - 7) Hirata S, Maeno H, Kamimura Y et al : The meaning of eat in home patients with end-stage cancer. Gan To Kagaku Ryoho **24** (Suppl 4) : 505–509, 1997.
 - 8) Klor BM, Milianti FJ : Rehabilitation of neurogenic dysphagia with percutaneous endoscopic gastrostomy. Dysphagia **14** : 162–164, 1999.
 - 9) 宮本礼子, 宮本顯二：認知症における経管栄養の是非を議論する時ではないか. Dementia Jpn **23** : 64–65, 2009.
 - 10) Shintani S : Efficacy and ethics of artificial nutrition in patients with neurologic impairments in home care. J Clin Neurosci **20** : 220–223, 2013.
 - 11) Gauderer MW, Ponsky JL, Izant Jr RL : Gastrostomy without laparotomy ; a percutaneous endoscopic technique. J Pediatr Surg **15** : 872–875, 1980.
 - 12) Ponsky JL, Gauderer MW : Percutaneous endoscopic gastrostomy ; a nonoperative technique for feeding gastrostomy. Gastrointest Endosc **27** : 9–11, 1981.
 - 13) Baeten C, Hoefnagels J : Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy ; a comparison. Scand J Gastroenterol (Suppl) **194** : 95–98, 1992.
 - 14) Park RH, Allison MC, Lang J et al : Randomized comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. BMJ **304** : 1406–1409, 1992.
 - 15) 鈴木 裕, 小原勝敏：パネルディスカッション「PEG の適応を改めて問う」. 第 13 回 HEC (Home health care, Endoscopic therapy, and Quality of life) 研究会抄録集, p45–53, 東京, 2008.
 - 16) 日本老年医学会：高齢者ケアの意志決定プロセスに関するガイドライン：人工的水分・栄養補給の導入を中心として. <<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/guideline.html>>
 - 17) Murphy LM, Lipman TO : Percutaneous endoscopic gastrostomy does not prolong survival in patients with dementia. Arch Intern Med **163** : 1351–1353, 2003.
 - 18) Suzuki Y, Tamez S, Murakami A et al : Survival of geriatric patients after percutaneous endoscopic gastrostomy in Japan. World Gastroenterol **28** : 5084–5091, 2010.
 - 19) Suzuki Y, Urashima M, Izumi M et al : The effects of percutaneous endoscopic gastrostomy on quality of life in patients with dementia. Gastroenterology Res **5** : 10–20, 2012.
 - 20) 総務省統計局：高齢者の人口. <http://www.soumu.go.jp/toukei/snews_back.html>

Nutrition supply in home care patients with neurologic impairments in a community-based general hospital : preparing for the aging problem of 2025 in Japan

Shuzo Shintani, MD

Director, JA Toride Medical Center

Clinical Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University

Summary

The Japanese population has become the longest-living population in the world, and the number of elderly persons who require medical and nursing care is markedly increasing.

In this study, we sought to identify factors that predict the long-term survival in Japanese patients receiving home health care for neurologic disorders. We also assessed the usefulness of artificial nutrition supply on the survival, such as home parenteral nutrition (HPN) or percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). The outcomes, in particular the survival, after receiving artificial nutrition remain unclear. Additionally, the efficacy of tube feeding for life prolongation in elderly patients remains controversial.

We retrospectively evaluated 180 patients with neurologic diseases, who received home health care conducted by our hospital. The factors we analyzed were age ; gender ; illnesses ; prognosis ; follow-up period ; ADL level ; dementia level ; dysphagia level ; feeding method ; serum nutritional values ; hemoglobin concentration ; and social care services provided at home. We found that the variables which affected the long-term survival in these patients were age ($P<0.0002$) and the severity of dysphagia ($P<0.04$) according to Cox's proportional hazard test.

Next, we retrospectively evaluated 80 decreased patients with neurologic impairments who received home health care conducted by our hospital. They were divided into three groups according to the feeding method they had received : The oral-intake group (n=23) ; HPN group (n=21) ; and PEG group (n=36). The PEG (736 ± 765 days) and HPN (725 ± 616 days) groups showed survival periods two-fold greater than that of the self-feeding oral-intake group (399 ± 257 days) after receiving home health care, despite poorer conditions as indicated by the serum albumin concentration, swallowing function, ADL level, and cognitive function.

The maintenance of the swallowing function and adequate nutrition through a variety of feeding methods are important for the long-term survival of such patients. However, nearly all of the patients were incapable of deciding whether they should receive artificial nutrition or not due to dementia or poor cognizance. Physicians should provide clinical evidence to the families before performing PEG or HPN and support their decisions to maintain the dignity of the patients.

Key words : home health care, visiting nursing care, neurologic disease, dementia, artificial nutrition supply, percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), home parenteral nutrition (HPN), an aging society, declining child population, aging problem, 2025 in Japan

精神科救急病棟における患者・医療者の感情活用に関する考察 ——援助関係の形成と患者の回復に焦点をあてて

高橋 直美 医療法人社団 翠会 成増厚生病院

要旨：本研究は、精神科救急病棟の入院患者と医療者が、感情活用の態度と方法を身につけることが、援助関係の形成や病からの回復に及ぼす影響について明らかにすることを目的としている。そこで、21名の医療者を対象に感情活用に関する勉強会を行うとともに、6名の患者を対象に感情活用についての個別指導を実施した後、対象者全員に感情活用の影響に関する半構造的面接を行った。

その結果、医療者は、感情の多様性に気づくことと感情の意味理解に根差す率直な感情表現を行うことを通じて、患者との相互理解に基づく援助関係を形成していく能力を高められることが明らかになった。一方、患者は自分が体験している感情に気づき、自己理解と状況把握の能力を高めることによって、セルフケア行動に取り組めることが確かめられた。また、患者、医療者が感情活用の方法を体得するには、率直な感情表現が安全に行える場の保証が必要であることが確かめられた。

Key words :精神科救急医療、感情活用、援助関係、回復、セルフケア

I. はじめに

日本の精神科医療においては、地域医療の拡充と患者の地域生活を支える質の高い入院医療の提供に向けた改革が推し進められている。2004(平成16)年度に厚生労働省より提示された精神医療福祉の改革ビジョンは、長期入院患者の退院支援と並行して、地域に暮らす患者への危機介入や、入院患者の精神機能・社会生活能力を早期に回復させるための精神科救急・急性期医療の確保に重点をおいている^{1,2)}。

精神科救急・急性期医療の場面では重篤な精神疾患を抱える患者や、本人の同意によらず受診した患者と出会うことが多く、筆者(研究者)はそのような患者との援助関係の形成に困難感を抱いてきた。研究者自身が行った精神科急性期病棟における先行研究³⁾では、患者の多くは精神症状からくる恐怖や混乱、不本意な強制入院への怒りや屈辱感、将来への不安などの否定的感情が入り混じった強烈な不快感を抱いているが、疾患についての理解不足が否定的感情を増強させていることが確かめられた。しかし、患者は自分が体

験している否定的感情の中身を明確には自覚できないままに、漠然とした不快感の塊を医療者に投げかけることも多い。そのような場合、医療者も否定的感情を抱くが、患者と同様に自分が体験している否定的感情の中身を明確には自覚できていない。そのため、患者の言動の意味を理解できないままに、恐怖心や困惑を覚え、患者の回復に向けた支援に無力感や諦めを抱いていた。こうして、医療者、患者はどちらも否定的感情を蓄積させながら、援助関係の形成や回復に向けた主体的、積極的な行動に支障をきたしていた。

精神科領域における先行研究では、患者の感情について患者の視点から報告されたものは少ないが、近年、医療者の感情、とくに否定的感情やその対処に関する報告は積み重ねられつつある。看護師が患者支援の一連の過程で味わう否定的感情やそれが生じた状況について検討した研究^{4~6)}、患者の暴力・暴言や自殺に遭遇し脅威を覚えた場面や、行動制限を実施せざるをえない場面で味わう感情を明確にした研究^{7~11)}などがある。

従来から、医療者の体験するストレスの原因やバーンアウトを防止するための支援体制について検討を加えた研究^{12~16)}の中で、医療者の否定的感情に言及されることであったが、否定的感情の定義が明確ではな

連絡先：高橋直美 takahashi.naomi@mhcg.or.jp

く、自覚の内容や程度についても明確にされてこなかった。バーンアウトの防止に関しては、否定的感情を抱いた体験についての当事者自身による振り返りや、面接やカンファレンスによる支援体制の重要性が提唱されてきてはいるが、具体的な方法については明確にされてこなかった。

しかし、研究者が先行研究で明らかにしたように、医療者の否定的感情は、たんねんな振り返りを通じた言語表現を行わないと蓄積していく可能性がある。また患者も入院医療の場で味わった否定的感情を振り返り、それらを言葉で表現することによって緩和や解消を図ることなしに退院にいたった場合、地域生活の中で医療不信が尾を引く可能性がある。したがって、医療者、患者双方が否定的感情を抱いた場面で、自らの感情に目を向け、両者の関係の中で否定的感情を緩和、解消するための方法を身につける必要があると考えられる。しかし、日本においてこのような点に注目した先行研究はなく、看護師の感情を援助関係の形成に活用した事例報告がわずかにみられる程度である^{17, 18)}。

これまで感情の成り立ちや感情のもつ機能については心理学、脳科学、社会学などの立場からさまざまな研究が行われてきた。その中に、感情とりわけ否定的感情に適切に対処していくための具体的な方向性を示した Mayer, Salovey による感情知性 (emotional intelligence) の理論^{19~22)} や、Goleman の EQ (emotional quotient) 理論²³⁾ がある。感情知性は、感情を察知・識別する能力、感情を問題解決のために利用する能力、感情が生起した背景を理解する能力、感情を調整・管理する能力によって構成されており、EQ 理論は感情知性を尺度化し評価するための試みである。これらの理論は否定的感情を知的な作業を加えることにより処理し、問題解決に応用しようとするものである。

諸外国における看護職を対象とした感情知性に関連した研究には、次のようなものがあった。Oginska-Bulik²⁴⁾ は、医師、看護師、教師などの対人援助職者を対象とした研究の中で、感情知性を活用することによって対人援助職者は職場におけるストレスにうまく対処できると述べている。また Heffernan ら²⁵⁾ の研究では、自己受容の程度が高い看護師は、感情知性が高いことが述べられている。しかし、これらの研究は精神科看護師を対象としたものではなく、また、調査対象者の感情体験についての詳細な検討は行われず、感情知性と援助関係の形成や患者の回復との関連についてはふれられていなかった。Akerjourdet ら²⁶⁾ は精神科看護師を対象とした研究に基づいて、精神科看護師の感情知性は、患者との関係性の形成、看護実践

に対する動機づけや責任、スーパービジョンの内容と関係があると述べている。患者との関係性については、看護師が自分の感情に敏感に気づくことによって、共感に基づく患者理解が深まり、患者とよい関係を築くことができるとしている。

日本の看護界においては、否定的感情の検討に意義を見出し積極的に患者支援に応用しようとした数少ない方法として、宮本による“異和感の対自化²⁷⁾”という技法がある。異和感とは、“なんとなくすっきりしない”、“なんとなくしっくりこない”という感じのことであり、宮本によれば、周囲の環境との関係、とくに対人関係において不調和をきたした際に味わう否定的感情と身体感覚のことである。異和感には自分を取り巻く周囲の状況に関する情報が凝縮した形で反映されているので、異和感に注目しその中身を吟味していくことによって、不調和をもたらした要因を特定し、環境との調和を取り戻すための対処策を導き出すことができるとされており、この一連の過程が“異和感の対自化”である。

そこで本研究は、感情知性の概念や異和感の対自化の技法に依拠しながら、精神科救急医療に携わる医療者と患者の双方が、感情に目を向け、感情の理解を深め、医療者-患者関係において感情を率直に表現し活用することが、援助関係の形成や病からの回復にどのような影響を与えるかについて明らかにすることを目的としている。

II. 用語の操作的定義

本研究では、感情とは、外界からの刺激により喚起され、自律反応系の変化を伴って生じる一時的な強い感情である情動と、数日～数週間の単位で持続する弱い感情である気分の両方を含むものとする。感情のうち不快感を伴う感情を否定的感情、快感を伴う感情を肯定的感情とし、なんらかの感情を味わう体験を感情体験とする。

精神行動分析学者である Ekman は、人間には喜び、驚き、怒り、恐れ、嫌悪、悲しみという基本感情と呼ばれる 6 つの感情があり²⁸⁾、成長とともに、快-不快を両極として、その中間にある感情が分化していくとしており、この考え方方が心理学上の合意事項となっている²⁹⁾。そこで本研究では、感情についての上記定義を用いることとし、具体的な感情の中身については宮本が“異和感の対自化”的技法で例示している³⁰⁾ 39 の否定的感情と 20 の身体感覚を参照した。

III. 研究方法

1. 研究デザイン

本研究は、アクションリサーチの方法による質的研究である。アクションリサーチは、実践の場に生じている問題状況の解決に向けて、筆者（研究者）がその場にいる参加者とともに活動し、その活動の結果を評価し、次の活動への示唆を得ることを目的とする研究方法である^{30~32)}。

本研究は、研究者自身の先行研究から導き出された、医療者と患者の双方における否定的感情の蓄積が援助関係の形成や回復を阻害しているという問題状況の解決にとって、医療者と患者が感情活用の態度を身につけることがどのような影響を与えるかについて明らかにすることを目的としている。そのため、研究者自身も患者支援に参加しながら、医療者、患者が感情活用の態度を身につけるための介入を行い、感情活用の態度がもたらす問題解決への影響について振り返るために、アクションリサーチの方法を用いた。

本研究で取り上げる研究テーマは、先行研究が乏しいが、感情活用、援助関係の形成、病からの回復といった内容には、医療システム、病院・病棟の特性、医療者、患者、両者の関係など、さまざまな要因が絡み合い影響を与えていていると考えられた。そのため、臨床状況の全体像を明らかにしながら研究者による介入の影響を明らかにする必要があり、得られたデータに質的・帰納的な分析を加えた。

研究の手順は、研究の全過程においてフィールドワークを行い、臨床状況の把握を行うとともに医療者、患者の感情活用の態度に関連のあるデータを広く収集した。次に、医療者に対してはグループで、患者に対しては個別に、感情活用の態度を身につけることを目的にした学習支援のための介入を行った。さらには、介入の影響について明らかにするため、半構造化面接を実施した。これらの過程を通じて得られたデータに、質的・帰納的分析を加えた。

2. 調査対象

本研究のテーマは、日本の精神科医療における救急・急性期医療の重要性の確認と問題点の明確化に向けた、研究者自身の先行研究から導き出されたものである。そのため、調査対象施設は首都圏にある精神科病院の精神科救急入院料病棟（以下、A病棟）を選択した。なお、A病棟がある精神科病院は、研究者が先行研究を実施した病院の関連病院である。

調査対象者は、A病棟の医療者および入院中の患

者うち、研究に同意が得られたものとした。精神科救急入院料病棟は、急性期症状の激しい患者に対して集中的に医療を提供し、早期に退院を目指す病棟である。そのため従来の急性期病棟よりも手厚い人員が配置されており、多職種によるチーム医療が積極的に提供されている。したがって、研究対象となる医療者の職種は限定せず、当該病棟の入院患者とかかわるすべての医療者に研究協力の依頼を行った。

患者については、認知症患者と未成年者患者を除き、言語的コミュニケーションが可能であり、研究者が入院時からかかわりをもつことができ、主治医、病棟師長、担当看護師の許可を得られたものに対して研究協力の依頼を行った。

3. 研究期間

2010年10月～2011年11月。

4. 調査方法および調査内容

a. フィールドワーク

研究者は看護師資格をもつ大学院生として週3～4日、A病棟に出向き、A病棟の申し送りやカンファレンス、日々の治療プログラムに参加し、研究者自身も患者とかかわりをもちながら、医療者と患者の相互作用場面を観察した。観察した内容はフィールドノートに記載し、データとして使用した。

b. 医療者に対する調査方法および調査内容

1) 勉強会の開催 研究者は研究対象となる医療者に対して、グループセッションの形式をとる勉強会を開催した。この勉強会は、本研究の中で医療者に対する感情活用の促進に向けた学習支援の介入として位置づけられる。勉強会は合計7回のセッションで構成されており、各回約1時間、日勤帯の終わりに実施した。勤務や業務の都合で参加できない場合は、個別に実施した。

この勉強会ではまず、感情のもつ意味の解読法、および感情表現と人間関係の関連についての理解を深めることを目的とし、看護学だけでなく心理学や社会学など関連領域における感情機能やコミュニケーションに関する知見を紹介した。そのうえで、精神科救急医療の場で、医療者-患者関係において感情を活用することの意義や必要性とその具体的な方法についての理解を、参加者の体験を実例とした討論を通じて深めるようにした。各回のテーマは、①心の仕組みと感情の機能、②Meadのコミュニケーション論^{33~35)}の紹介を通じた精神科看護におけるコミュニケーションの特徴についての検討、③～⑤“異和感の対自化”的技法を用いた感情体験の振り返り、⑥看護場面での感情の

活用・具体的な方法の検討、問題解決支援への応用、
⑦まとめであった。勉強会では、①あらゆる感情を否定せず、率直に表現すること、②ほかのメンバーの意見は批判、否定せず、積極的に聞く姿勢をもつこと、
③メンバー同士のディスカッションを重視することを約束事とした。

勉強会の中では、コミュニケーション論の先駆者である Mead のコミュニケーション論を重点的に解説した。Mead によると、自我はもともと自分の中に備わっているわけではなく、社会の中で生まれ発展していくものである。つまり、人間は他者とのコミュニケーションという相互作用を通じて、さまざまな視点から自分に求められている役割を理解し身につけ、自我の成長をとげていく。Mead のコミュニケーション論に沿って考えると、精神科医療の場におけるコミュニケーションとは、医療者と患者の双方が社会的にどのような役割を求められているのかについて、それぞれに理解を深めることを通じて自我を成長させていく過程であるといえる。

勉強会は、研究者がフィールドワークを開始してから 3 カ月が経過した時点から開始し、開催期間は合計 4 カ月間であった。また 7 回のセッション終了後も、参加者からの希望により、異和感の対自化の技法を用いた感情体験の振り返りを週 1 回、2 カ月間継続した。勉強会終了後は、医療者に対して感情活用の態度を日頃の患者支援に応用することを依頼し、研究者自身もフィールドワークを行う過程で自らが味わった感情を日常的に話題にし、医療者の感情体験についての理解を深め共有するように務めた。

各勉強会の内容は IC レコーダーに録音し、録音内容の逐語録と、勉強会開始前後に行った自由記載式のアンケート内容をデータとして使用した。

勉強会で使用した異和感の対自化の記録用紙と感情語リストは表 1 に示す。

2) 半構造化面接 調査対象患者の受け持ち看護師には個別に、受け持ち看護師以外の医療者についてはグループで半構造化面接を行った。面接では「援助関係についての思い」、「病や治療、回復についての思い」、「研究者のかかわり前後における感情活用についての思いや態度の変化」の項目を中心に具体的エピソードを交えながら自由に語ってもらった。面接時は感情語リストを使用し、医療者の体験した感情の中身を確認しながら語りを聞いた。

面接の内容は IC レコーダーに録音し、録音内容の逐語録をデータとして使用した。

c. 患者に対する調査方法および調査内容

1) 患者とのかかわり 研究の同意が得られた患者

の治療に参加し、病棟医療者とともに退院に向けた支援を行った。その過程で研究者は日常的なかかわりに加え定期的な看護面接を実施した。面接では、感情語リストを使用し異和感の対自化の実施を促しながら、入院のきっかけとなったできごと、入院生活や退院に向けた課題について、感情体験の内容を明らかにしながら話し合った。面接で使用した感情語リストや異和感の対自化の技法については、患者の理解度に合わせ、わかりやすい言葉を付け加え繰り返し説明を行い、注意、集中の持続の程度に合わせ面接時間を調整した。また研究者自身も、感情を活用する態度をとり、患者とかかわる中で抱く自身の感情について積極的に話題にした。本研究の中で、看護面接をはじめとする研究者の対象患者とのかかわりは、患者に対する感情活用の促進に向けた介入として位置づけられる。

かかわりの様子については、フィールドノーツに記載した。

2) 半構造化面接 患者に対して、退院日が決定した時点で半構造化面接を実施した。面接では「援助関係についての思い」、「病や治療、回復についての思い」、「研究者のかかわり前後における感情活用についての思いや態度の変化」の項目を中心に具体的エピソードを交えながら自由に語ってもらった。面接時は感情語リストを使用し、患者の体験した感情の中身を確認しながら語りを聞いた。

面接の内容は IC レコーダーに録音し、録音内容の逐語録をデータとして使用した。

3) 診療録調査 対象患者の社会背景（年齢、性別、職業、家族構成、経済状況）、病気の経過（診断名、治療歴、他科既往歴、現在の治療経過）については、診療録、看護記録から情報収集を行った。

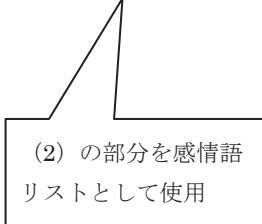
5. 分析方法

本調査で得られたデータに KJ 法を参考にしながら定性的な分析を加えた。KJ 法は川喜田二郎が“データをして語らしめて、より良き判断を混沌の中から取り出す”ことを目的に開発した方法である³⁶⁾。この方法は、調査過程で収集された広範囲にわたるあらゆる種類のデータに基づいてフィールドの全貌を描き出し、研究者の問題意識に沿って問題の本質を追究し、その解決策を導き出すことに適した分析方法である。

「III-1. 研究デザイン」で述べたとおり、本研究のテーマにはさまざまな要因が複合的に関連し合っていることを考慮すると、臨床状況の全体的な把握を行いながら、感情活用がもたらす影響を検討する必要があるという理由から、KJ 法を参考にした。

研究者は A 病棟において、研究開始 3 カ月前から、

表1. 異和感の対自化の手順

異和感の対自化 記録用紙 年 月 日 記載	
今から____年____月____日 以前の出来事 氏名	
(1) どのような場面で、誰に どのような言葉を投げかけ られましたか。	
(2) 相手の態度や言動にふ れて、心の中にどのような 思いが湧いてきましたか。  (2) の部分を感情語 リストとして使用	感情：驚き、疑い、当惑、困惑、混乱、不信、怒り、いらだち、悔しさ、恨めしさ、羨ましさ、嫉妬、裏切られ感、落胆、幻滅、歯がゆさ、もどかしさ、無力感、徒労感、虚しさ、不全感、自信低下、屈辱感、情けなさ、寂しさ、悲しさ、焦り、不安、恐れ、嫌悪、憎悪、軽蔑、後悔、羞恥心、罪責感／落ち込み、緊張、不機嫌、疲労感 身体感覺：ムカつく、胃が痛い、息苦しい、息が詰まる、胸苦しい、胸がドキドキする、体が熱くなる、体が冷える、頭に血が上る、顔が熱くなる、血の気が引く、力が脱ける、ゾクッとする、皮膚がざわざわする、頬がひんやりする、体が重くなる、体が硬くなる、固まる、肩に力が入る、傷つく
(3) 相手の言葉や態度で、し っくりこなかったところを 言葉にしてみましょう。	
(4) 相手はどんな立場から、 どんなつもりで、そのよう に言ったのでしょうか。	
(5) 相手の態度や言動に対 する過剰な期待や先入観は なかったでしょうか。	
(6) しつくりこないと感じ たのも無理はないと思える 理由を確認しましょう。	
(7) 相手と自分の共通点や 類似点、相違点や対立点を 探してみましょう。	
(8) 振り返ってみて今、何を 感じますか？これからどう したいですか。	

研修者という立場でフィールドワークを実施した。その活動を通じて、臨床状況の全般的な把握と併せて医療者との信頼関係の形成を図り、データ収集過程における調査対象者の抵抗や身構えを最小限にし、研究対象者の率直な語りが聞けるよう努めた。

研究者は、A病棟での調査や分析の全過程において、研究指導者からスーパービジョンを受け、併せて大学院生や教員によるデブリーフィングを実施し、データ収集や分析過程についての検討を重ねた。そのうえで、確認が必要な内容に関しては改めて調査対象者に確認し、追加のインタビューを行い必要データの補

完に努めた。またデータの解釈については、調査対象者に報告し解釈内容の確認を依頼し、分析の偏りを修正した。

6. 倫理的配慮

研究者は調査対象病棟において、医療者に対する研究概要についての説明会を複数回実施し、分析対象とするデータは研究以外に使用しないこと、秘密の保持、参加意思と中断の自由、参加の不承諾により不利益は生じないことなどについて口頭と文書で説明し、書面にて同意を得た。対象患者についても同様の内容を説

表2. 対象者概要：患者

患者	疾患	年齢(歳)	性別	入院形態(回数)	入院の経緯	①かかわりの期間 ②異和感の対自化の技法や感情語リストを用いた面接開始時期*	退院先
A	統合失調症	20代後半	男性	医療保護入院(4回目)	幻覚妄想状態。家族に付き添われ入院	①58日 ②入院10日目	自宅退院(家族と同居)
B	双極性障害 前頭側頭型認知症疑い	60代後半	女性	措置入院(初回)	自宅で家族に対する暴力。家族に付き添われ入院。	①90日 ②使用せず	自宅退院(家族と同居)
C	知的障害(IQ70)	40代前半	女性	医療保護入院(初回)	グループホームで他入所者に対する暴力。家族、施設職員に付き添われ入院	①133日 ②入院8日目	未定
D	統合失調症	30代前半	男性	措置入院(初回)	住居侵入	①89日 ②入院48日目	アパート単身
E	統合失調症	60代前半	男性	転院(複数回)	路上にて意識消失。他院で身体検査後に転院	①79日 ②使用せず	アパート単身
F	双極性障害・知的障害(IQ67)	30代前半	男性	医療保護入院(5回)	浪費、過活動、家族に対する暴力。家族に付き添われ入院	①86日 ②入院35日目	自宅退院(家族と同居)

*②異和感の対自化の技法や感情語リストを用いた面接開始時期：技法や感情語リストを用いた面接開始時期を示しているが、研究者は対象患者とかかわりを開始した当初から、感情活用の態度をとることを心がけ、感情体験の確認や感情の意味理解、率直な感情表現を促した。

表3. 患者と研究者のかかわりの概要

患者	かかわりの概要
A	入院前の生活状況・精神症状とそれに伴う感情の変化について感情語リストを用いて振り返り、それをもとに再発予防策を検討。研究者による面接は週1~2回、1回30分~1時間程度。担当看護師、医師を交えた面接を複数回行う
B	初回入院であり入院治療についての不安、緊張が強かった。そのため、治療や援助関係についての感情を確認しながら環境適応を促す。研究者による面接は週1~2回、感情語リストは使用せず1回15分程度
C	入院のきっかけであるグループホーム内での対人トラブルについて振り返り、感情語リストを用いて感情の変化について確認。また感情の適切な表現方法について検討する。かかわりの後半は退院先が決まらないことに伴う不安、焦燥感が強かったため、将来の生活についての感情を確認しながら感情の安定化を図る。研究者による面接は週2回程度、1回15分~30分程度
D	初回入院であり、病気や治療、将来の生活についての不安、困惑が強かった。そのため、感情語リストを用いて感情を確認しながら感情の安定化を図る。また精神症状と関連があるとされる過去の友人の死について取り上げ、感情の変化について話し合う。研究者による面接は週1~2回、1回30分~1時間程度
E	感情語リストは使用せず、日頃の会話の中で感情を確認し、病棟生活における困り事や対人関係、退院後の生活についての問題を明確にし、解決を図る
F	再入院や入院中の失業により不安、焦燥感が強かったため、感情語リストを使用しながら現状や将来の生活についての感情を確認し、安定化を図った。また再発予防に向けて入院前の生活における感情の変化について確認し、再発予防策を検討。研究者による面接は週1~2回、1回30分~1時間程度

明し、書面にて同意を得た。

調査は対象者の心身の健康状態に十分配慮しながら実施した。とくに患者については、病棟職員と綿密に情報共有を行い、調査により対象者の健康状態に変化が生じていると判断された際はすみやかに調査を中止することとした。収集したデータは個人が特定されないように記号化してデータ入力を行い、データ入力後は対応表を作成し連結可能匿名化を行った。情報管理・保存は特定の記憶媒体でパスワードをかけて行い、鍵のかかる研究室で研究者が責任をもって保管し、プライバシー保護に十分留意した。

本研究は、研究対象施設および東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会（受付番号858、承認2010年10

月26日）の承認を受け、承認された内容に従って実施した。

IV. 結 果

1. 調査対象者の概要

本研究には医療者21名、患者6名の協力が得られた。対象となった医療者21（男性10、女性11）名は、看護師19名、作業療法士1名、精神保健福祉士1名であった。平均年齢35.3（25~52）歳、平均臨床経験年数13.1（5~34）年、平均精神科経験年数10.9（5~34）年であった。対象となった患者6名は、男性4名、女性2名、平均年齢44.7（28~69）歳であった。診断

名は統合失調症3名、双極性障害2名（うち1名は認知症疑い、1名は軽度精神遅滞を合併）、軽度精神遅滞1名であった。筆者（研究者）とのかかわりは平均89.1（58～133）日であった。対象患者の概要は表2に示し、入院期間中の研究者とのかかわりの内容を表3に示す。

2. データ分析結果

調査データから、“対象者の感情活用の態度”，“感情活用が対象者に与えた影響”，“意識的な感情活用に伴う感情体験”について語られた文章を抜き出し、文章の意味内容を吟味しながら内容に忠実にラベル化し、カードを作成した。得られたカードは医療者828枚、患者256枚の合計1,084枚であった。この1,084枚のカードにKJ法を参考にしながら三段階のカテゴリー化を図った。得られたカテゴリーを用いて、各カテゴリー間の関連を示す構造図（図1、2）を作成した。

結果は、構造図に基づいて、各カテゴリーの内容とその関連を医療者、患者の順に説明する。患者のデータから得られたカテゴリーは、疾患の特徴や病状、入院にいたった経緯と関連していたため、患者を例示して説明する。

なお文章中の《 》は最終カテゴリー、〈 〉は中カテゴリー、「 」は生データを示す。生データは意味内容を変化させない範囲で個人が特定されないように修正を加え、意味のわかりにくく個所については（ ）で補足説明を加えた。

3. 医療者による感情活用の促進に向けた勉強会と

その後の援助関係（図1）

a. 勉強会以前

勉強会以前の医療者の感情活用の態度については、《患者支援における否定的感情の率直な表現》，《患者支援における感情表現の困難さ》という二つのカテゴリーが得られた。

《患者支援における否定的感情の率直な表現》を行っていた医療者には、過去における率直な感情表現を促す臨床教育や、率直な感情表現によって患者支援がうまくいった臨床実践の経験があった。「人を相手にした職業であり感情を抜きにしては仕事ができない」という認識をもつ医療者もあり、〈患者支援の基盤としての否定的感情の率直な表現〉を行っていた。そして〈相互理解を目指した否定的感情の率直な表現〉を行なながら、援助関係の形成を図っていた。

また、「暴言、暴力があったときには周りがどのような気持ちになるかわかってもらうため」に、〈言動の振り返りを促すための否定的感情の率直な表現〉を

行うとする医療者は、このような感情表現には治療的な意義があるととらえていた。ただし否定的感情の率直な表現を行っていた医療者が、どの程度まで感情を察知・識別し、感情の意味を理解しているかについてははっきりしなかった。

一方で、《患者支援における感情表現の困難さ》にはさまざまな要因が絡み合っていた。ある医療者は、患者支援の場面に限らず率直な感情表現に伴う恥ずかしさや、自分の中の否定的感情を知られることへの恐れから、感情表現を控えることがあると語った。また「弱いところはみせたくないから、自分の感情は伝えないと語るものもいた。このように、医療者の率直な感情表現は〈他者からの評価への恐れ〉によって滞っていた。

さらに患者支援の場面では、「（患者に）頼りにならないと思われたくない」、「イライラしていたが、看護師らしく笑顔で声をかけた」といったように、〈固定的な医療者役割へのとらわれ〉から否定的感情を抑えたり、表現しないようにしているものもいた。そして医療者は、自分の感情よりも患者の感情への関心を優先し、意識的に肯定的な感情を表現していた。

医療者の中には、自分が味わっている感情に注目したり、感情表現を意識したりした体験が乏しいと語るものもあり、《患者支援における感情表現の困難さ》には、医療者の〈感情活用への馴染みのなさ〉があることがうかがえた。〈感情活用への馴染みのなさ〉と〈他者からの評価への恐れ〉、そして〈固定的な医療者役割へのとらわれ〉から、医療者は自分の感情を適切に言い表すことに自信がもてず、自分の感情を患者に伝えると混乱や興奮に陥ってしまうのではないかという懸念から、〈否定的感情の率直な表現へのとまどい〉を抱いていた。

率直な感情表現へのとまどいを抱く医療者は、否定的感情を味わった場合に、「こういう人だと割り切ることで相手とわかり合うことを諦め、相手との接触を回避するようになっていた。また、患者に対しては「医療者の感情を伝えても理解や受け入れはできない」といったように患者の感情活用能力を疑い、〈相互理解への悲観〉を募らせていました。また、〈相互理解への悲観〉は、救急医療の場で頻繁に否定的感情を味わった体験により増幅されていた。

すなわち医療者は、患者の回復と支援の手ごたえを実感し、喜びや充実感を味わう一方で、患者からの挑発や中傷、理不尽な攻撃などにより傷つき、怒りや悲しみ、不信感、裏切られ感、屈辱感、軽蔑など多くの否定的感情を体験していた。そして否定的感情を引き起こした患者の言動は病状によるものであると理解し

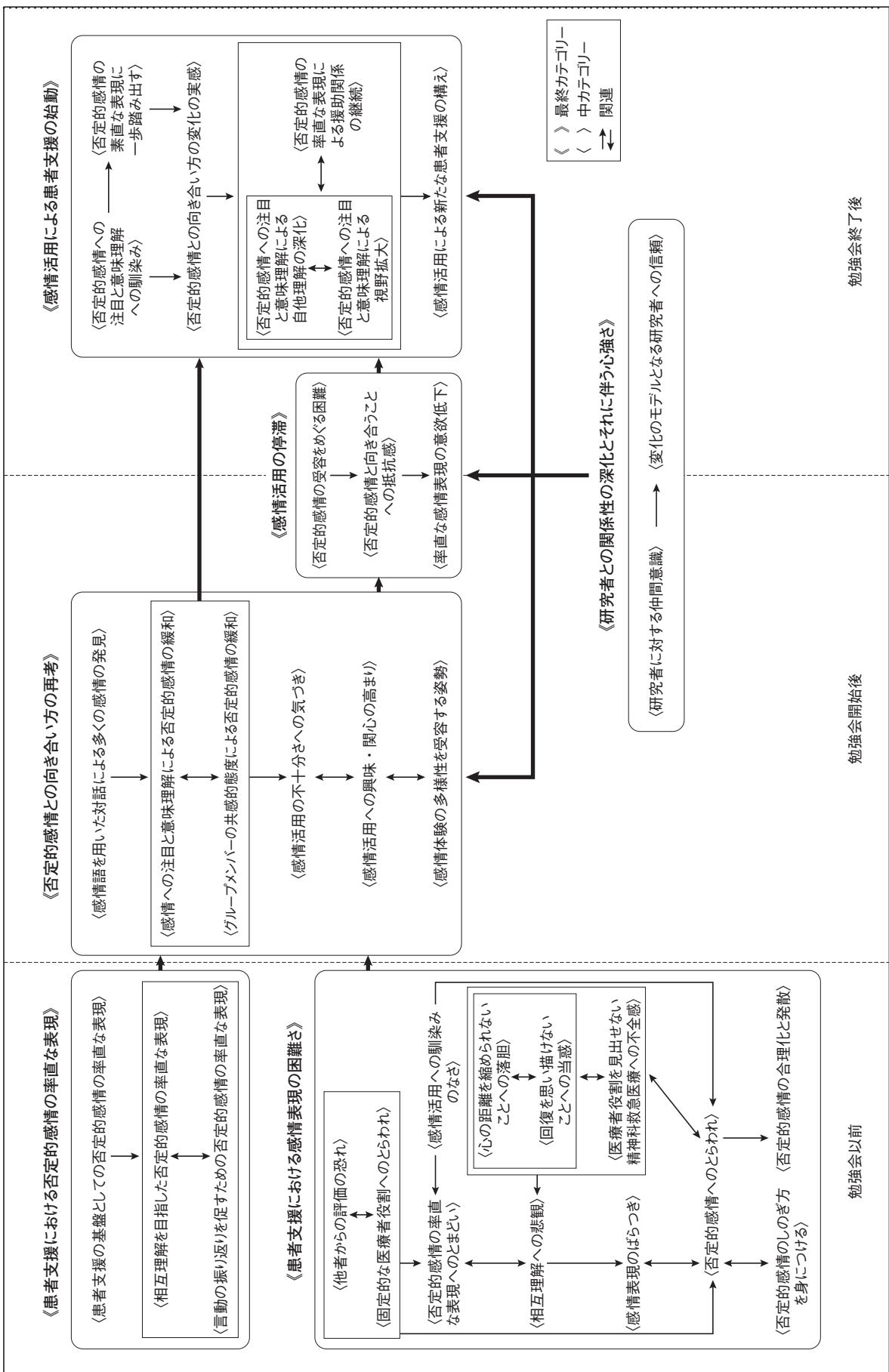


図1. 医療者による感情活用の促進に向けた勉強会とその後の援助関係
この図は医療者のデータを分析した結果得られたカテゴリーを用いて、医療者の感情活用の態度と援助関係について、また、医療者が感情活用の態度をとることによって明らかになった感情体験の構造図である。

ようと努めながらも、「患者の言動が許せない」と語る医療者もいた。また、自分自身は精神症状を体験したことがないため、患者の立場を理解することには限界があると考え、援助関係において患者との〈心の距離を縮められないことへの落胆〉を味わっていた。

医療者は患者との関係の中で否定的感情を味わいながらも、回復の支援を目指しさまざまなかかわりを行っていた。しかし、改善がみられない深刻な病状を目の当たりにし、苛立ちや落胆、無力感を抱いていた。そして患者への対応に戸惑い、患者支援への自信をなくすこともあり、医療者の中には〈回復を思い描けないことへの当惑〉があった。

さらに医療者は、臨床状況と自らの役割遂行にまつわる否定的感情も味わっていた。重症患者の頻回な入退院がある A 病棟の医療者は、日々多忙な業務に追われていた。そのような状況の中で医療者は、ベッドコントロールに多くの時間を費やすことや、一人ひとりの患者と時間をかけてかかわることに疑問を感じていた。そして回復の手ごたえを感じられないまま患者が退院していく中で、自らの役割について疑問や不安、諦めを抱いていた。

さらに、救急病棟でありながら入院期間が長期化する患者や、再入院を繰り返す患者もいることから病棟の役割に疑問を感じ、入院期間が限定されるため患者支援や医療者役割が制約されることに困惑していた。また事故発生への危惧からさまざまな病棟規則が加わり、行動制限が増加するなど過剰な管理に傾きがちな救急医療の実状や、急性期症状改善後のリハビリテーションの不十分さに疑問を感じることもあった。そして「医療者ではなく、薬だけが患者を治しているように思えて悲しい」と、薬物療法と安全管理を中心になりがちで〈医療者役割を見出せない精神科救急医療への不全感〉を抱き、そこから抜け出せない状況にもどかしさを募らせていた。

医療者は、援助関係や病からの回復、さらには臨床状況にまつわるさまざまな否定的感情を抱いているにもかかわらず、〈相互理解への悲観〉により、率直な感情表現の相手は親しい同僚や馴染みのある患者に限定されており、医療者には〈感情表現のばらつき〉があった。

医療者が味わっていた否定的感情は、体験してから時間が経過していても鮮明に語られることが多く、強烈な感情体験として残っていることがうかがえた。そのため医療者は、「イラッとすると、そればかりになっちゃうから、頭が切り替わらない」といったように、否定的感情にわずらわされ身動きがとれなくなることがあると語っていた。そして、否定的感情を抱く

こと自体が仕事の妨げになると考え、否定的感情を抱く自分を責める医療者がいた。また、勤務が終了し仕事から離れても否定的感情に悩まされ、否定的感情が蓄積していく様子が語られるなど、医療者は〈否定的感情へのとらわれ〉から抜け出せずにいた。否定的感情にとらわれ悩まされている医療者は、否定的感情が湧くたびに、これも仕事だと割り切り、自ら「仕事モード」と呼ぶ状態を作り上げ否定的感情から目をそらしていた。この「仕事モード」を作り上げていた医療者の中には、仕事をするうちに次第に自分が味わっている感情がわからなくなっていましたと語るものがいた。そして「昔に比べると感情をなくして仕事をしているというか、流せちゃってる自分もある気がして」と、経験を積む中で患者の言動に対する感情の揺れ動きが減っていくことを自覚しているものや、「仕事に全力を出さないようにする」ものもあり、医療者は〈否定的感情のしのぎ方を身につける〉ことで悩みの軽減を図っていた。

一方で、否定的感情を味わったときには、その感情に振り回されないためにあえて感情に注目し、過ぎ去るのを待つことや、「溜め込まないように思ったことは口にする」ことなど、ストレス対処としての〈否定的感情の合理化と発散〉を行っている医療者もいた。

b. 勉強会開始後

勉強会開始後、医療者の中に《否定的感情との向き合い方の再考》という動きが起こった。

勉強会では異和感の対自化の技法を使いながら、日常生活や患者支援の過程で否定的感情を味わった場面を取り上げて検討を加えた。この体験の中で医療者は、「小さなできごとに対しても多くの感情が動いていることがわかり驚いた」といったように、〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉を体験していた。感情の発見は、感情語リストを用いることによって感情が識別しやすくなったり、他メンバーの率直な感情表現によって感情への関心が刺激されたことによって促進されていた。〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉は、勉強会以前から否定的感情の率直な表現を行っていたという医療者にも体験されていた。この結果から、すでに感情を表現していた医療者も、感情の詳細な識別にはいたっておらず、一部の感情の表現にとどまっていたことがわかった。

勉強会の中で医療者は、「モヤモヤがすっきりするっていうか、感情だけじゃなくて、要因となっているものが…、ここだったのか、みたいな」といったように、〈感情への注目と意味理解による否定的感情の緩和〉を体験していた。医療者のこの体験は、〈グループメンバーの共感的態度による否定的感情の緩和〉と

も重なっていた。グループメンバーが共感的な態度をとれた背景には、率直な感情表現の奨励と、ほかのグループメンバーの意見は批判や否定せずに聞くという勉強会の約束事に加え、「お互いに理解し合える感情が確認できた」との発言からうかがえるように、他メンバーと自分の感情体験に共通性を見出し、お互いの感情に共感し、受けとめ合えたという事情があったといえる。

このように勉強会を通じて医療者は、これまで理解していた以上に感情体験には多様な側面があることや、否定的感情も回避すべき存在ではなく、あえて注目して察知、識別、理解、表現の過程をたどることによって緩和できることに気づいていった。そして、〈感情活用の不十分さへの気づき〉から、勉強会終了後も異和感の対自化の技法を用いた感情体験の振り返りを希望するなど、医療者の中で〈感情活用への興味・関心の高まり〉が生じた。

勉強会の中で繰り返し感情体験の振り返りに取り組んだ医療者は、以前は自分に対する嫌悪感につながっていた感情も含めてさまざまな感情に注目し、表現することに慣れていった。仕事モードをつくっていた医療者の中には「私も人間なんだなって思った。あまり思わない（感じていない）かと思ったけど、一応ちゃんと思ってる（感じている）」と語るものもあり、自分の中に生じた多くの感情に気づき、それを認められたことによって、自分自身や周囲の状況に対する見方に現実感が増したことを実感したものもいた。また、自分の中に多くの感情の存在を認められたことから、患者の中にも実は表現されないさまざまな感情があるのではないかと考え、以前よりも患者の感情に心を配るようになったと語ったものもいた。さらに、患者の感情を想像したり確かめたりするうちに、患者が表出する攻撃的な感情を否定しようと思わなくなり、「喜怒哀楽の感情って誰にでもあるから、患者に『怒ったらダメだよ』、だけじゃなくて…『そういうのがあって当たり前、いいことなんだよ』って伝えるようになった」と語る医療者もいた。このように、医療者の中には〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉が芽生えていった。

c. 勉強会終了後

勉強会終了後の医療者の感情活用の態度については、《感情活用による患者支援の始動》、《感情活用の停滞》という二つのカテゴリーが得られた。この二つの態度は勉強会の最中からみられていたが、勉強会終了後の日々の患者支援の実践の中でさらに明確になっていった。

《感情活用による患者支援の始動》を体験した医療

者は、勉強会終了後も、自主的に患者支援の過程で味わう否定的感情を振り返っており、医療者の〈否定的感情への注目と意味理解への馴染み〉がうかがえた。また、患者に対して否定的感情を伝えるときには、肯定的感情も一緒に伝えたり、患者と一緒に感情語リストをみながらお互いの感情を確認し表現しやすくする工夫を行うなど、〈否定的感情の率直な表現に一歩踏み出す〉ものもいた。そしてこの過程を通じて医療者は、自分自身の〈否定的感情との向き合い方の変化の実感〉を得ていた。

一方、否定的感情に注目することによって、「徒労感ばっかだな。（患者に対する）期待が高いのかね」といったように、医療者自身が患者支援の過程で味わいやすい感情や、感情に反映された自らの患者支援の傾向に気づいていった。また、家族に強い怒りをぶつけたことから入院にいたった経緯を患者とともに振り返った医療者は、患者が怒り以外の感情に気づけたことによって、怒りにとらわれていた自分に気づき、家族の感情にも考えをめぐらせながら関係修復に踏み出していった様子を語った。これらの体験を通じて医療者は、〈否定的感情への注目と意味理解による自他理解の深化〉を実感していく。

医療者は、多くの感情を察知、識別し、なぜそのような感情を味わったのかについて理解を深められるようになつたことによって、特定の感情へのとらわれから抜け出し、「冷静になれた」と語った。そして〈否定的感情への注目と意味理解による視野拡大〉を体験していた。

否定的感情を糸口にしながら自他理解を深め、視野を拡大させるようになった医療者は、これまで否定的感情を抱かせた患者との接触を避けたものも、「イラッとしたらそのままいって」というように、患者の感情を想像しながらかかわりを継続できるようになつた。そして、「(否定的感情を味わったときには) 理解はしてるけど、納得できないことも突き詰めてみたりとか、（患者に対して）いえるようになった」と語る医療者もあり、〈否定的感情の率直な表現による援助関係の継続〉が行えるようになつた。そして感情活用の態度に基づく患者支援の方策や、患者が感情活用の態度を身につけられるような支援方法を模索する医療者もあり、〈感情活用による新たな患者支援の構え〉が生まれていった。

一方、《感情活用の停滞》を体験した医療者は、否定的感情に注目することによって、今まで気づかなかつた感情が明らかになり、否定的感情にはあえて注目しないというこれまでの構えが崩れて、「心もとな

い感じがする」と口にしていた。また勉強会の中で自分が他のメンバーよりも多くの感情を察知、識別できることに驚きや戸惑いを覚え、人によって抱く感情が異なることを知って「患者とかかわることが怖くなつた」と語るなど、〈否定的感情の受容をめぐる困難〉を体験していたものがいた。そして、勉強会終了後も戸惑いが継続し、〈否定的感情と向き合うことへの抵抗感〉を抱きながら、感情活用という不慣れな態度に多くのエネルギーを使ったことから、〈率直な感情表現への意欲低下〉をきたす医療者もいた。

このような感情活用をめぐる医療者の態度変化には、研究者と医療者との関係性の変化が影響を与えていたと考えられる。研究者は1年以上にわたる研究過程を通じて、患者と直接かかわるだけではなく、A病棟の医療者が携わるあらゆる業務に積極的に参加した。そのことにより「研究者は病棟に馴染んでおり、病棟にいる日は安心した」といったように、医療者の中に〈研究者に対する仲間意識〉が芽生えていった。また、研究者が病棟リーダーなどから、研究対象となった患者以外の患者への対応を任される場合もあることや、研究者が感情活用を心がけながら患者とかかわる様子をみて、自らの患者支援を振り返る医療者もいた。医療者は研究者の支持的な態度や励ましにより自信がもてたと語り、〈変化のモデルとなる研究者への信頼〉を寄せていた。そして、《研究者との関係性の深化とそれに伴う心強さ》が、《感情活用による患者支援の始動》を後押ししていた。

研究者の存在は《感情活用の停滞》をきたした医療者にも影響を与えていた。〈否定的感情の受容をめぐる困難〉を体験していた医療者も、「仕事モードをつくること自体が自分を苦しめていたことに気づいた」と語った。また、「研究者の存在がきっかけとなり、感情を振り返ることが増え、仕事モードが薄れていった」と語り、時間をかけながらも感情活用の態度を習得し、患者支援に取り入れていくものがいた。

4. 患者による感情活用の促進に向けた研究者のかかわりとその後の経過（図2）

a. 研究者のかかわり以前

研究者がかかわりを開始する以前の患者の感情活用については、《回復過程における感情表現の困難さ》というカテゴリーが得られた。

研究者が患者に、日常生活の中で自分の感情を察知、識別しているかについて問うと、患者6名のうち5名は、自分の感情について「考えたことはない」と話しており、患者には〈感情に注目することへの馴染みのなさ〉がうかがえた。

患者は自主的に自分の感情に注目し表現することはないものの、回復過程でさまざまな感情を味わっていた。患者は、医療者と自らの体験について話すことが安心感をもたらし、気分や病状の安定を取り戻すことに役立ち、治療的な意義があると考えていた。そして、そのことに充実感や達成感を味わっていた。

一方で、今回が初回入院である患者Dは、精神症状が出現し1人でそれに耐えていたときの孤独感を語った。そして診断を受けることで混乱し、自分自身に対する軽蔑、情けなさ、病に対する無力感を抱き、自分を責めることで苦しんでいた。また複数回の入院経験がある患者A、E、Fも、入院により思ってもみなかつた深刻な病状であるという現実に直面し、非常に驚き、入退院を繰り返す中で患者Dと同様に自分自身に対する軽蔑や情けなさ、自責の念、病への無力感を抱いていた。また患者は、将来の生活や親しい人の関係が壊れてしまうのではないかという不安を抱くこともあり、〈病という現実に身をおく息苦しさ〉を感じていた。

このことに加え、患者は閉鎖的な治療環境で生活しなくてはならないことに戸惑い、孤独や寂しさを感じていた。そして自由な活動が制約された環境の中で、医療者の力を借りなければなにもできない自分に無力感や屈辱感を感じ、自信低下をきたしていた。また、初回入院の患者B、C、Dは治療に対する恐怖心を抱いており、患者Dは「自分の言動がすべて病状悪化の表れとみなされる」ことを懸念し、「常に緊張して過ごしている」とも語った。患者はこのように、〈孤独な治療環境で抱く無力感〉に苦しんでいた。

患者は孤独な治療環境の中で、多忙でゆっくり話ができる医療者を信頼できず、本音を語れずにいた。さらに、病や治療に伴う苦痛を理解してもらえたという手ごたえがないことから、医療者とかかわることでかえって孤独感が強まり、怒り、悲しみ、裏切られ感、屈辱感を抱き、〈医療者への不信感〉を募らせることもあった。

こうした状況の中で患者は、病からくる息苦しさを軽減するために、治療に取り組もうとしていた。しかし、十分な説明を受けられないため治療の目標について理解できず、また、閉鎖的で不自由な治療環境に意義を見出せないため、治療に対する不信感を抱いていた。そして、患者Dが語っているように、治療について理解も関与もできないままに自分の考えを医療者に伝える機会もなく、「ベルトコンベアに乗せられた荷物のよう」に治療がすんでいくことに疎外感を抱いていた。また進展しない治療に苛立ちやもどかしさを感じ、治療に行き詰まりを覚え、〈回復を思い描

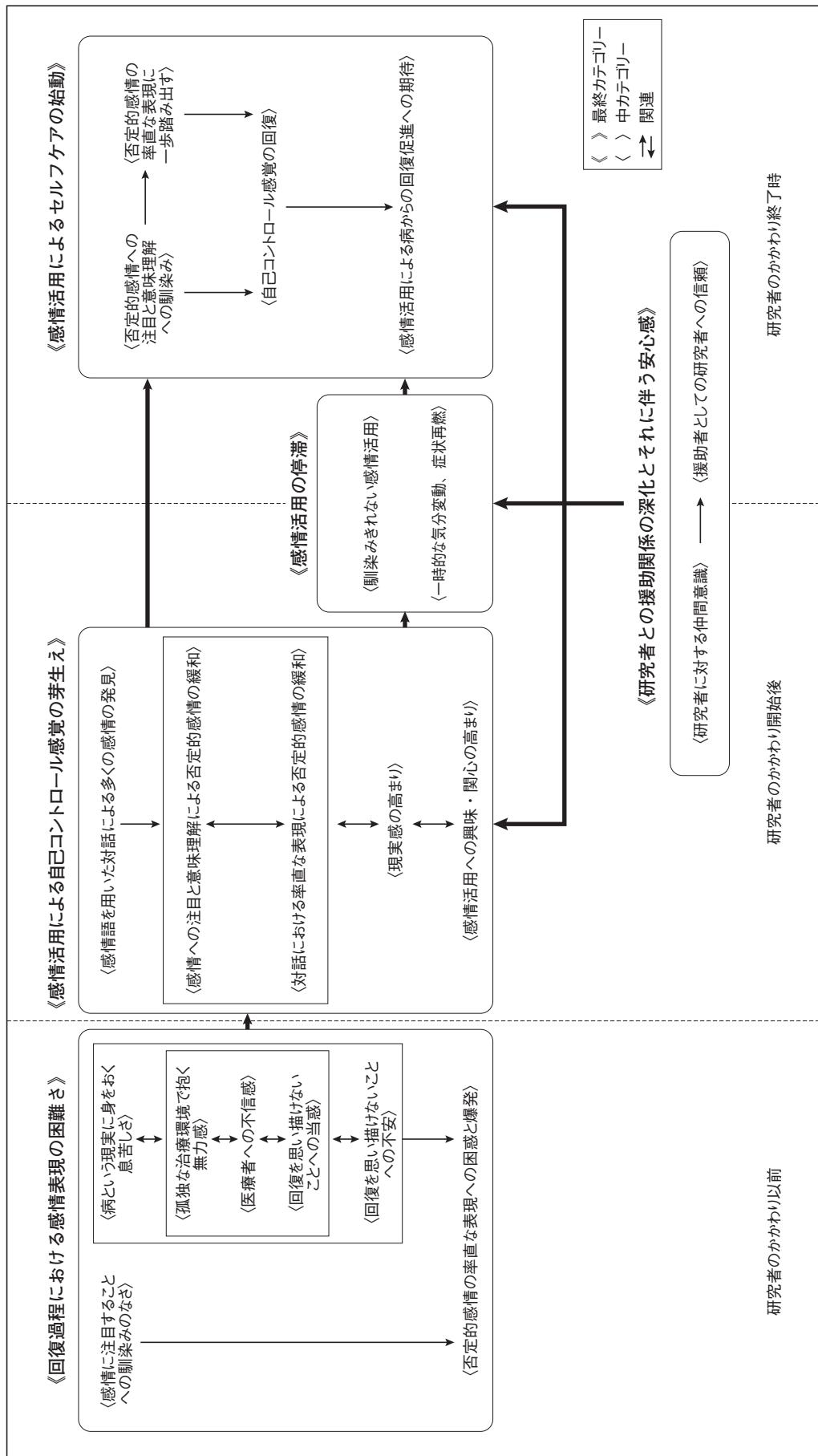


図2. 患者による感情活用の促進に向けた研究者のかかわりとその後の経過
この図は患者のデータを分析した結果得られたカテゴリーを用いて、患者の感情活用の態度とその後の経過、患者が感情活用の態度をとることによって明らかになった感情体験の構造図である。

けないことへの不安〉を強めていた。

こうして患者は、病によって引き起こされた苦痛を抱えながら、治療的な援助関係によって苦痛を軽減させることができず、将来への見通しが立たないことから無力感と医療不信が募り、さらに苦痛が強まるという悪循環に陥っていた。

このような悪循環に陥った患者は、自分が抱く否定的感情を察知、識別できないため、否定的感情は患者の中に不快感の塊として残っていた。患者Dは、感情を相手に伝えることで相手を困らせたり傷つけたりするのではないかという懸念から感情表現を控え、「否定的感情をため込み苦しくなることがある」と語った。また患者Fは、「大声や暴力以外に怒りの表現方法があることを知らなかった」と語った。このことから、患者は否定的感情を持て余し、〈否定的感情の率直な表現への困惑と爆発〉に陥っていることが明らかになった。なお、患者Bからは感情活用の態度について明確な回答が得られなかった。

b. 研究者のかかわり開始後

研究者が患者とのかかわりを開始した後、患者は《感情活用による自己コントロール感覚の芽生え》を実感していた。

この体験の始まりの時期に患者は、〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉ができ、「感情の強弱もわかるようになった」と語った。患者による感情の発見は、感情語リストを用いた対話によってもたらされた。患者は、あらかじめ記載された感情語の中から自分の体験に該当する感情を選択できるという方法の容易さ、気軽さから、「感情語リストはわかりやすく役に立つ」と口にしていた。また、研究者が自分の感情を積極的に表現しながら話し合ったことにより、患者は研究者の感情と自分の感情との共通性を見出し、1人では気づかなかつた感情に気づけるようになった。

対話による感情体験の振り返りについて患者は、「感情を客観視できることで楽になった」、「自分に納得がいく」と語った。また、疾患の影響により感情の急激な変化を体験し入院にいたった経過を振り返った患者Fは、「冷静になれた」と語った。このように、患者は研究者との対話の中で、〈感情への注目と意味理解による否定的感情の緩和〉と、〈対話における率直な表現による否定的感情の緩和〉を実感していた。

また患者Dは、幻覚妄想状態に陥って現実感を失っていたころの感情体験を振り返り、「自分に実感がもてた」と語った。このことから患者は、以前は不快感の塊として抱えていた否定的感情の内容に注目し、いくつもの感情を識別できるようになったことによって、それらの感情を抱いた背景を理解し、〈現実感の高まり〉を体験していた。

こうして患者は、研究者との対話を継続する中で感情体験の振り返りを「面白い」と話すようになり、患者の〈感情活用への興味・関心の高まり〉がうかがわれた。

このように患者は、感情活用の態度を取り始めることによって、否定的感情を緩和させ、自己や状況を冷静にとらえられるようになり、《感情活用による自己コントロール感覚の芽生え》を体験していた。

c. 研究者のかかわり終了時

研究者が患者とのかかわりを終了した時点で、患者の感情活用の態度については、《感情活用によるセルフケアの始動》、《感情活用の停滞》という二つのカテゴリーが得られた。

《感情活用によるセルフケアの始動》を体験した患者には、研究者とかかわる以外の時間にも、感情語リストを眺め、1日の感情体験の振り返りを行うなど、〈否定的感情への注目と意味理解への馴染み〉がみられた。

また患者は、研究者の率直な感情表現にふれ、自分も感情を語ることで楽になれるという体験を重ねる過程で、「感情を表現することはわるくないと思うようになった」という。そして「(医療者と)話す機会があれば、ありのままの自分で、(否定的感情を)いえる範囲でいう」と、〈否定的感情の率直な表現に一步踏み出す〉様子が語られた。

感情体験の振り返りによって、〈一時的な気分変動、症状再燃〉が生じる場合もあった。患者Aは、1人で異和感の対自化の技法を使用していた際に、幻覚妄想が一時的に再燃したことがあったという。患者Aはこのときの体験について、「あのときは外出もあって、自分のことで精一杯だった。…状態の変化は自然なことであり、研究者と話せることは回復にとってよいことだと思っている」と語った。また、患者Dは面接の最中に気分の変化が現れたため面接を中断したが、間もなく落ち着いた。患者A、D両者からは、その後も研究継続への協力希望が聞かれた。これらの経過から、患者は感情活用の態度をとることによって芽生えた自己コントロール感覚を、感情活用の態度に馴染む過程で確かなものにし、〈自己コントロール感覚の回復〉を体験していたといえる。

患者Aは、退院後の生活の中でも「なにかイベントがあったときに、(否定的感情を)振り返ってみたい」と話し、訪問看護師や地域関係機関の職員に自分の感情を伝えてみたいと語っていた。患者Fは、「自分では気づかずに感情だけが走っていくのを食いとめる」ために感情語リストを継続して使用したいと話し

ていた。こうして、患者は退院後の生活の中で自己や状況の理解や求助行動を目的として感情活用の態度を試みることを決意しており、患者の中に〈感情活用による病からの回復促進への期待〉が生まれていった。

一方で《感情活用の停滞》を体験した患者Dは、自分に対する関心の乏しさから「研究者とのかかわり以外の時間には感情に注目することはなかった」と語った。また、患者C, Fは感情の察知・識別には慣れたものの、入院中は感情を率直に表現することに困難を感じており、〈馴染みきれない感情活用〉の様子が語られた。

患者の感情活用が変化していく過程にも、医療者の場合と同様に、研究者との関係性が影響を与えていたことがうかがわれた。患者は、研究者と話をする時間を楽しみにし、「安心感があった」と語った。患者Dは、自分を特殊な人間だと考え、周囲の人間との関係性の変化に不安を抱いていたが、研究者が継続してかかわりをもつことで「救われる感じがした」と話していた。これらのことから、患者は〈研究者に対する親密感〉を抱いていたといえる。患者は研究者に対し積極的に感情を表現するようになり、医師の診察に同席を依頼してくるなど、〈援助者としての研究者への信頼〉を寄せるようになっていった。そして、《研究者との援助関係の深化とそれに伴う安心感》が、《感情活用によるセルフケアの始動》を後押ししていた。

研究者の存在は、《感情活用の停滞》に陥っていた患者にも影響を与えていた。感情活用に馴染みきれない患者C, Fや、感情体験を振り返ることによって一時的な気分変動や病状再燃を体験した患者A, Dも、研究者とのかかわりの中では積極的に感情体験を振り返り、かかわりの終了時には〈感情活用による回復促進への期待〉を抱いていた。このことから、《感情活用の停滞》に陥っていた患者も研究者との援助関係の深化に伴い、時間をかけながら感情活用の態度を身につけていったことが明らかになった。

V. 考 察

医療者、患者に対する感情活用の促進に向けた介入を行った結果、病からの回復、援助関係、治療、臨床状況にまつわる医療者、患者それぞれの感情体験と、感情活用への態度の変化が明らかになった。

考察では、医療者、患者の感情活用の態度がどのような経過をたどり変化していったのか、そして医療者、患者双方による感情の活用が、援助関係の形成や患者の回復にどのような影響を与えるのかについて検討する。さらに、感情活用の態度を身につけるためにどの

ような支援が必要かについて述べる。

1. 医療者による感情活用の困難さと感情活用がもたらす援助関係形成への影響

a. 医療者による感情活用の困難さ

対象となった医療者の感情活用に関する態度は、筆者（研究者）の介入を通して変化していった。個々の医療者に変化が生じた明確な時期や、変化にかかる時間は特定できなかったが、患者が約3カ月という研究者とのかかわりの中で感情活用の態度を身につけていたのと比較すると、医療者はむしろ感情活用の態度をゆるやかに身につけていたといえる。そこでまず、医療者が感情活用の態度を身につけることに比較的長い時間を要した背景について検討する。

研究者が介入する前の医療者による感情活用への態度については、《患者支援における否定的感情の率直な表現》と、《患者支援における感情表現の困難さ》という二つの類型を見出すことができた。ただし、どちらの態度をとるものも、感情の詳細な察知や識別ができていなかったという点では共通していた。EQ理論によると、感情を察知、識別するためには“自分がどのように感じているかを理解し、それらの感情に適切に名前を付けることができなければならない²³⁾”。どちらの態度をとっていた医療者も、感情を表現する言葉を知り、感情と言葉が結びつくことによって、はじめて〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉ができたと語っている。そのことから、医療者が感情を察知し識別することが困難であった重要な要因が、感情を表す言葉をもたなかつたことにあると考えられる。

ただし、感情を表す言葉を手に入れた後も、医療者が感情活用の態度を身につけるまでには時間を要した。その理由として、患者支援の過程で味わう否定的な感情体験の特徴や、〈固定的な医療者役割へのとらわれ〉による影響をあげることができる。

先行研究では、患者の言動が時に医療者に外傷体験を残すことや^{7~10, 37, 38)}、外傷体験をもつもののケアにあたる専門家が二次的外傷性ストレス障害³⁹⁾を引き起こすことが明らかにされている。本調査の中で医療者が語った否定的な感情体験は、病や回復過程、援助関係にまつわるさまざまな苦悩を抱える患者から暴力、挑発、中傷など、理不尽な攻撃を受けるという、日常の対人関係では体験することがまれなできごとにによるものであった。そのような場面で医療者は、患者の言動に傷つき、悲しみを抱え、患者との〈心の距離を縮められないことへの落胆〉と〈回復を思い描けないことへの当惑〉から無力感に陥っていた。

この結果は、医療者の外傷体験に関する先行研究と一致しており、とりわけ精神科救急医療の場に身をおく医療者は、患者の攻撃対象となって自らの存在を脅かされるリスクが高いといえる。そのため医療者は、自己の存在が脅威にさらされた証拠ともいえる否定的感情から、関心を逸らすという〈否定的感情のしのぎ方を身につける〉ことによって自己を守っていた。そして、そのような事情により、医療者は感情活用の態度を身につけることに困難をきたしていたと考えることができる。

医療者が感情活用の態度を身につけることの困難さの三つ目の背景として、医療者の感情との向き合い方の特徴が影響していると考えられる。感情社会学者である Hochschild は、対人サービスに携わる労働者は、顧客を満足させるために不快な感情に根差す言語表現や振る舞いを抑制的に管理するべきであるという感情ルールを守ることと引き替えに賃金を得る⁴⁰⁾として、このような労働を感情労働と名づけた。感情労働に携わる労働者の感情管理は、労働の円滑な遂行にとって必要な一面、その弊害として、感情を偽ることによる感情鈍麻や自己卑下、感情管理への専念による意欲低下、疲弊、燃えつきが指摘されている。

感情労働の概念に照らし合わせると、「イライラしていたが、看護師らしく笑顔で声をかけた」という語りや、「仕事モード」という言葉は、A 病棟の医療者が労働の円滑な遂行を優先してきたことを意味する。そして、それと引き換えに、自分の感情がわからなくななり、「仕事に全力を出さないようにする」姿は、彼らが感情鈍麻や意欲低下を背負い込んできたことを物語る。このような状況は、A 病棟の医療者が、〈固定的な医療者役割へのとらわれ〉ゆえに、不快な感情の抑制的管理という、いわば部分的な感情利用にとどまっていたことによって生じたと考えられる。

感情労働の概念が日本で注目を集めようになって以降、精神科医療だけでなく、多くの医療現場におけるさまざまな職種について感情労働の弊害が報告されるようになった^{41~47)}。しかし現在もその弊害が払拭されていない状況から、医療者に負担を強いる感情管理が根深く浸透していることがうかがえる。A 病棟の医療者は、感情管理による燃え尽きを避けるために患者との相互理解を諦め、患者とかかわることを回避するという戦術をとっていたと考えられる。しかし、このような戦術では、患者支援の過程で生じてくる否定的感情を管理しきれずに発散されたり滲み出たりすることによって、援助関係の形成が阻害される可能性がある。そのことがケアの質の低下を引き起こし、患者の回復を阻害する事態を招くことは容易に想像され、

それは実際に医療現場に生じている深刻な問題の表れであると考えられる。

A 病棟の医療者の中には、患者との援助関係に限らずあらゆる対人関係において、〈他者からの評価への恐れ〉から感情表現を控えるものや、否定的感情を抱く自分に嫌悪感を抱くものがいたが、いずれも対人援助職に課せられてきた暗黙の感情ルールが身についた影響と考えられる。否定的な感情から関心を逸らすことによって成り立つこのような感情管理の態度は、自らの感情を直視し理解を深めて援助関係作りに活かすという感情活用の態度とは対極に位置する。

したがって、医療者が感情活用の態度を身につけるためには、『自らの存在を脅威から守るために』、『医療者としての固定的な役割を遂行するため』、そして『社会からの要請に応えるため』に身につけた鎧ともいえる感情管理の方式を変更する必要があった。この三重の鎧を脱ぐことが、一部の医療者により「心もとなさ」として表現された〈否定的感情の受容をめぐる困難〉を引き起こしたため、感情活用の態度を身につけるまでに時間を要したと考えられる。

b. 医療者による感情活用がもたらす援助関係形成への影響

医療者が感情への関心を高めていく過程で、《感情活用による患者支援の始動》を確かめることができた。その背景には、医療者の否定的感情についての認識が変化したこと、医療者が〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉を身につけたことが大きく影響していたと考えられる。

感情知性の理論や EQ 理論では、感情に知的な作業を加えることによって問題解決が促進され、結果として否定的感情の緩和や解消がもたらされると考えられている。本調査で実施した勉強会の中で、医療者が感情体験を振り返ることによって「モヤモヤがすっきりする」と語っていることから、問題は解決しなくても〈感情への注目と意味理解による否定的感情の緩和〉がもたらされることが明らかになった。つまり、それまでは漠然とした不快感の塊であった否定的感情の中身が識別でき、そのような感情を抱いた理由についての理解が深まることによって、医療者は不快感に浸っていた状況から抜け出すことができたのである。この体験は、〈否定的感情のしのぎ方を身につける〉ことによって否定的感情に悩まされる状況に耐えていた医療者に《否定的感情との向き合い方の再考》をもたらし、感情活用の態度を身につけることを促進したと考えられる。つまり、医療者は、否定的感情への注目が患者支援の過程における問題解決に役立つだけではなく、否定的感情を緩和、解消するための糸口となると

いう二重の気づきを得ることができたと考えられる。

医療者は、感情への注目と感情の意味理解に取り組むことを通じて〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉をとるようになった。このことは、単に自分や患者が多く感情を体験していたという事実を知ったことを意味するばかりではない。〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉を身につけることによって医療者は、どのような感情も当たり前に存在し、一部の感情を無視したり否定的に評価したりする必要はないと実感するようになったのである。医療者が多様な感情を認められるようになった背景には、自分の感情への詳細な気づきとともに、グループでの感情体験の共有が大きく影響していたと考えられる。

グループの中で医療者は、メンバーの多様な感情体験にふれながら、自他の感情には個別性があると同時に、共通性があることを見出していった。感情の共通性への気づきによって、どのような感情も批判されることなく受けとめられると知った医療者は、否定的感情を抱く自分への嫌悪感や医療者としての戸惑いを軽減させ、否定的な感情を安心して表現できるようになっていった。また、自分の感情の多様性を認めることによって仕事モードから抜け出し、生きている実感を取り戻して心地よさを味わい、管理された感情から脱却して、ありのままの感情を受け入れていった。

さらに、多様な感情を自分で認め、他者からも認められるようになったことからくる安心感や心地よさは、患者が体験している多様な感情を認める態度にも通じていった。すなわち医療者は、仮に患者が怒りや嫌悪をあらわにしたとしても、患者がそれらの感情を体験していること自体を非難することはできないという認識をもつようになっていった。そして、患者が味わっている感情に想像をめぐらせ、自分の感情との共通性を見出しながら理解を深めることによって、支援の構えを、患者の管理から患者に寄り添う方向に変化させることができたと考えられる。医療者が自らの多様な感情に気づき、その存在を受け入れることを通じて患者理解を深めるという過程は、Akerjourdet の先行研究²⁶⁾で述べられている、看護師自身の感情への敏感さが患者に対する共感に基づく理解を深めるという結果と一致する。

現実には、精神疾患を抱える患者とのコミュニケーションにおいて、患者から送られてくるメッセージの意味を理解することは容易ではない。とくに幻覚と妄想を代表的な症状とする統合失調症患者の場合、患者が体験している世界そのものの特異性から、患者の言動がなにを意味しているのかを読み解く作業には困難が伴う。また気分障害などにより感情の変化が著しい

患者の場合、医療者は患者とのやり取りによって自分が混乱し、患者の言動の意味を読み解く力が麻痺してしまうこともある。さらに疾患や症状によっては、メッセージを発信することができない患者や発信を拒絶する患者もいる。メッセージは発信されても、明確に表現されたものばかりではなく、曖昧だったり屈折していたりする。コミュニケーションのむずかしい患者とのかかわりでは、医療者が患者の言動によって自分の中に生じてきた否定的感情を正確に察知・識別できないために、かえってそれらの感情にとらわれることがある。そのような場合、患者からのメッセージを医療者のもちやすい先入観に基づいて読み解こうとして、患者像が歪み支援の道筋を見失うことや、読み解くこと自体を諦め関係の断絶を招くことになりやすい。

〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉をとるようになった医療者による、「患者とかかわることが怖くなった」との言葉は、一見すると感情活用に向けた学習の弊害の表れともとれる。しかし、これまで患者の感情への気づきが乏しく、患者から送られてくるメッセージを正確に理解していなかったことへの気づきの表れといえる。この気づきによって医療者は、患者を深く知ろうとするようになった。

感情活用の態度を身につけることによって医療者は、〈否定的感情への注目と意味理解による自他理解の深化〉、および〈否定的感情への注目と意味理解による視野拡大〉にいたり、冷静な状況把握を行うことができるようになっていった。そして、患者とのかかわりの中で〈否定的感情の率直な表現による援助関係の継続〉を図り、否定的感情として現れた両者のずれを埋めるための共同作業ができるようになっていった。このことから、医療者が患者の言動だけでなく自分の感情にも関心を注ぎ、患者の言動が自分にもたらした感情の意味理解を試みれば、短期間の入院治療であっても患者理解の糸口を見出し、早期に援助関係を形成することができると言えられる。とりわけ、否定的感情について患者と率直に語り合うことができれば、相互理解に基づいて回復に向けた具体的な指針を導き出し、医療者としての役割を明確にしながら患者と向き合うことができるようになると考えられる。

先行研究では、否定的感情に苦悩する医療者への支援として、同様な悩みをもつ医療者同士で語り合う場を設けることや、個別の支持的な相談面接の機会をつくることの重要性が指摘されてきた。このような活動は、医療者の否定的感情を緩和することに役立つ非常に重要な支援であるといえる。ただし、医療者が精神科救急という臨床状況に身をおく限り、患者の言動が強い否定的感情体験や外傷体験をもたらす可能性は残

り続ける。そこで、医療者間の事後的な支援だけではなく、医療者が自他の感情に対する敏感さを高め、自己の感情を糸口に患者が発する錯綜したメッセージを正確に読み解き、患者とのかかわりの中でお互いの感情について率直に話し合いながら、否定的感情を緩和、解消させていくことが重要であるといえる。

2. 患者による感情活用がもたらす回復への影響と医療者による感情活用の重要性

今回の研究に参加した患者のうち患者B以外は、研究者がかかわりをもつ以前の段階における〈感情に注目することへの馴染みのなさ〉について語っていた。また医療者と同様に患者は、病の過程や援助関係において強烈な否定的感情を抱いていたが、〈否定的感情の率直な表現への困惑と爆発〉に陥っていた。しかし、患者は〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉によって、感情の意味理解を深めながら〈否定的感情の率直な表現に一歩踏み出す〉ことができるようになっていった。患者は医療者と同様に感情を表す言葉をもたなかつたが、医療者よりもむしろ早くから感情活用の態度を身につけていったと考えられる。その背景には、患者が医療者のように役割意識へのとらわれに基づく感情管理を行う必要がなかったという事情がある。それに加えて患者には、否定的感情を語ることによって吐き出したいという強い潜在的な欲求⁴⁸⁾と、感情活用の態度をとることによる〈自己コントロール感覚の回復〉の手応えがあったと考えられる。

患者は〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉によって、「楽になった」、「冷静になれた」と語っていた。このことは、患者にも医療者と同様に、〈感情への注目と意味理解による否定的感情の緩和〉がもたらされていたことを意味している。また、患者は、自分が味わっている感情に見合った言葉を探し当てる努力を通じて感情を識別する力を高め、〈対話における率直な表現による否定的感情の緩和〉がもたらされたと考えられる。そして否定的感情の緩和は、自らの感情に关心や興味をもち、感情活用の態度を身につけるための促進要因となっていた。

患者Dは、自分の感情に注目し、感情の意味を理解できるようになったことによって、〈現実感の高まり〉を実感していた。患者Dは、統合失調症の特徴的な症状である幻覚や妄想により、自分や世界が一変してしまったと感じ、自分や周囲の状況に対するコントロール感覚を喪失していたと考えられる。そのような状況におかれている患者Dは、感情活用への取り組みによって、自分を現実世界につなぎとめる細い糸であった感情が、より強く確かなものになったと考え

られる。このことは、医療者が〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉をとることで、生きている実感を取り戻していく経緯と重なる。

一方、患者Fは、入院までの経過の中で、急激に変化する感情の渦の中で自分自身へのコントロール感覚を喪失し、家族とトラブルを起こしてしまうなど周囲とのずれが生じる体験をしていた。患者Fにとって感情を察知し識別できるようになることは、自分自身へのコントロール感覚を取り戻し、周囲とのずれを埋めていくことにつながっていたと考えられる。

患者D、Fの体験から、疾患による差異は認められるものの、患者が感情を察知し識別することは、自分自身や周囲の状況を客観的に把握することにつながり、《感情活用による自己コントロール感覚の芽生え》を生じさせていたと考えられる。

患者は病を抱えることに加え、入退院を繰り返すことにより無力感、自信低下、自己卑下などを感じるようになっていた。しかし、感情体験の振り返りを積み重ねる過程で、〈否定的感情への注目と意味理解への馴染み〉が生じ、〈否定的感情の率直な表現に一歩踏み出す〉ことによって、患者自ら否定的感情を緩和させていった。

そのことに加え患者が感情活用の態度をとりながら〈自己コントロール感覚の回復〉を試みることは、病に対する無力感から脱し自信を取り戻すことにつながっていたと考えられる。宮本は、どのような健康状態にある患者も回復に向けてセルフケア行動をとることは可能であり必要だとし、そのためには、患者自身が的確な状況判断ができるように支援することが重要であると述べている⁴⁹⁾。このことから、患者がどのような感情を抱き、なぜそのような感情が湧き上がってきたのかについて考えながら、自分のおかれた状況を理解していくことは、患者の否定的感情を和らげるだけでなく、回復に向けた主体的なセルフケア行動への取り組みにつながると考えられる。

患者は入院中から、〈否定的感情への注目と意味理解への馴染み〉を契機に、感情語リストを用いた感情体験の振り返りを自発的に行い、〈否定的感情の率直な表現に一歩踏み出す〉ようになっていた。患者はさらに、退院後も継続して感情語リストを使用し、感情を表現していくことを決意していたが、それは《感情活用によるセルフケアの始動》を意味していたと考えられる。

医療者の中には、患者が感情活用能力を身につける可能性に疑問を抱くものもいた。しかし、対象となった患者の多くは、研究者とのかかわりの中で感情に注目し、積極的に語り、セルフケア行動を起こすにいた

っていた。したがって、医療者が抱いていた患者の感情活用能力への疑問は、患者のもっていた感情機能それ自体を過剰に低く評価していたことの現れであると考えられる。その背景としては、精神科救急医療においては、繁雑な業務に追われ患者とかかわる時間がとれないうえに、行動制限や薬物療法による鎮静が主流となり、患者の能力を的確に評価する機会が奪われていることなどの事情が考えられる。さらには、患者が本来もっている力が、管理や保護を中心とした医療の中で低下していたり、発揮しがたくなっていたりするなどの事情も危惧される。

精神症状の激しい急性期に、患者が自らの感情を正確に察知、識別し、その意味を理解し、表現することは困難である。しかし、病状が安定してきた患者は、精神症状の激しかったころの感情体験を鮮明に語ることから、急性期の時期だからこそ患者はさまざまな否定的感情を体験していることが推定できる。したがって、急性期の患者に対して、看護師が感情への注目と表現を促せれば、患者の否定的感情を緩和しながら、感情活用能力を徐々に身につけ、セルフケア行動に取り組めるように導くことが可能なはずである。

すなわち、医療者自らが感情活用に努め、患者の感情を認め、表現を促し、共有する機会を確保することは、管理や保護に傾きがちな精神科救急医療の場における患者の苦痛緩和と併せて、自立に向けた重要な支援であると考えられる。そして、医療者が患者の語りを引き出し、語る機会を保証していくことは、患者の医療者に対する信頼感を高め、援助関係の形成を促進していくと考えられる。

3. 感情活用がもたらす対等性の確保とセルフケア

医療者と患者の双方が感情活用の態度を身につけることは、援助関係の形成を促し、病からの回復やセルフケア行動、そしてその支援に役立つことが明らかになった。精神科救急医療において、医療者、患者の双方が感情活用能力を発揮することは、立場や感情体験を異にする同士が対等なコミュニケーションの機会を得ることにつながる。

感情の率直な表現を前提とするコミュニケーションの重要性は、感情社会学を代表する理論家の一人である岡原⁵⁰⁾による、感情公共性という概念によって補強されると考えられる。岡原は、どのような感情も公共の場に打ち出され他者に承認されることによって、はじめて自己の感情として実感されると指摘している。すなわち、管理された感情ではなく、率直な感情を表現し合うことによって、はじめて自己の感情が明確になり、そのことは真の自己を表明することにつながり、

お互いの核心にふれながら相互理解にいたることが可能になる。さらに石川⁵¹⁾は、率直に感情を表現し合うと互いのそれが拡大していくかにみえるが、実は率直な感情表現こそが、対人関係の困難を回避することなく相互理解に導くことを可能にするコミュニケーションであるとしている。

医療者、患者はともに、〈感情語を用いた対話による多くの感情の発見〉を通じて多様な感情を受け入れる力を高めるとともに、否定的感情を率直に表現し合うことにより自己や相手や状況についての理解を深め、援助関係の形成が可能となっていました。精神症状の代表格である幻覚や妄想は知覚機能や思考機能の障害の現れである一方で、患者がこれらの精神症状とともに体験している苦痛を伴った強烈な感情は、感情機能が保たれている証拠ともいえる。すなわち、幻覚や妄想によって、恐怖や嫌悪が増幅され患者の苦痛が増強していると考えれば、患者の感情の起伏が大きいことは必ずしも病的とはいはず、十分に理解が可能である。

このことから、精神科救急病棟は、コミュニケーションに極度の困難を抱える精神科急性期患者の支援の場であるからこそ、医療者、患者双方が自らの感情を活用しながら、相互理解を深めることが重要であり、それが実現する可能性も高いと考えることができる。すなわち、医療者と患者が、感情活用の態度をとりながら、感情語という共通言語を用いてコミュニケーションを行うことができれば、立場や感情体験の違いを乗り越えて、対等な立場から援助関係を形成することが可能となり、相互理解に根差した回復の道筋が描けるようになると考えられる。

感情活用とセルフケア行動、およびその支援の関連について、心理学者 Lazarusによる心理的ストレスの理論に沿って考察を深めてみたい。Lazarusによれば、心理的ストレスとは環境との関係の中で人間にかかる負荷のことであり、時に安全を脅かすものである。そしてストレスへの対処行動は、情動的な苦痛を緩和させる情動中心の対処行動と、ストレスを引き起こした問題を解決する問題中心の対処行動に大別できる⁵²⁾。さらに Lazarusよれば、ストレスへの自己対処は、心理的刺激に対する2種類の評価によって準備される。一次的評価とは、心理的刺激が自分にとって有害か否かについての判断であり、二次的評価とは対処策の実行可能性と見通しについての判断であるが、否定的な感情は二次的評価の重要な手がかりとなる。

医療者と患者は、〈感情への注目と意味理解による否定的感情の緩和〉を体験しているが、これは否定的感情の察知、識別、理解という三段階の感情活用を経て、有害な刺激をもたらした問題を明確にできた結果

である。さらに、感情の率直な表現という第四段階の感情活用を実行することによって、医療者は《感情活用による患者支援の始動》に、患者は《感情活用によるセルフケアの始動》に取り組むことができることがわかった。このように感情活用とは、心理的ストレスへの二次的評価によって情動中心のストレス対処を行いながら、率直な感情表現によって問題中心のストレス対処を行うことであると考えられる。すなわち、感情活用は、患者にとってはストレス対処としてのセルフケア、医療者にとっては自らのストレス対処であるとともに、患者のセルフケア支援の機会となる。

4. 感情活用の態度定着に向けた支援

医療者、患者の双方が、感情活用の態度を身につけていく過程には、研究者との関係性が大きく影響していたと考えられる。否定的感情を察知、識別していく過程で、医療者、患者の双方に一時的な戸惑いや混乱による揺らぎが生じ、気分の変動や精神症状の再燃によって《感情活用の停滞》が生じることがあった。医療者の場合は過去において、患者の言動に脅威を覚えた体験を想起したことや、感情への抑圧を重視する感情管理の構えが崩れることによって生じていた。一方、患者の場合は過去において、精神症状によって苦しんだ体験の想起によって甦った恐怖や不安によって生じていたと考えられる。

このような事態について、感情活用の態度形成に向けた働きかけに伴うリスクを減らし、どのように安全かつ有効に働きかけを実施するかという観点から検討してみたい。

感情への注目や率直な表現に取り組むことによって、医療者や患者に引き起こされた揺らぎは、研究者の存在が親密感や信頼感の提供源となることによって、危機的な状態にいたることを防ぎ、むしろ安定感を高めることに寄与したと考えられる。医療者は、《研究者との関係性の深化とそれに伴う心強さ》を感じており、また研究者は、感情活用を通じた援助関係づくりのモデル提示を行ったともいえる。患者は、自分の中に否定的感情を認めることによっていったんは揺らぎながらも、《研究者との援助関係の深化とそれに伴う安心感》を抱く中で、感情への注目や表現への関心を高め、感情活用の態度を身につけていくことができたと考えられる。

またグループによるサポートも、両者の揺らぎを鎮めるうえで重要な役割をはたしていたと考えられる。医療者は、勉強会のメンバーと感情の共通性を見出すとともに、共感的な態度で接してもらえたことによって安心感を得られ、そのことが戸惑いの緩和に役立つ

ていた。また患者は、研究者と医療者が感情活用の理解を共有しながら患者の変化をすみやかに発見し、必要なサポートを行うことによって、揺らぎを最小限に抑えられたと考えられる。このように、本研究では研究者による個別支援と、勉強会グループや病棟チームによるグループ支援が、医療者・患者の揺らぎをおさめ落ち着かせるための二重の安全装置として機能し、感情活用を促進していたと考えられる。

そのような経過からみて、医療者が感情活用の態度を身につけるためには、安心して感情を語れる安全な場所をつくることが必要であり、それには自然発生的な語り合いをピアサポートとして機能させるための工夫が重要であると考えられる。その中には、日常的な業務の一環として行われるカンファレンスの中に、感情に注目し率直に表現する機会を取り入れる努力も含まれる。

また患者が感情活用の態度を身につけるための支援には、医療者と同様に患者同士の自然発生的な語りの場を保証することや、その際に疾患や患者の特性に合わせた工夫を加えることが必要である。〈一時的な気分変動、症状出現〉をきたした患者2名は、統合失調症の患者であった。そのため、統合失調症の患者に対しては、患者の語りに任せるだけではなく、感情語リストのような枠組みを提示することや、語りを聞く側の感情や印象を率直に表現し、対話に現実感をもたらすことが重要であると考えられる。

感情活用の態度を身につけるためには、医療者、患者に対するきめ細かい教育的・心理的な支援も必要であると考えられる。医療者に対しては、組織内の研修などを利用した教育支援、病棟内のカンファレンスや事例検討会などを通じたグループスーパービジョン、個別の指導や支援などを組み合わせたスーパービジョンの中に、感情活用というテーマを組み込むことができる。そして患者に対しては、心理教育の一つとして感情活用を治療プログラムの中に取り入れることが可能であると考えられる。

感情活用の態度が定着していくためには、患者と医療者が、感情という共通体験を感情語という共通言語を用いて語り合うことによって、援助関係を形成するための努力を積み重ねる必要がある。その過程では、医療者と患者が、回復に向けた支援とセルフケアに感情活用が有効であるという実感を共有し、親密感や一体感を味わえることが重要である。

VII. 本研究の限界と今後の課題

本研究は1施設の1病棟における医療者21名、患

者6名を対象とした研究である。医療者については看護師以外の職種の調査協力が少なく、感情活用についての認識や態度変化など、感情活用がもたらす職種による影響の違いについては調査が十分行えなかった。また患者については、限られた疾患の対象者への調査となっており、疾患による感情活用の態度変化や感情活用がもたらす影響の違いについて調査が十分行えなかった。今後、対象者数、対象施設数を拡大し、感情活用の態度が援助関係の形成や病からの回復にどのような影響を与えるかについて継続して調査を行っていきたい。

とくに、対象者の属性ごとに感情活用の態度を身につけるまでの過程がどのように異なるかを吟味することや、感情活用の態度を身につけるための支援方法について検討していく必要がある。また精神科救急医療だけでなく、精神科医療全般において、感情活用の態度が援助関係の形成や病からの回復にどのような影響を与えるかについても確かめたい。

VII. 結論

本研究では、精神科救急病棟において、医療者と患者が自分の感情を察知、識別し、感情の意味を理解し、率直に表現するという感情活用の体験が、援助関係の形成や患者の回復にどのような影響を与えるかについて明確化を図り、以下の結論を得た。

- 1) 精神科救急医療に携わる医療者は、感情を表現する語彙の乏しさ、外傷体験を回避したい思い、役割意識にとらわれた感情管理などの傾向によって、感情活用の態度をとることに困難をきたしていた。
- 2) 医療者は、感情への注目を糸口にして、〈感情体験の多様性を受容する姿勢〉を身につけながら患者理解を深めることによって、相互理解に根差した援助関係を形成し、《感情活用による患者支援の始動》にいたっていた。
- 3) 患者は、感情活用の態度によって否定的感情が緩和し、自己や状況への理解の深化や、〈自己コントロール感覚の回復〉に根差す《感情活用によるセルフケアの始動》にいたり、失われた自信を取り戻していた。
- 4) 医療者、患者は、感情という共通体験の確認と、感情語という共通言語の獲得を通じて、対等なコミュニケーションの機会を共有するようになっていた。また、感情活用の態度は、医療者、患者の双方にとって、否定的感情の緩和と問題解決というストレス対処の二大目標の実現に寄与していた。
- 5) 医療者、患者が感情活用の態度を身につけるた

めには、安心して感情を語れる場と学習の機会を保証していくことが必要である。医療者に対しては組織内研修や病棟カンファレンス、事例検討などを通じて、患者に対しては心理教育の一環として、感情活用の学習を取り入れ、個別やグループによる支援を行うことが必要である。

謝辞

本研究を行うにあたり、病の体験や治療、将来の生活についての思いなど多くの貴重なお話を聞かせて下さったすべての患者様と、1年以上にわたってご協力をいただいた病院職員の皆様に深謝いたします。

また、論文をまとめる過程でさまざまなご助言をいただいた東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 田上美千佳教授、美濃由紀子准教授に厚くお礼申し上げます。

最後に、研究の全過程を通してご指導いただいた亀田医療大学看護学部看護学科 宮本真巳教授に心より感謝申し上げます。

本研究は、公益信託山路ふみ子専門看護教育研究助成基金を受けて行いました。関係者の皆様に感謝申し上げます。

文献

- 1) 精神保健福祉白書編集委員会(編)：精神保健福祉白書 2010年版—流動化する障害者福祉施策、中央法規、東京、p. 19–23、2009。
- 2) 全国精神保健福祉相談員会(編)：精神保健福祉相談ハンドブック、中央法規、東京、p. 6–12、2006。
- 3) 高橋直美：精神科急性期病棟における入院時看護面接導入の意義。東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科博士(前期)課程学位論文集、2007。
- 4) 井上果子、鬼海典子、吉田真弓ほか：精神科看護者の患者とのかかわりに関する研究。横浜国大紀37：21–36、1997。
- 5) 高橋登子、河野由理、河野美智子：精神科看護師が患者ケアの中で困難に感じた内容。日看会論集精看38：147–149、2007。
- 6) 上野恭子：看護婦—患者関係の成立・発展を阻む看護婦の精神内界における要因分析；精神科病棟の参加観察を通じて。看研23：49–56、1990。
- 7) 草野知美、景山セツ子、吉野淳一ほか：精神科入院患者から暴力行為を受けた看護師の体験—感情と感情に影響を与える要因。日看科会誌27：12–20、2007。
- 8) 井上 誠、井上セツ子、加藤知可子ほか：精神科病棟における患者からの暴力に関する検討—看護師への心理的影響。日看会論集精看40：122–124、2009。
- 9) 古川智恵：入院中の患者の自殺に遭遇した看護師の体験と回復。日赤看大紀23：18–26、2009。
- 10) 富川明子：精神科に勤務する看護師が患者に「脅かされた」と感じる体験。日精保健看会誌17：72–81、2008。

- 11) 柴田真紀：身体的拘束中の患者の看護を行う精神科看護師の葛藤—精神科臨床経験1~6年の看護師を対象として. 日精保看会誌 18 : 61-69, 2009.
- 12) 大竹裕子, 宮本佳世：精神科スーパー救急病棟に来て看護師が患者対応で受けるストレスへの支援—支援の現状と課題. 日看会論集精看 40 : 149-150, 2009.
- 13) 中嶋純子, 酒井恵理, 田中みとみ：陰性感情の取り扱いに関する今後の方向性. 日看会論集精看 36 : 6-8, 2005.
- 14) 中山美枝子：精神科看護師の患者との関わりの中での感情と対処行動—精神的健康を守るために一考察. 日看会論集精看 36 : 47-49, 2005.
- 15) 高橋幸子, 斎藤深雪, 山崎登志子：精神科看護師のバーンアウトの要因と情緒的支援の有効性に関する研究. 日本ヒューマンケア心理学研究 11 : 59-69, 2010.
- 16) 高橋 学：ソーシャルワーカーのバーンアウトに至る感情過程の分析—単科精神病院を例として. 医療と福祉 79 : 13-22, 2006.
- 17) 垣田宣邦, 河内俊二：“もやっと”を“すっきり”させる「自己一致」「安全な感情の投げ返し」が患者-看護師双方の陰性感情を改善させた体験を通じての一考察. 日精看会誌 50 : 352-356, 2007.
- 18) 中川志穂：異和感の対自化を通じて生じた精神科看護師の自己認識の変化. 日精看会誌 49 : 119-123, 2006.
- 19) Mayer JD, Fergas J, Ciarrochi J (編), 中里浩明, 島井哲志, 大竹恵子ほか (訳)：エモーショナル・インテリジェンス—日常生活における情動知能の科学的研究, ナカニシヤ出版, 京都, 2005.
- 20) Mayer JD, Geher G : Emotional intelligence and the identification of emotion. Intelligence 22 : 89-113, 1996.
- 21) Mayer JD, Salovey P, Caruso DR : A further consideration of issues of emotional intelligence. Psychological Inquiry 15 : 249-255, 2004.
- 22) Caruso DR, Salovey P, 渡辺 徹 (監訳) : EQ マネージャー, 東洋経済新報社, 東京, 2004.
- 23) Goleman D, 土屋京子 (訳) : EQ—こころの知能指数, 講談社, 東京, 2004.
- 24) Oginska-Bulik N : Emotional intelligence in the workplace ; exploring its effect on occupational stress and health outcomes in human service workers. Int J Occup Med Environ Health 18 : 167-175, 2005.
- 25) Heffernan M, Griffin MTQ, McNulty SR et al : Self-compassion and emotional intelligence. Int J Nurs Practice 16 : 366-373, 2010.
- 26) Akerjourdet K, Severinsson E : Emotional intelligence in mental health nurses taking about practice. Int J Mental Health Nurs 13 : 164-17, 2004.
- 27) 宮本真巳：感性を磨く技法—「異和感」と援助者アイデンティティ, 日本看護協会出版会, 東京, 1995.
- 28) Ekman P, 管 靖彦 (訳) : 顔は口ほどにうそをつく, 河出書房新社, 東京, 2012.
- 29) Turner JH, 正岡寛司 (訳) : 感情社会学 I. 感情の起源—自立と連帯の緊張関係, 明石書店, 東京, 2007.
- 30) 横溝紳一郎：日本語教師のためのアクション・リサーチ, にはんごの凡人社, 東京, 2000.
- 31) 筒井真優美, 江本リナ, 草柳浩子ほか : 研究と実践をつなぐアクションリサーチ入門—看護研究の新たなステージへ, ライフサポート社, 横浜, 2010.
- 32) Wheeler S, 野口美和子 (監訳) : ナースのための質的研究入門—研究方法から論文作成まで, 2版, 医学書院, 東京, 2006.
- 33) Dewey J, Mead GH, 川村 望 (訳) : デューイ・ミード著作集—精神・自我・社会, 人間の科学新社, 東京, 2002.
- 34) 船津 衛 : ミード自我論の研究, 恒星社厚生閣, 東京, 1989.
- 35) 船津 衛 : ジョージ・H・ミード—社会的自我論の展開, 東信堂, 東京, 2000.
- 36) 川喜田二郎 : KJ 法—混沌をして語らしめる, 8版, 中央公論社, 東京, 1990.
- 37) 新山悦子, 梶原京子 : 訪問看護師の職場における心的外傷—心的外傷的出来事別による心的外傷反応の検討. 福祉健康科学研究 6 : 43-28, 2011.
- 38) 岡村 仁, 新山悦子 : 看護師の職場における心的外傷体験の収集と分類. 看護・保健科研誌 11 : 48-54, 2013
- 39) Stamm BH, 小西聖子, 金田ユリ子 (訳) : 二次的外傷性ストレス—臨床家, 研究者, 教育者のためのセルフケアの問題, 誠信書房, 東京, 2003
- 40) Hochscild AR, 石川 准, 室伏亜紀 (訳) : 管理される心—感情が商品になるとき, 世界思想社, 京都, 2009.
- 41) 武井麻子 : 感情と看護一人との関わりを職業とするこの意味, 医学書院, 東京, 2001.
- 42) 中 優子 : ナースの感情コントロールのプロセスとその背景—患者に対し否定的な感情を抱いた場面を通じて. 神奈川看教大看教研録 27 : 38-45, 2002.
- 43) 谷口清弥 : 看護師の感情労働場面での対処パターンとストレスコーピングの検討. 日看会論集精看 38 : 66-68, 2007.
- 44) 山上実紀, 宮田靖志 : 総合診療医が患者との関わりの中で抱く否定的感情に関する探索的研究. 家庭医療 15 : 4-19, 2009
- 45) 山上実紀 : 認知度が低かった医師の「感情労働」. 精神看護 15 : 71-77, 2012.
- 46) 水野高昌, 鈴木久義, 奥原孝之ほか : 臨床場面にお

- ける対象者に対する作業療法士の感情労働. 作業療法 30 : 273-283, 2011.
- 47) 富樫誠二, 古屋 透, 佐竹 勝: リハビリ専門職における感情労働とは何か—その探訪と課題. 大阪河崎リハ大紀 5 : 31-38, 2011.
- 48) 大柄昭子: 精神科急性期病棟の患者の語り. 日精保健看会誌 15 : 50-57, 2006.
- 49) 宮本真巳: 感性を磨く技法—セルフケアを援助する, 日本看護協会出版会, 東京, p11, 1996.
- 50) 岡原正幸: ホモ・アフェクトス—感情社会学的に自己表現する, 世界思想社, 京都, 1998.
- 51) 石川 准: 見えないものと見えるもの—社交とアシストの障害学, 医学書院, 東京, 2004
- 52) Lazarus RS, Folkman S, 本明 寛, 春木 豊, 織田正美 (監訳): ストレスの心理学—認知的評価の対処の研究, 実務教育出版, 東京, 1991.

The Consideration of the effect of learning emotional literacy among the patient and the staff members in psychiatric emergency care unit ;

focusing on the formation of supportive-relationships and the
recovery of the patient

Naomi Takahashi

Narimasu-Kosei Hospital

The purpose of this study was to find out the effect on the formation of the supportive relationship and the recovery from the illness when the medical staff members and the hospitalized patient at the psychiatric emergency care unit learn the attitude and the method of applying emotional literacy. The author held the study session to talk about emotional literacy for 21 medical staff members. At the same time, the author gave the private lessons for 6 patients to teach how to apply emotional literacy. After that, the author conducted the semi-structured interview on all study subjects to examine the effect of applying emotional literacy.

The result confirmed that the medical staff members can enhance the ability to form the supportive relationship based on the mutual understanding between the patient and the staff members by being aware of a variety of emotions and by honestly expressing their feelings understanding what they mean. In addition, it was found that the patient can take care of themselves by being aware of their own emotions that they are experiencing and by improving the ability to understand self and to assess the situation.

It is confirmed we need to guarantee the safe environment where the patient and the medical staff members can honestly and openly express their emotions in order to obtain the skill to apply emotional literacy.

Key words : psychiatric emergency care, emotional literacy, supportive relationship, recovery, self-care

細胞を浄化する新たなメカニズムの発見

清水 重臣 東京医科歯科大学難治疾患研究所 病態細胞生物学

要旨：オートファジーは、リソソームを利用し、自己構成成分を分解する細胞機能である。この細胞機能は、栄養飢餓やさまざまな細胞ストレスによって活性化し、新陳代謝、細胞のストレス応答、細胞浄化などに貢献している。哺乳類におけるオートファジーの実行機構は、酵母を用いた遺伝学を敷衍する形ですすめられ、これまでに30余のオートファジー関連遺伝子が同定されてきた。とくに、Atg5、Atg7、LC3などの分子は、オートファジーの実行に決定的な役割をはたしていると考えられてきた。しかしながら、最近われわれは、Atg5やAtg7に依存しない新たなオートファジー機構の存在を発見し、その生命における役割を明らかにしつつある。この新規オートファジーは、赤血球の最終分化過程でみられるミトコンドリア除去にかかわるなど、多様な場面で機能している。また、両オートファジーは、Parkinson病、発がん、炎症性腸疾患を含むさまざまな疾患にもかかわっている。

Key words :オートファジー、Atg5非依存的オートファジー、ミトコンドリア、Parkinson病、がん、炎症性腸疾患

I. はじめに

オートファジー（自食現象）とは、細胞内の自己構成成分（たとえば、不要なタンパク質や傷害を受けたオルガネラなど）を分解する細胞機能である。オートファジーの中には、①細胞内成分が二重の膜によって周囲から隔離され、リソソームと融合することによって消化されるマクロオートファジー、②リソソーム膜の陥入を介して細胞質成分が消化されるミクロオートファジー、③個別の分子が直接リソソームに運搬されて消化されるシャペロン依存性オートファジーなどが存在するが、この中で、もっとも生理的、病理的に重要なオートファジーは、マクロオートファジーであり、単にオートファジーと称する場合は、マクロオートファジーを意味する。本稿においても、以後はマクロオートファジーをオートファジーと記す。

II. オートファジーの概要

オートファジーの研究は、肝細胞の電子顕微鏡観察

連絡先：清水 重臣 shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

中に、二重膜を有するユニークな構造体が発見されたことが端緒となって、まず形態学的解析がすすめられた。オートファジーの初期段階では、まず隔離膜と呼ばれる小さな二重膜の構造物が形成される。この隔離膜は伸長するとともに湾曲し、細胞質やオルガネラを囲い込み、最終的には両端が融合したオートファゴソームができる。オートファゴソームが形成されると、その後にリソソームが直接融合し、リソソームの消化酵素によってその内容物が消化される¹⁾（図1）。リソソームには、カテプシンなどのタンパク質分解酵素、リソソーム酸性リバーゼ、DNaseIIなどさまざまな種類の消化酵素が含まれているため、内容物はほぼ完全に消化されることとなる。

上述した形態学的特徴が解析された後に、哺乳動物細胞で見出されたオートファジーが、出芽酵母においてもみられることが明らかとなった。この酵母でのオートファジー発見は、オートファジー研究の進捗を大幅に早めることとなった。すなわち、出芽酵母の遺伝学的解析によって、オートファジーにかかわる分子が次々に明らかにされ、分子生物学的、生化学的解析が容易になったのである²⁾。現在、酵母のオートファジー関連遺伝子を基盤として、哺乳動物におけるオートファジー機構が解き明かされつつあるが、オートファ

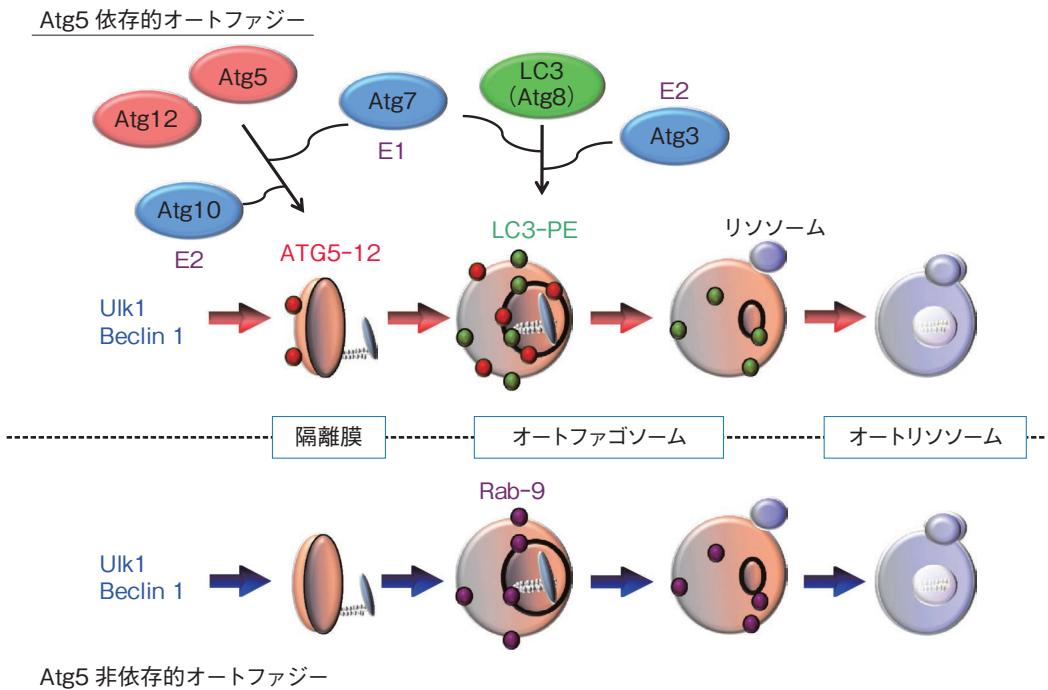


図 1. オートファジーの模式図

オートファジーには、Atg5 に依存した反応（上段）と依存しない反応（下段）が存在する。どちらの反応も、①隔離膜の形成、②伸長、③オートファゴソームの形成、④オートリソソームの形成（リソソームと融合）の順序で進行する。Atg5 依存的オートファジーの場合には、ATG5-12 複合体が隔離膜の伸長に必須である。LC3-PE は ATG5-12 複合体依存的に隔離膜に結合し、オートファゴソーム形成に寄与する。ATG5-12 複合体の形成にはユビキチン様の反応が必要であり、Atg7 が E1、Atg10 が E2 として働く。また、LC3-PE の形成にもユビキチン様の反応が必要であり、Atg7 が E1、Atg3 が E2 として働く。Atg5 非依存的オートファジーの場合には、Golgi 膜を利用して Rab9 依存的にオートファゴソーム形成が進行する。

ジーに重要な分子は、その構造、機能とともに酵母から哺乳動物細胞まで保存されていることから、オートファジーはあらゆる真核生物に共通に存在する普遍的な細胞機能であることが明らかとなっている。

III. オートファジーの生理機能

オートファジーの生理機能は現在さまざまな角度から解明されつつある。定常状態の細胞におけるオートファジーは、細胞構成成分を少しずつ分解することで、オルガネラなどの細胞内成分の新陳代謝に寄与しているものと考えられている。一方、細胞になんらかの刺激が加わると、細胞は刺激に応答するために不要なタンパク質を除去して必要なタンパク質を合成する。このタンパク質の組み替えにはオートファジーが積極的に活用されている。したがって、細胞のストレス応答や細胞分化などほとんどすべての生命現象において、オートファジーは一定の影響を与えるものと考えられている。オートファジー誘導の代表例として栄養飢餓があげられる。細胞が栄養不足に陥ると、オートファジーが顕著に活性化され、余剰なタンパク質が消化さ

れる。一方、このタンパク質分解によって生じたアミノ酸を利用して、生存に必要なタンパク質が合成される。オートファジーが欠落した細胞ではこのような反応が乏しいため、生存には不利益となる。また最近では、病原体に感染した細胞の生体防御反応、神経変性疾患の発症抑制、抗原提示などさまざまな生命現象にオートファジーが関与していることが明らかになっている。このように、オートファジーは基本的には、恒常性の維持やストレス応答など、生に貢献するために用いられている。

IV. オートファジーの分子機構

前述のごとく、オートファジーの分子機構は、出芽酵母の遺伝学的解析から明らかにされ、これらが哺乳動物細胞に応用される形で研究が進行した。まず、隔離膜形成の初期段階においては、セリン-スレオニンキナーゼである ATG1（哺乳動物では ULK1）や PI3 キナーゼ class III 複合体の存在が重要となる（図 1）。この複合体には ATG6（Beclin 1）が含まれる。続いて起こる隔離膜の伸長には、ATG8（LC3）システム

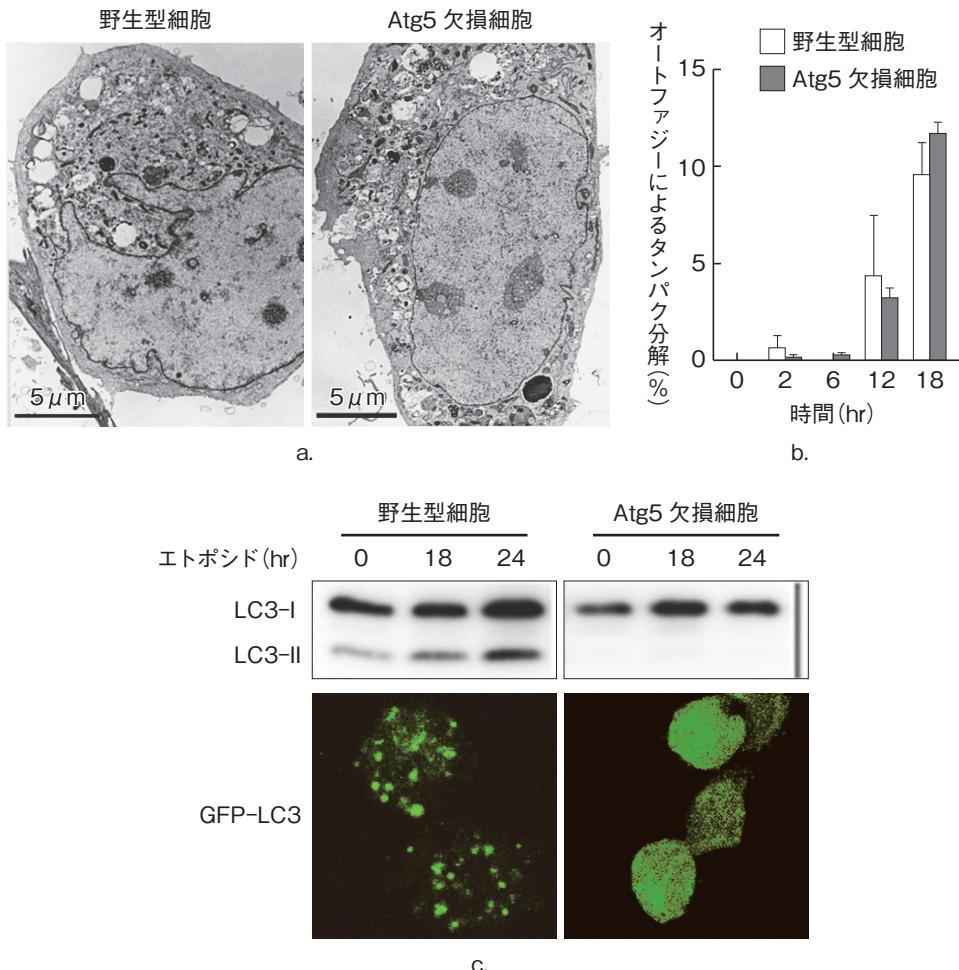


図2. Atg5 非存在下で誘導されるオートファジー

a: 野生型および Atg5 欠損 MEF をエトボシドで刺激したところ、同程度のオートファジーが誘導された。

b: エトボシド投与後に、オートファジーによるタンパク質分解活性を測定したところ、野生型 MEF と Atg5 欠損 MEF では同程度であった。

c: Atg5 欠損細胞でみられる新規オートファジーには、LC3 の脂質化 (LC3-II 形成) や GFP-LC3 のドット形成は伴わない (文献 5 より改変引用)。

(ATG3, 4, 7, 8 により機能する) と ATG5 システム (ATG5, 7, 10, 12, 16 により機能する) が必須である。これらはいずれも特徴的なユビキチン様の結合システムを用いている。すなわち、ATG8 (LC3) と フォスファチジールエタノールアミン (PE), ATG5 と ATG12 の共有結合がそれである。ATG5-12 複合体は隔離膜の外膜に偏って分布し隔離膜の伸長に寄与し、オートファゴソームが形成される前後に膜から離脱する。一方、ATG8-PE 複合体は、ATG5-12 複合体依存的に隔離膜やオートファゴソーム膜に結合し、オートファゴソーム形成に寄与する (図 1)³⁾。

ATG5 や ATG7 を欠損したマウス由来の細胞においては、隔離膜の伸張に障害が生じオートファジーが実行されにくくなる。このため、Atg5 や Atg7 はオートファジー実行に必要不可欠な分子として考えられてきた。また、酵母 ATG8 の哺乳類ホモログの一つ

である LC3 には、細胞質に存在する LC3-I フォーム (前駆体 LC3) と、オートファゴソーム膜に結合した LC3-II フォーム (LC3-I に PE が結合した形と考えられる) の二つのフォームが存在しており、オートファジーの誘導により LC3-I から LC3-II に変換することが知られている (図 2c)。このために、LC3 の局在変化や LC3-II 形成は、オートファジーのよいマーカーとして考えられてきた。

V. 新しい分子機構を介したオートファジーの発見

このように、Atg5/Atg7 の存在や LC3 と PEとの結合は、オートファジーに必要不可欠であると考えられてきた。しかしながらわれわれは、Atg5 マウスの胎仔にはほとんど異常がみられない⁴⁾ことより、Atg5 に依存しない代替機構の存在を疑った。

この代替メカニズムの存在を検討するために、野生型マウスと Atg5 欠損マウスより細胞を調整し、さまざまな刺激を加えてみた。すると、ラパマイシン (mTor 阻害剤) を投与したときには、野生型細胞でのみオートファジーが観察され、Atg5 欠損細胞ではオートファジーは誘導されなかった。一方、エトポシド (DNA 傷害誘導剤) を加えたときには、野生型細胞において大規模なオートファジーが観察されたのみならず、Atg5 欠損細胞においても同程度の大規模なオートファジーが観察された（図 2a）⁵⁾。また、この際に、オートファジーの各ステップ（隔離膜、オートファゴソーム、オートリソソーム）がすべて観察できた。すなわち、Atg5 欠損細胞においても、正常細胞と同様の形態学的特徴をもったオートファジーが実行されているものと思われた。さらに、Atg5 欠損細胞におけるオートファジーの存在を確認するために、オートファジー阻害剤として知られる 3-methyl adenine (3-MA) や bafilomycin A をエトポシドとともに Atg5 欠損細胞に添加した。その結果、オートファジーの初期反応の阻害剤である 3-MA を投与すると、オートファゴソーム形成より前のステップでオートファジーが阻害され隔離膜が多数出現した。一方、オートファゴソームとリソソームの融合を阻害する bafilomycin A を投与すると、オートリソソーム形成の直前のステップでオートファジーが阻害されオートファゴソームが蓄積した。これらの結果は、Atg5 欠損細胞においてもオートファジーが実行されていることを示している⁵⁾。

さらに、オートファジーの重要な機能であるタンパク質分解の有無を解析したところ、Atg5 欠損細胞においても正常細胞と同様に、エトポシド投与によってオートファジー依存的タンパク質分解が行われていることが判明した（図 2b）。これらの結果より、Atg5 を必要としないオートファジーの存在が明らかとなり、このオートファジーをわれわれは “alternative macro-autophagy”（以下、“新規オートファジー”と記す）と命名した⁵⁾。

上述のごとく、LC3 と PE との共有結合は、Atg5 依存性のオートファジーに重要な反応であり、オートファジーの多寡を示すよい指標として認識されてきた³⁾。そこで、新規オートファジーにおける LC3 の変化を検討した。野生型の細胞にオートファジーを誘導すると、LC3-II が経時的に増加するとともに、GFP 融合 LC3（以下、GFP-LC3）が細胞質から隔離膜に移動し、GFP-LC3 がドット状に観察された。一方、Atg5 欠損細胞では、オートファジーを誘導しても、LC3-II の出現や GFP-LC3 の変化はみられなか

った（図 2c）。さらに、GFP-LC3 の蛍光画像と電子顕微鏡像を重ね合わせたところ、① Atg5 欠損細胞では、GFP-LC3 のドットがないところにオートファジーが存在すること、②正常細胞では、GFP-LC3 のドットを含むオートファジーと、含まないオートファジーが存在することが明らかとなった。これらの実験事実は、①新規オートファジーには LC3 の変化は伴わないこと、②正常細胞では、Atg5 依存的オートファジーと新規オートファジーが共存していることを示している⁵⁾。

VI. 新規オートファゴソームの形成は 隔離膜とトランス・ゴルジ/エンドソームの 融合により起こる

それでは、このような新規オートファジーはどのようなメカニズムによって実行されるのであろうか？まず、既知のオートファジー関連分子の中から新規オートファジーにかかる分子を検討したところ、Ulk1, Fip200, Beclin 1 などオートファジー機構の比較的上流で機能する分子群は、新規オートファジーにおいても重要な役割をはたしていることが判明した（図 1）。一方、Atg5, Atg7, Atg9, Atg12, Atg16, LC3 の関与はみられなかった。これらの分子は、隔離膜からのオートファゴソーム形成に必須と考えられていることから、この反応の代替機構の存在が想定された。この機構を解析するため、微細構造観察などによる検討を行った。その結果、①隔離膜は Golgi 体のトランス側（トランス・Golgi）より伸張してくること、②オートファゴソームの形成は、隔離膜と Golgi 体輸送小胞/エンドソームとの融合によって行われていることを見出した。実際に、トランス・Golgi やエンドソームの融合を担っている低分子量 G タンパク質 Rab9 は、オートファゴソーム/オートリソソーム上に存在していた。また、Rab9 の発現を抑制すると新規オートファジーの誘導は妨げられた。これらの結果より、新規オートファジーにおけるオートファゴソーム形成は、Rab9 を介した隔離膜とトランス・Golgi /エンドソームとの融合によって実行されるものと考えられた⁵⁾（図 1）。

VII. 新規オートファジーによる赤血球からの ミトコンドリア除去

では、新規オートファジーの生理的な役割はどのようなものであろうか？ Atg5 欠損マウスの胎仔を観察したところ、心筋、肝臓などを含め、さまざまな臓器で新規オートファジーを確認することができた。しかしながら、もっとも顕著に観察されたのは赤血球で

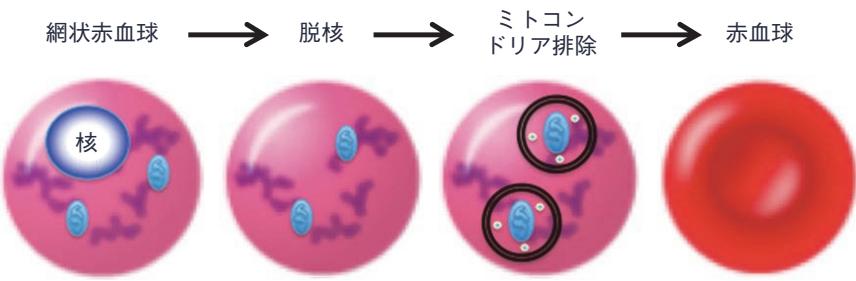


図 3. 赤血球の最終分化

赤血球の最終分化は、網状赤血球から脱核、ミトコンドリア排除が起こって、最終的な成熟赤血球となる。

あった。赤血球は、その最終分化において、脱核とミトコンドリアの除去が行われて成熟赤血球となる（図3）。ミトコンドリアの除去は、脱核後24時間以内に行われ、これはマイトファジー（ミトコンドリアがオートファジーで分解される現象）によって実行されていることが示唆されていた。実際に、筆者らが電子顕微鏡を用いて正常マウスの網状赤血球を観察したところ、ミトコンドリアを二重の膜で囲んでいるオートファゴソーム、ミトコンドリアの一部を分解しているオートリソソームが観察された（図4a）。すなわち、ミトコンドリアの除去がマイトファジーによって行われているのは間違いないものと確認された。

さらに興味深いことに、オートファジー実行に重要な分子であるAtg5を欠損したマウスにおいても、ミトコンドリアを囲んだオートファゴソームやオートリソソームが同程度に観察された⁵⁾（図4a）。そこで、電子顕微鏡を用いて、ミトコンドリアの多寡を胎仔肝臓（赤血球の造血の場である）と血液で検討したところ、Atg5欠損マウスにおけるマイトファジーは野生型マウスとほぼ同程度であり、赤血球の多くはミトコンドリアを失っていることが確認された⁶⁾。すなわち、Atg5に依存したオートファジーは、赤血球におけるミトコンドリア除去にかかわっていないものと考えられた。一方で、新規オートファジー制御にかかわっているUlk1を欠損したマウスにおいては、マイトファジーが誘導されず、赤血球内にミトコンドリアが多数残存していた⁶⁾（図4a）。また、Atg5/Ulk1二重欠損マウスではAtg5の影響はほとんどなく、Ulk1欠損マウスと同程度にミトコンドリアが残存していた。これらの事実は、胎仔における赤血球マイトファジーが新規オートファジーに大きく依存していることを示している⁶⁾。

赤血球中の残存ミトコンドリアをより定量的に評価するために、赤血球の分化マーカーTer119、CD71とミトコンドリア（mitotracker deep red）を三重染色してフローサイトメーターにより測定したところ、

正常赤血球やAtg5欠損赤血球、Atg7欠損赤血球ではミトコンドリアが除去されていたが、Ulk1欠損赤血球、Ulk1/Atg5二重欠損赤血球ではミトコンドリアが残存していた（図4b）⁶⁾。さらに、野生型マウス、Atg5欠損マウス、Ulk1欠損マウス、Atg5/Ulk1二重欠損マウスから、それぞれ赤芽球を調整し、シャーレの中で血球を分化させたところ、野生型赤芽球とAtg5欠損赤芽球では、脱核後にミトコンドリア除去が行われたが、Ulk1欠損赤芽球とAtg5/Ulk1二重欠損赤芽球では、ミトコンドリア除去は行われなかった（図4c）⁶⁾。これらの解析から、赤血球の最終分化時にみられるミトコンドリア除去は、Atg5依存的なオートファジーではなく、Ulk1に依存した新規オートファジーに依存していることが証明された（図4d）。

現在、赤血球の系以外にも、肝臓、心臓、脳、皮膚などで新規オートファジーが確認されており、これら新規オートファジーの変調と種々の疾患との関連が徐々に明らかにされつつある。

VII. 二つのオートファジーの使い分け

これまで、2種類のオートファジー機構の存在を記してきたが、これらはどのように使い分けられているであろうか？ Atg5に依存したオートファジーも新規オートファジーも、タンパク質分解やオルガネラ分解を行っている。しかしながら、両方のオートファジーが分解する基質に一定の選択性がみられることが明らかにされつつある（ただし、両方のオートファジーが同じ基質を分解するケースも多い）。基質選択性がみられる代表として、p62タンパク質があげられる。p62タンパク質はAtg5依存的オートファジーの基質としてよく知られているが、新規オートファジーでは分解されない。一方で、前述した赤血球のミトコンドリア除去は、主に新規オートファジーによって実行されている。興味深いことに、Ulk1欠損マウスの赤血球においては、Atg5依存的オートファジーが十分に

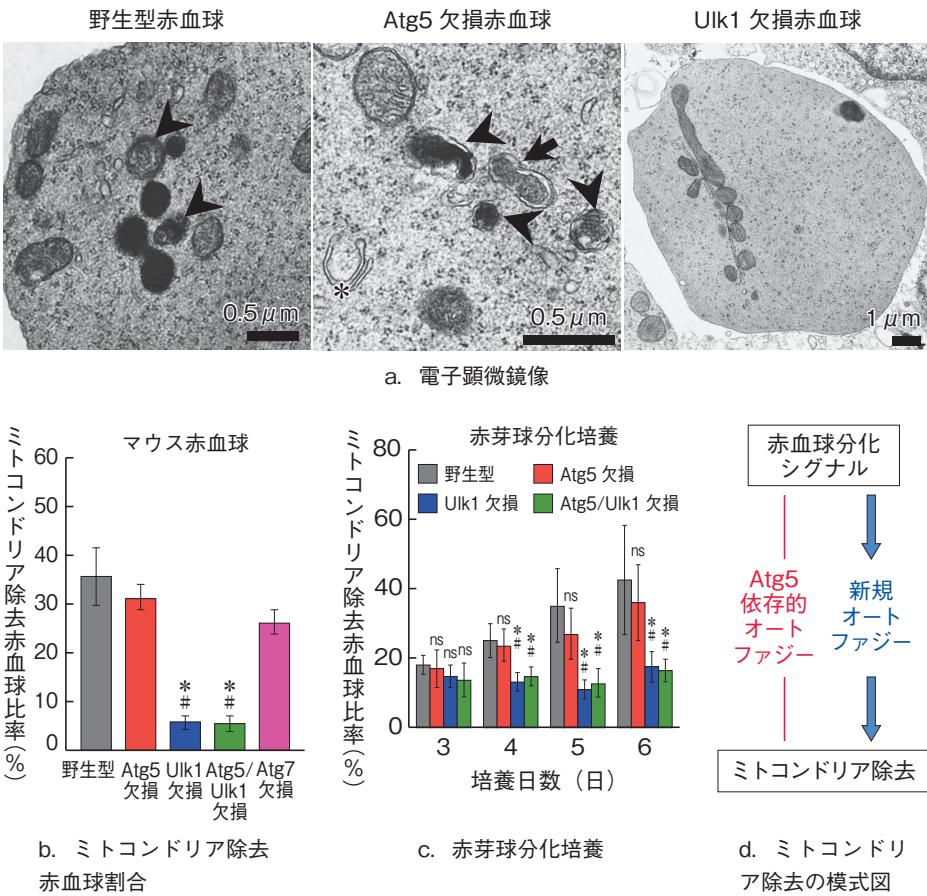


図 4. 赤血球からのミトコンドリア除去は新規オートファジーが行う

a: 野生型, Atg5欠損, Ulk1欠損胎仔の赤血球を電子顕微鏡で観察した。野生型やAtg5欠損赤血球では、隔壁膜(*), ミトコンドリアの入ったオートリソソーム(◀), オートファゴソーム(→)が観察され、ミトコンドリアがオートファジーで分解されている像が得られた。一方、Ulk1欠損赤血球では、ミトコンドリアの分解はみられなかった。

b: 各遺伝子型のマウス胎仔 18.5 日目の肝臓から採取した赤血球におけるミトコンドリア除去赤血球割合。

c: 各遺伝子型のマウス胎仔 14.5 日目の肝臓から採取した赤芽球を、シャーレで培養して分化を誘導させた。野生型, Atg5欠損赤芽球では、ミトコンドリア除去赤血球割合が経時に増加したが、Ulk1欠損赤芽球, Atg5/Ulk1二重欠損赤芽球では、ミトコンドリア除去が起こらなかった。

d: 模式図。赤血球からミトコンドリアが除かれるときには、Atg5を利用するオートファジーの関与は小さく、Ulk1を利用する新規オートファジーがかかわっている。

活性化されている (LC3 や p62 の Western blot から判定できる) にもかかわらず、このオートファジーはマイオトファジーには使われていない。すなわち、一つの細胞の中で、両方のオートファジーが誘導されても、分解する基質は異なっている場合があるのである。この基質の選択性が、どのような機序で実行されているかは今後の検討が必要である。

IX. オートファジーの新たな役割：細胞死

オートファジーは基本的には、生に貢献するための細胞機能である。しかしながら、一方で、オートファジーと細胞死の関連を示唆する報告もある。たとえば、

個体発生のある場所ではアポトーシスではない細胞死が観察され、これに伴って多数のオートファゴソームが出現する⁷⁾。われわれはミトコンドリア経由アポトーシスに必須の分子である Bax/Bak の両者を欠損した胎児線維芽細胞において、オートファジー機構を介した細胞死が観察されることを見出した⁸⁾。すなわち、この Bax/Bak ダブルノックアウト細胞に、抗癌剤やスタウロスピリンなど種々のアポトーシス刺激を加えると、アポトーシスが引き起こされないかわりに、オートファゴソームが細胞内に充満して死にいたることが観察された (図 5a)。この細胞死はオートファジー阻害剤 3-MA の投与やオートファジー関連分子 (Atg5 など) の siRNA を用いた発現抑制により顕著

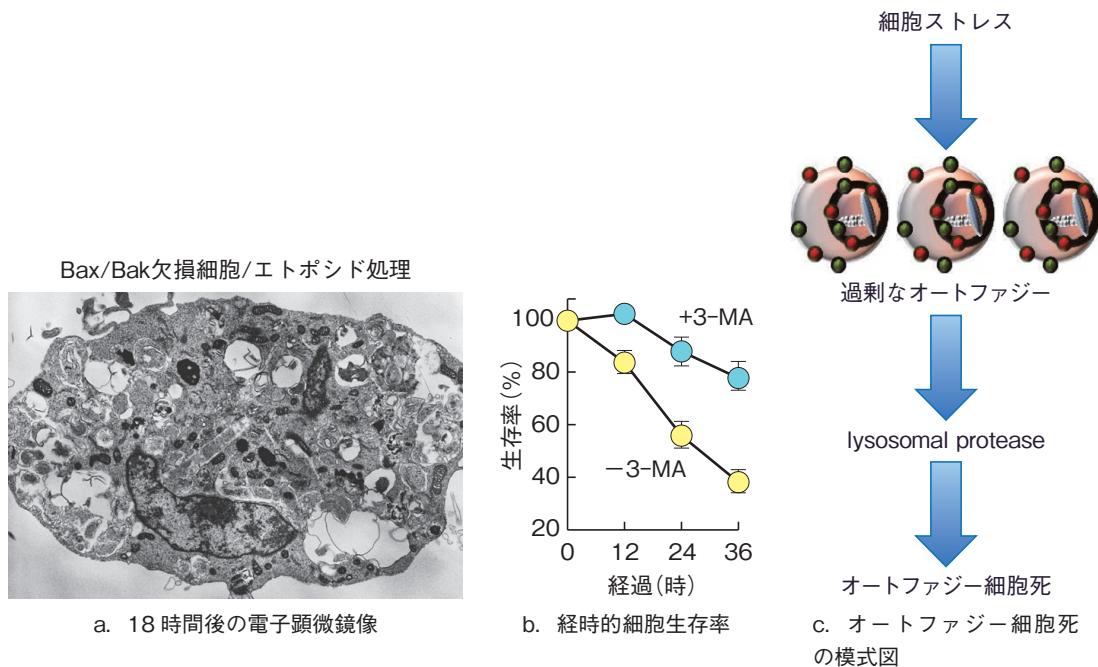


図 5. Bax/Bak 両欠損線維芽細胞において観察されるオートファジー細胞死

- a : Bax/Bak 両欠損線維芽細胞に抗癌剤エトボシド ($20 \mu M$) を投与した 18 時間後の電子顕微鏡像。細胞内に大量のオートファゴソーム形成がみられる。
- b : オートファジー阻害剤 3-MA (10mM) 存在下に、Bax/Bak 両欠損線維芽細胞をエトボシド ($20 \mu M$) 处理し、経時に細胞生存率を測定した。3-MA 投与により細胞死は顕著に緩和された。
- c : オートファジー細胞死の模式図。哺乳動物細胞に強いストレスを加えると、過剰なオートファジーを介して、オートファジー細胞死が実行される。

に緩和された（図 5b）ことより、オートファジーを介した細胞死であると考えられた。同様な細胞死は、変異 Glu 受容体受 2 発現マウス（小脳変性が惹起されるマウス）の小脳神経細胞においても観察され⁹⁾、オートファジー亢進による細胞死実行マシンアリーは確かに存在するものと考えられる（図 5c）。なお、上述した二つのタイプのオートファジー（Atg5 依存的オートファジーと新規オートファジー）は、ともにオートファジー細胞死を誘導することができる。ただし、いずれの場合もオートファジー細胞死が誘導されるためには、オートファジー機構の活性化のみでは細胞死にいたらず、付加的な細胞死シグナルが加わることが必要である。

X. オートファジー細胞死の実行機構

それでは、この付加的な細胞死シグナルとはどのようなものであろうか？ Bax/Bak ダブルノックアウト細胞に、抗癌剤を投与した際に発現量が変化する細胞死関連分子を測定したところ、ストレスキナーゼである c-Jun N-terminal kinases (JNK) のリン酸化活性の上昇が顕著に観察された¹⁰⁾（図 6a）。さらに、① JNK 阻害剤 (SP600125) や JNK dominant negative

(JNK DN) の発現によって、オートファジー細胞死が緩和されること（図 6b）や、② JNK (MAPKKK) の上流の二つのキナーゼを欠損させた細胞 (sek1/mkk ダブルノックアウト細胞) では、オートファジー細胞死が起こりがたいことから、JNK の活性化がオートファジー細胞死に重要な役割をはたしていることがうかがえた¹⁰⁾。一方で、JNK 阻害剤や JNK DN はオートファジーそのものの多寡には影響を与えないかった。すなわち、JNK の活性化は、オートファジーと両輪となって、オートファジー細胞死の実行に必要であると考えられた¹⁰⁾（図 6c）。

XI. オートファジーと疾患とのかかわり

これまでに、数多くの疾患がオートファジーとの関連を指摘されている。Atg5 依存的オートファジー、新規オートファジー、オートファジー細胞死などの細胞機能と疾患とのかかわりに関して、代表例をいくつか選び概説したい。

1. Parkinson 病の病態としてのマイトファジー異常

マイトファジーは赤血球のミトコンドリア除去のほかに、Parkinson 病の病態との関連が報告されている。

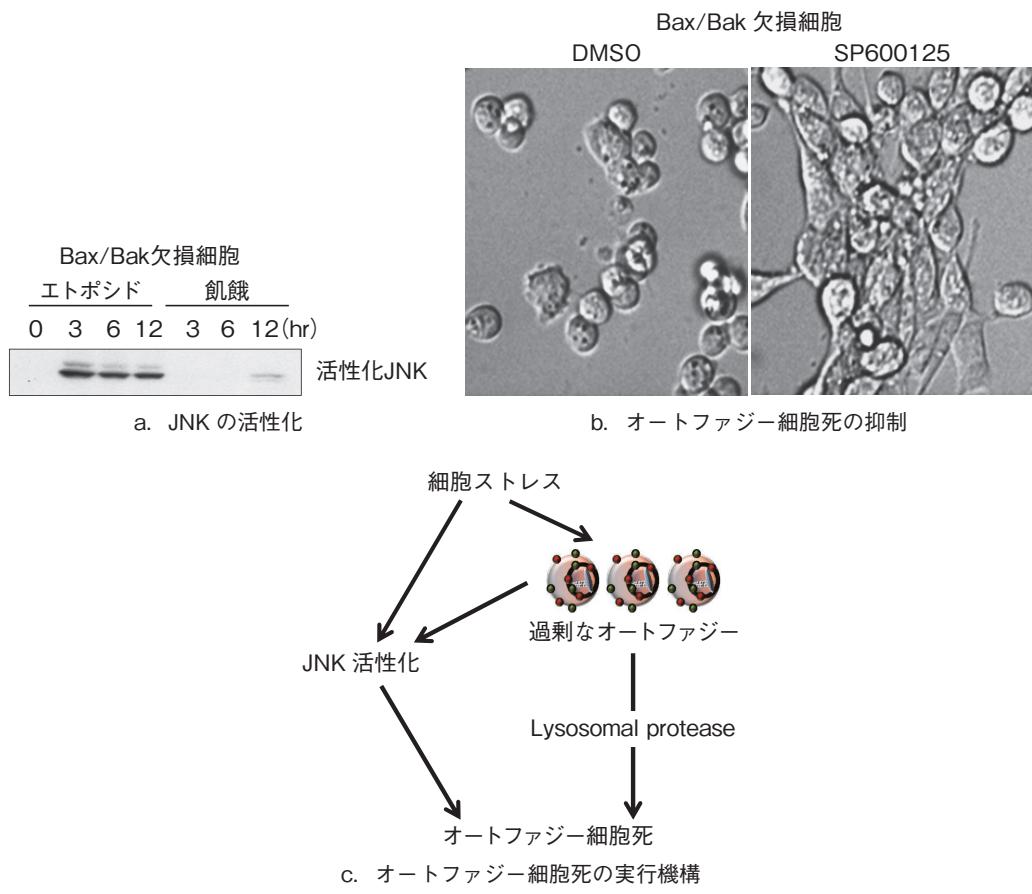


図 6. オートファジー細胞死の実行機構

a : Bax/Bak 両欠損線維芽細胞に抗癌剤エトポシド ($20 \mu\text{M}$) を投与すると、JNK の活性化がみられる。一方で、飢餓誘導によっては、JNK の活性化はみられない。

b : JNK 阻害剤 (SP600125) 存在下に、Bax/Bak 両欠損線維芽細胞をエトポシド処理すると、オートファジー細胞死は顕著に抑制される。

c : オートファジー細胞死の実行機構。オートファジー細胞死が実行されるためには、過剰なオートファジー誘導のほかに、JNK の活性化が必要である。

Parkinson 病は、黒質から線条体に投射するドーパミン性ニューロンの変性脱落により線条体のドーパミン枯渇が主原因と考えられる神経変性疾患で、振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を主訴とする疾患である。家族性 Parkinson 病の解析から複数の原因遺伝子が同定されているが、この中で Parkin (PARK2) と Pink1 (PARK6) による病態形成にはマイトファジーがかかわっている可能性が示されている。これら二つの遺伝子は、ともに常染色体劣性若年性 Parkinson 病の原因遺伝子で、両者の臨床病像は酷似していることが知られている¹¹⁾。また、ショウジョウバエを用いた遺伝学的解析から、① Parkin と Pink1 の欠落とともに、ドーパミン性ニューロンの脱落を示すこと、② Pink1 欠損による表現型は Parkin の発現によって補墳されるが、Parkin 欠損による表現型は Pink1 の発現によって補墳されないことが明らかになっている。これらの事実は、Parkin と Pink1 が同じシグナル伝達経路に乗っていて、Pink1 が上流で機能しているこ

とを示している^{12, 13)}。

Youle らは、HeLa 細胞などの培養細胞に CCCP (carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone : ミトコンドリアの膜電位を枯渇させる薬剤) を添加した際に、マイトファジーが引き起こされることを発見した¹⁴⁾。さらに、この分子メカニズムは複数のグループによって解析され、以下のステップが明らかとなっている。すなわち、①ミトコンドリアは膜電位を失うと、Pink1 が外膜に安定的に局在できるようになる、② Parkin は、Pink1 の局在依存的にミトコンドリアに集積する、③ユビキチンリガーゼである Parkin の集積により、傷害ミトコンドリアにはユビキチンが付与される。④このユビキチンが認識されマイトファジーが実行されるというシナリオである（図 7）^{15, 16)}。Parkin や Pink1 に異常が生じると、このシナリオが破綻し、病的ミトコンドリアが残存することによって疾患が発症するものと考えられる。実際に、上記のシナリオは正常の Parkin においては実行されるものの、

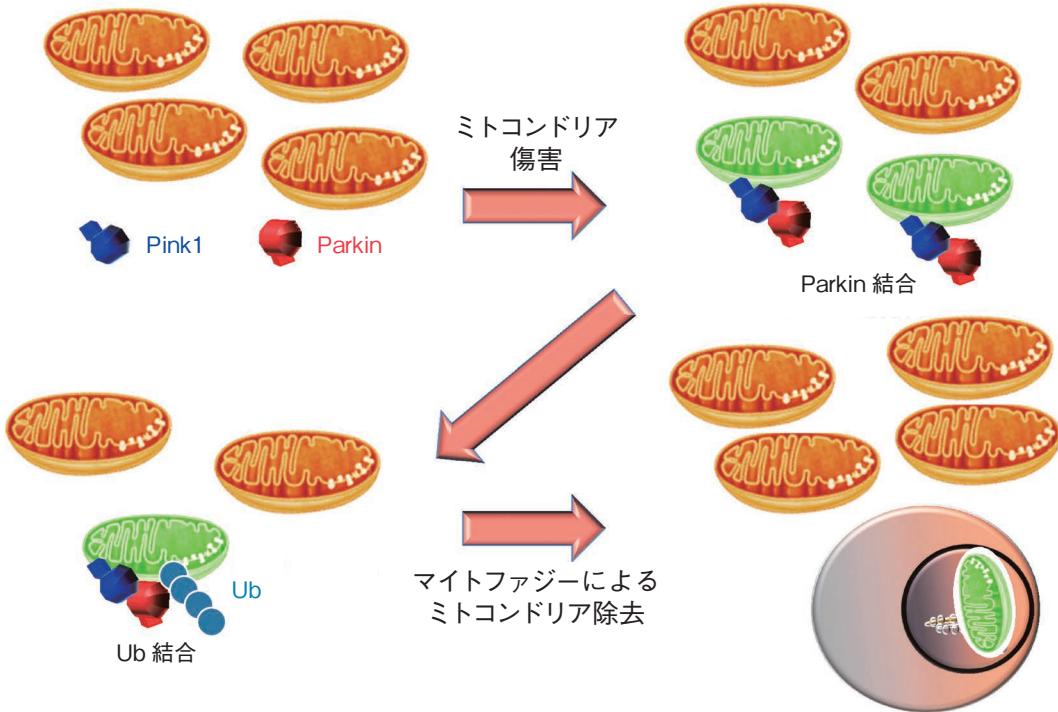


図 7. Parkin によるマイトファジー実行機構の概略図

ミトコンドリアは膜電位を失うと、Pink1 が外膜に安定的に局在できるようになる。その後、Parkin は、Pink1 と結合してミトコンドリアに集積する。ユビキチンリガーゼである Parkin は傷害ミトコンドリアにユビキチンを付与し、これを認識してマイトファジーが実行される。

家族性 Parkinson 病患者由来の Parkin では実行されない。これらの事実は、マイトファジーによるミトコンドリアの品質管理の破綻が、Parkinson 病の病態形成に関与していることを示している。なお、この Parkin によるマイトファジーは Atg5 の欠損によって大きく損なわれるが、その効果は十分ではなく、新規オートファジーが約 20~30% 程度かかわっているものと考えられている。

2. オートファジーの変調と発がん

オートファジーとがんとの関連性に関しては、臨床面から多くの論文が提出されている。たとえば、卵巣がんの 75%、乳がんの 50%、前立腺がんの 40%において、Beclin 1 の単一対立遺伝子性 (monoallelic) に異常があることが報告されている¹⁷⁾。また、これらの腫瘍から分離したがん細胞に Beclin 1 を導入すると、がん化能が顕著に抑制されることも報告されている¹⁷⁾。これらの事実より、Beclin 1 の機能低下が発がんの一翼を担っていることは間違いない。また同様に、白血病においては Atg5、グリオblastomaにおいては LC3、乳がんにおいては Fip200 の異常が発がんにかかわっている報告がなされている。さらに、肝細胞がんやグリオーマにおいて、オートファジーの基質分子である p62 の過度な蓄積や凝集（オートファジーの破綻を示唆する結果である）が報告されてい

る。

オートファジーと発がんとの関連は、臨床における相関性のみならず実験結果においても証明されている。すなわち、① Beclin 1 のヘテロノックアウトマウス（ホモノックアウトマウスは胎生致死である）においては発がん率が異常に高いこと¹⁷⁾、② 肝臓で Atg5 や Atg7 を欠損させると、7~9 カ月齢で良性腫瘍が出現し、加齢とともに増大すること¹⁸⁾、などが示されている。オートファジーの異常から発がんにいたるメカニズムに関しては、以下のような説が提示されている。すなわち、① オートファジー機能が低下すると、オートファジーの基質分子である p62 が蓄積し、これが細胞ストレスの増強や NF-κB 活性化を介してがん化に寄与している¹⁹⁾、② がん細胞で p62 が蓄積すると、p62 が Keap1 をトラップすることで Nrf2 分子が安定化し、がん細胞が低酸素などのストレスに強くなる¹⁸⁾、③ オートファジーの不具合によって、本来排除されるべき変異ミトコンドリアや変異ペルオキソームが残存し、これらの変異オルガネラから発生する活性酸素が DNA の変異率を上昇させる、④ オートファジーの破綻によってネクローシス細胞が増加し、死細胞由来の炎症惹起物質によってがん化が促進される、⑤ 本来死ぬべき初期がん細胞が、オートファジー細胞死の異常によって生存するなどである。

逆に、オートファジーががんを促進する方向に機能

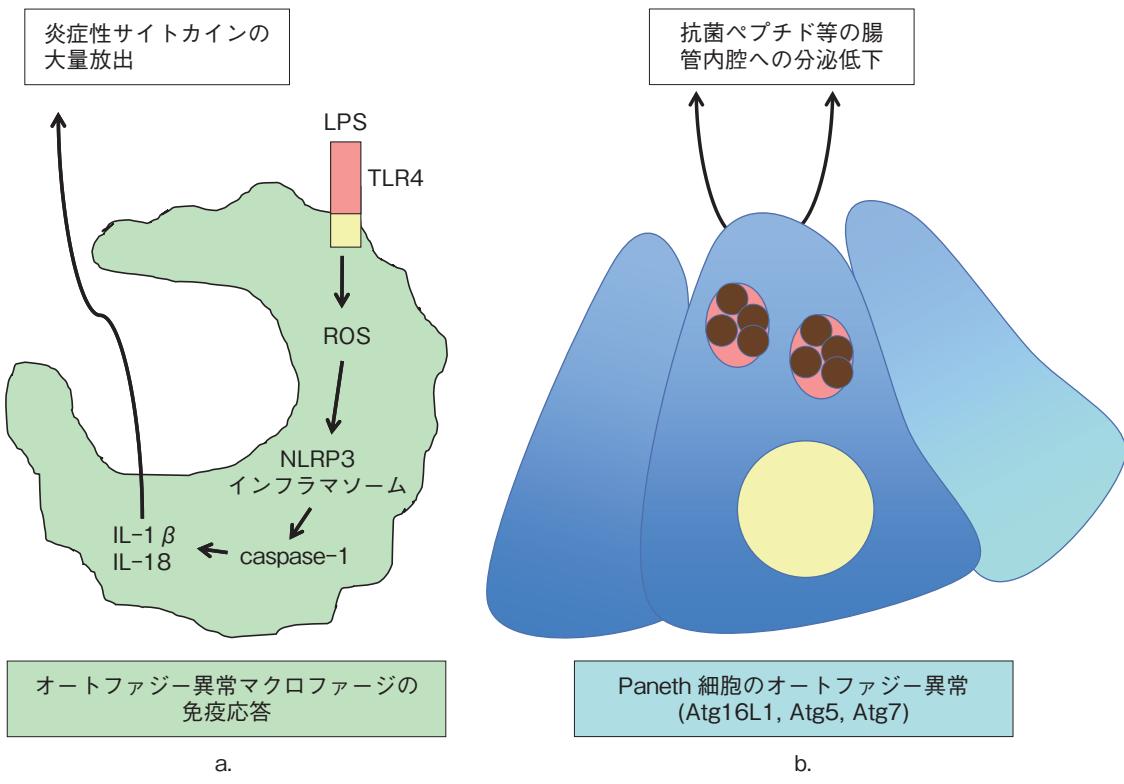


図 8. オートファジー機構の変調に由来する Crohn 病の発症機序

- a: オートファジーが破綻したマクロファージでは、LPS の刺激によって大量の炎症性サイトカインが放出される。
- b: オートファジーが破綻した Paneth 細胞からは、抗菌ペプチドなどの分泌に異常が生じている。

する報告もある。たとえば、固形がんの中心部では低酸素、低栄養状態に陥っているが、オートファジー活性が高いがん細胞であれば、その代謝要求性が満たされ、がん細胞の生存、増殖が可能となる。また、がん細胞のマイグレーションや転移の際にもオートファジーの助けが必要であると考えられている。オートファジーが、腫瘍促進的に働くか、腫瘍抑制的に働くか、またどのようなメカニズムで機能するかは、細胞のおかれた状況によって決定されるものと思われる。

3. 感染制御にかかわるオートファジー

オートファジーは生体内で多彩な生理機能を有しており、感染や炎症の制御機構にも深くかかわっている。通常、オートファジーは自己構成成分を分解するために機能しているが、細胞質に細菌が侵入した際には、オートファジー機構を介してこれらの細菌を消化することができる。具体的には、A 群レンサ球菌などの細菌は、エンドソームを介して細胞内に取り込まれた後、エンドソーム膜を破壊して細胞質に侵入してくる。このような場合に、宿主細胞はオートファジー機構を活性化し、細菌をオートファジー膜で隔離した後に、リソソームを用いてこれらを消化する。この際のオートファジーは、細菌が LC3 分子に取り囲まれること、

Atg5 を欠損した細胞では細菌の除去率が低下することから、従来型のオートファジーが関与していることは間違いない²⁰⁾。しかし一方で、LC3 分子のかわりに Rab9 に取り囲まれている細菌も多くみられ²¹⁾、両方のオートファジーが機能しているものと考えられる。

4. オートファジーと自然免疫・Crohn 病

Toll-like receptor (TLR) ファミリーは、種々の病原体を感知して炎症サイトカインなどを誘導することによって、自然免疫において重要な役割を担っている。オートファジーと TLR との関連に関する報告は多く、① TLR がオートファジー誘導を制御している、②ウイルスの一部はオートファジー機構を介してエンドソームの TLR に運ばれる、③単鎖 RNA は TLR7, MyD88 を介してオートファジーを活性化するなどの報告がなされている。これらの報告の中で、とくに注目されるのは、グラム陰性細菌の成分であるリポポリサッカロイド (LPS) 刺激時の自然免疫応答とオートファジーの関係である。すなわち、マクロファージに LPS を添加すると、炎症性サイトカインである IL-1 β や IL-18 が産生されるが、オートファジー関連分子 Atg16L1 や Atg7 を欠損したマクロファージでは、こ

これらのサイトカインの産生量が過剰になるのである(図8a)。すなわち、Atg16L1やAtg7は炎症性サイトカインの産生を抑制的に調節しているのである²²⁾。Atg16L1は、炎症性腸疾患の一つであるCrohn病のリスク分子であり^{23,24)}、上述したマクロファージにおける自然免疫応答の異常(IL-1 β やIL-18の過剰産生)は、Crohn病の病因の一つとして考えられている(図4a)²²⁾。実際に、①血球系の細胞においてAtg16L1を欠損したマウス(腸管上皮細胞は正常であるが、マクロファージはAtg16L1欠損)は、薬剤誘発性の腸炎に高い感受性を示し、②この腸炎はIL-1 β やIL-18に対する中和抗体を用いることで緩和される²²⁾。

一方で、回腸上皮組織内のPaneth細胞の成熟度が疾患の病因となっている可能性も報告されている(図8b)²⁵⁾。Paneth細胞は、抗菌ペプチドなどを放出する機能を有しているため、この細胞の異常は細菌の繁殖や腸組織内侵入に直結する。細菌の繁殖や侵入は、Crohn病発症に必要な要因であるため、Paneth細胞の異常は疾患発症の原因となりうる(図8b)。Paneth細胞の異常は、ATG16L1を欠損したマウスやAtg16L1のリスク遺伝子を有する患者においても確認されている。オートファジーの変調がどのような機序を介してPaneth細胞に異常をもたらしているかは不明であるものの、Paneth細胞の異常やマクロファージの変調などの複合的素因が重なってCrohn病が発症しているものと考えられる。また、新規オートファジー欠損マウスにおいても、炎症性腸疾患を発症する可能性が示されており、新規オートファジーによるPaneth細胞やマクロファージの制御機構にも関心が持たれる。

XII. おわりに

本稿では、Atg5やAtg7に依存しない新規オートファジー機構を中心とし、オートファジーの生理機能、病理機能に関して概説した。現状において、新規オートファジーの全体像が明らかになっているわけではない。具体的には、①新規オートファジーのメカニズムの詳細、②2種類のオートファジーの機能分担や相補性、③種々の疾患との関連性など、今後解決していくべき問題が多い。

文献

- 1) Mizushima N : Physiological functions of autophagy. Curr Top Microbiol Immunol 335 : 71–84, 2009.
- 2) Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y et al : Dynamics and diversity in autophagy mechanisms ; lessons from yeast. Nature Rev Mol Cell Biol 10 : 458–467, 2009.
- 3) Yang Z, Klionsky DJ : An overview of the molecular mechanism of autophagy. Curr Top Microbiol Immunol 335 : 1–32, 2009.
- 4) Kuma A, Hatano M, Matsui M et al : The role of autophagy during the early neonatal starvation period. Nature 432 : 1032–1036, 2004.
- 5) Nishida Y, Arakawa S, Fujitani K et al : Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. Nature 461 : 654–658, 2009.
- 6) Honda S, Arakawa S, Nishida Y et al : Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes. Nature Commun 5 : Article number4004, 2014.
- 7) Lee CY, Simon CR, Woodard CT et al : Steroid regulation of midgut cell death during Drosophila development. Dev Biol 250 : 101–111, 2002.
- 8) Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N et al : Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. Nat Cell Biol 6 : 1221–1228, 2004.
- 9) Yue Z, Horton A, Bravin M et al : Novel protein complex linking the δ 2 glutamate receptor and autophagy ; implications for neurodegeneration in Lurcher mice. Neuron 35 : 921–933, 2002.
- 10) Shimizu S, Konishi A, Nishida Y et al : Involvement of JNK in the regulation of autophagic cell death. Oncogene 29 : 2070–2082, 2010.
- 11) Martin I, Dawson VL, Dawson TM : Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 12 : 301–325, 2011.
- 12) Park J, Kim Y, Chung J : Mitochondrial dysfunction and Parkinson's disease genes ; insights from Drosophila. Dis Model Mech 2 : 336–340, 2009.
- 13) Li H, Guo M : Protein degradation in Parkinson disease revisited ; it's complex. J Clin Invest 119 : 442–445, 2009.
- 14) Narendra D, Tanaka A, Suen DF et al : Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. J Cell Biol 183 : 795–803, 2008.
- 15) Narendra D, Jin SM, Tanaka A et al : PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. PLoS Biol 8 : e1000298, 2010.
- 16) Matsuda N, Sato S, Shiba K et al : PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. J Cell Biol 189 : 211–221, 2010.
- 17) Qu X, Yu J, Bhagat G et al : Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the be-

- clin 1* autophagy gene. J Clin Invest 112 : 1809–1820, 2003.
- 18) Takamura A, Komatsu M, Hara T et al : Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. Genes Dev 25 : 795–800, 2011.
 - 19) Mathew R, Karp C, Beaudoin B et al : Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. Cell 137 : 1062–1075, 2009.
 - 20) Nakagawa I, Amano A, Mizushima N et al : Autophagy defends cells against invading group A streptococcus. Science 306 : 1037–1040, 2004.
 - 21) Nozawa T, Aikawa C, Goda A et al : The small GTPases Rab9A and Rab23 function at distinct steps in autophagy during Group A Streptococcus infection. Cell Microbiol 14 : 1149–1165, 2012.
 - 22) Saitoh T, Fujita N, Jang MH et al : Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. Nature 456 : 264–268, 2008.
 - 23) Hampe J, Franke A, Rosenstiel P et al : A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. Nature Genet 39 : 207–211, 2007.
 - 24) Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD et al : Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. Nature Genet 39 : 596–604, 2007.
 - 25) Cadwell K, Liu JY, Brown SL et al : A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. Nature 456 : 259–263, 2008.

The Discovery of a novel autophagy pathway

Shigeomi Shimizu

Tokyo Medical and Dental University,
Medical Research Institute, Pathological Cell Biology

Summary

Autophagy is a catabolic process by which the contents of cells are digested within lysosomes. Autophagy is a low-level constitutive function, which is accelerated by a variety of cellular stressors such as nutrient starvation, DNA damage, and organelle damage. Although the hyperactivation of autophagy can lead to cell death, autophagy is a protective mechanism that facilitates the degradation of superfluous or damaged cellular constituents. The molecular basis of autophagy was elucidated in autophagy-defective mutant yeasts. The subsequent identification of vertebrate homologs greatly expanded our understanding of the molecular mechanisms of autophagy, in which Atg5 and Atg7 are believed to be essential molecules. However, we discovered that mammalian cells possess an Atg5/Atg7-independent type of autophagy, known as alternative macroautophagy. This novel type of autophagy is involved in the clearance of mitochondria from reticulocytes during erythrocyte differentiation. Both the conventional and alternative types of autophagy are involved in the regulation of various diseases, including Parkinson's Disease, oncogenesis, and inflammatory bowel disease.

Key words : autophagy, alternative autophagy, mitochondria, parkinson'disease, cancer, inflammatory bowel disease

HIV 感染の基礎知識 ——早期発見の重要性

渡辺 恒二 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター

要旨：2012（平成24）年にはHIV感染者の報告数は累計2万人を超えた。本邦においても徐々にではあるが、HIV感染は“特別な病気”ではなくなってきている。一方で、新規報告数のおよそ3割はAIDS指標疾患を発症してからHIV感染が判明しており、HIV感染の発見の遅れが大きな問題となっている。本稿では、臨床現場でなるべく早期にHIV感染者を診断するための知識を習得することを念頭に記載した。Ⅱ章では、HIV感染の診断に必要な検査とその解釈について解説し、Ⅲ章では、HIV感染を疑う場面を主に症候論から解説した。最後にⅣ章として、一般的な抗HIV療法の選択方法を紹介している。本稿の知識が、日常診療の一助になればと思う。

Key words : HIV, AIDS 診断

I. はじめに

1. 現時点（2014年）でのHIV感染者の治療と予後、早期発見の重要性

1996年、強力な抗レトロウイルス薬による多剤併用カクテル療法（HAART：highly active antiretroviral therapy）が開始されて以来、HIV感染者の生命予後は飛躍的に改善された。デンマークのコホートのデータによると、25歳でHIV感染と診断された場合の予後を、1996年以前（pre HAART era）と2000～2005年（post HAART era）で比較した結果を報告しているが、pre HAART eraには、25歳でHIV感染と診断された場合の平均余命はおよそ8年（33歳まで生存）であったのに対し、post HAART eraは、平均余命33年（慢性C型肝炎の合併がない場合には38年）まで改善されたと報告している¹⁾。この数値は、ほかの慢性内科疾患（たとえば糖尿病）を有する人とほとんどかわらない。しかしながら、上記研究の行われたデンマークの非HIV感染者の平均余命と比較すると約10年短いことも事実である。この違いはなにか？それは、HIV感染の発見が遅れ、すでにAIDSを発症し命を落とす症例が一定数含まれていることが、平均余命を短くしている大きな要因と

連絡先：渡辺 恒二 kj_s52@hotmail.com；
kw2wq@virginia.edu；kwatanab@acc.ncgm.go.jp

なっている。AIDS発症とは、表1に示した23疾患（AIDS指標疾患）を発症した症例を指す²⁾。AIDSを発症したからといって、すべての症例が予後不良ではなく、AIDS指標疾患を完治して抗HIV薬を継続するだけの段階まで治療できれば、AIDSを発症していない症例と同等の予後を期待することができるものの、AIDS指標疾患の中には、重症の疾患で急性期治療に反応せず救命できない症例も多く存在する。厚生労働省エイズ動向委員会から毎年報告されている「平成25年エイズ発生動向の報告」²⁾によると、2013（平成25）年の1年間に感染が確認された新規HIV感染1,590件のうち、およそ1/3にあたる484件はAIDSを発症した際にHIV感染と診断されていたことから、早期発見は本邦におけるHIV診療の大きな課題の一つである。

本稿では詳しく説明しないが、本文の最後に抗HIV療法の一部を紹介した。そこを参照いただければ気づかれると思うが、抗HIV療法は簡略化され、多くの患者はHIVばかりを診る専門施設で診療する必要がない。むしろ、現在もまだ専門施設でしかHIV感染者を診療しないことが、HIVに感染している人の受けられる医療の幅を狭めていることが問題となっている。緊急手術が必要な症例が、HIVを理由に拠点病院まで命をかけて転送される、HIV感染があることを理由に自宅近くでの透析を拒否され、週3回2時間かけて拠点病院で透析を行わざるをえない、

表1. 日本国籍のHIV感染者に合併したAIDS指標疾患（2000～2013年に報告された6,012件）[文献2を改変引用]

	届け出件数	全体に占める割合 (%)	主に障害される臓器	症状・症候など
ニューモシスチス肺炎	2,940	52.8	肺	慢性進行性の呼吸苦、発熱
カンジダ症	1,568	28.2	口腔、食道	味覚障害、嚥下時痛
サイトメガロウイルス感染症	809	14.5	網膜、食道、大腸、副腎	無症状、視野欠損
エイズ消耗性症候群	567	10.2	—	下痢、体重減少
活動性結核	334	6.0	肺、リンパ節、中枢神経ほか	発熱、症状は多彩
Kaposi肉腫	245	4.4	皮膚、消化管、肺、リンパ節	数週間で増大する黒子様皮疹
HIV脳症	227	4.1	中枢神経	数ヵ月で進行する認知症
非Hodgkinリンパ腫	163	2.9	リンパ節	発熱、リンパ節腫脹など
単純ヘルペスウイルス感染症	137	2.5	皮膚、性器、中枢神経	水疱を伴う有痛性皮疹、髄膜炎
クリプトコックス症	129	2.3	肺、中枢神経	発熱、意識障害、急性髄膜炎
反復性肺炎	107	1.9	肺	肺炎
トキソプラスマ脳炎	99	1.8	中枢神経	意識障害、頭痛・発熱など
化膿性細菌感染症	72	1.3	—	—
非結核性抗酸菌症	69	1.2	リンパ節、消化管	数ヵ月に及ぶ発熱、体重減少
進行性多巣性白質脳症	69	1.2	中枢神経	数週間で進行する麻痺、痙攣発作
原発性脳リンパ腫	45	0.8	中枢神経	意識障害、頭痛、発熱など
リンパ性間質性肺炎	29	0.5	肺	肺炎
クリプトスピロジウム下痢症	18	0.3	消化管	数週間続く水様下痢、体重減少
サルモネラ菌血症	18	0.3	血液	発熱
ヒストプラズマ症	2	0.0	肺、その他	発熱、呼吸不全など
イソスボーラ症	2	0.0	消化管	下痢症
浸潤性子宫頸癌	2	0.0	子宫頸部	血性帶下
コクシジオイデス症	1	0.0	全身多臓器	発熱、髄膜炎など
全 数	5,562	100		

歯科受診についても同様である。HIV感染は早期発見できれば特別な病気ではない。本稿を通じて、少しでもHIV感染症を身近な病気として感じていただければ幸いである。

II. HIVスクリーニング陽性から確定診断にいたるまでの流れ

【設問1】HIVスクリーニング検査陽性の場合の対応

30代男性。秋葉原駅周辺で飲酒、他の通行人と口論となり、顔面を殴られて鼻出血しているところを警察が発見し救急要請、当院に搬送となった。意識清明であるが、精査の結果、眼窩底骨折があり、翌日の耳鼻科転科予定で救急病棟入院となった。翌日、処置前のHIVスクリーニング検査の結果が判明し、HIV陽性と報告があった。処置前もしくは入院時に行った検査で、HIVがひっかかった。この症例に対する次のアクションを選んで下さい。

1. HIV診療の専門機関に転院依頼をかける。
2. 家族にHIV感染が判明したことを伝える。
3. 本人にHIV感染が判明したことを伝える。
4. CD4数を測定し、細胞性免疫の障害程度を把握する。

5. 上記以外。

多くの病院では、職員の針刺しや体液曝露に備えてHIVスクリーニング検査を含んだ感染症スクリーニング検査を、観血的処置の前あるいは入院時に行っているのではないだろうか？この問いは、そのような状況で検査したHIVスクリーニング検査で陽性だった場合の対応である。答えは5番である。

1. スクリーニング検査陽性≠HIV感染

表2にHIV感染症の診断に用いられる検査、図1にHIV感染の診断フローチャートを提示した。スクリーニング陽性例に対して次に行う検査は、抗体確認検査(Western blot: WB法)と核酸增幅検査(PCR)である(図1、②参照)。【設問1】に提示した解答のうち、1～4番は、“HIVスクリーニング検査陽性”を“HIV感染の確定診断である”と解釈している点が誤っている。そのような誤った解釈に基づいて、間違った対応をしている。何度も述べるが、“スクリーニング検査陽性=HIV感染症の確定診断”ではない。確定診断を得られていないにもかかわらず、病名告知を行う、精査や紹介を行うのは、患者に不要な心的ストレスを与えることになる。具体的な対応としては、本人に「HIV感染のスクリーニング検査が陽性

表2. HIV 感染症の診断用いられる検査の特徴（文献5を改変引用）

検査の種類	測定対象 血清抗体 or ウイルス抗原	ウインドウピリオド*	その他
スクリーニング	HIV-1 IgG 抗体	約 50 日 最短 22 日 最短 17 日	偽陽性あり
	HIV-1/2 IgG 抗体		
	HIV-1/2 IgG/M 抗体		
	第3世代+HIV-1 p24 抗原		
ウェスタンブロット法 (Western blot : WB)	HIV 粒子の各構成成分に対する IgG 抗体	全バンドが陽転化するまでの時間は個人差が大きい	特異度が高い
核酸増幅検査 (RT-PCR)	HIV-1 RNA (HIV-2 RNA については研究室レベルの検査)	約 2 週間	まれに偽陽性

*ウインドウピリオドとは、HIV に曝露・感染してから各検査が陽性になるまでに要する期間。

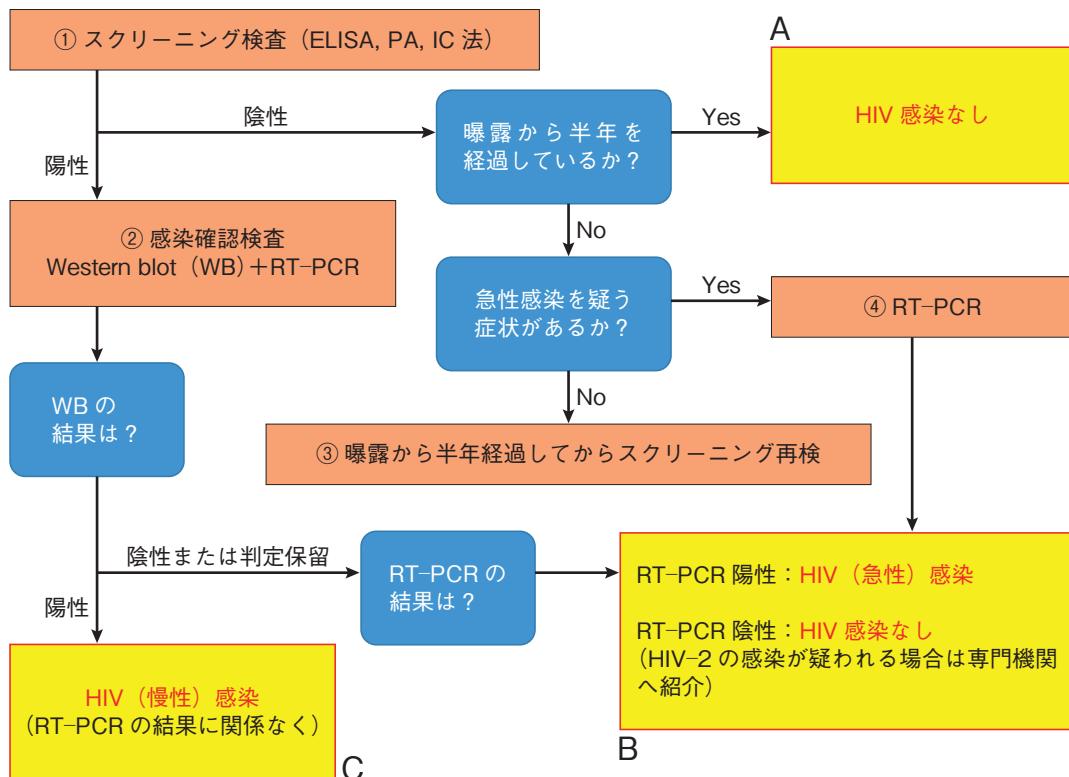


図1. HIV 感染の診断フローチャート

HIV 感染を疑った場合には、HIV スクリーニング検査を提出する。HIV スクリーニング検査の結果により、それぞれフローチャートに沿ってすすむ。

ですので、HIV 感染の可能性があります。しかし、スクリーニング検査は HIV 感染ではないのに誤って検査陽性と出る可能性があります。そのため、本当に HIV 感染があるのか確認検査を行わせていただきます」と伝えるのがよいだろう。

2. スクリーニング検査陽性であった場合の対応

では、具体的にどのようなステップで確定診断を行うのか？ スクリーニング検査が陽性であったら、図1に示したとおり、抗体確認検査 (Western blot :

WB 法) と核酸増幅検査 (RT-PCR) を行う (図1, ②)。米国では Western blot 法は廃止され、かわりに HIV-1/HIV-2 antibody differentiation immunoassay の使用が推奨されている³⁾が、執筆時点 (2014 年 12 月時点) の本邦では採用されていない。

原理について少しだけ説明する。WB 法が宿主の抗体産生の有無を測定するのに対し、RT-PCR はウイルス (の遺伝子) の有無を測定している。そのため、感染早期 (3 ヶ月以内) に血液検査を行うと、WB 法陰性で RT-PCR 陽性という結果を示す可能性が高く

注意が必要である（フローチャート図1, Bの状況）。一方で、感染から時間が経過している場合には、宿主の抗体産生は十分に起こっているためにWB法は陽性となる（フローチャート図1, Aの状況）。通常は、RT-PCRでも陽性となるが、まれに宿主の免疫応答が強い場合には、HIVがRT-PCRで検出できないレベルに抑制されていることもある。このように、HIVに感染しているにもかかわらずHIV-RNAが検出されない患者を，“elite controller”と呼び、その免疫機構はワクチン開発の基礎研究の対象となっている⁴⁾。以上の理由から、HIVスクリーニング検査陽性であった場合には、急性感染や“elite controller”での見落としを避けるため、WB法とRT-PCR両方の検査を提出することがすすめられている（図1, ②参照）⁵⁾。

3. スクリーニング検査陰性であった場合の対応

ここまででは、スクリーニング検査陽性の場合の対応を説明してきた。では、スクリーニング検査陰性の場合の解釈についてはどうであろうか？リスク行為または感染者の体液への曝露から数ヵ月以上経過している場合、スクリーニング検査の感度は100%であり、この場合にはHIVに感染していないと判定できる（フローチャート図1, Aの状況）。参考までに、筆者が勤務している病院では、針刺しなどの医療曝露後フォローアップはHIVスクリーニング検査を1, 3, 6ヵ月後に行って、陰性が確認できればフォローアップを終了している。米国のガイドラインでは、HIVスクリーニング検査は曝露から最低でも4ヵ月まではフォローアップすべきと推奨している。一方で、曝露（またはリスク行為）から一定期間を経過していない場合には、スクリーニング検査で偽陰性が生じるウインドウピリオドの可能性がある。このため、検査時点で無症状の場合には、検査感度が100%となる時期（曝露から約半年）での再検査を行うようにすすめる（図1③参照）。一方で、HIV感染の急性期を疑っていてHIV感染の診断を急ぐ場合には、前述の核酸増幅検査（RT-PCR）を行うべきである（図1, ④参照）。

4. 国内で統一されていないHIVスクリーニング検査方法（第2世代と第4世代検査法）

やや混乱を招くことに、国内で用いられているHIVスクリーニング検査で測定している項目は検査試薬やキットにより異なる。表2に示したとおり、大きくは第1～4世代に分けられており、第1～3世代は、血清抗HIV抗体を測定している一方で、第4世代のみは抗体に加えてHIV抗原を測定しているため、第

4世代検査を用いてスクリーニング検査を行っている場合には、HIV感染の急性期であっても偽陰性となることは、ほとんどないと考えられる。本邦では、第4世代のスクリーニング検査を推奨しており⁵⁾、外注委託検査でHIVスクリーニング検査を行う場合や、病院の検査室で検査試薬と機器を用いて行う場合には、第4世代HIVスクリーニング検査が行われている。

注意すべきは、ベッドサイドで簡便に行うことのできるイムノクロマト試験紙（IC法）を用いる場合である。IC法の原理は、第2世代HIVスクリーニング検査であることが多い（第4世代の迅速試験紙検査も市販されているが非常に高価である）。第2世代の検査法では、IgG抗体を測定しているため、急性感染期には高率に偽陰性となる。急性感染期を疑っている場合には、第2世代HIVスクリーニング検査は診断に無効である。具体的にIC法が頻用される状況としては、医師がベッドサイドで行う場合、病院の緊急検査で行う場合、クリニックや保健所などで“HIV迅速検査”を行っている場合などがある。これらの状況では、急性感染期にHIVスクリーニング検査が偽陰性になることを肝に銘ずるべきであり、急性感染を疑っている場合には、前述のごとく、RT-PCR法での核酸増幅検査を行うべきである（図1, ④参照）。一方で、現在の日本で第1世代や第3世代スクリーニング検査はほとんど用いられていない。

【設問2】HIV検査施行と同意

次の医療行為のうち誤った選択肢を二つ選んで下さい。

1. 本人にHIVスクリーニング検査を行うことを伝えずに、院内マニュアルの規定に従って入院時検査でHIVスクリーニング検査を行った。
2. 本人に口頭でHIVスクリーニング検査を行うことを伝え、カルテにその旨を記載し、入院時検査でHIVスクリーニング検査を行った。
3. 文書を用いてHIVスクリーニング検査を行うことを伝え、本人の署名つき同意書をカルテに保存した後に、入院時検査でHIVスクリーニング検査を行った。
4. ある患者が息苦しさを訴えて外来を受診したところ、口腔カンジダを認めたためHIV感染を疑った。本人には「血液検査を行う」とのみ説明し、血算・生化学の検査とともに、HIVスクリーニング検査を行った。
5. 昏睡状態の患者が搬送され、口腔カンジダ

を認めたことから、HIV 感染を疑ったが、本人や家族などから同意が得られる状況ではなかったため、血算・生化学の検査とともに、HIV スクリーニング検査を行った。

検査前の同意取得に関する問題である。後述する厚生労働省健康局疾病対策課長からの文書⁶⁾を参考にすると、HIV スクリーニング検査前に本人への十分な説明（カウンセリング）と検査同意が必要であることが明記されているものの、文書による同意は義務づけられていない。小児の場合を除いては、家族からの同意取得を求めておらず、むしろ本人から同意を得て検査することが強調されている。被験者の状態がわるい場合には、医師の判断で HIV スクリーニング検査は施行可能である。よって、答え（誤った行為）は 1, 4 である。

5. HIV スクリーニング検査への同意

HIV スクリーニング検査実施時の同意・検査前後のカウンセリングについては、前述のごとく、2004（平成 16）年 10 月 26 日に厚生労働省健康局疾病対策課長から都道府県の衛生主管部局長に宛てて発表された文書⁶⁾に従う。その文書内容を抜粋すると、「観血的処置を行う場合において医療機関内感染防止を主たる目的として HIV 検査を実施する場合にも、患者の同意が必要であること。患者本人が意識不明である等により同意がとれない状況においては、医師の判断によって HIV 検査を実施することも認められる。小児患者に対して HIV 検査を実施する場合には、保護者の同意を得て行う」とある。すなわち、文書による同意は必須ではなく、口頭による同意取得を行い、診療録にその旨を記載することで HIV スクリーニング検査は施行可能であるが、症状の有無にかかわらず検査前に同意を取得しておかなければならない。外来から入院予約を行う場合などには、医療機関内感染防止を主たる目的として、HIV スクリーニング検査が採血セットに含まれている病院も多いと考えられるが、そのような場合においても検査同意が必要となる。

また、前述の文書には、検査前後のカウンセリングの必要性が明記されている。HIV 検査前後のカウンセリングに慣れたカウンセラーなどの医療従事者が常駐している病院はまれであると考えられるため、スクリーニング検査前後に進行する被験者への説明のポイントを以下にまとめてみる。

6. HIV 検査前のカウンセリング（説明）について

検査前には、なんのために検査を行うのかを説明す

る。入院時や手術前スクリーニングの場合には、自施設の医療従事者の安全確保のために入院するすべての患者に感染症のスクリーニング検査をお願いしていることを説明する。日和見感染症や急性 HIV 感染症の疑いがある場合には、HIV スクリーニングが病因特定のために必要であることを説明する。また、性感染症を主訴に来院した患者に検査を行う場合は、HIV 感染を早期発見することの重要性を「I. はじめに」のごとく説明するが、無理な説得は行わず、本人が匿名での検査を希望する場合には、本人自身が保健所などにいくこともできることを説明する。

同時に、個人情報は厳密に保護され、HIV 感染が判明した場合にも、個人情報が本人の同意なしに他人へ漏れることはないことを説明する。また、HIV 感染が判明した場合でも、現在は有効な治療法があり、専門診療科にいけば、感染判明前とほぼ同等の生活が送られることを説明していただきたい。理想的には、この時点でのスクリーニング検査結果が判明した後の流れも説明すべきである。すなわち、スクリーニング陰性の解釈とウインドウピリオドについての説明や、スクリーニング陽性であった場合であっても、HIV 確定診断ではなく確認検査として WB 法や RT-PCR を行うことなどを説明する。しかしながら、検査を行う前としては、医療従事者と被験者双方にとって複雑な説明であるため、後述するように、スクリーニング検査の結果解釈については、検査前には簡単な説明にとどめておいたうえで、結果説明の際に十分な説明を行う場合も多い。

検査後の結果説明を行う際の注意点である。陰性の場合には検査の性質上、ウインドウピリオドが存在し、数ヵ月以内にリスク行為または曝露があった場合には、そのリスク行為または曝露から半年経過した後に再検することで HIV 感染の可能性を否定できることを説明する。スクリーニング検査陽性であった場合には、[設問 1] で解説したとおり、HIV 感染の確定診断ではないこと、追加の検査が必要であることを説明する。

7. HIV 感染確定後のカウンセリング：陽性告知

について

病名告知を行ううえで重要な点は、“本人が、病気と正面から向き合ってもらう方向づけを行う”ことである。このためには、病名をきちんと伝え、HIV 感染症と正面から向き合う必要があることを伝える。そのうえで、病気と正面から向き合い治療すれば、健康を維持できることを理解してもらうことが重要である。

HIV 感染が判明し、病名を告知したときの反応は、人それぞれによりまったく異なる。10 年以上前まで

は、病名告知した瞬間に落胆して涙を流す人も多かつたが、現在はそうとも限らない。HIV 感染に対する治療薬が存在することを知っている人も多いこともあり、HIV 感染の事実を「そうですか、やっぱり」と受け流すくらいの人も少なからずいる。前者の場合には、ショックを受けて、病気自体を正面から受けとめることができなくなることが懸念される。一方、後者の場合には、病名告知による精神的ダメージは少ないが、病気自体を“なにもしなくても”健康を維持できると勘違いしてしまい、病気と正面から向き合うことができず、忙しいなどの理由で定期外来受診ができなくなってしまうことが懸念される。病名告知から定期外来につなげるための大好きなメッセージは、“HIV 感染症と正面から向き合うことで健康を維持できる”ことを伝えることである。

病名告知を行う際には、以下のポイントを重視して行うように心がけている。

- 1) 確実に病名をはっきりと伝える。
- 2) 感染した場合にすぐに死ぬ病気ではないこと、治療薬が存在し、治療により非 HIV 感染者と同等の生活が可能であることを伝える。
- 3) しかし、治療中断や通院中断により、なにもしなければ病気は確実に進行し、命を落とす病気であるため、通院を中断をしてはならないことを伝える。
- 4) 病名については、まず本人以外の人間にはいわないでおき、時期をおいて信頼できる人間に告知していくことを伝える。

“HIV 感染症と正面から向き合うことで健康を維持できる”ことを伝えるために、上記 3 項目が大切であることは容易に理解できよう。病名を告知したその日に、説明した内容をすべて理解してもらうことは不可能であるが、最低限病名を伝える。そして次の外来に必ずきてもらうことが重要である。患者が定期受診に対して抵抗がなくなるまで、上記 3 項目を繰り返し伝える。続いて、CD4 数やウイルス量の解釈など、病気にかかわる検査値についても理解を深めてもらう。そして徐々に病気に正面から向き合うことができるようになればよい。

CD4 数が極度に低下した場合や日和見感染を発症して、“いきなりエイズ”で紹介されるケースを除き、HIV 感染が判明してから、すぐに抗 HIV 療法を開始することはまれである。初診日から、上記 3 項目の作業を繰り返し行うことで、“定期受診”や“病気と正面から向き合うこと”の重要性を理解してもらうことが、病初期の外来では重要なとなる。

本題とは少しずれるが、上記の第 4 項目について説明を追加したい。後述するが、本人以外の人間への病名告知は本人が病気と向き合ううえで重要な役割をはたすことが多い。しかし、どの人間に、どのタイミングで、病名告知をするかについては、本人の意思を無視して決めるることはきわめてまれであり（本人の意識レベルがきわめてわるく、生命予後も厳しい際の家族への病状説明の場合にはありうるが…）、原則として本人の同意のもとに、家族やパートナーへの病名告知を行う。要するに、家族や友人への病名告知は、最終的には本人の意志で行うということである。では、いつ本人以外への病名告知を行うべきか。病状がきわめて不安定である場合を除いて、それほど焦ることはない。本人への病名告知と同時に、家族やパートナーへの病名告知を行うことは非常にむずかしい。家族やパートナーへ病名告知をした場合、病名告知をされた人間は非常に動搖する。本人が HIV 感染に対して正面から向き合えていない状態で、動搖した家族やパートナーと接することを強要してしまうことになる（時には家族やパートナーを精神的にサポートしなければならないかもしれない）。たとえば、妊娠時のスクリーニング検査から HIV 感染が判明した場合にも、必ず最初は本人のみに病名を告知し、本人がその事実を受け入れたところで夫や家族に告知するようしている。時には、家族が病気の重さに耐えかねて、親族に病名を明かしてしまうケースもある。病名が拡がってしまうと、さまざまな場面で差別を受けることとなる。HIV 感染を理由に親戚から縁を切られてしまったり、会社を解雇されるケースもまれではない。

本人以外への病名告知の適切な時期については、個々のケースで異なるため明言することはむずかしい。原則としては、本人が十分に病名と向き合うことができ、病名告知を受けた家族の不安を受けとめることができると判断されたときに、家族への病名告知を行うべきと考える。病名告知の際に、第 4 項目のようなことを伝えるのは、本人自身も HIV 感染したという事実に耐えかねて、冷静な判断ができない、混乱した状態で多くの人に感染の事実を話すことを避けさせるためである。

III. HIV 感染症の自然経過と臨床現場で HIV 感染を疑う場面

ここまででは、HIV スクリーニング検査結果の解釈と次にとるべき行動について述べてきた。ここからは、実際に臨床現場で HIV 感染を疑い、スクリーニング検査を含めた HIV の検査を提出すべき場面について解説したい。

図2には、HIV感染症罹患後の自然経過を、感染からの経過時間をX軸、CD4数をY軸として模式化した。HIV感染の病期は、大きく分けて三つの病期に分けられ、臨床像が大きく異なる。感染から数週間以内は急性感染期と呼ばれる、ほかのウイルス急性感染と似たような臨床症状を呈する期間がある。急性感染期は通常、無治療で自然軽快し、臨床症状がほぼ消失すると、無症候性感染期に移行する。無症候性感染期にも血中HIV-RNAは検出され、徐々にCD4数は低下していくものの、無症状であるため外見や診察ではHIV感染の有無はわからない。無症候性感染期の長さは、感染者により異なる。感染から数カ月でCD4数が急速に低下する症例がある一方で、感染から10年以上無症候性感染期が続く場合もある。CD4数が低下するに従い、日和見感染症発症リスクが高まる。日和見感染症のうち、表1示したエイズ指標疾患(23疾患)を発症したHIV感染者をAIDS発症患者と呼ぶ。表1には、それぞれの日和見感染症により障害される臓器の種類と典型的な症状経過を示した。AIDS発症期の症状は、意識障害～呼吸不全、網膜病変による視力障害など多彩であることがわかる。

このように、HIV感染者の臨床像は、病期によって著しく異なるため、さまざまな場面でHIV感染を疑う機会が想定される。本章では、病期ごとにHIV感染を疑う場面を想定して解説したい。

1. 急性感染期にHIV感染を疑う

HIV感染者の1/3は急性感染の症状を伴わず、不顕性感染で無症候性感染期に移行する一方で、残りの2/3は感染後2～6週後に発熱や咽頭痛など初感染に伴うなんらかの症状を呈するといわれている。しかし、前述のように、ほとんどの症例では初感染に対して抗HIV療法などの治療をしなくとも自然軽快するため、そのような症例が医療機関を受診したとしても、HIV関連の検査を行わない限り、HIV感染は見逃されてしまう。自然軽快した後のHIV感染者は、医療機関との接触を失い、HIV感染の診断がされぬまま無症候性感染期に移行する。運がわるければ、AIDS指標疾患を発症するまでHIV感染は未治療のまま経過してしまうことも十分に考えられる。一方で、HIVによる急性感染といっても、臨床像は多彩で、発熱と咽頭痛で上気道炎と見間違われるような軽症から、血球貪食症候群や髄膜炎を呈する重症例まで臨床像も多彩であり、急性感染についての一般的知識がなければ、現場でHIV急性感染の患者を診療したとしても、HIV感染を疑い検査することは容易ではないと考えられる。ここでは、どのような患者を診た場合に、

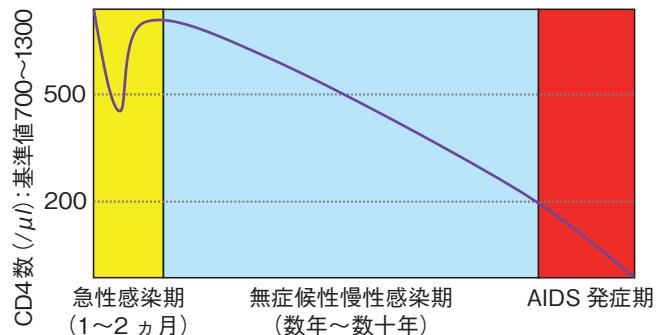


図2. HIV感染症の自然経過

HIVに関する検査を行うか検討してみたい。

a. 急性HIV感染：頻度の高い症状

当院で診断または紹介になった急性HIV感染者の臨床症状を後方視的に解析したところでは、約9割の患者で発熱を呈しており、5～7割の患者でリンパ節腫脹、咽頭痛、発疹を認めた。そのほかは、下痢や頭痛、全身倦怠感や筋肉痛など、ほかのウイルス感染症でもきたしうる非特異的な症状であった。それでは、いつHIV急性感染を疑えばよいのか？

【設問3】急性HIV感染を疑う症状や臨床経過

慢性疾患による通院治療歴のない35歳・男性。次のうち、急性HIV感染症を疑って、HIVスクリーニング検査（第4世代）を提出すべき状況はどれか。すべて選んで下さい。

1. 全身状態は比較的良好であるが、39℃超の発熱が7日前から持続し、インフルエンザ迅速検査は繰り返し検査しており陰性。問診上、男性間の性的接觸がある。
2. 意識障害と発熱を認め救急搬送され、髄液の細菌培養検査は陰性。無菌性髄膜炎の診断で入院治療を行っている。
3. 不明熱精査中に行った検査で汎血球減少を認めるため骨髄生検を行い、血球貪食症候群と診断。ステロイド投与を開始している。
4. 持続する発熱と咽頭痛、頸部リンパ節腫脹を主訴に来院。血液検査では、肝逸脱酵素上昇があり、末梢血異型リンパ球増加を認め、伝染性单核球症と診断したが、血清抗体はEBV、CMVはともに既感染パターンであった。
5. 2週間前から発熱があり、近医で経口抗菌薬を処方されて経過をみていたところ、口腔内炎が悪化したということで受診。口腔内に拡がる白苔（カンジダ疑い）を認める。

詳細は後に解説するが、答えはすべてである。すべての状況でHIV急性感染を除外する必要がある。

上述のごとく、急性HIV感染症の患者が呈する症状は多彩かつ特異性に乏しいため、教科書をみて学んでも、“いったい、どのような場面で疑うべきか”がはっきりしない。ここでは、なんらかの病因が関与していることの多い症候群のうち、急性HIV感染を疑うべき状況を例示した。すべての症例で、急性HIV感染症の除外が必要と考えられる。

〔選択肢2〕の髄膜炎は教科書的にもよく知られた合併症で、急性HIV感染症と診断される症例の約10%は髄膜炎を合併していたという報告もなされている⁷⁾。〔選択肢3〕に提示したように、急性HIV感染を契機として血球貪食症候群を発症する症例は、国内外から報告されており^{8~11)}、血球貪食症候群に対しては病因がはっきりしない場合にはステロイドが投与されることから、ステロイド投与前には必ずHIV感染は除外されるべきである。〔選択肢4〕のように、伝染性单核球症様症状をきたし末梢血でも異型リンパ球増加をみることもある。〔選択肢5〕であるが、一般的に細胞性免疫抑制に伴う日和見感染症が起こるのは、感染から数年が経過したAIDS発症期である。しかし、粘膜カンジダ（口腔カンジダや食道カンジダ）は、急性HIV感染症にもよくみられる合併日和見感染として知られており、HIV感染による細胞性免疫低下が起こることと、持続する発熱に対して抗菌薬が投与されることが影響している¹²⁾。〔選択肢1〕については、性嗜好がポイントである。本邦の有病率(0.02%)を鑑みて、すべての発熱患者へHIV検査を行うことは避けるべきである。一方で、1週間以上発熱が持続して軽快傾向にない生殖年齢の成人で、原因が特定できていない場合には、発熱の原因としてHIV感染症を疑うべきであると考える。この場合、発熱が出現する2~6週前に性交渉があったことが診断の鍵になる。また、男性同性間の性的接觸があるかどうか、性交渉の相手が外国人であるかどうかは重要な問診事項である。本邦で報告されている感染経路²⁾を参考にすると、男性HIV感染者の多くは男性同性間の性的接觸のあることや、男女を問わず外国人との性交渉がある場合にはHIV感染を疑うべきである。重要な手がかりとなる。

HIV感染症の診断方法の詳細については、前述のとおりである。ベッドサイドで試験紙を用いて行う第2世代HIVスクリーニング検査では、急性HIV感染者に対して偽陰性を示す可能性がきわめて高いものの、現在、HIVスクリーニング検査として汎用されてい

る第4世代スクリーニング検査法（表2）であれば、有症状の急性HIV感染者に対して、潜伏期間での偽陰性はほとんどないと考えられる。HIVスクリーニング陽性であれば、図1に示したように、WB法とRT-PCR法を提出し、WB法陰性もしくは判定保留かつRT-PCR陽性により、急性HIV感染症の確定診断となる。きわめてまれと考えられるものの、急性HIV感染が疑わしい状況にもかかわらず第4世代HIVスクリーニング検査陰性の場合には、核酸増幅検査（HIV-RNA RT-PCR）を提出（図1、④参照）することで、急性HIV感染を鑑別することができる。

2. 無症候性感染期にHIV感染を診断する

無症候性感染期は、その名称が意味するとおり、HIV感染に伴う症状は皆無である。視診や聴診から疑うことがきわめて困難なだけでなく、（IgG高値、膠質反応高値などが特徴としてあげられるものの）一般採血で行うような血算や生化学検査所見からHIV感染を疑うことはきわめてむずかしい。つまり、HIV感染が原因で起こる異常は皆無である。では、どのようにHIV感染者を特定するのか？他の性感染症を診断した際にHIVスクリーニング検査を行うことで診断する。

先にも本邦でのHIV感染経路についての情報ソースを示したが、2013（平成25）年度の年次報告²⁾を参考にすると、本邦のHIV感染者の大多数を日本国籍の男性が占めており、多くは男性同性間の性的接觸により感染したことが推定されている。また、異性間の性的接觸を合わせると、約8割前後が性感染症を感染経路にしていることがわかる。さらに、そのほかの感染経路のうち15%程度は“不明”と報告されていることを合わせると、日本のHIV感染は性感染症として感染拡大していることがわかる。そのほかに興味深い報告としては、HIV感染が判明した際の梅毒血清反応であるTreponema特異抗体検査（TPLA法）陽性率の報告がある。2008（平成20）年9月号の「IASR（Infectious Disease Surveillance Center）」に掲載された都立駒込病院からの報告¹³⁾をみると、1999~2007年までの10年間すべての年で、駒込病院に初診となった新規HIV感染者のTPLA陽性率が40%を超えていた。すなわち、HIV感染が判明しHIV感染の専門治療機関を受診するまでに、4割超の患者では梅毒の罹患歴があるということである。

では、どのような感染症を診断した際に、性交渉による感染（性感染症）を考えるべきであろうか。一般的に，“性病”と聞いてあがる疾患として、前出の梅毒に加え、淋疾、クラミジアなどであろうか。また、

性器ヘルペスや尖圭コンジローマも性感染症として有名な疾患である。最近では、B型肝炎が性感染症として罹患することも一般的に知られるようになった^{14,15)}。一方で、C型肝炎は長い間輸血や注射針の共有などの血液を介した感染経路のみと考えられていたが、男性同性間の性的接触により感染しうることが注意喚起されている¹⁶⁾。筆者の施設でも、HIV感染者に急性C型肝炎を発症することをたびたび経験する¹⁷⁾。このように、新たにB型またはC型肝炎を発症したような症例では、HIV感染の合併がないかを検査すべきと考えられる。

以上は、主に性器や口腔からの体液を介して伝播する性感染症である。もう1点注意すべき感染様式をとる性感染症が、糞便を介して伝播する糞口感染症である。これも性感染症として重要である。一般には認知度が低いものの、A型肝炎や赤痢アメーバ、クリプトスピロジウム、ジアルジアの原虫感染など糞口感染を感染経路とする感染症について、性感染症として流行していることが、IASRから注意喚起されている^{18~20)}。発展途上国などへの渡航歴がないにもかかわらず、これら糞口感染により伝播する感染症を診断した際には、性感染を疑い、HIV感染を含めた性感染症のスクリーニングを行うことが重要となる。

性感染症の多くは、図3に示した感染症のように、自覚症状を伴わない慢性持続感染をきたしうる感染症が多い。また、無症状のうちに病期が進行し、症状が発現した際には、重篤な合併症をきたす疾患が多い(神経梅毒、先天梅毒、AIDS、慢性ウイルス性肝炎による肝硬変・肝細胞癌、アメーバ性肝膿瘍、クラミジアによるFitz-Hugh-Curtis症候群など)。一つの性感染症を診断した際には、ほかにはないのか除外することが、患者の生活を長期的な視点からみるとわめて重要となる。

[付：性嗜好についての問診]

性感染症を診断した際に、どのような性別の相手と、どのような性交渉を行うのか、問診することは非常に重要である。とくにHIV感染のスクリーニング検査提出には被験者の同意取得が義務づけられていることからも、性対象の性別を問診することは重要となる。しかし、忙しい外来診察室で性嗜好について聞くことは避けてしまいがちであるし、問診に慣れていないと、うまく質問できず、患者も本当のことを話してくれなくなる。筆者が性嗜好について問診する場合は、いつも同じように問診するようにしている。「セックスパートナーは、男性ですか？ 女性ですか？ それとも両方ですか？」と尋ねている。「性交渉は？」や「性対象は？」という用語は日本語としては正しいが、口

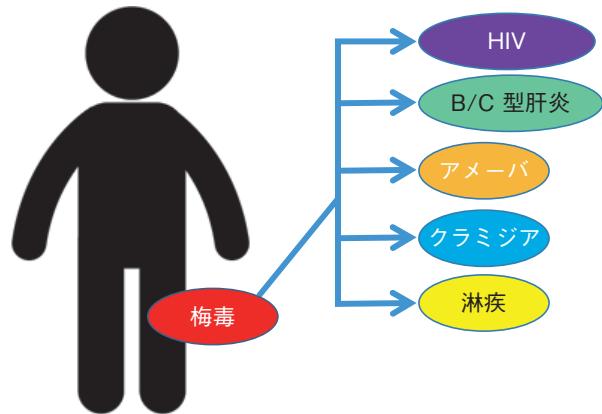


図3. 一つの性感染症がみつかった場合に合併しうる性感染症

たとえば梅毒感染を診断した場合、その患者は性感染のハイリスクであることを示している。ここに提示した性感染症の多くは無症状であっても病状が進行し、症状が発現したときには致死的または重篤な後遺症をきたしうる疾患である。一つの性感染症発症を契機に他疾患も積極的に除外すべきである。

語としてはあまり使われないため、いきなり問診で用いても患者が聞き取れないことが多い。また、聞き慣れない用語に対して答えることがためらわれるようである。まったくエビデンスに裏づけされない記述となってしまうが、筆者の外来に通院する男性同性間の性的接觸がある人達と会話していると、「セックスパートナー」という表現に対して、違和感をもつ人は少ないような印象を受けている。

3. AIDS発症を疑って、HIV検査を行う

表1には、エイズ指標23疾患とその報告数を頻度の高い順に示した。AIDS期に起こってくる臓器障害は多彩である。一方で、日本でみられる日和見感染症には偏りがあり、頻度の高い疾患は限られている。HIV感染を専門にしない医師にとっても、ニューモシチス肺炎、カンジダ症の特徴は知っておくべきであろう。また、頻度は低いものの中脳神経に異常をきたす疾患が多いのも、HIV感染者の感染症に特徴的であり、トキソプラズマ脳炎、中枢神経リンパ腫、進行性多巣性白質脳症などの疾患は、HIV感染者以外では、ほとんどみられない疾患である。誌面の都合上、すべてのエイズ指標疾患について取りあげることはできないが、筆者なりにHIV検査を提出すべき臨床像をまとめてみた。

a. HIV感染者に合併するニューモシチス肺炎

エイズ指標疾患のうち、もっとも頻度の高いのはニューモシチス肺炎である。教科書的には、画像上は末梢が軽度スペアされる両側びまん性のすりガラス影、血液ガスでは低CO₂血症を伴う低酸素血症、血液檢

表3. HIV 感染患者に生じる頭蓋内病変の特徴と鑑別疾患

神経病変	HIV 感染あり	HIV 感染なし
リング状増強効果を伴う腫瘍性病変	トキソプラズマ脳炎、中枢神経リンパ腫、結核腫など	転移性脳腫瘍、細菌性脳膜炎（感染性心内膜炎）など
非腫瘍性脳病変	HIV 脳症、ヘルペス脳炎、サイトメガロウイルス脳室炎、進行性多巣性白質脳症など	神経変性疾患など
髄膜炎	急性HIV 感染症、ヘルペス髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、膜炎菌）、無菌性髄膜炎など	細菌性髄膜炎（肺炎球菌、髄膜炎、細菌性髄膜炎など）

検では LDH, KL-6 の上昇を認めるといったような特徴が記載されることが多い。どれも正確に HIV 感染者に合併するニューモシスチス肺炎の特徴を表現しているが、薬剤性肺臓炎や特発性間質性肺炎など、ほかのびまん性肺疾患でも同様の所見をとりうことから、必ずしも特異性の高い所見ではない。一方で、経過は特徴的なことが多い。初期は長距離を移動するときに生じる息切れ程度の呼吸困難が、徐々に進行し、階段を上るのもきつい、平地歩行さえ困難といった具合に、数週～1カ月程度かけて徐々に進行する。症状出現～診断までの日数は約3週間といわれる²¹⁾。医療機関を受診するころには、経皮酸素飽和度 (SpO₂) 70% 台というのもめずらしくない。身体所見では、聴診所見は乏しいものの、口腔内カンジダを認めることが非常に多い。採血やX線検査の前に、ニューモシスチス肺炎と背景にある HIV 感染の存在を疑うことができる。

- 1) 数週～1カ月かけて進行する呼吸不全。
- 2) 受診時に、SpO₂ が非常に低下している症例が多い。
- 3) 診察で口腔カンジダを高率に認める。

以上の所見をみた場合には、HIV 感染の存在を疑う。

b. 過去の慢性疾患既往歴のない意識障害

AIDS 指標疾患をみると、中枢神経に病変をきたす疾患が多いことがわかる。とくに CD4 数 200/ μ l を下回るような AIDS 発症期に相当する免疫不全状態の HIV 感染者では、中枢神経に病変をきたす疾患を念頭においた診察が必要となる。CD4 数とともに参考になるのが、病変のタイプである。HIV 感染者の中枢神経病変は、“脳膜炎パターン：腫瘍性病変を伴う脳病変”，“脳炎・脳症パターン：腫瘍性病変を伴わない脳病変”，“髄膜炎パターン：脳実質には病変を伴わない中枢神経感染症”の三つのカテゴリーに分けてアプローチすると鑑別が絞りやすい。詳細は成書に譲るが、成人患者が中枢神経病変をきたした場合の主な鑑別疾患を表3に示す。HIV 感染の有無により、鑑別疾患がまったく異なることを理解して

いただけるかと思う。既往歴のないと思われる患者が、意識障害や意識変容を認めた場合、HIV 感染の有無を把握することは、迅速に鑑別疾患を絞るのに役立つ。

- 1) CD4 数 200/ μ l に発症するエイズ指標疾患には、中枢神経病変をきたす症患も多い。
- 2) 脳膜炎パターン、脳炎・脳症パターン、髄膜炎パターンで鑑別疾患を絞る
- 3) HIV 感染ありとなしでは、鑑別疾患がまったく異なる

以上、中枢神経系の異常をみた場合には、HIV 感染の有無により鑑別が異なることを理解すべきである。

c. 鑑別が浮かばない症状を呈する患者

AIDS 指標 23 疾患が示すとおり、これらの疾患は細胞性免疫不全者以外に合併することがきわめて少ない。逆に考えると、HIV 感染が背景にあることが判明すれば、23 疾患にあげられているような疾患が比較的簡単に鑑別にあがる。不明熱、体重減少、多発リンパ節腫脹、慢性進行性の視力障害などで医療機関を受診しているが、原因が特定できないようなケースでは、HIV 感染症が背景として起こっている日和見感染症が原因ことがある。HIV 感染の除外は、本人の同意さえ得れば、血清検査で簡便に施行可能である。鑑別に迷うような症状・症候をみた際には、HIV 感染を除外することも日常診療のプラクティスに入れていただければと思う。

IV. 抗 HIV 療法の実際

ここまででは、HIV 感染者を診断するまでを解説してきた。最後に、執筆時点（2014年12月現在）で行われている HIV 感染症に対する治療法を少し紹介させていただく。幸いにも無症状のうちに診断された場合、その後の治療でどのような経過をたどるのかを想像するのに、少しでも助けになれば幸いである。

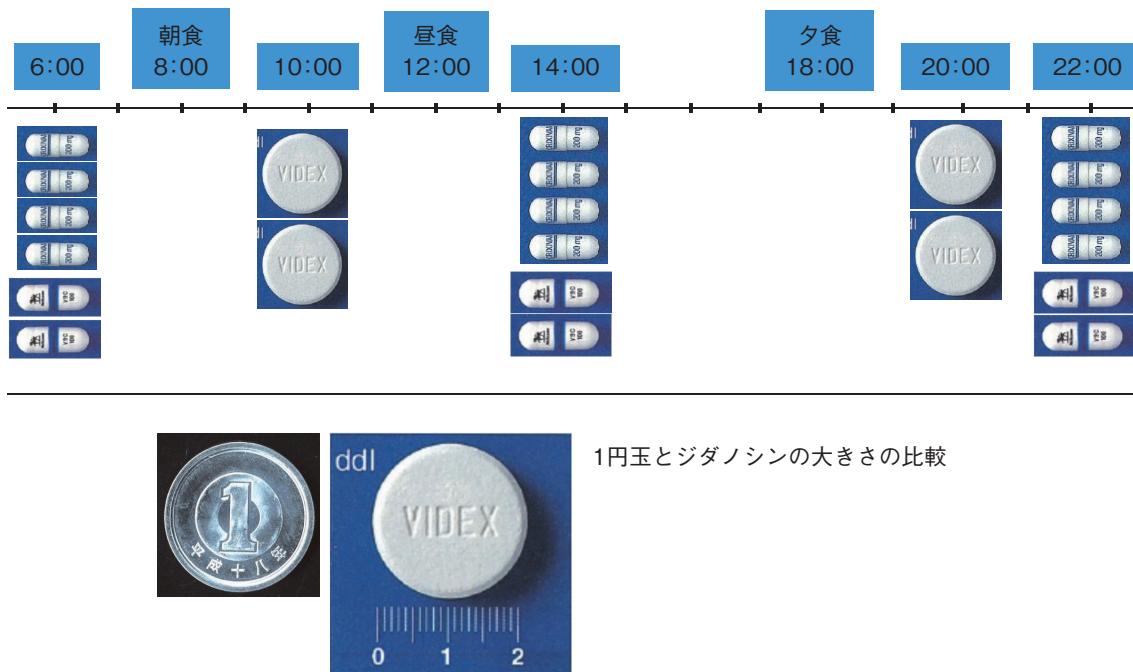


図 4. 2000 年以前に行われていた抗 HIV 療法の 1 例

上記レジメンは、ジドブジン、ジダノシン、インジナビルによる治療である。内服錠数の多さに加え、吐き気を引き起こす薬剤が多い。内服方法も食間投与が必要な薬剤もあることから複雑である。また、インジナビルは尿中に結晶化して尿路結石を高頻度に引き起こすため、患者は、嘔気が非常に強いにもかかわらず、多量の水分摂取することを強いられていた。

1. 簡素化された薬剤選択（10 年前と現在のレジメンの違い）^{22,23)}

図 4 は、2000（平成 12）年前後に行われていた“過去の治療例”を示した。過去の治療は過酷である。提示例は、AZT（ジドブジン）+ddI（ジダノシン）+IDV（インジナビル）の3剤併用療法であるが、計 20 錠以上の薬剤を食事との関係に気をつけながら内服する。ddI の大きさは 1 円玉の大きさで厚さは実際の 1 円玉以上である。また、IDV の尿路結石症予防のため 1 日 2L 以上の飲水が義務づけられるものの、AZT の副作用で嘔気・嘔吐が高頻度に発生するため、多量な飲水は過酷な負担であった。この時代は、まさに“命をつなげるための内服治療”であった。

日本の治療ガイドライン²²⁾を改編して提示した現在の主な治療オプション（表 4）をみてみよう。1 日 4 錠以下の内服である。当然ながら過去に使用されていた以上の治療成績（抗ウイルス効果）を期待できるようになった。また、副作用の頻度は格段に低下し、嘔気・嘔吐、下痢などの自覚症状は起こらないことが多い。このようなオプションから治療薬の組み合わせを選ぶときのポイントは、“患者の背景や生活スタイルに合った”薬剤を選択することである。薬剤によって長期生存が可能となった現在では、いかに長期内服を継続できるかがポイントとなってくる。以下に説明する各薬剤の解説の中心は、各薬剤の欠点についてで

ある。各薬剤の欠点を理解し、患者背景に合った薬剤を選択することが重要である。

2. 抗 HIV 薬の選択

抗 HIV 薬を選択する方法を簡単に説明すると、キードラッグとバックボーンから一つずつの薬剤（または組み合わせ）を選択し、それらを組み合わせて治療法を決定する（表 4）。選択されるキードラッグの種類により分けた NNRTI ベース、PI ベース、INSTI ベースの三つのカテゴリーに分けて解説していくことにする。

NNRTI ベースの第 1 選択薬 EFV は、1 日 1 回 1 錠睡前に内服するため、バックボーンと合わせても 2 錠のみを睡前内服するだけでよい。しかし、高率に精神症状（抑うつや性格変化、悪夢など）をきたすため、処方開始後にはそのような症状が出ないか注意が必要である。また、中断や内服忘れによって容易に薬剤耐性ウイルスが誘導されやすく（genetic barrier が低い）、同薬剤に誘導された薬剤耐性ウイルスはほかの NNRTI に対しても薬剤耐性を示す（交叉耐性）ことが多いため、内服遵守（アドヒアランス）に不安がある症例では投与しづらい。

PI ベースは、最近 10 年間でもっとも選択されていたレジメンである。この薬剤の特徴は、薬剤耐性ウイルスが誘導されにくく（genetic barrier が高い）点

表4. 2014年12月時点未治療のHIV感染者に推奨される抗HIV療法の例（文献22を改変引用）

ベース	キードラッグ	バックボーン	服薬回数/日	内服錠数/日
NNRTI ベース	EFV		1回眠前	2錠
PI ベース	ATV + RTV	ABC/3TC [†]	1回食後	4錠
	DRV + RTV	or TDF/FTC [†]	2回*	3錠
INSTI ベース	RAL		1回*	2錠
	DTG		1回食後	1錠
	EVG/COBI/TDF/FTC [†]			

NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害剤、PI：プロテアーゼ阻害剤、INSTI：インテグラーゼ阻害剤、EFV：エファビレンツ、ATV：アタザナビル、DRV：ダルナビル、RTV：リトナビル、RAL：ラルテグラビル、DTG：ドルテグラビル、EVG：エルビテグラビル、COBI：コビシタッド、ABC：アバカビル、3TC：ラミブジン、TDF：テノホビル、FTC：エムトリシタビン。

*食事と関係なしに定時に内服、[†]スラッシュ(/)は、配合剤を意味する。

である。薬剤耐性変異が起こりにくいことと、ウイルスに薬剤耐性アミノ酸変異が起こっても、1カ所～数カ所のアミノ酸変異では抗HIV薬の薬剤感受性が保たれることがその要因となっており、臨床的信頼性をもって処方されてきた大きな理由の一つである。一方で、欠点としては、血中濃度維持のために併用されるRTVが強力なCYP3A4阻害効果を有するため、他薬剤と強い相互作用をもつ場合が多い点である。合併症治療のために多くの薬剤を内服している患者では、処方前に添付文書やウェブサイトなどで患者の合併症治療薬に併用禁忌薬が含まれていないか必ずチェックする必要がある。また、PIの副作用として脂質代謝異常や骨代謝異常があり、長期投与の安全性が問題となりうる。心血管障害などの合併症がある場合や、骨密度が低下している症例などでは、INSTIベースに変更されることもある。

INSTIは、比較的新しい系統の薬剤であり、RAL（ラルテグラビル）が2008（平成20）年にはじめて薬価収載された。RALの特徴は、薬物相互作用が少ない点と、脂質代謝異常などの代謝異常発現頻度が低い点が優れている点である。よって、合併症治療が複雑なケース（向精神薬を多数内服、ワーファリン内服中、悪性腫瘍に対する抗癌剤使用などの状況）には、積極的に推奨される。しかし、1日2回内服が必要で、耐性ウイルスが（EFVほどではないが）比較的容易に

出現してしまい、（ほかのINSTIがまったく無効になるわけではないが）交叉耐性も報告されているため、内服アドヒアランスに不安がある患者では注意して処方する必要があった。その後、2013（平成25）年にEVG（エルビテグラビル）を含む1日1回1錠投与で抗HIV療法が可能となった薬剤：スタリビルド配合錠[®]（エルビテグラビル、コビシタッド、テノホビル、エムトリシタビンの4薬効成分が1錠に配合されている）が薬価収載となった。しかし、スタリビルドはPIと同じくCYP3A4の強力な阻害効果を有するコビシタッドが含まれるため、薬物相互作用には注意する必要がある点や、腎機能障害（クレアチニン・クリアランス70ml/分以下）を有する症例では投与禁忌である点から、適応症例は比較的限られていた。2014年に新たに薬価収載されたINSTIであるDTG（ドルテグラビル）は、RALと同じく薬物相互作用が少ない点、PIと同じく薬剤耐性ウイルスが誘導されにくい（genetic barrierが高い）点など、これまでの薬剤の利点を併せもった薬剤として使用頻度が急速に高まっている。しかし、クレアチニンの排泄を阻害する作用を有することから、腎機能障害がなくとも血清クレアチニン値が上昇することから、腎機能障害を有する患者で血清クレアチニン値を腎機能障害の指標として用いた場合に、管理が困難となる場合もある。また、長期使用による安全性は確立されていないこと

から、市販後調査の結果も重要と考えられる。

バックボーンとしては、合剤のABC/3TC（アバカビル/ラミブジン）もしくはTDF/FTC（テノホビル/エムトリシタビン）が選択される。TDF/FTCはほかのNRTIと比較して抗ウイルス効果（genetic barrierが高く、ほかのNRTIに耐性を示すウイルスでも効果が残る）が高いことから、欧米では長い間、第一選択とされてきた。また、TDFおよびFTCは抗B型肝炎ウイルス活性を有するため、慢性B型肝炎合併例では絶対的適応となる。しかし、長期使用で腎機能障害や骨代謝異常を生じることが臨床データでも示してきたことから、治療開始前に腎障害がある患者や骨代謝異常を有する患者では慎重になる必要がある。

ABC/3TCは、投与開始早期に起こる致死的薬剤過敏反応が相次いで報告されたことで、欧米のガイドラインでは第一選択とはなっていない。しかし、重篤な薬剤過敏反応はHLA-B*57:01を有する患者でのみ起こることがわかっており、日本人にはHLA-B*57:01はほとんどみられないため、安全に使用することができる。そのため、日本の抗HIV療法ではTDF/FTCと並んでbackbone drugの第一推奨としてあげられている。脂質異常症を生じるなどの副作用はあるものの、薬剤過敏反応以外の重篤な副作用は少ないとから、欧米でも最近になって注目を集めつつある。一方で、治療開始前ウイルス量高値(100,000c/ml以上)の症例では初回治療であっても抗ウイルス効果はTDF/FTCと比較して劣るという報告もあり、高ウイルス量の症例かつキードラッグにgenetic barrierが低い薬剤を選択(EFVやRAL)する場合のABC/3TC使用は慎重になる必要がある。

3. 治療中に薬剤耐性が疑われる場合の対処法²³⁾

薬剤治療の目標は、virologic suppression(HIV-RNA量が継続して検出感度未満を維持できている状況)である。初回治療開始後24週を経過してもHIV-RNA200c/ml未満を達成できないときには、薬物療法失敗を考慮する。また、いったんHIV-RNA量が検出感度未満になったにもかかわらず、再度HIV-RNA量が検出される(通常は複数回連続してHIV-RNA量200c/ml以上検出される)場合にも薬物療法失敗が考えられる。しかし、“薬物療法失敗”は、“薬剤耐性ウイルス出現”と同義ではなく、多くの場合“内服アドヒアランス低下”が原因で薬物療法の効果が不十分となり、HIV-RNA量が検出されてしまう。よって、薬物療法失敗が疑われる症例では、ウイルス薬剤耐性検査を提出するとともに、患者の内服アドヒアラ

ランス確認が不可欠である。薬剤耐性ウイルスが検出されないにもかかわらずHIV-RNAが持続的に検出される場合には、アドヒアランス低下を疑い、入院監視下で同じレジメンによる治療を継続しHIV-RNA量が低下するかをみることもある。それほどアドヒアランスの確認が重要である。

話を戻して、ウイルス薬剤耐性検査についてであるが、現在広く行われている検査は、genotype assayであり、PCRによりHIVのウイルス核酸を増幅し、抗ウイルス薬の作用点にアミノ酸変異が出現しているかを検出する検査である。HIVは非常に変異に富み、体内でのウイルス株は均一ではない。また、薬剤投与を中止すると、薬剤投与下で増殖していた耐性ウイルス株にかわって増殖能力に優れた野生株が増えてしまうこともある。そのため、耐性ウイルス出現を疑って薬剤耐性検査を行う場合には、抗HIV療法を中断する前(最長でも中断から4週以内)に検査することが推奨されている²⁴⁾。

薬剤耐性検査(genotype assay)では、抗HIV薬耐性に寄与するようなアミノ酸変異部位を検出することができ、そのアミノ酸配列を野生株のアミノ酸配列と比較して何ヶ所のアミノ酸変異が起こっているかが結果として返却されるため、その結果だけでは当該患者でどの抗HIV薬が有効または無効であるかはわからない。そのためデータベースをもとに、アミノ酸変異部位と個数から各薬剤の感受性を推定する必要がある。検査会社によっては、データベースから推定される薬剤感受性結果をアミノ酸変異の結果とともに返却してくれる場合もあるが、筆者自身がgenotypeの結果を解釈する場合には、スタンフォード大学の「HIV drug resistance database」²⁴⁾を用いることが多い。このウェブサイトは事前登録などの必要がなく無料で利用でき、抗HIV薬それぞれの推定感受性がわかるだけでなく、その推定根拠となる解説や文献などもわかるため、非常に有用である。

上記のような方法で、薬剤耐性ウイルスの感受性を推定した後に変更レジメンを決定する。変更レジメンには、感受性のある薬剤を3種類以上(どうしてもむずかしい場合には2種類以上)含むことが推奨される²³⁾。しかし、経験が少ない場合その判断はむずかしいばかりでなく、中途半端な(たとえば感受性のある薬剤を1剤しか含まないような)変更レジメンは新たな耐性変異ウイルス株を誘導する可能性もあるため、薬剤耐性ウイルスに対する変更レジメンについては、経験の豊富な施設に相談するなど慎重に決定すべきである。また、たとえレジメンを変更しても、内服アドヒアラ

株を誘導するだけの結果になりかねないことは、十分留意すべき点である。

IV. おわりに

文頭にも少し述べたが、もはやHIV感染は特別な病気ではない。一部の重症患者や治療困難例は存在するものの、早期診断がなされAIDS発症前に治療が開始された症例においては、基礎疾患の一つにすぎなくなる。近い将来には、HIV感染者の診療がほかの慢性疾患と同様に、どこの医療機関・診療所でも行われるようになって欲しい。そうなると、筆者も別の専門をもたざるをえなくなるところであるが、手術や透析を断られる患者のためにそれを切に願っている。

最後に、本稿に寄稿する機会を与えて下さったお茶の水医学会事務局の方々、国立国際医療研究センター・エイズ治療研究開発センターの同志に深い感謝の意を表する。

本稿の執筆は2014年12月時点であり、掲載時にはガイドライン等の推奨と本稿の記述が異なっている可能性がある。薬剤情報等については最新のガイドライン等を参考にしていただきたい。

文献

- 1) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al : Survival of person with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med* **146** : 87–95, 2007.
- 2) API-Net, エイズ予防情報ネット. <<http://api-net.jfap.or.jp/status/>>
- 3) Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG et al : Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection ; updated recommendations. <<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf>>
- 4) Autran B, Descours B, Avettand-Fenoel V et al : Elite controllers as a model of functional cure. *Curr Opin HIV AIDS* **6** : 181–187, 2011.
- 5) 診療におけるHIV-1/2感染症の診断. ガイドライン2008(日本エイズ学会・日本臨床検査学会標準推奨). 日エイズ会誌 **11** : 70–72, 2009.
- 6) 厚生労働省健疾発第1029004号：エイズ治療拠点病院における「HIV抗体検査の実施について」の改廃について, 2004. <http://api-net.jfap.or.jp/library/MeaRelDoc/03/htmls/1029004_2.htm>
- 7) Schacker T, Collier AC, Hughes J et al : Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* **125** : 257–264, 1996.
- 8) Sproat LO, Pantanowitz L, Lu CM et al : Human immunodeficiency virus-associated hemophagocytosis with iron-deficiency anemia and massive splenomegaly. *Clin Infect Dis* **37** : E170–E173, 2003.
- 9) Castilletti C, Preziosi R, Bernardini G et al : Hemophagocytic syndrome in a patient with acute human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* **38** : 1792–1793, 2004.
- 10) Adachi E, Koibuchi T, Imai K et al : Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection. *Intern Med* **52** : 629–632, 2013.
- 11) 永屋恵子, 横井秀格, 成井裕弥ほか: HIV初感染による重症咽頭炎からVAHSを来たした1例. 日耳鼻会報 **114** : 726–730, 2011.
- 12) Cilla G, Perez Trallero E, Furundarena JR et al : Esophageal candidiasis and immunodeficiency associated with acute HIV infection. *AIDS* **2** : 399–400, 1988.
- 13) 柳澤如樹: HIV感染症と梅毒の重複感染. *IASR* **29** : 242–243, 2008.
- 14) Maynard JE : Hepatitis B ; global importance and need for control. *Vaccine* **8** : S18–S20, 1990.
- 15) Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS et al : The changing epidemiology of hepatitis B in the United States ; need for alternative vaccination strategies. *JAMA* **263** : 1218–1222, 1990.
- 16) Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M et al : Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men ; an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* **24** : 1799–1812, 2010.
- 17) Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K et al : Acute hepatitis C in HIV-1 infected Japanese cohort ; single center retrospective cohort study. *PLoS One* **9** : E100517, 2014.
- 18) A型肝炎2010年9月現在. *IASR* **31** : 284–285, 2010.
- 19) 渡辺恒二: 日本のHAART時代におけるHIV感染合併ジアルジア症・クリプトスボリジウム症. *IASR* **35** : 192–194, 2014.
- 20) アーベバ赤痢報告数の増加, 2010~2013年. *IASR* **35** : 223–224, 2014.
- 21) Kales CP, Murren JR, Torres RA et al : Early predictors of in-hospital mortality for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* **147** : 1413–1417, 1987.
- 22) HIV感染症治療研究会: HIV感染症「治療の手引き」, 18版. <http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_18.pdf>
- 23) A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (DHHS guideline), Updated Nov 13, 2014.
- 24) Stanford University HIV Drug Resistance Database. <<http://sierra2.stanford.edu/sierra/servlet/JSierra?action=mutationsInput>>

Basic knowledge of HIV infection ; importance of early diagnosis

Koji Watanabe, MD, PhD

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

Summary

HIV-1 infection has become one of the common chronic infectious diseases because very efficient antiretroviral treatment is available currently. However, in Japan, it was reported more than 30% of newly diagnosed cases had already developed AIDS defining disease when HIV-1 infection was proven. It might be derived from our low awareness to HIV-1 infection in daily clinical practice. Patients with AIDS defining disease still show poor prognosis even at present. Here, I describe basic knowledge about HIV-1 infection with three chapters ; 1st chapter “How to diagnose HIV-1 infection”, 2nd chapter “When to suspect HIV-1 infection in daily clinical setting”, and 3rd chapter “How to manage them with antiretroviral agents in Japan”. I hope that this review would help your daily clinical practice.

Key words : HIV-1, AIDS, diagnosis

神経変性疾患・精神疾患・神経発達障害の共通病態

塩飽 裕紀^{1,2)}東京都立多摩総合医療センター 精神神経科¹⁾東京医科歯科大学大学院 精神行動医科学分野²⁾

要旨：神経変性疾患、精神疾患、神経発達障害は症状や発症時期は大きく異なるが、細胞レベル・遺伝子レベルでは共通する病態もみられる。本稿では脊髄小脳失調症や統合失調症、自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder : ASD) に関して、アストロサイト病態や小脳病態について取り上げた。アストロサイト病態としてグルタミン酸トランスポータの GLAST や GLT-1 の機能不全、小脳病態として小脳発生に関与する ROR α の異常が共通する可能性がある。共通する病態の把握は各疾患の病態把握や治療戦略の拡大にかかわるため重要である。

Key words : 脊髄小脳失調症、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、アストロサイト、小脳

I. はじめに

神経変性疾患は神経細胞の内外に異常タンパクが蓄積し、神経細胞の機能不全・細胞死を起こすことで神経症状や認知機能低下をきたす遅発性の疾患群である。異常タンパクの例として Alzheimer 病のアミロイド β や、Huntington 病の異常 huntingtin、Parkinson 病の α -synuclein、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型認知症の TDP43 や FUS/TUS などがある。一方、神経発達障害は知的能力障害や自閉症スペクトラム障害を含み、遺伝的な要因により幼少期から症状を呈する。発症時期の観点からいえば、統合失調症やうつ病、双極性障害をはじめとした精神疾患は思春期以降に発症し、神経変性疾患の発症時期ほど発症は遅くないということになる。神経変性疾患、神経発達障害、精神疾患の中で、明らかな神経病理学的な所見の有無や症状の違いはそれぞれの疾患を特徴づけているが、より細胞生物学的・分子生物学的な切り口からみると、共通した病態もみえる。共通した病態を把握することは、単に疾患の理解が深まるだけではなく、治療法の適応の拡大にもかかわると思われる。

本稿では、本学難治疾患研究所神経病理学分野（岡澤 均教授）で行った第 24 回東京医科歯科大学医科同

連絡先：塩飽裕紀 shiwaku.npat@mri.tmd.ac.jp

窓会（お茶の水医科同窓会）研究奨励賞受賞論文である脊髄小脳失調症 1 型の論文¹⁾の紹介と、同研究室で行ったその後の研究を中心に、神経変性疾患・神経発達障害・精神疾患の共通病態について考察したい。

II. 受賞論文の紹介—バーグマングリアに発現する異常 ataxin1 は新規 ER タンパク Maxer の発現を阻害し細胞非自律性の細胞死を起こす

脊髄小脳失調症 1 型は、Huntington 病や他の脊髄小脳失調症とともにポリグルタミン病と総称される疾患の一つである。原因遺伝子の Ataxin 1 の CAG リピートが伸長することで凝集体を形成し、神経細胞の機能障害を起こす。とくに小脳のプルキンエ細胞の機能障害と細胞死が顕著で、小脳失調が主たる症状である。従来の研究では、プルキンエ細胞に発現する異常 Ataxin 1 の解析が病態解明の中心であった。われわれは Ataxin 1 がプルキンエ細胞層のグリア細胞であるバーグマングリアにも発現していることを発見し（図 1a）、バーグマングリアの機能障害がプルキンエ細胞の機能障害につながる可能性を示した。

そもそも、われわれがバーグマングリアに着目したのは、異常 Ataxin 1 によって影響される遺伝子をマイクロアレイで網羅的に解析した実験が発端であった²⁾。小脳の初代培養細胞に異常 Ataxin 1 をアデノウイルスで導入したところ、遺伝子発現が減少する機能が未解析の遺伝子がみつかった（図 1b）。われわれは、これが小脳ではバーグマングリアに主に発現する

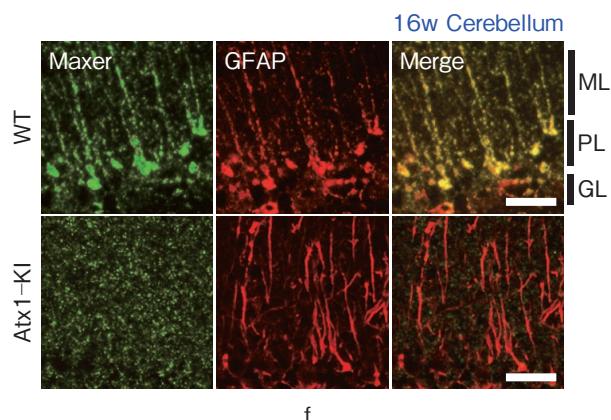
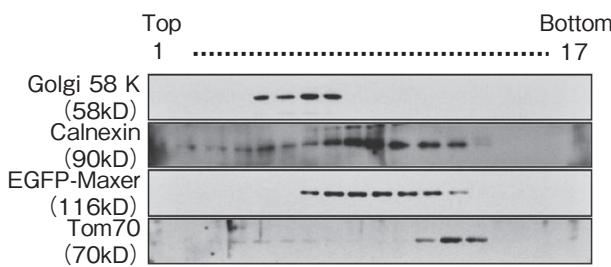
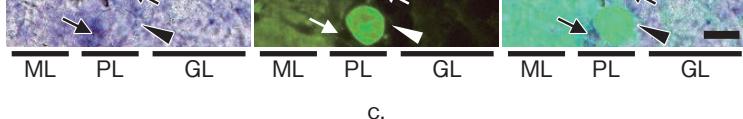
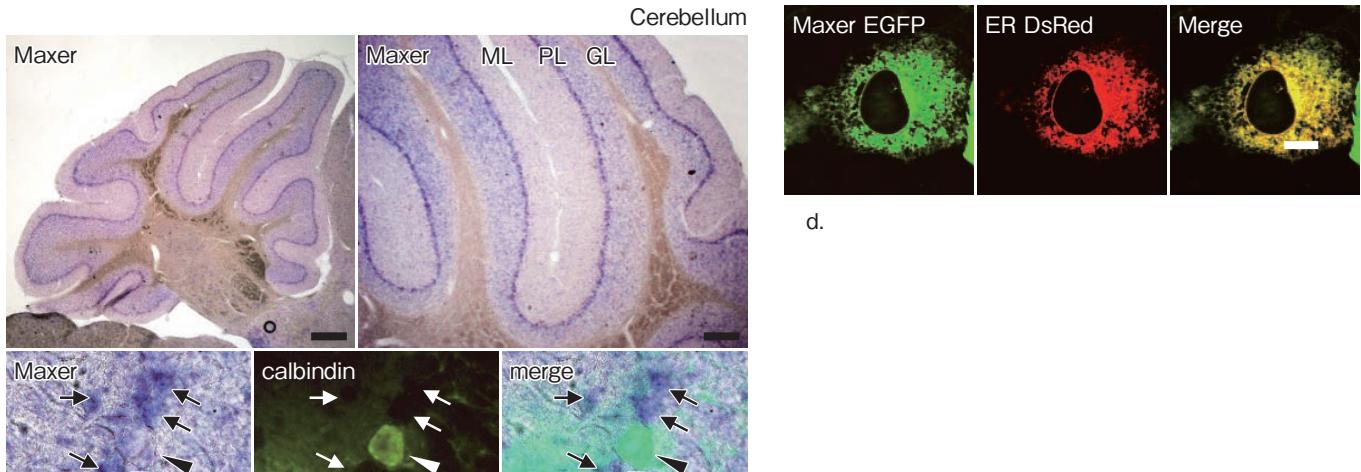
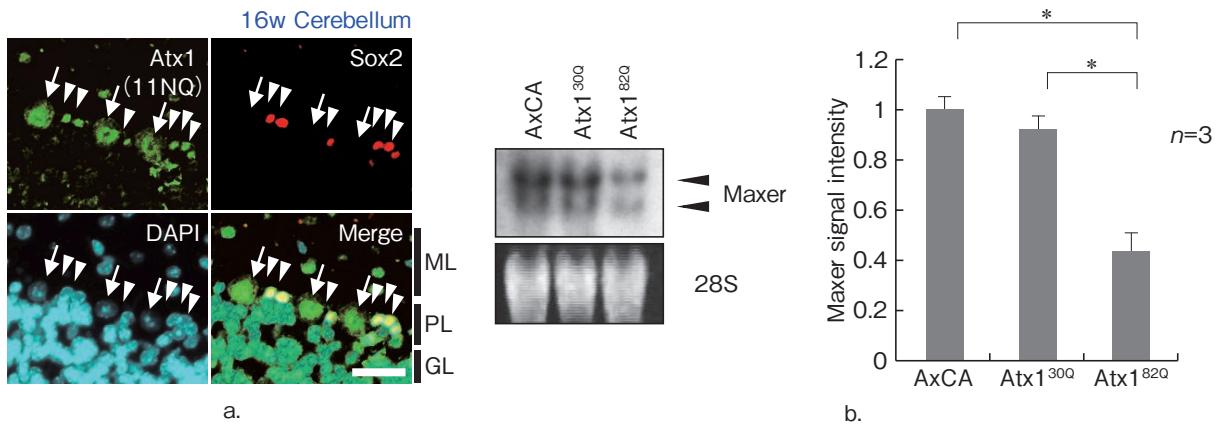


図 1. バーグマングリアに発現する異常 Ataxin 1 は新規 ER タンパク Maxer の発現を阻害する

a : 小脳の免疫組織染色. Ataxin 1 はバーグマングリア（矢頭）にも存在する. ML : molecular layer, PL : Purkinje cell layer, GL : granule cell layer.

b : 小脳の初代培養細胞に正常および異常 ataxin1 を発現させ, Maxer のノザンプロットを行った.

c : 小脳の Maxer の *in situ* ハイブリダイゼーション. 下のパネルでは抗 calbindin 抗体でプルキンエ細胞を染色した. プルキンエ細胞層のプルキンエ細胞以外の細胞（バーグマングリア）に Maxer が発現している.

d : Maxer は ER マーカーと一致する.

e : 細胞分画では ER 分画に Maxer は存在する.

f : 小脳の免疫組織染色. Maxer はバーグマングリアに発現する.

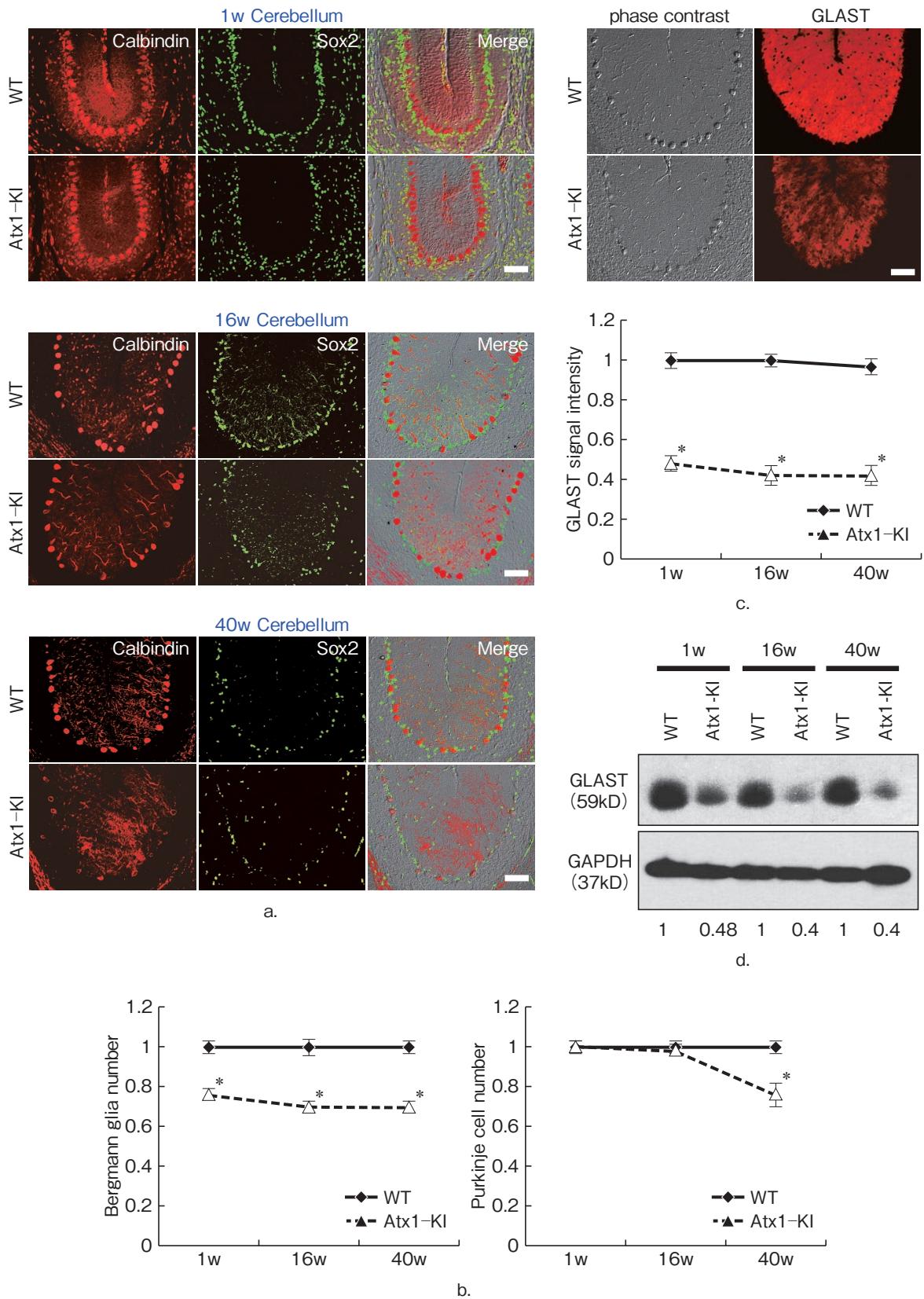


図2. Atx-KIマウスでバーグマングリアの数の減少とGLASTの低下がみられる

a : Atx-KIマウスの小脳のバーグマングリア細胞を抗SOX2抗体で可視化した。

b : aのバーグマングリアの数の定量。

c : Atx-KIマウスの小脳の抗GLAST抗体による免疫組織染色。

d : Atx-KIマウスの小脳の抗GLAST抗体によるウェスタンブロット。

遺伝子であること（図1c, f），遺伝子産物は膜貫通領域をもちERのタンパクであることを明らかにし（図1d, e），構造上 α -ヘリックスに富んでいることからMaxer（multiple α -helix protein located at ER）と名づけた。Maxerは脊髄小脳失調症1型のモデルマウスであるAtaxin 1 knock-in（Atx1-KI）マウスのバーグマングリアでも発現が減少していた（図1f）。これらから、脊髄小脳失調症1型のバーグマングリアに着目した。

Maxerの発現量低下がバーグマングリアにどのような影響を与えるかについて解析するために、グリア系の培養細胞であるC6 glioma細胞でMaxerをsiRNAによるknock-downにより解析した。Maxerの減少により細胞増殖速度は顕著に減少し、G1期で細胞周期がとどまっていることが確認された。その分子メカニズムはMaxerの結合タンパクであるCD-K5RAP3がMaxerの減少により細胞質から細胞核内に移動し、cyclin D1の遺伝子発現を抑制するためであることを明らかにした。

バーグマングリアでのMaxerの減少がバーグマングリアの細胞増殖にも影響を与えるならば、Atx1-KIマウスでもバーグマングリアの数の減少がみられることが予想される。実際、生後初期からバーグマングリアの数の減少がみられ（図2a, b），それに伴い、バーグマングリアに発現しているグルタミン酸トランスポータ（GLAST）も減少していることを明らかにした（図2c, d）。またGLASTの減少は、バーグマングリアの数の減少によるのみでなく、バーグマングリアあたりでも減少していた。

上述のバーグマングリアの数の減少やGLASTの減少がMaxerの減少によるものかを明らかにするために、バーグマングリアの初代培養に異常Ataxin 1を発現させる実験系で、Maxerによるレスキューテストを行った。Maxerの発現量のレスキューテストにより、バーグマングリアの数の減少、GLASTの減少、共培養したプルキンエ細胞の変性を押さえられた。

これらより、脊髄小脳失調症1型では異常Ataxin 1がバーグマングリアに発現することにより、バーグマングリアの数の減少があり、GLASTの減少に伴ってプルキンエ細胞のグルタミン酸毒性が亢進し、プルキンエ細胞の神経変性につながることを示した。またその分子メカニズムに新規分子Maxerが関与していることを明らかにした。

III. 神経変性疾患・精神疾患・神経発達障害の共通病態としてのアストロサイト病態

さまざまな神経疾患でのグリア病態が報告されてい

る。ここではとくにアストロサイトの病態について取り上げる。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）のうち家族性の原因遺伝子である異常SOD1をアストロサイトに発現させると運動神経細胞死が誘導される^{3,4)}。逆に、異常SOD1によるALSのモデルマウスで、アストロサイトでのみ異常SOD1の発現を阻害すると同モデルマウスの進行を遅らせることができる⁵⁾。これらから、アストロサイトの異常がALSの発症や進行に関与することが指摘されている。SOD1によるモデル動物ではGLT-1の減少があり、また興味深いことに、アストロサイトでの異常SOD1の発現を阻害してもGLT-1は低下したままであることから、細胞非自立性（non-cell autonomous）のGLT-1低下が考えられる⁵⁾。同様に、孤発性のALSに共通して蓄積するTDP43をアストロサイト特異的に発現させたモデルマウスでも、運動神経細胞死が誘導され、GLT-1やGLASTの進行性の発現低下がみられる⁶⁾。GLT-1の発現量の低下はALS患者でも確認されている⁷⁾。

Huntington病でも、アストロサイトに原因遺伝子の異常huntingtinが発現していることが報告されている。アストロサイトにのみ異常huntingtinを発現させるだけで、神経細胞死が誘導される^{8,9)}。また、やはりアストロサイトのGLASTとGLT-1が低下している^{8,9)}。GLT-1のほかにもKir4.1も減少し、それらが、Huntington病のモデルマウスでの線条体神経細胞の興奮毒性を誘導していることが指摘されている¹⁰⁾。

脊髄小脳失調症7型では、原因遺伝子である異常Ataxin 7をバーグマングリアにのみ発現させたマウスでプルキンエ細胞の神経変性や失調症状を呈することが報告された¹¹⁾。すなわち、バーグマングリア病態のみで脊髄小脳失調症の病態が起こりうること、つまりグリア細胞の治療が疾患の治療に必須であると考えられる。脊髄小脳失調症7型でもGLASTの発現は低下し、グルタミン酸毒性が神経変性を引き起こす可能性が指摘された¹¹⁾。

われわれは、脊髄小脳失調症1型のモデルマウスでのバーグマングリアの数の減少やGLASTの減少を指摘した。その後、脊髄小脳失調症1型患者の神経病理学的解析から、バーグマングリアは全般的に萎縮があり数も減少傾向であるが、focalにグリオーシス様にみえる部位が混在していることを報告し、モデルマウスとの相関が示された¹²⁾。またALSと同様に、神経細胞にのみに発現された異常ataxin1でもバーグマングリアのGLASTの低下は引き起こされることから、GLASTの減少は脊髄小脳失調症1型でも細胞非特異

的な部分があることを示唆している¹³⁾。

これらのように、概して神経変性疾患では、異常タンパクがグリア細胞内・神経細胞に存在することが、アストロサイトのGLASTやGLT-1の低下につながり、おそらくアストロサイトのそのほかの機能不全と合わせて神経細胞機能不全・細胞死が引き起こされる十分条件になると要約される。遅発性とはいえ、グリア細胞の障害自体は発達期から起こりえて蓄積され発症に寄与する点も重要である。

神経発達障害のアストロサイト病態でも同様の論旨の報告がみられる。てんかんや自閉症を起こすRett症候群はMECP2の遺伝子変異により引き起こされる。従来、MECP2は神経細胞特異的に発現していると考えられてきたが、アストロサイト細胞にも発現していることが報告されるようになった。MECP2のノックマウスのアストロサイトと共に培養された正常な神経細胞は、神経突起やシナプス形成に異常がみられる¹⁴⁾。また、上述のALS例と同様にMECP2-ノックマウスに後天的にアストロサイトにMECP2の発現を回復させると、運動機能や不安行動異常、寿命などが回復する¹⁵⁾。一方で、生後3週後以降にアストロサイトのみでMECP2をノックアウトさせると呼吸機能障害や軽度の運動障害を呈したが、不安行動異常やすすでに形成された神経細胞の形態異常はきたさなかった¹⁵⁾。これらから、ALSの場合と同様に、神経細胞でのMECP2の異常は発症に関与し、その病態の進行はアストロサイトによる比重の重さが示唆される。Rett症候群では髄液中のグルタミン酸濃度が高いことが報告され、グルタミン酸の取り込み制御異常が指摘されている¹⁶⁾。またほかにも、自閉症を高率に発症する脆弱X症候群でも、モデルマウスでGLASTの発現低下が指摘されている¹⁷⁾。

統合失調症は特定の遺伝子変異によって発症するわけではなく、複数のリスク遺伝子が関与する発症形態のため、神経変性疾患や神経発達障害のようなグリア病態の解析は困難である。しかし一方で、統合失調症患者の中に、GLASTの遺伝座を含むmicrodeletionをもつ患者や¹⁸⁾、GLT1の変異をもつ患者が報告されている¹⁹⁾。統合失調症の死後脳解析からは、GLASTやGLT-1の発現量の低下が指摘されており^{20,21)}、部位によってはアストロサイトの減少もみられている^{22~24)}。アストロサイトやオリゴ денドロサイトの関連遺伝子群のSNPが統合失調症のリスクをあげるとの報告もある²⁵⁾。また統合失調症の病態に関与するDセリンやキヌレン酸の制御にもアストロサイトが強く関与していると報告されている²⁶⁾。これらからは統合失調症のアストロサイトの病態があ

ること、アストロサイト関連遺伝子の変異により、それらが形成されているであろうことが示唆される。モデル動物では、GLASTのノックアウトマウスは、コントロールに比べてNMDA受容体阻害薬MK-801による行動異常が悪化し²⁷⁾、また社会行動の阻害・認知機能低下がみられる²⁸⁾。ヒトの遺伝学的解析結果と合わせて、GLAST機能低下の病態は統合失調症病態の一部を形成すると考えて矛盾がない結果が得られている。

グリア病態、とくにアストロサイトの病態の観点から、神経変性疾患、神経発達障害、精神疾患の一部をまとめた。それぞれの疾患でアストロサイトを傷害する機序は変性タンパクであったり、遺伝子変異であったりと異なるが、その下流としてはグルタミン酸取り込み異常、神経細胞のシナプス維持異常などに集約されるように見える。それらが発症や進行に深く関与することは上述のとおりであるが、発症時期や症状の違いが生じるのは、神経発達障害のように遺伝子変異であれば、発生の初期からグリア病態の異常の影響が強く現れ、変性タンパクの蓄積が原因となる神経変性疾患では、その障害の程度は徐々にではありながら進行性であるために、遅発性になると考えられる。また、統合失調症の幻覚妄想や神経変性疾患の運動症状の観点から、“症状が違う”とするのではなく、認知機能低下や人格変化の観点から“類似する症状”が上述の例にとったグリア病態から引き起こされると考えるのが自然かもしれない。神経変性疾患でも運動症状が出現する前の精神症状の出現は、一部にはマイルドに障害されたグリア細胞の機能不全によって起こる可能性もある。

本項では、グリア細胞（とくにアストロサイト）の観点から神経変性疾患・神経発達障害・精神疾患をみたが、次項では共通の遺伝子産物の機能障害が複数の疾患群に共通する例をみたい。

IV. 神経変性疾患・神経発達障害の病態に共通する分子

神経変性疾患と知的能力障害の共通病態は、知的能力障害の原因遺伝子と異常タンパクの結合から指摘されてきた。たとえば、PQBP1はもともとHuntington病や脊髄小脳失調症をはじめとしたポリグルタミン病のポリグルタミン鎖に結合する分子として岡澤均教授のグループにより発見された²⁹⁾。PQBP1は転写およびスプライシングを制御し、異常タンパクの凝集体に同分子が巻き込まれることでポリグルタミン病の転写障害・スプライシング障害などの核内病態の一部を形成すると考えられた^{30,31)}。その中で、2003年には

PQBP1 が小頭症を伴う知的能力障害の原因遺伝子であることが報告された³²⁾。筆者らは、同教授の研究室で *PQBP1* のノックアウトマウスがヒトの症状と同様に小頭症と認知機能低下を呈することを報告し、小頭症の原因が神経幹細胞の細胞周期 M 期の進行遅延による細胞増殖機能低下であることを明らかにした³³⁾。成熟した神経細胞で *PQBP1* をノックアウトしても認知機能障害が起こることから、ポリグルタミン病で凝集体によって *PQBP1* の機能阻害が進行することでポリグルタミン病の認知機能障害がすすむ可能性が考えられる³³⁾。ほかにも CBP (CREB binding protein) も Huntington 病の異常タンパク huntingtin と結合し機能阻害を受けるが、CBP も知的能力障害である Rubinstein-Taybi 症候群の原因遺伝子である^{34,35)}。*PQBP1* や CBP は神経発達障害と神経変性疾患をつなぐ分子の例として考えられるかもしれない。

IV. 脊髄小脳失調症・統合失調症・自閉症スペクトラム障害の共通病態としての小脳

次に精神疾患と神経変性疾患と神経発達障害の共通する分子病態についてである。

統合失調症のリスク遺伝子としてさまざまな報告があるが、2014 年に報告された 108 のリスク遺伝子の中には、前述の脊髄小脳失調症 7 型の原因遺伝子である *ataxin7* が含まれる³⁶⁾。また、統合失調症との関連が繰り返し指摘され^{37,38)}、上述の 108 のリスク遺伝子にも含まれるマイクロ RNA の *mir137* のターゲットの一つは *RORα* であることが報告された³⁹⁾。*RORα* はヒトの脊髄小脳失調症の原因遺伝子ではないが、その変異はプルキンエ細胞の発生や機能に重要な遺伝子で、その変異マウスは運動失調、プルキンエ細胞の脱落を呈する⁴⁰⁾。脊髄小脳失調症 1 型の原因遺伝子産物の *ataxin 1* は *RORα* と結合し、異常 *ataxin 1* は *RORα* の転写ターゲット遺伝子の発現を阻害する⁴¹⁾。統合失調症の画像研究から従来、小脳の形態異常が指摘されてきたが^{42,43)}、上述の脊髄小脳失調症での病態関連遺伝子群と統合失調症の病態遺伝子群が重なり合うことから、画像所見の遺伝的な裏づけがとれたと考えてもよいかもしれない。

これらの小脳病態が統合失調症のどのような症状に関与するかである。臨床的には脊髄小脳失調症の症状として統合失調症に特徴的な幻覚・妄想が一般的にみられるわけではないことから、単純に小脳病態から統合失調症の陽性症状が出現するというわけではないと思われる。脊髄小脳失調症に統合失調症が合併した例はいくつか報告があるが^{44~46)}、精神病の発症率が高いわけではない⁴⁷⁾。しかし、小脳は運動機能の協調

だけでなく、認知機能にも関与することが以前から指摘されている⁴⁸⁾。小脳の障害で臨床的な高次機能障害を呈する疾患として、小脳性認知情動症候群 (cerebellar cognitive affective syndrome : CCAS) があげられる。感情平板化や衝動性、児童的な行動や強迫的な行動が記載されている⁴⁹⁾。これらの症状は字義的には、まさに統合失調症にみられるそれであり、臨床的な相同性はありうるかもしれない。とくに出生後早期に小脳に障害を負った場合、半数近くが ASD 症状を呈するとの報告がある⁵⁰⁾。小脳虫部の形成異常を呈する Joubert 症候群の 25% は ASD 症状を呈する^{51,52)}。同様に高率に ASD を発症する結節性硬化症では、とくに小脳の異常と ASD 症状の相関が指摘されている^{53~55)}。結節性硬化症の原因遺伝子である *TSC1* を小脳プルキンエ細胞でノックアウトしたモデル動物は、小脳病態のみで ASD 症状が起こることが確認された⁵⁶⁾。自閉症患者でもプルキンエ細胞の脱落が確認されている^{57,58)}。前述の *RORα* は、自閉症の前頭葉や小脳で低下しており^{59,60)}、*RORα* は自閉症スペクトラムのリスク遺伝子である *NLGN1* や *NTRK2* の遺伝子発現を制御している^{61,62)}。

これらからは小脳病態が ASD 症状と密接にかかわることが示唆される。とくに幼少期から小脳に異常を呈することが ASD 症状と関連するようである⁶³⁾。統合失調症の人格変化は ASD 様になることも頻繁にみられることから、高次機能にかかわる小脳病態が、*RORα* や *ataxin* などによる共通の遺伝子変化によって進行性にみられるのかもしれない。同様に脊髄小脳失調症でも、気分障害や人格変化は優位に増加すると報告されており⁴⁷⁾、同様の考察が可能かもしれない。

V. 共通病態をターゲットにした治療の例 —ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase : HDAC) 阻害剤

グリア病態や共通遺伝子病態、とくに小脳病態について共通病態として取り上げたが、共通病態としての認識の重要性は一方には病態概念の把握であり、もう一方には治療戦略の共有である。もともと神経変性疾患研究で提唱されていた治療戦略が、神経発達障害研究、精神疾患研究に事例として HDAC 阻害剤がある⁶⁴⁾。HDAC 阻害剤は、転写を亢進するためにメチル化や DNA ダメージを共通病態とした疾患に使用することができると考えられる⁶⁵⁾。HDAC 阻害剤はもともと Huntington 病のモデル動物に対する治療薬として提唱された^{66,67)}。その要点は Huntington 痘における転写機能低下を補うことである。その後、Rubinstein-Taybi 症候群のモデルマウスでも HDAC 阻害剤

が認知機能を回復させる報告があり⁶⁸⁾、Alzheimer型認知症、Rett症候群、脆弱X症候群などでその有効性について検証されてきた⁶⁹⁾。われわれも、PQBP1異常による知的障害のモデル動物でも、転写・スプライシング異常による広範な転写産物異常を補完する目的でHDAC阻害剤を使用し、認知機能低下を改善できることを示してきた^{70,71)}。

統合失調症でも近年、HDAC阻害剤が統合失調症モデル動物の症状を改善できることが報告された⁷²⁾。実際、臨床的にはごく弱いHDAC阻害剤としての効果もあるバルプロ酸が統合失調症の治療に使用されてきた経緯がある。逆に、そのバルプロ酸をリチウムと併用することでHuntington病のモデルマウスの寿命が延びることが近年示されている⁷³⁾。

HDAC阻害薬は一例であるが、アストロサイト病態や小脳病態を改善させるアプローチは多様な疾患群に適応できるかもしれない。

V. 結 語

本稿では細胞レベルでの共通性としてアストロサイト病態を取り上げ、また疾患の比較的上流で共通する遺伝子が神経変性疾患・精神疾患・発達障害に共通する例として小脳病態を取り上げた。共通病態の理解は疾患理解を促進させる手段となり、また治療戦略について重要な示唆を与えると思われる。統合失調症においていえば、精神病状とならんで後天的に変化し進行する人格水準の低下が大きな問題であるが、神経発達障害や神経変性疾患の観点からみれば、新たな疾病理解と治療戦略が生まれるかもしれない。

文 献

- 1) Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T et al : Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergmann glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. *EMBO J* **29** : 2446–2460, 2010.
- 2) Tagawa K, Marubuchi S, Qi ML et al : The induction levels of heat shock protein 70 differentiate the vulnerabilities to mutant huntingtin among neuronal subtypes. *J Neurosci* **27** : 868–880, 2007.
- 3) Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC et al : Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nat Neurosci* **10** : 608–614, 2007.
- 4) Nagai M, Re DB, Nagata T et al : Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat Neurosci* **10** : 615–622, 2007.
- 5) Yamanaka K, Chun SJ, Boilée S et al : Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* **11** : 251–253, 2008.
- 6) Tong J, Huang C, Bi F et al : Expression of ALS-linked TDP-43 mutant in astrocytes causes non-cell-autonomous motor neuron death in rats. *EMBO J* **32** : 1917–1926, 2013.
- 7) Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI et al : Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* **38** : 73–84, 1995.
- 8) Shin JY, Fang ZH, Yu ZX et al : Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol* **171** : 1001–1012, 2005.
- 9) Faideau M, Kim J, Cormier K et al : In vivo expression of polyglutamine-expanded huntingtin by mouse striatal astrocytes impairs glutamate transport ; a correlation with Huntington's disease subjects. *Hum Mol Genet* **19** : 3053–3067, 2010.
- 10) Tong X, Ao Y, Faas GC et al : Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice. *Nat Neurosci* **17** : 694–703, 2014.
- 11) Custer SK, Garden GA, Gill N et al : Bergmann glia expression of polyglutamine-expanded ataxin-7 produces neurodegeneration by impairing glutamate transport. *Nat Neurosci* **9** : 1302–1311, 2006.
- 12) Shiwaku H, Yagishita S, Eishi Y et al : Bergmann glia are reduced in spinocerebellar ataxia type 1. *Neuroreport* **24** : 620–625, 2013.
- 13) Cvitanovic M : Decreased expression of glutamate transporter GLAST in bergmann glia is associated with the loss of Purkinje neurons in the spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* **14** : 8–11, 2015.
- 14) Ballas N, Liou DT, Grunseich C et al : Non-cell autonomous influence of MeCP2-deficient glia on neuronal dendritic morphology. *Nat Neurosci* **12** : 311–317, 2009.
- 15) Liou DT, Garg SK, Monaghan CE et al : A role for glia in the progression of Rett's syndrome. *Nature* **475** : 497–500, 2011.
- 16) Lappalainen R, Riikonen RS : High levels of cerebrospinal fluid glutamate in Rett syndrome. *Pediatr Neurol* **15** : 213–216, 1996.
- 17) Higashimori H, Morel L, Huth J et al : Astroglial FMRP-dependent translational down-regulation of mGluR5 underlies glutamate transporter GLT1 dysregulation in the fragile X mouse. *Hum Mol Genet* **22** : 2041–2054, 2013.
- 18) Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE et al : Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* **320** : 539–543, 2008.

- 19) Need AC, McEvoy JP, Gennarelli M et al : Exome sequencing followed by large-scale genotyping suggests a limited role for moderately rare risk factors of strong effect in schizophrenia. *Am J Hum Genet* **91** : 303–312, 2012.
- 20) Katsel P, Byne W, Roussos P et al : Astrocyte and glutamate markers in the superficial, deep, and white matter layers of the anterior cingulate gyrus in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **36** : 1171–1177, 2011.
- 21) Shan D, Lucas EK, Drummond JB et al : Abnormal expression of glutamate transporters in temporal lobe areas in elderly patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **144** : 1–8, 2013.
- 22) Williams MR, Hampton T, Pearce RK et al : Astrocyte decrease in the subgenual cingulate and callosal genu in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **263** : 41–52, 2013.
- 23) Webster MJ, O’Grady J, Kleinman JE et al : Glial fibrillary acidic protein mRNA levels in the cingulate cortex of individuals with depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience* **133** : 453–461, 2005.
- 24) Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V et al : Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. *Schizophr Res* **103** : 71–82, 2008.
- 25) Goudriaan A, de Leeuw C, Ripke S et al : Specific glial functions contribute to schizophrenia susceptibility. *Schizophr Bull* **40** : 925–935, 2014.
- 26) Bernstein HG, Steiner J, Guest PC et al : Glial cells as key players in schizophrenia pathology ; recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res* **161** : 4–18, 2015.
- 27) Karlsson RM, Tanaka K, Heilig M et al : Loss of glial glutamate and aspartate transporter (excitatory amino acid transporter 1) causes locomotor hyperactivity and exaggerated responses to psychotomimetics ; rescue by haloperidol and metabotropic glutamate 2/3 agonist. *Biol Psychiatry* **64** : 810–814, 2008.
- 28) Karlsson RM, Tanaka K, Saksida LM et al : Assessment of glutamate transporter GLAST (EAAT1)-deficient mice for phenotypes relevant to the negative and executive/cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **34** : 1578–1589, 2009.
- 29) Imafuku I, Waragai M, Takeuchi S et al : Polar amino acid-rich sequences bind to polyglutamine tracts. *Biochem Biophys Res Commun* **253** : 16–20, 1998.
- 30) Okazawa H, Rich T, Chang A et al : Interaction between mutant ataxin-1 and PQBP-1 affects transcription and cell death. *Neuron* **34** : 701–713, 2002.
- 31) Okazawa H : Polyglutamine diseases ; a transcription disorder? *Cell Mol Life Sci* **60** : 1427–1439, 2003.
- 32) Kalscheuer VM, Freude K, Musante L et al : Mutations in the polyglutamine binding protein 1 gene cause X-linked mental retardation. *Nat Genet* **35** : 313–315, 2003.
- 33) Ito H, Shiwaku H, Yoshida C et al : In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry* **20** : 459–471, 2015.
- 34) McCampbell A, Taylor JP, Taye AA et al : CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum Mol Genet* **9** : 2197–2202, 2000.
- 35) Giralt A, Puigdellívol M, Carretón O et al : Long-term memory deficits in Huntington’s disease are associated with reduced CBP histone acetylase activity. *Hum Mol Genet* **21** : 1203–1216, 2012.
- 36) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium : Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* **511** : 421–427, 2014.
- 37) Ripke S, Sanders AR, Kendler KS et al : Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* **43** : 969–976, 2011.
- 38) Collins AL, Kim Y, Bloom RJ et al : Transcriptional targets of the schizophrenia risk gene MIR137. *Transl Psychiatry* **4** : E404, 2014.
- 39) Devanna P, Vernes SC : A direct molecular link between the autism candidate gene ROR α and the schizophrenia candidate MIR137. *Sci Rep* **4** : 3994, 2014.
- 40) Jolly S, Journiac N, Vernet-der Garabedian B et al : ROR α , a key to the development and functioning of the brain. *Cerebellum* **11** : 451–452, 2012.
- 41) Serra HG, Duvick L, Zu T et al : ROR α -mediated Purkinje cell development determines disease severity in adult SCA1 mice. *Cell* **127** : 697–708, 2006.
- 42) Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA et al : An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia : evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry* **46** : 703–711, 1999.
- 43) Ho BC, Mola C, Andreasen NC : Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients : clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry* **55** : 1146–1153, 2004.
- 44) Rottnek M, Riggio S, Byne W et al : Schizophrenia in a patient with spinocerebellar atrophy 2 ; coincidence of two disorders or a neurodegenerative disease presenting with psychosis? *Am J Psychiatry* **165** : 964–967 2008.
- 45) Wexler E, Fogel BL : New-onset psychosis in a patient with spinocerebellar atrophy type 10. *Am*

- J Psychiatry **168** : 1339–1340, 2011.
- 46) Trikamji B, Singh P, Mishra S : Spinocerebellar ataxia-10 with paranoid schizophrenia. Ann Indian Acad Neurol **18** : 93–95, 2015.
 - 47) Leroi I, O’Hearn E, Marsh L et al : Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases : a comparison to Huntington’s disease. Am J Psychiatry **159** : 1306–1314, 2002.
 - 48) Ito M : Control of mental activities by internal models in the cerebellum. Nat Rev Neurosci **9** : 304–313, 2008.
 - 49) Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC : The neuropsychiatry of the cerebellum : insights from the clinic. Cerebellum **6** : 254–267, 2007.
 - 50) Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K : Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? Pediatrics **120** : 584–593, 2007.
 - 51) Ozonoff S, Williams BJ, Gale S et al : Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. J Child Neurol **14** : 636–641, 1999.
 - 52) Geschwind DH, Levitt P : Autism spectrum disorders : developmental disconnection syndromes. Curr Opin Neurobiol **17** : 103–111, 2007.
 - 53) Ertan G, Arulrajah S, Tekes A et al : Cerebellar abnormality in children and young adults with tuberous sclerosis complex : MR and diffusion weighted imaging findings. J Neuroradiol **37** : 231–248, 2010.
 - 54) Weber AM, Egelhoff JC, McKellop JM et al : Autism and the cerebellum : evidence from tuberous sclerosis. J Autism Dev Disord **30** : 511–517, 2000.
 - 55) Eluvathingal TJ, Behen ME, Chugani HT et al : Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex : neurobehavioral and neuroimaging correlates. J Child Neurol **21** : 846–851, 2006.
 - 56) Tsai PT, Hull C, Chu Y et al : Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. Nature **488** : 647–651, 2012.
 - 57) Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR et al : Neuropathological findings in autism. Brain **127** : 2572–2583, 2004.
 - 58) Becker EB, Stoodley CJ : Autism spectrum disorder and the cerebellum. Int Rev Neurobiol **113** : 1–34, 2013.
 - 59) Nguyen A, Rauch TA, Pfeifer GP et al : Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. FASEB J **24** : 3036–3051, 2010.
 - 60) Sarachana T, Hu VW : Genome-wide identification of transcriptional targets of RORA reveals direct regulation of multiple genes associated with autism spectrum disorder. Mol Autism **4** : 14, 2013.
 - 61) Ylisaukko-oja T, Rehnström K, Auranen M et al : Analysis of four neuregulin genes as candidates for autism. Eur J Hum Genet **13** : 1285–1292, 2005.
 - 62) Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF et al : Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. Genes Brain Behav **9** : 841–848, 2010.
 - 63) Wang SS, Kloth AD, Badura A : The cerebellum, sensitive periods, and autism. Neuron **83** : 518–532, 2014.
 - 64) Kazantsev AG, Thompson LM : Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders. Nat Rev Drug Discov **7** : 854–868, 2008.
 - 65) Shiwaku H, Okazawa H : Impaired DNA damage repair as a common feature of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Curr Mol Med **15** : 119–128, 2015.
 - 66) Steffan JS, Bodai L, Pallos J et al : Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila. Nature **413** : 739–743, 2001.
 - 67) Hockly E, Richon VM, Woodman B et al : Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington’s disease. Proc Natl Acad Sci U S A **100** : 2041–2046, 2003.
 - 68) Alarcón JM, Malleret G, Touzani K, et al : Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice : a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. Neuron **42** : 947–959, 2004.
 - 69) Gräff J, Kim D, Dobbin MM et al : Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. Physiol Rev **91** : 603–649, 2011.
 - 70) Ito H, Yoshimura N, Kurosawa M et al : Knockdown of PQBP1 impairs anxiety-related cognition in mouse. Hum Mol Genet **18** : 4239–4254, 2009.
 - 71) Tamura T, Horiuchi D, Chen YC et al : Drosophila PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. J Neurosci. **30** : 14091–14101, 2010.
 - 72) Kurita M, Holloway T, García-Bea A et al : HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. Nat Neurosci **15** : 1245–1254, 2012.
 - 73) Chiu CT, Liu G, Leeds P et al : Combined treatment with the mood stabilizers lithium and valproate produces multiple beneficial effects in transgenic mouse models of Huntington’s disease. Neuropsychopharmacology **36** : 2406–2421, 2011.

Pathological features common to neurodegenerative diseases, psychiatric diseases, and developmental disorders

Hiroki Shiwaku

Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Tokyo, Japan

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo, Japan

Summary

Although the symptomology and the age of onset in neurodegenerative diseases, psychiatric diseases and developmental disorders differ, these diseases share certain genetic features and cell biological changes. For example, pathophysiological changes in astrocytes and the cerebellum are common to spinocerebellar ataxia, schizophrenia, and autism spectrum disorder. The dysfunction of GLAST and GLT-1 in astrocytes and the dysfunction of RORalpha in the cerebellum might be common to these disorders. Elucidating the common pathology is vital for the understanding of diseases of nervous system and innovating therapeutic interventions.

Key words : spinocerebellar ataxia, schizophrenia, autism spectrum disorder, astrocytes, cerebellum

小腸転移による穿孔性腹膜炎で発症した肺多形癌の1例

中島康裕^{1,5)}, 奥野圭祐¹⁾, アディクリスナ・ラマ¹⁾, 岡本浩之¹⁾, 尾形朋之²⁾, 稲留征典³⁾, 谷畠英一⁴⁾, 宇田川勝¹⁾

JAとりで総合医療センター 外科¹⁾, 同 呼吸器科²⁾, 同 病理科³⁾, 同 検査科⁴⁾, 東京医科歯科大学 呼吸器外科⁵⁾

要旨: 肺癌の小腸転移手術例における長期生存例はまれである。われわれは、肺癌の小腸転移による穿孔性腹膜炎に対して手術を行い、術後16ヵ月以上の生存例を経験したので報告する。症例は65歳の男性で、下腹部痛を主訴に来院した。精査にて小腸腫瘍による穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術となった。空腸に認めた超鶏卵大の隆起性腫瘍と、その穿孔部を含む空腸部分切除術を施行した。病理学的に肺原発多形癌の小腸転移と診断された。腹腔内に転移病変は残存しており、原発巣の手術適応はないため、術後化学療法および腹腔内の残存転移病変に対する放射線療法を施行し、1年4ヵ月を経過した現在、残存腫瘍に縮小効果を認め、生存中である。小腸腫瘍を認めた際は、肺癌からの転移も念頭におき、原発巣の検索と適切な早期治療に努めるべきであると考えられた。

Key words: 肺癌, 多形癌, 小腸転移

I. はじめに

近年、肺癌患者数の増加と抗悪性腫瘍剤の開発に伴う同患者の生存期間の延長により、肺癌小腸転移の報告例が増加傾向にある¹⁾。しかし、小腸転移自体が遠隔転移であるため、転移巣切除は姑息手術であり、予後はきわめて不良である²⁾。われわれは肺癌の小腸転移による穿孔性腹膜炎に対して手術を施行し、その後の集学的治療により術後経過が良好であった症例を経験したので報告する。

II. 症例提示

【症例】65歳、男性。

主訴：下腹部痛。

既往歴：胃潰瘍（広汎胃切除術後）。

家族歴：特記すべきことはない。

嗜好歴：飲酒歴なし、喫煙歴40本/日×45年。

Brinkman index 1,800。

現病歴：2012年7月 突然の下腹部痛が出現し、悪寒・戦慄も伴ったため、当院を受診した。

連絡先：中島 康裕 midysland@gmail.com

入院時現症：血圧138/109mmHg、脈拍118回/分・整、体温37.9°C、腹部は平坦であるが、正中～左下腹部に軽度の筋性防御と压痛があり、腹部腫瘍は触知せず。

来院時血液検査所見：CRP 9.12mg/dl、白血球41530/ μ lと炎症反応の著明な上昇、ならびにHb 5.2g/dlと高度の貧血を認めた。腫瘍マーカーはCEA 9.7ng/ml、CA-125 55U/ml、SLX 69U/mlが高値であった。

画像所見：

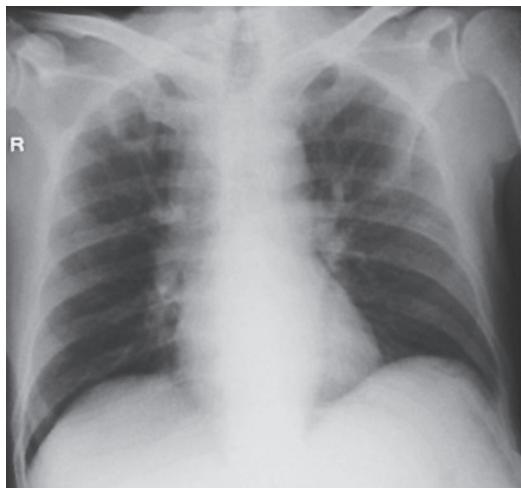
胸部X線像（図1a）：右上肺野に空洞を伴う約3cm大の腫瘍影を認めた。

胸部造影CT（図1b）：右上葉に空洞を伴い、一部胸膜に浸潤する34×28mm大の腫瘍陰影を認めた。

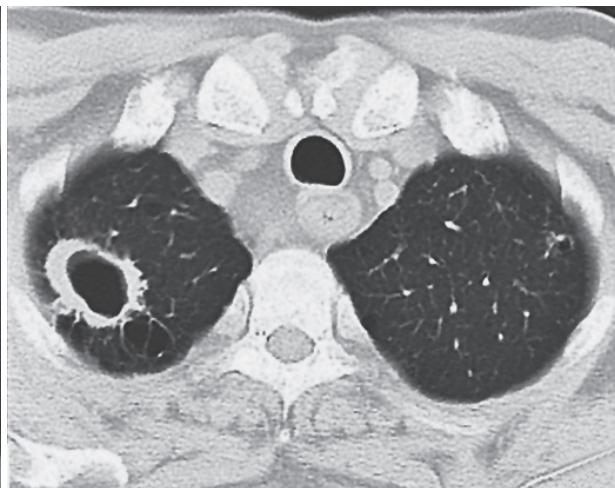
腹部造影CT（図2）：左下腹部に、比較的CT値の高い液体貯留と遊離ガスを伴う小腸の壁肥厚を認め、その近傍に最大35×33mmに腫大した腸間膜リンパ節を数個認めた。

以上の所見により、肺癌の小腸転移とそれに伴う穿孔性腹膜炎の診断で、緊急手術を施行した。

手術所見（図3）：腹腔内に腸液の貯留を認め、回盲部より3m30cmの空腸に、穿孔部位である深い潰瘍形成を伴う超鶏卵大腫瘍を認め、上腸間膜動脈根部には母指頭大に腫大したリンパ節を触知した。リンパ



a.



b.

図 1. 術前の胸部 X 線像および胸部造影 CT

a : 胸部 X 線像. 右上肺野に空洞を伴う約 3cm 大の腫瘍影を認める.

b : 胸部造影 CT. 右上葉に空洞を伴う 34×28mm 大の腫瘍陰影を認める.

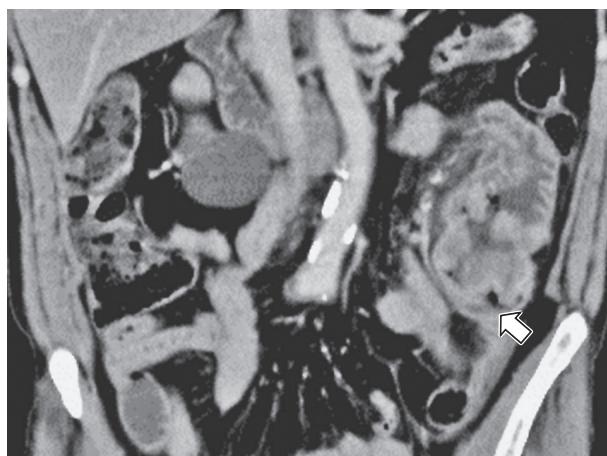


図 2. 術前の腹部造影 CT

左下腹部に液体貯留と遊離ガス（矢印）を伴う小腸の壁厚を認める.

節郭清操作は施行せず、腫瘍を含めた空腸部分切除術、および洗浄ドレナージ術のみを施行した。

摘出肉眼標本 (図 4a) : 空腸に $11.0 \times 5.0\text{cm}$ の全周性の隆起性腫瘍が認められ、中心に深い潰瘍形成はあるものの穿孔部は不明であった。

病理組織像 : 腫瘍塊のほとんどを類円形の大型の巨細胞が占め (図 4b), 一部紡錘形の肉腫様細胞が混在していた (図 4c). 免疫染色でビメンチンに陽性、パンケラチンにもごく一部で陽性となり、デスミン、ミオシン、S-100 などの肉腫への分化を示すマーカーには不染で、肺多形癌の紡錘形細胞に特徴的な所見であった³⁾.

術後経過 : 術後経過は良好で、第 22 病日に退院となった。退院後、肺原発巣の精査目的に気管支鏡検査を施行した。肺生検の結果、腫瘍細胞は大型の巨細胞の形態を呈し、高度核異型と多数の核分裂像を認め

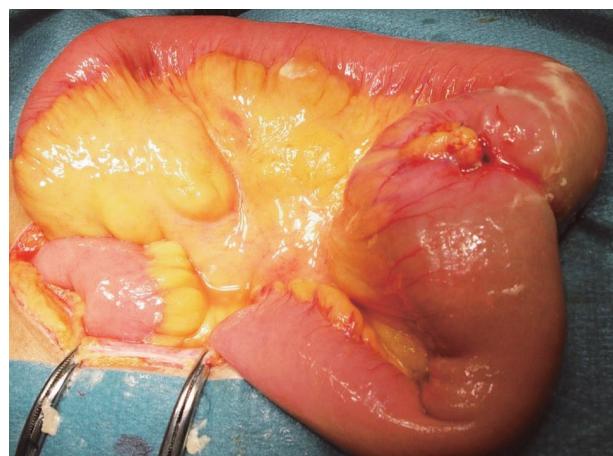


図 3. 術中所見

回盲部より $3m30\text{cm}$ の空腸に、穿孔部位である深い潰瘍形成を伴う超鶏卵大腫瘍を認める.

(図 4d), 小腸腫瘍と類似しており、肺多形癌の小腸転移と診断した。本例は腹腔内に転移病変が残存しており、原発巣の手術適応はないため、その後、化学療法 CDDP+VNR 療法を 3 クール 施行したが、CEA 21.0ng/ml と上昇し、腸間膜リンパ節の増大を認めた。このため化学療法を CBDCA+PTX に変更し、腸間膜リンパ節への放射線治療 (36Gy/12 回) を追加したところ、CEA の正常化と原発巣・転移リンパ節巣の縮小効果を認め (PR)，術後 1 年 4 ヶ月現在も生存中である。

III. 考 察

肺原発多形癌は、WHO 分類（第 3 版）における組織学的診断として、紡錘形細胞あるいは巨細胞成分を含む非小細胞肺癌あるいは紡錘形細胞と巨細胞成分の

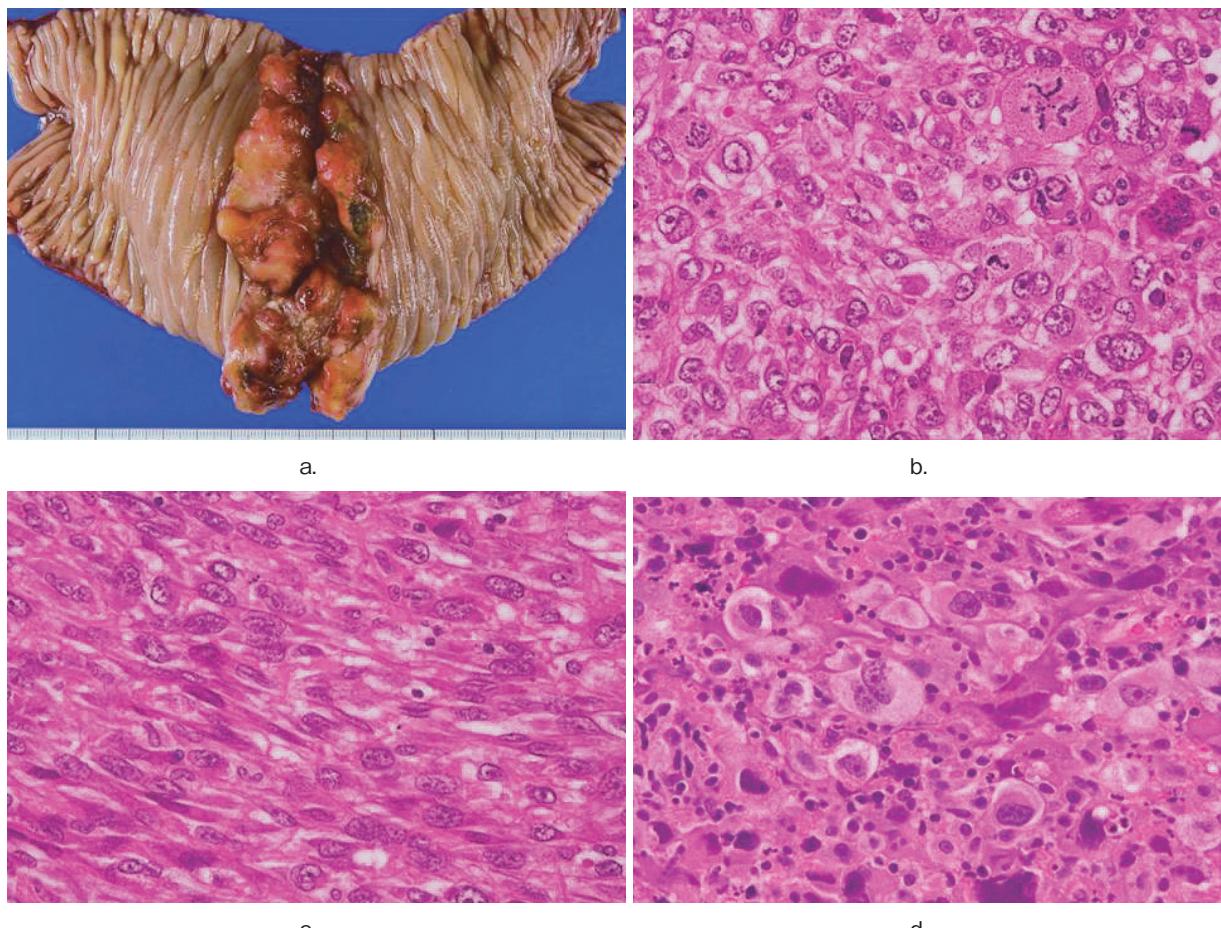


図4. 摘出肉眼標本とその病理組織像、および肺生検組織像

- a : 摘出肉眼標本の空腸には $11.0 \times 5.0\text{cm}$ の全周性の隆起性腫瘍が認められ、中心に深い潰瘍形成はあるものの穿孔部は不明である。
- b : 病理組織所見として腫瘍塊のほとんどは類円形の大型の巨細胞が占める。
- c : 一部、紡錘形の肉腫様細胞が混在している。
- d : 術後の肺生検における病理組織所見でも、腫瘍細胞は大型の巨細胞の形態を呈し、高度核異型と多数の核分裂像を認める。

小腸腫瘍と類似しており、肺多形癌の小腸転移として矛盾しない。

両者の成分のみからなる非小細胞肺癌とされ、紡錘形細胞あるいは巨細胞が腫瘍全体の少なくとも 10% 以上を占める必要があると定義されている。疫学的には肺癌全体の約 0.1~0.4% とまれな疾患で、平均好発年齢は 60~65 歳、男性の重喫煙者の右上葉または末梢肺野に発生し、空洞形成や胸壁浸潤が多いとされている。また、多形癌は急速に増大しながら周囲へ進展していくために、内部が壊死して空洞を形成し、さらに周囲臓器への浸潤をきたすといった病態が引き起こされるとされ、その予後は不良で、化学療法や放射線療法に抵抗性である⁴⁾。本例は組織学的定義に合致し、臨床背景において多くの点で合致する所見を認めた。

原発性肺癌の遠隔転移臓器は、対側肺、肝臓、骨、副腎、腎臓、大脳などで、小腸への転移は本邦の剖検例において 2.8⁶⁾~6.9%⁷⁾ とまれである。生前に発見される率は 0.4~0.5%⁶⁾ とさらに低いとされているが、

近年、その手術報告例は増加傾向にある。

一方、小腸腫瘍はその 2/3 が悪性とされ、原岡ら⁵⁾の剖検例の集計では、その悪性腫瘍のうち転移性腫瘍が 9 割以上を占めていた。小腸転移の原発巣は、胃や脾臓といった消化管悪性腫瘍の播種や直接浸潤が多いが、肺癌も約 1 割を占めて 3 番目に多く、鑑別疾患として重要である。

小腸転移による臨床症状は腸閉塞、穿孔、出血に大別され、脈管性に粘膜下層または筋層に転移初発巣を形成した腫瘍が、漿膜面へ増殖して潰瘍穿孔型となる機序、粘膜面へ増殖して潰瘍隆起型となって穿孔や出血を引き起こす機序が考えられている⁸⁾。転移経路として血行性と逆行性リンパ行性経路（縦隔-後腹膜-腸間膜）があるが、肺から血行性に転移する可能性が高いとされる⁹⁾。転移部位は近位空腸に多いとされているが、これは回腸には Peyer 板を

中心とした免疫組織が発達しており、癌が生着しがたいためとされている¹⁰⁾。本例でも病変は空腸にあり、粘膜面へ突出した隆起性病変は一部が潰瘍化して穿孔にいたった病理所見が認められた。肺癌小腸転移手術例の組織型は腺癌25%²⁾、扁平上皮癌33%²⁾、大細胞癌25%²⁾の三つが大部分を占め、肺癌全体で大細胞癌の割合が7%程度であることから、大細胞癌は小腸へ転移しやすいとする報告が多い。

肺癌小腸転移の開腹術後の予後は不良であり、術後平均生存期間が48日¹¹⁾という報告や、3カ月未満に63%、1年未満に88%が死亡する²⁾という報告もある。しかし、一部で長期生存例の報告も散見され、予後良好例の多くは、原発巣が手術可能で、開腹時に腹腔内リンパ節転移を認めないなどの要因があげられる²⁾。本例は予後良好例の特徴はもたず、組織型としても悪性度の高いものであったが、近年、多形癌に対する新規抗癌剤と放射線療法による有効例が注目されており、本例には効果的であったことが、予後の延長に寄与したと考えられた。

“肺多形癌”および“肺原発多形癌”を医学中央雑誌で検索して得た症例報告に本例を加えた99例（2004年2月～2014年1月）のうち、臨床的に術後化学療法が奏効したものは16例のみであった。多形癌に対して、CDDP+VNR療法、CBDCA+PTX療法などの非小細胞肺癌の化学療法に効果があるとされているが、放射線療法の同時併用⁴⁾、抗癌剤感受性試験(HDRA法)をもとに薬剤選択を行った化学療法¹²⁾、thymidylate synthase (TS)活性が化学放射線療法によって低下した後のS-1内服¹³⁾や、gefitinib、bevacizumabといった分子標的薬^{14,15)}が有効であったとする報告もあった。今後、さらなる症例の蓄積によって、多形癌における病理免疫組織学的および分子生物学的特徴が明らかになり、より正確な効果予測因子に基づいた治療が発展することを期待したい。

IV. 結語

終末期像ともいえる肺癌の小腸転移に対し、姑息的手術であっても、本例のように急性期を離脱した後は、集学的治療による予後の延長の可能性を考慮しながら

対応すべきであると考えられた。

文献

- 1) 飯塚敏郎、堤 謙二、木下義宏ほか：急性腹症にて発症した肺癌小腸転移4例。日消外会誌32:2586-2590, 1999.
- 2) 中川勝裕、安光 勉、古武彌宏丘ほか：肺癌小腸転移手術例—自験7例と本邦126例。肺癌36:319-324, 1996.
- 3) 廣島健三、高野浩昌、渋谷 潔ほか：肉腫様形態を含む肺腫瘍のスペクトラム。病理と臨21:512-517, 2003.
- 4) 奥田昌也、張 性洙、中野 淳ほか：肺原発多形癌に対する治療戦略についての検討。日呼外会誌22:736-740, 2008.
- 5) 原岡誠司、岩下明徳：転移性小腸腫瘍。Intestine15:157-166, 2011.
- 6) 森田豊彦：教室における最近17.5年間の肺癌剖検例—肺癌399例の臨床病理学的解析。癌の臨22:1323-1337, 1976.
- 7) 原田 徹、河上牧夫、氏田万寿夫ほか：原発性肺癌の臓器転移に関する解析(第二報)。慈恵医大誌121:223-240, 2006.
- 8) 高島茂樹、桐山正人、富田富士夫ほか：肺癌小腸転移の2例—本邦集計による考察。消外6:1887-1891, 1983.
- 9) 金澤暁太郎：転移性小腸腫瘍。外科47:1020-1024, 1985.
- 10) 後町杏子、磯部和順、坂口真之ほか：急性腹症を契機に診断した肺癌回腸転移の2例。肺癌50:21-26, 2010.
- 11) 長島康洋、岡本浩明、成田裕介ほか：肺癌の小腸転移から消化管穿孔に至った2自験例と国内で報告された48例の文献的考察。日呼吸会誌45:430-435, 2007.
- 12) 川野亮司、日野春秋、星野竜広ほか：肺多形癌切除7例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について。肺癌48:106-111, 2008.
- 13) 藤本 源、古橋直樹、安達勝利ほか：化学放射線治療後S-1投与が奏功した口蓋扁桃転移を有する肺多形癌の1例。肺癌53:771-777, 2013.
- 14) 千野 遥、平野 聰、市川晶博ほか：Carboplatin+paclitaxel+bevacizumab併用化学療法が奏効したAIDS合併肺多形癌の1例。肺癌53:121-126, 2013.
- 15) 渡辺香奈、石田 卓、福原敦朗ほか：上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異が認められた肺多形癌の1例。癌と化療35:1595-1597, 2008.

A case of perforative peritonitis due to small bowel metastasis from pleomorphic carcinoma of the lung

Yasuhiro Nakashima^{1,5)}, Keisuke Okuno¹⁾, Rama Adikrisna¹⁾, Hiroyuki Okamoto¹⁾, Tomoyuki Ogata²⁾, Masanori Inadome³⁾, Eiichi Yabata⁴⁾, Masaru Udagawa¹⁾

Department of Surgery, JA Toride Medical Center¹⁾

Department of Respiratory Medicine²⁾, JA Toride Medical Center

Department of Pathology, JA Toride Medical Center³⁾

Clinical Laboratory, JA Toride Medical Center⁴⁾

Department of Respiratory Surgery, Tokyo Medical and Dental University⁵⁾

Summary

In surgical cases of metastasis to the small intestine from lung cancer, long-term survival cases are rare. We report a clinical case of a 65-year-old man with survival of more than 16 months after surgical treatment of perforative peritonitis due to small intestinal metastasis from lung cancer. The patient presenting with acute abdomen underwent an emergency operation in the diagnosis of perforation peritonitis due to small intestinal tumor. Surgical findings showed a mass of 10cm size in the jejunum included the perforated section, and partial resection of the jejunum was performed. The histological examination revealed a small intestinal metastasis of pleomorphic carcinoma. Because there were residual tumors in the abdomen and primary lung tumor was unresectable, the patient received a chemotherapy and abdominal radiotherapy postoperatively. It was possible to reduce the tumor and he is doing well 16 months after his surgical treatment. This case report showed that small-bowel tumor should be considered in the differential diagnosis of the metastases transition from lung cancer as one of the possibilities, we should find the primary lesion and start appropriate early treatment.

Key words : lung cancer, pleomorphic carcinoma, metastasis to small bowel

1年間のamphetamine類の使用が疑われ、 11年にわたって再燃を繰り返した精神病の1例

布施 泰子 茨城大学保健管理センター

要旨：Amphetamine類の使用により、幻覚・妄想などの精神症状が出現することがあり、再使用なしに再燃することがある。国内では、このような症例が覚醒剤精神病として報告されている。一方、欧米では、amphetamine類を含む精神作用物質使用による精神障害の症状は、物質の使用中または使用直後に起こり、使用を中止すれば、短期間で消失するとされている。すなわち、概念に隔たりがある。約1年間amphetamine類を使用し、再使用なしに、非特異的ストレスにより、幻覚・妄想などの精神病症状の再燃を11年間繰り返した症例を経験した。陰性症状や認知機能の障害はなく、疎通性が良好であり、統合失調症とは異なり、覚醒剤精神病と診断された。精神病症状の再燃の機序は、脆弱性-ストレスモデルや逆耐性現象によって説明される。本例では、大学生時のamphetamine類乱用が、その後の人生に長い間影響を与えた。

Key words :amphetamine類、乱用、覚醒剤精神病、再燃、大学生

I. はじめに

Amphetamine, methamphetamine（以下、amphetamine類）の使用によって幻覚・妄想などの精神症状が出現することはあることは以前から知られている。Amphetamine類の使用を中止することによって、その症状は比較的すみやかに消失することが多い。しかし、使用中止後も長期にわたって症状が遷延することがあること、再使用がなくてもしばしば精神病症状が再燃することも知られており、国内ではこれは覚醒剤精神病の遷延、自然再燃例として報告されている^{1~4)}。一方、欧米では、遷延例や自然再燃例を覚醒剤精神病（amphetamine-induce psychosis）とは診断しない傾向がある^{5,6)}。ICD-10⁷⁾やDSM-IV⁸⁾、DSM-5⁹⁾では、amphetamine類などの精神作用物質使用による精神病性障害の症状は、物質の使用中または使用直後に起こり、物質の摂取を中止すれば、短期間で消失すると記載されている。これは、国内の覚醒剤精神病の概念とは隔たりがある。

大学生のときに友人に誘われたのをきっかけに約1

年間覚醒剤を使用し、その後は薬物乱用歴がないにもかかわらず、11年間にわたって幻覚妄想状態となったり、被害関係念慮が出現したり、情動不安定となったりすることを繰り返した症例を経験した。病像が統合失調症とは異なり、覚醒剤精神病と診断された。経過を報告し、考察を加える。

また、主治医として10年以上にわたって治療にあたり、とくに、それまで非行歴も犯罪歴もない大学生が気軽に覚醒剤という違法薬物に手を染め、その結果どれほど大きな影響を受けるのかということを改めて痛感した。なお、報告にあたって個人情報が特定できないように、症例の本質を損なわない範囲で一部内容を改変した。

II. 症例提示

初診時22歳、女性、大学生。本人および家族によると、患者は大学の友人に誘われて、X-4~X-3年にかけての約1年間にわたって、amphetamine類を継続的に使用していた。X-3年9月に幻覚妄想状態となり、両親に伴われてB病院を受診し、入院となった。このとき、患者はamphetamine類を使用していたことを認めた。また、患者には発育歴において特

連絡先：布施 泰子

yasuko.fuse.uhc@vc.ibaraki.ac.jp

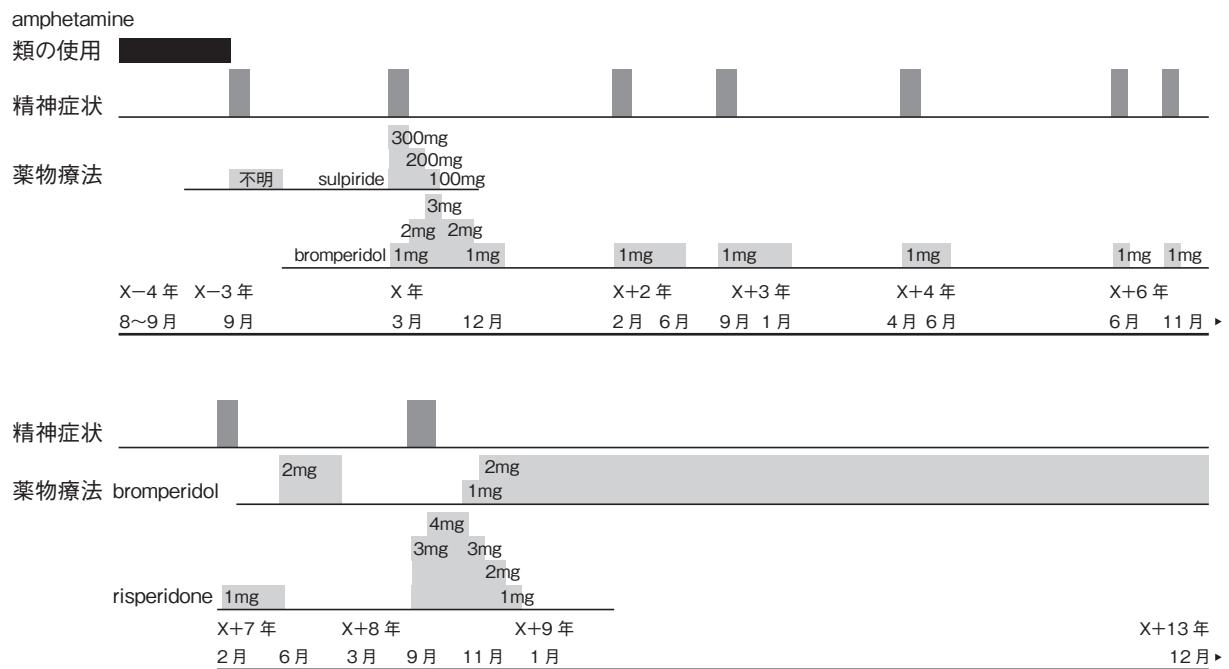


図 1. Amphetamine 類の使用時期、幻覚・妄想・被害関係念慮の出現時期、投与された抗精神病薬

記すべき異常はなく、精神疾患の既往歴も家族歴もなかった。約半月後に退院し、その後は薬物療法を含む通院治療を続けた。X-1年には治療終了となった。

X年3月、両親同伴でA診療所を受診した。A診療所では、問診で患者のamphetamine類使用歴を確認したが、使用方法・使用量については聴取しなかった。患者は「あのとき××にいた人が、いるわけがないのに家にいた」などと幻視を訴えた。また、「外に出ると周りの人が変な目でみている。自分のうわさをしている」といった妄想も認められた。不安を訴え、落ち着きがなく、言動にはまとまりを欠いた。睡眠障害、体重減少も認められた。幻覚や妄想の出現したきっかけとなったと考えられるストレス要因は確認できなかった。

Sulpiride, bromperidol, clotiazepam, flunitrazepamの投与が開始された。症状は1ヵ月程度で消退したが、しばらく治療を継続する方針となった。薬物は漸減し、X+1年12月に治療終了となった。

X+2～X+4年の間、計3回、被害関係念慮が出現したり、情動不安定となったりすることがあり、A診療所を受診していた。うち2回は、アルバイトを始めたことと、それに伴う睡眠不足がきっかけで、後の1回は、とくにきっかけとなるようなストレス要因は聴取されなかった。そのつど、bromperidolと睡眠薬が投与された。症状はすみやかに消退し、3～5ヵ月程度薬物療法が継続され、治療終了となっている。ときどきアルバイトをしていたが、長続きしなかった。

X+6～X+7年にも同様のエピソードがあり、被害

関係念慮が出現したり、情動不安定となったりすることがあり、A診療所で治療が行われた。X+6年はダイエットがストレス要因となった可能性があり、X+7年は、昔の仲間がamphetamine類の使用をやめていなかつたことを聞いたのがストレス要因となった可能性がある。治療を終了した後に症状が再燃することを繰り返したので、X+5年からは、治療終了とせず、少量のrisperidoneないしはbromperidolの投与が続けられた。しかし、X+8年3月に治療は中断となった。

X+8年9月、患者は海外旅行中に幻覚妄想状態となり、現地のC病院に入院し、その後日本国内のD病院に転入院となった。退院後は本人および家族の希望でA診療所に転院となった。A診療所受診時には、幻覚妄想はすでに認めなかった。Risperidone、後にbromperidolと睡眠薬が投与された。X+10年からはアルバイトを始め、長期にわたって続けることができた。職場での人間関係は良好とのことであった。X+13年の時点でbromperidolの投与は継続されており、幻覚妄想は認められなかった。被害関係念慮が出現したり、情動不安定となったりすることもなかった。また、疎通性は良好であった。無気力、無関心、感情鈍麻、自発性の減少など、統合失調症でみられる陰性症状は認められなかった。認知機能の障害も認められなかった。

本例のamphetamine類使用、幻覚・妄想・被害関係念慮の出現時期、投与された抗精神病薬について図1に示した。最初の幻覚妄想状態の後、本人はam-

phetamine 類をまったく使用していないと陳述している。また、ほかの違法薬物の使用も否定している。しかし尿検査などは行っておらず、客観的な指標はない。

III. 考 察

1. 診 断

本例では、幻覚妄想や被害関係念慮が繰り返し出現したことや、発症年齢から、統合失調症との鑑別診断が問題となる。本例の場合、精神症状は amphetamine 類の使用後に出現し、それ以前には出現していない。また、精神障害の家族歴もなかった。覚醒剤精神病と統合失調症は、陽性症状では鑑別が困難で、陰性症状や認知機能障害の有無¹⁰⁾、対人接触の面での親和性、疎通性の良否^{11,12)} が鑑別点となると報告されている。本例では、X+13 年の時点で陰性症状や認知機能障害を認めず、対人接触や疎通性が良好であった。さらに、本例では、amphetamine 類の使用開始から約 1 年経過してから精神症状が出現している。統合失調症患者は amphetamine 類に対する感受性が高く¹³⁾、統合失調症の誘発であれば、使用開始からより早い時期に症状が出現していたと考えられる。感情障害の診断基準を満たす症状は認められず、また一過性ではなかったため、統合失調感情障害や急性一過性精神病性障害も否定的される。これらを根拠に、覚醒剤精神病と診断した。

2. 精神症状の再燃の機序

本例の精神症状の再燃の機序は、脆弱性-ストレスモデルや逆耐性現象によって説明することができる。脆弱性-ストレスモデルとは、個体がもつ脆弱性と、それに働く外部からのストレスの相互作用により、精神疾患が発現するというモデルである^{14~16)}。逆耐性現象とは、ドパミン作動薬の投与により、長期的にドパミン作動薬やストレスに対する感受性が高まる現象である^{17,18)}。本例では、1 年間にわたる amphetamine 類の摂取により、逆耐性現象が起り、脆弱性が形成された。このため、amphetamine 類を再摂取することがなくても、非特異的な刺激により、症状が容易に再燃したと考えられる。

覚醒剤精神病が amphetamine 類の摂取なしに再燃した例としては、これまでに、インターフェロンの投与¹⁹⁾、飲酒²⁰⁾、心因や状況因^{2,21)} などについて報告されている。本例では、精神症状が再燃したきっかけは明らかではない場合もあったが、アルバイト、不眠、ダイエットなど、きっかけとなった可能性のあるストレスが聴取された場合もあった。X+8 年 9 月の再燃

については、海外旅行という非日常的なストレス下におかれたことが誘因であったと考えられる。

3. 適切な教育の必要性

本例は、大学生のとき約 1 年間覚醒剤を乱用したが、その後は覚醒剤のみならず、違法薬物の乱用歴はなかった。にもかかわらず、患者は何度も幻覚妄想状態となっている。安定した就労が遅れるなど、社会的機能の損なわれた期間も長かった。大学生のときの覚醒剤乱用が、その後の人生に長い間影響を与え続けたといえる。

わが国では、覚醒剤乱用者の検挙件数は減少傾向にあるとはいえ、覚醒剤事犯者として、年間 1 万人以上が検挙されている。また、ほかの薬物についてみてみると、大麻事犯に若年層が多いという事実がある²²⁾。さらに、ここ数年で急激に乱用者が増えつつある危険ドラッグは、誰にでも簡単に入手できるうえに、取り締まりがむずかしいことなども大きな問題である^{23,24)}。茨城大学では、学生の違法薬物に対する意識などの調査が行われたが、これによれば、薬物乱用がどんな危険をもたらすかについて、その知識は十分とはいえない、また、薬物使用を誘われたときの対応の心構えも十分とはいえない状況であった²⁵⁾。薬物に関する教育の充実は、将来ある若者を守るうえで重要な課題であると考える。

文 献

- 1) 佐藤光源、伊藤千裕、豊田 洋ほか：覚醒剤による遅発性精神病—疾患概念と成因研究の現状。精神医学 38 : 796-805, 1996.
- 2) Yui K, Ikemoto S, Ishiguro T et al : Studies of amphetamine or methamphetamine psychosis in Japan ; relation of methamphetamine psychosis to schizophrenia. Ann NY Acad Sci 914 : 1-12, 2000.
- 3) Ujike H, Sato M : Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. Ann NY Acad Sci 1025 : 279-287, 2004.
- 4) Akiyama K : Longitudinal clinical course following pharmacological treatment of methamphetamine psychosis which persists after long-term abstinence. Ann NY Acad Sci 1074 : 125-134, 2006.
- 5) Bramness JG, Gundersen ØH, Guterstam J et al : Amphetamine-induced psychosis ; a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? BMC Psychiatry 12 : 221, 2012.
- 6) Grant KM, Le Van TD, Wells SM et al : Methamphetamine-associated psychosis. J Neuroimmune Pharmacol 7 : 113-139, 2012.

- 7) 融 道男, 中根允文, 小見山実, ほか (監訳) : ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン, 新訂版, 医学書院, 東京, p. 90-91, 2005.
- 8) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸 (監訳) : DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き, 新訂版, 医学書院, 東京, p. 133, 2003.
- 9) 高橋三郎, 大野 裕 (監訳) : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, p. 109-113, 2014.
- 10) 富山學人 : 覚醒剤精神病の臨床精神病理学的研究—陰性症状評価尺度による精神分裂病との比較. 千葉医学 63 : 163-177, 1987.
- 11) 和田 清 : 依存性薬物と乱用・依存・中毒—時代の狭間を見つめて, 星和書店, 東京, p90-102, 2000.
- 12) 小沼杏坪 : アンフェタミン依存症とアンフェタミン精神病. 臨精医 15 : 1157-1162, 1986.
- 13) Lieberman JA, Kane JM, Alvir J : Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 91 : 415-433, 1987.
- 14) Zubin J, Magaziner J, Steinhauer SR : The metamorphosis of schizophrenia ; from chronicity to vulnerability. Psychol Med 13 : 551-571, 1983.
- 15) Goldstein MJ : Psychosocial issues. Schizophr Bull 13 : 157-171, 1987.
- 16) 村上純一, 山田尚登 : 気分障害発症の状況因—ストレス脆弱性モデル. 精神 1 : 444-448, 2002.
- 17) Fujiwara Y, Kazahaya Y, Nakashima M et al : Behavioral sensitization to methamphetamine in the rat ; an ontogenetic study. Psychopharmacology (Berl) 91 : 316-319, 1987.
- 18) 西川 徹 : 脳の発達障害としての統合失調症. 日薬理誌 128 : 13-18, 2006.
- 19) 西川 隆, 徳永博正, 松本圭子ほか : インターフェロンによる覚醒剤精神病の再燃現象. 臨精医 28 : 1277-1283, 1999.
- 20) Sato M : A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. Ann NY Acad Sci 654 : 160-170, 1992.
- 21) 小山 司 : 覚醒剤精神病と精神分裂病. 精神医 32 : 629-635, 1990.
- 22) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 : 薬物乱用の現状と対策 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/pamphlet_04.pdf> 2014.
- 23) 和田 清, 舟田正彦, 松本俊彦ほか : わが国の薬物乱用・依存の最近の動向—特に「脱法ドラッグ」問題について. 臨精医 42 : 1069-1078, 2013.
- 24) Yasuko Fuse-Nagase, Happei Miyakawa : The attitude of Japanese university students toward illegal drugs and current characteristics of Japanese drug abuse and addiction. J Addict Med Ther 2 : 1009, 2014.
- 25) 中野智美, 竹下誠一郎, 斎藤ふくみほか : 大学生における大麻などの違法薬物に対する意識に関する研究. 学校保健研 54 : 218-226, 2012.

Psychosis repeatedly relapsed for 11 years after a suspected history of one-year amphetamines use

Yasuko Fuse-Nagase

University Health Center, Ibaraki University

Summary

It is known that amphetamines may induce psychotic symptoms as to hallucinations and delusions, and psychotic symptoms could relapse with non-specific stimuli after quitting use of amphetamines. In Japan, those cases with natural relapse have been reported as amphetamines psychoses. However, according to diagnostic criteria in Western countries, symptoms of substance-induced psychoses including amphetamines-induced psychosis develop during or shortly after the use of the substance, and of brief duration, and resolve as substance levels diminish. The author presents the case of a woman with a history of amphetamines use who continuously experienced psychotic symptoms over a period of 11 years. She had abused amphetamines for approximately 1 year. She did not have negative symptoms or cognitive impairment and she maintained good contact. She was diagnosed with amphetamines-induced psychosis, but not with schizophrenia. The relapse of her psychotic symptoms can be explained by vulnerability/stress model and sensitization. Her amphetamines abuse when she was a university student disturbed her social life a lot for a long time.

Key words : amphetamines, abuse, amphetamine-induced psychosis, relapse, university student

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.158~176

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、そのような経験が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、多種多様な疾病的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。

「お茶の水医学雑誌」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、病気の進行につい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誌面を借りて御礼申し上げます。

「お茶の水医学雑誌」編集長 江石義信

症例 No.158 悪性胸膜中皮腫の術後 1 年で腹膜播種を指摘され、癌性腹膜炎で死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器外科

【概要】建設業従事者（30年）。1年前に、胸水貯留により発見された右悪性胸膜中皮腫を手術している。術後、化学療法、強度変調放射線療法を施行された。1ヵ月前に腹水を自覚、腹部CT、腹水細胞診で悪性胸膜中皮腫の腹膜播種と診断された。腹水コントロールを行っていたが、徐々に状態が悪化し死亡した。剖検では悪性胸膜中皮腫の局所再発、左肺への転移、多数の播種巣（腹膜、心臓、縦隔）、多量の血性腹水を認めた。死因は癌性腹膜炎によるものと考えられた。

【症例】60歳代、男性。

主訴：腹部膨満感。

【臨床経過】

アスベスト曝露歴のある患者。

1年前：胸水貯留を契機に右悪性胸膜中皮腫と診断され、右胸膜肺全摘出術を受けた（pT2N1）。

術後：化学療法4コース、放射線療法を受けていた。

死亡1ヵ月前：腹水自覚、CTで胸腔内の再発が疑われ（図1）、多量腹水、腹膜播種（図2）を指摘された。

3週間前：腹水が増加し入院となった。腹水濾過濃縮再静注療法を施行した。翌日DICを発症。徐々に状態悪化し、死亡した。

【検索希望事項】

腹膜播種巣の病理学的評価、臓器障害の有無、程度、他の転移巣や局所再発の有無。

【剖検診断】

1. 右悪性胸膜中皮腫の再発（局所、左肺、多数の播種）、癌性腹膜炎。
2. 慢性肝炎。
3. 左副腎褐色細胞腫。

【剖検所見】

A. 右悪性胸膜中皮腫の術後再発（局所再発、播種、肺転移）、癌性腹膜炎

1. 原発巣の所見

- 1) 手術標本（右胸膜肺全摘出）：diffuse malignant mesothelioma of the right pleura, pT2N1. epithelioidな成分を主体にsarcomatoidな成分が混在する（biphasic）[図3, 4]。肺実質、壁側脂肪組織への浸潤がある。
- 2) 剖検所見：右胸腔内にはフィブリンが充満し、胸壁にはブラークが広く認められる。肉眼的に明らかではなかったが、顕微鏡的には多角形～やや紡錘形がかった腫瘍細胞の増殖を認める。悪性胸膜中皮腫の局所再発と考える。

2. 転移巣、播種巣の所見

- 1) 血行性転移：左肺上葉（2個）、左下葉（1個）に4mm大までの転移巣を認める。
- 2) リンパ行性転移：明らかなものは認められない。
- 3) 播種：心臓、大動脈周囲には8mm大までの播種巣がある。心外膜（図6）や左心室後壁筋層（2mm）へ浸潤している。
腹膜播種、癌性腹膜炎（図5）：腹水は血性で5.4L。大網や腸間膜には数mm～1.0cm大までの癒合傾向のある黄白色結節が多発し、出血を伴っている。腹腔内～Douglas窩まで臓器や腹膜の表面にはフィブリンが付着している。

B. 慢性肝炎（1,055g）

うっ血がやや目立つ。門脈域には中等度の線維性拡大と軽度のリンパ球浸潤を認める。P-P間の線維化により一部は結節化している。慢性肝炎（HCV+）の所見があり、犬山分類F3A1に相当する。

C. 左副腎褐色細胞腫

1.5cm大の茶褐色腫瘍。大型で泡沫状の豊富な胞体をもつ腫瘍細胞が増殖する。免疫染色ではCD56（+）、synaptophysin（+）、AE1/3（-）、Ki-67陽性率は0.5%、褐色細胞腫の所見。

【病理所見まとめ】

1. 腹膜播種巣の病理学的評価：播種巣は悪性胸膜中皮腫であり、viableな状態であった。播種による高度の腹膜炎が認められ、これにより死にいたったと考えられた。
2. 臓器障害の有無、程度：心臓にわずかに浸潤しているが心機能に大きな影響があったとは考えにくい。死の直前には血圧低下があり、それに伴う臓器障害（腎、肝臓）はあったと推察されるが、DICによる明らかな臓器障害は認められなかった。
3. 他の転移巣や局所再発の有無：右胸腔内に局所再発を認めた。また左肺への血行性転移、腹膜、心臓、および大動脈への播種が認められた。

臨床画像

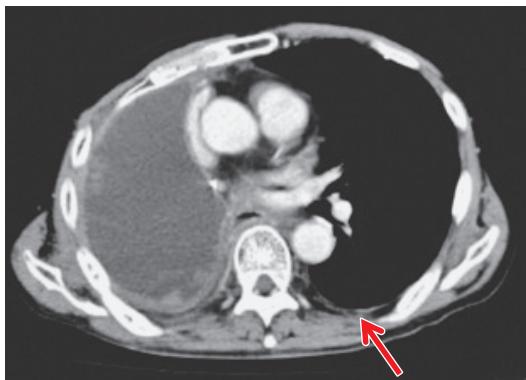


図 1. 胸部 CT. 右胸腔背側に病変残存が疑われる(矢印).

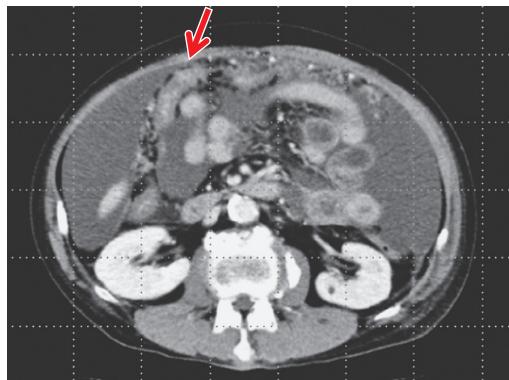


図 2. 腹部 CT. 多量の腹水と腹膜播種を認める(矢印).

病理画像

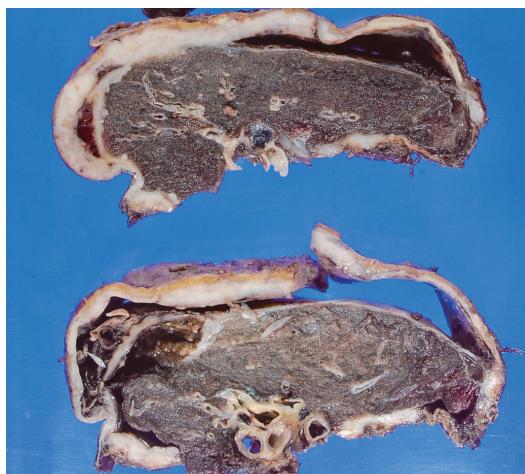


図 3. 摘出肉眼標本 (1). 手術検体の剖面. 胸膜はびまん性に白色調に肥厚する.

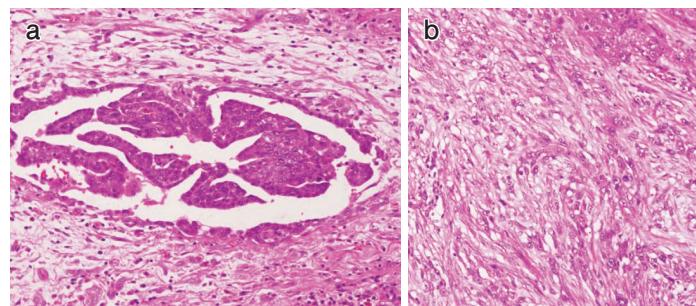


図 4. 病理組織像 (1). 胸膜中皮腫手術検体 (HE 染色). 乳頭状構造を形成する上皮様成分 (a) を主体に紡錘形細胞が網状に増殖する肉腫様成分 (b) を少量認める.



図 5. 摘出肉眼標本 (2). 多量の血性腹水と多数の腹膜播種 (矢印)



図 6. 摘出肉眼標本 (3). 心外膜の播種巣 (矢印).

症例 No.159 くも膜下出血・水頭症術後、急性骨髓性白血病を発症し死亡した症例 (局所解剖)

剖検依頼科：血管内治療科、脳神経外科

【概要】 頭痛を初発症状とし、意識障害の悪化により約1週間の急速な経過で死亡した1例である。くも膜下出血（右椎骨解離性動脈瘤）にて動脈コイル塞栓術を施行、正常圧水頭症に対し脳室腹腔シャント術（左）が施行されており、外来フォロー中であった。剖検による検索で、白血病細胞の著明な脳浸潤が認められた。また腫瘍浸潤による脳幹出血がみられ、そのため脳幹組織の圧排・挫滅が生じ、呼吸不全をきたし死にいたったと考えられた。

【症例】 51歳、男性。

主訴：頭痛、体調不良。

家族歴：悪性リンパ腫（娘）；詳細不明。

既往歴：くも膜下出血（右椎骨動脈解離）、正常圧水頭症。

生活歴：喫煙歴（10本/日、18~42歳）、飲酒は機会飲酒、アレルギー歴、輸血歴はない。

【臨床経過】

入院8日前：ときどき頭痛、視覚障害（羞明）を訴える。

4日前：仰臥位で頭痛、起立位でふらつく。CTでは脳室縮小、出血はない。低髄圧による頭痛と判断した。

入院当日：救急外来の待合室で受付せずに待つ（17:00ごろ～）。意識障害が出現し（20:40）、CT、MRIにより右中脳背側に出血（脳幹出血）を認める（図2）。採血データでは、WBC（40万弱）、貧血、血小板減、凝固異常から白血病と診断した。

入院後1日：心停止、死亡。

【検索希望事項】

右椎骨解離性動脈瘤の治療効果、死因確定（脳幹出血のみでは説明不可）、急性白血病の進展範囲評価。

【剖検診断】

1. 急性骨髓性白血病。
2. 脳幹出血・多発脳出血（白血病細胞浸潤による）。
3. くも膜下出血（右椎骨解離性動脈瘤）術後・左陳旧性椎骨動脈解離。
4. 正常圧水頭症 V-P シャント術後。

【剖検所見】 脳重量（1,650 g）、脳下垂体（0.54 g）：脳重量は増加している。脳表に著変はない（図3）。

A. 急性骨髓性白血病

1. くも膜下に滲出した血液 [Smear 標本（図4）]：N/C 比が高く、核に纖細なクロマチンをもつ大型の芽球が多く観察される。胞体は淡青色で、Azur 顆粒は認められない。形質細胞に分化傾向はない。赤芽球様細胞、核の切れ込みや不完全な分葉状核がある。分化傾向のない急性白血病の所見である。
2. 頭蓋内領域の骨髄組織（免疫組織化学的所見）：CD13（-）であったが、急性骨髓性白血病として矛盾ない。そのほか、CD33（+）、HLA-DR（+）、KP-1（+）、LeuM1（+、一部）、CD34（-）、c-kit（-）、Ki-67：固定が良好な部位で約60~70%が陽性を示す。

B. 脳幹出血・多発脳出血（白血病細胞浸潤による）

1. 中脳-橋-延髄にかけて中脳水道内および第四脳室近傍にまで及ぶ凝血塊を認め、脳実質は大きく圧迫される。
2. 脳実質内の血管のいたる部位に白血病細胞が充満し、軽度の虚血性変化が認められる。白血病細胞浸潤像が散見される。（図5a-d）。脳幹部は、凝血塊の圧迫により組織破壊をきたす。脊髄の側索には脱髓変性を認める（図6）。

C. くも膜下出血（右椎骨解離性動脈瘤）術後・左陳旧性椎骨動脈解離

コイルが設置された部分には、内部に構築の不明瞭な貯留物があり、外膜の外側に線維性肥厚を認めるが、解離性動脈瘤の破裂に伴う変化かコイル設置に伴う変化の判別は困難である。対側の左椎骨動脈に陳旧性動脈解離があり（約20mm長）[図7-1]、コイル設置の際の脳血管造影にて左椎骨動脈に窓形成が確認されていた（図1）。

脳底動脈の左右椎骨動脈分岐部では、右の椎骨動脈にのみ動脈解離を認める（図7b）。

D. 正常圧水頭症 V-P シャント術後：左右の前頭骨に径1.3cm 大の骨欠損が確認される。左の頭蓋内に、V-P シャント術で設置されたシリコンチューブを確認する（図8）。

【病理所見まとめ】

1. 死亡前日の採血データから白血病を発症していたと推測されており、剖検にて脳実質内の血管のいたる部位に白血病細胞が充満していた。剖検時の骨髄組織および末梢血の細胞形態像に加えて、免疫組織学的検索結果から急性骨髓性白血病と考えられる。しかし、詳細なサブタイプについては遺伝子検索やフローサイトメトリーなどの情報がなく、確定は困難である。
2. 脳幹部には著しい出血が認められ、それにより脱髓を主体とする著明な組織破壊像が認められた。この脳幹出血に伴う脳幹組織の圧迫・挫滅により、呼吸不全をきたし死にいたったと考えられる。
3. コイル塞栓が設置された部分の内部および血管外膜にみられる変化は、解離性動脈瘤の破裂に伴う変化かコイル設置に伴う変化か判別がむずかしい。対側の左椎骨動脈の陳旧性動脈解離の形成時期および形成因子については、血管奇形の可能性も考えられ、詳細の確定にいたらない。
4. 脳以外で特筆すべき既往はなかったと思われるが、脳のみの局所解剖であり、他臓器の病理学的検索を施行していないため詳細は不明である。

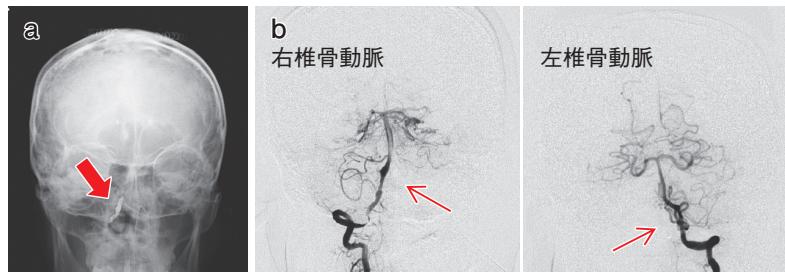


図1. 動脈コイル塞栓術. a. 動脈コイル塞栓術施行使用コイル. Bare, Hydrocoil (矢印). b. 動脈コイル塞栓術施行術前の脳血管造影. 右椎骨動脈：囊状に拡大した動脈瘤（矢印），左椎骨動脈：窓形成を認める（矢印）.

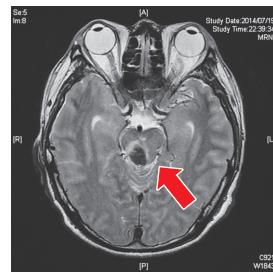


図2. 入院当日のMRI.
右中脳背側に出血を認める（矢印）.

病理画像



図3. 摘出肉眼標本（1）. 脳表に著変はなく、ヘルニアを認めない.

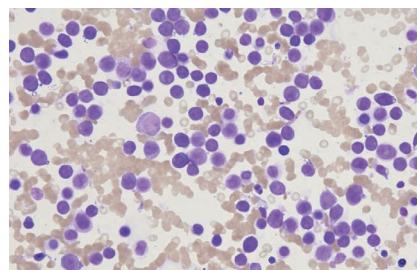


図4. 病理組織像（1）. 頭蓋内末梢 Smear 標本. 比較的明瞭な核小体をもつ白血病細胞がある（Giemsa 染色）.

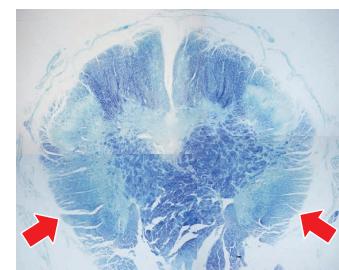


図6. 病理組織像（3）. 脊髄の側索が白色調になっている（矢印）（KB 染色）.

図5. 病理組織像（2）. 脳実質内に白血病細胞の浸潤を認める. 脳幹出血により、大脳基底核、小脳および脳幹組織の圧排・挫滅が著しい（すべて HE 染色）. a : 視床下核への浸潤像, b : 小脳皮質への浸潤像, 小脳の Purkinje 細胞は比較的保たれている. c : 中脳では、動眼神経核、赤核、黒質緻密帯（右）に浸潤する. メラニン色素をもつ神経細胞が減少する. d : 橋では、青斑核、内側毛帯への浸潤を認める.

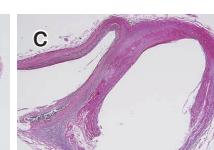
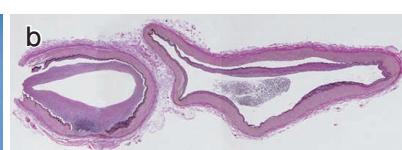
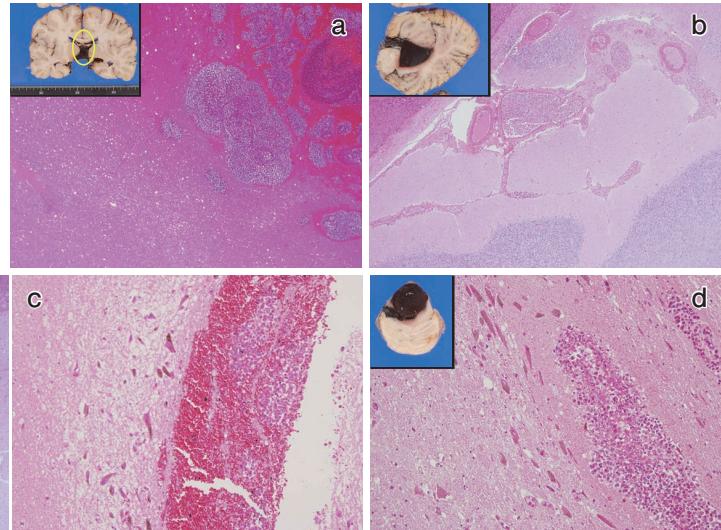


図7. 左右椎骨動脈分岐部. a : 摘出肉眼標本（2）. b : 病理組織像（2）. 右の椎骨動脈のみ動脈解離を認める（矢頭）（EVG 染色）. c : 病理組織像（3）. 対側の左椎骨動脈に動脈解離が認められる（矢印）（EVG 染色）.



図8. V-P シャント術にて設置されたシリコンチューブ

症例 No.160 子宮頸癌に対して放射線・化学療法後、多発転移、汎発性化膿性腹膜炎をきたして死亡した症例

剖検依頼科：周産・女性診療科 古澤啓子

【概要】子宮頸癌 stage I B1、放射線・化学療法後の60歳・女性である。著明な腹痛のため救急外来を受診し、緊急入院後3日目に死亡した。剖検時、十二指腸に穿孔を伴う潰瘍を認め、汎発性化膿性腹膜炎の状態であった。癌は子宮には残存していないかったが、腹部大動脈周囲リンパ節転移と節外浸潤および腰椎と仙椎への骨浸潤を認めた。腫瘍により左尿管は閉塞していた。また、左鎖骨上リンパ節などへの多発リンパ節転移、両側副腎および肝への血行性転移を認めた。

【症例】60歳、女性。

主訴：不正性器出血。

既往歴：特記すべきことはない。

【臨床経過】

死亡3年8ヵ月前：不正性器出血を主訴に初診した。子宮頸癌I b1期（CT：骨盤内リンパ節腫大あり/生検：扁平上皮癌）と診断された。

3年6～4ヵ月前：同時放射線・化学療法施行（WP 50Gy+RALS 24Gy, weekly CDDP40 mg/m²×5）。

2年10ヵ月前：再発（SCC上昇、左鎖骨上リンパ節転移）、CPT-11+NDP療法5コースを施行した。転移リンパ節は縮小した。

1年9ヵ月前：SCCが上昇し再々発と診断した。化学療法（V-16やフルツロン、TC療法）を継続したが多発リンパ節転移が出現した。

1ヵ月前：下腹部、腰痛に対しオピオイドを導入したが、死亡3日前、著しい腹痛のため救急外来を受診、緊急入院となった。炎症所見は高値であり抗生素質を投与した。死亡2日前、発熱性好中球減少症と診断しG-CSFを開始した。下腹部痛は残存するもオピオイドにより軽減した。

死亡当日：VT波形の出現後心停止し、CPRを行ったが奏功せず、死亡を確認した。

【検索希望事項】

直接死因、下腹痛の原因、再発巣の広がり。

【剖検診断】

1. 子宮頸部扁平上皮癌、放射線・化学療法後、多発リンパ節転移、椎骨浸潤、副腎・肝転移。
2. 穿孔性十二指腸潰瘍、化膿性腹膜炎。
3. 癌の左尿管浸潤、左水腎症。

【剖検所見】

A. 子宮頸部扁平上皮癌、放射線・化学療法後

1. 原発巣：放射線・化学療法後の状態。子宮に腫瘍細胞の残存を認めない。
2. リンパ行性転移

- 1) 腹部大動脈周囲リンパ節転移および関連所見：腹部大動脈周囲の多発転移および節外浸潤を認める（図2）。腫瘍は高度の線維化を伴い一塊となり、椎骨（L3, L5, S1）へ浸潤する。腫瘍により左尿管は閉塞し、左腎は水腎症の状態である（図3）。
- 2) 傍臍リンパ節、腸間膜リンパ節、左鎖骨上窩リンパ節、右鎖骨上窩リンパ節（図4）、および傍気管リンパ節にそれぞれ癌の転移を認める。

3. 血行性転移

- 1) 両側副腎転移。
- 2) 肝（S5）の直径6mmの単発性転移。低分化相当の扁平上皮癌を認める。
- 3) 左肺動脈内に腫瘍塞栓を認める。中分化相当の扁平上皮癌を認める。

B. 穿孔性十二指腸潰瘍

1. 十二指腸球部に13×12mm大の潰瘍があり、7×5mm大の穿孔を伴う。組織学的には、上皮の欠損と腸管壁全層性の潰瘍痕を認め（図5）、穿孔部周囲には炎症性肉芽組織が形成されている。
2. 化膿性腹膜炎：濃黄緑色で混濁し便臭を伴う腹水1,500ml。腸間膜と腸管漿膜面に粗造な滲出物が付着する。組織学的には異物の小塊を混じえたフィブリン沈着が目立ち、菌塊や、好中球を含む炎症細胞浸潤を伴う。

【病理所見まとめ】

1. 子宮頸癌について、原発巣に再発は認められなかったが、腹部大動脈周囲リンパ節など多数のリンパ節への転移がみられ、また肝臓や骨などへの血行性転移もみられた。
2. 腹腔には濃黄緑色で混濁した腹水が多量に貯留し、汎発性腹膜炎の状態であった。十二指腸に穿孔を伴う潰瘍（UL-IV）を認めたことから、この潰瘍により腹膜炎をきたし死にいたったと考えられる。

臨床画像

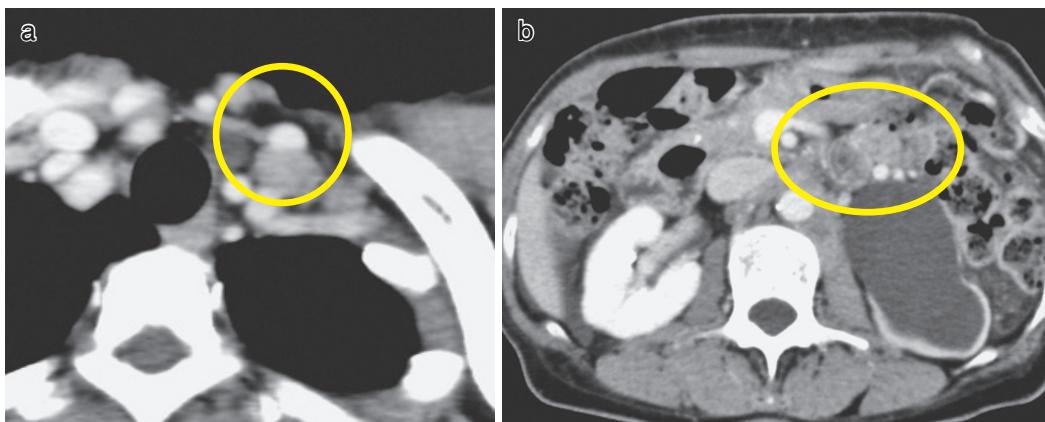


図1. 造影CT(死亡6ヵ月前). 左鎖骨上窩腫大リンパ節(a:丸内)および傍腹部大動脈領域腫大リンパ節(b:丸内).

病理画像

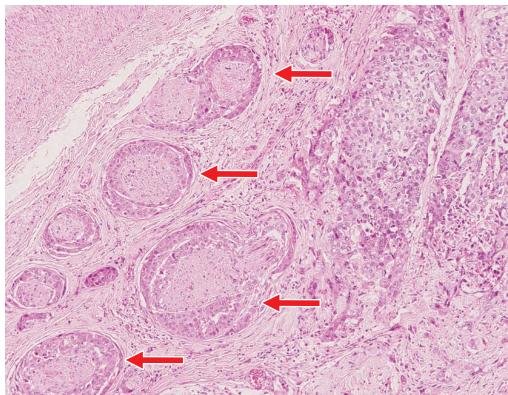


図2. 病理組織像(1). 腹部大動脈周囲の転移巣(HE染色). 中分化扁平上皮癌. 神経周囲浸潤が目立つ(矢印).

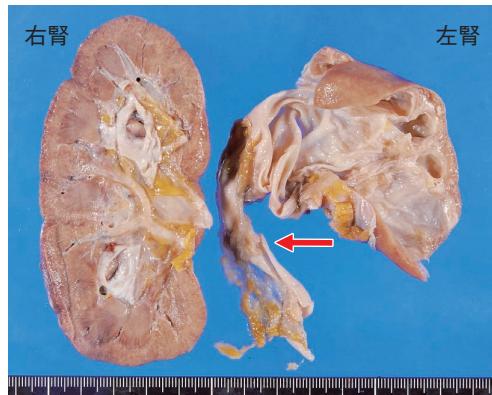


図3. 摘出肉眼標本(1). 腫瘍の尿管閉塞による左腎症. 拡張した左尿管(矢印).



図4. 摘出肉眼標本(2). 左鎖骨上窩リンパ節転移(矢印).

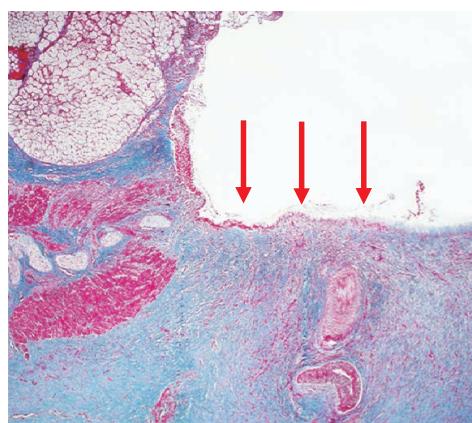


図5. 病理組織像(2). 十二指腸潰瘍(MT染色). 腸管壁全層性の潰瘍を認め, 筋層は断裂(矢印)している.

症例 No.161 間質性肺炎の経過中に肺小細胞癌が発見され、術後に急性増悪をきたし死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 15年来の間質性肺炎の経過中に早期の小細胞癌が発見され切除されるが、術後に間質性肺炎が増悪し、免疫抑制剤やステロイドパルス療法により治療したが、反応が弱く、ウイルスや真菌感染が示唆されるとともに呼吸状態が悪化し死亡した。解剖では、線膿菌、アスペルギルス、サイトメガロウイルスの感染が確認され、肺野の大部分は感染後の器質化肺炎像であった。術後の間質性肺炎急性増悪の治療中に、病態の主体が感染症へと交代したと考えられる。小細胞癌の再発ではなく、ほかの腫瘍も予後に直接影響するものはなかった。間質性肺炎に合併する癌の治療選択、および間質性肺炎治療中の感染症コントロールのむずかしさがうかがえる症例である。

【症例】 60歳代、男性。

家族歴：母（胃癌）。

既往歴：結核（6～7歳）、C型肝炎（45歳～）、高血圧（52歳ごろ～）、左気胸（56歳）。

生活歴：飲酒は機会飲酒、喫煙は50本/日×35年。

【臨床経過】

死亡15年前：間質性肺炎が指摘されたが経過観察となった。

7年前～3年前：器質化肺炎・慢性鳥関連過敏性肺炎の疑いでPSL導入・漸減。

6カ月前：CTにて胃粘膜下腫瘍の増大があった。

3カ月前：左肺舌区に肺小細胞癌（cT1N0M0）。細胞診にて小細胞癌疑い（図1）で翌月に腹腔鏡下左上葉切除術を施行した。

術後4日：術後間質性肺炎の急性増悪により免疫抑制剤とPSLパルスを施行したが呼吸状態が悪化した（図2）。

16日：感染症除外目的で抗菌剤投与、持続的な血小板減少が出現したため一時中断し、気管挿管を行った。

30日：発熱・炎症性反応が出現した。抗生素質を投与、投与後肝酵素が緩徐に上昇した。

40日：呼吸状態は一時改善したが、暗赤色便あり、上部内視鏡にて食道びらんがあった。サイトメガロウイルス（CMV）感染によりガニシクロビルを投与、投与後ビリルビンが上昇した。

50日：右肺浸潤影が出現し、PSLパルス、免疫グロブリンを投与した。

60日： β -Dグルカン高値。

65日：呼吸状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

間質性肺炎の状態、肺小細胞癌術後の評価、胃粘膜下腫瘍の診断、黄疸・貧血の原因、サイトメガロウイルス感染の状態。

【剖検診断】

1. 間質性肺炎。
2. 呼吸器感染症。
3. 4重癌と胃GIST。

【剖検所見】

A. 間質性肺炎（図4）

1. 両肺の状態（左414/右895g）：両肺とも硬化する。剖面では、下葉の胸膜直下では気管支腔の拡張がみられ、5mm大までの比較的小さな気胞からなる蜂窩肺の形成がみられる。上葉の胸膜面には気腫性の変化がみられる。組織学的に胞巣肺部は、虚脱瘢痕化により肺胞構造が消失する。内部は、肺胞洞や肺胞内に比較的幼若な線維化が充満する器質化肺炎の像を呈する。

2. 治療関連

1) 感染症：解剖時培養では、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus fumigatus*が検出された。組織学的に右肺上葉主体には小膿瘍形成が散見され、膿瘍内部には真菌が確認される（図5）。下葉でも蜂窩肺などで細菌感染を疑う散在性の好中球浸潤と、サイトメガロウイルス（CMV）感染を認める（図6）。

2) 軽度の脾炎、副腎皮質の萎縮。

3. 肺胞内出血：両側の実質には、線維化や炎症の有無を問わず全域にわたって、巣状から一部びまん性に出血がみられる。出血巣周囲にヘモジデリン沈着は目立たず、新鮮な出血の所見である。肺胞内への滲出や硝子膜形成は全体としては目立たない。

B. 腫瘍性病変

1. 左肺小細胞癌術後：術後再発なし、リンパ節転移はない（図3）。
2. 右肺扁平上皮癌：右肺下葉に10mm大の病変、リンパ節転移はない。
3. 胃GIST（図7）：25mm大、胃底部前壁で粘膜面から突出する。腫瘍細胞は免疫染色でc-kit（+）、CD34（+）、Desmin（-）、S-100（-）。
4. 上行結腸粘膜内癌：25×20×8mm、0-Ip、tub1, pM, ly0, v0。
5. 潜在性甲状腺乳頭癌：3mm大の瘢痕状を呈する乳頭癌。甲状腺内にとどまり、脈管侵襲は認められない。

C. その他

1. 肝臓（HCV+）：小葉中心性の胆汁うっ滞、肝細胞索の萎縮がみられる。好中球浸潤はない。門脈域の拡大や炎症細胞浸潤は目立たない。
2. 食道：下部に最大10mm大までのびらんが散在する。炎症細胞浸潤は軽度で、感染所見はない。
3. 骨髄：低形成性で、血球貪食像が散見される。

【病理所見まとめ】

1. 間質性肺炎以外の所見としては、感染症および感染後の状態と思われる器質化肺炎が主体をなしており、間質性肺炎急性増悪に対応するびまん性肺胞傷害の像はほとんど認められなかつたことから、術後の経過中に病変の本態が、急性増悪から感染症に交代したと考える。
2. 小細胞癌の再発ではなく、そのほかの癌も早期であった。黄疸の原因は臨床経過、組織像のいずれからも薬剤性が示唆された。CMV感染は認められたが、感染所見は軽く消退傾向と考える。消化管出血はCMV治療と相関しており、CMV感染腸炎の存在が推測されるが、解剖時は下部消化管に出血性病変は確認できなかった。消化管出血が改善後も汎血球減少が持続しており、血球貪食が関与した可能性がある。

臨床画像

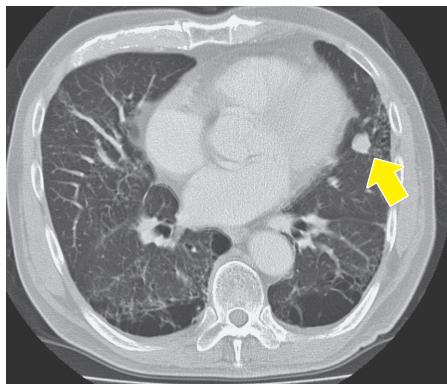


図 1. 肺小細胞癌疑いの胸部 CT. 左肺舌区の 10mm 大結節性病変 (矢印).

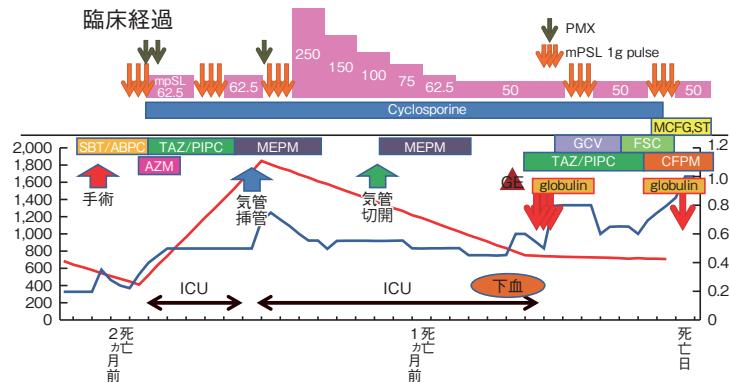


図 2. 術後経過. 術後に抗生素とともに免疫抑制剤・ステロイドを用い、間質性肺炎の急性増悪を治療したが状態に改善がみられていない。

病理画像

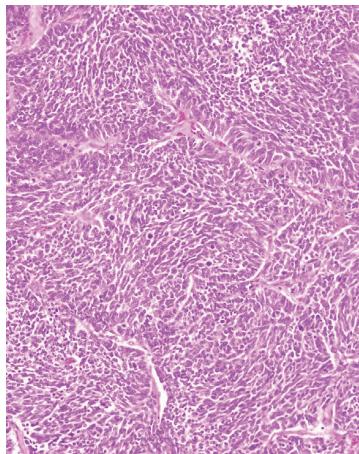


図 3. 病理組織像 (1). 小細胞癌 (HE 染色). N/C 比の高い癌細胞が密に増生する。

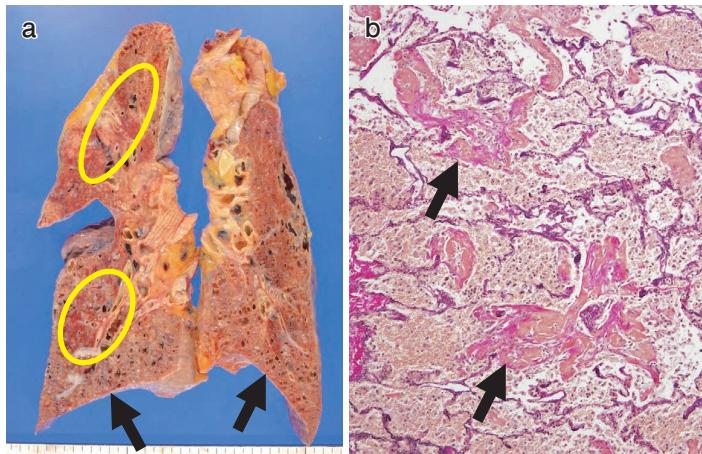


図 4. 両肺（剖面）の摘出肉眼標本 (a) と器質化肺炎の病理組織像 (b) [EVG 染色]. a: 底部はこまかい胞巣を形成し (矢印), 内部は赤みがかかるで硬化し器質化肺炎を呈する (黄色円). b: 肺胞内に線維組織が増生する (矢印).

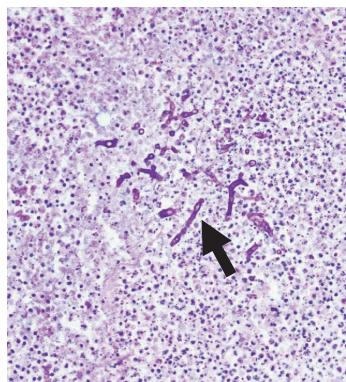


図 5. 病理組織像 (2). 真菌感染 (PAS 染色). 菌糸が確認できる (矢印).

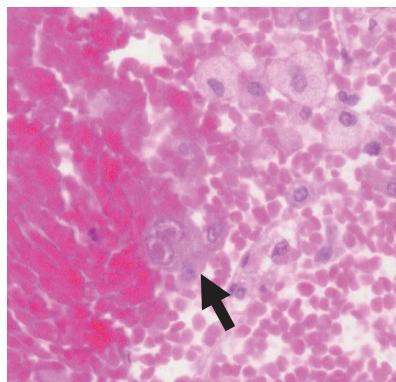


図 6. 病理組織像 (3). CMV 感染 (HE 染色). 核内封入体が確認できる (矢印).



図 7. 摘出肉眼標本 (1). 胃粘膜下腫瘍剖面. 中心部は星芒状に出血を伴う. 組織像では GIST の所見である (矢印).

症例 No.162 再発を繰り返した anaplastic hemangiopericytoma の症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】 視力低下で発症し、脳原発の hemangiopericytoma と診断された 38 歳・女性である。その後 anaplastic hemangiopericytoma への転化を認め、計 8 年の経過で、手術・放射線治療、再発を繰り返し死にいたった。解剖時には脳の原発巣のほか、両側多発肺転移を含め多臓器への腫瘍の転移がみられ、腫瘍の増大・転移により死亡したと考えられた。

【症例】 38 歳、女性（初診時）。

主訴：視力低下。

家族歴：不明。

既往歴：甲状腺機能亢進症（過去に治療歴はあるが、当科受診時は内服なし）、潰瘍性大腸炎。

生活歴：喫煙歴、飲酒歴はない。

【臨床経過】

死亡 8 年前：視力低下で近医眼科を受診し、精査の結果 MRI で右蝶形骨縁に径 4 cm の腫瘍を認め当院を紹介された（図 1）。腫瘍を摘出し、hemangiopericytoma と診断された。

4 年前：右眼窩、右側頭葉への再発を認め、ガンマナイフを施行した。

3 年前：右眼窩内腫瘍が増大傾向であり、腫瘍摘出術を施行した。

2 年前：右眼窩に再発。腫瘍を摘出し、残存腫瘍にサイバーナイフを施行した。

1 年 10 ヶ月前：左不全麻痺が出現し、傾眠傾向、左麻痺も進行し救急搬送された。右前頭葉に腫瘍の急速な増大および新規病変を認め（図 2），腫瘍を摘出し、残存腫瘍にサイバーナイフを施行した。その後、麻痺、意識障害は改善した。

1 年前：右前頭葉の新規病変が出現し、腫瘍の増大傾向がみられた。腫瘍摘出およびサイバーナイフを施行したが急速に左麻痺が進行し、以後腫瘍は増大傾向であった。

4～5 カ月前：CT で多発転移（右乳腺、肺、胸膜、右殿筋）が認められた（図 3）。

1 カ月前～：腫瘍および肺転移病変のさらなる増大がみられ（図 4），呼吸不全をきたし、全身状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

腫瘍の広がり、組織像。

【剖検診断】

1. anaplastic hemangiopericytoma (WHO grade III)。

2. 脳原発、両側肺転移、胸膜播種、心臓転移、肝転移、甲状腺転移、胃壁転移、右胸壁転移、左側腸腰筋転移。

【剖検所見】

A. anaplastic hemangiopericytoma (WHO grade III)

1. 手術材料（8 年前）：hemangiopericytoma（図 8），3 年～1 年前：anaplastic hemangiopericytoma。

2. 剖検時所見

1) 脳（1,370 g）：左前頭葉底部に露出する、径 6 cm 大の出血を伴う巨大な腫瘍を認める（図 5）。また、右前頭葉～側頭葉、右頭頂葉にも径 2.5 cm 大の白色調の腫瘍がある（図 6）。右硬膜には径 3 cm 大のポリープ状病変がある。延髄左側表面に突出する 2 cm 大のポリープ状腫瘍を認める。組織学的には類円形に腫大した核をもつ腫瘍細胞が密に増生している（図 9）。出血や拡張血管が散見される。核分裂像は多い場所では高倍率 1 視野あたり 30 個みられる。

2) 両側肺転移、胸膜播種（左肺 785 / 右肺 1,325 g）：右肺は上葉を主体に大部分が腫瘍組織に置換されており（図 7），腫瘍と胸骨は癒着している。肺割面では径 15 cm までの転移を多数認める。左肺には 2.5 cm 大までの転移巣を無数に認める。播種もみられ、その多くがポリープ状の形態を示している。

3) 心臓転移（300 g）：表面からの数カ所に 1 cm 未満の転移巣を数個認める。右室～肺動脈流出路内腔には腫瘍塞栓がある。そのほか、数 cm 大までの、心内腔に突出する転移や心室壁転移を多数認める。

4) 肝右葉への転移（1,855 g）：2 cm 大で出血を伴う。

5) 甲状腺転移：両葉に 1 cm 大までの転移がある。

6) 下垂体転移：数 mm 大の転移を認める。周囲には腫瘍の浸潤がある。

7) 胃壁転移：後壁に主座をおく 16 cm 大の八つ頭状腫瘍があり、内腔への突出と漿膜面への露出を伴う。

8) 右胸壁、左腸腰筋転移への転移を認める。

[腫瘍の免疫組織学的形質] CD34 (+, focal), p53 (+), EMA (+, focal), factor XIIIa (+, focal), vimentin (+, diffuse), STAT6 (+), MIB-1 index : 40%, α -SMA (+, focal), CD99 (+, diffuse), S-100 (-), desmin (-), c-kit (-), CD31 (-), CD57 (-)。

【病理所見まとめ】

- 頻回再発を繰り返した退形成性血管周皮腫の 1 例である。経過中に多発肺、胸膜、胃壁転移も判明しており、剖検時には全身多臓器への転移がみられ、肺の右上葉はほとんど腫瘍に置き換えられていた。
- 近年 solitary fibrous tumor や hemangiopericytoma では転写抑制因子 NAB2 と転写活性因子 STAT6 の遺伝子融合が同定されている。NAB2 は本来 EGR (early response factor) により誘導され、ネガティブフィードバックとして働き EGR の転写活性を抑制するが、NAB2-STAT6 融合では NAB2 の EGR の結合ドメインが STAT6 の転写活性ドメインに癒合しており、この結果、EGR 標的遺伝子の発現を活性化し細胞増殖が引き起こされると考えられている。
- さらに、NAB2-STAT6 融合をもつ腫瘍細胞の核では、STAT6 の強い発現がみられることが報告されている。本例においても核内 STAT6 の発現が認められた（図 10）。

臨床画像

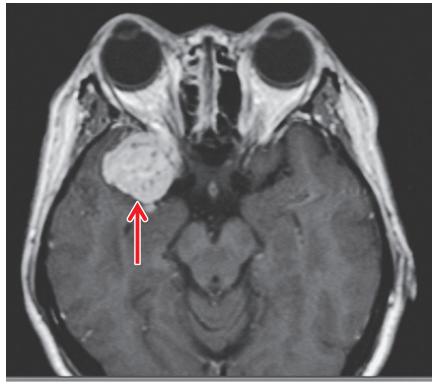


図 1. 初診時の頭部 MRI. 右蝶形骨縁に濃染される腫瘍陰影を認める（矢印）。

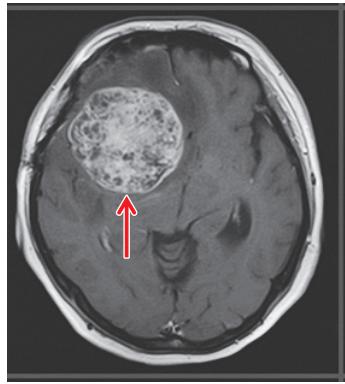


図 2. 死亡 1 年 10 ヶ月前の頭部 MRI. 右前頭葉に増大した腫瘍を認める（矢印）。



図 3. 死亡 4 カ月前の CT. 肺転移巣。



図 4. 死亡 1 カ月前の CT. 肺転移巣の増加・増大を認める。

病理画像

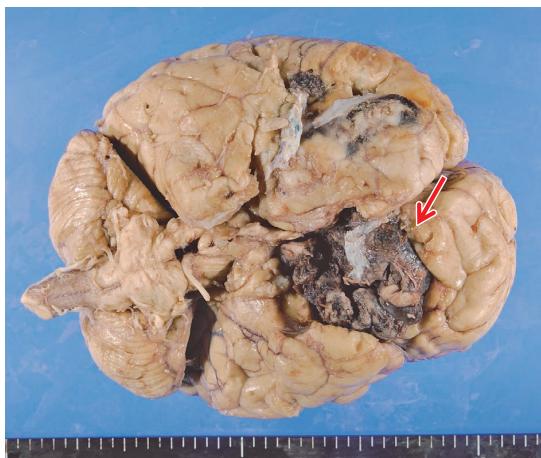


図 5. 摘出肉眼標本 (1). 脳解剖時. 左前頭葉底部に露出する出血を伴う腫瘍を認める（矢印）。

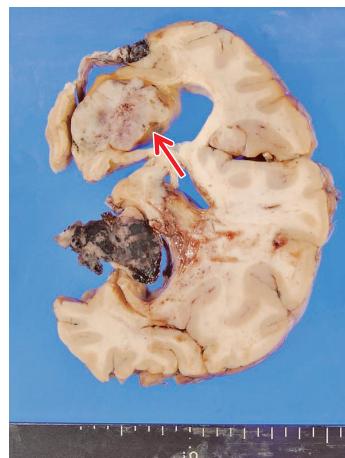


図 6. 摘出肉眼標本 (2). 大脳半球の剖面. 右側頭葉にも白色調の腫瘍がみられる（矢印）。

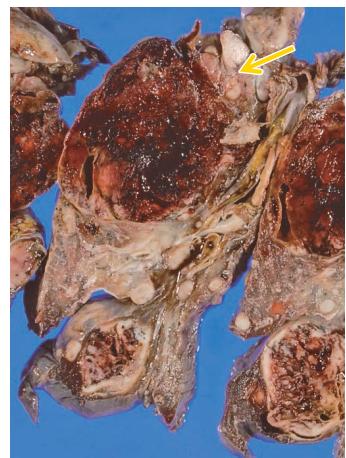


図 7. 摘出肉眼標本 (3). 右肺剖面. 上葉を占拠する腫瘍を認める（矢印）。

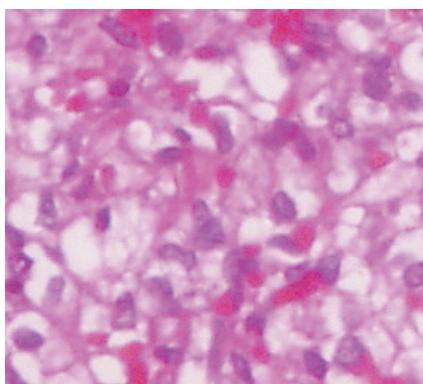


図 8. 病理組織像 (1). 8 年前の hemangiopericytoma (HE 染色). 類円形～紡錘形の核をもつ腫瘍細胞が密に増生する。核分裂像は目立たない。

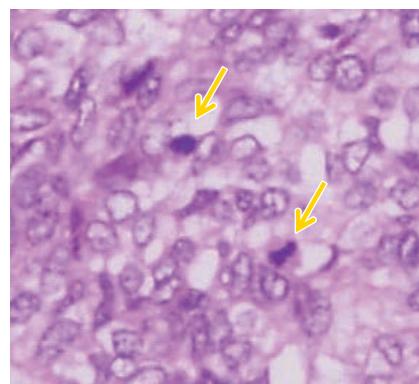


図 9. 病理組織像 (2). 割検時の anaplastic hemangiopericytoma (HE 染色). 淡明に腫大した核をもつ腫瘍細胞が密に増生する。核分裂像（矢印）が目立つ。

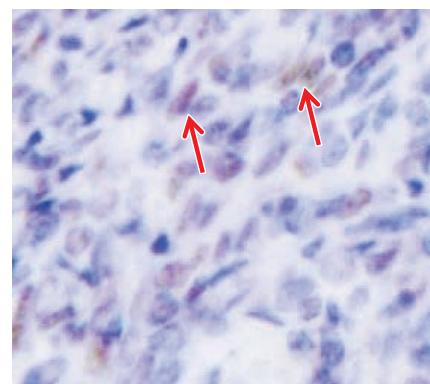


図 10. 病理組織像 (3). 割検時 (STAT6 染色). 肿瘍細胞の核に陽性像が認められる（矢印）。

症例 No.163 大動脈解離に随伴した脳ほか多臓器の循環障害により全経過2日で死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】コントロール不良な高血圧症を背景に広範な大動脈解離により救急搬送され、全経過2日で死亡した症例である。脳梗塞を併発しており、人工心肺使用下でのヘパリン大量使用のリスクを考え手術は行われなかった。剖検では、大動脈弁直上に解離のエントリーが認められ、内頸動脈～総腸骨動脈にまで広範な解離を認めた。心臓には血流障害を惹起するような既往はなかった。脳のほか多臓器にみられた血管障害・循環障害は、大動脈解離により生じた病態と考えられる。大動脈解離をきたす基礎疾患の一つとして高血圧があり、40～60歳の男性が多いとされている。本例においては大動脈壁の脆弱化は確認されず、病態発生について明確にすることは困難であった。

【症例】71歳、男性。

家族歴：脳梗塞（兄）。

既往歴：高血圧症（3年前より降圧剤の内服なし）。

生活歴：喫煙歴、飲酒歴はない。アレルギー、輸血歴はない。

【臨床経過】

救急搬送：午前9時30分ごろ、電車内で意識不明・痙攣を発症し当院に救急搬送された。救急隊到着までに嘔吐（1回）、救急隊接触時に共同偏視（左）、救急外来到着時に共同偏視（右）、左片麻痺を認めた。右前大脳動脈、中大脳動脈および左前大脳動脈領域の虚血所見（early CT sign）を認めた。臨床経過および頭部CTの所見から脳梗塞と診断した（図1a）。胸腹部CT（図2a, b, c, d）で左頸動脈の著明な血流低下と広範な大動脈解離を認めた。

翌日：朝から左眼の瞳孔散大。脳CTにて左大脳半球の広範域と右前頭葉内側に急性期脳梗塞を認めた（図1b）。

翌々日：右眼瞳孔散大。朝から血圧低下傾向、脈拍は徐々に徐拍化した。午後、心停止、死亡を確認した。

【検索希望事項】

大動脈解離のエントリー部位、解離の範囲、その他の臓器虚血の有無。

【剖検診断】

- 急性大動脈解離（Stanford A/Debakey I型）。
- 脳梗塞、脳ヘルニア（小脳テント、大脳梁下、小脳扁桃）。

【剖検所見】

A. 急性大動脈解離（Stanford A/Debakey I型）

大動脈弁直上に動脈解離エントリー（6cm大）を認め（図3），腕頭動脈および左右総頸動脈、左右鎖骨下動脈にも解離が及ぶ（図4a）。腹腔動脈、左腎動脈にも解離が及ぶが、上腸間膜動脈に解離はない。解離は左右の総腸骨動脈にまで及んでおり、左内腸骨動脈起始部は閉塞する（図4b）。解離腔は中膜の外膜より約1/3の部分に形成される。囊胞性中膜壞死を示唆する所見は認められない。動脈解離リエントリーの部位は特定できない。

B. 大動脈解離の影響が及ぶ臓器所見

- 脳梗塞、脳ヘルニア（小脳テント、大脳梁下、小脳扁桃）：脳（1,585g）は脳重量の増加がある。浮腫があり、左脳中大脳動脈領域に高度な軟化を認める。剖面にて脳梁、大脳基底核に圧排と偏位を認める（図5）。左前大脳動脈、左中大脳動脈、左脳基底核、右前大脳動脈領域に種々の程度の虚血性変化を認める。左右海馬の神経錐体細胞に変性が目立つ。延髄・脊髄に軸索変性は目立たない。小脳に虚血性変化がある（図6）。中脳に軟化と組織融解・脱落、橋に虚血性変化を認める（図7）。脳血管には陳旧性の動脈解離を認める。
- 肝出血性梗塞：肝臓（1,510g）は重量増加あり。左葉に小葉中心性の凝固壊死、右葉に小葉中心性壊死からなる虚血性変化を認める。
- 急性尿細管壞死（ATN）：腎臓（右140/左130g）。糸球体の約10%に硬化があり、尿細管の一部に巣状萎縮がみられる。左腎には、壊死に陥る近位尿細管が斑状に認められる。
- 結腸：虚血性結腸粘膜。肛門から75cmの結腸粘膜に約10cm長にわたり立ち枯れ様壊死を示す虚血性変化を認める。
- 脾臓（125g）：重量増加がある。軟化があり、脾動脈、脾静脈に血栓形成がある。うつ血調を呈する。脾炎はない。

C. その他

- 心臓（425g）：求心性の左室肥大がある（図8）。心タンポナーデはない。拡張・梗塞はない。
- 肺臓（右355/左440g）：肺炎はなし、肺動静脈に血栓はない。
- 脾臓：栄養動脈である脾動脈に解離が認められる。脾動静脈に血栓形成がある。脾体部に好中球浸潤を伴うfocalな炎症巣が出現する。脾尾部は、脾周囲の脂肪組織を含めて凝固壊死巣に置換される。

【病理所見まとめ】

- 広範な血栓開存型の解離（大動脈解離；Stanford A/Debakey I型）を契機として、脳のほか多臓器にわたり血管障害・循環不全による変化が起きたと考える。剖検にて新たに動脈解離をきたす因子を特定できる所見は認められなかった。
- 大動脈解離に伴い、脳および多臓器（肝、腎、腸管）に梗塞ないし虚血性変化が認められる。とくに脳には、重量増加と高度な軟化、脳ヘルニアを認める。中脳の軟化および組織融解・脱落と、橋の斑状出血から小脳扁桃ヘルニアが示唆される。脳血管に血栓形成は認められない。大動脈解離を契機とした脳血流量の低下から、脳梗塞、脳ヘルニアをきたした病態として矛盾しない。
- 高血圧症については、心臓に求心性左室肥大と重量増加を認めることから、コントロール不良であった可能性が高い。
- 直接死因は、広範な血栓開存型の解離（大動脈解離）とこれに起因した循環不全および脳ヘルニアによる脳幹圧迫と考える。

臨床画像

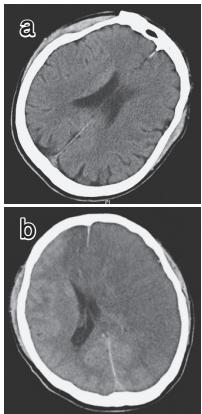


図 1. 頭部 CT.
a. 救急搬送時.
右 ACA, MCA,
左 ACA に虚血
所見を認める.

b. 翌日. 左ACA,
MCA と右ACA
域に急性期脳
梗塞が広がり,
強い浮腫を認
める.

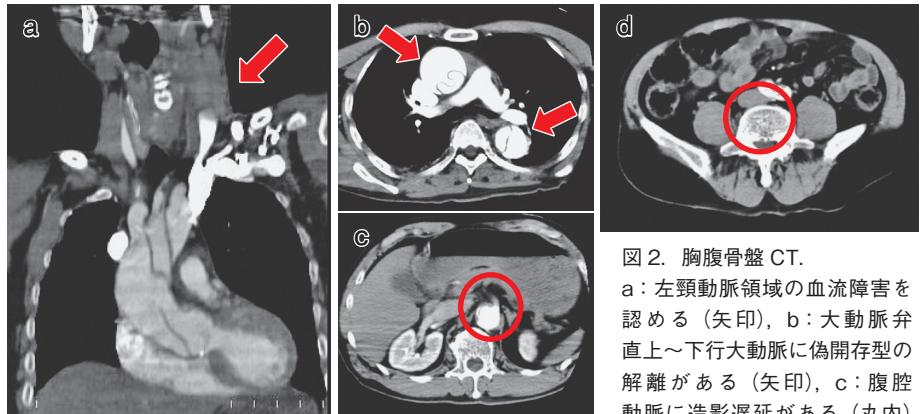


図 2. 胸腹骨盤 CT.
a : 左頸動脈領域の血流障害を
認める (矢印), b : 大動脈弁
直上～下行大動脈に偽開存型の
解離がある (矢印), c : 腹腔
動脈に造影遅延がある (丸内),
d : 総腸骨動脈分岐部に解離を
認める (丸内).

病理画像

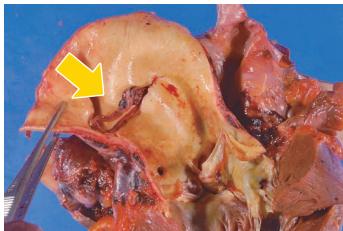


図 3. 摘出肉眼標本 (1). 動脈
解離エントリー (矢印); 大
動脈弁直上.



図 5. 摘出肉眼標本 (3). 脳 (乳頭
体を通る割面). 生前の頭部 CT
のとおり, 左脳室の圧迫と正中線
偏位が認められる.



図 4. 摘出肉眼標本 (2). 大動脈お
よびその主要分岐. a : 頸部では
解離が左右総頸動脈, 鎮骨下動脈
に及んでいる. b : 解離は左右の
総腸骨動脈に及び, 左内腸骨動脈
起始部は閉塞する.

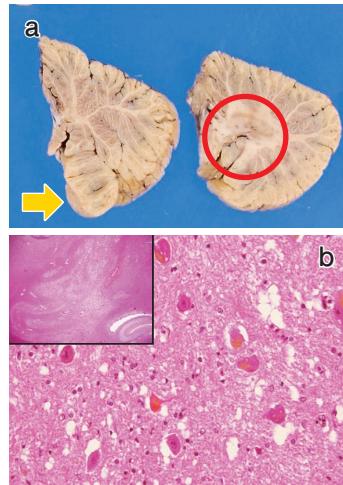


図 6. 小脳の摘出肉眼標本 (a) と
病理組織像 (b) [HE 染色]. a:
小脳扁桃ヘルニア. 小脳扁桃の一
部が大孔内へ落ち込んでいる (矢
印). b : 歯状核 (aの丸内) [HE
染色] では, 神経細胞にリポフス
チンが多く認められ, 核に染色性
の低下がみられる.

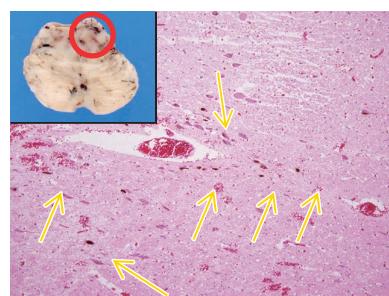


図 7. 橋の病理組織像 (HE 染色) と
摘出肉眼標本 (左上図). 出血と虚
血性変化を認める. 青斑核の神経メラニ
ンは比較的保たれる (矢印).

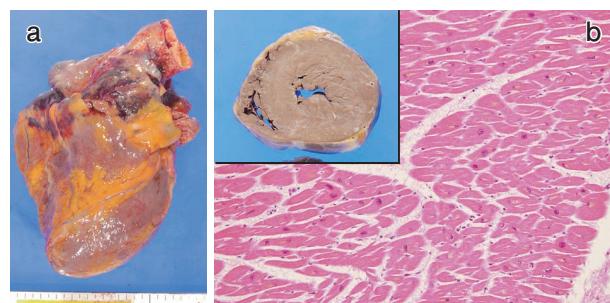


図 8. 心臓の摘出肉眼標本 (a) と病理組織像 (b) [HE
染色]. 重量増加あり. 外膜に出血が目立つ. 心嚢水
50 ml. 圧負荷による代償性の左室肥大が認められる.

症例 No.164 心不全による胸水貯留が疑われたが、剖検にて胆嚢癌が判明し死亡した 超高齢女性の症例

剖検依頼科：循環器内科 土方楨裕

【概要】心不全によると思われる大量胸水の治療中に、腫瘍マーカーの上昇、胸水細胞診で class III のため、悪性腫瘍の検索を行ったが、原発巣が不明であった 90 歳代・女性である。剖検にて胆嚢底部にびまん性に浸潤する低分化腺癌があり、胸腹膜播種、癌性胸膜炎を伴っていた。胆嚢癌としては、底部原発のびまん性に浸潤する低分化腺癌であり症状が出にくい点、他臓器転移巣およびリンパ節転移がない点、神経行性進展がない点が非典型的であり、大きな腫瘍形成がない点も併せ、生前の画像診断が困難であったと考えられる。

【症例】90 歳代、女性。

主訴：呼吸困難、入院目的は心不全管理。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：自内障、高血圧、Alzheimer 型認知症（91 歳～）。内服薬としてエリキュース 2.5 mg 2T2×、チラーデン S 25 µg 2T2×、クエチアピン 25 mg 1T1×、ロゼレム 8 mg 1T1×、レニベース 5 mg 2T1×、アリセプト D 5 mg 1T1×、硝酸イソソルビドテープ 40 mg。

生活歴：飲酒、喫煙歴はない、輸血（-）、アレルギー（-）。

【臨床経過】

死亡 1 年前：認知症が進行し寝ていることが多くなった。

10 カ月前：風邪を引いてから体調がわるく、呼吸困難を呈したため前医を受診、CT で胸水貯留が著明であったため、当院循環器内科を受診した。受診時、うっ血性心不全を認め、原因として徐脈性心房細動、甲状腺機能低下症、連合弁膜症が考えられたため、利尿薬、チラーデンによる治療を開始したところ、症状は改善した。以降外来で内服薬調整していた。

1 カ月前：胸水貯留のため入院となった（図 1, 2）。利尿薬を投与したが反応に乏しく、その後、CRP が上昇した（最大 12 mg/dl, WBC 上昇なし）。尿路感染、誤嚥性肺炎を疑ったが、focus は不明で種々の抗生素に反応しなかった。左胸腔穿刺を 2 回行い、細菌培養は陰性であったが、滲出性淡血性胸水であり、細胞診 class III であった。また腫瘍マーカーの上昇がみられた（CEA 18.0）。全身検索をしたが、腫瘍性病変は同定できなかった。

死亡 4 日前：呼吸苦が増悪傾向のため、緩和ケア導入。その後、死亡した。

【検索希望事項】

悪性腫瘍の有無、炎症反応高値の原因、心不全の評価。

【剖検診断】

1. 胆嚢癌、腹膜播種、両側胸腔播種、癌性胸膜炎。
2. 三尖弁、僧帽弁線維化。

【剖検所見】

A. 胆嚢癌、腹膜播種、両側胸腔播種、癌性胸膜炎

胆嚢底部の腺筋症周囲を中心に、粘膜～漿膜面に及ぶびまん型の白色腫瘍がある（図 3）。同部では充実状構造、索状構造を呈する低分化腺癌が全層性に浸潤しており、漿膜面に露出する（図 4）。静脈およびリンパ管侵襲があるが、神経周囲浸潤は目立たない。血行性転移はない。横行結腸近傍のリンパ節の 1 カ所に転移がある。腹膜では、胃幽門輪と横行結腸間膜に播種があり、胃壁の肥厚を伴う。空腸、回腸では腸間膜付着部に播種巣が多数みられ、数珠状となる。両側に血性および滲出性大量胸水があり、左肺は虚脱と胸壁瘻着、線維性肥厚が目立つ。左胸水中に腺癌細胞塊を多数認め、線維性肥厚した胸膜内に上記腫瘍細胞塊を認め、胸膜から肺実質内に直接浸潤する。リンパ管侵襲が目立つ。左上葉および右上下葉内にも同様の腫瘍細胞浸潤がある（図 5）。

B. 三尖弁、僧帽弁線維化

心臓は左室肥大傾向であるが、明らかな梗塞はない。三尖弁と僧帽弁は弁尖の線維化が目立つが、弾性板は残存しており、石灰化は目立たない（図 6）。両房拡張があるが、両心耳血栓はない。右冠動脈と左前下行枝に線維性内膜肥厚があるが、内腔は 50% 以上開存する。

【病理所見まとめ】

1. 胆嚢底部にびまん性に浸潤する低分化腺癌があり、胸腹膜播種が目立った。胆嚢癌としては、底部原発のびまん性に浸潤する低分化腺癌であり症状が出にくい点、他臓器転移巣およびリンパ節転移がない点、神経行性進展がない点が非典型的であり、大きな腫瘍形成がないことも併せて、生前の画像診断が困難であったと考えられる。その反面、リンパ管を介したと思われる胸腹膜播種が目立ち、癌性胸膜炎にいたっていた。これによる両側滲出性大量胸水貯留と、それに伴う肺虚脱、癌性胸膜炎が死因としてあげられる。
2. 炎症反応高値の原因については、播種、癌性胸膜炎を考える。
3. 心臓では三尖弁、僧帽弁線維化があり、閉鎖不全の原因としてあげられる。臨床的に心房拡大があることから、心不全も胸水貯留の一因となったと考えられる。

臨床画像



図1. 入院時胸部X線像。両側に大量の胸水貯留がみられる。肺炎、肺腫瘍の所見は認められない。

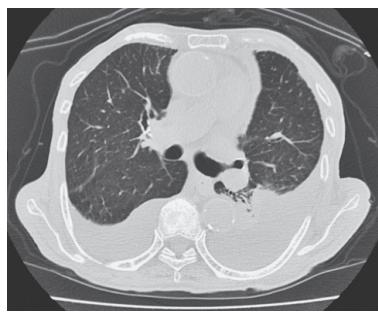


図2. 入院時胸部CT。胸部X線像同様、両側大量胸水がある。肺炎、肺腫瘍の所見は認められない。

病理画像

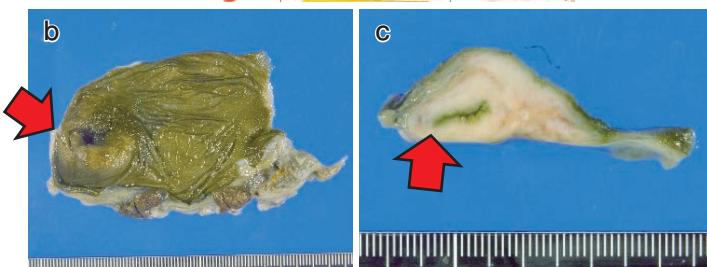
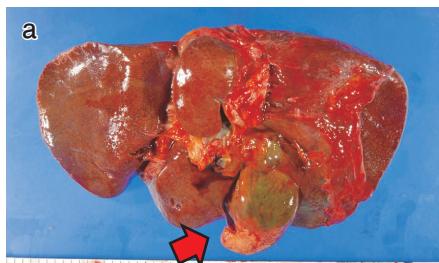


図3. 摘出肉眼標本(1). 胆囊癌(a:摘出時肝臓, b, c:固定後胆囊)。胆囊底部に変形を伴った白色腫瘍形成ある(a:赤矢印)。底部の腺筋症部では正常粘膜があるが(b:赤矢印), 割面では腺筋症周囲を中心とする腫瘍の浸潤がある(c:赤矢印)。

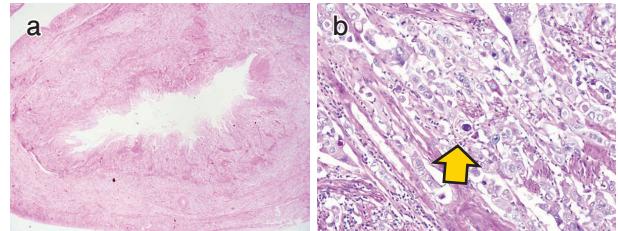


図4. 腫瘍の病理組織像(a:HE染色, b:PAS-alcian blue染色)。腺筋症周囲に線維化を伴った腫瘍細胞浸潤がある。低分化腺癌の所見で、腺腔構造は不明瞭であるが、粘液産生がある(b:黄矢印)。

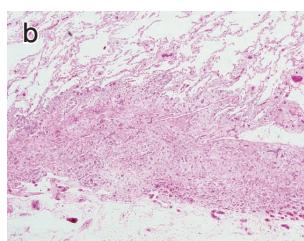


図5. 左肺剖面摘出肉眼標本(2)と病理組織像(1)。肺実質内に粗大な腫瘍を認めないが、胸膜肥厚がある(赤矢印)。組織学的には胸膜播種、癌性胸膜炎の所見であり、腫瘍は一部肺実質内へも進展する(b)。

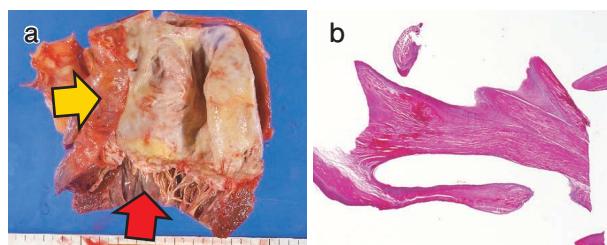


図6. 心臓の摘出肉眼標本(a:摘出時)と病理組織像(b:EVG染色)。三尖弁の線維化による萎縮があり(赤矢印)、右心房拡張が目立つ(黄矢印)。三尖弁には線維化が目立つ。

症例 No.165 リンパ腫の治療中にニューモシスチス肺炎を発症、びまん性肺胞傷害により死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】耳下腺腫脹にて発症した diffuse large B cell lymphoma の症例で、化学療法および自己末梢血幹細胞移植を施行し寛解と再発を繰り返していた症例である。今回は頸部、腋窩、骨髄に再発をきたし、化学療法によりやや改善傾向であったが、カリニ肺炎を発症した。ニューモシスチス肺炎に対し治療を行ったが呼吸状態が悪化し死亡した。剖検では多臓器にわたりリンパ腫の再発を認めたうえ、肺はびまん性肺胞傷害の状態であることが確認された。

【症例】65 歳、女性。

主訴：腫瘍の再発を指摘された。

家族歴：両親に高血圧。

既往歴：C 型肝炎（詳細不明）、57 歳時、Cushing 症候群に対し左副腎摘出、63 歳時、術後イレウス。

生活歴：飲酒、喫煙歴はない。

【臨床経過】

入院 1 年 7 カ月前：耳下腺腫脹にて近医を受診し、生検にて diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) と診断される。

1 年 6 カ月前：当院血液内科を受診、精査にて stage IV と診断される（図 1）。他院にて R-CHOP 6 コースを施行し完全寛解と思われた。

9 カ月前：頸部リンパ節腫脹にて再発し、他院にて R-DeVIC 療法を施行し、改善傾向であった。

3 カ月前：当院にて自己末梢血幹細胞移植および放射線療法を施行した。

入院当日：頸部、右腋窩、上腕骨髄に再発が確認され入院となり、R-GCD 療法は効果なく、R-CEPP 療法により改善傾向であった。

3 カ月後：ニューモシスチス肺炎を発症（図 2）し、治療を開始したが呼吸状態が悪化、挿管管理となり、化学療法は中止した。一度は抜管するも再度呼吸状態が悪化した。

3 カ月 24 日後：呼吸不全により死亡した。

【検索希望事項】

リンパ腫の状態、直接死因、脳梗塞の状態。

【剖検診断】

1. DLBCL 化学療法、放射線療法、自己末梢血幹細胞移植後再発。
2. 両側びまん性肺胞傷害。
3. 膜性腎症。
4. 右前頭葉出血性梗塞。
5. 左腎低形成。
6. Cushing 症候群、左副腎摘出後。

【剖検所見】

A. DLBCL 治療後再発

1. 過去検体（当院入院後）：骨髄中に CD20+, CD79a 陽性の大型異型リンパ球用細胞の浸潤があり、DLBCL の再発と考えられた。
2. 剖検時の状態：リンパ節再発（右傍気管、気管支分岐部、傍大動脈、腸間膜、脾周囲、両側腋窩）、骨髄（大腿、脊椎）、脾臓の脾柱周囲、肺の胸膜や小葉間質、肝臓の門脈域周囲、腎臓血管周囲、副腎皮質内に異型リンパ球様細胞の浸潤を認めた（図 3）。また、右前頭葉に 1 cm 大の出血性梗塞がみられ、そのごく近傍の血管周囲にも同様の異型細胞の浸潤がみられた。異型リンパ球様細胞は CD3 (-), CD5 (+), CD20 (+), CD79a (+) であり、過去にみられた DLBCL と合致する像である。

B. 両側びまん性肺胞傷害

肺は両側ともに著明に重量が増加し（540/825 g），肉眼的には全体が硬化し牽引性の気管支拡張がみられる（図 4）。組織学的には肺の全域にわたり多くの肺胞が虚脱線維化しており、上葉を中心に一部で硝子膜の残存を認め（図 5）、滲出期～器質化期のびまん性肺胞傷害の像を呈していた。急性炎症反応は認められず、検索した限りではニューモシスチスの病原体は確認できなかった。

C. 膜性腎症

腎臓は左が著明な低形成（15/150 g）である。組織学的には糸球体でびまん性、全節性に基底膜の強い肥厚がみられた（図 6）。酵素抗体法による免疫染色では、基底膜に対し IgG (++)、IgM (++)、IgA (-)、IgD (-)、C1q (+)、C3 (+) であった。PAM 染色では spike 形成は目立たないが、基底膜の二重化が散見された。以上は膜性腎症がもっとも考えられる像と思われた。関連所見として、全身に浮腫が著明であった。

D. その他の所見

1. 心臓（370 g）に梗塞巣はなく、左室に求心性心肥大および心拡大がある。
2. 肝臓（1,340 g）には全体にヘモジデリン沈着や胆汁うっ滞が目立った。炎症細胞浸潤や線維化は目立たない。
3. 脾臓（185 g）にはヘモジデリン沈着およびうっ血がある。
4. 中枢神経：神経原生変化 Braak stage II 相当。老人斑や Levy 小体はみられない。小脳 Purkinje 細胞の変性や Burgmann glia の増加がみられ、虚血性変化と思われる。
5. 左副腎摘出後、腫瘍性病変はみられない。

【病理所見まとめ】

1. DLBCL に対して化学療法、放射線療法や自己末梢血幹細胞移植を施行したが治療に難渋した症例で、剖検時にも多数の再発巣が確認された。一般に CD5 陽性の DLBCL は予後不良といわれており、本例もそれを示す結果となった。
2. DLBCL に対する治療によって免疫抑制状態となり、ニューモシスチス肺炎を合併したことであったが、剖検時には病原体は指摘できず、治療が奏功していた可能性がある。しかし、結果として肺はびまん性肺胞傷害の像を呈しており、これにより呼吸不全をきたして死亡したものと思われる。
3. なお、臨床的には指摘されていなかったが、腎臓には膜性腎症の所見がみられた。頻度は低いものの悪性リンパ腫に膜性腎症が合併するとの報告はなされており、本例もそうした例と思われた。

臨床画像

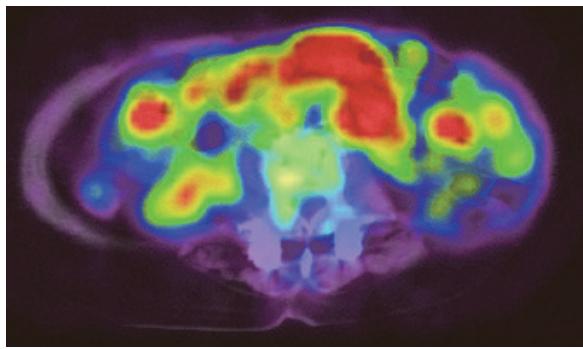


図1. 入院時 PET-CT. 多数のリンパ節に FDG の強い集積を認める。

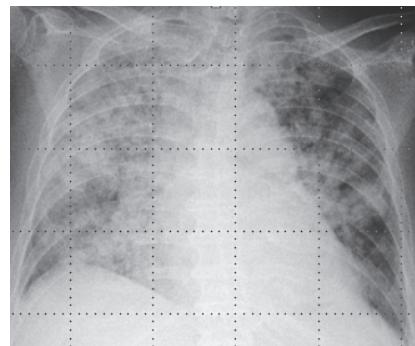


図2. 呼吸状態増悪時の胸部X線像。両肺全体に透過性の低下が認められる。

病理画像

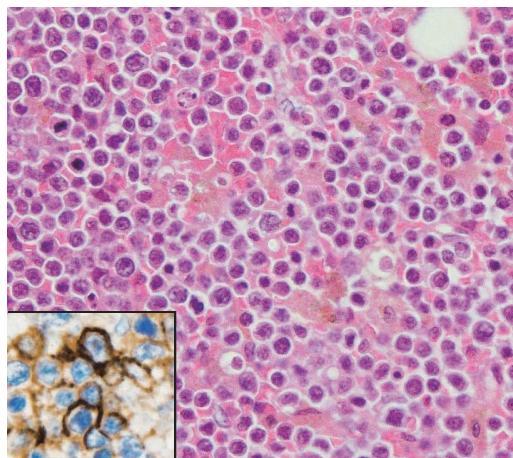


図3. 病理組織像(1). 骨髄 (HE染色, 400倍)。びまん性に異型リンパ球様細胞の浸潤を認める。左下囲み: CD20免疫染色で異型リンパ球様細胞が陽性となった。

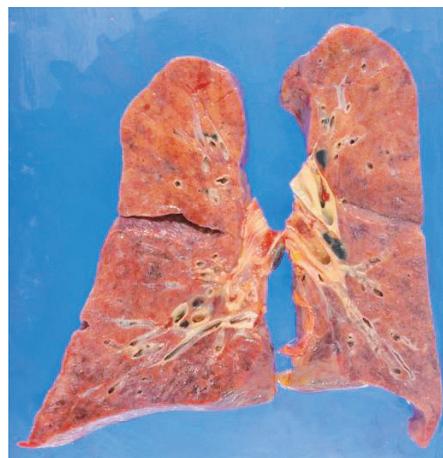


図4. 摘出肉眼標本(1). 両側肺剖面。両側ともに肺は著明に硬化しており、牽引性の気管支拡張がみられる。

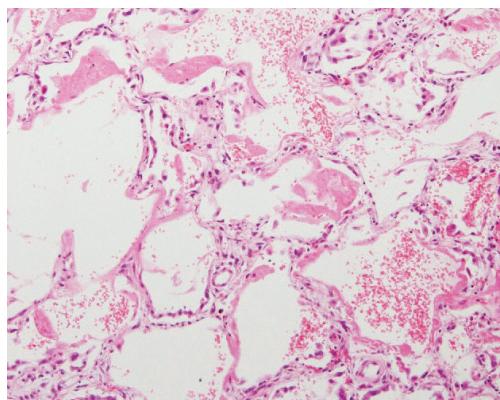


図5. 病理組織像(2) [HE染色, 100倍]。肺胞にびまん性に硝子膜の形成が認められる。

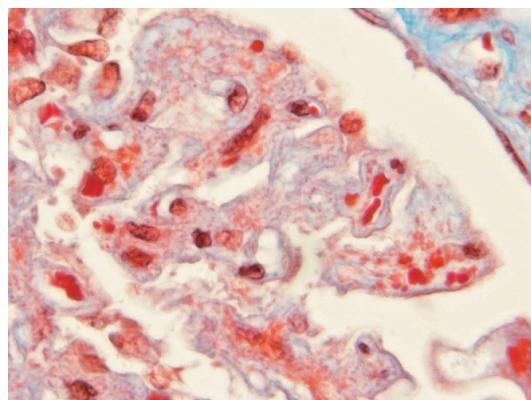


図6. 病理組織像(3) [Masson染色, 400倍]。腎糸球体。びまん性に基底膜の肥厚がみられ、赤色微細粒状の免疫複合体沈着が認められる。

症例 No.166 心筋梗塞にて手術後、経過観察中に肺炎およびびまん性肺胞傷害をきたし死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】急性心筋梗塞にて冠動脈バイパス術後、外来で経過観察されていたが、肺炎を発症し呼吸不全となり死亡した症例である。解剖では広範な肺胞性肺炎とびまん性肺胞傷害が認められ、直接死因と考えられた。冠動脈は3枝いずれも狭窄し、グラフト血管にも狭窄がみられたが、心筋の虚血性変化は陳旧性病変のみで急性病変は認められなかった。

【症例】80歳、男性。

主訴：呼吸苦増悪。

既往歴：胃癌（胃全摘+Roux-en-Y再建後、stage IB）、喘息。

生活歴：飲酒は機会飲酒、喫煙15本/日（20～70歳）。

【臨床経過】

死亡12年前：急性心筋梗塞を発症し、他院にてステント留置された（詳細不明）。

3年前：他院にて経過観察されていたが、ステント閉塞や3枝病変、僧帽弁閉鎖不全が認められ、当院を紹介された。当院にて冠動脈バイパス術+僧帽弁縫縮術を施行した。

2カ月前：呼吸苦増悪し、肺炎の診断にて当院入院（図1、2）。抗菌薬にて治療。痰培養からは綠膿菌が検出された。また、右胸水貯留を繰り返していた。徐々に肺炎・心不全の増悪を認め、治療困難と判断し、緩和治療を導入した。

死亡時：意識状態と呼吸状態が徐々に悪化し、徐脈、心停止となり、死亡を確認した（全経過12年）。

【検索希望事項】

肺炎の原因、心臓の状態、胃癌再発の有無。

【剖検診断】

- 両側巣状肺炎、びまん性肺胞傷害。
- 右肺下葉扁平上皮癌、右肺動脈血栓症。
- 陳旧性心筋梗塞、冠動脈バイパス術後、僧帽弁縫縮術後。
- 胃全摘術後。

【剖検所見】

A. 両側巣状肺炎、びまん性肺胞傷害（左655/右960g）

両側ともに重量増加している。剖面では両肺全体の硬度や粘稠度が増している（図3）。両側気管支内に膿状喀痰の貯留が目立つ。組織学的に両肺に広範な肺胞性肺炎が認められ、肺胞腔内に多数の好中球やマクロファージの集簇、出血を伴う（図4）。また、広範なびまん性肺胞傷害（DAD）も認められる。DADの大部分は腔内器質化を伴う器質化期であるが、一部では硝子膜形成を伴う滲出期が認められる。上葉主体に気腫性変化も伴う。肺培養：*Enterococcus sp.* 3+, *Candida albicans* 3+。

B. 右肺下葉扁平上皮癌(rt-L, 25×20 mm, squamous cell carcinoma, G2>3, pT1, pM0, lY1, v1)、右肺動脈血栓塞栓症(PE)
右肺下葉末梢(S10)に胸膜陥凹と空洞化を伴う25×20mmの大腫瘍を認める。腫瘍の中枢側の右肺動脈内には血栓が充満している。組織学的には扁平上皮癌の所見である（図5）。胸膜陥凹部では胸膜内弾性板を越えた浸潤がごく少量認められる。肺内転移はない。リンパ管侵襲、静脈侵襲を数カ所認める。腫瘍の浸潤は血栓形成を伴う右肺動脈の末梢に及んでおり、腫瘍に近い部分では器質化した古い所見が目立ち（図6），腫瘍から離れた中枢側では、フィブリンや赤血球からなる新しい所見が大部分を占めている。

C. 陳旧性心筋梗塞、冠動脈バイパス術後、僧帽弁縫縮術後

- 左室には中等度の肥大と中～高度の拡張がみられ、壁は菲薄化している。剖面では心室中隔主体にはほぼ全周性に線維化巣が認められる。組織学的にも、肉眼所見とほぼ一致する部位に線維化巣がみられ、陳旧性心筋梗塞の所見である（図7）。急性の虚血性変化は明らかでない。左心耳は入り口が縫縮され、心耳内には器質化を伴う血栓が充満している。
- 左冠動脈口にはステントがあり、内腔は開存している。右冠動脈口は閉塞している。左前下行枝の狭窄は10～30%程度の部分が多く、最大で60%（第二対角枝）であり、回旋枝の狭窄率は最大40～50%、右冠動脈の主幹部付近は30%程度の狭窄であるが、後下行枝は90%狭窄している。グラフト血管（大伏在静脈[SVG]）は上行大動脈より#4および#14につなげられており、入口部は狭窄している。#4は内膜の線維性肥厚により内腔が著明に狭窄しているが、#14は開存している。ステントは4ヵ所に留置されており、左冠動脈口から主幹部にかけて（#5）10mm、左前下行枝（#6）に10mm、回旋枝（#13）に15mm、右冠動脈（#2）に計70mmのステントが認められる（図8）。
- 大動脈弁の粥状硬化は軽度であり、僧帽弁は縫縮術後の状態である。ほかの弁の硬化は軽度で、いずれの弁にも血栓や疣贅の付着はない。

D. 胃全摘術後（Roux-en-Y再建）再発は認められない。吻合部に著変はない。

【病理所見まとめ】

- 肺には広範な巣状肺炎およびDADがみられ、直接死因はこれらによる呼吸不全と考える。右肺下葉には扁平上皮癌も認められたが、癌の広がりは限局しており、転移もみられないため、死因への直接的な関与は乏しいと思われる。PEについては腫瘍との関連が疑われる。肺炎の原因としては心不全によるものがもっとも考えられる。
- 心臓には広範な陳旧性心筋梗塞が認められたが、急性心筋梗塞の所見はない。冠動脈にはステント留置部を含めて石灰化を伴う狭窄が広範にみられ、バイパス血管も一部狭窄している。
- 胃癌の再発は認められない。

臨床画像



図 1. 当院入院時胸部X線像. 右肺主体に広範な陰影を認める.

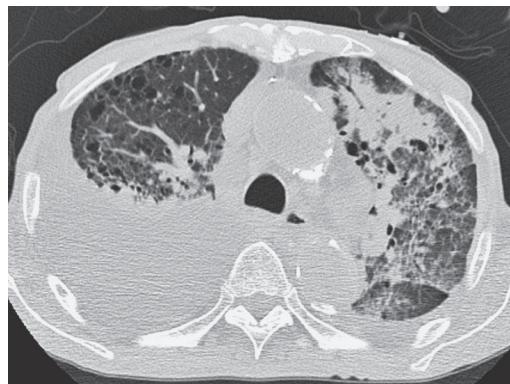


図 2. 当院入院時胸部CT. 両側胸水貯留(右>左)を認める. 左肺主体に網状影-すりガラス影を認め, 肺炎の所見である. 気腫性変化もみられる.

病理画像

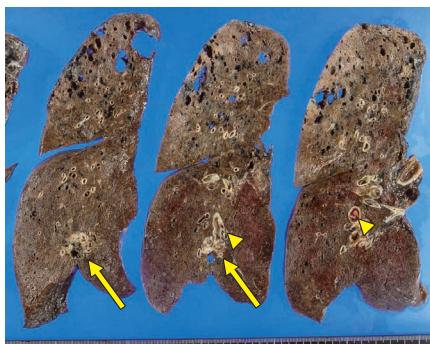


図 3. 摘出肉眼標本(1). 右肺後方の剖面. 全体的に硬度や粘稠度が増している. S10領域に胸膜凹と空洞化を伴う25×20 mm大の扁平上皮癌がある(矢印). 肿瘍の中枢側の右肺動脈内には血栓が充満している(矢頭).

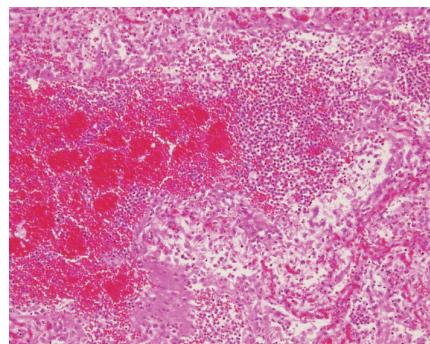


図 4. 病理組織像(1) [HE染色]. 多数の好中球浸潤と出血を伴う肺胞性肺炎.

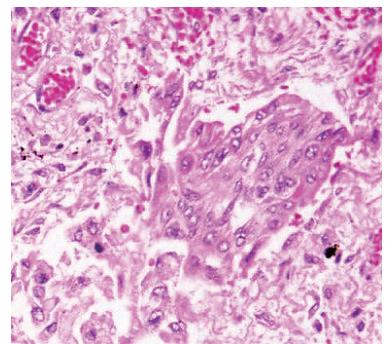


図 5. 病理組織像(2) [HE染色]. 右肺S10の扁平上皮癌.

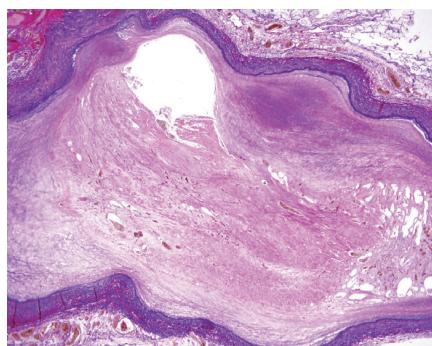


図 6. 病理組織像(3). 右肺動脈血栓症(器質化部) [EVG染色].

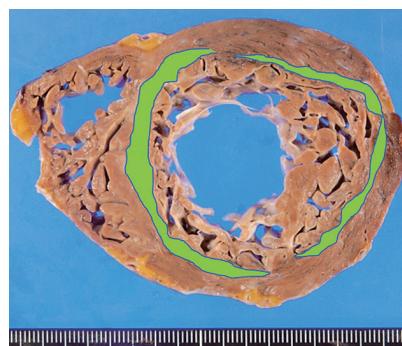


図 7. 摘出肉眼標本(2). 心臓の剖面. 緑で示した範囲に陳旧性心筋梗塞を認める.

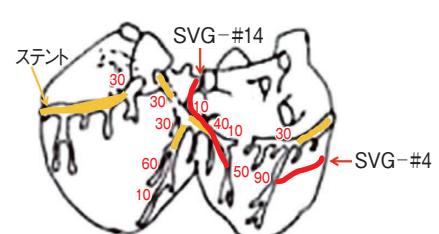


図 8. 冠動脈の模式図. 橙色はステント置部, 赤線部がグラフト血管. 数字は冠動脈の開存率.

症例 No.167 glioma の再発を繰り返し、glioblastoma で死亡した若年女性の症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】 神経膠腫、膠芽腫の再発を繰り返し、化学放射線療法を施行したが腫瘍内出血により手術不能となり死亡した40歳代・女性の剖検例である。大脳の軟化は全体的に著明であった反面、組織学的な腫瘍の浸潤は右基底核部を中心に両側大脳後部、下垂体に、播種性に両側小脳半球、脳幹には及んでいるものの、軟化巣の比較的一部に限局していた。glioblastomaの広がりとしては、血管侵襲が強く播種性転移があるものの、浸潤が比較的限局していた点が非典型的であるが、生前の治療による修飾も影響した可能性がある。

【症例】 40歳代、女性。

主訴：腰痛。

入院時神経所見：意識レベル GCS；E4V3～4M6。発語が少なく、会話は一問一答程度であり、右片麻痺 MMT 上肢 3/5、下肢 1/5。

【臨床経過】

死亡 14 年前：第 1 回目手術（右頭頂葉、図 1）、その後放射線 60Gy 照射。

13 年前と 12 年前：摘出腔周囲の再発巣に対して第 2、3 回目手術（図 3）。その後、化学療法を施行した（VP-16 100 mg+ CDDP 10 mg 10 クール）。

11 年前：頭頂後頭葉の新出病変に対して gamma knife radio surgery (GKRS) 60Gy 施行、その後、活性化 T-cell 輸注療法を行う。

7 年前：側頭葉内および摘出腔前壁に第 4 回手術。その後 TMZ 内服と再発病変に GKRS を施行した。

4 年前：摘出腔前壁に再発を認め GKRS を施行。

2 年前：右小脳半球と左側脳室前角に GKRS を施行、その際に右小脳半球腫瘍出血認め、保存的治療を行う。

1 年前：側頭底部、左延髄外側小脳扁桃、中脳右背側に再発を認め、GKRS を施行した。

9 カ月前：腰痛が強くなり、MRI にて脊髄病変を認めた。その後、脳梁～第四脳室内病変を認めたため、VP シャントを留置したが、脳梁、小脳扁桃、第三脳室の腫瘍から出血、脳室穿破が続いた（図 2）。

死亡 4 カ月前まで：TMZ による化学療法を施行したが徐々に腫瘍は増大し、脳幹を圧迫していた。その後、死亡した。

【検索希望事項】

腫瘍の広がり。

【剖検診断】

1. glioblastoma, WHO grade IV, state after the adjuvant therapy.

【剖検所見】

A. 既往検体：初回手術時；mixed gliomas (oligodendrogloma and anaplastic astrocytoma), 2, 3 回目手術時；anaplastic astrocytoma, 4 回目手術時；glioblastoma multiforme。

B. glioblastoma, WHO grade IV, state after the adjuvant therapy.

1. 開頭のみの剖検：右頭頂手術痕部では、頭皮と頭蓋骨、脳実質と髄膜の瘻着が高度である。種々の治療により変形が著しい。右頭頂部を中心に、左右大脳半球、下垂体、両側小脳半球、脳幹部の軟化、壞死が目立つ。右頭頂部では腫瘍内出血がある（図 4, 6）。

2. 組織学的には glioblastoma の所見で、中型主体であるが大小不同を伴い、びまん性に密に増殖する（図 5）。腫瘍細胞の核は類円形～多角形、さらには紡錘形で、核分裂像が散見される。核の偽柵状配列を伴う壞死を一部に認める。免疫染色にて腫瘍細胞は、GFAP (+), Olig2 (+), S-100 (+), EMA (-), MGMT (-), IDH1 (-), Desmin (-), p53 (+), VEGF (weakly +), Ki-67 陽性率 11.0% (117/1,062) であった。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が、腫瘍細胞は viable である。

3. 腫瘍は、右頭頂葉の血腫部、右基底核周囲および左脳室内、橋、小脳の実質内に広がる。髄腔内播種巣が散見される（右脳幹周囲、脳室内など）。

4. 右内頸動脈では、中膜筋層と内弾性板内に腫瘍の浸潤がある。腫瘍の浸潤が及んでいない脳実質においても、脳組織の脱落、泡沫細胞浸潤、出血が大脳半球に広範に及んでおり、長年の化学放射線治療や、腫瘍の血管侵襲に伴う虚血を反映すると考えられる。

【病理所見まとめ】

1. 大脳の軟化が著明であった反面、腫瘍の浸潤は右基底核部を中心に、両側大脳後部、下垂体に、播種性に両側小脳半球、脳幹に及んでいるものの、軟化巣の比較的一部に限局していた。脳の軟化は、度重なる放射線照射に加え、内頸動脈など大きな血管にも腫瘍侵襲がみられたことより、虚血の状態であったことによると考えられる。
2. 腫瘍周囲には壞死が散在してみられた。脳幹浸潤、広範な脳組織の脱落により、死亡にいたったと考える。
3. glioblastoma の広がりとしては、血管侵襲が強く播種性転移があるものの、浸潤が比較的限局していた点が非典型的であるが、生前の治療による修飾も影響した可能性がある。

臨床画像

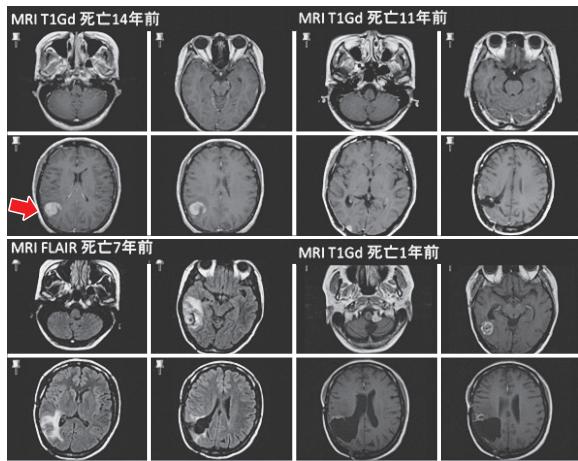


図 1. 頭部 MRI (T1 強調像) の経時的变化。初発時の右頭頂葉の造影部（赤矢印）を中心に、手術治療、再発を繰り返す。

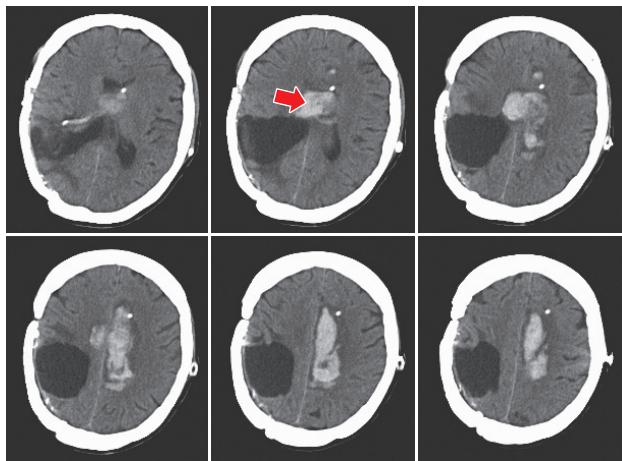


図 2. 最終入院時頭部 CT. 側脳室内に穿通する血腫（赤矢印）で、腫瘍内出血の所見である。

病理画像

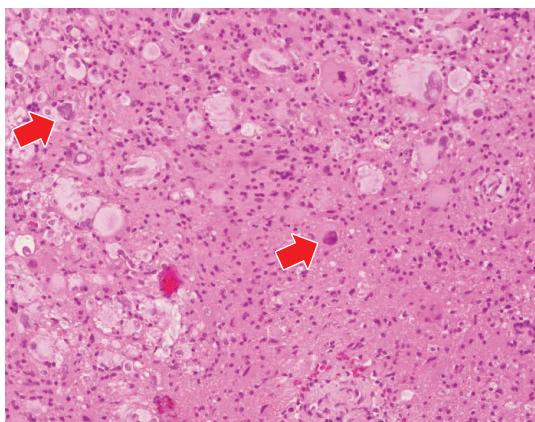


図 3. 病理組織像 (1). 死亡 12 年前の脳腫瘍組織像 (HE 染色). anaplastic astrocytoma の診断であったが、glioblastoma を疑う異型の強い腫瘍細胞も混在する（赤矢印）。

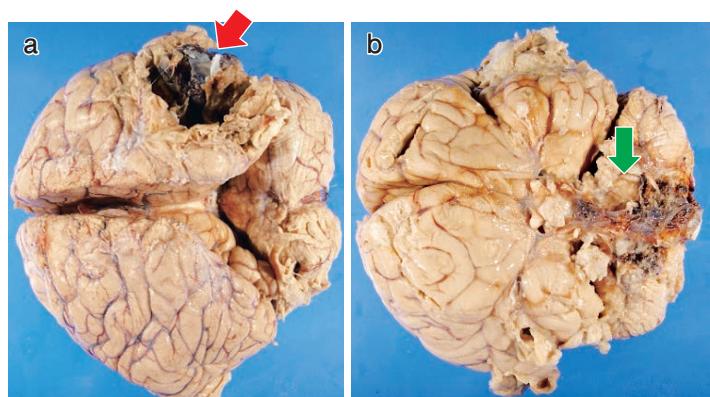


図 4. 摘出肉眼標本 (1). 脳（ホルマリン固定後. a : 頂部, b : 底部). 右頭頂葉と後頭葉の欠損が目立つ（赤矢印）. 底部では、播種により脳底動脈と脳幹部が癒着する（緑矢印）。

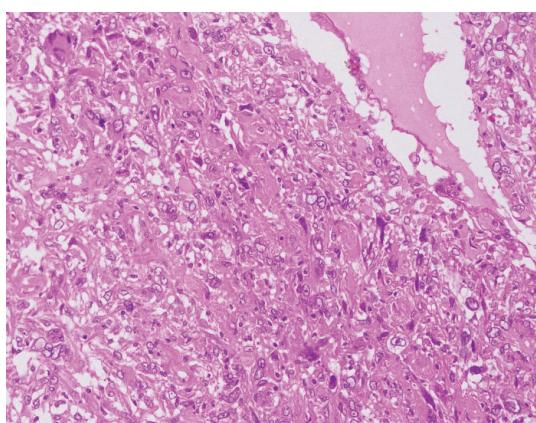


図 5. 病理組織像 (2). 剖検時の腫瘍組織像 (HE 染色). 多形核の目立つ腫瘍細胞が増殖する。

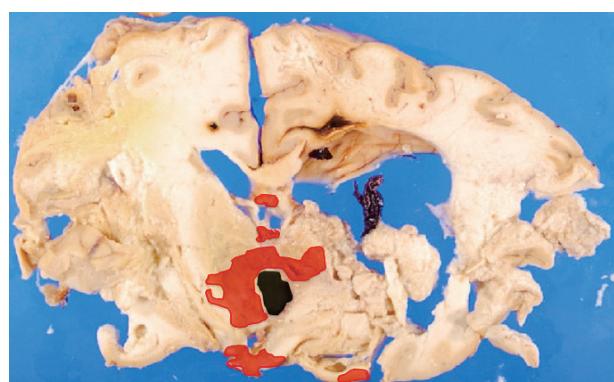


図 6. 摘出肉眼標本 (2). 大脳前額断と腫瘍の広がり（赤：腫瘍、黒：壊死巣）. 腫瘍は基底核部に限局するが、脳全体では軟化が目立つ. 播種性の広がりを示す。

症例 No.168 上腸間膜動脈血栓閉塞による腸管壊死で死亡した80歳代女性の症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院 総合診療科

【概要】 麻痺性イレウスにて入院し、その後、甲状腺機能低下症に伴う意識障害をきたし、初診から9日間の経過で死亡した80歳代・女性の解剖例である。解剖時に腸管の広範な壊死、化膿性腹膜炎、上腸間膜動脈（SMA）起始部の高度粥状硬化と、新鮮血栓による閉塞があつたことから、死因はSMA血栓による腸管虚血、壊死（腸梗塞）、化膿性腹膜炎と考えられた。甲状腺機能低下症をきたしうる器質的疾患ははつきりしなかつたが、生前の尿路感染、腹膜炎などの炎症により、相対的な甲状腺機能低下状態に陥った可能性が考えられた。

【症例】 80歳代、女性。

主訴：食欲低下。

入院時身体所見：意識清明、血圧98/60 mmHg、脈拍77 bpm、呼吸数22回/分、SpO₂98%（室内気）、腹部膨満がある。

【臨床経過】

第1病日：食思不振にて前医を受診した。尿路感染、腹部造影CTで腸管に液体、ガス貯留があり、麻痺性イレウスの診断であった（図1）。

第3病日：意識障害が出現（E1V1M1）した。採血にてTSH高値、FT3、FT4低値であった。採血、頭部MRI・CT、腹部造影CTによっても意識障害の原因は不明であった。粘液水腫昏睡疑いでチラージンの投与を開始した。

第4病日：意識状態の一過性回復（E4V5M6）。

第5病日：排便、排ガスが消失し、イレウス管を留置した。

第8病日：10時ごろ、意識レベルが低下した。低血糖（血糖値67）があり、ブドウ糖投与によりいったん意識レベルは回復したが、12時ごろ再度意識レベルが低下した。低血糖ではなく、血圧低下を認めた。腹部X線像では、イレウスおよび膀胱付近に造影剤の腸管外流出が疑われる所見があった（図2）。13時ころ心停止。蘇生にて30分後に心拍再開したが、その後も低酸素血症が遷延した。

第9病日：午前1時49分、死亡を確認した。

【検索希望事項】

腸管穿孔の有無、甲状腺の評価、そのほか急変をきたす原因の有無。

【剖検診断】

1. 上腸間膜動脈血栓閉塞による腸管壊死。
2. 甲状腺の萎縮。
3. 胃GIST術後、再発なし。

【剖検所見】

1. 上腸間膜動脈血栓閉塞による腸管壊死

上腸間膜動脈（SMA）起始部に70%程度の内腔狭窄をきたし、同部位に血栓による完全閉塞がある。組織学的には、線維性内膜肥厚に粥腫が混在した粥状動脈硬化症の所見であり、一部で粥腫の破綻を疑う。血栓は器質化のない新鮮血栓である。以上、SMA血栓症の所見である（図3）。腸管は、腸間膜付着部から離れるに従い暗赤色調を呈し、壊死に陥る（図4）。漿膜壁は線維性に肥厚し、炎症細胞浸潤、中皮細胞の反応性腫大、フィブリン沈着を伴う。化膿性腹膜炎の所見である（図5）。SMA分枝に器質化血栓がある。

2. 甲状腺の萎縮

固定後重量9.0g。肉眼的には腫大や腫瘍形成を認めない。組織学的に濾胞上皮の著明な萎縮、濾胞内のコロイドの著減がある。甲状腺辺縁部では、軽度線維化とともに萎縮がとくに目立つ。濾胞上皮の一部に核腫大や好酸性胞体を伴う。いずれの部位でも炎症所見は目立たない（図6）。

3. 胃、十二指腸（GIST胃切除術後）

胃はおそらく噴門側胃切除術後の状態で、胃、十二指腸、腹膜、脾臓に軽度の癒着を認める。消化管内容物は粥状である。胃粘膜に軽度びらんを認めるほかは粘膜に著変はない。GISTの再発はない。

【病理所見まとめ】

1. 解剖時の所見として、腸管の広範な壊死、化膿性腹膜炎があり、SMA起始部の高度粥状硬化と、新鮮血栓による閉塞があり、直接死因は解剖時にみられたSMA血栓による腸管虚血、壊死、化膿性腹膜炎と考えられる。血栓の形成時期は、臨床経過や血栓の性状から死亡直前と推察されるが、SMA分枝に器質化血栓や漿膜の線維性肥厚像があることから、入院前後よりSMA根部から微小な血栓が繰り返し形成され、腸壁動脈内塞栓による限局性の腸虚血、腹水の滲出が存在したものと考える。
2. 血栓の由来については、心内血栓の可能性はあるものの、心内血栓を認めないこと、中型動脈の粥状硬化が目立つことなどから、粥腫の破綻による血栓形成の可能性をより考える。なお、腸管穿孔は確認されなかった。
3. 甲状腺の萎縮、コロイドの著減を認め、甲状腺ホルモン低値を反映した所見といえる。しかし、甲状腺機能低下症をきたしうる代表疾患（橋本病、萎縮性甲状腺炎など）に相当する所見はみられず、病理学的に器質的疾患の特定にはいたらない。尿路感染や腹膜炎といった炎症の遷延により、相対的な甲状腺機能低下に陥り、粘液水腫昏睡にいたった可能性は考えられる。
4. 心内血液の培養で腸球菌（Enterococcus sp.）が検出されたことから、腸管壊死から菌血症をきたし、全身状態の悪化を助長した可能性が考えられる。そのほか、検索しうる範囲において、急変の原因となる病態を認めない。

臨床画像

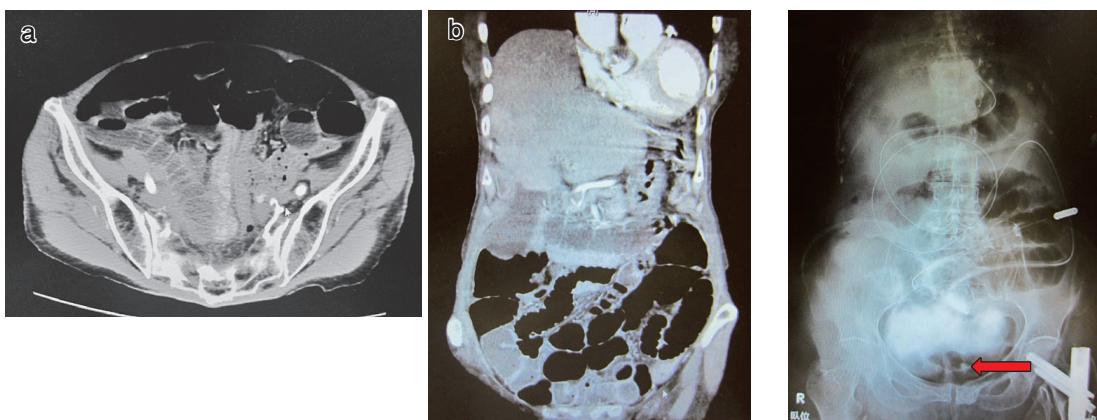


図1. 入院時の腹部造影CT (a:水平断, b:前額断). 小腸主体に液体およびガスの貯留を認める.

図2. 第8病日の腹部X線像(仰臥位). イレウスは改善せず、膀胱付近に造影剤の腸管外流出が疑われる(矢印).

病理画像

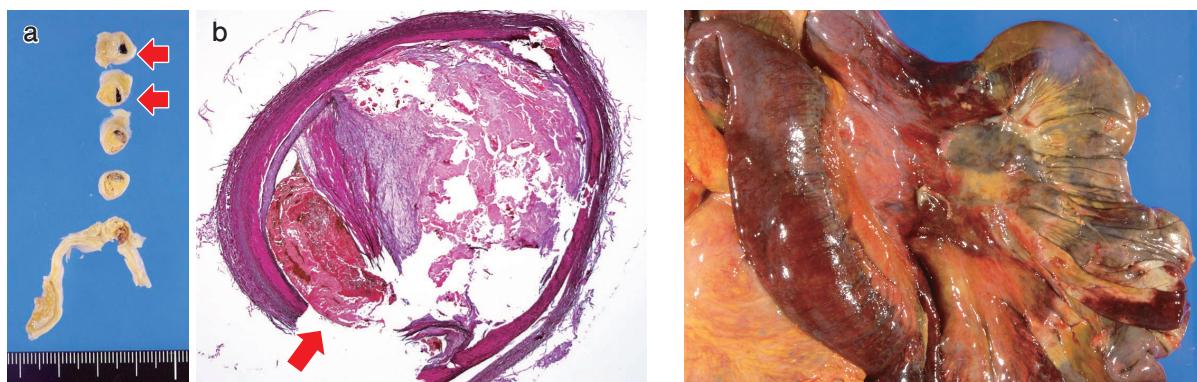


図3. 上腸間膜動脈血栓症の摘出肉眼標本 (1) [a], 病理組織像 (1) [b, EVG染色]. 肉眼的に上腸間膜動脈起始部に高度内腔狭窄を認め、同部位に血栓による完全閉塞を認める。組織学的には粥状動脈硬化症により狭窄した内腔に新鮮血栓が塞栓する(矢印)。

図4. 摘出肉眼標本 (2). 壊死をきたした腸管(空腸). 腸管粘膜は暗赤色調を呈し、フィブリン沈着を伴う。



図5. 病理組織像 (2). 空腸 (HE染色). 腸管粘膜は、腸間膜付着部から離れるに従い凝固壊死像が目立つ。漿膜は線維性に肥厚し、炎症細胞浸潤、中皮細胞の反応性腫大、フィブリン沈着を伴う。化膿性腹膜炎の所見である(左上囲みは強拡大)。

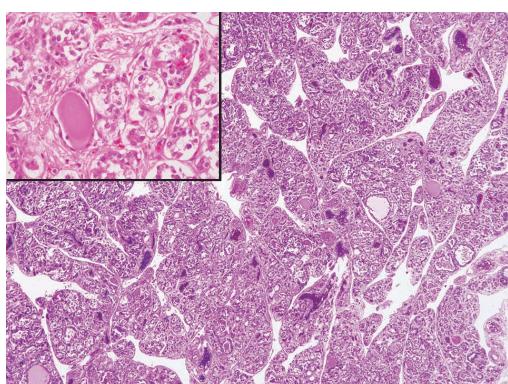


図6. 病理組織像 (3). 甲状腺 (HE染色, 左上囲みは強拡大). 濾胞上皮は著明に萎縮し、濾胞内のコロイドは著減する。甲状腺辺縁部では、軽度線維化とともに萎縮がとくに目立つが、全体として炎症は目立たない。

症例 No.169 強皮症、多量飲酒歴を背景に急速な肝不全および腎不全を発症し死亡した症例

剖検依頼科：膠原病リウマチ内科

【概要】強皮症の診断で当院フォロー中であり、過去に多量の飲酒歴がある症例である。急速な腹部膨満、浮腫をきたし入院、意識障害をきたし、精査の結果、肝不全、肝性脳症と診断された。治療にもかかわらず腎不全も合併し死亡した。剖検では肝臓は循環不全の像を伴う肝硬変の像で、組織像からはアルコール性の肝硬変と考えられた。腎臓には病的所見に乏しく、腎不全は肝腎症候群によるものと考えられた。そのほか、強皮症関連所見が認められたが、直接死因との関連は不明瞭であった。

【症例】59歳、男性。

主訴：腹部膨満。

家族歴：母、肝細胞癌。

既往歴：糖尿病、脂肪肝。

生活歴：飲酒は焼酎1升/日を50歳時まで、喫煙6本/日×40年。

【臨床経過】

入院5年前：強皮症と診断され、関節痛に対しプレドニン5mg/日内服となった。

1ヵ月前：腹部膨満、浮腫、高血圧（200mmHg程度）が出現した。

入院当日：上記の精査のため入院。腔水症、肺高血圧、心不全、肝硬変、食道静脈瘤が指摘され（図1）、治療を開始した。

9日後：傾眠傾向が出現、精査の結果、肝性脳症の診断となった。

13日後：乏尿となり、代謝性アシドーシスが進行した（図2）。

18日後：腎不全および肝不全により死亡した。

【検索希望事項】

肝臓の状態、強皮症の状態、肺高血圧の病理組織像の有無。

【剖検診断】

1. 強皮症、間質性肺炎（肺高血圧症）、軽度心筋炎。
2. 肝硬変、肝梗塞（門脈圧亢進症）。
3. 糖尿病性腎症。
4. 左心肥大。

【剖検所見】

A. 強皮症関連所見

1. scleroderma：手指がソーセージ状となり、組織学的には真皮の膠原線維の膨化、緻密化が汗腺より深部にいたるまで認められ、汗腺は萎縮しておりsclerodermaの像であった（図3）。
2. 間質性肺炎：肺は軽度重量を増し（375/465g）、両側下肺野背側に線維化がみられた。組織学的には、肺胞の虚脱瘢痕化および囊胞状拡張や、時相の異なる線維化がみられ、UIP patternの間質性肺炎の像であった。
3. 肺高血圧症：肺動脈において細動脈レベルまで筋層が出現し、内膜肥厚も認められ、Heath-Edwards分類でgrade III相当の肺高血圧の像であった（図4）。
4. 軽度心筋炎：心臓には左心肥大があり、右心耳に血栓がある。左前下行枝に80%狭窄がみられたが、明らかな梗塞はみられなかった。組織学的には、血管周囲に軽度線維化および単核球浸潤が認められた。そのほか、循環不全によると思われる微小な心筋壊死巣が散見された。心外膜は軽度線維性に肥厚し、軽度の単核球浸潤もみられた。
5. 消化管の硬化、腎臓血管内皮のムコ多糖沈着を伴う肥厚などの強皮症に関連する所見は他臓器には認められなかった。

B. 肝硬変、肝梗塞、門脈圧亢進症

1. 肝臓（1,325g）：完成された肝硬変の像を呈しており（図5），門脈域の軽度単核球浸潤および、小葉中心性の軽度脂肪化がみられた。また、Mallory小体が散見された（図6）。以上からアルコール性の肝硬変と思われた。一方、S2に3cm大的梗塞がみられ、また小葉中心性に肝細胞の凝固壊死も認められた。こうした部位にマクロファージや好中球、リンパ球の浸潤が目立っており、生前の変化と思われた。
2. 門脈圧亢進症：脾腫（260g）が認められた。食道静脈瘤は剖検時には確認できなかった。
3. 腔水症：胸水貯留（100/100ml）、心嚢水貯留（160ml）、腹水貯留（900ml）が認められ、いずれも黄色透明であった。

C. 糖尿病関連：腎臓に糖尿病性腎症の所見があり、膵島にアミロイドの沈着を認めた。全身の動脈硬化は軽度である。

D. そのほかの所見：副甲状腺はやや過形成で、間質にやや密なリンパ球浸潤巣が散見された。

【病理所見まとめ】

1. 急速に進行する肝不全および腎不全により死亡した症例である。肝臓にはアルコール性と思われる肝硬変の像が認められたが、一方で肝梗塞および小葉中心性に凝固壊死が認められ、急速な肝不全の原因となった可能性がある。なんらかの機序で循環不全が起ったものと思われるが、肝臓の血管には器質的变化は認められず、原因の特定にはいたらなかった。
2. 腎臓には強皮症腎や急性尿細管壞死の所見を含め、急速な腎不全をきたす器質的变化は認められないことから、腎不全の原因是肝不全による肝腎症候群と推測された。腔水症の原因としては、腹膜や心膜にごく軽度の線維化、単核球浸潤が認められたものの、腔水症に伴う変化の範疇と考えられ、明らかな漿膜炎の存在は認識できず、肝硬変および腎不全によるものと思われた。
3. また、強皮症に伴う変化として皮膚の硬化、間質性肺炎、肺高血圧や軽度の心筋炎の像が認められた。消化管や腎臓には明らかな強皮症関連所見は認められなかった。間質性肺炎や心筋炎の程度はごく軽度であり、そのほかの変化も死因には直結していないものと思われた。

臨床画像

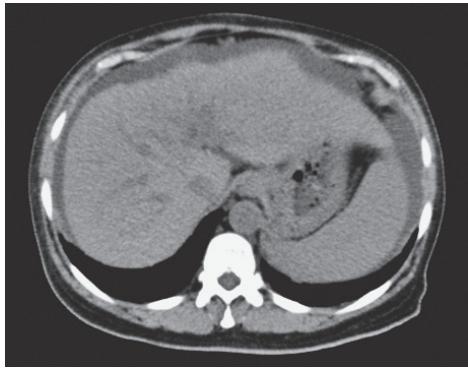


図 1. 入院時腹部 CT. 肝臓の辺縁不整, 脾腫, 腹水が確認される.

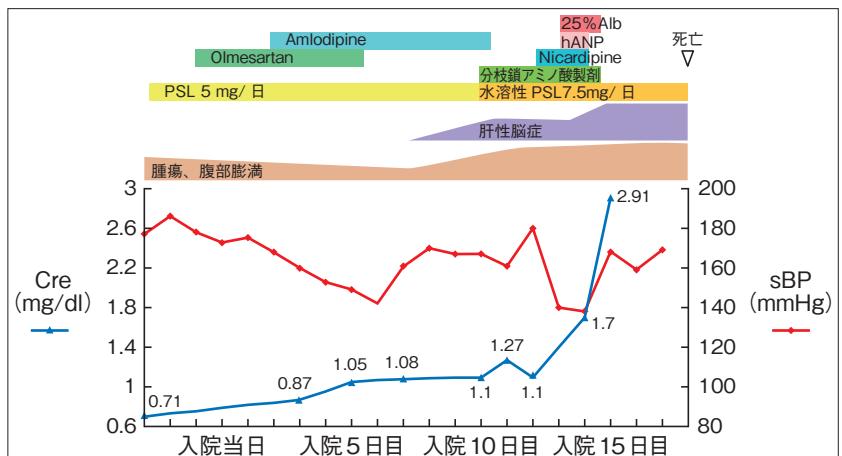


図 2 入院後経過. 肝性脳症とともに急速に腎不全が進行した.

病理画像

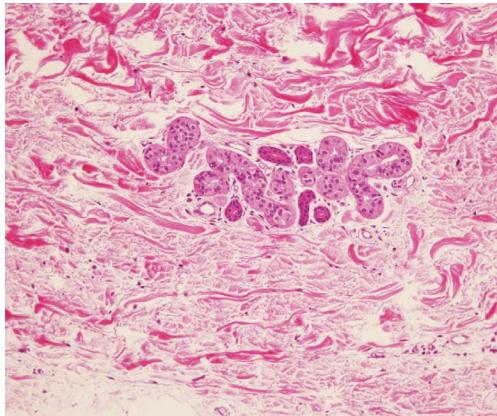


図 3. 病理組織像 (1). 皮膚 (HE 染色, 100 倍). 膜原線維の増生が汗腺より深部に及び, 汗腺は萎縮している.

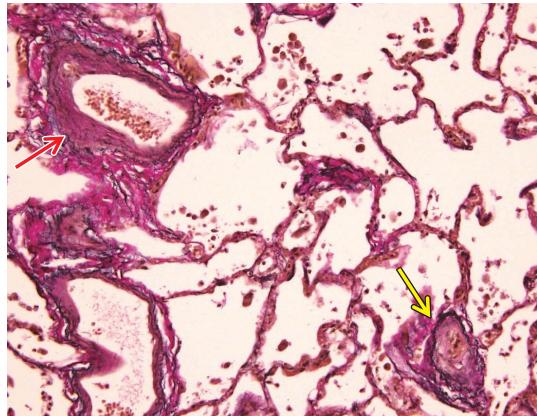


図 4. 病理組織像 (2). 右肺 (EVG 染色, 200 倍). 末梢肺動脈に平滑筋の増生 (赤矢印) と内膜肥厚 (黄矢印) がみられる.



図 5. 摘出肉眼標本 (1). 肝臓. 肝硬変の像で, 再生結節は小型, 全体にやや黄色調である. S2 に 3 cm 大の梗塞巣を認める (赤矢頭).

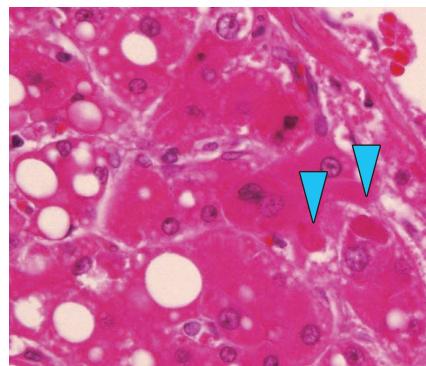


図 6. 病理組織像 (3). 肝臓 (HE 染色, 400 倍). 肝細胞脂肪化と, Mallory 小体 (青矢頭) が認められる.

症例 No.170 半年の経過で貧血が進行し、悪性リンパ腫が疑われたが、確定にいたらず死亡した症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】 良性腎硬化症でフォローアップされていた患者である。Hb 値の低下、微熱、全身倦怠感を訴え、血液疾患が疑われたが、骨髓穿刺検査では診断確定にはいたらなかった。経過中、喀痰閉塞による心停止が起こったが蘇生した。その後、腹痛、血便が出現し、血管透過性も亢進していたため、感染症を疑い治療されていたが全身状態は増悪し死亡した。剖検では大動脈周囲の腫大したリンパ節に悪性リンパ腫を認めた。また腸間膜静脈には多数の血栓を認め、腸間膜静脈血栓による腸管壞死が死因と考えられた。

【症例】 80 歳代、女性。

主訴：微熱、全身倦怠感。

【臨床経過】

8 年前：良性腎硬化症による慢性腎不全（血清 Cre 1.0 mg/dl 前後）に対してフォローされていた。

6 カ月前：11 g/dl 程度で推移していた Hb が、徐々に 7 g/dl 台まで低下し、精査治療目的に入院となった。全身倦怠感、37°C 台の微熱、寝汗を認めるようになった。

入院時：3 回の骨髓穿刺検査を施行したが原因の特定にはいたらなかった。

1 ヶ月後：傍大動脈リンパ節の腫大を指摘された（図 1）。徐々に腎機能が増悪し、持続血液透析濾過法を開始した。食思不振を訴えていた。

2 カ月後：腹部圧痛、血便が出現した。また喀痰閉塞による心停止を起こしたが蘇生した（図 2）。

2 カ月半後：全身状態は改善せず死亡した。死亡前の採血で LDH 4,000, CK7,000 まで上昇していた。

【検索希望事項】

リンパ節腫大の有無と原因、血管透過性亢進の原因、直接死因。

【剖検診断】

1. B 細胞性悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma).
2. 腸間膜静脈血栓症と腹腔内臓器の壞死.
3. 良性腎硬化症.
4. 陳旧性心筋梗塞.

【剖検所見】

A. B 細胞性悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) [図 3]

1. 既往検体：いずれも明らかな異型リンパ球は認められない。
2. 剖検所見：腹部大動脈周囲に 1.5 cm 大に腫大したリンパ節を 2 個認める。組織では大型の異型リンパ球がびまん性に増殖する。免疫染色では CD20 (+), Bcl-2 (+), CD3 (-), CD4 (-), CD5 (-), CD7 (-), CD8 (-), CD10 (-), CD21 (-), MT-1 (-), Bcl-1 (-), MUM-1 (-), EBV-ISH (-), LMP-1 (-), EBNA2 (-). Ki-67 50~60%. diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) の所見である。骨髄は過形成性、リンパ腫細胞のまとまった増殖は指摘できない。

B. 静脈血栓症と腸管壞死（図 4）

1. 血栓の所見：腸間膜内の靜脈や脾静脈、卵巣静脈には多数の血栓を認める。血栓は新旧のものが混在する。
2. 腸管壞死：空腸～上行結腸にかけて粘膜面は黒色調を示しており、また上行結腸～直腸にかけても腸管粘膜は発赤していた。とくに空腸～上行結腸は壁全層性の壞死に陥っていた。腹水 1,500 ml (血性)。

C. 腎硬化症 (80/110 g) (図 5)

皮質は萎縮し、多数の囊胞を認める。組織では被膜下を主体に硬化系球体が集簇傾向をもって認められる。残存する系球体には軽度のメサンギウム領域の拡大を認める。polar vasculosis (+)。細動脈の硝子化が目立つ。高度の内膜肥厚を認める。

D. 陳旧性心筋梗塞 (365 g) (図 6)

左室厚は左室自由壁 (16 mm), 中隔 (10 mm)。後壁には 10 mm 大の線維化巣がみられる。陳旧性心筋梗塞の所見である。冠動脈は左冠動脈に 25% 程度の狭窄がみられるが、いずれも末梢まで開存している。

【病理所見まとめ】

1. 腹部大動脈周囲のリンパ腫大の原因：B 細胞性悪性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma) の所見が認められ、それによるものと考えられた。
2. 静脈血栓症の原因：悪性リンパ腫においては血液が過凝固状態にあることが示唆されており、5.3% の頻度で静脈血栓症を、1.1% の頻度で動脈血栓症を発症するとの報告がある (Caruso, 2010)。静脈血栓は深部静脈に起こることが一般的とされる。本例では下肢静脈には血栓はないものの、腸間膜や骨盤内の静脈に血栓が認められ、一般的な傾向と合致すると考えられる。静脈血栓症の原因は多岐にわたるが、本例では悪性腫瘍以外の原因が見当たらず、悪性リンパ腫による過凝固状態が静脈血栓症の原因となったと推察される。血管透過性亢進の原因については悪性リンパ腫による凝固障害や壞死腸管の存在が考えられる。



図 1. 腹部 CT. 傍大動脈に腫大したリンパ節を認める(矢印).

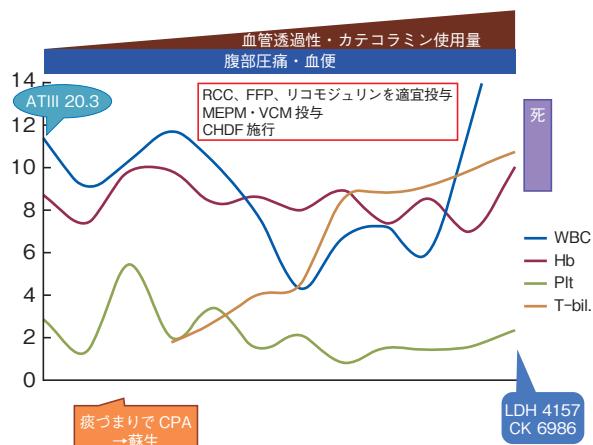


図 2. ICU 入室後の入院経過

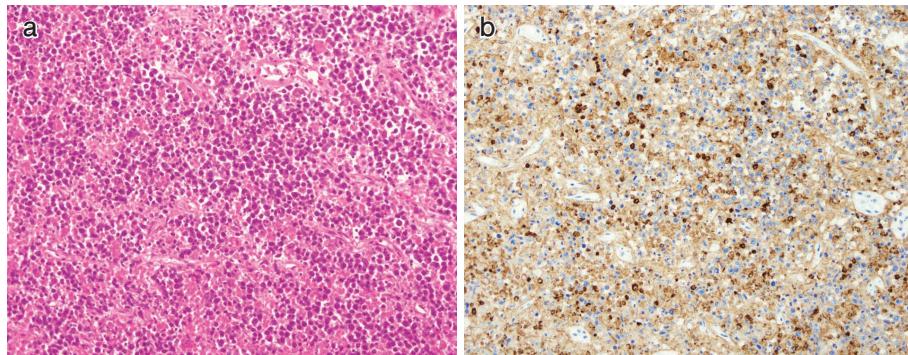


図 3. 病理組織像 (1). 傍大動脈のリンパ節 (a : HE 染色, b : CD20 染色). CD20 陽性の大型異型リンパ球がびまん性に増殖する.

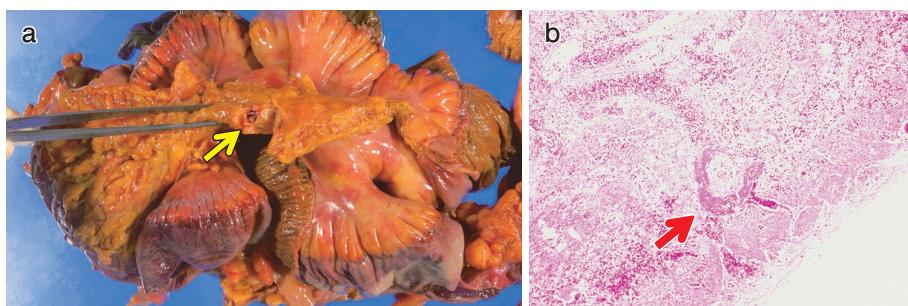


図 4. 腸管の摘出肉眼標本 (1) [a], 病理組織像 (2) [b]. 腸間膜静脈根部に血栓(黄矢印)を認め、末梢にも血栓(赤矢印)がみられる。粘膜面は壊死に陥る。

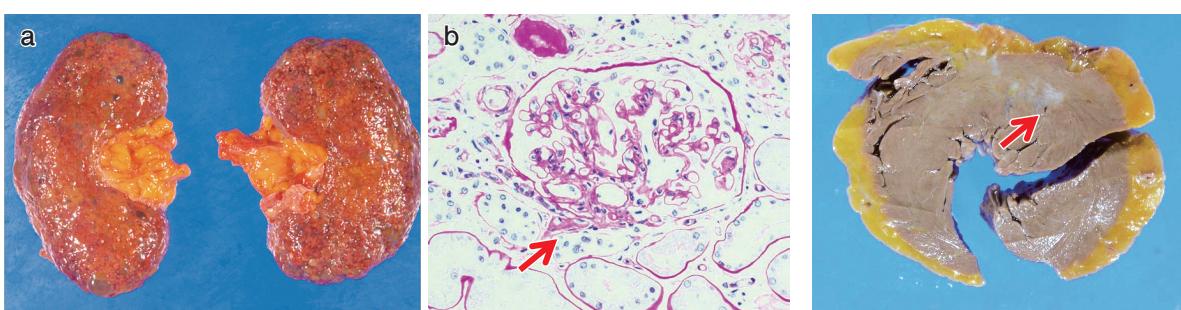


図 5. 摘出肉眼標本 (2) [a], 病理組織像 (3) [b, PAS 染色]. 腎臓. 細顆粒状変化や囊胞形成が認められる。細動脈硬化もみられる(矢印).



図 6. 摘出肉眼標本 (3). 後壁に 10 mm 大の陳旧性心筋梗塞を認める(矢印).

症例 No.171 全身多発転移をきたし、急速な病勢進行により死亡した全経過 2 カ月の肺癌の症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】肺原発癌が疑われたが、病理組織学的検査にいたらず死亡した症例である。剖検で右肺に原発巣が認められた。組織学的に、粘液産生が認められる分化度の低い腺癌で、癌細胞は非常に高い増殖能を示した。原発である右肺のほか、脳、心臓、肝臓などの主要臓器を含む全身への転移・播種が著明に認められ、癌の病勢コントロールが困難であったことがうかがわれる。

【症例】66 歳、男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：詳細不明。

既往歴：脂質異常症（近医にてフォロー中）、副鼻腔炎（術後）。

生活歴：喫煙は 20 本/日 × 48 年（18～66 歳）、飲酒はビール + 日本酒（量不明）。

職業歴：事務系。

【臨床経過】

入院 2 カ月前：後頸部痛が出現した。他院整形外科を受診、胸部 X 線像で異常影を認めた（CT 像：図 1）。

2 週間前：原発性肺癌（stage IV）を疑い、他院内科より当院へ紹介される。

3 日前：肩部痛、頸部痛が改善せず、オピオイドを導入した。酸素化不良（SpO₂ 84%）で、在宅酸素療法（O₂ 1L/分）を導入した。前日：呼吸困難にて救急外来を受診、オピオイドの增量で経過観察となる。

入院当日：呼吸困難が増悪し、救急搬送され、精査治療目的に入院となった（CT 像：図 2）。

3 日目：皮下腫瘍生検を施行し肺腺癌の転移が疑われた。また画像検査にて全身臓器への転移が認められた。

7 日目：急速に全身状態が悪化し死亡した。全経過 2 カ月。

【検索希望事項】

直接死因（肺癌の全身転移による呼吸不全と考えている。診断未確定）、原発巣の広がり、急速に進展した腫瘍の組織型について。

【剖検診断】

1. 右肺腺癌（肺、肝、脳、両側副腎転移、リンパ節転移を伴う）

【剖検所見】

A. 右肺原発性肺腺癌

【既往皮膚生検結果】carcinoma in the right abdomen, excisional biopsy. 組織学的に低分化腺癌を考える所見であるが、免疫染色では、腺癌マーカーに陰性を示したため原発巣の確定にいたらなかった。CK7（強+）、CK20（一部に+）、Napsin A（-）、TTF-1（-）、CDX2（-）、Chromogranin A（少数弱+）、Synaptophysin（-）、CD56（-）、p40（-）、p63（-）、Ki-67 陽性率 80～90%（図 3）。

1. 原発巣：肺（左 1,315/右 1,570 g）。右肺門部を中心に結節性腫瘍を認める（図 4）。組織学的に、高度な異型を示す癌細胞が胞巣状に増殖しており、その胞巣内には内腔に粘液をもつ微小腺管が多くみられる。低分化腺癌の所見である（図 5）。免疫染色では、既往の皮膚生検標本と同様の染色態度を示す。【肺癌取扱い規約】adenocarcinoma, RL, BI（気管支下幹）、pT4, 7.0 × 5.0 × 4.5 cm, pT3, G3, Ly1 (ly3), V2 (v3), pm3, pM1b, pT4N3。

2. 転移・播種

1) 肺内転移：左肺門部近傍と両側肺下葉に転移巣を多数認める（図 4）。著明な静脈侵襲と、癌性リンパ管症の所見がある（図 6）。

2) 血行性転移：脳（1,490 g）、肝臓（1,910 g）、心臓（375 g）に転移を認める。左右の副腎はほぼ癌に置換される（最大径 7.5 cm/7.0 cm）。頸椎（C5, 6）、胸椎（Th8, 9, 12）、腰椎（L2～5）、仙骨（S1）、胸骨体、大腿骨髓に転移がある。脾臓/脾頭部実質内（径 1.5 cm）、胃/胃体部前壁（1.3 cm 大）および小脣漿膜側、小腸、甲状腺/左葉上極（径 7 mm）、腎周囲組織、前立腺実質内および周囲組織に転移巣がある。

3) リンパ行性転移および播種：気管分岐部リンパ節（最大 3.8 cm）ほか多数のリンパ節転移と、腸間膜・後腹膜に 20 個以上の播種を認める。

3. 背景肺の所見：静脈ほか動脈にも腫瘍栓を認める。内膜に線維性肥厚を伴う細動脈もみられる。肺胞構造の虚脱瘢痕化、間質に線維化および平滑筋の増生する像を下葉にやや多く認める。上葉に硝子膜の形成がみられる部分がある。

B. その他の臓器の所見

脳には新旧の小梗塞巣がみられ、心臓の心筋内には新旧の小壞死巣が認められた。

【病理所見まとめ】

1. 剖検により、肺原発腺癌および全身への癌転移が認められた。本例の癌は低分化で高度な細胞異型を示し、細胞増殖能がきわめて高く、そのため病勢の進行が急速であったと考えられる。直接死因は、右肺原発肺腺癌の両肺への広範な波及に起因する呼吸不全と考えるが、癌の多発転移による全身の消耗も死に関与したと推測される。
2. 担癌患者では全身の血管で血栓形成が惹起されやすく、このような癌に誘発される血栓塞栓症（Trousseau 症候群）や、肺の末梢の動脈への腫瘍塞栓、動脈の狭窄・閉塞を起こすことで進行性の呼吸不全および肺高血圧症をきたす PTTM（pulmonary tumor thrombotic microangiopathy）などが知られている。本例においては、肺の一部に血栓塞栓と出血性梗塞を認め、脳に小梗塞巣、心臓に小壞死巣がみられたことから、Trousseau 症候群の可能性が考えられる。内膜肥厚を伴う細動脈が散見され、動脈に腫瘍塞栓もみられたが、両肺の実質に多数の癌転移巣を認めることと、血管侵襲が著明な点などから、PTTM としては非典型的であると思われる。

臨床画像

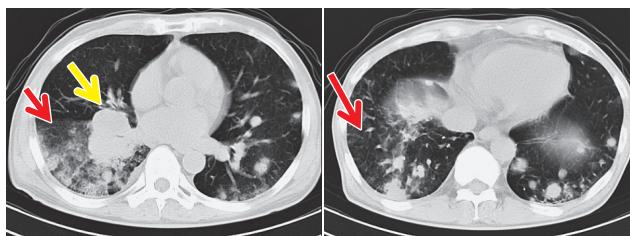


図1. 前医で撮像された胸部CT. 右下葉の肺門部に巨大な結節があり、両側下葉には多数の腫瘍影を認める（黄矢印）。右下葉の腫瘍周囲にスリガラス影がみられ、浸潤ないし癌性リンパ管症が疑われる（赤矢印）。

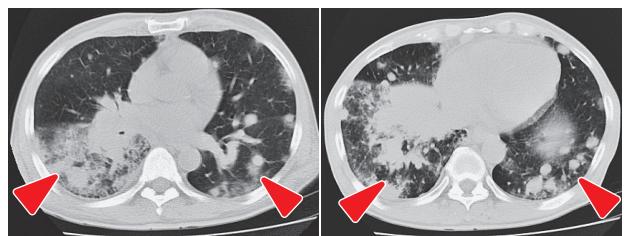


図2. 入院時の胸部CT. 右下葉の腫瘍周囲のスリガラス影および両側下葉の腫瘍影に増大傾向を認める（矢頭）。

病理画像

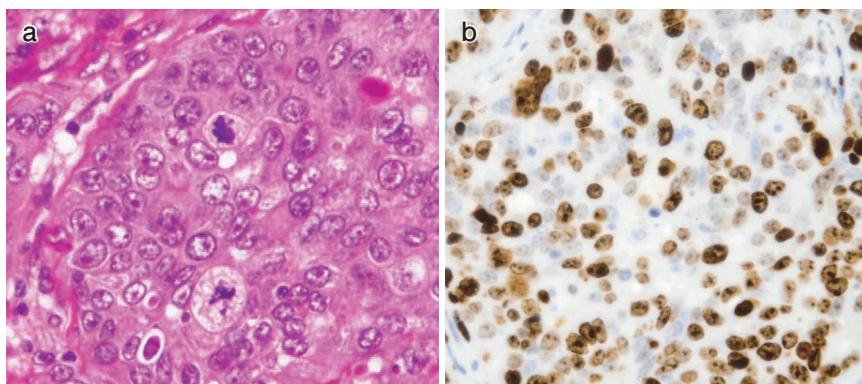


図3. 病理組織像(1). 生前の皮下腫瘍(a:HE染色, b:Ki-67免疫染色). a:大型の核と明瞭な核小体をもつ癌細胞が胞巣状の増殖を示す。b:癌細胞の増殖能はきわめて高い。



図4. 摘出肉眼標本(1). 固定後肺. 右肺肺門部に最大径7cmの灰白色調の結節性腫瘍を認める。気管支・動静脈に腫瘍栓の形成を認める。一部に出血性梗塞がある（矢印）。

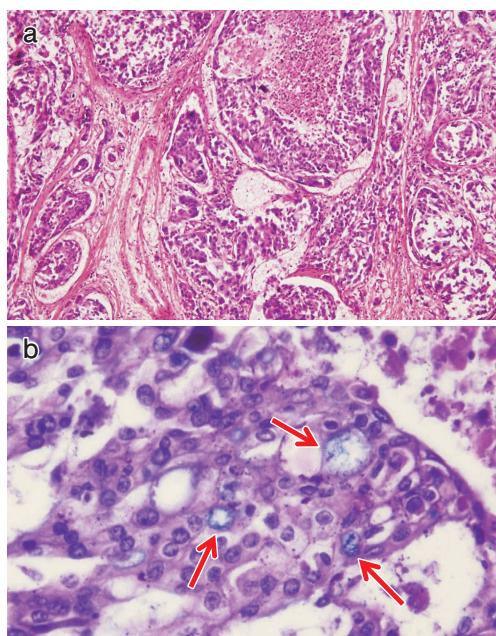


図5. 病理組織像(2). 右肺原発低分化腺癌(a:HE染色, b:PAS-AI染色). 高度な異型を示す癌細胞が、小型～大型の胞巣を形成しながら増殖する。面疱状壊死を伴う癌胞巣があり。微小腺管内に粘液が認められる（矢印）。

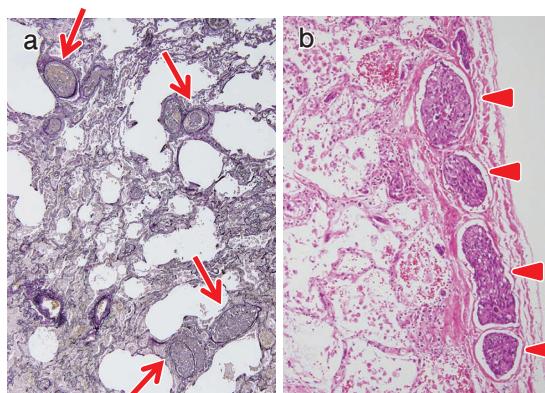


図6. 病理組織像(3). 脈管侵襲像(a:EVG染色, b:HE染色). 静脈侵襲像が著明に認められる（矢印）[a]. 癌性リンパ管症。癌のリンパ管侵襲像は、胸膜下（矢頭）や小葉間隔壁内に目立つ(b).

症例 No.172 リンパ腫の化学療法後に再発し、急性呼吸不全、腎障害増悪を伴い胃管から出血後死亡した症例

剖検依頼科：血液内科 渡邊健先生

【概要】悪性リンパ腫の診断により化学放射線療法を施行したが寛解と再発を繰り返し、最終的にサイトメガロウイルス（CMV）重症感染症（CMV肺炎）に伴う呼吸不全の増悪、消化管出血による循環動態の悪化を伴い死亡したと考えられる症例である。解剖時点では、頭蓋骨病巣の一部と左尿管に、少量のリンパ腫残存を認めるのみであった。両肺および下部食道と結腸、左副腎に組織学的なCMV感染を認めた。肺炎については、時相が多彩であり経過は長いものと考えられたが、解剖時にはCMV以外には特異的な感染所見は認められなかった。死亡直前に胃管からの出血がみられたが、下部食道と結腸には浅い潰瘍を認めたのみで、そのほかには出血源となりうる病変はみられなかった。

【症例】60歳、男性。

主訴：右大腿痛、右下肢異常感覚。
既往歴：本態性振戦。

【臨床経過】

死亡3年2ヵ月前：下肢感覚異常、筋力低下を自覚した。PET-CTで馬尾、両側精巣、両側副腎、右後腹膜に集積を認めた（図1）。右精巣摘出；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）と診断された。R-CH(O)P療法+髓注を6コースを施行した。

2年2ヵ月前：臨床的に寛解となった。

1年9ヵ月前：再発。R-CHASE3コース+閉鎖リンパ節に対する放射線療法を施行した。

1年3ヵ月前：VZV重症感染症で治療を中断する（臨床診断：VZV肺炎）。

11ヵ月前：急性呼吸不全を発症、精査したが原因不明であった（PSL25mg開始し改善）。

7ヵ月前：R-GDP療法を施行したが、治療抵抗性であり、また腎障害を併発した。以後、half dose MINE療法により病勢はある程度抑えられていたが、腎機能障害は徐々に進行した。

14日前：高カリウム血症を発症した。心停止、呼吸停止のため心肺蘇生を行った（図2）。

死亡1日前～死亡日：胃管より出血（600～700ml/12時間）があり、BSCの方針で死亡を確認した。全経過7ヵ月。

【検索希望事項】

悪性リンパ腫の進行度合い、感染症の有無、肺・腎障害の原因。

【剖検診断】

1. サイトメガロウイルス感染症（肺・食道・結腸・左副腎）
2. びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫化学療法後、再発

【剖検所見】

A. サイトメガロウイルス（CMV）感染症関連所見

1. CMV肺炎

肺（470/405g）。胸水は淡黄色透明（100/400ml）。左右とも全体的に硬度を増し一部は充実性で灰白～黄白色調である。気管支は拡張している。組織学的には、充実性の局面に一致して肺胞腔内に好中球やマクロファージの浸潤、器質化・線維化、硝子膜の形成が種々の程度に認められる。肉眼的に含気が比較的保たれる部位でも、同様の変化が軽度に認められる。左右ともに肺胞上皮や肺胞腔内のマクロファージの核内に、ハローを伴う大型の好酸性封入体を有する細胞が多数認められる（図3：免疫染色でCMV陽性、VZV陰性）。リンパ腫浸潤はない。

2. 消化管粘膜障害

食道：中部に、8×3mmの大潰瘍がある。胃食道接合部には2.5cmにわたり線状潰瘍がある。粘膜固有層～粘膜下層には出血がある。同部のマクロファージや血管内皮細胞、間質細胞には、核内封入体をもつ大型細胞を認める。

結腸：上行結腸～横行結腸には25cmにわたり斑状の出血が広がる（図4）。下行結腸には1cm大の潰瘍があり、筋層に達する。いずれにも核内封入体をもつ大型細胞があり、免疫染色ではCMV陽性である。

3. 左副腎髓質：髓質細胞にもCMV感染がある。

B. びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫化学療法後再発およびそのほかの関連所見

1. 頭蓋骨浸潤：頭蓋骨には、前頭葉～側頭葉部において、出血を伴った6mm大までのfocalな骨破壊巣が複数ある（図5）。組織学的には浮腫、出血、ヘモジデリン沈着を伴う幼若な線維中にリンパ腫の浸潤を認める。

2. 左尿管浸潤：左尿管壁に全層性に、リンパ腫の浸潤がある（図6）。そのほかの部位に、リンパ腫の遺残・再発を認めない。左尿管壁肥厚部には5mm大の結石がある。左腎孟は拡張し、水腎症に相当する。

C. 腎臓（140/140g）：左右腎ともに、メサンギウム基質の軽度増加を伴い、軽度の糖尿病性変化を考える。間質では線維化が目立つ。小葉間動脈には軽度の層状の内膜肥厚がある。

【病理所見まとめ】

1. 肺炎については、経過中にはVZV肺炎やリンパ腫の肺浸潤も疑われたが、剖検時にはVZV感染やリンパ腫浸潤は明らかではなかった。なお、肺炎の時相は多彩であり、経過の長い病変と考えられるが、VZV肺炎などの肺炎にCMV肺炎が合併したか、あるいは全経過を通してCMV肺炎が遷延していたのかについては鑑別困難である（臨床所見からは前者の可能性が示唆される）。

2. 下部食道と結腸にはCMV陽性細胞を伴った潰瘍を認めた。下部食道の潰瘍は小型で浅く、潰瘍単独では死亡直前の胃管からの大量出血の原因とはしがたいが、出血傾向の合併などにより、食道潰瘍から大量の出血があった可能性は否定できない。

3. 両側の腎の糸球体は軽度の糖尿病性変化を認めた。腎の間質では線維化が目立ち、腎機能の悪化には抗癌剤や抗ウイルス剤が関与している可能性がある。

4. 直接死因としては、CMV重症感染症（CMV肺炎）に伴う呼吸不全の増悪に加えて、消化管出血による循環動態の悪化などが相俟って死にいたったと考える。

臨床画像

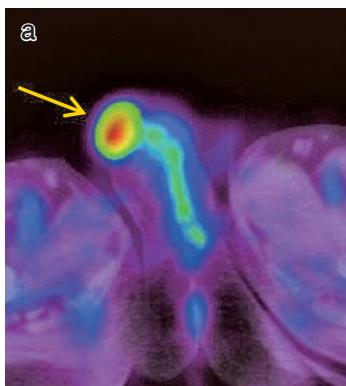


図1. 初発時の FDG-PET. a:右精巣 ($SUV_{max}=6.1$, 矢印), b:両側副腎 (SUV_{max} 右 17.1, 左 8.8, 矢印).



図2. 死亡 14 日前の CT. 両肺の多発網状影, 濃度上昇.

病理画像

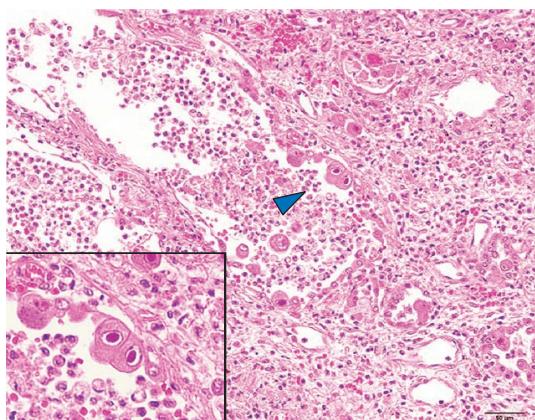


図3. 病理組織像 (1). CMV 肺炎 (HE 染色). 肺胞上皮や肺胞腔内マクロファージの核内に, ハローを伴う大型の好酸性封入体をもつ細胞 (矢頭)が多数認められる. (左下囲みは矢頭部の拡大像).



図4. 摘出肉眼標本 (1). CMV 感染に伴う消化管粘膜障害. 上行結腸～横行結腸に 25 cm にわたり広がる斑状の出血.

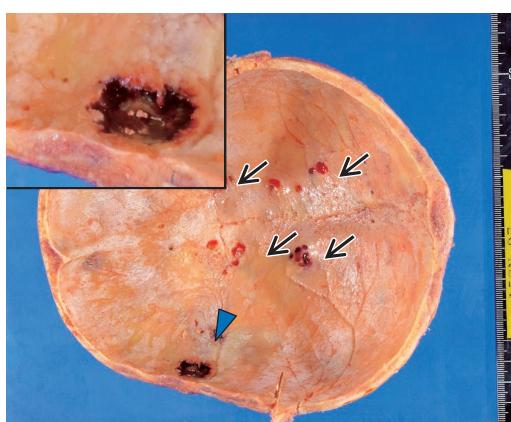


図5. 摘出肉眼標本 (2). 頭蓋骨 (内部からの観察). 出血を伴った 6 mm 大までの限局的な骨破壊巣が複数みられる (矢頭, 矢印). 左上囲みは矢頭部の拡大像.

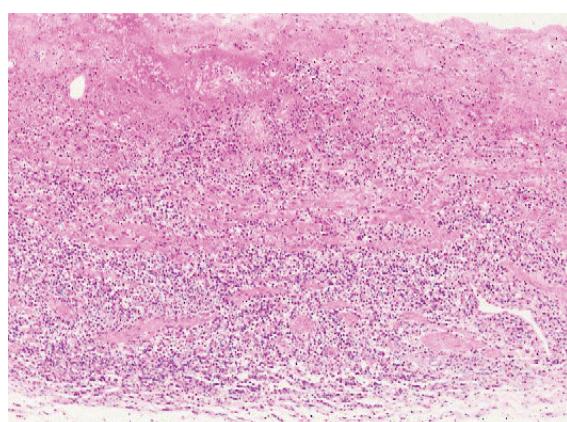


図6. 病理組織像 (2). DLBCL 左尿管浸潤 (HE 染色). 尿管壁全層性に中型の異型リンパ球の浸潤がみられる.

症例 No.173 EBV-T-LPD に対して骨髓移植後に広範な脳出血をきたし死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】分類不能型免疫不全症（CVID）に合併したEBウイルス陽性Tリンパ球増殖症（EBV-T-LPD）の症例である。骨髓移植を行ったがT細胞性リンパ腫として再発したため、再度骨髓移植を行い、生着した。EBウイルス量の増加はみられなかったが、徐々に腎機能、肝機能が増悪し、また頻回の輸血にかかわらず血小板値は低値であった。最終的に、脳室へ穿破する広範な脳出血をきたし死亡した。剖検では著しい脳出血を認め、脳実質は著明に軟化していた。腎臓には血栓性微小血管障害症（TMA）の所見を認めた。T細胞性リンパ腫やEBV感染細胞の残存はみられなかった。

【症例】20歳代、男性。

主訴：発熱。

【臨床経過】

5年前：右涙腺炎と原因不明の間欠熱が2週間続いた。PSL20mgで自然軽快した。

3年前：不明熱、低γグロブリン血症が進行した。γグロブリン補充療法を開始した。

2年前：CVIDと診断した。EBVは $10^4\sim10^6$ copy/ μ gDNAと高値で、CD19陽性細胞への感染を認めた。

1年前：発熱、汎血球減少。EBV感染解析で、CD19陽性細胞とCD4陽性細胞にEBV感染がみられた。

最終入院：異型リンパ球の増加、血球貪食像の増加があり、EBV-T-LPDの増悪と診断した。骨髓移植を施行した。

1ヵ月後：EBVウイルス量の増加、皮下結節、リンパ節腫大を認めた。高悪性度T細胞性リンパ腫と診断し、骨髓移植を施行した。

移植後、EBVウイルス量の増加はなかったが、下痢（図1）および腎機能、肝機能の増悪がみられ、血小板低値が遷延した。

6ヵ月後：脳室へ穿破する広範な脳出血をきたし死亡した（図2）。

【検索希望事項】

肝機能障害、腎機能障害の原因、脳出血の原因と脳の状態、EBウイルス陽性Tリンパ球増殖症の状態。

【剖検診断】

1. EBウイルス陽性Tリンパ球増殖症と治療関連所見（GVHD、サイトメガロウイルス感染）。
2. 血栓性微小血管障害症（TMA）。
3. 脳出血。

【剖検所見】

A. EBウイルス陽性Tリンパ球増殖症（骨髓移植後の状態）

1. 既往検体

入院1ヵ月後：皮膚（図3）。高悪性度T細胞性リンパ腫。CD3（+）、CD5（+）、CD7（-）、CD4（+）、CD8（-）、CD20（-）、LMP-1（+）、EBER-ISH（+）。

入院5ヵ月後：骨髄。明らかな腫瘍細胞はない。

2. 剖検所見

骨髄はやや低形成性（C:F=1:2~1:3）。明らかな異型リンパ球の増殖を認めない。M:E=1:1~1:2で赤芽球系細胞が多い。成熟顆粒球は少ない。巨核球はごく少数（1個未満/mm²）である。高度のヘモジデローシスを認める。皮膚（腹部）にリンパ腫細胞の浸潤を認めない。

3. 治療関連所見【腸管壊死（GVHD、サイトメガロウイルス腸炎）】

1) 既往検体：入院5ヵ月後、腸管上皮に多数のアポトーシス像がある。GVHDとして矛盾しない（図6）。

2) 剖検所見：大腸は盲腸～上行結腸から直腸まで粘膜の壊死が認められ、内腔には凝血塊が600g程度充満していた。組織学的には腺管密度は著明に減少しており、粘膜固有層は肉芽組織様となる。核内封入体を複数認め、免疫染色でサイトメガロウイルスが陽性となる。残存する上皮細胞にアポトーシス小体は少数みられるのみで、活動性のあるGVHDの所見は認められない。

B. 血栓性微小血管障害症（TMA）【図4】

1. 腎臓（175/180g）：組織学的には血管内皮細胞は腫大し、内皮下浮腫や基底膜は二重化する。またメサンギウム融解を伴っている。係蹄壁の虚脱が目立つ。毛細血管の一部には破碎赤血球を含む血栓を認める。一部の小葉間動脈に浮腫性の内膜肥厚、内腔の狭窄を認める。

C. 脳出血 [1,665 g (出血込み)] (図5)

剖検時には脳は著しく腫大しており、硬膜下や脳室には多量の血液を認めた。脳実質の軟化は強く、側頭葉、後頭葉、脳幹部では原型をとどめていなかった。出血血管の同定は困難であった。組織学的には内膜の変化は乏しく、血栓も指摘できない。

【病理所見まとめ】

1. 剖検時には著しい脳出血、脳浮腫、脳実質の軟化、変形を認めた。直接死因は出血、浮腫による脳ヘルニアと考えられる。
2. EBV-T-LPDの状態：腫瘍の形成はなく、組織学的には骨髄や皮膚に病変の残存は確認できない。
3. 脳出血の状態と原因：多量の出血を認めたが、実質の変形が強く出血血管の同定は困難であった。組織学的には脳内の血管にTMAによる変化は確認できず、出血の原因是血小板減少によるものを考えたい。
4. 肝機能障害、腎機能障害の原因：明らかな血栓、破碎赤血球といった早期の変化のほか、基底膜の二重化に代表される慢性期の変化が認められた。多彩な時相の変化を示すTMAであり、腎機能障害の原因と考える。

肝臓にはGVHDとしての変化は認められない。確定は困難であるが、経過中に使用された薬剤による肝障害の可能性が疑われる。

臨床画像



図1. 下部消化管内視鏡像. 発赤, 浮腫が目立つ.



図2. 頭部CT. 脳室に穿破する出血を認める(矢印).

病理画像

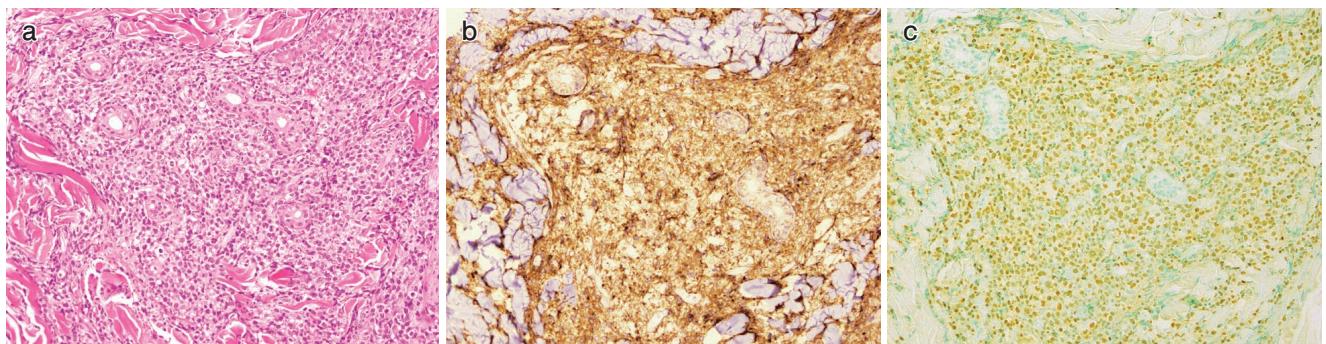


図3. 病理組織像(1). 背部皮膚腫瘍からの既往皮膚生検(a:HE染色, b:CD4染色, c:EBV-ISH染色). CD4陽性の異型リンパ球の増殖を認める. 肿瘍細胞の多くにEBVが陽性となる.

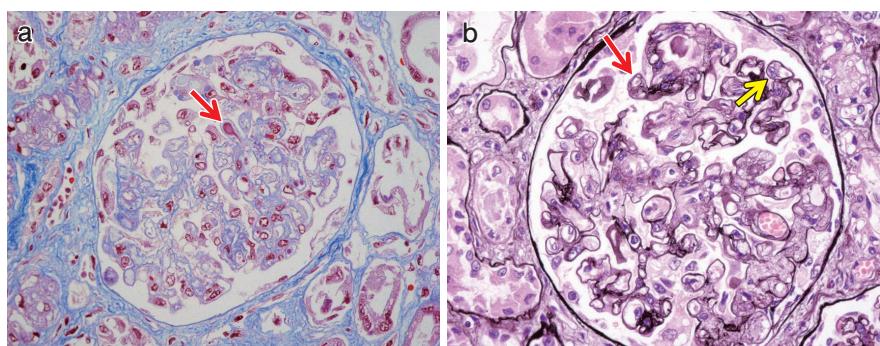


図4. 病理組織像(2). 腎. a:MT染色. 血栓を認める(矢印). b:PAM染色. 基底膜の二重化(赤矢印)や内皮下浮腫(黄矢印)を認める.

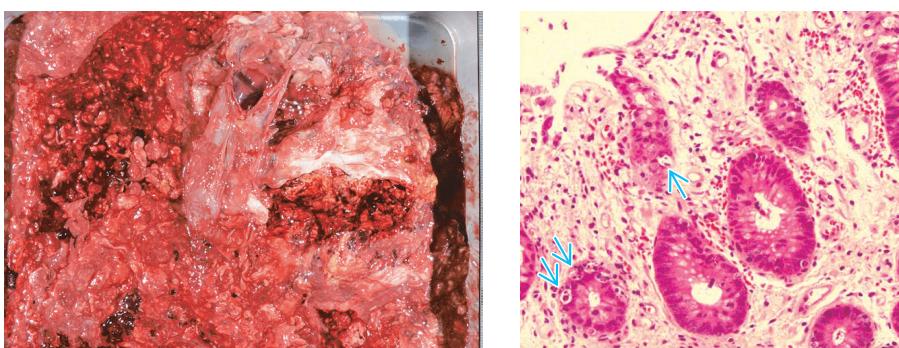


図5. 摘出肉眼標本(1). 脳. 著しい脳出血と脳実質の軟化を認める.

図6. 病理組織像(3). 大腸(HE染色). 上皮にアポトーシス像を多数認める(矢印).

症例 No.174 インフルエンザを契機とした細菌性肺炎により死亡した症例

剖検依頼科：救急科

【概要】脳梗塞により入院治療中、インフルエンザを発症した。その後、両側性の肺炎および間質影の増強を認め、抗生素質およびステロイドの投与を開始したが改善傾向に乏しく死亡した。臨床的には細菌性肺炎のほか、関節リウマチの既往もあり、間質性肺炎の急性増悪の可能性も考慮されたが、病理組織学的には癒合性巣状肺炎の像を示しており、間質性肺炎の急性増悪の所見は確認できなかった。

【症例】82歳、男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：両親に高血圧。

既往歴：脳梗塞、関節リウマチ、気管支喘息、前立腺肥大。

生活歴：飲酒、喫煙歴はない、アレルギーはない。

【臨床経過】

入院1ヵ月14日前：左前大脳動脈領域の脳梗塞により他院に入院した。

5日前：インフルエンザを発症した。

入院当日：両側性肺炎、間質影増強にて当院救急科に入院となる（図1）。抗生素質およびステロイド治療を開始した。

6日後：急性呼吸不全をきたし、X線像でも肺の透過性が著明に低下していた（図2）。

1ヵ月2日後：徐々に状態が悪化し死亡した。全経過2ヵ月16日。

【検索希望事項】

肺の状態、血管炎やそのほか自己免疫性疾患の有無、脳梗塞の状態。

【剖検診断】

1. 癒合性巣状肺炎。
2. 前立腺latent癌。
3. 肺線維症。
4. 脳梗塞、左前大脳動脈閉塞、鉤ヘルニア。

【剖検所見】

A. 癒合性巣状肺炎

肺（620/730 g）は両側ともに著明に重量を増しており、剖面にて全体が赤色調に硬化していた（図3）。右下肺では粒状の黄色調個所も認められた。組織学的には、両側下葉中心に気管支～肺胞にかけて強い好中球およびマクロファージの浸潤、出血のみられる個所が広範囲にわたり散在しており、癒合性巣状肺炎の像であった（図4）。そうした個所にはGram陽性球菌が認められ（図4）、細菌性肺炎と思われた。好中球浸潤のみられない領域でも肺胞内器質化が目立ち、やや時間の経過した肺炎と思われた。硝子膜の形成は全域にわたり確認できなかった。

B. 前立腺latent癌

肉眼的には病変は明確ではないが、組織学的には27×14 mmの範囲に癌を認めた。癌は微小管状、小塊状あるいは個細胞性に浸潤するGleason score 4+5相当の低分化腺癌であった（図5）。明らかな転移巣は認められなかった。

C. 関節リウマチ関連所見

1. 滑膜：右膝窩滑膜は組織学的に滑膜細胞は脱落しているが、0.2 mm程度の低い絨毛状構造がみられた。滑膜増生があった可能性があるものの、炎症細胞浸潤も目立たず、関節リウマチによる変化とはいいけれなかった。
2. 肺線維症：両側ともに下葉の胸膜直下にhoney comb様の変化があり、組織学的に間質線維化、平滑筋の増生や、気腔の囊状拡張および同部位の細気管支上皮化生を認めた。病変の広がりや組織像からはUIP patternの間質性肺炎の存在が考えられた。

D. 脳梗塞

大脳（1,300 g）は全体に浮腫状で、鉤ヘルニアが認められた。左前頭葉および後頭葉に5 cm大の広範囲な梗塞を認めた。また、左前大脳動脈に閉塞がみられた。組織学的には、梗塞部では中枢神経組織が凝固壊死に陥り、泡沫細胞の浸潤やグリオーセスが認められ、やや時間の経過した脳梗塞の像であった。

E. そのほかの所見

心臓には後下行枝および左回旋枝にそれぞれ90%，50%の狭窄を認めた。心房内に血栓は認められなかった。中心静脈カテーテル挿入部に血栓の付着を認めた。全身の血管に血管炎の所見は得られなかった。

【病理所見まとめ】

1. インフルエンザを契機に細菌性肺炎をきたして死亡した症例と思われる。臨床的には間質影の増強が認められ、関節リウマチの既往もあることから間質性肺炎の急性増悪が疑われた。組織学的には間質性肺炎の急性増悪はびまん性肺胞傷害の像をとることが知られているが、本例ではそうした像はみられず、間質性肺炎の急性増悪としての側面は確認できなかった。
2. 本例では、前大脳動脈の閉塞や間質性肺炎の存在、および手指がソーセージ様であったことから、臨床的には関節リウマチ以外に血管炎や強皮症などの自己免疫疾患などの存在が疑われていたが、組織学的にそうした疾患の存在を示唆する所見は得られなかった。
3. 脳梗塞に関しては、広範な梗塞が多発していることから塞栓症の可能性も疑われたが、塞栓源は特定できなかった。冠動脈の有意狭窄もあり、アテローム性の血管閉塞による脳梗塞の可能性を第一に考えた。

臨床画像

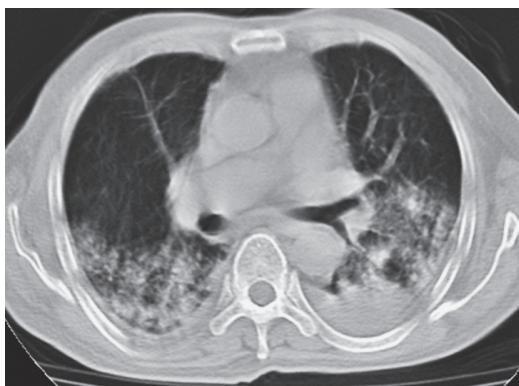


図 1. 入院時胸部 CT. 両側肺の背側に粒状影および間質影の増強を認める。



図 2. 入院後 5 日目胸部 X 線像. 著明な肺の透過性低下, 含気の低下を認める。

病理画像



図 3. 摘出肉眼標本 (1). 両側肺全体に赤色調に硬化しており, 右下肺野には黄色粒状部もみられる。

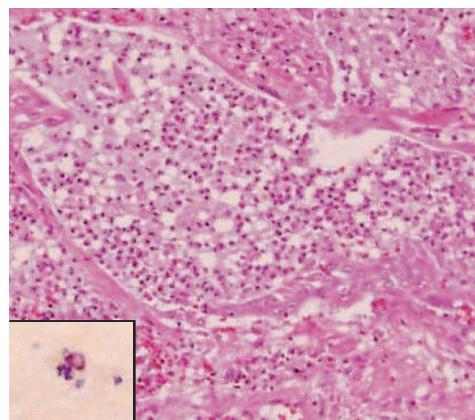


図 4. 病理組織像 (1). 右肺 (HE 染色, 200 倍). 気管支～肺胞にかけて強い好中球の浸潤を認める。左下囲みは、Gram 染色にてマクロファージに貪食される Gram 陽性球菌が確認される。

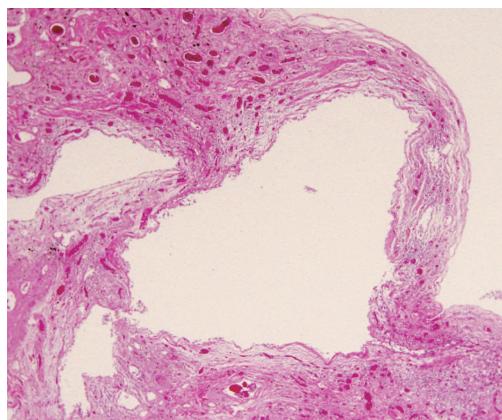


図 5. 病理組織像 (2). 左肺下葉 (HE 染色, 40 倍). 胸膜直下に honey comb 様の変化があり, UIP pattern と思われる。

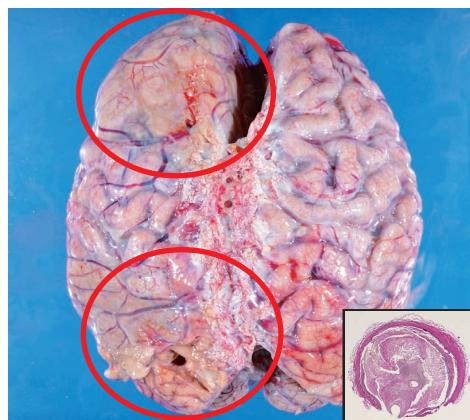


図 6. 摘出肉眼標本 (2). 脳. 左前頭葉および後頭葉に 5 cm 大の軟化巣が認められる (赤丸内). 右下囲み (EVG 染色, 40 倍). 左前大脳動脈に完全な閉塞および再疎通像が認められる。

症例 No.175 原発性マクログロブリン血症および骨髓異形成症候群を背景に脳室炎・髄膜炎を呈し死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】死亡する 10 年前に原発性マクログロブリン血症と診断された。原発性マクログロブリン血症および治療の影響で、免疫不全となり感染を繰り返すようになり、死亡 5 カ月前に上顎骨骨髓炎を発症した（図 1）。死亡 1 カ月前に骨髓異形成症候群と診断され、また脳室炎が疑われたが（図 2）、髄液検査では異常がなかった。死亡 1 週間前から 40℃ 台の高熱を認め、最終的には急速に SpO₂ が低下し死亡した。解剖では、他臓器へのリンパ腫細胞の浸潤を認めた。また蝶形骨洞内と脳底部を主体とし、脳室内にも膿の貯留がみられた。蝶形骨洞内、脳底部からの培養では、どちらからも綠膿菌が検出され、蝶形骨洞の感染の脳への波及が疑われた。死因としては、化膿性髄膜炎および脳室炎により中枢性の呼吸不全を呈したものと考えられる。

【症例】79 歳、男性。

既往歴：6 歳時、肺結核。

【臨床経過】

死亡 10 年前：原発性マクログロブリン血症と診断された。化学療法を繰り返し IgM 値、リンパ腫をコントロールしていた。

1 年前：ノカルジアによる脳膿瘍を発症したが、ST 合剤を投与し改善した。左肺には空洞性病変を認めた。

6 カ月前：上顎洞骨髓炎を発症。綠膿菌が検出されたが、抗生物質によりコントロールされていた。

2 カ月前：骨髓炎の症状が増悪し、経口摂取困難になったため耳鼻科に入院となった。

6 週間前：症状は改善せず、全身管理のため血液内科に転科した。

1 カ月前：抗生物質耐性の綠膿菌が検出された。検査により骨髓異形成症候群と診断された。

2 週間前：脳室炎が疑われたため髄液検査を行ったが異常所見を認めなかった。

1 週間前：40℃ 台の発熱を認めた。

1 日前：左眼球が内転した。

死亡当日：急速に SpO₂ の低下を示し、その後心拍が落ちて死亡した。

【検索希望事項】

脳室炎の状態について、骨髓炎の状態について、左肺空洞性病変について、リンパ腫の評価。

【剖検診断】

1. リンパ形質細胞性リンパ腫。
2. 骨髓異形成症候群。
3. 蝶形骨洞炎、化膿性髄膜炎、脳室炎。

【剖検所見】

A. リンパ形質細胞性リンパ腫

1. 既往検体（頸部リンパ節、死亡 8 年前）では、小型のリンパ球様細胞のびまん性の増殖を認めた。免疫組織化学的には B 細胞系の病変で、異型リンパ球様細胞は免疫染色にてグロブリン軽鎖の発現に偏りを認め（kappa>>lambda）、IgM 陽性であった。
2. 解剖検体では、頸部リンパ節、傍気管リンパ節、傍大動脈リンパ節、脾周囲リンパ節、腸間膜リンパ節の腫大を認める。組織学的には、既往検体と同様の免疫染色態度を示すリンパ球様細胞の、両側腎門、副腎、下垂体前葉、骨髓、脾臓周囲脂肪織、脾、硬膜への浸潤がある。

B. 骨髓異形成症候群

1. 既往検体（骨髓検体、死亡 1 カ月前）では、巨核球に形態異常を認め、骨髓異形成症候群として合致する組織像であった（図 3）。
2. 解剖検体では骨髓は軽度過形成性を呈し、小型巨核球が散見される。また幼若な顆粒球の増生が目立つ（図 4）。骨髓異形成症候群として合致する所見である。リンパ腫細胞の浸潤がある。脂肪組織は膠様変性を呈する。

C. 蝶形骨洞炎、化膿性髄膜炎、脳室炎（脳 1,315 g）

1. 脳および蝶形骨洞の培養により *Pseudomonas aeruginosa* 陽性となった。
2. 両側の蝶形骨洞内および小脳・脳幹周囲および脳底部に白色泥状の膿汁の貯留を認める（図 5）。脳ヘルニアの所見は認められない。組織学的には、脳底部、小脳、脳幹周囲を主体に脳表に広範に好中球浸潤を認める。側脳室、第三脳室、中脳水道、第四脳室への好中球浸潤もみられる（図 6）。
3. 頭蓋底の所見：骨組織の一部に破壊や再生の所見がみられる。硬膜にも線維組織が密になり錯綜する部分がみられ、やや時間の経過した再生性の変化の所見を呈する。

【病理所見まとめ】

1. 原発性マクログロブリン血症に関しては、リンパ腫の他臓器への浸潤を認めた。骨髓においては骨髓異形成症候群として合致する所見がみられた。これらの疾患を背景に免疫不全状態となったと考えられた。免疫不全状態となったことにより、綠膿菌による副鼻腔炎および骨髓炎を呈したと考えられる。
2. 脳室炎、髄膜炎に関しては、脳底部と副鼻腔からともに綠膿菌が検出されていることから、副鼻腔の感染が脳へと波及したものと推測される。副鼻腔から頭蓋内へ感染が進展した経路としては、頭蓋底を経る経路と副鼻腔周囲から頭蓋内へと入る神経を伝う経路の二つが考えられたが、頭蓋底の変化はやや時間が経過しており、臨床所見を踏まえると、副鼻腔周囲の神経を伝って頭蓋内へ波及した可能性がより考えられた。
3. 左肺の空洞性病変に関してはムコールを疑う真菌感染を認めた。
4. 死因としては、脳室炎および髄膜炎により中枢性の呼吸不全を呈したものと考えられた。

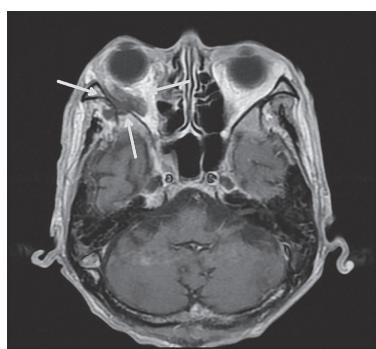


図1. 死亡5ヵ月前の頭部MRI. 右上顎洞, 蝶形骨洞に粘膜肥厚, 液体貯溜がある. 右外直筋は肥厚し, 頸骨の骨髄は異常信号を呈し, 骨髄炎が疑われる.

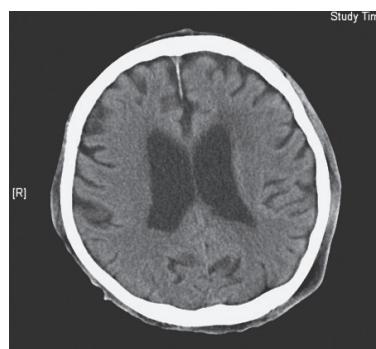


図2. 死亡1ヵ月前の頭部CT. 側脳室内にやや高濃度・粘稠な液体貯溜がみられ, 脳室炎が疑われる.

病理画像

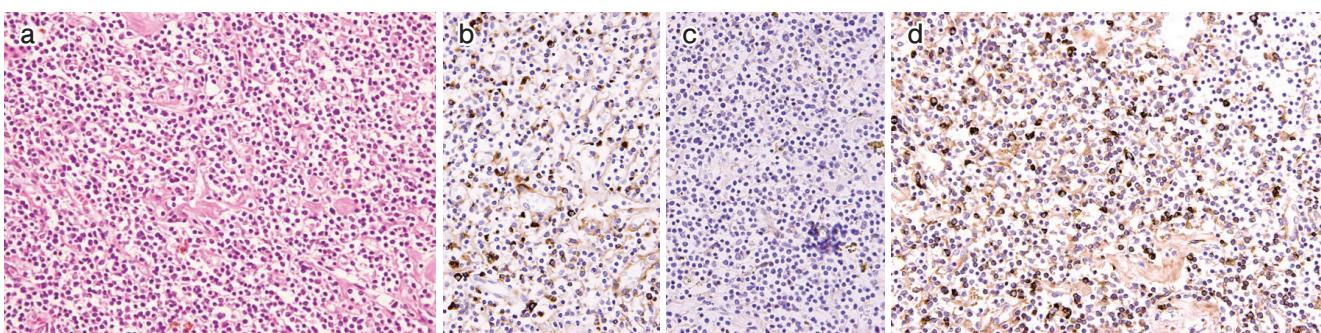


図3. 病理組織像(1). 頭部リンパ節, 死亡8年前. a: 頸部リンパ節に小型のリンパ球様細胞のびまん性浸潤を認める(HE染色). b: 免疫染色(κ 染色). 陽性像を多数認める. c: 免疫染色(λ 染色). 陽性像はごく少数みられる. d: 免疫染色(IgM染色). IgM陽性である.

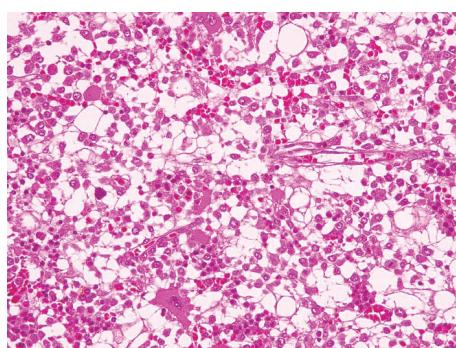


図4 病理組織像(2). 骨髄, 死亡2ヵ月前. 骨髄は軽度過形成性を呈し, 小型巨核球が散見され. また幼若な顆粒球の増生が目立つ.



図5 摘出肉眼標本(1). 脳底部. 脳幹, 小脳周囲を主体に, 脳表全体に膿を認める.

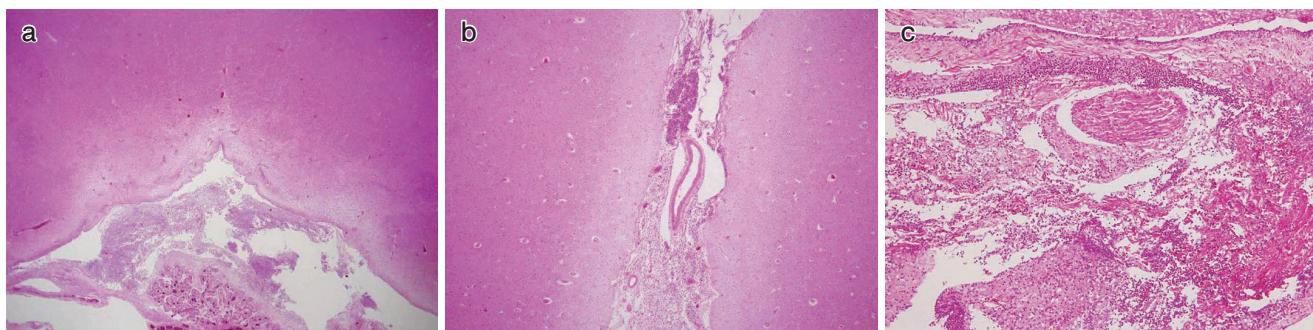


図6 病理組織像(3) [a~c, HE染色]. a: 第四脳室に著明な好中球浸潤がある. b: 脳表の脳溝内にも好中球浸潤を認める. c: 膿瘍内を走行する神経線維束を認める.

症例 No.176 生前に回盲部生検にて未分化癌と診断され、急速な経過をたどり死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院外科 松下公治 米神裕介

【概要】 食欲不振と発熱で来院した高齢女性。CT や内視鏡により右側腹部の巨大な腫瘍が確認された。画像所見からは回盲部の癌のほか悪性リンパ腫も否定できなかった。生検からは腺形成が不明瞭な未分化な成分のみからなり、サイトケラチンが陽性になったことから上皮性腫瘍との確定はできていたが、解剖での原発の特定および組織型の確定が望まれた。解剖は腹部のみの局所解剖であったが、生検と同様の未分化な癌成分のみからなっており、腹部での広がりと併せ、原発は上行結腸と考えられた。全経過約 5 カ月の急速な経過をたどった 1 例であった。

【症例】 82 歳、女性。

主訴：食欲不振、発熱。

家族歴：不明。

既往歴：虫垂切除術（詳細不明）、67 歳時、左乳癌切除、72 歳時、大動脈解離。

生活歴：喫煙歴はなく、飲酒歴は不明。

【臨床経過】

入院 3 カ月前より食欲低下が続き、入院 1 週間前より熱発した。内服治療となるが軽快しなかった。練馬光が丘病院を紹介にて初診し、CT で右側腹部に 10 cm 大の腫瘍があった（図 1, 2）。精査治療のため入院となった。内視鏡にて腹腔内腫瘍が認められ、上行結腸癌、虫垂癌、悪性リンパ腫が疑われた（図 3）。生検にて上皮性悪性腫瘍の可能性が疑われた。

入院 7 日後：流動食開始。

10 日後：嘔吐があり胃管を留置した。

12 日後：CV カテーテル留置、高カロリー輸液を開始した。

14 日後：イレウス管を留置。

19 日後：右胸水が増加したため右胸腔穿刺 1,000 ml 排出。右側腹部悪性腫瘍および腹膜播種、腹水貯留、肝転移、右肺転移、右胸水貯留に対し、腸閉塞解除目的に手術の方針となる。

26 日後：右尿管ステントを留置。

28 日後：小腸-横行結腸バイパス術、生検を施行し、未分化癌と診断される。

48 日後：徐々に全身状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

右側腹部腫瘍の確定診断。

【剖検診断】

1. 上行結腸未分化癌、他臓器転移（肝）、リンパ節転移、腹膜播種。
2. 腹部大動脈解離。

【剖検所見】腹部のみの局所解剖

[既往検体] 内視鏡大腸生検：#1 malignant cell infiltration in the colon, suspicious of poorly differentiated adenocarcinoma. AE1/AE3 ごく少量 (+), CK7 (-), CK20 (-), EMA (-), LCA (-), S-100 (-), CEA (-), CD3 (-), CD20 (-), synaptophysin (-), chromogranin A (-), CD56 (-). #2, 3 high grade adenoma. バイパス術時の生検検体（上行結腸腫瘍、小腸壁、小腸間膜、腹膜結節）：いずれも undifferentiated carcinoma, AE1/3 ごく少量 (+), CAM5.2 (+), CD3 (-), CD20 (-), CD30 (-)。

【解剖時所見】

A 上行結腸未分化癌、横行結腸-空腸バイパス術後

1. 原発巣（図 4, 5, 7, 8, 9）：腹部膨満が著明である。開腹すると便臭が強い。Bauhin 弁を含んだ回腸末端～上行結腸にかけて全周性の 4 型腫瘍が認められる。腫瘍は上行結腸周囲の腹膜脂肪組織や横行結腸を巻き込み、15 cm 大の塊を形成する。内腔の狭窄と壁のびまん性の肥厚を伴う。Bauhin 弁は著明な硬化・肥厚がある。虫垂は手術後（詳細不明）であるが、根部は同定できない。組織学的には大型で大小不同が目立つ核と、好酸性胞体を有する腫瘍細胞の充実性増殖を認める。死後変化も強く、粘膜の詳細な観察は困難であるが、癌の上皮内成分ははっきりせず、浸潤部においても腺腔形成や粘液成分はみられない。リンパ球浸潤は軽度ある。免疫染色にて腫瘍細胞は CAM5.2 (+), AE1/AE3 (-), CK7 (-), CK20 (-), S-100 (-), CEA (-), synaptophysin (-), chromogranin A (-), ER (-), PgR (-), GATA3 (-), GCDFP15 (-)。以上より上行結腸原発の充実型未分化癌と診断する。原発部位はおおむね 10 cm 長、深達度は SI（横行結腸、後腹膜脂肪組織である）。ly2, V3。
2. 他臓器転移（血行性転移）[図 6]：肝臓（1,232 g）には 2.5 cm 大の灰白色調の結節性病変がある。
3. リンパ節転移：腸間膜リンパ節には 1 cm 大まで多数の転移がある。
4. 腹膜播種：結腸や小腸漿膜面に数 mm 大の結節が多数ある。副腎周囲、Douglas 窩、腹壁腹膜にも多数の播種がある。

B 腹部大動脈解離：腹部大動脈～左右総腸骨動脈までの中膜の解離を認める。リエントリーは不明瞭である。動脈硬化は中等度である。

【病理所見まとめ】

1. 上行結腸を主体に回腸末端にも及ぶ 10 cm 長の腫瘍を認め、組織学的には大部分、充実性に増殖する癌が認められ、腺管の形成はまったくみられなかった。生前、生検時に高異型度腺腫に相当する病変がみられたが、その腺腫成分が本腫瘍の分化のよい成分であったかは確定はできず、またその生検以降は腺への分化を示す証拠は見出されていない。ゆえに、本腫瘍を生検時の腺腫成分のみをもって腺への分化を有する低分化腺癌とはしがたく、現時点では未分化癌と診断する。
2. 癌は隣接臓器へ直接浸潤するとともに、肝臓への血行性転移、腹膜播種、腸間膜リンパ節への転移を伴っていた。高齢女性の右側結腸の低分化な癌であることから髓様癌も鑑別にあがるが、リンパ球浸潤が著明ではないこと、核の多形性がやや目立つことから積極的にはいえない。
3. 高齢女性の右側大腸充実型低分化癌は microsatellite instability (MSI) 陽性の癌であることが多く、免疫染色で MLH1 蛋白の発現減弱が 2/3 の症例でみられると報告があり (Arai T : Mod Pathol 17 : 172-179, 2004)、本例でも免疫染色を施行したが、MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 のいずれも陽性となり、MSI はみられなかった。

臨床画像

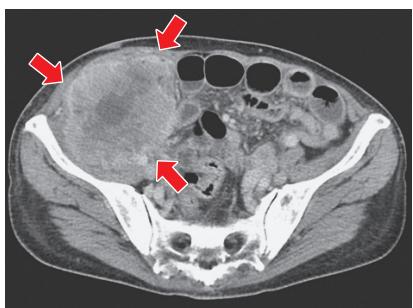


図 1. 入院時の腹部 CT. 上行結腸に腫瘍を認める（矢印）。



図 2. 入院時の胸部 CT. 右胸腔に胸水貯留がある（矢印）。



図 3. 入院後の下部消化管内視鏡像. 上行結腸内腔に突出する腫瘍の形成を認める（矢印）。

病理画像

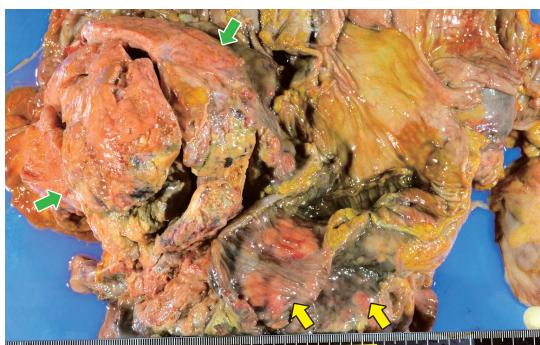


図 4. 摘出肉眼標本（1）. 腹部の全体像. 回腸末端～上行結腸にかけて全周性の腫瘍が認められる（緑矢印）.
腫瘍は上行結腸周囲の後腹膜脂肪組織や横行結腸を巻き込み 15 cm 大の塊を形成する. 腹膜に多数の播種を認め, 一部は回腸壁にも浸潤する（黄矢印）.

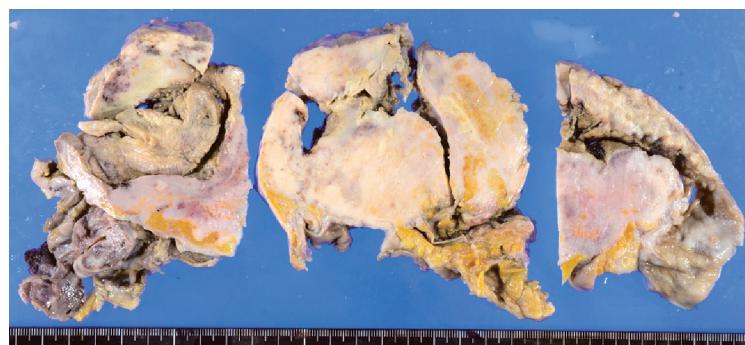


図 5. 摘出肉眼標本（2）. 腫瘍部. 図 4 の緑矢印部の剖面. 上行結腸の内腔の狭窄と壁のびまん性の肥厚を伴う.

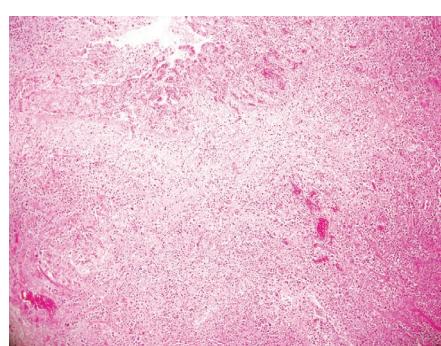
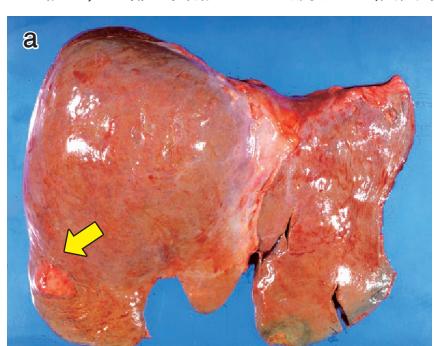


図 6. 摘出肉眼標本（3）. 肝転移巣. a : 2.5 cm 大の転移がある（矢印）.

図 7. 病理組織像（1）. 腫瘍（HE 染色）. 特定の構造を呈さず, 大型の異型細胞がびまん性に増殖する.

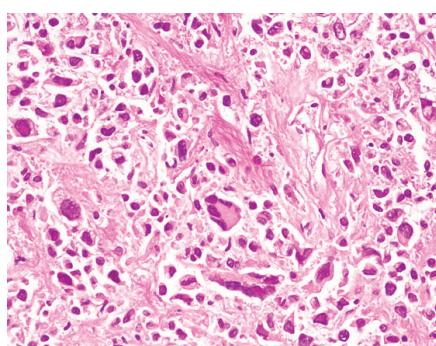


図 8. 病理組織像（2）. 腫瘍の拡大組織像（HE 染色）. 大型で多核の細胞も混じている.

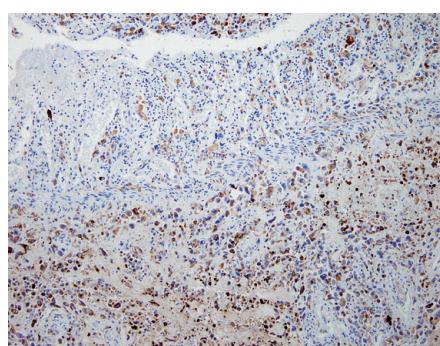


図 9. 病理組織像（3）. 腫瘍（免疫染色）. CAM5.2 のみが陽性となる.

渋谷 眞規子 博士 (医学) Makiko Shibuya

学位記番号 / 甲第 2107 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) / 全人の医療開発学系専攻 (心療・緩和医療学分野)

学位論文 / Development of the Japanese version of the Minneapolis-Manchester Quality of Life Survey of Health - Adolescent Form (MMQL-AF) and investigation of its reliability and validity (日本語版 MMQL-AF (Minneapolis-Manchester Quality of Life Survey of Health Adolescent Form) の作成と信頼性・妥当性の検討)
Health and Quality of Life Outcomes 第 12 卷第 127 号 平成 26 年 8 月発表

論文審査委員 / 主査 : 高瀬 浩造 副査 : 三宅 智 副査 : 森尾 友宏

<論文要旨>

小児がんと診断された子どもの 70% 以上において治癒が期待できるようになったが、多くの子どもが治療に伴う直接的・間接的晚期合併症に直面している。近年、成人領域では QOL の評価尺度の開発が進む中、小児がん経験者を対象とする QOL 評価尺度はきわめて少ない。本研究は、小児がん経験者の QOL 評価尺度 Minneapolis-Manchester Quality of Life Survey of Health Adolescent Form (MMQL-AF) の日本語版を作成し、その信頼性・妥当性の検討を行うことを目的とした。対象は、13 歳以上 19 歳未満の小児がんと診断され、治療終了後 1 年以上経過している 141 名および慢性疾患を有しない健康群 183 名である。信頼性は、Cronbach の α 係数による内的整合性と、再テスト法による級内相関係数を検討した。妥当性は、因子妥当性、日本語版 PedsQL 4.0 Generic Core Scales を用いた併存的妥当性、小児がん経験者群と健康群との比較による弁別的妥当性の検討を行った。原版の 46 項目数のうち 44 項目が日本語版 MMQL-AF と決定され、信頼性・妥当性ともに高い結果が示された。

橋本 祐二 博士 (医学) Yuji Hashimoto

学位記番号 / 甲第 2108 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 (脳神経病態学分野)

学位論文 / Quantitative evaluation of human cerebellum-dependent motor learning through prism adaptation of hand-reaching movement
(手の到達運動のプリズム適応を用いた小脳運動学習の定量評価)
PLoS ONE 第 10 卷第 3 号 e0119376 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査 : 杉原 泉 副査 : 泰羅 雅登 副査 : 渡瀬 啓

<論文要旨>

小脳は運動制御や学習に重要な役割を果たしている。練習を繰り返すことで小脳が学習し、その結果作られた記憶を用い運動を制御することで正確な運動が自動的に遂行されるようになる。臨床では運動制御の異常により生じる失調症状を様々な方法で評価しているが、小脳運動学習に関しては効率的で適した手段が確立していない。そこで我々はタッチスクリーンを用いた手の到達運動のプリズム適応パラダイムを開発した。タスクは、スクリーン上にランダムに表示される標的を示指でタッチする到達動作とし、到達動作中は電圧制御シャッターを使用し視覚を遮断することで視覚と手の協調運動を防止した。プロトコルは連続してプリズム非装着で 50 試行 (BASELINE)、プリズム装着にて 100 試行 (PRISM)、プリズム着脱後 50 試行 (REMOVAL) とした。本研究において運動学習を定量評価するために、adaptability index (AI) を新たに提案した。AI は、適応の獲得、記憶の保持、記憶の消去の 3 つの構成要素の積で算出し、数値は 0~1 の範囲をとり、最適応が 1、適応なしが 0 となるよう非連続数で算出した。70 歳未満の小脳患者の AI は、年齢を適合させた健常者よりも有意に低値を示した。さらに、AI は感度・特異度よく 2 群を明瞭に識別した。また、従来の臨床評価尺度との間には相関関係が確認された。さらに BASELINE 全 50 試行の標的とタッチ位置のずれのばらつきを標準偏差で示すことで推測した測定障害と、運動学習指標 AI の間には相関関係を認めなかった。しかしながら、小脳患者の経時フォローにおいて直線的な AI 低下の後に失調症状増悪が観察されたことから、運動失調と運動学習障害の間には緊密な関係があることが推測された。さらに健常者 70 歳以上においては、加齢に伴い AI は減少し、個人差が大きくなることが判明した。これらの結果から、本計測システムにおいて AI は小脳運動学習を定量評価でき、また小脳機能不全の診断や状態評価に加え、加齢性変化をみるなど臨床応用できると考えられた。

杉本 齊 博士（医学） Hitoshi Sugimoto

学位記番号 / 甲第 2109 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（脳神経病態学分野）

学位論文 / Clinicopathological Relevance of Claudin-5 Expression 1 in Breast Cancer
(乳癌における claudin-5 発現の臨床病理学的検討)

American Journal of Clinical Pathology 第 143 卷第 4 号 540-546 頁 平成 27 年 4 月発表

論文審査委員 / 主査：三木 義男 副査：畠 裕 副査：北川 昌伸

〈論文要旨〉

Claudin はタイトジャンクションの主要な接着分子の一つである。Claudin はさまざまな癌種で高発現になることが示されており、バイオマーカーや分子標的薬の研究がなされている。今回われわれは claudin ファミリーの一つである claudin-5 の乳癌における発現を検討した。193 例の原発性乳癌患者を対象に免疫組織化学染色を行った。乳癌再発症例において claudin-5 の発現が統計学的有意差を持って高発現していた ($p=0.004$)。また他の臨床病理学的因子との相関関係を調べると、リンパ管侵襲 ($p=0.014$)、静脈侵襲 ($p=0.048$)、estrogen receptor (ER) ($p=0.002$)、human epidermal growth factor receptor (HER) 2 ($p=0.007$) において統計学的有意差を持ち、各因子との相関が見られた。さらに多変量解析において claudin-5 の発現が無再発生存率に対して独立した再発規定因子であった ($p=0.016$)。Kaplan-Meier 法では claudin-5 高発現群で無再発生存率が有意に低下していた。これらの結果から claudin-5 の再発規定因子のバイオマーカーとしての可能性が示唆された。

大藏 慶憲 博士（医学） Yoshinori Ohkura

学位記番号 / 甲第 2110 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） / 器官システム制御学系専攻（生殖機能協調学分野）

学位論文 / S-equol Partially Restored Endothelial Nitric Oxide Production in Isoflavone-deficient Ovariectomized Rats
(大豆イソフラボン欠乏卵巢摘出ラットにおける S-equol による NO 産生補填作用)

Journal of Cardiovascular Pharmacology 第 65 卷第 5 号 500-507 頁 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員 / 主査：古川 哲史 副査：下門 顯太郎 副査：磯部 光章

〈論文要旨〉

卵巢摘出ラットを用いて、S-equol の血管内皮機能及び内膜肥厚形成制御に関する検討を行った。雌 SD ラットに対し 12 週齢で両側卵巢摘出術を行った後、Control 群、S-equol 補填群 (Equol)、イソフラボン欠乏群 (ID) (各 $n=12$) の 3 群に分類した。Control 群のみ大豆含有通常飼料にて給餌し、後 2 者に対しては大豆非含有特殊飼料を用い、また Eq 群のみ 16 週齢から背部に徐放ポンプを装着し、S-equol (200 $\mu\text{g}/\text{day}$) の 4 週間の持続皮下投与を行った。全群に対して、18 週齢で左総頸動脈内皮剥離術による内膜肥厚形成モデルを作成し、20 週齢で子宮重量、イソフラボン血中濃度測定、胸部大動脈の等尺性張力変化を用いた一酸化窒素 (NO) 産生能の評価、NO のセカンドメッセンジャーである組織内 cyclic GMP の定量、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 蛋白の発現、及び左総頸動脈の内膜・中膜面積比 (I/M) による内膜肥厚抑制効果を評価した。全群において体重や子宮重量に対する差はみられなかった。血中イソフラボン濃度のうち、equol 濃度は Control 群と Equol 群のみで測定された。また daidzein 及び genistein は Control 群のみで検出され、ID 群では全てのイソフラボンが検出感度以下であった。Control 群と Equol 群において胸部大動脈の等尺性張力変化におけるアセチルコリン (ACh) 及び A23187 による内皮依存性弛緩反応、cyclic GMP 産生量、及び eNOS とリン酸化 eNOS 蛋白の発現が有意に増加し、S-equol による NO 産生增加作用が示された。一方、I/M は Control 群でのみ有意に減少した。閉経後でかつイソフラボンが欠乏した状態では血管内皮 NO 産生能が著しく損なわれるが、S-equol は内膜肥厚抑制効果を有しないものの、ラット血管内皮 NO 産生能を回復することが証明された。

福田 真 博士（医学） Shin Fukuda

学位記番号 / 甲第 2111 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（膠原病・リウマチ内科学分野）

学位論文 / Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis
(カンナビノイド受容体 2 は関節リウマチの新たな治療標的となりうる)

BMC Musculoskeletal Disorders 第 15 卷第 275 号 平成 26 年 8 月発表

論文審査委員 / 主査：野田 政樹 副査：関矢 一郎 副査：高田 和生

〈論文要旨〉

大麻に含まれる化学物質であるカンナビノイド (CB) の中には免疫抑制作用のあるものが存在する。その受容体である CB₁ は主に中枢神経系に発現しているのに対して、CB₂ は免疫系細胞に多く発現している。そのため、CB₂ 選択的アゴニストは精神活性作用を避けることが期待できる。今回我々は関節炎に対する CB₂ 選択的アゴニストの効果について研究した。

関節リウマチ (RA) 滑膜組織において、CB₂ 発現は変形性関節炎 (OA) 滑膜組織よりも多く免疫染色により確認された。また、蛍光二重染色にて CB₂ と CD68, CD4, CD8, CD21 陽性細胞との共染性がみられた。

RA 線維芽細胞様滑膜細胞 (FLS) における CB₂ 発現はウエスタンブロットにて確認された。TNF- α で刺激した FLS からの IL-6, MMP-3, CCL2 産生は、JWH133 により抑制され、ヒト末梢血単球からの破骨細胞形成も同様に、JWH133 にて抑制された。CIA マウスにおける JWH133 の予防的、治療的投与により、関節炎抑制効果がみられた。

CB₂ 選択的アゴニストは RA の新規治療薬として期待できる。

満生 紀子 博士（医学） Noriko Mitsuiki

学位記番号／甲第 2112 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／Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses
(BTK 変異が IgA 産生を障害する)

International Journal of Hematology 第 101 卷第 3 号 305-313 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員／主査：鳥山 一 副査：東 みゆき 副査：安達 貴弘

〈論文要旨〉

Bruton's tyrosine kinase (BTK) は B 細胞分化に必須の分子で X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia; XLA) の原因遺伝子である。IgA 欠損を伴う dysgammaglobulinemia の男児で全エクソン解析を行い BTK 変異 (Thr316Ala) を同定した。本変異が IgA 欠損主体の抗体産生不全を説明しうるか調べるために B 細胞や食細胞機能、体細胞超突然変異 (somatic hypermutation; SHM)、クラススイッチ再構成 (class switch recombination; CSR) を解析した。BTK 発現は低下、表面 IgM は高発現だった。CD19 は 2 分画 (CD19^{low}/CD19^{normal}) ありナイーブもメモリー B 細胞にも存在していた。CD19⁺B 細胞の calcium influx や PLCγ 2 と NF-NB のリン酸化は正常も CD19^{low} 細胞で calcium influx や PLCγ 2 リン酸化がわずかに低下していた。IgG と比べ IgA 転写産物の SHM 頻度は BTK 欠損患者と同様に障害されていた。本解析で BTK 変異 (Thr316Ala) が疾患責任遺伝子変異であること、BTK 変異により IgA 産生が特異的に障害されうることが示唆された。

馬 成山 博士（医学） Chengshan Ma

学位記番号／甲第 2113 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）／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文／Genetic determination of the cellular basis of the ghrelin-dependent bone remodeling
(遺伝学的手法を用いたグレリンの骨代謝制御作用の細胞生物学的解析)

Molecular Metabolism 第 4 卷第 3 号 175-185 頁 平成 27 年 1 月発表

論文審査委員／主査：野田 政樹 副査：宗田 大 副査：小川 佳宏弘

〈論文要旨〉

グレリンはラットの胃より単離された 28 アミノ酸からなるペプチドであり、GHSR (growth hormone secretagogue receptor) 固有のリガンドとして知られている。グレリンの機能は成長ホルモン (GH) 分泌の促進や、食欲増進作用等が知られているが、骨代謝における機能は未解明のままである。そこで本研究では骨代謝におけるグレリンの機能解明を目的に研究を行った。まず、全身性 GHSR ノックアウト (KO) マウスの骨組織を解析したところ、骨量減少が認められた。骨形態計測を行ったところ、骨芽細胞数や破骨細胞数に変化は認められなかったものの、骨形成速度 (BFR) および石灰化速度 (MAR) の低下が観察された。また、初代培養骨芽細胞をグレリンで処理したところ、骨芽細胞分化が促進され、骨芽細胞分化マーカーの発現上昇が観察された。これらの結果から、グレリンは骨芽細胞に作用していると考えられた。さらに、グレリンの骨芽細胞におけるシグナル伝達経路を検討したところ、グレリン処理により ERK のリン酸化が誘導されることを見出した。一方、WT マウスにグレリンの脳室内投与を行い、骨組織を観察したところ骨量の変化は認められなかった。また、血中 GH, IGF-1 濃度にも変化は観察されなかったことから、グレリンの骨に対する作用は神経系を介さない直接作用であることが示唆された。以上の結果より、グレリンは ERK-CREB と Runx2 の経路を介し、骨芽細胞の機能を亢進させることで、骨代謝に重要な作用を及ぼす因子であることが示唆された。

田村 宜子 博士（医学） Nobuko Tamura-Hatano

学位記番号／甲第 2114 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）／器官システム制御学系専攻（腫瘍外科学分野）

学位論文／Clinicopathological predictive factors for ipsilateral and contralateral events following initial surgery to treat ductal carcinoma in situ
(非浸潤性乳管癌の同側乳がん・対側乳がんの臨床病理学的予測因子について)
Breast Cancer 平成 27 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：北川 昌伸 副査：三宅 智 副査：三木 義男

〈論文要旨〉

1993 年から 2008 年まで国立がん研究センター中央病院で手術施行された非浸潤性乳がん 301 例に対し臨床病理学的因子ならびに予後を検討した。平均観察期間 5.7 年、同側乳がんは 7 例 (5.7%)、対側乳がんは 18 例 (6%) に認められた。家族歴とホルモン受容体陽性・HER2 受容体陰性症例に有意に対側乳がんが多く、独立した予測因子であった。ホルモン受容体陽性非浸潤性乳がん罹患は乳がんの罹患し易さを表す可能性があり、非浸潤がんの検討は乳がんの自然史を検討するに有用であると考える。

木村 直樹 博士（医学） Naoki kimura

学位記番号 / 甲第 2115 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（膠原病・リウマチ内科学分野）

学位論文 / Injury and subsequent regeneration of muscles activate local innate immunity to facilitate development and relapse of autoimmune myositis
(筋傷害・再生が局所の自然免疫を活性化し、自己免疫性筋炎の発症、増悪に寄与する)
Arthritis and Rheumatology 第 67 卷第 4 号 1107-1116 頁 平成 27 年 4 月発表

論文審査委員／主査：神奈木 真理 副査：榎木 俊聰 副査：横関 博雄

〈論文要旨〉

自己免疫性筋炎の発症には、自己反応性 CD8 陽性 T 細胞の活性化と、標的筋組織の自然免疫活性化の両方が必要であることが、多発性筋炎のマウスモデルである C 蛋白誘導性筋炎（CIM）の病態解析により明らかとなった。この考え方は多発性筋炎（PM）においてもあてはまるが、何が筋局所の自然免疫活性化をもたらすのかは分かっていない。本研究では、筋傷害・再生過程において、マクロファージや再生筋線維が様々な炎症性サイトカイン、ケモカインを発現し、自己免疫性筋炎の発症、再燃を促進することを示した。このことは、多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）において、過剰な運動負荷やウイルス感染症が発症因子となり得るという古くからの知見を説明し得るものであり、また、筋傷害を防ぎ、筋傷害・再生に関与するサイトカイン、ケモカインを抑制することが新たな治療戦略となり得ることを示している。

津田 直人 博士（医学） Naoto Tsuda

学位記番号 / 甲第 2116 号 学位授与 / 平成 27 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 / Intestine-Targeted DGAT1 Inhibition Improves Obesity and Insulin Resistance without Skin Aberrations in Mice
(マウスにおいて腸移行性 DGAT1 阻害剤は皮膚障害を惹起せずに肥満およびインスリン抵抗性を改善する)
PLoS ONE 第 11 卷第 9 号 平成 26 年 11 月発表

論文審査委員／主査：下門 顕太郎 副査：吉田 雅幸 副査：横関 博雄

〈論文要旨〉

Diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT1) は腸管・皮膚・脂肪・筋肉など様々な臓器に存在し、中性脂肪の生合成に関わっていることが知られている。DGAT1 KO マウスは高脂肪食負荷時に肥満になりにくく、また対照マウスと比較してインスリン感受性も良好なことが知られている。しかしながら、DGAT1 KO マウスは皮脂腺の委縮を伴う皮膚の異常が認められ、創薬標的としてそこが課題となっている。今回、体内動態の異なる 2 つの DGAT1 阻害剤を比較した。2 つの化合物は同程度の DGAT1 阻害強度を示し、細胞における中性脂肪合成阻害強度も同程度であった。しかしながら、それらをマウスに経口投与して体内化合物分布を比較したところ、一方は血液中に吸収され皮膚に分布し、他方は血液中や皮膚への分布が少なく大部分が腸へと分布していた。マウス皮脂腺への影響を評価したところ、皮膚へ分布する化合物のみで委縮が認められた。皮膚への分布が少なく大部分が腸に分布する化合物は皮脂腺の委縮が認められず、さらに高脂肪食負荷マウスにおいて抗肥満作用やインスリン感受性亢進作用を示した。今回の薬理学的な検証結果から、DGAT1 KO マウスの高脂肪食負荷時に認められた抗肥満作用やインスリン感受性亢進作用には腸 DGAT1 欠如の寄与が大きいこと、マウスにおいて腸移行性の高い DGAT1 阻害剤は皮膚への副作用を回避できることが示唆された。

高田 愛子 博士（医学） Aiko Takata

学位記番号 / 甲第 2117 号 学位授与 / 平成 27 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（生殖機能協調学分野）

学位論文 / Dkk-3 induces apoptosis through mitochondrial and fas death receptor pathways in human mucinous ovarian cancer cells.
(ヒト卵巣粘液性腺癌細胞株で Dkk-3 はミトコンドリア経路と Fas- デスレセプター経路を介してアポトーシスを誘導する)
International Journal of Gynecological Cancer 第 25 卷第 3 号 372-379 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員／主査：北川 昌伸 副査：山岡 昇司 副査：清水 重臣

〈論文要旨〉

Wnt シグナルの阻害因子 Dickkopf-3 (Dkk-3) はヒトの様々な癌で発現が低下し、癌抑制遺伝子として細胞増殖を抑制し、アポトーシス促進的に働くと考えられている。本研究では、ヒト卵巣癌細胞株で Dkk-3 の作用に関する検討を行った。Western blot 法により、卵巣癌細胞株の大部分で Dkk-3 が発現していることを確認した。WST1 法及び BrdU 法により、Dkk-3 を発現していない明細胞腺癌 JHOC5 細胞株の方が Dkk-3 を発現している明細胞腺癌 RMG1 細胞株よりも細胞増殖が亢進することを見出した。Dkk-3 を発現している粘液性腺癌 MCAS 細胞では、siRNA で Dkk-3 をノックダウンした細胞 (si Dkk-3) の方が対照細胞 (si control) よりも細胞増殖が亢進することが MTT 法により明らかとなった。以上の結果から、Dkk-3 は細胞増殖抑制因子であると判断した。また、DNA ladder 法により、MCAS 細胞の si control では断片化 DNA を検出したのに対し、si Dkk-3 では断片化 DNA を検出しなかった。Western blot 法により、si control に比べて si Dkk-3 では Caspase-3 や activated Caspase-9, Bax, p53, activated Caspase-8, Fas/CD95 の発現が低下し、Bcl-2 の発現が上昇した。以上の結果から、ヒト卵巣癌細胞株において Dkk-3 はミトコンドリア経路と Fas- デスレセプター経路を介してアポトーシスを誘導することが本研究で初めて解明された。

錢谷 慕子 博士（医学） Moko Zeniya

学位記番号／甲第 2118 号 学位授与／平成 27 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／Kelch-Like Protein 2 Mediates Angiotensin II-With No Lysine 3 Signaling in the Regulation of Vascular Tonus
(KLHL2 が angiotensin II-WNK3 シグナルを介在し血管トーヌスを制御する)
Journal of the American Society of Nephrology 平成 27 年 1 月 online 発表

論文審査委員／主査：竹田 秀 副査：畠 裕 副査：小川 佳宏

〈論文要旨〉

近年、*Kelch-like protein 3 (KLHL3)* が偽性低アルドステロン症 II 型 (PHA II) の原因遺伝子として同定され、KLHL3-Cullin3 複合体が E3 ユビキチナーゼとして With-no-lysine kinase 4 (WNK4) を分解し、WNK-SPAK-NCC カスケードを減弱させることが明らかになった。また KLHL2 も KLHL3 同様に WNK の制御をしていることが解明された。しかし、PHAII 以外の病態生理における WNK キナーゼのユビキチン化による制御は未だ解明されていなかった。我々はこれまでにマウスの血管平滑筋において、塩分摂取および angiotensin II が WNK3-STE20/SPS1-related proline/alanine-rich kinase (SPAK) -Na/K/Cl cotransporter isoform 1 (NKCC1) リン酸化シグナルを制御し血管を収縮させる機序を明らかにした (Zeniya et al, Hypertension 2013)。本論文では、angiotensin II による WNK3 シグナルの活性化における KLHL の関与を調べた。まずマウス大動脈と血管平滑筋細胞における KLHL の発現を確認したところ、KLHL3 は発現しておらず、KLHL2 のみ発現していた。また、塩分制限および angiotensin II 投与下のマウスの大動脈においては KLHL2 が減少し WNK3 が増加しており、マウス血管平滑筋細胞においても angiotensin II 投与後数分で同様の現象を認めた。KLHL2 のノックダウンおよび強制発現実験により、KLHL2 が WNK3 の主な制御因子であることが明らかとなった。さらに、angiotensin II による KLHL2 タンパクの減少は転写の減少ではなくオートファジーによる分解の活性化であり、選択的オートファジーの基質である sequestosome1/p62 のノックダウン実験により、sequestosome1/p62 による選択的オートファジーが angiotensin II による KLHL2 分解の機序であることが解明された。今回解明した angiotensin II による血管収縮の新しい機序は、今後の新規降圧薬開発のターゲットとして重要な意義をもつと可能性がある。

高橋 祐介 博士（医学） Yusuke Takahashi

学位記番号／甲第 2119 号 学位授与／平成 27 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）／全人の医療開発学系専攻（臨床検査医学分野）

学位論文／Effect of EPH-Ephrin Signaling on the Growth of Human Leukemia Cells
(ヒト白血病細胞の増殖に対する Eph-ephrin シグナルの作用)
ANTICANCER RESEARCH 第 34 卷第 6 号 2913-2918 頁 平成 26 年 6 月発表

論文審査委員／主査：三浦 修 副査：森尾 友宏 副査：小山 高敏

〈論文要旨〉

Erythropoietin-producing hepatoma-amplified sequence (EPH) 受容体とそのリガンドである ephrin は造血や様々な腫瘍との関連が報告されている。しかし、白血病における EPH-ephrin シグナルの役割は、未だ解明されていない。我々は、白血病細胞の増殖に対する EPHB4 と ephrin B2 の効果を検討した。7 種類の白血病細胞株に対して、遺伝子組換え型 EPHB4 または ephrin B2 蛋白を添加し、WST-1 法による短期増殖、コロニーアッセイ、蛋白のチロシンリン酸化、定量 RT-PCR とマイクロアレイによる mRNA 発現の解析を行った。ephrin B2 添加により、赤白血病細胞株である AA は、短期増殖とコロニー形成が促進し、蛋白のチロシンリン酸化を増強した。また、細胞増殖に関与する遺伝子である *FOSB* と *SRC* の遺伝子発現が上昇した。ephrin B2 が赤白血病細胞株の増殖を促進したという結果は、EPH-ephrin シグナルが白血病の病態に関与する可能性を示唆する。

石塚 聖洋 博士（医学） Masahiro Ishizuka

学位記番号／甲第 2120 号 学位授与／平成 27 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／Validation of Inhalation Provocation Test in Chronic Bird-related Hypersensitivity Pneumonitis and New Prediction Score
(慢性鳥関連過敏性肺炎における吸入誘発試験の検証と新予測スコアに関する研究)
Annals of the American Thoracic Society 第 12 卷第 2 号 167-173 頁 平成 27 年 2 月発表

論文審査委員／主査：横関 博雄 副査：太田 伸生 副査：東條 尚子

〈論文要旨〉

過敏性肺炎は間質性肺炎の一病態であり、その原因抗原の一つとして鳥関連抗原がある。慢性過敏性肺炎は、臨床的に特発性肺線維症との鑑別が困難である。慢性過敏性肺炎診断の gold standard とされている吸入誘発試験 (inhalation provocation test : IPT) であるが、方法や診断基準が標準化されておらず、あまり施行されていないのが現状である。2000 年、我々の研究室において鳩糞抽出物を使用した鳥関連過敏性肺炎における吸入誘発試験の有用性を報告した。今回、同試験の有用性および安全性に関して、28 例の慢性鳥関連過敏性肺炎患者と 19 例の対照群を用いて、後方視的に 2000 年の診断基準の再検討および予測スコアを用いた新たな診断法を提唱した。今回の研究で、2000 年の診断基準の感度は 78.6%，特異度は 94.7% であった。我々は、今回 IPT prediction score (IPT-PS = $1 \times \Delta WBC (\%) + 2 \times \Delta P(A-a)O_2 (\text{mmHg})$) を提唱し、同スコアでの診断法は感度 92.9%，特異度 94.7% であった。安全性に関しては、追加治療が必要となったのは、IPT を行った全 130 例中 2 例 (1.5%) のみであった。以上より、IPT は高い有用性と安全性があり、今回提唱した IPT-PS は慢性鳥関連過敏性肺炎の診断において、高い感度、特異度を有する診断法と言える。

横山 和佳 博士（医学） Waka Yokoyama

学位記番号 / 甲第 2121 号 学位授与 / 平成 27 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（膠原病・リウマチ内科学分野）

学位論文 / Abrogation of CC chemokine receptor 9 ameliorates collagen-induced arthritis of mice
(CC ケモカイン受容体 9 の抑止は、マウスのコラーゲン誘導関節炎を改善させた)
Arthritis Research & Therapy 第 16 卷第 5 号 平成 26 年 9 月発表

論文審査委員／主査：鳥山 一 副査：淺原 弘嗣 副査：神奈木 真理

〈論文要旨〉

関節リウマチ（RA）における CCL25/CCR9 相互作用の病態への関与について検討した。RA 患者由来の滑膜には、CCL25, CCR9 が発現しており、CCR9 は cadherin-11 陽性滑膜線維芽細胞様滑膜細胞や CD68 陽性マクロファージ、DC-LAMP 陽性樹状細胞に発現していることを免疫染色にて確認した。滑膜線維芽細胞様滑膜細胞（FLS）や健常人末梢血単球を CCL25 で刺激したところ、サイトカイン等の炎症性メディエーター産生亢進がみられた。CCR9 遺伝子欠損マウスにおいて、コラーゲン誘導関節炎（CIA）の抑制がみられ、コラーゲン誘導関節炎マウスに CCR9 阻害剤を投与したところ、関節炎が抑制された。また、CD11b 陽性脾細胞の滑膜組織への遊走阻害効果もみられた。以上の結果より、CCL25, CCR9 相互作用は RA 滑膜細胞からの炎症性メディエーター産生、炎症細胞浸潤の誘導などにより滑膜での慢性炎症に関与していると考えられる。CCL25/CCR9 の阻害は、関節炎抑制効果を認め、RA の新規治療標的候補となることが示唆された。

池田 賢司 博士（医学） Kenji Ikeda

学位記番号 / 甲第 2122 号 学位授与 / 平成 27 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 / Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis
(肥満脂肪組織の線維化における C 型レクチン Mincle の意義)
Nature Communications 第 5 卷第 4982 号 平成 26 年 9 月発表

論文審査委員／主査：下門 顕太郎 副査：鍔田 武志 副査：竹田 秀

〈論文要旨〉

肥満では、脂肪細胞とマクロファージの持続的な相互作用による悪循環が形成され、慢性炎症性の変化を生じており、全身性のインスリン抵抗性や異所性脂肪蓄積が誘導される。肥満の脂肪組織では、細胞死に陥った脂肪細胞を炎症促進性 M1 マクロファージが取り囲む特徴的な組織像である王冠様構造（crown-like structure : CLS）が認められる。本論文では、結核菌の病原体センサーである C 型レクチン（macrophage-inducible C-type lectin : Mincle）が CLS を構成する M1 マクロファージに選択的に発現し、マクロファージの線維化関連遺伝子の誘導、脂肪組織の線維芽細胞の活性化、間質の線維化を促進することを明らかとした。Mincle は肥満に伴う脂肪組織の線維化を誘導し、肝臓の異所性脂肪蓄積やインスリン抵抗性を導くことを見出した。本研究により、Mincle が脂肪組織線維化を介して異所性脂肪蓄積を促進するという新たな分子機構が明らかになった。

吉本 亮一 博士（医学） Ryoichi Yoshimoto

学位記番号 / 甲第 2123 号 学位授与 / 平成 27 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 / Developmental increase in hyperpolarization-activated current regulates intrinsic firing properties in rat vestibular ganglion cells.
(ラット前庭神経節細胞の発火特性に関する過分極誘発電流の日齢変化)
Neuroscience 第 284 卷 632-642 頁 平成 27 年 1 月発表

論文審査委員／主査：杉原 泉 副査：内田 信一 副査：黒川 淳子

〈論文要旨〉

前庭神経は内耳有毛細胞からの求心性の電気信号を前庭神経核と小脳に伝える。前庭神経節細胞の発火特性は、持続的な電流注入に対して、1~3 回しか発火しない phasic type と、持続的に発火する tonic type、その中間型の intermediate type に分けられ、出生後早期に発達とともに tonic type の割合が増加する。これまでの研究で、低電位活性化型のカリウムチャネルである Kv1 および Kv7 が発火特性の決定に深く関与していることが判明している。本研究では、ラット前庭神経節細胞の過分極誘発電流（hyperpolarization-activated current : 以下 I_h ）が日齢とともに変化し、発火特性の決定に大きな役割を担っていることを明らかにした。まず、発火特性が tonic type の細胞は phasic type の細胞に比べ I_h の振幅が大きく、tonic type の細胞に I_h の阻害薬である ZD7288 を投与すると、発火特性が phasic type に変化した。これらのことから I_h が発火特性の決定に関与していることが示唆された。また、 I_h チャネルには、HCN1~4 (hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels) があり、前庭神経節細胞には HCN1 が多く発現していることが知られている。本研究では HCN1~4 のタンパクおよび mRNA を定量し、日齢による変化を調べたところ、HCN1 のタンパクおよび mRNA が日齢とともに増加していることが明らかになった。このことから HCN1 の発現の増加が前庭神経節細胞の発火特性の発達変化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

松倉 遊 博士（医学） Yu Matsukura

学位記番号 / 甲第 2124 号 学位授与 / 平成 27 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（運動器外科学分野）

学位論文 / Mesenchymal Stem Cells in Synovial Fluid Increase After Meniscus Injury
(半月板損傷後に関節液中の間葉系幹細胞は増加する)

Clinical Orthopaedics and Related Research 第 472 卷第 5 号 1357-1364 頁 平成 26 年 5 月発表

論文審査委員／主査：田賀 哲也 副査：野田 政樹 副査：淺原 弘嗣

〈論文要旨〉

間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells : MSCs) は高い増殖能と多分化能を有し、種々の組織中に存在し組織の恒常性や自然修復に寄与すると考えられている。我々は前十字靱帯損傷後および変形性膝関節症の膝関節液中に MSCs が存在し、受傷期間や重症度に伴い増加することを報告している。今回、我々は半月板損傷膝 (22 膝) の関節液中に間葉系幹細胞が存在するか、また正常膝 (8 膝) と比較してその数が増えているのか検討を行った結果、関節液 1 ml から得られたコロニー形成数および細胞数は正常膝と比較し、半月板損傷膝で有意に多かった。また、半月板損傷膝の関節液中に存在するコロニー形成細胞は、軟骨・骨・脂肪分化能を有しており、MSCs としての性質を有した。以上の結果より半月板損傷膝の関節液中には MSCs が存在し、正常膝と比較し増加していた。我々の過去の成果と併せると、半月板損傷後、滑膜から関節液中に MSCs が動員され、損傷部に生着し、半月板の修復に寄与する機構の存在が予測される。

則竹 香菜子 博士（医学） Kanako Noritake

学位記番号 / 甲第 2125 号 学位授与 / 平成 27 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（司法医学分野）

学位論文 / Critical roles of Rho-associated kinase in membrane blebbing and mitochondrial pathway of apoptosis caused by 1-butanol
(1-ブタノール暴露により惹起される心筋細胞死における Rho キナーゼの役割)
Toxicology in Vitro 第 26 卷第 6 号 849-855 頁 平成 24 年 9 月発表

論文審査委員／主査：畠 裕 副査：中田 隆夫 副査：清水 重臣

〈論文要旨〉

アルコールは工業用として広く使用されている一方でその有害性が懸念されている。しかし、エタノール以外の工業用アルコールについて、細胞障害の分子機構に関する検討はほとんどされていない。本研究において、エタノールよりも炭素鎖長の長い 1-ブタノールを暴露した H9c2 培養心筋芽細胞で、アポトーシスの特徴である細胞膜ブレビングが観察され、ミトコンドリア障害由来のアポトーシスが誘導されることを示した。1-ブタノールによる細胞膜ブレビングおよびミトコンドリアアポトーシス経路は、Rho キナーゼ依存的に誘導されるが、Rho キナーゼの下流で各々独立して起こる現象であることが示唆された。1-ブタノールによる心筋細胞障害および心筋細胞死の分子機構において、Rho キナーゼが重要な役割を果たすことを明らかにした。

諫訪 志穂子 博士（医学） Shihoko Suwa

学位記番号 / 甲第 2126 号 学位授与 / 平成 27 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（血液内科学分野）

学位論文 / The tryptophan derivative, tranilast, and conditioned medium with indoleamine 2, 3-dioxygenase-expressing cells inhibit the proliferation of lymphoid malignancies
(トリプトファン代謝産物のトラニラストと indoleamine 2, 3-dioxygenase 発現細胞の培養液はリンパ系腫瘍の増殖を抑制する)
International Journal of Oncology 第 46 卷第 3 号 1369-1376 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員／主査：北川 昌伸 副査：神奈木 真理 副査：中村 正孝

〈論文要旨〉

Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) は必須アミノ酸 Tryptophan の分解酵素である。その免疫抑制作用から、腫瘍細胞においては抗腫瘍免疫からの回避につながる重要な因子とされてきたが、リンパ系腫瘍における IDO の役割はいまだ明らかではない。今回、B 細胞性腫瘍検体において検討したところ、IDO の腫瘍細胞における強発現は認められなかったが、非腫瘍細胞由来の発現を認めたことから、IDO の発現がリンパ系腫瘍細胞に対して悪影響を及ぼす可能性が示唆された。そこで、IDO の作用を検討する目的で、マウス Ido 遺伝子を導入した Chinese hamster ovary (CHO) 細胞株 (CHO-IDO) を作成し、その培養液 (IDO-CM) を用いて検討したところ、IDO-CM によりリンパ系腫瘍株の生存率が明らかに低下した。人工 Tryptophan 代謝産物である N-[3', 4'-dimethoxycinnamoyl] anthranilic acid (Tranilast) もまた、リンパ系腫瘍株の生存率を低下させた。Tranilast は、リンパ系腫瘍において、c-jun N-terminal kinase (JNK) の活性化を誘導した。また、Tranilast の細胞傷害性は aryl hydrocarbon receptor (AhR) 非依存性であった。マウスを用いた in vivo での検討では、Tranilast 投与群で腫瘍増殖抑制効果を認めた。IDO および Tranilast は、リンパ系腫瘍に対して細胞傷害性、細胞増殖抑制効果をもたらし、リンパ系腫瘍に対する優れた治療手段となり得ることが分かった。

渡邊 大樹 博士（医学） Taiju Watanabe

学位記番号／甲第 2127 号 学位授与／平成 27 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（心臓血管外科学分野）

学位論文／Influence of procedural differences on mitral valve configuration after surgical repair for functional mitral regurgitation : in which direction should the papillary muscle be relocated?
(機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術後、特に乳頭筋吊り上げ術が及ぼす機能および形態解析に関する研究)
Journal of Cardiothoracic Surgery 第 9 卷第 1 号 平成 26 年 12 月発表

論文審査委員／主査：下門 順太郎 副査：横田 浩史 副査：磯部 光章

〈論文要旨〉

機能性僧帽弁閉鎖不全症（MR）に対する外科手術としては僧帽弁輪縫縮術（restrictive mitral annuloplasty : RMAP）が広く適用されているが、遠隔期において 30% 程度の再発例を認める点が問題とされている。その解決策として最近、乳頭筋吊り上げ術（papillary muscle relocation : PMR）の有効性が報告されており、当教室においても重症例において PMR を適用している。本研究では機能性 MR に対する PMR において、その吊り上げ方向の違いが術後の僧帽弁形態・機能に及ぼす影響を心エコー検査の観点から検討した。

2005 年 1 月から 2012 年 12 月の間に、機能性 MR に対して僧帽弁形成術を施行した 39 例を対象とした。重症例に対しては PMR を施行し、後尖弁輪方向が 10 例（posterior PMR 群）、前尖弁輪方向が 6 例（anterior PMR 群）であった。中等症 23 例に対しては RMAP のみが施行された（RMAP 群）。従来の収縮期での MR の評価に加えて、拡張期僧帽弁開放の評価として弁輪に対する僧帽弁への流入角（mitral inflow angle : MIA）を新たに定義し、弁輪に対する流入角の変化を僧帽弁開放度の変化として評価した。

術後早期には各群とも MR は有意に改善したが、RMAP 群の 13% で遠隔期に中等度以上の逆流の再発を認めた。一方で、吊り上げを行った 2 群では再発例を認めなかった。MIA に関しては RMAP 群 ($P < 0.01$) と posterior PMR 群 ($P < 0.001$) で低下したが、anterior PMR 群では変わらなかった。

機能性 MR に対する外科治療として、従来の RMAP に PMR を加えることは、収縮期での MR を制御する点で非常に有用である。しかし MIA を指標として、拡張期僧帽弁開放度を評価すると、RMAP 単独でも開放制限を生じるが、これに後尖弁輪方向への PMR を加えると開放制限はさらに増強し、一方で前尖弁輪方向へ吊り上げると RMAP 後の開放制限は減弱する。PMR においては、僧帽弁開放を維持するためにも前尖弁輪方向への吊り上げが適している。

塚田 幸行 博士（医学） Sachiyuki Tsukada

学位記番号／甲第 2128 号 学位授与／平成 27 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）／医歯学系専攻（臨床解剖学分野）

学位論文／Anatomic Variations of the Lateral Intercondylar Ridge : Relationship to the Anterior Margin of the Anterior Cruciate Ligament
(Lateral intercondylar ridge の解剖学的多様性：前十字靱帯の前縁との関係)
The American Journal of Sports Medicine 第 42 卷第 5 号 1110–1117 頁 平成 26 年 5 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〉

Lateral intercondylar ridge (LIR) は、その近位部では前十字靱帯 (ACL) の前縁に一致するとされ ACL 再建術の指標として重視されてきた。しかし、LIR の遠位部の解剖や LIR の解剖学的多様性については十分に調査されていない。318 の大腿骨さらし骨標本の測定を行い、遠位部を含めた LIR の調査を行った。さらに、ACL が付着した状態の 20 膝に対して、ACL 前縁をマーキングした状態でマイクロ CT を撮影し、LIR と ACL 前縁の位置関係を調査した。LIR は 94.0% の大腿骨さらし骨標本で同定可能だった。LIR の長さが、顆間窩全長の半分に満たないものが 18.4% 存在した。LIR が過度に前方に位置するものが 8.8%、過度に後方に位置するものが 8.5% 存在した。LIR は近位部では ACL 前縁と一致したが、LIR の中央部と遠位部において ACL の前縁は LIR よりも前方に位置していた。LIR と ACL 前縁が最も離れている部での距離は、平均 4.2 mm であった。LIR には解剖学的多様性が存在し、特に LIR の遠位部で顕著であった。ACL 再建術における指標としての LIR の有用性は、特に遠位部では制限される。

村川 美也子 博士（医学） Miyako Murakawa

学位記番号／甲第 2129 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）／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文／Impaired induction of interleukin 28B and expression of interferon λ 4 associated with nonresponse to interferon-based therapy in chronic hepatitis C
(C 型慢性肝炎における IFN 治療への不応性は IL28B 誘導不良および IFNλ4 発現と関連する)
Journal of Gastroenterology and Hepatology 第 30 卷第 6 号 1075–1084 頁 平成 27 年 6 月発表

論文審査委員／主査：木村 彰方 副査：田邊 稔 副査：田中 雄二郎

〈論文要旨〉

IL28B 遺伝子近傍の SNP (single nucleotide polymorphism) は C 型慢性肝炎 (CHC) における IFN α 治療への反応性と関連することが知られている。今回 CHC 患者の末梢血單球細胞中の IFNλ 発現を RT-qPCR で解析し、血球を ex-vivo にて IFN α +poly (I:C) で刺激した際の IL28B の発現誘導の強さと治療反応性が関連することを明らかにした。また IL28B 近傍 SNP の治療抵抗性アリルを持つ患者の血球中に IFNλ4 が発現することを独自の RT-PCR 系により証明した。IFNλ4 発現は治療不応性と関連すると共に IL28B 発現誘導の低値とも関連しており、in vitro の強制発現系の実験により IFNλ4 が IL28B 発現誘導に対し抑制的に働くことを示した。これらの結果より、IL28B 近傍 SNP の治療抵抗性アリルを持つ患者では IFNλ4 発現を介して IFN α 治療時の IL28B 発現誘導が抑制されることが治療不応につながる事が考えられた。

佐々木 徹 博士（医学） Toru Sasaki

学位記番号／甲第 2130 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）／顎顔面頸部機能再建学系専攻（頭頸部外科学分野）

学位論文／Risk factors for cervical lymph node metastasis in superficial head and neck squamous cell carcinoma
(頭頸部表在癌における頸部リンパ節転移の危険因子に関する研究)
Journal of Medical and Dental Sciences 第 62 卷第 1 号 19–24 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員／主査：北川 昌伸 副査：河野 辰幸 副査：鵜澤 成一

〈論文要旨〉

頸部リンパ節転移の危険因子の同定は、頭頸部表在癌の経口腔切除の適応基準確立に重要な役割を果たすと考えられる。今回経口腔切除をされた頭頸部表在癌の肉眼型、切除標本の最大径、腫瘍の厚さを計測、脈管侵襲の有無、滴状浸潤の有無を検索し、それぞれ項目の関連と頸部リンパ節転移の出現との関連を検討した。その結果肉眼型が表在隆起型の症例は全例腫瘍の厚さが 1000 μm 以上であり、平坦型に対し有意に脈管侵襲及び滴状浸潤の出現頻度が高く、頸部リンパ節転移の頻度も有意に高いことが判明した。腫瘍の厚さ 1000 μm 以上の頸部リンパ節転移出現率は 15% であり、頸部リンパ節転移出現例が全例救済されていることから、腫瘍の厚さ 1000 μm 以上であっても経口腔切除の適応とし厳重な経過観察を行うべきと考えられた。

湯浅 将人 博士（医学） Masato Yuasa

学位記番号／甲第 2131 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）／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文／Dexamethasone Enhances Osteogenic Differentiation of Bone Marrow- and Muscle-Derived Stromal Cells and Augments Ectopic Bone Formation Induced by Bone Morphogenetic Protein-2.
(デキサメタゾンは骨髓由来および筋肉由来の間葉系細胞の骨芽細胞分化を促進し、また BMP-2 による異所性骨化を促進する)
PLoS ONE 第 10 卷第 2 号 e0116462 平成 27 年 2 月発表

論文審査委員／主査：野田 政樹 副査：宗田 大 副査：山口 朗

〈論文要旨〉

骨形成タンパク (BMP) は、骨移植の代替材料として臨床応用されているが、合成コストの問題や合併症の問題により、普及するには至っていない。本研究では抗炎症薬とし使用されているデキサメタゾン (DEX) が BMP-2 による骨髄間葉系細胞 (BMSCs)、筋肉由来間葉系細胞 (MuSCs) の骨芽細胞分化、および筋肉内における BMP-2 による異所性骨形成を促進することができるか、ラットの BMSCs と MuSCs を用いて検討した。BMSCs および MuSCs は heterogeneous な細胞集団これらの細胞であるが、DEX はこれらの subpopulation のうち、分化能が高い subpopulation を選択的に増殖させることで、骨芽細胞分化を促進する事が確認された。また筋肉内における異所性骨形成誘導実験では、少量の DEX を併用することで、BMP-2 のみを含む担体を移植した場合に対して、数倍の骨形成が得られることが確認された。これらの結果より、臨床現場において、DEX を使用することで、BMP-2 の必要量を抑え、BMP-2 の過剰使用による副作用を減らすことができる可能性が示された。

山下 礼 博士（医学） Aya Yamashita

学位記番号	/甲第 2132 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）	/全人的医療開発学系専攻（心療・緩和医療学分野）	
学位論文	/Reliability and validity of the Head and Neck Cancer Inventory (HNCI) in Japanese patients (Head and Neck Inventory (HNCI) の日本語版の開発) Palliative and Supportive Care 平成 27 年 1 月 online 発表		
論文審査委員	主査：三宅 智	副査：高野 健人	副査：角 卓郎

〈論文要旨〉

The Head and Neck Inventory (HNCI) は頭頸部がん患者に特有の QOL を測る尺度で、頭頸部に関する幅広い QOL を測定することができる。本研究の目的は、HNCI の日本語版を作成することである。2011 年 10 月から 2013 年 3 月の期間に本学医学部附属病院耳鼻咽喉科、頭頸部外科の入院・外来患者を連続登録し、文書による同意が得られ、調査を完了した 165 名の頭頸部がん患者を対象とした。適格基準は、①がんと告知されている、②調査に耐えうる身体状況である、③20 歳以上、④精神疾患がないこと、とした。併存的妥当性を確かめる方法として、基準関連妥当性を用いた。その際に基準として用いた QOL 評価尺度は、Functional Assessment of Cancer Therapy – Head and Neck (FACT-H&N) である。妥当性の検討では、FACT-H&N と中程度以上の相関 $r=0.47\sim0.63$ を示し、基準関連妥当性が証明された。信頼性の検討では、クロンバック α が 0.84~0.87、ICC は 0.62~0.79 と、高い信頼性が得られた。HNCI 日本語版は頭頸部がん患者に特有の QOL を測定できる自記式質問紙であり、臨床の場で活用することで、患者が具体的に何に困っているのかが医療者に伝わりやすいツールとなり得ると思われる。

大沼 圓 博士（医学） Madoka Onuma

学位記番号	/甲第 2133 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）	/先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）	
学位論文	/Bone marrow stromal cells combined with a honeycomb collagen sponge facilitate neurite elongation in vitro and neural restoration in the hemisected rat spinal cord (骨髓由来間葉系細胞を含むハニカムコラーゲンは in vivo で神経突起の伸長を促進しラット脊髄半切モデルへの移植によって機能回復を促進する) Cell Transplantation 平成 27 年発表予定		
論文審査委員	主査：寺田 純雄	副査：関矢 一郎	副査：岸田 晶夫

〈論文要旨〉

近年、骨髓由来間葉系細胞 (BMSCs) の移植が脳や脊髄損傷 (SCI) 後の機能回復を促進するという報告が複数ある。しかし BMSCs の生存のためには損傷部位に適切な担体 (scaffold) が必要である。我々は以前、ラット脊髄切断欠損部に honeycomb collagen sponge (HC) を用いることで、再生神経線維がギャップを越えて架橋することを示した。BMSCs を接着させた HC が神経再生を促進し、機能回復がより得られるかどうかを検討した。

in vitro 実験ではラット後根神経節（以下 DRG）を HC 上で培養した結果、HC 群と比較して HC + BMSCs 群で有意に神経突起が伸長していた。in vivo 実験ではラット胸髄半切モデルの欠損部に HC + BMSCs または HC を移植した。術後 4 週で HC + BMSCs 群でよりよい運動・感覚神経の回復をみせた。組織学的には HC + BMSCs 群で再生知覚神経線維と赤核脊髄路の再生増加が認められた。

以上より、BMSCs を含む HC を損傷脊髄に移植することで、感覚神経と赤核脊髄路の再生を直接促進し、結果機能回復を得たと考えられた。

谷山 崇 博士（医学） Takashi Taniyama

学位記番号	/甲第 2134 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）	/先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）	
学位論文	/Repair of Osteochondral Defects in a Rabbit Model Using a Porous Hydroxyapatite Collagen (HAp/Col) Composite Impregnated With Bone Morphogenetic Protein-2 (ウサギ骨軟骨欠損修復に対する多孔質ハイドロキシアパタイトコラーゲン複合体／BMP-2 を組み合わせたハイブリッド移植の有効性に関する研究) Artificial Organs 第 39 卷第 6 号 529–535 頁 平成 27 年 6 月発表		
論文審査委員	主査：関矢 一郎	副査：山下 仁大	副査：森田 定雄

〈論文要旨〉

骨軟骨欠損に対する有効な治療法を開発するため生体吸収性骨補填材である多孔質 HA/Col 複合体に BMP-2 を含浸させてウサギ骨軟骨欠損部に移植させた際の有効性を評価した。日本白色家兎の大軽骨滑車溝部に直径 5 mm、深さ 5 mm の骨軟骨欠損を作成した。実験群は欠損のままの defect 群、多孔質 HA/Col に BMP-2 をそれぞれ 0, 5, 25 μg ずつ含浸させて移植する (B-0 群、B-5 群、B-25 群) 計 4 群 (各群 $n=5$ ずつ) を作成し、実験を行った。欠損部のマクロ所見、micro-CT による軟骨下骨再生の評価に加え、表層の軟骨組織の組織学的評価を行った。HA/Col のみを移植した B-0 群は defect 群に比べ軟骨下骨再生が有意に増加していたが、BMP を投与した群ではさらに有意に顕著な軟骨下骨再生を認めた。再生組織の組織評価では B-5 群で最も良好な軟骨再生を認め、HA/Col のみを移植した B-0 群に比べても有意に高い組織スコアを示したが、B-25 群では最終の組織スコアはむしろ B-5 群に比べ低下した。このことから多孔質 HA/Col に低用量の BMP-2 を含浸させ移植することで骨軟骨欠損修復に有効であることが示唆された。

特木其那 博士（医学） Temu Qina

学位記番号／甲第 2135 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（脳神経病態学）専攻

学位論文／Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene
(プリオントンパク質遺伝子 V180I 変異における遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴)
BMJ Open 第 4 卷第 5 号 e004968 平成 26 年 5 月発表

論文審査委員／主査：岡澤 均 副査：木村 彰方 副査：西川 徹

〈論文要旨〉

目的：プリオントンパク質遺伝子（*PRNP*）中コドン 180 に V180I 変異を有する遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）は臨床的特徴や病理学的および生化学的観点から、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）および他の遺伝性プリオントン病と異なっており、非常に興味が深い。しかし、このユニークな変異を有する患者での臨床的特徴について系統的な報告は少ない。本研究の目的は、臨床的な観点から他の CJD と比較し、この変異を検討することである。

研究設計：我々は、臨床症状、プリオントンパク質の遺伝学、脳脊髄液（CSF）中のバイオマーカー、およびヒト患者における磁気共鳴画像（MRI）を解析した。

参加者：V180I 変異を有する 186 日本人患者。

結果：我々の結果は、V180I 変異が *PRNP* のコドン 129 のメチオニン・ホモ接合を持つ古典的な孤発性 CJD と比べ、発症年齢が高く、進行が遅く、ミオクロースス、小脳症状、および視覚異常を起こす比率が低い可能性があることが示された。主症状は認知障害で、他の症状を伴う可能性は低い。MRI の拡散強調画像における高信号のパターンは診断に役立つかもしれないが、CSF バイオマーカーの *PrP^{Sc}* の検出陽性率が低いため、鑑別診断に遺伝子解析が必要な場合が多い。

結論：sCJD および他の遺伝性プリオントン病と比べ、*PRNP* における V180I 変異は発症と進行が遅く、症状がより軽度であることなどにより、病変の分布が、孤発性 CJD や他の遺伝性 CJD とは異なっている。

勝田 絵里子 博士（医学） Eriko Katsuta

学位記番号／甲第 2136 号 学位授与／平成 27 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（肝胆脾・総合外科学）

学位論文／Age-related clinicopathologic and molecular features of patients receiving curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma
(高齢者肝細胞癌 (HCC) の臨床病理および分子生物学的特徴)
The American Journal of Surgery 第 208 卷第 3 号 450-456 頁 平成 26 年 9 月発表

論文審査委員／主査：北川 昌伸 副査：三宅 智 副査：植竹 宏之

〈論文要旨〉

近年 HCC 症例の高齢化が急速に進んでいるが、その病態には不明な点が多い。本研究では HCC 切除症例を対象にして、年齢に基づいた臨床病理および分子生物学的特徴を解析した。2000 年 4 月から 2011 年 2 月までに当科で HCC に対して根治肝切除を施行した 486 例を若年群（≤49 歳）、中間群（50～79 歳）、高齢群（≥80 歳）の 3 群に分類した。臨床病理学的特徴、周術期・長期予後を解析し、加齢に伴う網羅的遺伝子発現パターンを検証した。3 群の内訳は若年群 24 名、中間群 433 名、高齢群 29 名であった。若年群は他 2 群と比較して HBs 抗原陽性率が有意に高く（67%； $p < 0.001$ ），AFP 高値（50%， $p = 0.0122$ ），脈管侵襲（71%， $p = 0.0458$ ），中～低分化度（91%， $p = 0.0119$ ）という特徴を認めた。中間群は HCV 抗体陽性率が有意に高く（56%； $p < 0.001$ ），ICGR15 が高値であった（≥20：39%， $p = 0.0329$ ）。高齢群では非 B 非 C 型が有意に多く（66%； $p < 0.0001$ ），生活習慣病の合併（89%， $p = 0.0004$ ），特に高血圧の合併（70%， $p = 0.0003$ ）が高率であった。周術期および長期予後は各群間に有意差を認めなかった。網羅的遺伝子発現解析の結果、癌部では癌関連遺伝子 *PIK3RI*, *AR* が加齢に伴って発現亢進し、非癌部では線維化関連遺伝子 *SMAD3*, *SMAD4*, *CREBBP*, *FGFR1* の発現低下を認めた。各年齢群で周術期、長期予後に差を認めないが、高齢化に伴って非ウイルス性となり生活習慣病との相関を認めた。加齢特異的な遺伝子発現パターンが存在することが明らかとなり、高齢者 HCC に対する個別的分子標的治療の可能性が示唆された。

井上 雅晴 博士（医学） Masaharu Inoue

学位記番号／甲第 2137 号 学位授与／平成 27 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（腎泌尿器外科学分野）

学位論文／Significance of ERBB2 Overexpression in Therapeutic Resistance and Cancer-Specific Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Treated With Chemoradiation-Based Selective Bladder-Sparing Approach
(筋層浸潤膀胱癌に対する化学放射線療法を主体とする膀胱温存療法における治療耐性予測因子・予後因子としての ERBB2 蛋白過剰発現の意義)

International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics 第 90 卷第 2 号 303–311 頁 平成 26 年 10 月発表

論文審査委員／主査：吉村 亮一 副査：河野 辰幸 副査：北川 昌伸

〈論文要旨〉

筋層浸潤膀胱癌（MIBC）に対する化学放射線療法（CRT）を主体とする膀胱温存療法において、CRT の良好な治療効果は膀胱温存の必要条件であり、また生命予後の規定因子となる。そのため、CRT に対する治療耐性を予測し、それを克服する新規治療戦略を開発できれば、より良好な治療成績が期待できる。本研究は、ERBB2 蛋白の過剰発現が CRT に対する治療耐性および膀胱癌死の独立したリスク因子であることを示した。ERBB2 蛋白を標的とした治療戦略は、MIBC において CRT による膀胱温存成績および生命予後を改善する可能性が示唆される。

末永 祐哉 博士（医学） Yuya Matsue

学位記番号／甲第 2138 号 学位授与／平成 27 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（先進倫理医科学開発学分野）

学位論文／Clinical Features and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction in Vasospastic Angina
(冠攣縮性狭心症による 2 型心筋梗塞患者の臨床的特徴と予後)

The American Journal of Medicine 第 128 卷第 4 号 389–395 頁 平成 27 年 4 月発表

論文審査委員／主査：磯部 光章 副査：木村 彰方 副査：荒井 裕国

〈論文要旨〉

本研究は、冠攣縮性狭心症による心筋梗塞（2 型心筋梗塞）を発症した患者を、その臨床的特徴、また予後の観点から検討した研究である。

亀田総合病院において冠攣縮性狭心症と診断されている患者のうち、2005 年から 2013 年の間に胸痛を主訴に受診した患者 171 人を後ろ向きに解析した。42 人が 2 型心筋梗塞と診断され、臨床的な背景としては 2 型心筋梗塞を合併していなかった冠攣縮性狭心症患者と比べ、若年の女性が多く、また多枝攣縮をアセチルコリン負荷試験で認めた患者が多かった。予後を比較したところ、総死亡率は変わらないものの、2 型心筋梗塞群は非 2 型心筋梗塞患者に比較し、総死亡もしくは非致死性心筋梗塞の合併エンドポイントが有意に多かった。この事より、予後が非常に良好と考えられている冠攣縮性狭心症患者の中で、2 型心筋梗塞合併冠攣縮性狭心症は予後が良好とはいえない新たな臨床的サブグループである可能性が示され、今後より大規模な研究で詳細な検討を行うとともにこのサブグループの予後を改善する治療戦略の検討が必要である。

松永 浩子 博士（医学） Hiroko Matsunaga

学位記番号／甲第 2139 号 学位授与／平成 27 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（肝胆脾・総合外科学分野）

学位論文／A Novel Therapeutic Combination Sequentially Targeting Aurora B and Bcl-xL in Hepatocellular Carcinoma
(肝癌における Aurora B 阻害剤と Bcl-xL 阻害剤併用療法の可能性)

Annals of Surgical Oncology 平成 26 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：三宅 智 副査：山岡 昇司 副査：植竹 宏之

〈論文要旨〉

肝癌に対して様々な分子標的治療や併用療法が試みられているが、その分子機序は不明な点が多い。以前肝癌切除症例の解析から、致死的再発の規定因子として Aurora B を同定し、Aurora B 阻害剤の有効性を報告した。Aurora B 阻害は polyploidy を誘導しアポトーシスが惹起されるが、近年 polyploidy 維持に抗アポトーシス分子 Bcl-2 family の関与が報告されている。本研究ではヒト肝癌細胞株を用いて Aurora B 阻害機序を解析し、機序に基づいた分子標的治療の併用効果を検証した。免疫細胞染色、Western blotting により Aurora B 阻害剤によって誘導された polyploidy 肝癌細胞で Bcl-2 family の 1 つ Bcl-xL タンパク質が特異的に高発現することを見出した。Bcl-xL 阻害剤を用いた併用療法では、有意にアポトーシスを惹起し、著しい増殖抑制効果を認めた。皮下腫瘍モデルを用いた in vivo 解析では、併用投与で腫瘍内アポトーシスが増強され、単独投与に比べて 2.5 倍以上の腫瘍抑制効果を認めた。肝癌における Aurora B 阻害に Bcl-xL が関与することを見出し、Bcl-xL 阻害剤との併用療法の有効性を見出した。分子機序に基づく分子標的併用療法によって、新しい肝癌治療の可能性が示唆された。

田中 順太郎 博士（医学） Kentaro Tanaka

学位記番号 / 甲第 2140 号 学位授与 / 平成 27 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）／顎顔面頸部機能再建学系専攻（形成外科学分野）

学位論文 / Quantitative Evaluation of Blood Perfusion to Nerves Included in the Anterolateral Thigh Flap using Indocyanine Green Fluorescence Angiography : A Different Contrast Pattern between the Vastus Lateralis Motor Nerve and Femoral Cutaneous Nerve
(インドシアニングリーン蛍光造影法を用いた、前外側大腿皮弁に付着させ得る各種神経の定量的血流評価：大腿神経運動枝と大腿皮神経の造影パターンの相違について)
Journal of Reconstructive Microsurgery 第 31 卷第 3 号 163-170 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員／主査：下門 順太郎 副査：立石 宇貴秀 副査：高久田 和夫

〈論文要旨〉

頭頸部再建手術では切除された神経の再建が行われる。よりよい回復を得るには血流のある神経での再建が望ましいとされる。しかし血流のある神経移植と報告される術式で、実際にその神経の血流を評価した報告は今までなかった。この研究では、インドシアニングリーン (ICG) 蛍光造影法を用いて移植神経の血流の定量的な評価を行った。悪性腫瘍切除後の広範な組織欠損に対して、前外側大腿皮弁およびそれに含まれる神経で再建を行った症例を対象とした。神経組織の蛍光造影強度を time-intensity curve として定量化し、そこから得られる各種指標を計測した。前外側大腿皮弁に血流のある神経として付着させ得る神経には、大腿神経運動枝と大腿皮神経がある。その造影パターンを詳細に検討してみると、大腿神経運動枝ではより早く強く広範囲に造影効果が得られることが明らかになった。これは神経再建の材料として大腿皮神経より大腿神経運動枝の方が効果的である可能性を示唆するものである。また同時に神経血流の新しい簡便な術中評価方法を提示することができた。

澤井 一 博士（医学） Hashime Sawai

学位記番号 / 甲第 2141 号 学位授与 / 平成 27 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 Collaborative Activities with Oxidative Phosphorylation in Bipolar Disorder
(双極性障害における酸化的リン酸化機能と連動する疾患原因の同定)
Bioinformation 第 11 卷第 4 号 207-216 頁 平成 27 年 4 月発表

論文審査委員／主査：西川 徹 副査：村松 正明 副査：岡澤 均

〈論文要旨〉

双極性障害は、多数の遺伝子が複合的に関わる多遺伝子性疾患 (polygenic disease) であると考えられている。多遺伝子性疾患の解明においては、関連遺伝子の機能的繋がりであるパスウェイを同定して、その機能不全として疾患を捉えるアプローチが有用である。本研究では、この考え方を発展させて、ある疾患に関連するパスウェイに連動する遺伝子群を探索した。この連動性は、疾患特異的に発現が変動する遺伝子プロファイルデータから得られると考え、GSEA 法を応用した方法で解析を行った。その結果、これまで双極性障害との関係性が報告されていたパスウェイの間に、疾患特異的に連動性があることを見いだした。

野上 彩子 博士（医学） Ayako Nogami

学位記番号 / 甲第 2142 号 学位授与 / 平成 27 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 / FLT3-ITD confers resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors by protecting the mTOR/4EBP1/Mcl-1 pathway through STAT5 activation in acute myeloid leukemia
(急性骨髓性白血病における FLT3-ITD 変異は、STAT5 活性化を介し mTOR/4EBP1/Mcl-1 経路を保持して、PI3K/Akt 阻害薬に対する耐性を付与する)
Oncotarget 第 6 卷第 11 号 9189-9205 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員／主査：神奈木 真理 副査：北川 昌伸 副査：東田 修二

〈論文要旨〉

FLT3-ITD と FLT3-TKD は急性骨髓性白血病 (AML) で最もよく認めるチロシンキナーゼ型受容体の変異で、特に FLT3-ITD 変異を有する患者は治療抵抗性を示し予後不良因子として知られている。近年、FLT3 阻害薬が開発され、単剤や TKI との併用による FLT3-ITD 陽性 AML (ITD⁺ AML) に対する臨床治験結果が蓄積されつつあるが、未だ十分な長期的効果を認めていない。本研究では、この治療抵抗性の機構を解明し、ITD⁺ AML に対する新規治療法を早期に開発することを目的とした。我々は、マウス造血前駆細胞株 32D にこれらの変異遺伝子を導入した検討や、ITD⁺ AML 患者より得た初代培養細胞を用いた検討により以下の結論を導いた。即ち、FLT3-ITD の強い STAT5 活性化が mTORC1/4EBP1 経路を通じて翻訳開始複合体形成に影響を与え、PI3K/Akt 阻害薬に対しては、抗アポトーシス因子 Mcl-1 の cap 依存性の翻訳活性を維持することが治療抵抗性の機序のひとつとして考えられる。

大野 直則 博士（医学） Naonori Ohno

学位記番号／甲第 2143 号 学位授与／平成 27 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（眼科学分野）

学位論文／*Alteration of the optic radiations using diffusiontensor MRI in patients with retinitis pigmentosa*
(網膜色素変性症患者における脳の拡散強調 MRI 上の視放線変化)
British Journal of Ophthalmology 平成 27 年 1 月 online 発表

論文審査委員／主査：立石 宇貴秀 副査：横田 隆徳 副査：成相 直

〈論文要旨〉

網膜色素変性症（retinitis pigmentosa : RP）患者における視放線（optic radiation : OR）の変化を拡散強調 tensor magnetic resonance imaging (MRI) を用いて測定した fractional anisotropy (FA) を用いて明らかにすることを目的とする。

17 名の RP 患者群と 27 名の健常者による正常対照群と比較検討した。両側視放線の前方と後方に関心領域を設定し各部位の FA 値を取得した。視力および視野（VF）検査を全群にて測定し視野は大脳皮質視覚領域の投射面積に応じて補正した。RP 患者群と正常対照群の FA 値の差を検討した。数値化し補正した視野の値と各対応側の FA 値の相関について検討した。さらに両側矯正視力の平均値と両側 FA 値の相関について検討した。

視放線両側前後の FA 値は RP 患者群は正常対照群と比較して有意に低下していた（右前 $P=0.012$ ；右後 $P=0.0004$ ；左前 $P=0.0008$ ；左後 $P=0.0004$ ）。また RP 患者群において両側前方視放線の FA 値平均は視力との間に相関がみられた（相関係数 $r=-0.54$ [$P=0.025$]）。

RP 患者においては網膜だけではなく脳内の変化も見られる。

國枝 頭二郎 博士（医学） Kenjiro Kunieda

学位記番号／甲第 2144 号 学位授与／平成 27 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／*Reliability and Validity of a Tool to Measure the Severity of Dysphagia : The Food Intake LEVEL Scale*
(嚥下障害の重症度評価尺度 (The Food Intake LEVEL Scale) の信頼性と妥当性の検討)
Journal of Pain and Symptom Management 第 46 卷第 2 号 201–206 頁 平成 25 年 8 月発表

論文審査委員／主査：三宅 智 副査：杉原 泉 副査：角田 篤信

〈論文要旨〉

背景：緩和ケア患者で、嚥下障害はよくある障害で苦痛を伴う症状の一つであり、その評価尺度が必要である。

目的：嚥下障害の重症度評価尺度 the Food Intake LEVEL Scale (FILS) の信頼性と妥当性を検証すること。

方法：評価者間・評価者内信頼性を、患者 30 人を対象に 3 人の臨床家が重み付け κ 係数で評価した。収束性妥当性は FILS と the Functional Oral Intake Scale (FOIS)，及び経口摂取に伴う満足度との関連を評価した。

結果：重み付け κ 係数は評価者間信頼性 0.70–0.90，評価者内信頼性 0.83–0.90 であった。FILS は FOIS と強い関連 ($p=0.96\text{--}0.99$) を有し、満足度とも相關した ($p=0.89$)。

結論：FILS は高い信頼性と妥当性を有する臨床的な嚥下障害の重症度評価尺度である。FOIS と比較した FILS の信頼性、妥当性、感度における更なる研究が必要である。

市倉 加奈子 博士（医学） Kanako Ichikura

学位記番号／甲第 2145 号 学位授与／平成 27 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）／全人の医療開発学系専攻（心療・緩和医療学分野）

学位論文／*Persistence of psychological distress and correlated factors among patients with head and neck cancer*
(頭頸部がん患者における心理的苦痛の持続と関連要因の検討)
Palliative and Supportive Care 平成 27 年 6 月 online 発表

論文審査委員／主査：三宅 智 副査：河野 辰幸 副査：平井 伸英

〈論文要旨〉

頭頸部がん患者の多くは身体機能障害や容貌変化に悩まされ、心理的苦痛を経験することが多いと言われている。本研究では、入院治療中の頭頸部がん患者における心理的苦痛の持続がどのくらいの割合で生じるのか、またその心理的負担が持続する場合と改善する場合で、関連要因にどのような差異があるのかを明らかにすることを目的とする。本研究は自己記入式質問紙を用いた、1 施設の縦断研究デザインであり、東京医科歯科大学医学部附属病院に入院中の頭頸部がん患者を対象に実施された。評価項目には、心理的負担感 (Hospital Anxiety & Depression Scale : HADS)、機能レベル (the Functional Assessment of Cancer Therapy - Head and Neck Scale : FACT-H&N)，人口統計学的変数である。対象者 160 名のうち、全項目に回答した 117 名 (73.1%) が解析対象者となった。42 名 (35.9%) は入院時から退院時にかけて心理的負担が持続しており、このように心理的負担が持続している群では、身体的な機能レベルおよび情動的な機能レベルが低かった。この結果から、これらの機能を高めるような心理的介入が有効であると考えられ、身体感覚に注意をそむけるリラクセーションや認知行動療法的な介入が有効である可能性が示唆された。

端本 宇志 博士（医学） Takashi Hashimoto

学位記番号／甲第 2146 号 学位授与／平成 27 年 7 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（皮膚科学分野）

学位論文／Protective Role of STAT6 in Basophil-Dependent Prurigo-like Allergic Skin Inflammation
(痒疹に類似したアレルギー性皮膚炎症反応は好塩基球に依存し、STAT6により抑制される)
The Journal of Immunology 第 194 卷第 10 号 4631-40 頁 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員／主査：鳥山 一 副査：三浦 修 副査：森尾 友宏

〈論文要旨〉

痒疹とは激しい瘙痒を伴った丘疹や結節を主症状とする頻度の高い皮膚疾患であり、糖尿病や慢性腎不全、内臓悪性腫瘍、さらにはアトピー性皮膚炎などに随伴して生じることが多い。痒疹の病態は明らかではなく、いまだ有効な治療も確立していない。我々は、抗原特異的 IgE の存在下に抗原を反復してマウスの皮内に投与すると、ヒトの痒疹に類似した、瘙痒を伴う丘疹ないし結節性の病変を誘導できることを見いだした。この病変は病理組織学的に表皮が不規則に肥厚するとともに、好酸球や単核球、好塩基球が真皮に浸潤し、表皮内には神経線維が伸長していた。さらに、マウス個体内から好塩基球を除去すると痒疹類似病変は減弱し、好塩基球依存性の反応であることが示唆された。炎症部位では Th2 型サイトカイン産生がみられたが、IgE 存在下であれば Th2 反応の伝達シグナルである STAT6 はこの反応には必須ではなく、むしろ STAT6 の欠損や阻害により反応は増強してしまった。これは、抗炎症作用をもつ M2 マクロファージが産生されないためであることが確認された。これらの研究結果により痒疹の発症機序について新たな知見が得られた。この痒疹類似反応は好塩基球依存性であるが、STAT6 により伝達される Th2 免疫応答は防御作用をもつと考えられ、Th2 免疫応答をターゲットとした治療は炎症を悪化させる可能性がある。

Kahaer Abula 博士（医学）

学位記番号／甲第 2147 号 学位授与／平成 27 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（運動器外科学分野）

学位論文／Elimination of BMP7 from the developing limb mesenchyme leads to articular cartilage degeneration and synovial inflammation with increased age
(胎生期の四肢の間葉組織特異的に BMP7 の発現を消失させたマウスでは生後早期に軟骨の退行変性と滑膜炎が観察される)
FEBS Letters 第 589 卷第 11 号 1240-1248 頁 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員／主査：浅原 弘嗣 副査：大川 淳 副査：秋田 恵一

〈論文要旨〉

リコンビナント human BMP7 蛋白は関節内投与により関節炎と関節軟骨の変性を抑制する事が示されているが、内在性 BMP7 蛋白の生理機能はこれまで詳細に解析されてこなかった。これは BMP7 のノックアウトマウスが腎機能不全により生後直ちに死亡してしまう事が一つの原因となっている。そこで、私たちは、四肢特異的 BMP7 欠損マウス (BMP7^{c/c}; Prx1::cre) を作製し、生後のマウスの膝関節の表現型の解析を行った。

BMP7 欠損下では 8 週齢以降で関節軟骨のプロテオグリカン量の減少を観察した。BMP7 の欠損は軟骨細胞のアポトーシスには関与しなかったが、アグリカンの発現減少と MMP13 の発現亢進が観察された。更に BMP7 の欠損は滑膜の炎症を誘導し、アクチビン A の発現を亢進させることを観察した。これらの結果は内在性の BMP7 が生後の関節のホメオスタシスに必須である事を示している。

堀 泰羽 博士（医学） Yasuha Hori-Tanaka

学位記番号／甲第 2148 号 学位授与／平成 27 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／Structural classification of steroid-binding sites on proteins by coarse-grained atomic environment and its correlation with their biological function
(タンパク質のステロイド結合部位の立体構造分類と生物学的機能との関連について)
Steroids 第 96 卷 81-88 頁 平成 27 年 4 月発表

論文審査委員／主査：伊藤 暢聰 副査：影近 弘之 副査：上阪 等

〈論文要旨〉

ステロイドホルモンは生体内で様々なシグナル伝達に利用されるホルモンである。合成ステロイドホルモンは医療に使用されるが、度々重大な副作用が問題となってきた。その為、副作用軽減を目的として副作用機序を解明する研究が行われてきた。副作用原因は基本的にはステロイドと非標的タンパク質との相互作用によると考えられる。本研究では X 線結晶回析により構造決定されたタンパク質とステロイド分子の全複合体構造を収集し、ステロイドとタンパク質との相互作用様式を計算科学の手法で分類、どのような相互作用が副作用をもたらすのかを考察した。

タンパク質立体構造データ（PDB : Protein Data Bank）を独自に開発したプログラムを用い探索した所、利用可能なタンパク質—ステロイド分子複合体データが 832 抽出された。抽出されたデータを独自に開発したステロイド周辺原子環境比較ツールとステロイドの機能を用いて分類し、ステロイドのタンパク質への結合様式を 6 つに分類した。この分類は、機能未知のステロイド結合タンパク質について機能予測の知識基盤となる。特に核内受容体と同じグループに属するタンパク質は核内受容体類似の相互作用様式をもつ為、副作用原因となる事が示唆された。

福島 啓太 博士（医学） Keita Fukushima

学位記番号／甲第 2149 号 学位授与／平成 27 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／Atonal homolog 1 protein stabilized by tumor necrosis factor α induces high malignant potential in colon cancer cell line
(Atonal homolog 1 蛋白は tumor necrosis factor α により安定化し大腸炎関連癌における悪性形質を増悪させる)
Cancer Science 平成 27 年 7 月 Published Online

論文審査委員／主査：石川 俊平 副査：植竹 宏之 副査：中村 正孝

〈論文要旨〉

大腸炎関連癌（CAC）は化学療法抵抗性であり散発性大腸癌よりも予後不良であるが、CAC が悪性形質を獲得する機構は不明である。我々は CAC では粘液癌と印環細胞癌が多い点に着目した。Atonal homolog 1 (Atoh1) は腸管上皮細胞の分泌型細胞への分化に重要な転写調節因子である。以前我々は Atoh1 蛋白が glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) を介して分解するため非粘液大腸癌が形成され一方、安定変異型 Atoh1 蛋白を非粘液大腸癌細胞株に発現させると粘液形質と悪性形質を獲得することを報告した。本研究では CAC における Atoh1 蛋白安定発現機構の解明を目的とした。Tumor necrosis factor α (TNF- α) により Atoh1 蛋白は安定発現し、大腸癌細胞は粘液形質だけでなく悪性形質も獲得した。さらにヒト CAC 手術標本での解析で Atoh1 の発現と NF- κ B p65 の核内移行が示された。発癌過程における炎症の存在が癌細胞に腸管上皮細胞様の分化機構を誘導し、粘液形質のみならず抗癌剤耐性などの悪性形質をもたらすことが示唆された。

尾崎 心 博士（医学） Kokoro Ozaki

学位記番号／甲第 2150 号 学位授与／平成 27 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／A Novel Mutation in ELOVL4 Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrokeratoderma A Broadened Spectrum of SCA34
(脊髄小脳失調症二家系における ELOVL4 新規遺伝子変異の同定：SCA34 の臨床的スペクトラムの拡張)
JAMA Neurology 第 72 卷第 7 号 797-805 頁 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員／主査：岡澤 均 副査：木村 彰方 副査：渡瀬 啓

〈論文要旨〉

これまで 26 の脊髄小脳失調症（SCA）の原因遺伝子が同定されているが、未だ原因が同定されていない家系も多数存在している。本研究では新しく日本人の未同定 SCA 二家系の臨床的・画像的特徴を記載し、遺伝学的解析を行なった。これらの二家系では発症者は 10 歳代から 50 歳代で緩徐進行性の歩行失調を主徴とし、神経学的には眼球運動障害・構音障害・四肢筋幹の失調・錐体路徵候・膀胱直腸障害が見られた。MRI では小脳・橋の萎縮と、全例において多系統萎縮症において特徴的とされる hot cross bun sign または pontine midline linear hyperintensity が見られた。連鎖解析とエクソーム・ホールゲノムシーケンスを行い ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c. 736T>G, p. W246G を発見した。

同変異は、最近報告されたフランス－カナダ一家系における変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症（SCA34）と関連する原因変異（p.L168F）とアレル変異である。本研究は ELOVL4 遺伝子のミスセンス変異が脊髄小脳失調症の原因となることを遺伝学的に確実とせしめ、また皮膚病変を欠き多系統萎縮症に似た画像所見を示すことから SCA34 の疾患概念を拡張するものである。

鈴木 麻美 博士（医学） Asami Suzuki

学位記番号／甲第 2151 号 学位授与／平成 27 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／Development of an Ontology for Periodontitis
(歯周炎に関するオントロジーの構築)

Journal of Biomedical Semantics 第 6 卷第 30 号 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員／主査：高瀬 浩造 副査：和泉 雄一 副査：村松 正明

〈論文要旨〉

疾患のメカニズムを明らかにするために、ハイスクープ解析によってもたらされた膨大な生命科学データをセマンティック技術によって有効活用することが期待されている。そのためには、生命現象に存在する概念を体系的に分類・階層化し、さらに、それらの関係を明示・記述したオントロジーが不可欠である。現在、Gene Ontology (GO) など多くの生物医学的オントロジーは生体情報システムの支援・提供のために開発されている。

本研究では、多因子疾患である歯周炎に注目し、歯周炎に関するオントロジー (Ontology for Periodontitis, PeriO) の構築を行った。歯周炎は、歯肉、歯槽骨、歯根膜、および、セメント質といった複数の組織において、遺伝子、免疫、環境因子、微生物、全身疾患などの因子が複雑に作用して発症・進行する疾患である。

PeriO では、文献情報から、歯周炎に関連する概念語を抽出し、体系的に分類・階層化を行った。さらに、歯周炎の発症・進行・治療における経過を「プロセス (Process)」としてオントロジーに加え、各プロセス間の関係、および、個々のプロセスにおける歯周炎関連因子とその関連も加え、オントロジーの構築を行った。

プロセスについては、GO の Biological Process (GO-BP) と比較・検討を行った。その結果、PeriO は疾患に特異的に関連する概念語を含み、GO-BP にはない疾患のプロセス間の関係と流れも含んでいた。

以上のことから、疾患についてのオントロジーを構築する際には、その疾患に特異的な概念を盛り込む必要があることが明らかになった。PeriO は多因子疾患である歯周炎に関するオントロジーであり、他の疾患のオントロジーを構築するにあたり、セマンティックデータモデルの基盤となると考えられる。

Md. Mosiur Rahman 博士（医学）

学位記番号／甲第 2154 号 学位授与／平成 27 年 9 月 17 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／Socioeconomic differences in the prevalence, awareness, and control of diabetes in Bangladesh
(バングラディッシュにおける糖尿病の有病率、自己認識度、コントロールと社会経済水準の関連)

Journal of Diabetes and Its Complications 第 29 卷第 6 号 788–793 頁 平成 27 年 8 月発表

論文審査委員／主査：太田 伸生 副査：小川 佳宏 副査：伏見 清秀

〈論文要旨〉

バングラディッシュにおける糖尿病患者は、2030 年までに 1680 万人に倍増すると推計されている。糖尿病と社会経済水準の関連は、先進国において報告されているものの、開発途上国においては一定の知見が得られていない。本研究は、バングラディッシュ全国世帯健康調査に基づき、糖尿病の有病率、自己認識度およびコントロールと、社会経済水準の関連を明らかにすることを目的とした。

分析対象は、Bangladesh Demographic Health Survey 2011 より抽出した 7540 名とした。空腹時血糖値と治療歴に基づき、糖尿病者、前糖尿病者を定義し、糖尿病者における自己認識度、薬物治療の有無、血糖コントロールについて、教育および経済水準との関連を分析した。

糖尿病者割合は 10.8%、前糖尿病者割合は 25.0% であった。糖尿病者割合は低社会経済層で 7.2%、高社会経済層 17.9%、前糖尿病者割合は低社会経済層 27.3%、高社会経済層 23.6% であった。糖尿病者のうち 39.7% が糖尿病であることを認識しており、薬物治療中の者は 35.5% であった。また、13.0% が薬物治療を受け空腹時血糖が正常値であった。糖尿病者の自己認識度、薬物治療、血糖のコントロールは、低社会経済層と比較し高社会経済層において有意に高かった ($aOR = 6.00$ (95%CI = 2.96–10.58), $aOR = 5.01$ (95%CI = 2.64–9.50), $aOR = 2.19$ (95%CI = 1.02–4.86))。

バングラディッシュにおける糖尿病有病率と社会経済水準の関係は、先進国と異なり高社会経済層において有病率が高かった。前糖尿病者の割合は社会経済水準による違いが認められなかったこと、低社会経済層の糖尿病者における糖尿病の自己認識、コントロールの低さを鑑みると、今後の糖尿病患者の増加、特に低社会経済層における患者の増加が懸念された。

山田 美紀 博士（医学） Miki Yamada

学位記番号 / 乙第 1760 号 学位授与 / 平成 27 年 3 月 18 日

学位論文 / Association of the Chromodomain Helicase DNA-Binding Protein 4 (CHD4) Missense Variation p. D140E with Cancer : Potential Interaction with Smoking
(CHD4 遺伝子多型 p. D140E とヒト癌との関連解析：喫煙との交互作用の可能性)
GENES, CHROMOSOMES & CANCER 第 54 卷第 2 号 122–128 頁 平成 27 年 2 月発表

論文審査委員／主査：稻澤 譲治 副査：田中 真二 副査：北川 昌伸

〈論文要旨〉

Chromodomain helicase DNA-binding protein 4 (CHD4) は、クロマチンリモデリングに重要な役割を担っており、その異常は癌の発生に関係があるとされている。本研究は、CHD4 遺伝子多型とヒト癌との関連を検討することを目的とした。CHD4 の 9 つのミスセンス一塩基多型について、日本人高齢者連続剖検例 2343 検体で、Exome-chip を用いて genotypingを行った。各癌の有無は病理学的に評価した。担癌患者は 1446 例 (61.7%) で、非担癌患者は 897 例 (38.3%) であった。2 つの非同義一塩基多型である p. D140E (rs74790047) と p. E139D (rs1639122) については Exome-chip によってタイピングされた genotype をダイレクトシーケンス法によりさらに検証した。p. D140E は担癌に対して統計学的に有意差を認めた ($OR = 2.17$, 95%CI = 1.37–3.44, $P = 0.001$) が、p. E139D は関連を認めなかった。さらに、喫煙歴を有する場合、この遺伝的効果が増大した ($OR = 4.66$, 95%CI = 1.82–11.9, $P = 0.001$)。各種癌別に関連を検討した結果、p. D140E は肺癌 ($OR = 3.99$, 95%CI = 2.07–7.67, $P < 0.001$)、悪性リンパ腫 ($OR = 3.24$, 95%CI = 1.43–7.33, $P = 0.005$)、直腸癌 ($OR = 6.23$, 95%CI = 2.31–16.8, $P < 0.001$) に対して有意差を認めた。以上より、CHD4 非同義一塩基多型 p. D140E はヒト癌と関連しており、喫煙との遺伝子一環境因子交互作用があると考えられた。

Petros Rodotheou 博士（医学）

学位記番号 / 乙第 1761 号 学位授与 / 平成 27 年 7 月 15 日

学位論文 / Laser-Perforated Porous Nonwoven Chitosan Nerve Conduit
(レーザー加工で小孔を作成した多孔性不織布キトサン神経導管)
Journal of Biomechanical Science and Engineering 第 8 卷第 2 号 139–151 頁 平成 25 年 3 月発表

論文審査委員／主査：寺田 純雄 副査：山下 仁大 副査：大川 淳

〈論文要旨〉

われわれは、これまで開発したキトサン不織布神経導管に早期血行導入するために、レーザー加工技術を応用しキトサン不織布神経導管の壁に穿孔を導入した。長さ 12 mm の前述神経導管に孔径 200 μm 、間隔 1 mm の穿孔を長軸に沿い 2 列あるいは 4 列で開け、未処理群と同系神経移植群とともにウイスターラットの坐骨神経欠損部に移植を行った（各群それぞれ 5 匹）。移植後 12 週の時点で再生神経の評価として神経機能テスト、神経伝導測定および組織学的解析を行った。結果として導管内容の血行再開は穿孔の密度に依存し改善された。しかしそれに伴う神経再生の改善は、軸索径や軸索密度といったパラメータではなく神経束の成熟として示されていた。穿孔を導入することが、長い導管や浸透性に乏しい材料による導管では治療上有効な手法となり得ることが示唆された。

青木 由貴 博士（医学） Yuki Aoki

学位記番号 / 乙第 1762 号 学位授与 / 平成 27 年 7 月 15 日

学位論文 / Identification of CD34⁺ and CD34⁻ leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia.
(MLL 再構成陽性急性リンパ性白血病は CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞の双方に白血病幹細胞が存在する)
Blood 第 125 卷第 6 号 967–980 頁 平成 27 年 2 月発表

論文審査委員／主査：三浦 修 副査：稻澤 譲治 副査：田賀 哲也

〈論文要旨〉

乳児期発症の MLL 再構成陽性の急性リンパ性白血病は依然として予後不良の疾患であり、白血病発症の病態を明らかにし、新規の標的治療を探索することは急務である。我々は、MLL 再構成陽性の乳児 ALL 患者検体から純化したヒト白血病幹細胞を、免疫不全マウスに移植することで白血病発症能を有する細胞 (LICs : Leukemia Initiating Cells) の同定を行った。

MLL-AF4 症例では、CD34+CD38+CD19+細胞、CD34-CD19+細胞ともに白血病発症能を有する一方、MLL-AF9 症例については、CD34-CD19+細胞のみが、MLL-ENL 症例では各症例の主要な分画である CD34+CD38+CD19+細胞もしくは CD34-CD19+細胞のいずれかが、白血病発症能を有していた。一方、患者の CD34+CD38-CD19-CD33-細胞分画は、3 つのどの転座においても、正常な造血幹細胞が濃縮されることが分かった。このように、MLL 再構成陽性の急性リンパ性白血病は、転座の種類によって LICs が異なり、成人の急性骨髓性白血病とは異なる階層性を有していることが明らかとなった。さらに、正常造血幹細胞及び LICs の網羅的遺伝子発現を比較し、正常造血幹細胞に発現しておらず、LICs に特異的に発現する細胞表面抗原を探査したところ、CD9, CD32, CD24 等が抽出され、今後治療標的への応用が望まれる。

八木 茂典 博士（医学） Shigenori Yagi

学位記番号／乙第 1763 号 学位授与／平成 27 年 7 月 15 日

学位論文／Incidence and risk factors for medial tibial stress syndrome and tibial stress fracture in high school runners
(高校陸上競技選手におけるシンスプリント・脛骨疲労骨折の発生率と発生要因)
Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy 第 21 卷第 3 号 556-563 頁 平成 25 年 3 月発表

論文審査委員／主査：大川 淳 副査：秋田 恵一 副査：森田 定雄

〈論文要旨〉

目的 ランナーにおけるシンスプリントと脛骨疲労骨折は発生頻度の高いスポーツ障害である。高校陸上競技選手におけるシンスプリントと脛骨疲労骨折の発生率と発生要因を同定するため本前向きコホート研究を実施した。

対象と方法 対象は高校陸上競技部 234 名（年齢 15 歳、高校 1 年生）。方法は、入学時に身長、体重、BMI、股関節と足関節の可動域、下肢伸展挙上角度、下肢アライメント、Q 角、足部回内（舟状骨降下）、股関節外転筋力を測定した。以後 3 年間、シンスプリントと脛骨疲労骨折の発生についてフォローアップした。

結果 シンスプリントは 102 件の発生があった（0.29 athlete-exposures）。脛骨疲労骨折は 21 件（0.06 athlete-exposures）の発生があった。ロジスティック回帰分析の結果、女子選手におけるシンスプリント発生と BMI 値との間に調整オッズ比 0.51（95% 信頼区間 0.31-0.86）、股関節内旋可動域の値との間に調整オッズ比 0.91（95% 信頼区間 0.85-0.99）で有意な相関があった。男子選手における脛骨疲労骨折と SLR 値は、修正オッズ比 1.38（95% 信頼区間 1.04-1.83）で有意な相関があった。

結論 女子選手におけるシンスプリント発生と BMI、股関節内旋角度、男子選手における脛骨疲労骨折発生と SLR との間に有意な関係があった。

松沢 優 博士（医学） Yu Matsuzawa

学位記番号／乙第 1764 号 学位授与／平成 27 年 7 月 15 日

学位論文／RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62
(RIPK3 は Caspase-8 依存性に p62 の開裂を制御することで、p62-LC3 複合体形成を制御する)
Biochemical and Biophysical Research Communications 第 456 卷第 1 号 298-304 頁 平成 27 年 1 月発表

論文審査委員／主査：清水 重臣 副査：山岡 昇司 副査：内田 信一

〈論文要旨〉

RIPK3 (Receptor-interacting protein kinase 3) はネクロプトーシス（プログラムされたネクローシス）の主要な調節因子である。一方、Sequestosome-1/p62 は不良なミトコンドリアやある種のバクテリアなどを特異的に分解する“選択的オートファジー”的アダプター分子として機能している。これまでにネクロプトーシスとオートファジーとの関連が既報で示唆されているが、詳細は未だ不明である。

本研究では、ウェスタンブロッティング法、免疫沈降法や PLA (proximal ligation assay) 法などの解析を行い、RIPK3 が p62 と分子複合体を形成すること、RIPK3 が p62 の開裂を制御すること、その結果 p62 と LC3 との複合体形成を制御することを示した。さらに、① Caspase 阻害薬、② siRNA によるノックダウン、③ Caspase-8 活性を抑制する A20 の共発現などの解析により、RIPK3 による p62 の開裂が Caspase-8 依存性であることを証明した。これらの結果より、RIPK3 が p62 の開裂を介して選択的オートファジーを制御している可能性が示唆され、ネクロプトーシスとオートファジーとの新たな相互制御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
- ◎東京医科歯科大学 医科同窓会
- ◎公益財団法人 薬力学研究会

お詫びならびに訂正

本誌 63 卷 2 号 (2015) 総説「日本を元氣にするために—社会保障ニューディール政策」(著者: 櫻井 充先生) (263, 267 頁) におきまして誤りがありました。お詫び申し上げるとともに訂正いたします。

「お茶の水医学雑誌」編集委員会

訂正箇所: 263 頁. 連絡先

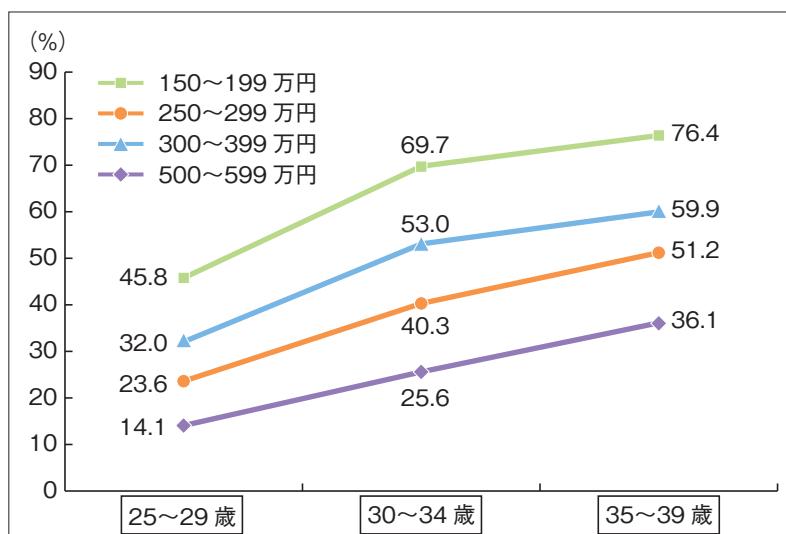
誤

正

櫻井 充 mitsuru@clrsakurai.jp → 櫻井 充 mitsuru@dr-sakurai.jp

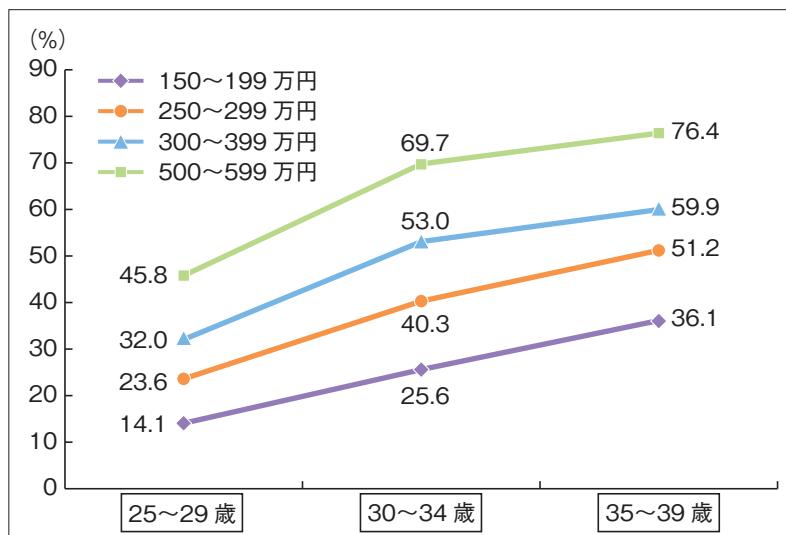
訂正箇所: 267 頁. 図 6. 年収別配偶者のいる割合 (男性)

誤



↓

正



編集後記

本号をもちまして、新生「お茶の水醫學雑誌」発行から5年目の新年を迎えることができました。これも、皆様からの多大なご支援のおかげと編集委員一同心より御礼申し上げます。5年という節目を、今までの、そしてこれからの「お茶の水醫學雑誌」発行を考える機会にいたしたいと考えております。気持ちも新たに、新しい企画や視点も視野に入れて、内容に富んだより良い雑誌づくりに励む所存です。

過去を振り返るには少し気が早いのですが、2012年2月に新生「お茶の水醫學雑誌」を宣言して後、当初からは予想もできないほど、大きな変化をとげることができました。第60巻1号には、総説論文、原著論文、症例報告の3種の論文のみが掲載されていましたが、その後、2012年11月にはプレスリリース研究論文と剖検症例、次の年には、学位審査合格論文の要旨紹介と医科同窓会研究奨励賞受賞研究論文の掲載も始めました。「お茶の水醫學雑誌」が新生となる以前から、医科同窓会研究奨励賞、田中道子がん研究奨励賞、福岡臨床研究奨励賞選考についてのみ、各賞の発表後に誌上で紹介していましたが、これ以降、受賞論文そのものを本誌上にて紹介しています。昨年からは、研修医を対象に行われているイブニングセミナーの内容を論文形式で掲載する企画がスタートしました。掲載論文等は当初3種類であったものが今は8種類となっています。

プレスリリース研究論文、医科同窓会研究奨励賞受賞研究論文、学位審査合格論文要旨等の掲載は、その内容を邦文でお知らせできる良い機会となりました。剖検症例やイブニングセミナーでは、本誌を通して貴重な情報の共有を試みました。これまで、情報発信媒体としての「お茶の水醫學雑誌」を作り上げることに腐心してきましたが、これからは、さらに広い視点から本誌の充実に取り組んでまいりたいと考えております。

原著論文は引き続き学位審査に、症例報告は専門医認定にぜひご活用ください。2012年から2013年にかけて、学内外施設会員という制度ができ、会員となった各研究分野や病院に勤務する医師の投稿は掲載料が無料となりました。昨年より症例報告投稿についてのお問合せが急増しておりますが、まだまだ施設会員外の投稿者も多く、その負担軽減のためにも、この機会に施設会員登録をご検討ください。これに関するお問い合わせは、お茶の水医学会事務局にて受け付けております。

本誌が成長したことで多くの情報を発信、共有することが可能となりました。その一方で費用は増大し、一昨年より経費節減のため発行頻度を従来の半分としましたが、支出の抑制ばかりでは雑誌内容の萎縮を招きかねません。そこでかねてより提唱してまいりましたように、幅広い助成をいただくことで、安定した強い財務体質作りを実行中です。2014年末から2年ぶりに公益財団法人薬力学研究会を通じて個人の助成をお願いしております。これからは、企業様ばかりではなく、個人の方々にもご助成をお願いして行く所存です。詳しくは、公益財団法人薬力学研究会のホームページをご覧ください。お茶の水医学会事務局でもお問合せをお受けします。

末筆となりましたが、お忙しい中、論文をご執筆いただいた先生方、査読をお引き受けいただいた先生方、貴重な財源から雑誌発行のためにご助成いただいている一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会、一般財団法人和同会、公益財団法人薬力学研究会、企業様および個人の皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。皆様からいただきました尊い資源を雑誌作りに余すところなく反映していく思いを新たにいたしておりますが、皆様のご助言、ご叱正をお聞かせいただければ幸いです。

平成28年1月 お茶の水醫學雑誌 編集委員長
江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る。
2. 日本語で書かれた学位申請論文、および総説、原著論文、症例（事例）報告、資料、教室研究業績等を受け付ける。
3. 論文の採否は編集委員会が決定する。掲載は採択順とする。特別掲載については別途考慮する。
4. 原稿は、A4の用紙を用い、ワードプロセッサ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、大見出しがI. II. III. ……、中見出しが1. 2. 3. ……、小見出しがi. ii. iii. ……、細見出しが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。



The Ochanomizu Medical Society

Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo

Japan

編集委員会

委員長

江石 義信

委 員

河野 辰幸 秋田 恵一

古川 哲史 宮崎 泰成

明石 巧 沢辺 元司

Editorial Committee

Editor in chief

Yoshinobu Eishi

Editors

Tatsuyuki Kawano

Keiichi Akita

Tetsushi Furukawa

Yasunari Miyazaki

Takumi Akashi

Motoji Sawabe

お茶の水医学雑誌 第64巻 第1号

発 行 2016年1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
