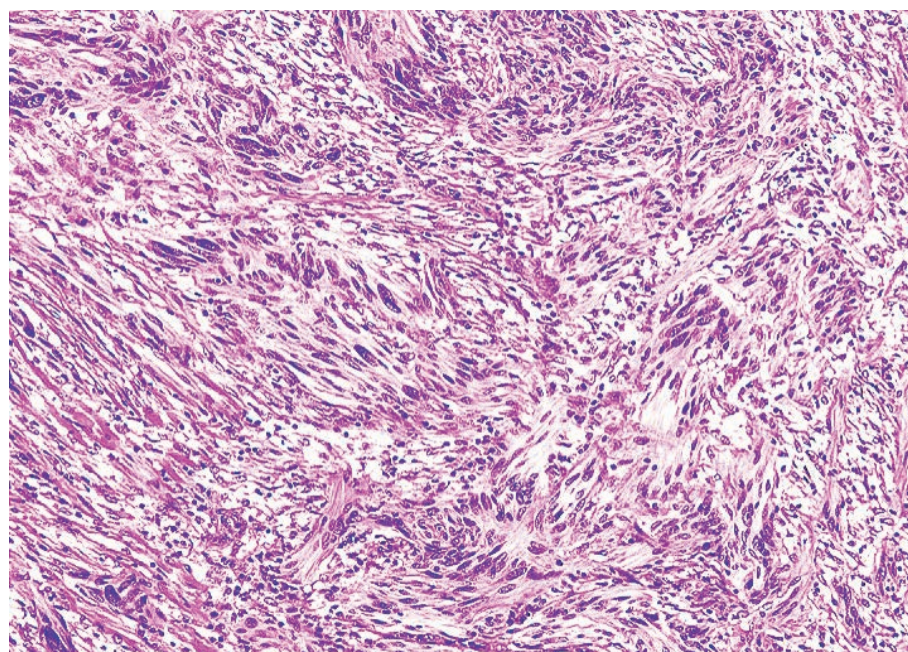


Vol.64

お茶の水医学雑誌

Ochanomizu igaku zasshi

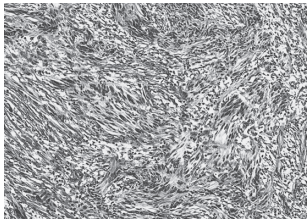
第64巻 第2号 2016年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

表紙の図

組織所見



約 2.5cm の盲腸粘膜下腫瘍の組織所見. 紡錘状の腫瘍細胞が柵状に stream を形成するところが目立ち, whorl 様になるところは少ない. 核の大小不同が目立つところがあり, とくに核が横一列に柵状に並ぶ, いわゆる palisading のところでは核異型が目立つ. 免疫組織学的検索にて S-100 陽性, Desmin 陰性, CD34 陰性, c-kit 陰性, α -SMA 陰性, Ki67 は 5% 未満であり, 良性神経鞘腫と診断した.

(「単孔式腹腔鏡手術を施行した盲腸神経鞘腫の 2 例」 309 頁, 図 9, 大野 玲先生提供)

目次

総説

慢性臓器炎-発がん系の提唱, 証明とその予防 ——潰瘍性大腸炎をモデルとして	岡安 勲	207
成人病は胎生期から始まる	西村 宏子	223
泌尿器科領域のがん治療の進歩	福井 巖	239
ロボット支援前立腺全摘術の時代	石坂 和博 他	257

原著

早期退院を目指した腹腔鏡下幽門側胃切除術 クリニカルパスの妥当性の検証	富井 知春 他	269
--	---------	-----

プレスリリース研究

腫瘍抑制分子 C-RASSF 蛋白	畑 裕	277
-------------------------	-----	-----

イブニングセミナー

急性中毒の診断と治療	上條 吉人	287
------------------	-------	-----

第 26 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞受賞研究

ビタミン E は破骨細胞融合を促進し, 骨量減少を引き起こす	藤田 浩二 他	299
--------------------------------------	---------	-----

症例報告

単孔式腹腔鏡手術を施行した盲腸神経鞘腫の 2 例	吉野内 聡 他	307
--------------------------------	---------	-----

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.177~196		313
---	--	-----

学位論文紹介

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学博士学位論文紹介		355
-------------------------------------	--	-----

寄付一覧

		389
--	--	-----

編集後記

		391
--	--	-----

お茶の水医学雑誌投稿規程

		392
--	--	-----

Contents

Review article

- Proposal of organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence, its confirmation and prevention ; ulcerative colitis as a typical model Isao Okayasu 207
- Developmental origins of adult diseases ; from animal study to patients Hiroko Nishimura 223
- Advances in the treatment of urologic cancer Iwao Fukui 239
- The era of robot-assisted radical prostatectomy Kazuhiro Ishizaka, et al 257

Original article

- Feasibility of a clinical pathway which focuses on early oral feeding and early discharge after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer Chiharu Tomii, et al 269

Press release research

- Tumor suppressor C-RASSF proteins Yutaka Hata 277

Evening seminar

- Diagnosis and treatment of acute poisoning Yoshito Kamijo 287

Research Promotion Award 2012 From TMDU Medical Alumm Association

- Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion Koji Fujita, et al 299

Case report

- Two cases of Schwannoma of the cecum treated with single incision laparoscopic surgery Sathoshi Yoshinouchi, et al 307

Brief autopsy reports

- Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases : No.177~196 313

- TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine 355

- List of donations to the journal 389

慢性臓器炎-発がん系の提唱, 証明とその予防 ——潰瘍性大腸炎をモデルとして

岡安 勲 桐生大学学長
北里大学名誉教授

要旨: “慢性臓器炎-リモデリング-発がん系” を提唱し, その例として潰瘍性大腸炎 (UC) -大腸発がん系を対象に, UC の発症機序, 長期罹患に伴う大腸がん発生機序を筆者らの検索結果を中心に概説した. UC の発症には腸内共生細菌の大腸粘膜上皮細胞への侵入-上皮細胞の産生する IL-8 などのサイトカイン走化作用による好中球の浸潤-陰窩炎, 陰窩膿瘍という発症機序を提示した. 反復・持続する炎症による炎症伸介物の産生・酸化的ストレスから, 粘膜上皮細胞の DNA 傷害・アポトーシスの亢進, 再生と間質の線維化により, 粘膜のリモデリングが進行する. 上皮・間質細胞の遺伝子不安定性亢進が生じるとともに, p53 などの遺伝子変異が陰窩レベルで蓄積し, クリティカルな遺伝子変異を経て発がんにいたる stochastic pathway を示した.

さらに新規に開発した方法で尿中プロスタグランディン E 代謝産物を測定して, UC の活動度を的確に把握し, 大腸炎を適切にコントロールすることを通して大腸発がんの予防を提唱した.

Key words : 慢性臓器炎, リモデリング, 発がん, 潰瘍性大腸炎, 大腸がん, 上皮下筋線維芽細胞, stem cell niche, PGE-MUM

I. はじめに

炎症と腫瘍はそれぞれ別の二大疾患カテゴリーとして長い間取り扱われてきた. しかし近年, 非ステロイド系抗炎症剤の長期服用者ががんの発生が少ないという疫学的な研究報告がなされて以来, 両疾患は密接に関連し合っていることがわかってきた^{1,2)}. 一方, このような方向とはまったく別に, 筆者は病理検体の観察を通して, 特定の臓器における慢性炎症によって組織の破壊と再生の繰り返しの中で, 上皮細胞の化生性変化や間質の線維化に伴う上皮細胞と間質細胞との不合理な組み合わせなどによる組織のリモデリングが生じること, そして, そのような臓器からがんが発生しやすい現象に着目して, “慢性臓器炎-リモデリング-発がん系 (organ-specific chronic inflammation-remodeling-carcinoma sequence)” が各臓器で存在することを提示した^{3,4)} (図 1). そしてその証明を行うとともに, その発がんの予防方法を示すことを目指してきた¹⁷⁾. この系における慢性臓器炎の原因は多種

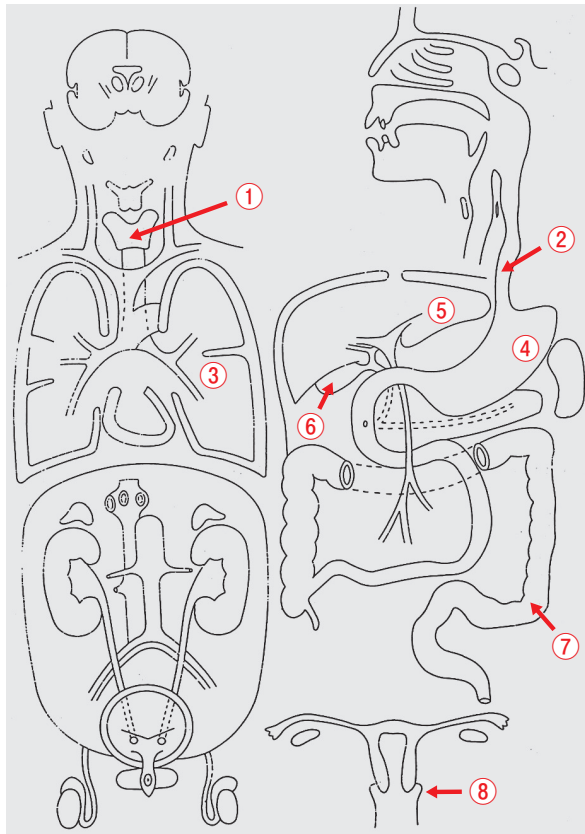
多様であり, Virchow が唱えた局所の慢性刺激説に通ずるものと解釈している^{18,19)}.

本稿では, 原因不明の難病である潰瘍性大腸炎をこの系の典型的なモデルとして, 主として筆者らの解析結果を中心に, その大腸炎発症機序を提示し, 炎症の持続ないしは反復に伴う組織リモデリング, それに続く大腸がん発生系の機序を示す. また, 大腸炎を的確に把握して臓器の炎症を適切に抑制することで, がんの発生を予防する方法を提案する.

II. 潰瘍性大腸炎の発症機序

潰瘍性大腸炎 (UC) は家族歴など遺伝的素因が指摘されているが, 腸粘膜局所では粘膜免疫系の異常と腸内細菌の関与とが相互に組み合わさって発症すると推定される. IL-2 や IL-10 欠損など種々の炎症性サイトカイン欠損マウスでは, 無菌状態では大腸炎を発症しないが, specific pathogen free での飼育状態では大腸炎が発症することから, 腸内細菌の関与が必須であるとされる^{20,21)}. 筆者は共同研究者の大草 (現東京慈恵会医科大学教授) らとともに, 腸内細菌関与の例を以下のように示した.

連絡先: 岡安 勲 isaokaya@gmail.com



- ①慢性甲状腺炎-甲状腺乳頭がん
(自己免疫病)
- ②逆流性食道炎-食道がん
(胃液・腸液)
- ③間質性肺炎-肺線維症-肺がん
(原因不明多い)
- ④胃炎-胃がん
(*H. pylori* 菌など)
- ⑤慢性肝炎-肝硬変-肝細胞がん
(B・C型肝炎ウイルス)
- ⑥慢性胆嚢炎-胆嚢がん
(胆石・胆嚢炎など)
- ⑦潰瘍性大腸炎-大腸がん
(腸内共生細菌+免疫異常)
- ⑧子宮頸部炎-子宮頸がん
(パピローマウイルス)

図1. 慢性臓器炎-組織リモデリング-発がん系 (文献3および神奈川医学会雑誌39:171-176, 2012より改変引用)

特定の臓器の慢性炎症では、炎症による組織の破壊と再生の繰り返しの中で間質の線維化がすすむとともに上皮細胞の配列の規則性が乱れて、組織のリモデリングが進行する。この背景からがんが発生しやすい。慢性臓器炎の原因は多種多様であり、その発がん率も臓器によって違う⁵⁻¹⁶⁾。

UC患者から得られた腸内共生細菌 *Fuobacterium varium* (*F. varium*) などが大腸粘膜上皮細胞に侵入することにより、上皮細胞ではNF-κBの活性化 (nuclear phosphor NF-κB p65) やIL-8, TNF-αなどのサイトカインを産生する。その走化性作用で好中球が浸潤することによって、陰窩炎、陰窩膿瘍が成立する²²⁻²⁵⁾。これらの機序とともに、酸化ストレスによる上皮細胞への傷害や *F. varium* が多量に産生する高濃度の酪酸が上皮細胞のCITED2の活性化を通してp53依存性アポトーシスを惹起して、びらんや潰瘍を形成する機序を提示した²⁶⁾ (図2)。

一方、低濃度の酪酸は粘膜のregulatory T細胞を誘導する、上皮細胞のエネルギー源になるなど、粘膜保護に役立っているとされている²⁷⁾。後に記載するUCのマウスモデル実験で、プロバイオティクスに相当するとされる *Bifidobacterium longum* の経口投与によって、UC様大腸炎の発症が有意に抑制されることから、やはり腸内共生細菌がUC発症に重要な役割を果たしているといえる²⁸⁾。

さらに大草らは、この *F. varium* を対象とした抗生

物質療法 (amoxicillin, tetracyclin, metronidazole 療法: ATM療法) を提唱し、治験での有意な効果を示すとともに、UCの治療改善で成果をあげている²⁹⁻³¹⁾。

Ⅲ. 潰瘍性大腸炎における大腸腫瘍発生とその機序

過去116報告例のmeta-analysisによると、UCでは10年罹患で2%、20年罹患で8%、30年罹患で18%の患者に大腸がんが発生するとされている³²⁾。筆者らの初期の東京医科歯科大学例・日赤医療センター例の観察³³⁾ および北里大学東病院例の観察でも、これに近い発生率を得ている³⁴⁾ (ただし、日本人の30年罹患例の実質的な発生率は不明)。長期罹患で大腸がんが高率に発生することから、この大腸がん発生の予防が診療上重要であり、UC長期罹患患者の臨床的監視の最重要項目になっている。その特徴は、UCの発症が若年者に多いことから、比較的若い患者に、大腸炎の強い領域に発生しやすく、また多発性に生じる¹⁷⁾。すなわち再生粘膜-低異型度異形成 (low

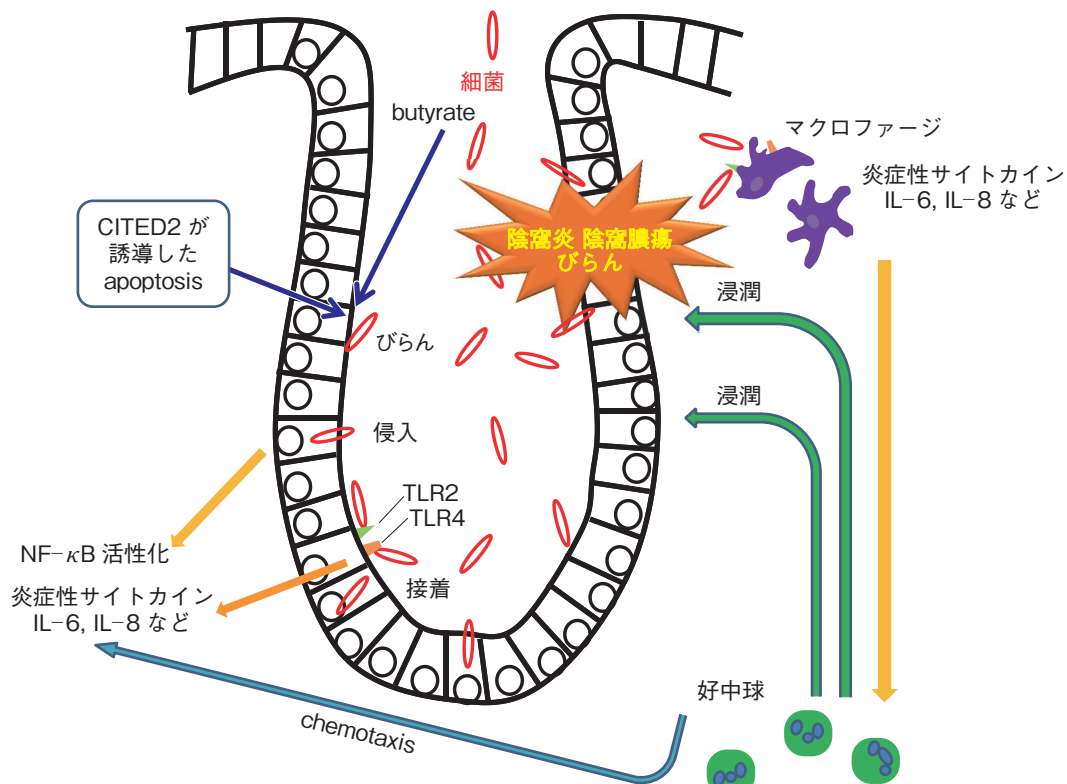


図2. UC 発症機序 (文献 17 より改変引用)

腸内共生細菌の一部が大腸粘膜上皮細胞内に toll-like receptor を介して侵入し、上皮細胞は IL-8, IL-6 などの炎症性サイトカインを産生する。このサイトカインの走化性により好中球が浸潤して、陰窩炎、陰窩腫瘍が形成される。また、腸内共生細菌の *Fusobacterium varium* は多量の酪酸を産生する。高濃度の酪酸 (butyrate) は CITED2 を活性化して、p53 依存性のアポトーシスを誘導して、びらん形成を促進する。病変の発生には活性化したマクロファージの関与も想定される。

grade dysplasia) -高異型度異形成 (high grade dysplasia) -浸潤性がん (invasive adenocarcinoma) という多段階発がんの経路である³⁵⁾。

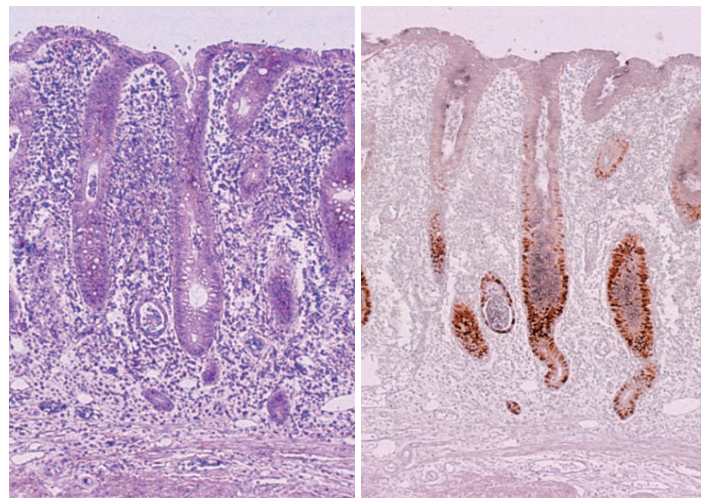
1. 炎症の酸化ストレスによる上皮細胞の DNA 傷害と p53 の活性化と変異

炎症の酸化ストレスによって、癌抑制遺伝子 p53 が活性化されてリン酸化 p53 となり、これが p21 の活性化を通して cell cycle G1 arrest を起こす。そして reductase を介して傷害した DNA を修復するか、p53AIP を介してアポトーシスにすすむようにして、傷害のある DNA をもった細胞が生き残らないようなシステムが本来存在しており、慢性炎症の場では、この系が常に活性化されている^{36,37)}。慢性炎症巣でこの系が活性化一負荷が加わることにより、p53 の遺伝子変異が生じやすくなる。p53 変異が生じると、DNA 修復経路に破綻をきたして DNA に傷害を生じた細胞が生き残ることになる。事実、長期罹患 UC 患者の大腸再生性粘膜では組織切片上でのマイクロダイセクション+DNA 抽出+p53 (exons 2-11) の PCR-direct sequencing の組み合わせで、陰窩レベルで

p53 変異が証明され、UC 腫瘍発生では早期に p53 変異が生じていることが明らかになっている^{38,39)} (図 3)。ただし、UC の異形成病変、腺がん病変では p53 の変異は約 40% にみられるのみであることから⁴⁰⁾、以下に記載するほかの遺伝子異常が蓄積されて腫瘍化にいたる。

2. UC 罹患期間に関連した幹細胞変異性陰窩の増加

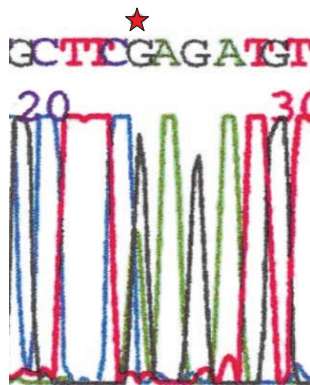
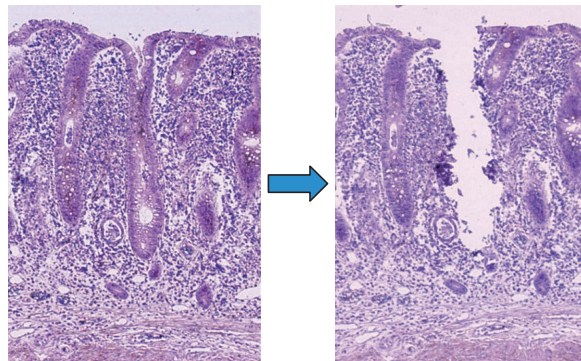
大腸粘膜では、原則的には陰窩底部に局在する幹細胞が 1 陰窩を担っている。大腸粘膜上皮細胞が産生するシアロ糖タンパクの o-acetylase の表現型を mild PAS 染色によって組織切片上で同定できる。すなわち、o-acetylase 発現遺伝子のヘテロ接合体の人では発現が dominant negative であることから、mild PAS 陰性の陰窩が o-acetylase の遺伝子変異を起こすとホモ接合体となり、mild PAS 陽性の陰窩になる。このことを利用して、その陽性になった陰窩を数えることにより変異の程度を知ることができる。この方法によると、UC 患者の大腸粘膜では罹患期間に関連して変異性陰窩が有意に増加しており、この増加の程度は加齢に伴う増加よりも圧倒的に高かった (図 4)。



HE 染色

p53 免疫染色

マイクロダイセクション



reverse sequence

TTC1149TTT (exon 10)
(Phe338Phe)

図3. 長期 UC 罹患患者の大腸再生粘膜における陰窩レベルでの p53 変異 (文献 38 より改変引用)
組織切片上で免疫染色によって p53 タンパクの過剰発現を確認した陰窩を、顕微鏡下でマイクロダイセクションして選択的に取り出した後に、DNA 抽出、p53 の full-length PCR を行い、direct sequencing で変異を確認した。

このように粘液の糖鎖の遺伝子発現マーカー一つを例にとっても、UC 患者では炎症によって変異性陰窩が蓄積されているといえる^{41,42}。

3. 上皮・間質細胞の遺伝子不安定性の亢進

大腸粘膜組織切片上でマイクロダイセクションにより上皮細胞と間質細胞を分離・選択的に回収して

DNA を抽出し、p53 など腫瘍抑制遺伝子が多く局在する locus を対象に microsatellite instability (MSI), loss of heterozygosity (LOH) を検索した結果、UC では上皮細胞、間質細胞ともにゲノム不安定性が亢進していた。上皮細胞では腫瘍化が進展するにつれてゲノム不安定性が段階的に増強していた。一方、間質細胞では再生粘膜や軽度異型性病変などの比較的早期の

糖鎖のN-acetylneuraminic acidの
o-acetylation



ホモ陰性: oat^a/oat^a



ヘテロ陰性: oat^a/oat^b



ホモ陽性: oat^b/oat^b

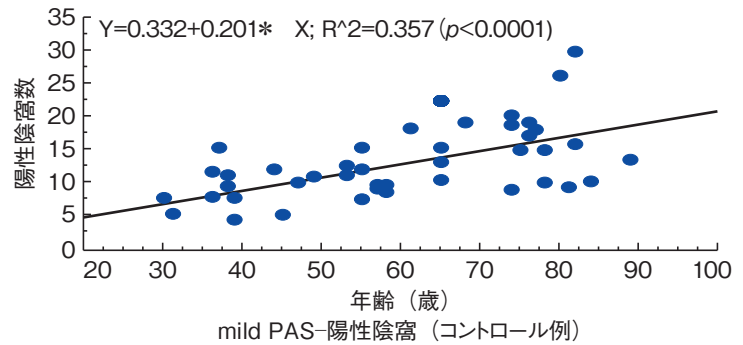
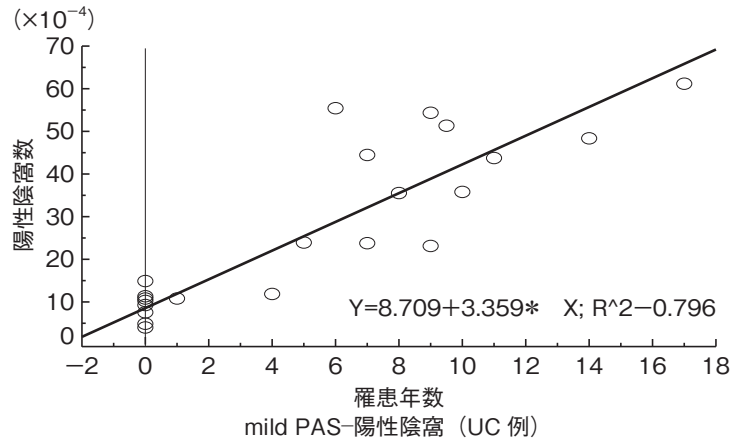


図 4. mild PAS 染色による変異性陰窩の算定 (文献 41, 42 より改変引用)

mild PAS 染色により、粘多糖鎖のN-acetylneuraminic acidのo-acetylationを観察すると、 oat^a/oat^b のヒトは mild PAS 染色陰性であるが、陰窩レベルで変異を起こすと oat^b/oat^b となり、mild PAS 染色陽性の陰窩として同定できる。これを利用して 1×10^5 陰窩当たりの陽性陰窩を算定することにより変異性陰窩を算定すると、UC 罹患期間に相関して変異性陰窩が有意に増加している。UC におけるこの出現率は、加齢による増加よりは明らかに高い。

病変に遺伝子不安定性が亢進しているが、その後の腫瘍の進展に相関しての増強はみられなかった。すなわち、間質細胞のゲノム不安定性が先行して、上皮細胞のゲノム安定性の段階的亢進に促進的に関与している可能性があげられる^{43~46)}。一方、腺腫-腺がん系、*de novo* 発がん系では上皮細胞優位型のゲノム不安定性を示しており、発がんにおける間質細胞のゲノム不安定性の違いが明らかになった。さらに、弧発性大腸がん (sporadic colon cancer: 腺腫-腺がん系、*de novo* 発がん系を含む) の非がん部の大腸粘膜では、加齢に伴った間質細胞のゲノム不安定性が優位であった (図 5)。

4. テロメアの短縮

UC では繰り返しの炎症や持続する炎症により、粘

膜上皮細胞は壊死やアポトーシスが亢進する。一方で、残った上皮細胞が分裂・再生して補充されている。そのため、細胞回転が速く、上皮細胞の染色体外側のテロメアの短縮がすすむ。事実、長期罹患例ではテロメアが短縮している⁴⁷⁾。したがってセントロメア側の重要な機能を担う遺伝子に不安定性が生じて、クリティカルな遺伝子異常が生じやすくなり、大腸がんが発生するリスクが高まる。すなわち炎症によって、上皮細胞の老化が促進しているということになり、UC では高齢者なみの腫瘍発生がみられるとしている⁴⁸⁾。慢性臓器炎-発がん系の一面を説明していると想定されるが、実際の慢性臓器炎患者における発がんの頻度は単なる高齢者の頻度よりはるかに高く、炎症による DNA 傷害や次章で記載する組織リモデリングなどの影響が加わっていると想定される。なお、筆者らも同

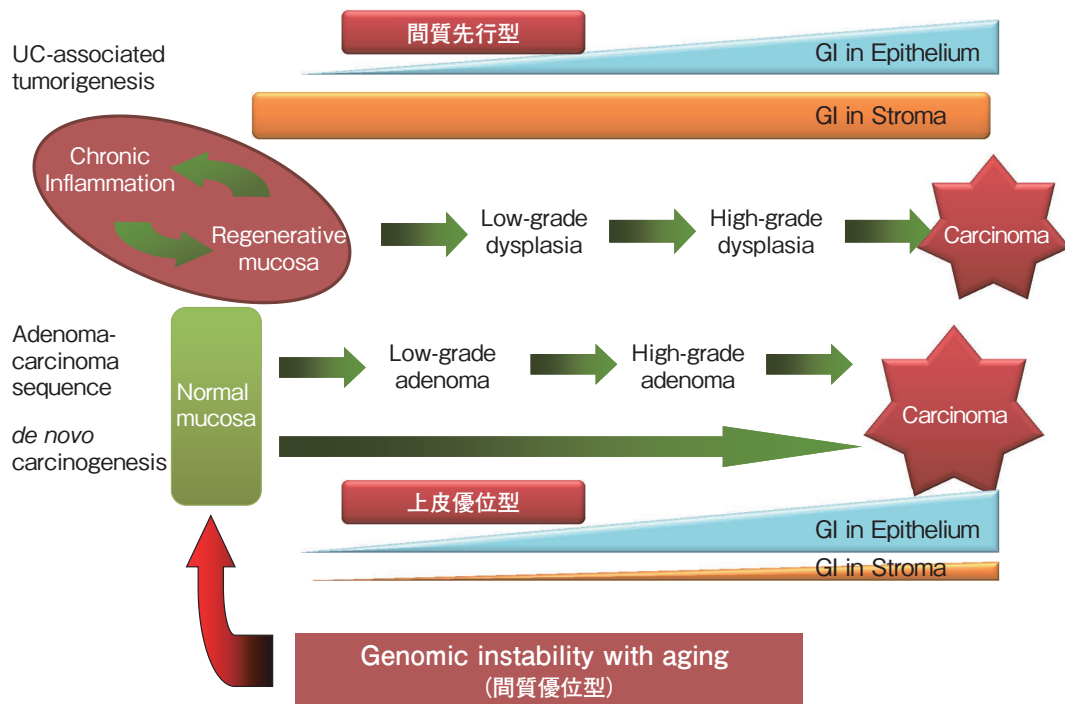


図5. 大腸腫瘍発生における上皮・間質細胞のゲノム不安定性亢進の違い (文献 17 より改変引用)
 各病変部の組織切片から microdissection により, 上皮細胞, 間質細胞を選択的に採取し, DNA 抽出後に腫瘍抑制遺伝子の locus を対象に microsatellite instability (MSI), loss of heterozygosity (LOH) を検索してゲノム不安定性を比較すると, UC 関連がん系では間質細胞のゲノム不安定性亢進が先行する間質細胞先行型を示した. 一方, 腺腫-腺がん系や de novo 発がん系では間質細胞のゲノム不安定性は一貫して低い頻度であり, 上皮細胞優位型のゲノム不安定性を示した. GI: genomic instability (ゲノム不安定性).

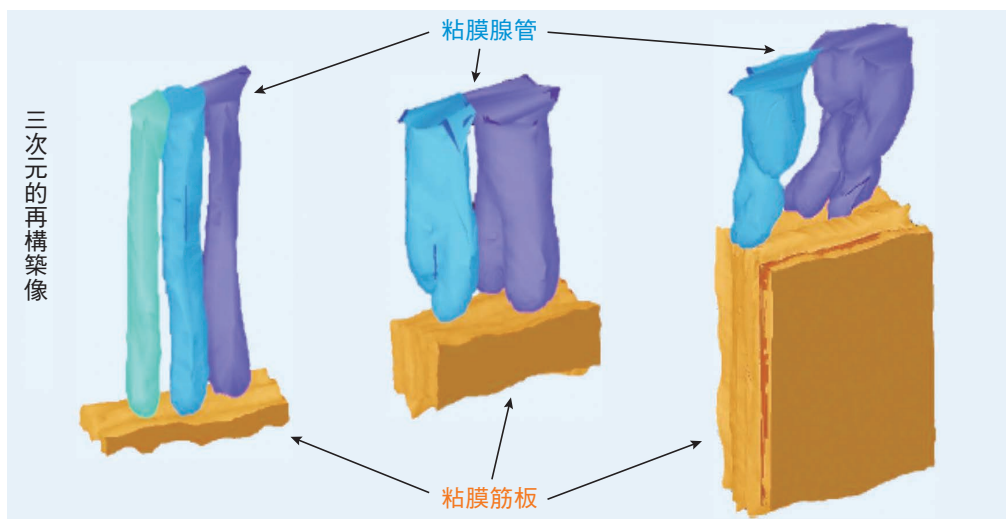
様の現象として, 逆流性食道炎-Barrett 粘膜-Barrett 腺がん系で上皮細胞のテロメア短縮, 遺伝子不安定性の亢進を確認している⁴⁹⁾.

5. 炎症に伴う粘膜リモデリングの進行

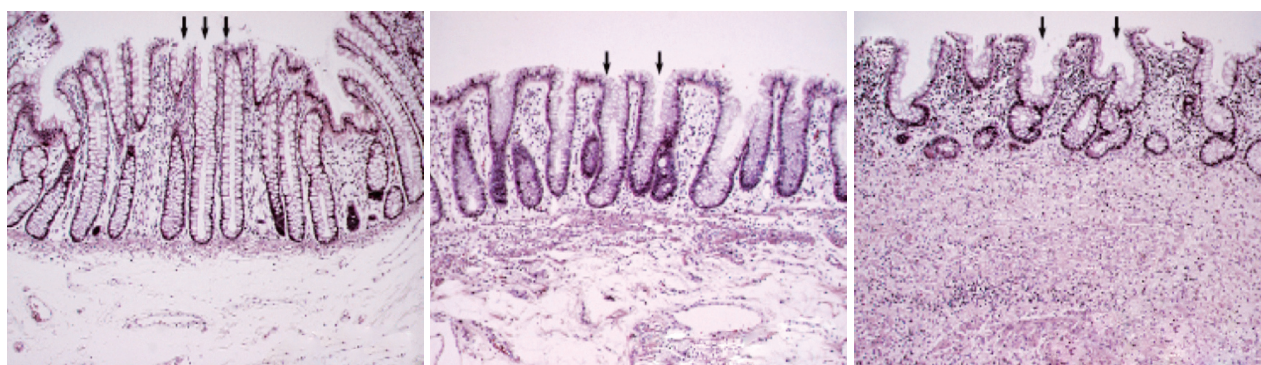
大腸炎の繰り返しや持続によって, 粘膜腺管の破壊や壊死と再生が繰り返されるが, 完全な再生は得られず, 腺管の短縮, ねじれ, 融合, 数の減少が生じるとともに上皮筋線維芽細胞も減少する. そのかわりに粘膜固有層の筋線維芽細胞が増加し, コラーゲン産生により線維化が進行する. 粘膜筋板は平滑筋細胞がばらけて肥厚する⁵⁰⁾ (図6). このような組織リモデリングによって, 陰窩底部で再生された未熟腺上皮細胞 (progenitor cell) が分化・成熟して上方に移動して最終的にアポトーシスで消失していくという細胞の新陳代謝の行程に不都合が生じる. また, これらのリモデリングには, 上皮・間質細胞レベルにとどまらず, 2, 3 項で記載したような分子, 遺伝子レベルでの変化が蓄積されている.

上皮筋線維芽細胞は α -smooth muscle actin, NCAM, HSP47, cytoglobin などを発現していること, 時にビタミン A 含有の小さな脂肪滴を細胞質内に保有していることが認められることなどから, 肝臓

の星細胞 (伊東細胞) と相同であり, 腸粘膜の星細胞に相当することを明らかにした⁵¹⁻⁵⁴⁾ (図7). したがって, 上皮筋線維芽細胞は腸粘膜陰窩底部に局在する幹細胞のニッチ機能を担っている^{55,56)}. UC 患者では, 罹患が長期化するにつれて, この上皮筋線維芽細胞が減少することから, 粘膜幹細胞の保護機能が不全になる⁵⁷⁾. さらに上皮筋線維芽細胞が減少するかわりに粘膜間質に α -smooth muscle actin, HSP47, cytoglobin 陽性筋線維芽細胞が増加して, type I, III コラーゲン産生による間質線維化が生じる⁵¹⁾. こうして粘膜のリモデリングが進行する (図8). UC 罹患期間に加えて, 組織切片上での単位長さ当たりの陰窩の数・角度, 筋板の厚さによる大腸がん発生の危険率算定の判別式を導いたが, この形態学的評価のみではがん合併例と非合併例のグループの領域が重なり, 有意な差は得られなかった. 続いて DNA 傷害を間接的に示す p53 タンパク陽性上皮細胞を含む陰窩数, p21 陽性率, 細胞増殖能マーカー Ki67 陽性率などを組み合わせることにより, 有意ながん化の可能性を示す判別式をつくることのできた (図9). このことは単なる形態学的評価のみならず, DNA 傷害を包含したりリモデリングが発がんの基盤になることを意味している. 以上により, リモデリングの進行による発がんのリス



a. 非 UC 例 b. 8 年 UC 罹患例 c. 18 年 UC 罹患例



d. 非 UC 例 e. 8 年 UC 罹患例 f. 18 年 UC 罹患例

図 6. UC 罹患期間に相関した大腸粘膜リモデリング (文献 50 および SRL 宝函 36 : 4-12, 2015 より改変引用) 上段の画像は下段の矢印で示した大腸粘膜腺管の連続切片から得た三次元画像である. a, d : 非 UC 例, b, e : 8 年の UC 罹患例, c, f : 18 年の UC 罹患例. UC 罹患に相関して, 腺管の数の減少, 粘膜筋板上の角度の減少, 丈の短縮, ねじれ, 融合などの変形がみられる. 粘膜筋板の平滑筋細胞はばらけて厚さが増している.

クを組織切片上で示すことが可能である⁵⁸⁾.

6. マウスモデルによる潰瘍性大腸炎-大腸発がん系の解析

UC の発症機序, 大腸腫瘍発生機序を解析するために, UC マウスモデルを開発した. 分子量 54,000 のデキストラン硫酸溶液 (DSS) [1~5%] の飲用で, マウスは大腸のみに炎症を起し, 軟便, 下痢の期間を経て下血にいたる. 大腸炎は左側の大腸に強く, 好中球を含む炎症細胞浸潤があり, 時に陰窩膿瘍を伴い, びらん・潰瘍を生じるなど, ヒトの UC 病変と酷似していることから, このモデルは現在 DSS 腸炎として世界で広く使用されている⁵⁹⁾. この DSS 飲用を間歇的に行うことにより, 活動期 UC と寛解期 UC を繰り返すことになり, UC 患者類似の慢性大腸炎を誘導することができた. 9 回の間歇飲用で UC 患者と同様の異形成病変, 腺がんの発生を大腸炎の強い左側大腸に多く認めており, UC における炎症の繰り返しによる多段階発がんをマウスレベルで実験的に再現でき

た⁶⁰⁾ (図 10). さらに発がん剤である azoxymethane をマウスに前投与して, 急性 DSS 腸炎を誘導することによって, いわゆる“イニシエーション”+“プロモーション”を加えたことになり, 早期に大腸がんの発生を認めた. このことは食物に混入する微量の発がん物質と微弱な大腸炎の組み合わせによっては, 大腸がんが比較的早期に発生しうること示している^{61,62)}. 以上のように大腸炎のマウスモデルを使って, UC の発症や大腸発がんの発生機序の解析がさらにすすめられている.

7. 潰瘍性大腸炎-大腸発がん系における stochastic pathway

これまで述べてきた UC-大腸発がん経路をほかの大腸発がん系と比較して, その特徴を示す. 大腸発がんには大きく分けて,

- 1) *de novo* 型発がん系 (*de novo* carcinogenesis)
- 2) 腺腫-腺がん系 (adenoma-carcinoma sequence)
- 3) 大腸炎-異形成-腺がん系 (colitis-dysplasia-

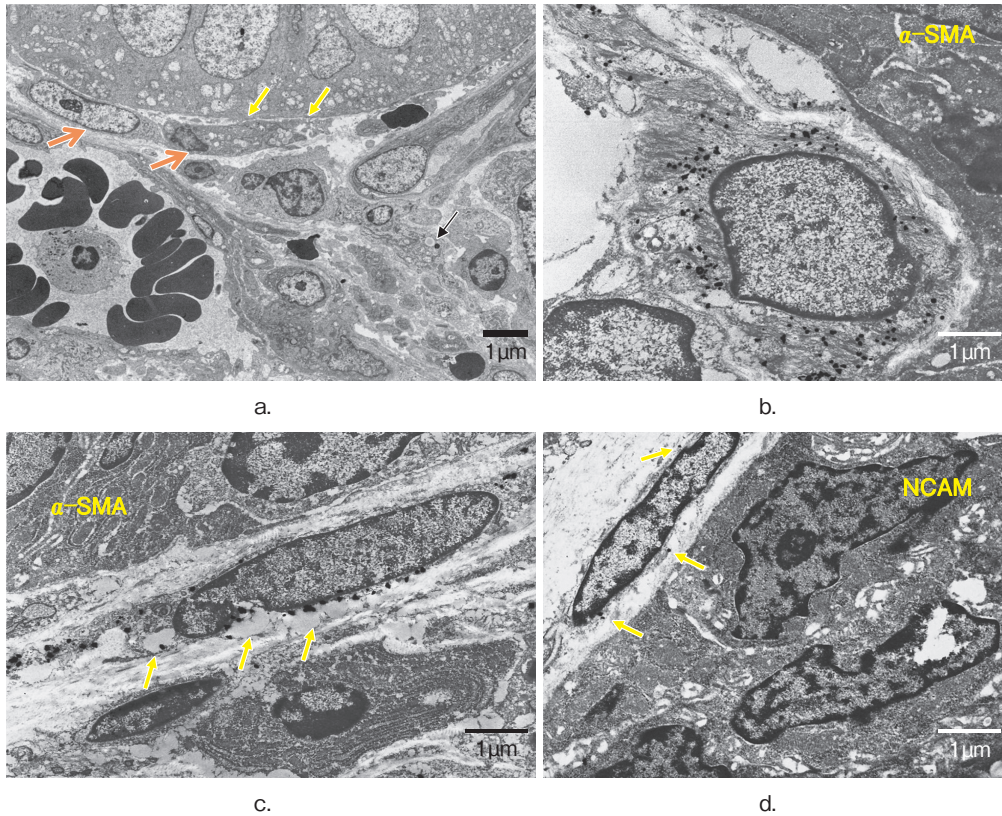


図7. 大腸粘膜上皮下筋線維芽細胞と肝臓内星細胞（伊東細胞）との相同性（文献 51 より改変引用）

a : 大腸粘膜の電子顕微鏡での観察で、時に上皮下筋線維芽細胞（赤矢印）に小脂肪滴（lipid droplets, 黄矢印）を細胞質に認める。

b~d : immunogold を使った免疫電顕法で、この細胞は α -smooth muscle actin (α -SMA), neural cell adhesion molecule (NCAM) 陽性（黒色の粒子, 矢印）であることから、肝臓内の星細胞と相同の細胞といえる。

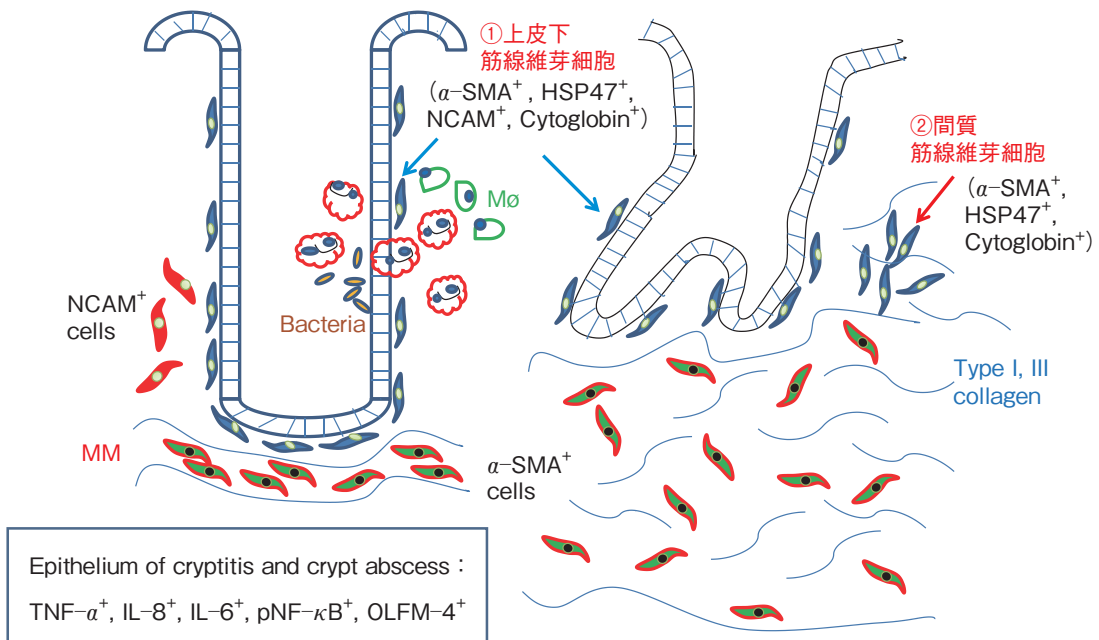


図8. 長期 UC 罹患例の大腸粘膜リモデリングのまとめ（文献 17, 51 より改変引用）
腺管の短縮、変形とともに、上皮下筋線維芽細胞の数が減少する。そのかわりに間質の筋線維芽細胞が増加して、type I, III コラーゲン産生による線維化がすすむ。

Canonical Discriminative Analysis 2

$$\text{Can1} = 1.815X(\text{Ki67LI}) + 22.226X(\text{p53LI}) + 0.078X(\text{p21LI})$$

$$\text{Can2} = -12.552X(\text{Ki67LI}) + 46.443X(\text{p53LI}) + 0.062X(\text{p21LI})$$

- UC+Cancer active
- UC+Cancer inactive
- UC active
- UC inactive

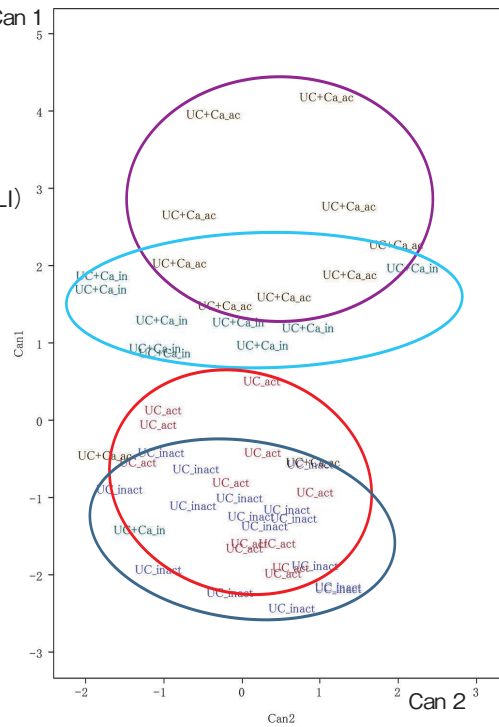


図 9. 粘膜リモデリングの定量的評価から大腸がん発生のリスクの推定 (文献 57 より改変引用)

陰窩上皮細胞の DNA 傷害の間接的なマーカーである、細胞増殖能 Ki-67 陽性率 (LI), p53LI, p21LI の組み合わせによる判別式では、がんの合併例と非合併例のグループの領域が独立しており、発がんのリスクを示すことができる。

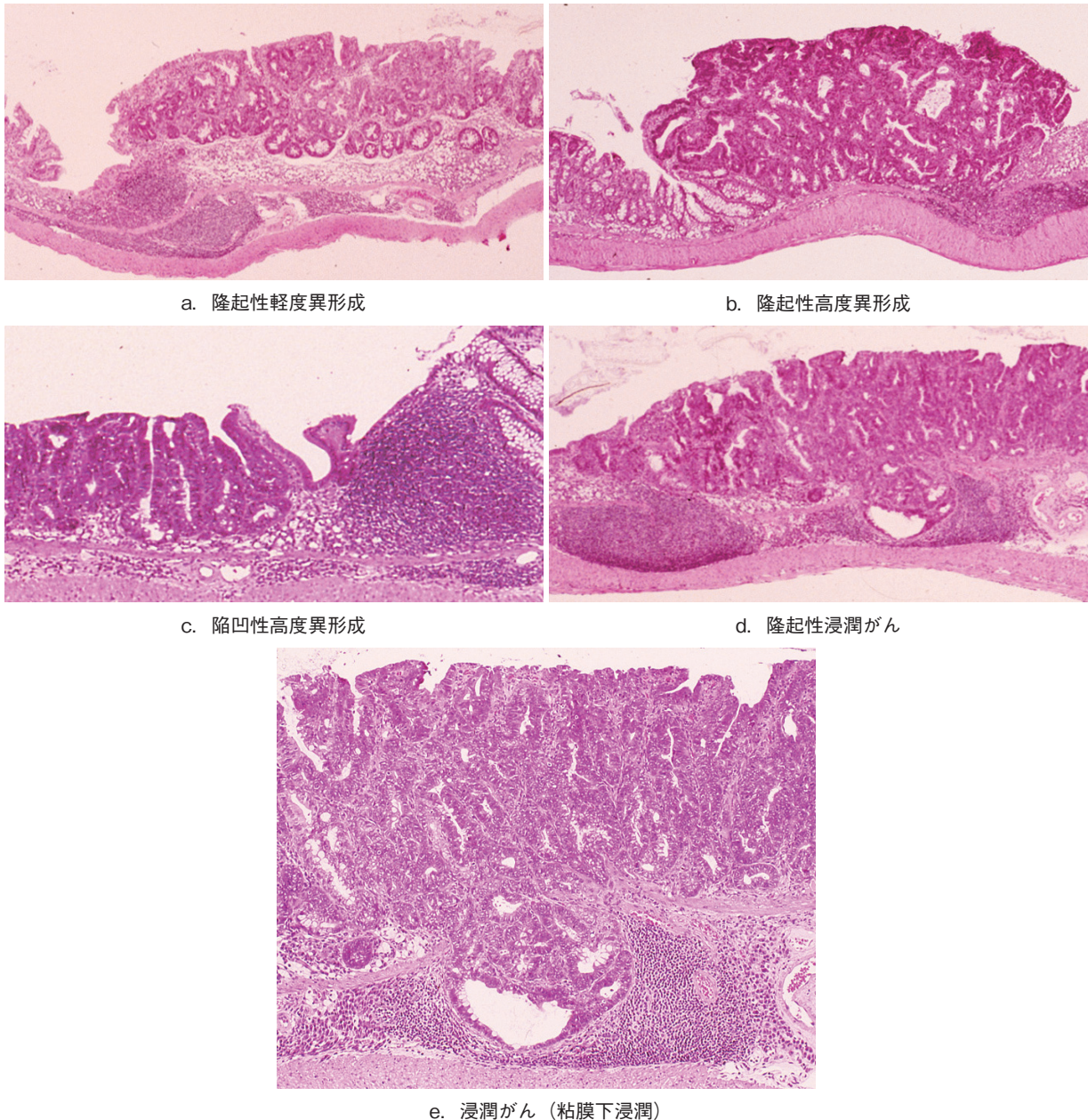
carcinoma sequence (UC 関連がん [UC-associated carcinoma])

の 3 経路がある。これまでの検索結果から、1) では正常の大腸粘膜上皮細胞ががん細胞に直接変異する *de novo* 型発がんである。したがって、比較的少数のクリティカルな遺伝子変異が生じて発がんする。臨床的にはいわゆる non-polypoid tumor であり、腺腫成分をもたない、早期の平坦ないしは陥凹型がんに相当し、進行すると type2 大腸がんに移行するとされる。この系では早期から *p53* 変異が比較的高い率で生じる。2) では polypoid tumor に相当し、腺腫の成分が腫瘍のどこかにみつかることが多く、早期には APC 機能の消失、*K-ras* の変異、その後 *DCC*, *DPC-4* や *p53* 遺伝子変異などいくつかの遺伝子変異が蓄積して腺がんへ移行する。すなわち、小腺腫-大腺腫-腺がん系の多段階発がんであり、早期では隆起型がんであって、type 1, 2 の進行がんに進展する^{63,64)}。一方、3) では再生粘膜、異形成病変を経て腺がんに進展するために、2) とは違った多段階発がん系である⁶⁵⁾。すなわち炎症の繰り返しや持続によって、炎症系の仲介物質やサイトカインが活性化しており、細胞のアポトーシス亢進あるいは抑制する作用、細胞増殖亢進などの因子が組み合わさった細胞内外の

シグナル伝達系が常に活発化している。さらに UC 罹患の長期化で上皮細胞・間質細胞ともに種々の遺伝子の不安定性の亢進が生じており、その中で遺伝子変異や epigenetic な変化が陰窩レベルで蓄積され、最終的にクリティカルな遺伝子異常が加わって腫瘍化する経路であり、確率論的な基盤をもとにした stochastic pathway と考えられる^{17,66)} (図 11)。したがって、その肉眼所見は多彩であるが、早期では、小隆起、平坦、陥凹型腫瘍病変を経て type 3, 4 の進行がんに移行する。さらに UC 関連腫瘍では、粘膜筋板を破って粘膜下層に浸潤した途端に高分化型から中、低分化型にかわり、CD44 の細胞外ドメインの発現が減少して周囲への広がりを示す症例が多く、弧発性大腸がん (sporadic colon cancer) [1), 2) からなる] 例と比較して、予後が不良である⁶⁷⁾。

IV. 潰瘍性大腸炎-大腸発がんの予防法の提唱

UC では炎症の反復ないしは持続によって大腸がんが発生する。したがって大腸発がんを予防するためには、大腸炎をコントロールして寛解を維持することが当然のことながら重要である。とくにリモデリングが進行した症例では、大腸炎を沈静化させておくことが



a. 隆起性軽度異形成

b. 隆起性高度異形成

c. 陥凹性高度異形成

d. 隆起性浸潤がん

e. 浸潤がん（粘膜下浸潤）

図 10. DSS 大腸炎マウスにおける大腸がんの再現 (HE 染色) [文献 59 より改変引用]

3%DSS を 7 日間飲用させ UC 様大腸炎を誘導した後に、蒸留水を 14 日間飲用させ大腸炎から回復するというサイクルを 9 回行うと、UC 患者で見られる種々の型の腫瘍性病変が出現した。軽度隆起ないしは陥凹型異形成病変や浸潤腺がんの発生を確認できた。

大腸がん発生の予防につながる。そのため、正確で容易な大腸炎監視システムを構築することが課題である。このことは慢性肝炎-肝硬変-肝細胞がん系において、とくにリモデリングが進行した肝硬変における肝細胞がん発生の抑制には、肝炎の活動性を血清中の ALT をマーカーとして、ALT level ≤ 80 IU/l に抑えることが診療の大事な点であることと同様である⁶⁸⁾。

1. 現行の大腸炎活動度評価では潜在的な大腸炎の存在を見逃している

これまで UC における大腸炎の活動度の評価は、臨

床的スコア（日中や夜間の排便の回数、血便の有無、腹痛の有無、全体の体調などの評価スコア総和）、内視鏡下での粘膜観察による内視鏡スコア、そして大腸粘膜の生検組織検査による病理スコアの 3 方法のいずれか、あるいはすべてを使ってなされてきた。以前、大草らが中心となって、UC 発症に関連した腸内共生細菌の *F. varium* を対象とした抗生物質療法 (ATM 療法) の効果を多施設二重盲検法による検証を行った際に、各症例の大腸 7 ヶ所（虫垂入口部、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）の粘膜生検組織を検索する機会を得た²⁹⁾。この検索によっ

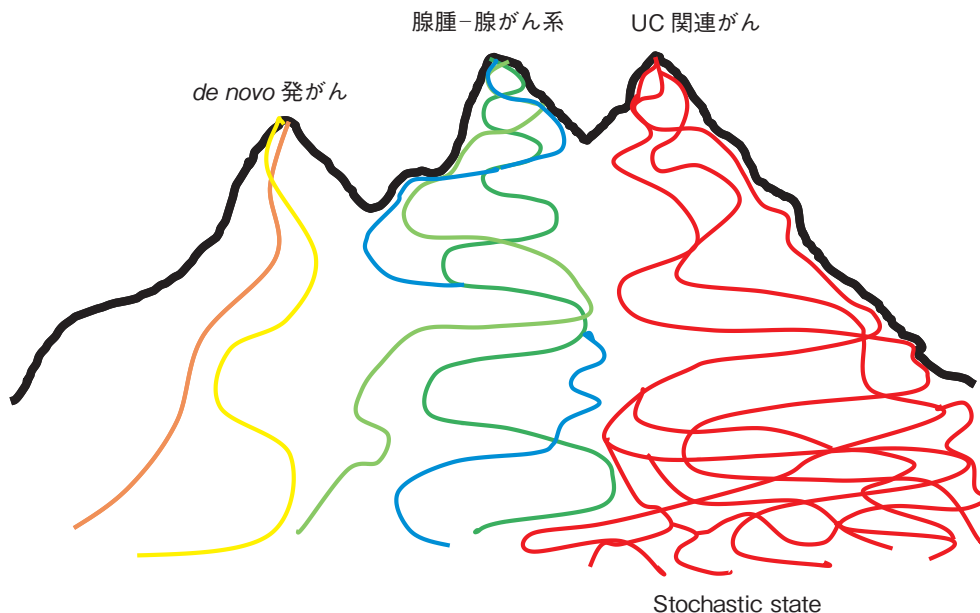


図 11. 大腸発がん経路の概観 (文献 17 より改変引用)

de novo 発がんでは正常細胞からいきなりクリティカルな遺伝子異常が生じて発がんにかかる。腺腫-腺がん系では、*K-ras* をはじめとした遺伝子異常が積み重なって段階的に腫瘍性病変が進展する。UC 関連がんでは炎症の持続ないしは反復により、炎症性サイトカインの産生、細胞増殖・細胞死に関与する因子が常に活性化されており、その中から、*p53* がん抑制遺伝子などの遺伝子異常が蓄積されて腫瘍化への経路 (stochastic pathway) をたどる。

て、臨床的スコアで寛解期と評価されても、7ヵ所にわたる大腸粘膜生検でどこかに活動性の大腸炎が存在している症例が少なからず認められた。すなわち、長い大腸には臨床的スコアに現れない炎症巣がどこかに残存していることがあり、最近唱えられている、内視鏡や病理組織検査による粘膜治癒 (mucosal healing) の有無の評価が重要であることが判明した^{17,69)}。

2. prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) による適切な UC 活動度の評価とそれに対応した治療による大腸がん発生予防の提唱

UC における大腸の粘膜治癒を把握するべく、侵襲なく頻繁に評価できる炎症のバイオマーカーの開発が喫緊の課題である。筆者らは prostaglandin E₂ の尿中代謝産物 PGE-MUM が比較的安定していることに着目して⁷⁰⁾、これを対象とした radioimmunoassay (RIA) 法を開発した。すなわち PGE-MUM をアルカリ処理して、bicyclic PGE に変換した後に、これに対する抗体を使って RIA によって測定する。得られた値をクレアチニン値で補正することによる定量化である。本測定法によると、健常者でも男女差があること、喫煙による肺の微弱な炎症でも上昇するなど、感度がきわめて良好であることが判明した⁷¹⁾。そこで、この PGE-MUM を使って、UC 患者の臨床的スコア、内視鏡スコア、病理スコアとの相関性、感度、

特異度を評価すると、同時に行った血清 CRP と比較して、いずれも有意に良好であることが明らかになった^{72,73)} (図 12)。

以上の結果をもとに、最初は大腸内視鏡検査や大腸粘膜生検組織検査などによって UC の診断を得た後には、この PGE-MUM による大腸炎の評価を行うことを提唱している。本検査法は、“患者への侵襲がない、安価であることから医療費の削減にもつながる、一度に多数の検体測定が可能である、消化器内科医でなくても総合内科医がスクリーニング可能”などの利点がある。そして的確に大腸炎の評価をして、その結果を治療に反映することにより、大腸炎を適切に抑えることができる⁷⁴⁾。この非侵襲性のモニタリングシステムを導入することによって、長期罹患例に高率に発生する大腸がんを予防することが可能であると想定される。

V. おわりに

“臓器特異性の慢性臓器炎-組織リモデリング-発がん系”が各臓器に存在することを提唱し、UC をそのモデルとして、その発症機序、長期罹患に伴う大腸粘膜リモデリングを経て大腸がんが発生する経路を示した。慢性臓器炎の原因は臓器によって違うが、まずその原因を取り除くことを目指すとともに、慢性炎症の

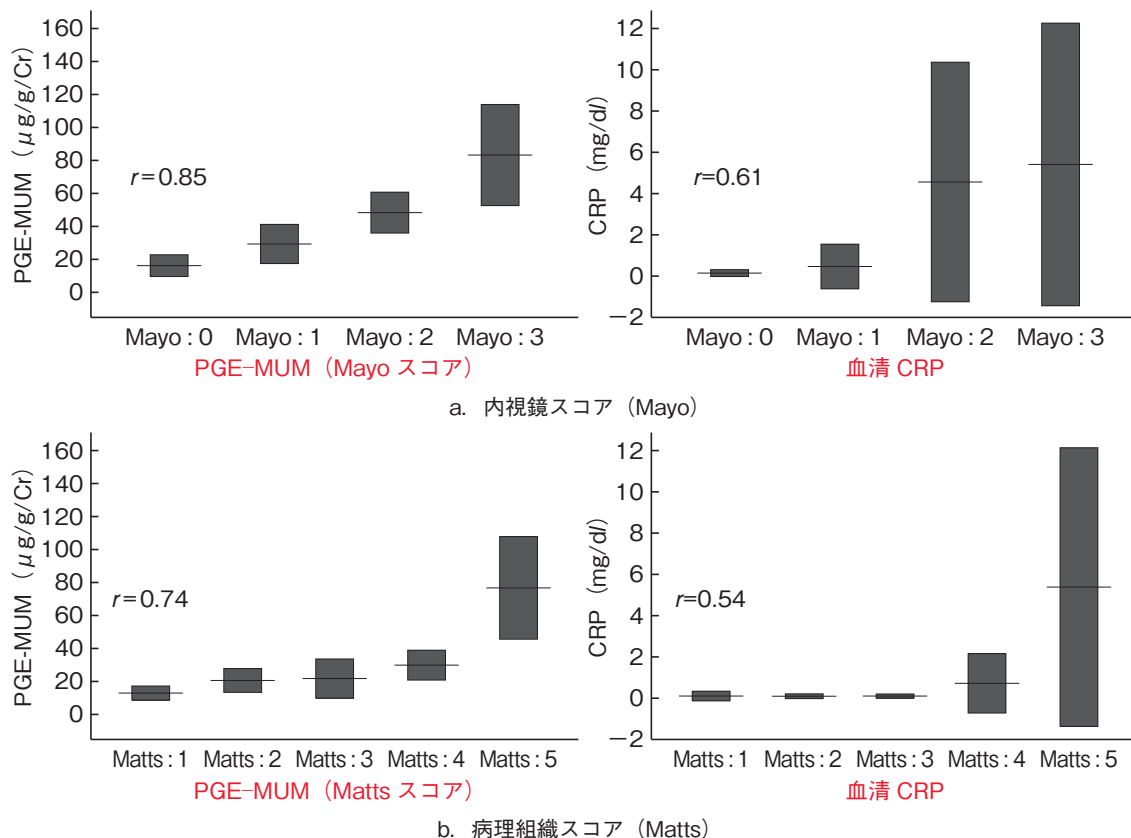


図 12. PGE-MUM による UC 活動度の評価 (文献 72 より改変引用). PGE-MUM は大腸粘膜全体の炎症の活動度を示しており, 大腸内視鏡スコア (a), 大腸粘膜病理スコア (b) ともよく相関しており (r : 相関係数), 血清 CRP よりも特異性, 感度とも良好である. この違いは ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) でも確認された.

活動度を的確に把握して, 炎症を適切に抑制することが, この系での発がんの予防になる. したがって, UC では PGE-MUM を測定して大腸炎を適切にコントロールすることにより, 大腸発がんを予防することができると期待される.

謝 辞

腸内細菌に着目した UC の発症機序, UC マウスモデルの開発と解析は主として, 大草敏史先生 (東京慈恵会医科大学医学部附属柏病院消化器・肝臓内科教授) との共同研究による. 慢性臓器炎-発がん系に関する研究は北里大学医学部病理学単位および北里大学病院・東病院病理部のスタッフ, 大学院生との共同研究による. また, 炎症のバイオマーカー (PGE-MUM) の研究・開発は林祐造先生 (食品保健科学情報交流協議会会長, 元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター センター長), 藤原陸憲先生 (日赤医療センター検査部部長), 大西弘光氏 ([株] ティエフビー [現 (株) 富士レビオ]), Istovan Sarandi 氏 (Hungary Institute of Isotope) との共同研究による.

文 献

1) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath Jr CW : As-

pirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* **325** : 1593-1596, 1991.

- 2) Thun MJ, Henley SJ, Patrono C : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents ; mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Nat Cancer Inst* **94** : 252-266, 2002.
- 3) 岡安 勲 : 慢性臓器炎とその発癌—甲状腺炎を例として. *神奈川医会誌* **22** : 361-362, 1995.
- 4) 岡安 勲, 三富弘之, 三上哲夫ほか : 慢性臓器炎の発症・持続とその発癌機構. *病理と臨* **17** : 245, 1999.
- 5) Shiraishi H, Mikami T, Yoshida T et al : Early genetic instability of both epithelial and stromal cells in esophageal squamous cell carcinomas, contrasted with Barrett's adenocarcinomas. *J Gastroenterol* **41** : 1186-1196, 2006.
- 6) Koshida Y, Koizumi W, Sasabe M et al : Association of *Helicobacter pylori*-dependent gastritis with gastric carcinomas in young Japanese patients ; histopathological comparison of diffuse and intestinal type cancer cases. *Histopathology* **37** : 124-130, 2000.
- 7) Murakami K, Mitomi H, Yamashita K et al : p53, but not c-Ki-ras, mutation and down-regulation of p21^{WAF1/CIP1} and cyclin D1 are associated with

- malignant transformation in gastric hyperplastic polyps. *Am J Clin Pathol* **115** : 224-234, 2001.
- 8) Tanigawa H, Uesugi H, Mitomi H et al : Possible association of active gastritis, featuring accelerated cell turnover and p53 overexpression, with cancer development at anastomoses after gastrojejunostomy ; comparison with gastroduodenostomy. *Am J Clin Pathol* **114** : 354-363, 2000.
 - 9) Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG : Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* **285** : 17-21, 1971.
 - 10) Yanagisawa N, Mikami T, Koike M et al : Enhanced cell kinetics, p53 accumulation and high p21^{WAF1} expression in chronic cholecystitis ; comparison with background mucosa of gallbladder carcinomas. *Histopathology* **36** : 54-61, 2000.
 - 11) Yanagisawa N, Mikami T, Yamashita K et al : Microsatellite instability in chronic cholecystitis is indicative of an early stage in gallbladder carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* **120** : 413-417, 2003.
 - 12) Yanagisawa N, Yamashita K, Kuba T et al : Sporadic TP53 transition mutations in chronic cholecystitis are possibly linked to gallbladder carcinogenesis. *Anticancer Res* **30** : 4443-4450, 2010.
 - 13) Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y et al : Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma : a study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* **76** : 2312-2318, 1995.
 - 14) Okayasu I : The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* **8** : 225-230, 1997.
 - 15) Okayasu I, Osakabe T, Onozawa M et al : p53 and p21^{WAF1} expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Clin Immunol Immunopathol* **88** : 183-191, 1998.
 - 16) Nose F, Ichikawa T, Fujiwara M et al : Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors ; significant correlation with inducible nitric oxide synthase. *Am J Clin Pathol* **117** : 546-551, 2002.
 - 17) Okayasu I : Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence. *Pathol Int* **62** : 368-380, 2012.
 - 18) 梶田 昭 : ウイルヒヨウと「細胞病理学」. 科学の名著II-2 (12), ウイルヒヨウ, p11-43, 朝日出版社, 東京, 1988.
 - 19) Balkwill F, Mantovani A : Inflammation and cancer ; back to Virchow? *Lancet* **357** : 539-545, 2001.
 - 20) Sadlack B, Merz H, Schorle H et al : Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* **75** : 253-261, 1993.
 - 21) Kühn R, Löhler J, Rennick D et al : Interleukin-10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* **75** : 263-274, 1993.
 - 22) Ohkusa T, Okayasu I, Tokoi S et al : Bacterial invasion into the colonic mucosa in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* **8** : 116-118, 1993.
 - 23) Ohkusa T, Sato N, Ogihara T et al : *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 849-853, 2002.
 - 24) Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T et al : Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* **52** : 79-83, 2003.
 - 25) Ohkusa T, Yoshida T, Sato N et al : Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion ; a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *J Med Microbiol* **58** : 535-545, 2009.
 - 26) Yoshida T, Sekine T, Aisaki K et al : CITED2 is activated in ulcerative colitis and induces p53-dependent apoptosis in response to butyric acid. *J Gastroenterol* **46** : 339-349, 2011.
 - 27) Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S et al : Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* **504** : 446-450, 2013.
 - 28) Fujiwara M, Kaneko T, Iwana H et al : Inhibitory effects of *Bifidobacterium longum* on experimental ulcerative colitis induced by synthetic dextran sulfate sodium. *Digestion* **67** : 90-95, 2003.
 - 29) Ohkusa T, Kato K, Terao S et al : Newly developed antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis ; a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* **105** : 1820-1829, 2010.
 - 30) Kato K, Ohkusa T, Terao S et al : Adjunct antibiotic combination therapy for steroid-refractory or-dependent ulcerative colitis ; an open-label multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* **39** : 949-956, 2014.
 - 31) Koido S, Ohkusa T, Kajiura T et al : Long-term alteration of intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis by antibiotic combination therapy. *Plos One* **9** (1) : e86702, 2014.
 - 32) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF : The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis ; a meta-analysis. *Gut* **48** : 526-535, 2001.
 - 33) 岡安 勲, 藤原睦憲, 武村民子ほか : 潰瘍性大腸炎に伴う大腸癌発生. *胃と腸* **28** : 171-179, 1993.
 - 34) Sada M, Igarashi M, Yoshizawa S et al : Dye spraying and magnifying endoscopy of dysplasia and cancer surveillance in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* **47** : 1816-1825, 2004.
 - 35) Riddel RH, Goldman H, Ransohoff DF et al : Dysplasia in inflammatory bowel disease ; standardized classification with provisional clinical

- applications. *Hum Pathol* **14** : 931–968, 1983.
- 36) Arai N, Mitomi H, Ohtani Y et al : Enhanced epithelial cell turnover associated with p53 accumulation and high p21^{WAF1/CIP1} expression in ulcerative colitis. *Mod Pathol* **12** : 604–611, 1999.
 - 37) Mikami T, Yoshida T, Akino F et al : Apoptosis regulation differs between ulcerative colitis-associated and sporadic colonic tumors ; association with survivin and bcl-2. *Am J Clin Pathol* **119** : 723–730, 2003.
 - 38) Yoshida T, Mikami T, Mitomi H et al : Diverse p53 alterations in ulcerative colitis-associated low-grade dysplasia : full-length gene sequencing in microdissected single crypts. *J Pathol* **199** : 166–175, 2003.
 - 39) Yoshida T, Haga S, Numata Y et al : Disruption of the p53–p53R2 DNA repair system in ulcerative colitis contributes to colon tumorigenesis. *Int J Cancer* **118** : 1395–1403, 2006.
 - 40) Yoshida T, Matsumoto N, Mikami T et al : Up-regulation of p16^{INK4A} and Bax in p53 wild/p53-overexpressing crypts in ulcerative colitis-associated tumours. *Br J Cancer* **91** : 1081–1088, 2004.
 - 41) Okayasu I, Hana K, Yoshida T et al : Significant increase of colonic mutated crypts in ulcerative colitis correlatively with duration of illness. *Cancer Res* **62** : 2236–2238, 2002.
 - 42) Okayasu I, Hana K, Tsuruta T et al : Significant increase of colonic mutated crypts correlates with age in sporadic cancer and diverticulosis cases, with higher frequency in the left-than right-side colorectum. *Cancer Sci* **97** : 362–367, 2006.
 - 43) Matsumoto N, Yoshida T, Okayasu I : High epithelial and stromal genetic instability of chromosome 17 in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Cancer Res* **63** : 6153–6161, 2003.
 - 44) Matsumoto N, Yoshida T, Yamashita K et al : Possible alternative carcinogenesis pathway featuring microsatellite instability in colorectal cancer stroma. *Br J Cancer* **89** : 707–712, 2003.
 - 45) Yagishita H, Yoshida T, Ishiguro K et al : Epithelial and stromal genetic instability linked to tumor suppressor genes in ulcerative colitis-associated tumorigenesis. *Scand J Gastroenterol* **43** : 559–566, 2008.
 - 46) Umetsu H, Yoshida T, Araki K et al : Appearance of epithelial and stromal genomic instability in background colorectal mucosa of sporadic colorectal cancer patients ; relation to age and gender. *J Gastroenterol* **44** : 1036–1045, 2009.
 - 47) O’Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA et al : Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* **32** : 280–284, 2002.
 - 48) Risques RA, Lai LA, Brentnall TA et al : Ulcerative colitis is a disease of accelerated colon aging ; evidence from telomere attrition and DNA damage. *Gastroenterology* **135** : 410–418, 2008.
 - 49) Shiraiishi H, Mikami T, Aida J et al : Telomere shortening in Barrett’s mucosa and esophageal adenocarcinoma and its association with loss of heterozygosity. *Scand J Gastroenterol* **44** : 538–544, 2009.
 - 50) Mitsunashi J, Mikami T, Saigenji K et al : Significant correlation of morphological remodeling in ulcerative colitis with disease duration and between elevated p53 and p21 expression in rectal mucosa and neoplastic development. *Pathol Int* **55** : 113–121, 2005.
 - 51) Okayasu I, Yoshida T, Mikami T et al : Mucosal remodeling in long-standing ulcerative colitis with colorectal neoplasia ; significant alterations of NCAM+ or SMA+ subepithelial myofibroblasts and interstitial cells. *Pathol Int* **59** : 701–711, 2009.
 - 52) Araki K, Mikami T, Yoshida T et al : High expression of HSP47 in ulcerative colitis-associated carcinomas ; proteomic approach. *Br J Cancer* **101** : 492–497, 2009.
 - 53) Okayasu I, Mikami T, Yoshida T et al : Cytoglobin expression of rectal subepithelial myofibroblasts ; significant alterations of cytoglobin+ stromal cells in long-standing ulcerative colitis. *Histol Histopathol* **26** : 679–688, 2011.
 - 54) Okayasu I, Hana K, Nemoto N et al : Vitamin A inhibits development of dextran sulfate sodium-induced colitis and colon cancer in a mouse model. *Biomed Res Int*, 2016, in press.
 - 55) Samuel S, Walsh R, Webb J et al : Characterization of putative stem cells in isolate human colonic crypt epithelial cells and their interaction with myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* **296** : C296–C305, 2009.
 - 56) Yeung TM, Chia LA, Kosinski CM et al : Regulation of self-renewal and differentiation by the intestinal stem cell niche. *Cell Mol Life Sci* **68** : 2513–2523, 2011.
 - 57) Shaker A, Swietlicki EA, Wang L et al : Epimorphin deletion protects mice from inflammation-induced colon carcinogenesis and alters stem cell niche myofibroblast secretion. *J Clin Invest* **120** : 2081–2093, 2010.
 - 58) Okayasu I, Yoshida T, Mikami T et al : Mucosal remodeling and alteration of stromal microenvironment in ulcerative colitis as related to colorectal tumorigenesis. *Ulcerative Colitis : Epidemiology, Pathogenesis and Complications*, ed by O’Connor MB, p241–256, InTech, Rijeka, 2011.
 - 59) Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M et al : A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* **98** : 694–702, 1990.
 - 60) Okayasu I, Yamada M, Mikami T et al : Dysplasia and carcinoma development in a repeated dex-

- tran sulfate sodium-induced colitis model. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 1078–1083, 2002.
- 61) Okayasu I, Ohkusa T, Kajiura K et al : Promotion of colorectal neoplasia in experimental murine ulcerative colitis. *Gut* **39** : 87–92, 1996.
 - 62) Mitamura T, Sakamoto S, Sassa S et al : The more an ulcerative colitis is repeated, the more the risk of colorectal carcinogenesis is increased in mice. *Anticancer Res* **22** : 3955–3961, 2002.
 - 63) Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T et al : Genetic instability on chromosome 17 in the epithelium of non-polypoid colorectal carcinomas compared to polypoid lesions. *Cancer Sci* **97** : 1335–1342, 2006.
 - 64) Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T et al : Tumor budding is predictive of lymphatic involvement and lymph node metastases in submucosal invasive colorectal adenocarcinomas and in non-polypoid compared with polypoid growths. *Scand J Gastroenterol* **44** : 605–614, 2009.
 - 65) Beaugerie J, Itzkowitz SH : Cancers complicating in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* **372** : 1441–1452, 2015.
 - 66) Kobayashi Y, Inoue T : Principles of data mining in toxicogenomics. *Toxicogenomics : A Powerful Tool for Toxicity Assessment*, ed by Sahu S, John Wiley & Sons, Chichester, p57–84, 2008.
 - 67) Mikami T, Yoshida T, Numata Y et al : Invasive behavior of ulcerative colitis-associated carcinoma is related to reduced expression of CD44 extracellular domain ; comparison with sporadic colon carcinoma. *Diagn Pathol* : doi. 10.1186/1746-1596-6-30, 2011.
 - 68) Tarao K, Rino Y, Ohkawa S et al : Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* **86** : 589–595, 1999.
 - 69) Osada T, Ohkusa T, Okayasu I et al : Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* **23** (Suppl 2) : S262–S267, 2008.
 - 70) Inagawa T, Imaki E, Masuda H et al : Simplified immunoassays of prostaglandin E main metabolite in human urine. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* **11** : 191–196, 1983.
 - 71) Okayasu I, Ohnishi H, Sarandi I et al : Significant increase of prostaglandin E-major urinary metabolite in male smokers ; a screening study of age and gender differences using a simple radioimmunoassay. *J Clin Lab Anal* **28** : 32–41, 2014.
 - 72) Fujiwara M, Okayasu I, Oritsu M et al : Significant increase in prostaglandin E-main urinary metabolite by laxative administration ; comparison with ulcerative colitis. *Digestion* **61** : 201–206, 2000.
 - 73) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* **20** : 1208–1216, 2014.
 - 74) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T et al : Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for inflammation in ulcerative colitis ; prostaglandins revisited. *Digestion* **93** : 32–39, 2016.

Proposal of organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence, its confirmation and prevention ; ulcerative colitis as a typical model

Isao Okayasu

Kiryu University, President
Kitasato University, Professor emeritus

Summary

We have proposed organ-specific chronic inflammation-remodeling-carcinoma sequence in various organs, including esophagus, stomach, colon, liver, gallbladder, lung, thyroid and uterine cervix. As a typical example, ulcerative colitis (UC) -mucosal remodeling-colon cancer sequence was demonstrated. Pathogenesis of UC and mechanism of colon cancer development in long-standing UC cases were summarized, mainly referring our research results.

The following mechanism was proposed as pathogenesis of UC. Intestinal commensal bacteria including *Fusobacterium varium* (*F. varium*) invades into colonic epithelia via toll-like receptors. Epithelia involved by bacteria produce inflammatory cytokines, including IL-8 with which polymorph neutrophilic leukocytes infiltrate through chemotactic action and finally make cryptitis and crypt abscess. Highly concentrated butyrate produced by *F. varium* induces epithelial cell apoptosis and makes mucosal erosion.

Thus, destruction and regeneration of colonic mucosa repeated or continued by inflammation and activated cytokines induce mucosal remodeling, including decrease and deformation of crypts and interstitial fibrosis. Further, subepithelial myofibroblasts surrounding crypts which correspond to colonic stellate cells and protect mucosal stem cells as niche, also decrease correlating to the duration of UC. Through epithelial DNA damage due to inflammatory oxidative stress, genomic instability and mutation, including tumor suppressor gene *p53* accumulate. Epithelia finally transform to dysplasia and carcinoma via critical gene mutation. Thus, organ-specific chronic inflammation-remodeling-carcinoma sequence corresponds to stochastic pathway to carcinogenesis, different from adenoma-carcinoma sequence or *de novo* carcinogenesis.

Further, we developed prostaglandin E-major urinary metabolite assay system using urine as a more reliable and sensitive inflammation biomarker for colitis activity than serum CRP now in use. Using this novel noninvasive laboratory test, UC activity of whole colon can be accurately detected. Accordingly, using this monitoring system of colitis, we will be able to control UC appropriately. As a result, development of colon cancer in long-standing UC cases should be prevented.

Key words : organ-specific chronic inflammation, remodeling, carcinogenesis, ulcerative colitis, colon cancer, subepithelial myofibroblast, stem cell niche, PGE-MUM

成人病は胎生期から始まる

西村 宏子 米国テネシー大学医学部生理学教室名誉教授
新潟医療福祉大学特任教授

要旨：体力や気力、臓器機能の衰えにつながる加齢・老化を促進する要因としては、①遺伝的素質、②環境と生活習慣、③胎生期の環境と“プログラミング”が考えられる。胎生期に胎児が低栄養、低酸素など異常な胎内環境にさらされると、腎や心血管系の発育が遅延し成長が遅れ、胎児はその環境に適応・適合して代謝・内分泌・生理機能などを異常にプログラムする。成人病胎児期発症説（developmental origins of health and disease：DOHaD）とも呼ばれる。近年、先進国で低出生時体重（LBW）児が増加しており、日本では出産の約10%を占める。高齢出産や女性のやせ型志向に伴う骨盤、胎盤の発育不全、妊娠中の栄養不足などの要因が考えられている。子宮内の環境の変化は、胎児のDNA配列やgenetic codeをかえることはないが、DNAメチル化やヒストンの修飾などepigeneticの変化を起こし遺伝子発現や安定性に影響する。われわれは日本ウズラの受精卵に栄養障害を起こし腎のプログラミングを検討した。卵白（8～10%）除去したウズラの受精卵はエンブリオの発育が遅れ、孵化率が低下し、出生時体重が低かった。腎表層のnephrogenesisは活発であったが、糸球体のアポプトーシスと血漿グルココルチコイドが孵化前後で上昇し、新しいネフロン形成の終了は対照群と等しかったため成熟後の糸球体数が低下した。この結果は、新潟大学医歯学総合病院小児科の腎グループが小児腎生検により、巣状腎硬化症とLBWの相関を示したことと一致する。LBWを疾患の危険因子の一つと考え今後の疫学的調査の推計をすすめる、正しい栄養指導や保健指導、社会的なサポートを考えることが大切である。

Key words：低出生体重児，巣状糸球体硬化症，IUGR，フィータルプログラミング，成人病胎児期発症説，トリ受精卵モデル，エピジェネティクス，腎糸球体数減少，メサングウム，プラスマコルチゾール

I. はじめに—成人病と生活習慣病

成人病の概念は、昭和30（1955～）年代に“主として、脳卒中、癌、心臓病などの40～60歳くらいの働き盛りに多く、しかも全死因の中でも上位を占め、加齢とともに罹患の危険が大きくなる疾病”として、行政的視点から提唱された。日本人の死亡率で上位を占めるようになった癌、脳卒中、心臓病は“三大成人病”とされ、集団検診による早期発見、早期治療の体制が整えられた¹⁾。近年になって成人病の罹患に長年の生活習慣が大きく影響していることが判明し、メタボリックシンドロームを有する中高年層の心血管病による死亡率は、対照群に比較し40～60%増加していることが報告された²⁾。さらに、生活習慣の激変

により、いまだ成人していない子どもも糖尿病を発症する例が増えてきたため、成人病という従来の呼称を見直す必要が生じた。1997年ころから、成人病の多くについて“加齢すれば必ず罹患しやすくなるのではなく、生活習慣の改善によって予防しうる”という認識を人々の間に醸成することを目的とし、成人病を生活習慣病へと置き換える動きが起こり始めた¹⁾。成人病は加齢による疾病の区分、生活習慣病は生活習慣による疾病の区分であり、両者間で重複する疾病も多いが、あくまで別個の概念である。

通常、加齢・老化は体力や気力の全般的な衰え、外見などを形容して使われることが多いが、老化は臓器別に、また機能系統ごとに起こる。体力、臓器、機能の衰えにつながる加齢・老化を促進する要因としては、①遺伝的素質、②環境と生活習慣、③胎生期の環境と“プログラミング”が考えられる。本稿では第三のプログラミングによる要因を実験と臨床の方面から考え

連絡先：西村 宏子 nishimura.uthsc@gmail.com

低出生児 (%) [2,500g >]

年次	出生率 (%)
1980	5.18
1985	5.46
1990	6.33
1995	7.51
2000	8.64
2001	8.79
2002	9.04
2003	9.11
2004	9.44
2005	9.53
2006	9.57
2007	9.65
2008	9.58
2009	9.6
2010	9.62
2011	9.55
2012	9.57
2013	9.58

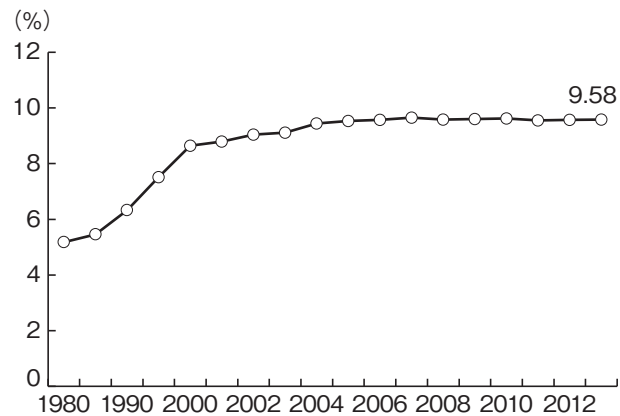


図1. 日本における低出生体重児の出生率年次推移 (厚生労働省：人口動態統計より引用)^{4,5)}

てみたい。また胎児のプログラミングを引き起こす要因は多数あるが、本稿では胎生期の栄養障害に注目する。

Ⅱ. 低出生体重, フィータルプログラミングと成人病胎児期発症説

近年、先進国における低出生体重児 (LBW: 2,500g未満) の発生頻度が上昇している。LBW率はその年の出生数 (live birth) に対するLBW児の割合を示す。平均出生体重も1975年ころより増加が減少に転じ、3,200g (1980年) から3,000g (2010年) に低下している³⁾。出生体重は主として妊娠期間と子宮内の胎児の成長速度により決定され、妊娠期間の短縮を早産 (premature birth)、後者は子宮内胎児初育不全 (intrauterine growth restriction: IUGR) と定義されている³⁾。日本では1980~2009年の間に早産が4.2%から5.7%に増加し、LBWは5.2% (1980年) が9.6% (2008年) に増加した^{4,5)} (図1)。その後はほぼ同じ割合を維持している。早産がLBWの大きな要因と考えられる⁶⁾。現在の疫学的研究では早産とIUGRを混合しているデータも多い。低出生体重に影響する因子として①遺伝的なもの (人種、両親の体格など)、②妊娠経過に伴う要因 (栄養不足、喫煙、飲酒、薬物、ストレス、懐妊数など)、③胎児の問題 (栄養、ホルモン分泌、胎児数など) および④社会的要因 (政治、社会経済、また親の経済や職業など) が考えられる⁷⁾。とくに、妊娠後半期に妊婦の適切な体重増加がないことが、低出生体重児が生まれる危険因子となっている⁸⁾。また日本で低出生体重児が増加し

ている原因として、高齢出産 (とくに初産) [図2] の増加がある。母親また医療関係者が、妊婦の体重増加とそれに伴う肥満、高血圧、糖尿病などの合併症を予防するため、妊婦のダイエットを奨励し、時にいきすぎになることにより胎児の栄養不足が起こることも原因としてあげられている⁷⁾。さらに、若い女性のやせ型嗜好が骨格や筋肉の発育不足、将来の胎盤形成不備の原因につながっている可能性がある。実際に最近10年間に、小学校 (高学年)、中学校、高校女生徒の急激な体重減少がみられている (図3)。また、すべての女性の年齢層でBMI (body mass index) が18.5 kg/m²以下になる割合の増加が認められた⁹⁾。それに相関して、学校内の特別支援学校に通う児童生徒数が増加している。また従来、成人病、老年病である巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) が小児に増加する傾向にある⁴⁾。低出生体重児とそれに付随する問題は、個人や家庭のみだけでなく、教育、医療、福祉を含め社会的に重要な問題を提起する。

英国のBakerら^{10,11)}は、虚血性心疾患 (心筋梗塞など) による死亡率は出生時体重の低い人ほど高いことを報告し、この説はその後、疫学的、実験的に証明された^{12~14)}。プログラミングによる加齢、疾病は、いわゆる成人病胎児期発症説 (fetal origins of adult disease または developmental origins of health and disease: DOHaD) と称され、成人病/生活習慣病の重要な要因となると考えられている。

“プログラミング”とは、胎児の環境や胎生期のできごとに反応して、胎児の組織の形質や機能が永久的

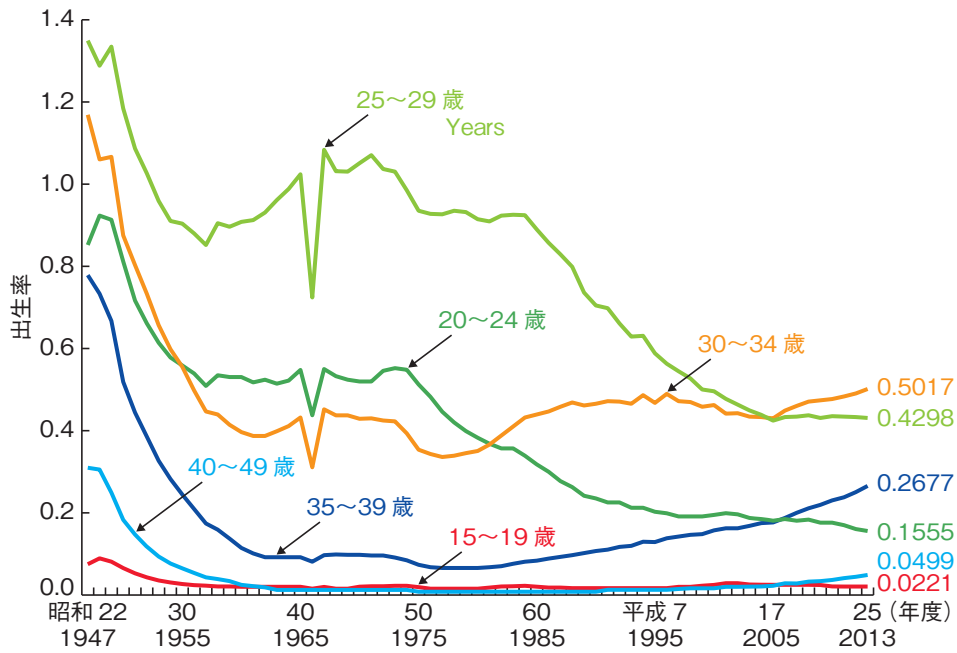


図2. 出産年齢と出生率の年次推移 (厚生労働省: 人口動態統計より引用)
20~30歳の母親からの出生率が年次とともに減少し、30~40歳の出産が増加している。

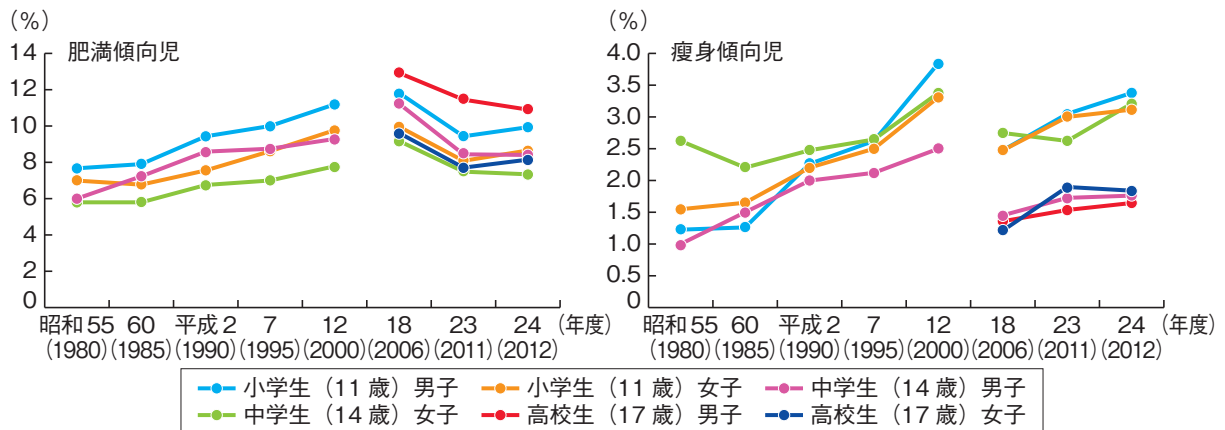


図3. 小学校高学年生、中学生と高校生におけるやせ型傾向児と肥満傾向児の年次推移
最近肥満傾向児は減少傾向を示すが、やせ型傾向児は増加を続ける。2006年に集計法がかわったためラインは断続している (文部科学省: 学校保健統計調査, 2013より引用)⁶²⁾。

に変化し、成長後に疾患に対する感受性がかわることである。胎生期に低栄養、低酸素など異常な胎内環境にさらされると、腎や心血管系の発育が遅延し胎児は成長が遅れ、胎児はその環境に適応・適合して代謝・内分泌・生理機能などを異常にプログラムする。たとえば、代謝活性を上げるホルモンの分泌亢進やエネルギー節約体質などである^{14~16)}。これらの対応 (adaptive changes) は一時的には効果があるが、成長後、高血圧、インスリン抵抗性 (2型糖尿病) やそのほかの心・循環器系疾患の発生率が高くなる^{17~20)}。さらに胎生期発育障害の反動で生後“catch-up growth”が起きると、インスリン抵抗性やhyperleptinemiaなどを起こしやすい^{21, 22)}。これに遺伝的素質が加わって

遺伝子環境の変化につながり、疾患になる感受性が増加すると考えられる²³⁾ (図4)。また子宮内の発育がわるく出生時体重の低い小児は、種々の腎疾患にかかりやすく、腎不全や腎硬化症になりやすいと推測されている¹²⁾。実際に長期間にわたる経過観察でLBWやIUGRがendo-stage renal diseaseにいたる率が高いことも報告されている²⁴⁾。低出生体重の既往歴をもつ妊婦は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症になる率が高い²⁵⁾。

プログラミングの成因には、遺伝子配列の変化というより、遺伝子から情報が発現していく過程や遺伝子環境の変化が大切である (後述)。遺伝子環境の変化は時に次世代に継承される²⁶⁾。プログラミングによ

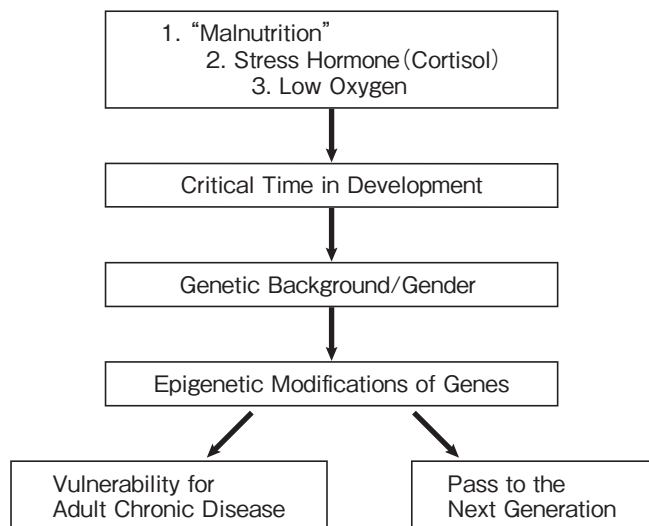


図4. フィータルプログラミングの機序を示す模式図 (文献 23 および courtesy of Dr. KL Thornburg, 許諾引用)

る phenotype (形質) の変化は臓器、組織、細胞、遺伝子レベルで多数報告されている^{15, 25}。腎では糸球体数の減少とそれに伴う機能の変化 (GFR, RBF)、糸球体の肥大、硬化などが主である。また異常環境にさらされる時期が大切である²⁷。

Ⅲ. 動物モデルを用いた“プログラミング”による血圧と腎の病変

1. ラット、マウスモデル

前述した成人病胎児期発症説 (DOHaD) は種々の動物モデルとくにラット、マウス、ヒツジなどを用い実証されている。多数の研究があるので、胎児期の栄養障害によりプログラミングを起こした二、三の研究のみ紹介する。詳細は以下の総説を参照されたい^{12, 15, 25, 28}。ラットモデルでは母親の餌の蛋白摂取量を下げると、出生体重が低くなり腎糸球体数が減少して (~25% 低下)、成熟後血圧が上昇する^{19, 29}。腎の発育に大切なレニン-アンギオテンシンの活性が低下し、腎の発育障害が起こることが原因と考えられている^{17, 29}。この現象はオスで顕著であり、メスでは腎糸球体数減少、レニン-アンギオテンシンの活性低下、血圧上昇のいずれも起きない³⁰。ただし、雌雄差、レニン-アンギオテンシンの活性、血圧は研究報告により多少異なる^{25, 27, 31}。さらに蛋白量低下の程度や栄養障害の起きた時期 (gestational period) が大切である。また出生後も出生直後か乳児期かによる相違もある¹⁵。臓器形成や成熟が起こる時期は臓器により異なるので、栄養障害の起きた時期により、臓器特異性が出る。たとえば腎の成熟は主として妊娠後期に起きるため妊娠後半期~末期に起きた栄養低下が腎のプログラミングに関与する。さらに母親の低蛋白摂取で

off spring の血圧上昇がプログラムされるが、出生後食塩制限をするか、angiotensin converting enzyme を投与することにより阻止された³²。

また、動物の種によっても差があり、ヒツジでは妊娠早期の蛋白量摂取量低下も胎内発育に影響した²⁷。IUGR の発生に胎盤の血流は大切で、ラットで子宮動脈を結紮すると off spring の糸球体数が減少し、成長後、とくにオスで血圧が上昇する³³。ヒトでも、比較的小さい (栄養状態もよくない) 母親から生まれた子どもは、胎盤の面積が小さいほど後に高血圧になる割合が高い²³ (図5)。一方、体格のよい母親から生まれた子どもは胎盤の面積と高血圧になる率と相関はなかった。これらのプログラミングには交感神経系やレニン-アンギオテンシンの関与があり^{25, 29}、IUGR ラットで腎交感神経を切除した群では血圧上昇が阻止された³⁴。また、胎児が過剰のグルココルチコイドにさらされることがプログラミングの引き金になると考えられている^{25, 26}。プログラミングの要因やメカニズムについては後述する。

2. トリモデル

われわれは、fetal programming の機序の解明にウズラ受精卵をモデルとして用いた。まずトリ腎の機構を簡単に説明する。

a. 鳥類の腎

地上に住む脊椎動物にとって体液の維持は死活問題であり、腎が主要な役割を果たしているが、高浸透圧の尿を産生し水分を保持できるのは鳥類と哺乳類のみである³⁵。トリの腎は、Henle のループのない爬虫類型ネフロン (腎表層に多い) とループをもつ哺乳類型ネフロン (深層部に多い) で構成されている。両者の割合は種により異なるが、通常、哺乳類型ネフロンは総ネフロン数の 15~30% 程度である³⁶。哺乳類の腎と異なり、皮質と髄質の境界は明瞭ではない。トリの哺乳類型ネフロンでは近位尿細管が急速に細くなって Henle の下行脚に移行し、ループの先端近くで太い脚になり、ヘアピン上に折れ返って上行する (図6)。したがって Henle のループは太い脚で構成されており、哺乳類型ネフロンは Henle の係蹄の細い上行脚を欠く。上行脚は表面近くで再び折れ返り、遠位尿細管、集合尿細管を経て数本がまとまって集合管を形成する。したがって、トリの腎は皮質と髄質外線帯はあるが内線帯を欠く。髄質部の集合管は Henle の係蹄と平行して髄質錐体の先端に向かって走り、したがってトリの腎は対向流増幅器 (counter-current multiplier) を作動できる構築をもっている³⁵。われわれは³⁷、Henle の上行脚と下行脚の上皮細胞では

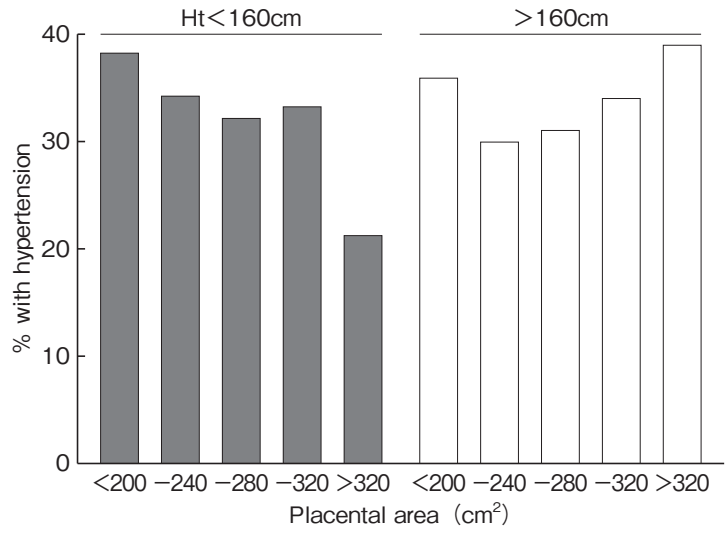


図5. 体格のわるい（比較的貧困層）の母親から生まれた子どもと体格のよい母親から生まれた子どもの高血圧になる率の比較（文献23より許諾引用）
 体格のわるい母親の子どもは胎盤の面積が小さいほど子どもが高血圧になりやすいが、体格のよい母親では、胎盤の面積と生まれた児が高血圧になる割合の間に因果関係はなかった²³⁾。

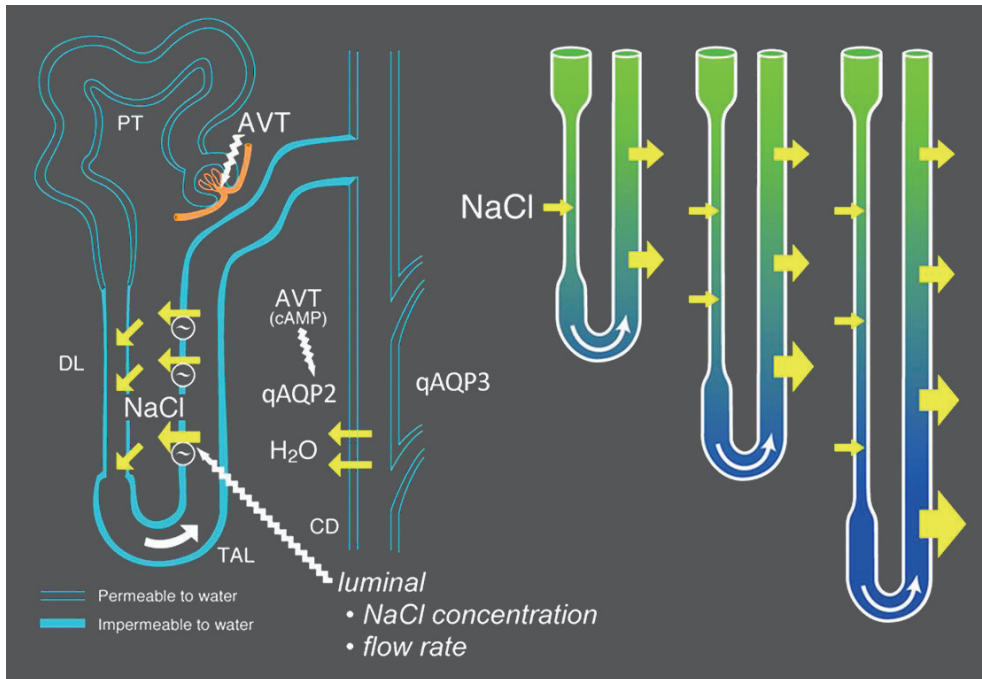


図6. 日本ウズラの哺乳類型ネフロンをモデルとしたトリ腎の水とNaClの輸送とcounter currentによる尿の濃縮機構（文献41より引用）
 説明は本文参照。AVT：アルギニンバゾトシン；鳥類の下垂体後葉ホルモン，AQP：アクアポリン。

イオン透過性など膜の性質は異なり、NaClの拡散（下行脚）と能動輸送（上行脚）の組み合わせでNaClのリサイクリングが起こることを提唱した^{37,38)}。これにより下行脚管腔内液の浸透圧は上昇し、逆に上行脚では希釈が起こる。このような単一効果（signal effect）が対向流により増幅され、腎髄質錐体の縦軸に沿って浸透圧勾配ができると考えられる^{37,39)}（図

3）。集合管細胞のepithelial cellにアクアポリン2（AQP2）とAQP3が存在し、尿管内から間質に水の輸送を行う^{40,41)}。したがって尿が集合管を通過する際、水が間質に移動し、尿の濃縮が起こる⁴⁰⁾。

哺乳類型ネフロンは髄質錐体の縦軸に沿って階段状に折れ曲がる（図6）。さらに全体に鳥類の腎髄質は短く、髄質と髄質先端部の間の浸透圧勾配や尿の濃縮

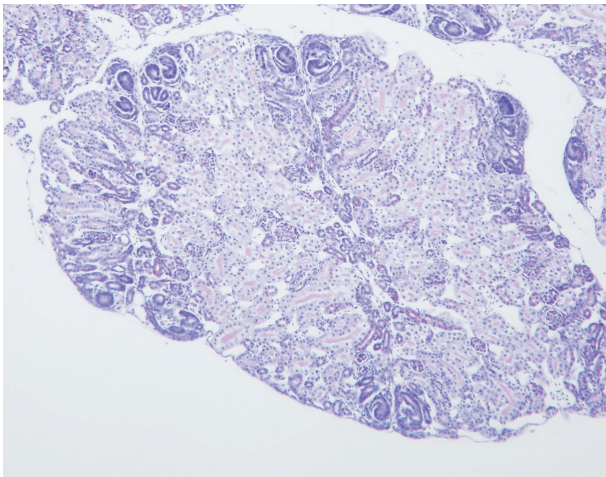


図7. 発育途上, embryonic day 15 (E15, 通常E17で孵化)の日本ウズラ腎
nephrogenic zoneは表層にあり, 未分化の細胞や構築を含む (PAS染色).

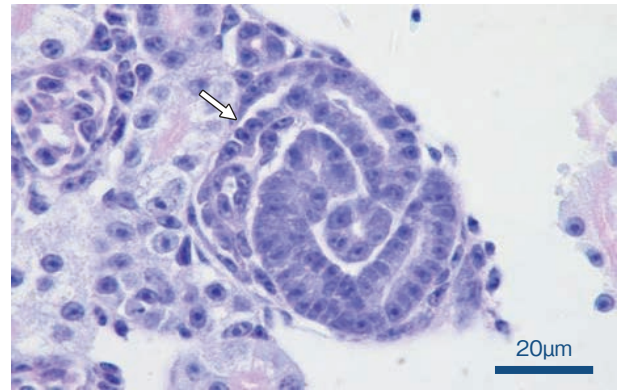


図8. 発育中の糸球体 S-shaped body
ポドサイト (矢印), 尿管を含む (PAS染色).

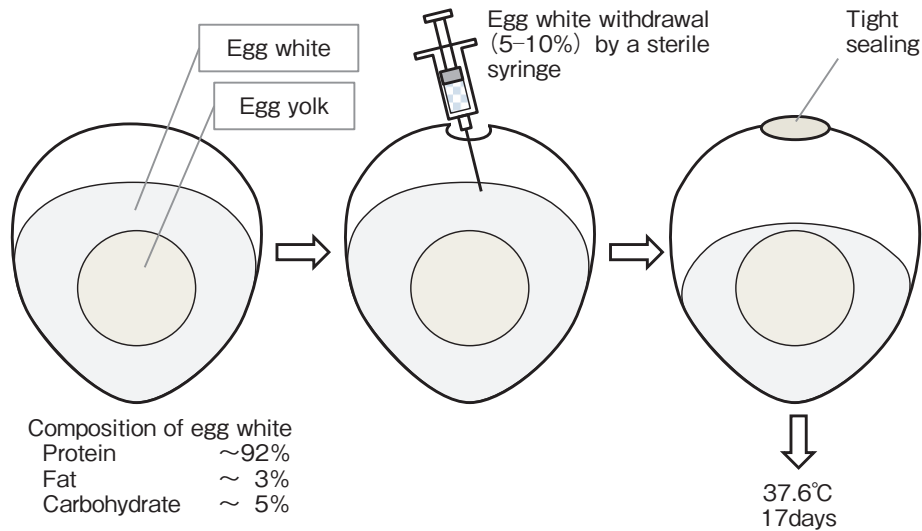


図9. 5~10%の卵白を無菌的に受精卵から除去した

も哺乳類に比較して一般に低い。鳥類の腎の浸透圧勾配は主としてNaClで構成される。尿素の利用はなく、尿素の輸送機構もない。トリの窒素代謝の最終産物は尿酸であり、尿酸はほとんど水に溶解しないので浸透圧勾配形成に貢献しない。興味あることに、後者は構造、機能とも生後間もないラットの腎ネフロンに類似する⁴²⁾。生後間もないラットの腎は尿素の輸送機構がなく、尿の濃縮力も低い。生後2週間で太い上行脚の下部に特異的なClチャンネルをもつ細い上行脚が出現する⁴²⁾。鳥類の後腎はラットと同様に生後も約2~3週間、ネフロンの発生・成熟を続ける。腎の表面に未分化の細胞群を含むいわゆる nephrogenic (condensate) zone (図7)が存在し、腎尿管原基やS-shaped bodyがみられる(図8)⁴³⁾。トリ腎と幼若ラット腎の類似性は、腎の形態と機能の系統発生上非常に興味あることであり、トリ腎のモデルは哺乳類腎の

解析に役立つ。

b. 鳥モデルを用いたプログラミングの検討

“perinatal”における環境の異常に起因するプログラムのフェノタイプは数多く報告されているが、共通点の一つとして成熟後の腎糸球体数が正常より少ないことが認められている。われわれは、日本ウズラの卵から卵白の一部を除去することにより(図9)胎生期の栄養障害を起こし、生体、臓器、および細胞レベルの腎障害ならびにその機序を解析した。トリのエンブリオは哺乳類と異なり、母体の栄養状態やホルモンの影響を受けずに実験することが可能であり、温度や湿度などの環境の調節が容易であるという利点がある。上述したように、トリの腎は幼若なラットの腎と形態、機能とも似ている点からも、モデルとして妥当である。

主として下記の5つの所見が得られた⁴⁴⁾。第1に、あらかじめ卵白(92%がカゼインなどの蛋白質)の8



E15
 CT: 6.06 ± 0.13 ($n=10$)
 EwW: 4.32 ± 0.42 ($n=8$)

E10
 CT: 1.76 ± 0.03 ($n=10$)
 EwW: 1.42 ± 0.05 ($n=10$)

図 10. 対照群 (左) と 5~10% の卵白を除去した群 (右) のエンブリオの比較 (E15)

卵白を除去した群のエンブリオは E10, E15 とも有意に小さい。

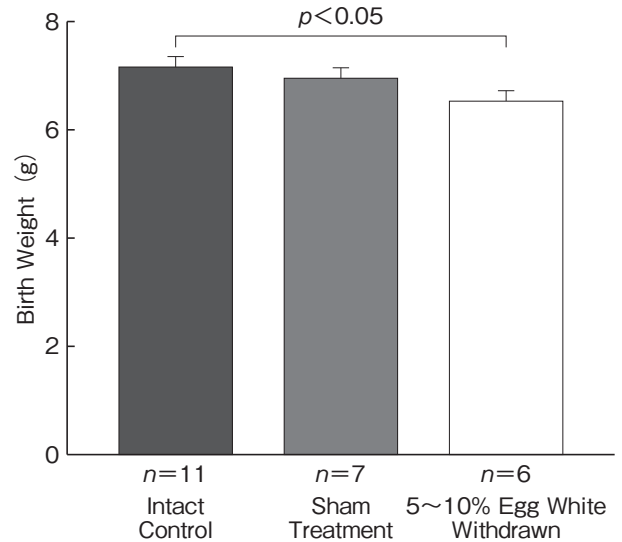


図 11. 対照群：穿刺したが卵白除去はしなかった群と、5~10% の卵白を除去した群から産れたヒナの出生体重の比較 (文献 45 より引用)
 卵白除去群は有意に低い。

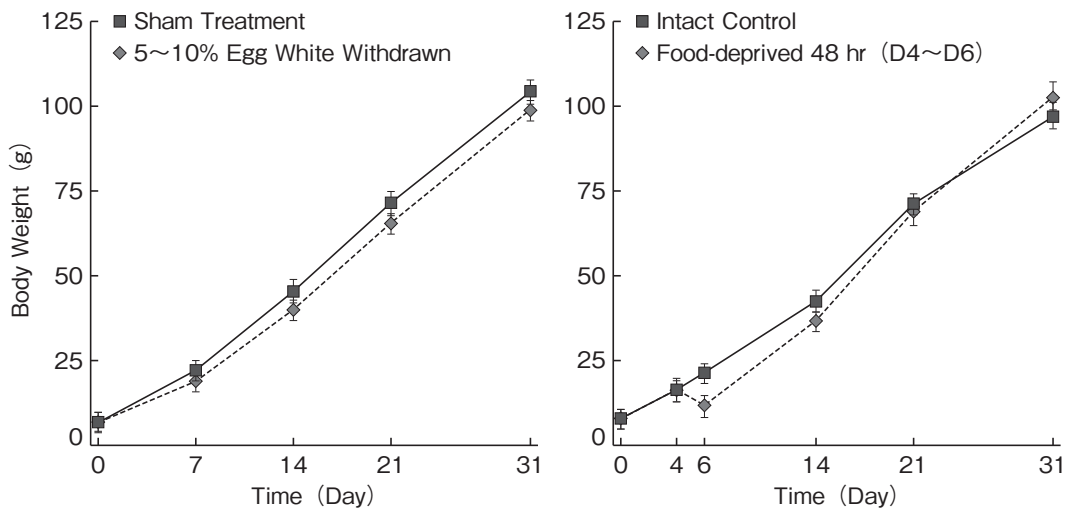
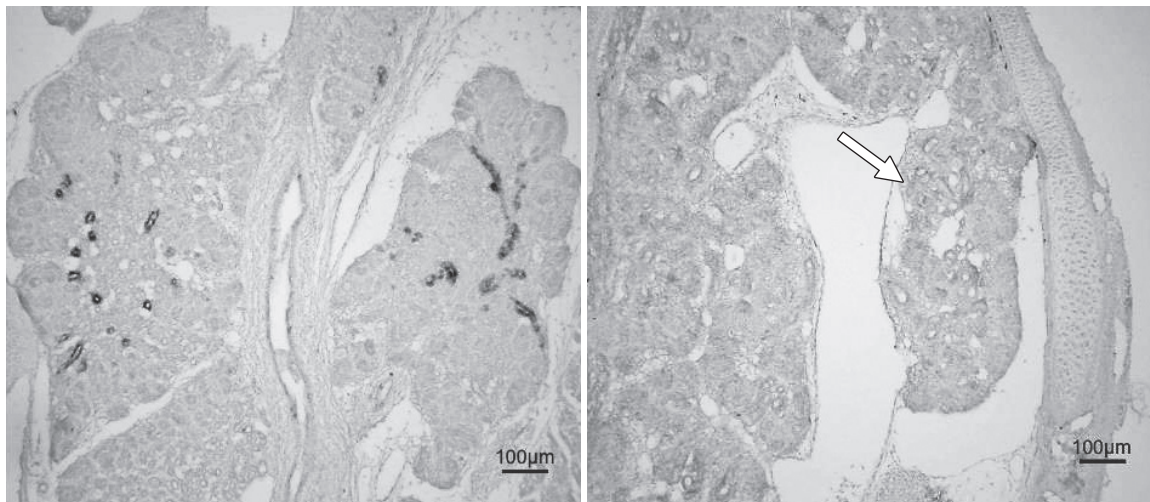


図 12. 図 11 の 3 群と生後 4~6 日に絶食した群の成長度 (文献 45 より引用)
 絶食群で (飲水は自由), 絶食中に体重が低下した以外は成長度に差はなかった。

~10% を除去した受精卵ではエンブリオが小さく (図 10), 孵化率も低く腎の発育が遅れた. 第 2 に, 出生体重は低く (図 11), 腎と腎糸球体はやや小さかったが腎表面の condensate zone は大きく, 栄養障害により発育が遅れたが, nephrogenesis は活発であることを示唆した. 体重は生後 21 日までに追いついた (図 12). 中腎の残存も長かった (図 13)⁴⁵. 第 3 に, 成熟後の腎糸球体数が低く (図 14), 体液の保持のバランスもよくなかった (図 15). さらに Tunel 法で

測定した apoptosis index が孵化前後で上昇していた. 栄養不足の卵のネフロン形成は盛んであったが apoptosis も多く, biological clock は同じ時期に新しいネフロン形成をとめるので, 成熟後の糸球体数は少なくなったと考える. 第 4 に, 胎生期に栄養不足であったウズラでは, 腎糸球体ではメサングウムに異常物質 (PAM および laminin-positive) が溜まり vacuole が認められた (図 16). 糸球体の capillary loop が融合し, ヒトの巣状硬化症にみられる giant loop も存在し



a. Sham Control (Embryonic Day 10) b. 5~10% Egg White Withdrawn (Embryonic Day 10)

図 13. 対照群 (a) と 5~10% の卵白を除去した群 (b) の腎発育度の比較 (文献 45 より引用)
 対照群では集合管にアクアポリン 2 の発現 (*in situ hybridization*) がみられるが、卵白除去群では発現しておらず、中腎 (矢印) が残存している。腎の発育が遅れていることを示す。

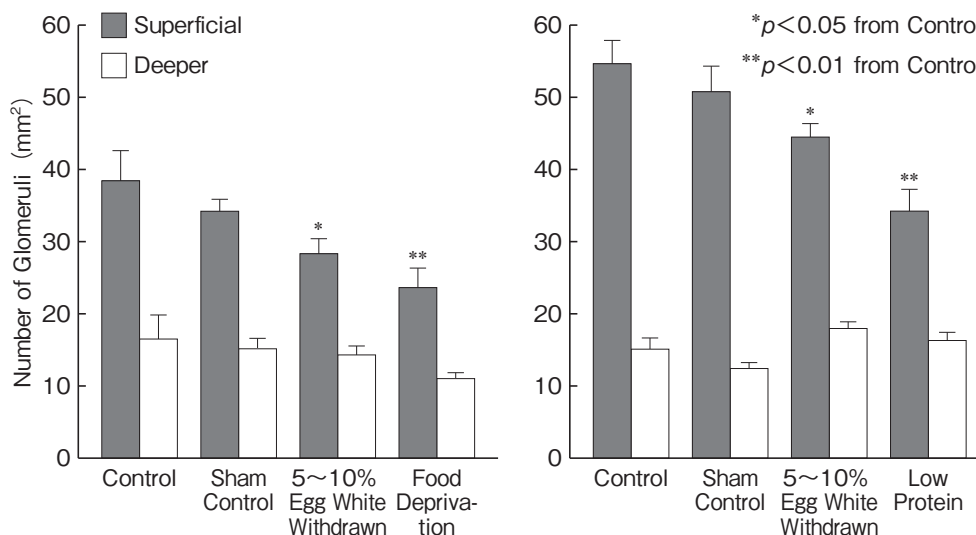


図 14. 対照群：穿刺したが卵白除去はしなかった群と、一部の卵白を除去した群、および生後 4~6 日に絶食した群の成長後の糸球体数の比較 ($n=4\sim6$) [左図は文献 45, 右図は文献 63 より引用]

卵白を除去した群と絶食した群で糸球体数は有意に低かった。

た。年齢とともに糸球体の代償性肥大が起きた。全体に糸球体のポドサイトは減少の傾向を示したが、足突起の slit diagram や細胞間物質の N-カドヘリン および ポドシンは対照群と同様に認められた。第 5 に、プラスマグルココルチコイドも一部卵白除去群で高かった。このように哺乳類以外の動物でも、エンブリオの環境の変化が出生体重と成長後の形質をプログラミングすることは、この現象が系統発生上古いことを示唆する^{45,46)}。

3. フィータル プログラミング のメカニズム

プログラミングによる主要な現象は、構築の変化と

epigenetic の変化に起因する gene expression などの変化である。心血管系構築の変化は腎糸球体数の減少、心筋細胞数の低下、血管壁に含まれるエラスチンの低下 (その結果、血管壁が脆弱になる) などを含む^{15,23)}。子宮内の環境の変化は、発生途上の胎児の DNA sequence や genetic code をかえることはないが、DNA methylation の数やヒストンの修飾を変化させゲノムの安定性、活性、gene expression (RNA), imprinting などに影響を及ぼす^{14,23,47,48)}。DNA メチル化は、遺伝子発現の調節や安定性の維持などの生理的な意義をもつ。どのような遺伝子の epigenetic の変化が大切かは種々の報告があるが、決定的な遺伝子は同定さ

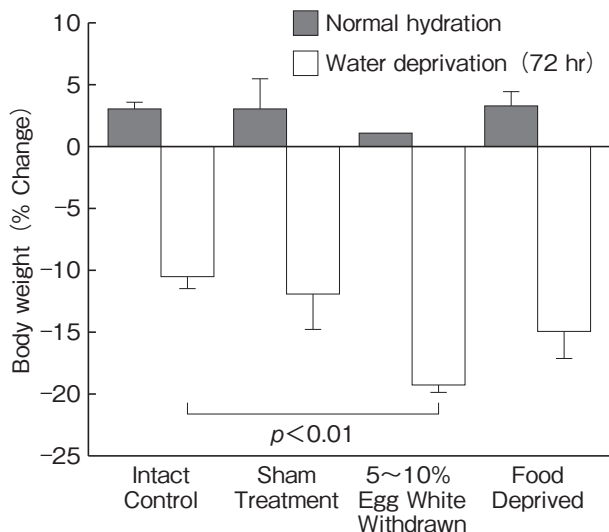


図 15. 図 14 と同じ群における体液の保持力の検討 (文献 45 より引用)

72 時間の飲水制限 (トリは長時間の飲水制限に耐えうる) 後の体重の変化を比較した。一部の卵白を除去した群では、飲水制限による体重の減少が有意に大きかった。これは体液の保持力が弱いことを示唆する。

れていない。Awazu ら⁴⁹⁾ は、母親の餌を制限したマウスでは尿管原基の分枝が少ないことを報告した。ネフロン発育に大切な signal pathway (phosphorylated ERK, p38, P13K, Akt など) やベーターカテニン蛋白が対照群に比較し低かったが、nephrogenesis の終了する時期 (通常は生後~2 週) は同じであった⁴⁹⁾。われわれのウズラの実験でも、nephrogenesis の終了は栄養低下群と対照群に組織学的にみられた差はなかった。

このような、変化を喚起する要因として母体-胎児

の栄養障害 (不足または過剰)、低酸素、グルココルチコイドの上昇、血流障害やナイトリックオキシドレベルの低下などによる胎盤の機能不全などが提唱されている^{23, 25, 50, 51)}。ネフロン数が低い腎は“reserve”が少なく、代謝障害や腎障害に対応しにくい¹²⁾。また動物実験で血流調節に重要な役割をもつナイトリックオキシドや細胞の分化と増殖に不可欠なポリアミンを抑制すると、胎盤と胎児の発育や血管新生が阻害され、IUGR を生じることが報告されている。プログラミングには腎尿管のナトリウム輸送障害⁵²⁾、レニン-アンギオテンシン系や交感神経系の関与や異常も報告されている²⁵⁾。さらに epigenetic の変化と個体のもつ遺伝的な背景が相俟って、成熟後、とくに成人後の疾患に対する感受性の上昇につながると考えられている。また疾患にかかりやすさは次世代まで継承されうる^{14, 23, 26)}。

われわれのウズラの実験では、孵化前後の血漿コルチコステロンが高かった。栄養障害のため、エネルギーの供給不十分を副腎皮質ホルモンを上昇させて補っている可能性がある。ヒトでも低出生体重児は正常出生体重児より血漿コルチゾールが高く、副腎皮質刺激ホルモンによるコルチゾール増加も大きかった^{12, 53, 54)}。この現象は hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis が低出生体重児が成長後メタボリックシンドロームにかかりやすいようにプログラムされていることの成因と考えられる。このような副腎皮質ホルモンの上昇は、栄養障害や酸素不足などのストレスにさらされた胎児の反応とも考えられる。出生前のストレスや母体の副腎皮質ホルモンの上昇により HPA axis の変化、とくに negative feedback system の異常⁵⁵⁾ や epi-

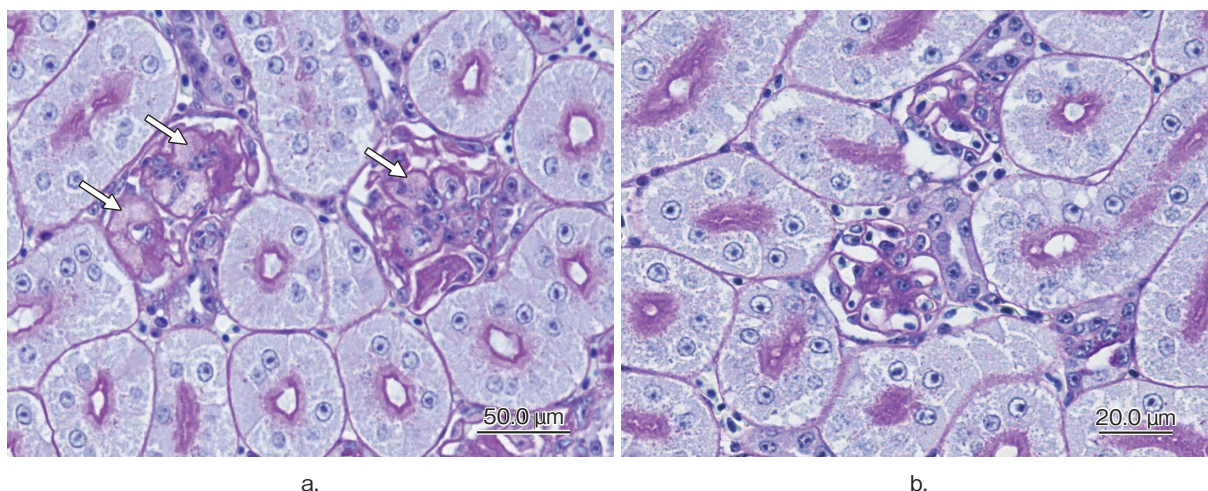


図 16. 5~10% の卵白を除去し成熟したウズラ (5 週齢) の腎糸球体 (文献 63 より引用)

- a: 正常の糸球体にみられる capillary loop が消失し、メサンギウムが拡大した。PAM やラミニンで染まる浮腫状の物質がメサンギウム内に沈着した (矢印)。
- b: 5 週齢の対照群。正常の capillary loop が認められ、メサンギウムの沈着はない。

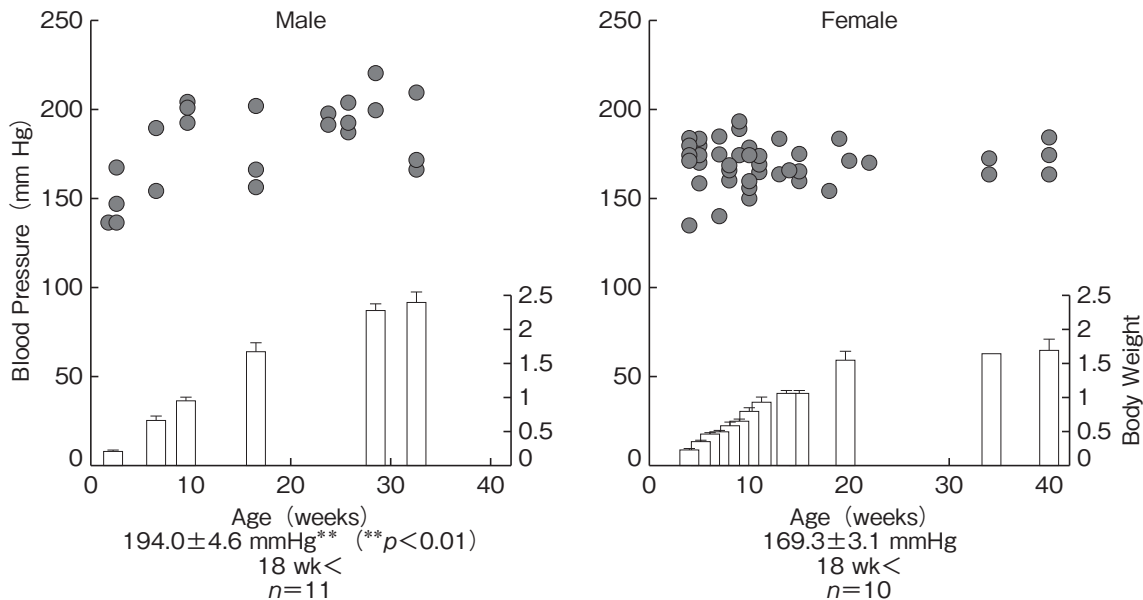


図 17. ニワトリの雌雄の収縮期血圧の比較 (文献 57 より引用)

坐骨動脈にあらかじめ挿入したカニューレで無麻酔下で血圧を測定した。1 点は 3 日間の平均値を示す。オス 22 羽、メス 42 羽を測定した。オスでは血圧は成熟に伴い上昇した。成熟したオスの血圧はメスより高い。家禽の血圧は一般に哺乳類の血圧より高い。

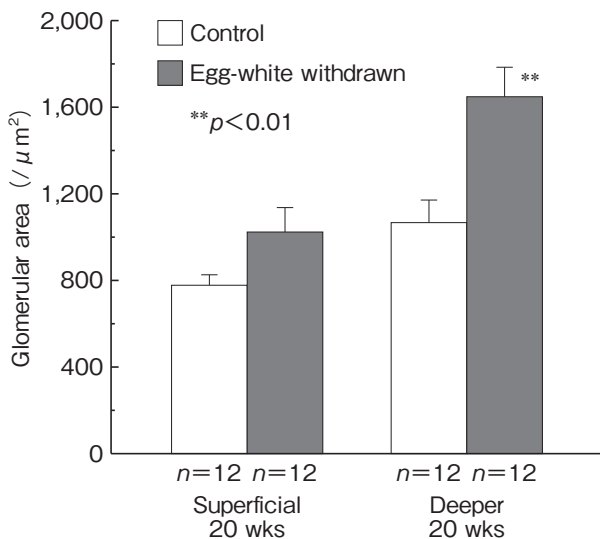


図 18. 対照群と 5~10% の卵白を除去した群における成熟後の糸球体面積 (文献 44 より引用)

腎の表面に近い層 (コルテックスに相当) では深層より糸球体が大きい。深層の糸球体面積は卵白除去群が対照群より有意に大きかった。これは糸球体数の減少に対する代償性肥大と考えられる。

は成熟時に血圧が加速的に上昇する (図 17)⁵⁷⁾。毛細管壁が直接にメサンギウムに接し、糸球体圧の負荷が構造上かかりやすい mesangium angle^{58~60)} の微小形態を検査する必要がある。また加齢とともに腎糸球体およびメサンギウムのサイズは増加した (図 18)。これは糸球体数の減少に起因する代償性肥大と考えられる。

胎生期、とくに妊娠後期における胎児環境の異常に起因する出生後の異常は、数多くの臓器に報告されている。成長後の腎糸球体数 (体液の濾過や体液量のバランスに大切) が正常より少なく、腎疾患を含めた諸疾病にかかりやすいことが重要な所見の一つである。さらに最近の研究は、小児の非糖尿病型肥満が増加し、腎糸球体の肥大、濾過率上昇、メサンギウムの増大や腎硬化症などを伴うことを報告している⁶¹⁾。FSGS の上昇が低出生体重児や未熟児の増加と関連していることも示唆されている。

IV. 臨床所見との関連

前述したように、近年、先進国における低出生体重児 (2,500 g 以下) の発生頻度が上昇しており、日本では 6.3% (1990 年) が 9.7% (2007 年) に増加し、その後は横ばい状態を保っている^{4,5)}。さらに世界的に巣状糸球体硬化症 (focalsegmental glomerulosclerosis : FSGS) が増加傾向にあるが、FSGS の成因やバイオマーカーは不明である⁴⁾。われわれは新潟大学

genetic の変化が起こると示唆されている^{53,54)}。実際に胎生期に過剰の副腎皮質ホルモンにさらされると、胎児の脳、行動や神経伝達システムの発育に異常が起ることが報告されている⁵⁶⁾。

また、障害を起こしたり成熟不十分のため張力の弱いメサンギウムに hyperfiltration や糸球体圧増加などの負荷がかかると、巣状硬化症につながる糸球体障害が起こる可能性も考えられる。鳥類とくに家禽類で

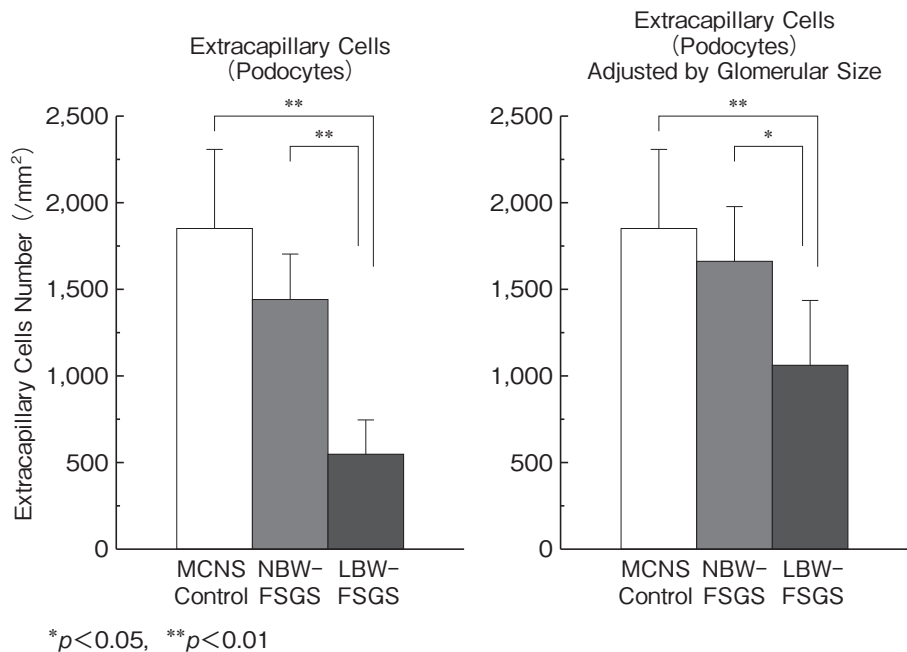


図 19. 腎生検で FSGS (巣状腎硬化症) と診断された小児で低出生体重 (LBW) 児と正常出生体重 (NBW) 児の腎糸球体ポドサイト数の比較 (文献 4 より引用)
 LBW で FSGS をもつ小児では、糸球体ポドサイト数が対照群や NBW で FSGS をもつ小児腎のポドサイト数より有意に低かった。
 MCNS : minimal change nephrotic syndrome, NBW : normal birth weight, LBW : low birth weight

医歯学総合病院小児科の腎グループと共同研究を行い、動物実験の所見を、Ikezumi ら⁴⁾ が集積中の低出生体重児と小児腎疾患 (とくに FSGS) の相関にトランスレイトすることを試みた。Ikezumi らは 1995~2011 年の間に新潟大学および関連施設で腎のバイオプシーを受けた 207 例について出生体重と月齢、および腎疾患の関連を調べた。207 例中 16 例が secondary FSGS と診断された。そのうち 6 例が低出生体重児 (37.5%) かつ未熟児 (平均の gestational age 25.8 週) であり、血清クレアチニンが上昇、eGFR は低かった⁴⁾。この率は、この腎生検グループの低出生体重児率 (10%) や日本の低出生体重児 (9.7%) より高い。また低出生体重-FSGS 群の腎糸球体は肥大し、尿の形成に大切な腎糸球体上皮細胞数の高度の減少がみられた⁴⁾ (図 19)。正常出生体重-FSGS 群 (24% 低下) や FSGS を示さない対照群 (同年齢児) [34% 低下] と比較し、有意に低かった⁴⁾。さらに巣状かつ節状にマトリックスの増加が認められた。これらの所見は低出生体重と endostage renal kidney disease の相関を示した報告と一致する²⁴⁾。低出生体重と未熟は成長後、腎疾患にかかる危険因子の一つと考えられ、警告となりうる⁴⁾。また、これらの臨床結果はわれわれの行った動物実験の結果と類似するところが多い。さらに低出生体重と出生後の栄養過多が insulin re-

sistance と肥満につながることも報告されている²²⁾。糸球体数の減少のため肥大し、かつ濾過量過剰になった糸球体では、毛細管壁にかかる圧やストレッチが増加し、podocyte の障害、ひいては腎硬化症につながる可能性がある⁴⁾。

V. 今後の展望

フィータルプログラミングのメカニズムの解明は大切である。とくにエピゲノムの変化が起こる特異的な遺伝子の同定や、その変化の性質と関連する形質の臓器別変化を知ることが大切である。前述したように子宮内や乳児期の望ましくないできごとがエピゲノムの変化を起こすと、低出生体重になりやすく、さらに出生後の環境と作用して生活習慣病などの疾病が起こると考えられる。LBW を疾患の危険因子 (risk factor) の一つと考え、小児や成人の疾病予防に役立てないか考えたい。また低出生体重児の増加を防ぐには、今後どのような手段、方法をとったらよいか。まず、若い女性が健康的な身体になり、しっかりした骨格や筋肉をつくり、妊娠時には十分な機能をもつ胎盤をつくってもらうことが大切である。若年女性のやせ型傾向の背景には、自己の体型に対する誤った評価 (太っていないのに肥満と思う) と体重減少への願望がある⁹⁾。

さらにやせ型を美しいとするマスメディアや男性の美観も問題である。近ごろ、やせすぎファッションモデルが問題になっているが、「やせたい気持ちだけで食事をおろそかにすると、肉体だけでなく精神の豊かさも失いかねない」(『ヴォーグ』日本版編集長、渡辺三津子氏)は正しい評価である。低出生体重児の増加やそれに素因をもつ疾病の増加は個人や家族の問題だけでなく、国の経済や社会機構にも影響を及ぼす。さらに世代を超えて次世代の健康に影響し、社会問題となりうる。

今後の社会的方針として、①低出生体重児と種々の疾患の関係を地域で、また全国的な規模で調査し、推計する、②医療機関や保健所による若い女性や妊婦の正しい栄養指導、不必要なダイエットの予防、保健指導を行う、③情報伝達するメディアを活用して一般の理解を深める、④個人の家庭をはじめ、小学校、中学校、高校保健教育を通して健康な心身の育成と生活の充実、さらに⑤社会的、福祉経済面のサポートなどを皆で考えていくことが大切である。

謝 辞

筆者はこの総説に用いた資料の収集や執筆に関して、ご助力いただいた新潟大学医歯学総合病院小児科講師 池住洋平先生、新潟大学医歯学総合研究科構造病理准教授 矢尾板永信先生、東京大学医学部名誉教授 大内尉義先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 鈴木隆雄, 衛藤隆 (編): 年齢と生活習慣病. からだの年齢辞典, p. 472-501, 朝倉書店, 東京, 2008.
- 2) Sundström J, Risérus U, Byberg L et al: Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality; prospective, population based cohort study. *BMJ* **332**: 878-882, 2006.
- 3) 吉田穂波, 横山徹爾, 加藤則子: 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について. *保健医療科* **63**: 2-16, 2014.
- 4) Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T et al: Low birthweight and premature birth are risk factors for podocytopenia and focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* **38**: 149-157, 2013.
- 5) 厚生労働省: 人口動態, 2013. <<http://www.mhlw.go.jp/english/database/dbhw/vs01.html>> (accessed Jan 15, 2013)
- 6) Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N et al: Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res* **31**: 314-322, 2005.
- 7) 吉田穂波, 加藤則子, 横山徹爾: 出生時体重の低下は何が問題か: 乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る. *保健師ジャーナル* **68**: 948-955, 2012.
- 8) Tsukamoto H, Fukuoka H, Koyasu M et al: Risk factors for small for gestational age. *Pediatric Intern* **49**: 985-990, 2007.
- 9) 瀧本秀美: 若い女性のやせ志向とダイエット: 健康教育の課題. *公衆衛生* **74**: 488-490, 2010.
- 10) Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T et al: Fetal origins of adult disease; strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* **31**: 1235-1239, 2002.
- 11) Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **2**: 577-580, 1989.
- 12) Luyckx VA, Brenner BM: Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int* **68**: S68-S77, 2005.
- 13) White SL, Perkovic V, Cass A: Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? a systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* **54**: 248-261, 2009.
- 14) Ingelfinger JR, Schnaper HW: Renal endowment: developmental origins of adult disease. *J Am Soc Nephrol* **16**: 2533-2536, 2005.
- 15) Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology* **21**: 29-37, 2006.
- 16) Portha B, Chavey A, Movassat J: Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Exp Diabetes Res* 2011, Article ID 105076, 16 pages, 2011. doi: 10.1155/2011/105076.
- 17) Ingelfinger JR, Woods LL: Perinatal programming, renal development, and adult renal function. *AJH* **15**: S46-S49, 2002.
- 18) Lau C, Rogers JM: Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res Part C Embryo Today* **72**: 300-312, 2004.
- 19) Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT: Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* **15**: 101-106, 2008.
- 20) Taylor PD, Poston L: Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol* **92**: 287-298, 2007.
- 21) Coupé B, Grit I, Darmaun D et al: The timing of "catch-up growth" affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **297**: R813-R824, 2009.
- 22) Morrison JL, Duffield JA, Muhlhauser BS et al: Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* **25**: 669-677, 2010.
- 23) Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S: The

- placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta* **31** (supp 1) : S54-S59, 2010.
- 24) Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T : Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **19** : 151-157, 2008.
 - 25) Alexander B, Dasinger JH, Intapad S : Fetal programming and cardiovascular pathology. *Comp Physiol* **5** : 997-1025, 2015.
 - 26) Schwartz J, Morrison JL : Impact and mechanisms of fetal physiological programming. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **288** : R11-R15, 2005.
 - 27) Moritz KM, Dodic M, Wintour EM : Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays* **25** : 212-220, 2003.
 - 28) Harding JE : The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* **30** : 15-23, 2001.
 - 29) Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR et al : Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* **49** : 460-467, 2001.
 - 30) Woods LL, Ingelfinger JR, Rasch R : Most maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **289** : 1131-1136, 2005.
 - 31) Langley SC, Jacson AA : Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci (London)* **86** : 217-222, 1994.
 - 32) Manning J, Vehaskari VM : Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **288** : R80-R84, 2005.
 - 33) Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL et al : Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int* **74** : 187-195, 2008.
 - 34) Intapad S, Tull FL, Brown AD et al : Renal denervation abolishes the age-dependent increase in blood pressure in female intrauterine growth-restricted rats at 12-months of age. *Hypertension* **61** : 828-834, 2013.
 - 35) Dantzler WH : Comparative physiology of the vertebrate kidney. *Zoophysiology*, ed by Farner DS, Vol 22, p1-198, Springer-Verlag, Berlin, 1989.
 - 36) Dantzler WH, Braun EJ : Comparative nephron function in reptiles, birds, and mammals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **239** : R197-R213, 1980.
 - 37) Nishimura H, Koseki C, Imai M et al : Sodium chloride and water transport in the thin descending limb of Henle of the quail. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* **257** : F994-F1002, 1989.
 - 38) Miwa T, Nishimura H : Diluting segment in avian kidney ; II. water and chloride transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **250** : R341-R347, 1986.
 - 39) Nishimura H, Fan Z : Regulation of water movement. Proceedings, APS Comparative Physiology Conference, "Regulation of vertebrate renal function : a comparative approach." ed by Dantzler WH, Braun EJ. *Comp Biochem Physiol* **136** : 479-498, 2003.
 - 40) Nishimura H, Koseki C, Patel TB : Water transport in collecting ducts of Japanese quail. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **271** : R1535-R1543, 1996.
 - 41) Nishimura H, Yang Y : Aquaporins in avian kidneys ; function and perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **305** : R1201-R1214, 2013.
 - 42) Liu W, Morimoto T, Kondo Y et al : "Avian-type" renal medullary tubule organization causes immaturity of urine-concentrating ability in neonates. *Kidney Int* **60** : 680-693, 2001.
 - 43) Davey MG, Tickle C : The chicken as a model for embryonic development. *Cytogenet Genome Res* **117** : 231-239, 2007.
 - 44) Nishimura H, Nishi Y, Nameta M et al : Enhanced apoptosis may lead to fewer nephrons in Japanese quail subjected to reduced nutrition during development. *FASEB J.* **1187**, 16, 2013.
 - 45) Nishimura H, Yang Y, Lau K et al : Aquaporin-2 water channel in developing quail kidney ; possible role in programming adult fluid homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **293** : R2147-R2158, 2007.
 - 46) Ruijtenbeek K, Kessels CGA, Janssen BJA et al : Chronic moderate hypoxia during in ovo development alters arterial reactivity in chickens. *Pflugers Arch* **447** : 158-167, 2003.
 - 47) Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T et al : Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* **5** : 401-408, 2009.
 - 48) Burdge GC, Lillycrop KA : Nutrition, epigenetics and developmental plasticity ; implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr* **30** : 315-339, 2010.
 - 49) Awazu M, Hida M : Maternal nutrient restriction inhibits ureteric bud branching but does not affect the duration of nephrogenesis in rats. *Pediatr Res* **77** : 633-639, 2015.
 - 50) Baum M : Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* **298** : F235-F247, 2010.
 - 51) Wu G, Bazer FW, Cudd TA et al : Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* **134** : 2169-2172, 2004.
 - 52) Manning J, Beutler K, Knepper MA et al : Up-

- regulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* **283** : F202–F206, 2002.
- 53) Moisiadis VG, Matthews SG : Glucocorticoids and fetal programming part 1 ; outcomes. *Nat Rev Endocrinol* **10** : 391–402, 2014.
- 54) Moisiadis VG, Matthews SG : Glucocorticoids and fetal programming part 2 ; mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* **10** : 403–411, 2014.
- 55) Kapoor A, Dunn E, Kostaki A et al : Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function ; prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol* **572** : 31–44, 2006.
- 56) Weinstock M : The potential influence of maternal stress hormone on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* **19** : 296–308, 2005.
- 57) Nishimura H, Xi Z, Zhang L et al : Maturation-dependent neointima formation in fowl aorta. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* **130** : 39–54, 2001.
- 58) Kriz W, Elger M, Lemley K et al : Structure of glomerular mesangium ; a biomechanical interpretation. *Kidney Int* **38** : S2–S9, 1990.
- 59) Sakai T, Kriz W : The structural relationship between mesangial cells and basement membrane of the renal glomerulus. *Anat Embryol* **176** : 373–386, 1987.
- 60) Sakai T, Lemley K, Hackenthal E et al : Changes in glomerular structure following acute mesangial failure in the isolated perfused kidney. *Kidney Int* **41** : 533–541, 1992.
- 61) Srivastava T : Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* **21** : 463–470, 2006.
- 62) 文部科学省 : 学校保健統計調査, 2013.
- 63) Nishimura H, Yaoita E, Ikezumi Y : Avian kidney model for studying developmental programming. *J Developmental Nephrol* **20** : 25–32, 2012.

Developmental origins of adult diseases ; from animal study to patients

Hiroko Nishimura

Department of Physiology, University of Tennessee Health Science Center,
Department of Health Informatics, Niigata University of Health and Welfare

Summary

Epidemiologic studies and experimental evidence from animal models suggest that adverse events during gestation, such as inadequate nutrition and hypoxia, predispose offspring to increased vulnerability for chronic diseases in later life, such as hypertension, metabolic syndrome, diabetes, and renal diseases. In Japan, the number of babies with low birth weight (LBW) has been increasing, as well as the incidence of obesity, hypertension, and diabetes, and possibly focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in children. Recent research on developmental origins of health and disease provides insight into molecular, cellular, systemic, and transgenerational mechanisms. Intrauterine environmental changes trigger epigenetic alterations, such as DNA methylation, that lead to modification of gene expression and affect genome stability, viability, and expression. Using a unique avian model, in which nutritional supply can be reduced unaffected by maternal circulation, we found that partial egg white withdrawal in Japanese quail, delayed kidney development, decreased birth weight and hatching rate, and lowered the number of glomeruli in mature birds. Glomerular apoptosis and plasma glucocorticoid levels in the peripheral blood were elevated in the perinatal period, whereas the time of nephrogenesis termination remained unchanged. Furthermore, with aging, the glomeruli of the remaining nephrons showed compensatory hypertrophy. The capillary loop structures were deformed and the mesangial areas were expanded with laminin-positive substances partially similar to mammalian nephrosclerosis. Thirty-seven percent (37%) of children diagnosed by renal biopsies conducted at Niigata University since 1990 as having FSGS also had LBW. Glomeruli from FSGS kidneys were enlarged but had fewer podocytes, suggesting that LBW (and prematurity) may be a risk factor and predispose children to podocyte loss and to secondary FSGS. Indeed, LBW babies and preterm birth are global problems that need greater attention from policy makers, researchers, health care providers, the media, donor organizations, and other stakeholders.

Key words : low birth weight, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, DOHaD : developmental origins of health and disease, epigenetics, avian egg model, mesangium injury, plasma cortisol, low nephron number

泌尿器科領域のがん治療の進歩

福井 巖 がん研有明病院 顧問 (泌尿器科)

要旨：近年、前立腺がんをはじめ泌尿器がんの増加傾向が目立ち、高齢男性の健康管理上大きな問題となってきた。一口に泌尿器がんといっても多くの種類があるので、ここでは発生率の比較的高い腎、膀胱、前立腺、および精巣のがんに限定して、治療の変遷、進歩を述べた。腎がんでは小径腎がんの術式が腎摘から腎機能温存手術へと転じた結果、腎・心合併症の低下をもたらし全生存率が向上した。また、分子標的薬の開発がすすみ、進行がんの治療に光明が射してきた。局所進行膀胱がんでは広範膀胱全摘術と化学療法との併用により生存率が改善し、尿路変向術の改良に進歩がみられた。前立腺がんでは、PSA 監視療法の普及が低リスクがん患者における治療合併症の回避につながり、高リスク限局がんに対する根治療法の改良と去勢抵抗性がんに対する新しい薬剤の開発がすすんだ。そして、進行精巣がんでは、有効性の高い化学療法と化学療法後残存腫瘍の積極的切除という集学的治療法が確立された。

Key words : 泌尿器がん, 治療の進歩, 腎細胞がん, 膀胱がん, 前立腺がん, 精巣がん

I. はじめに

近年、泌尿器科領域のがんが話題となる機会が増えてきた。なんとといっても、前立腺がん患者数の著しい増加傾向が大きな理由である。2012年のがん統計白書では、2020年にわが国における男子がん発生率の1位になると予測されていたが、2015年発表された国立がん研究センターの統計予測では5年繰り上がって、2015年に胃がん、肺がんを抜いて前立腺がんが1位になるとの予測が発表された(表1)¹⁾。もともと罹患率の高い米国における現在の生涯罹患率は16.7% (6人に1人)であるが、表1に示す2015年における日米両国の罹患数予測(日本は米国の45%)と両者の人口比較(日本は米国の40%)を勘案すると、わが国における前立腺がんの生涯罹患率は今後、米国を越えて上昇する可能性がある。

そのほかの泌尿器がんをみても、米国男子では膀胱がんが第4位、腎臓がん(腎盂がんを含む)が6位であり²⁾、米国男子の健康管理上、泌尿器がんが重要な位置を占めている。わが国では消化器がんの罹患数を

かなり下回るが、食生活や環境因子の欧風化傾向をみると、泌尿器がんは今後さらに増加していくものと思われ、その早期診断と適切な治療法の確立が望まれる。

泌尿器科で取り扱う臓器は数多いため、がんの種類も多い。前述した前立腺、腎臓および膀胱のがんに加え、集学的治療の成果が著しい精巣がん、早期診断が困難で予後不良な腎盂・尿管がん、衛生面の向上から近年、著明に減少した陰茎がん、まれではあるが女性に多い尿道がんと副腎がん、および診断時にしばしば

表1. 日米男子がんの2015年罹患数予測

	米 国		日 本	
1	前立腺	220,800	前立腺	98,400
2	肺	115,610	胃	90,800
3	大腸	69,090	肺	90,700
4	膀胱	56,320	大腸	77,900
5	悪性リンパ腫	44,950	肝臓	30,700
6	腎・腎盂	38,270	食道	20,500
7	肝臓	25,510	腎・尿路	19,900
8	膵臓	24,840	膵臓	19,400
9	胃	15,540	悪性リンパ腫	16,400
10	食道	13,579	膀胱	16,300
	全がん	854,790	全がん	560,300

Cancer statistics, 2015: 国立がん研究センター, 2015.

連絡先: 福井 巖 ifukui@jfc.or.jp

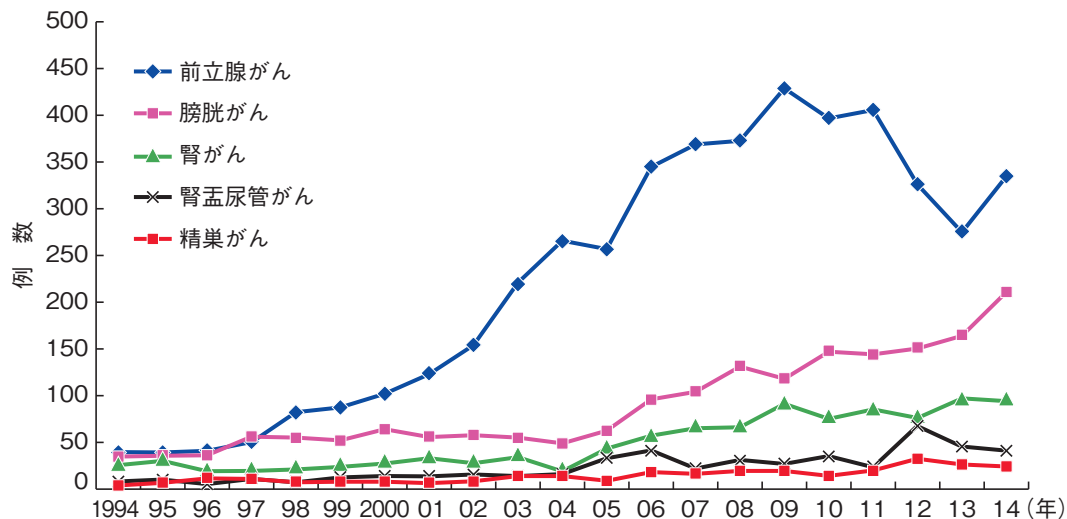


図1. がん研病院における主な泌尿器がんの年次別症例数 (1994~2014年)
前立腺がん例の増加が顕著であるが、膀胱がんと腎がんも増加傾向を示す。

巨大な腹部腫瘍を呈する後腹膜腫瘍（肉腫）がある。誌面の制約もあるので、ここでは罹患数の上位4種のがんに限定し、これまでの治療の変遷と進歩について述べる。また、筆者が、がん研病院（Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation: CIH）に着任した1994年から現在まで約20年間にわたる取り組みとその成績も一部交えて報告する。治療のガイドラインとしては2015年版米国National Cancer Comprehensive Network (NCCN)³⁾のものを引用した。

当科における主な泌尿器がんの新規患者数の年次別推移を図1に示す。

II. 腎がん（腎細胞がん）

腎臓がんといえば一般に、腎実質に発生する腎細胞がんと腎盂・腎杯に発生する腎盂がんを含む。しかし、両者は臨床病理学的に大きく異なり、腎盂がんは尿管・膀胱・尿道のがんとともに尿路上皮がん分類されるので、ここで述べる腎がんは腎細胞がんに限定する。

腎がんは60~70歳の高齢者に多く、男女比は2:1と男子に多い。発がん要因としては肥満、高血圧、喫煙、腎不全などがあげられている。腎がんは尿細管~集合管の上皮細胞より発生し、特有な染色体異常を呈する。病理分類は主なものに限ると、淡明細胞型腎細胞がん、乳頭状腎細胞がん、嫌色素性腎細胞がん、および集合管がんの4つである。淡明細胞がんが70~80%と多くを占め、集合管がんはまれであるが、もっとも悪性である。

腎がんは進行するまでは症状に乏しく、診断の契機としては、検診や上腹部疾患の診断目的で行われるエコーやCTによる偶然発見が多い。腎がんの診断には

表2. 腎細胞がんのTNM分類

T1: 最大径 \leq 7 cm, 腎に限局
T1a \leq 4 cm, T1b>4~7 cm
T2: >7 cm, 腎に限局
T2a>7~10 cm, T2b>10 cm
T3: 大静脈に進展、もしくは腎周囲脂肪織に浸潤
T3a: 腎静脈内進展もしくは腎周囲か腎洞部脂肪織に浸潤
T3b: 横隔膜以下の下大静脈に進展
T3c: 横隔膜を超える下大静脈進展、もしくは下大静脈壁に浸潤
T4: Gerota 筋膜を超えるか同側の副腎に浸潤
N1: 所属リンパ節転移
M1: 遠隔転移

用な検査はダイナミックCTで、特徴的な造影パターンから、病理診断の予測もおおむね可能である。進行すると血尿、腹痛、腹部腫瘍などの古典的症状を呈するが、それ以外にがん細胞が産生する生理活性物質による、いわゆるparaneoplastic syndromeを呈することがある。発熱、体重減少、高血圧、貧血、多血症、高カルシウム血症、肝機能障害などである。

腎がんはがんの中で抗がん剤や放射線治療にもっとも不応性であるため、治療の根幹は今なお外科手術である。早期がんはもちろんのこと、進行がんにも切除可能と判断したら手術を先行して行う。切除不能と考えられれば、全身療法を先行するが、良好な効果が得られたら追って切除も考慮される。腎がんのTNM分類を表2に示す。

[腎がん治療の進歩]

1. 限局がん (T1, T2) に対する 根治的腎摘除術の確立

1969年、Robsonらにより、腎と周囲脂肪組織を

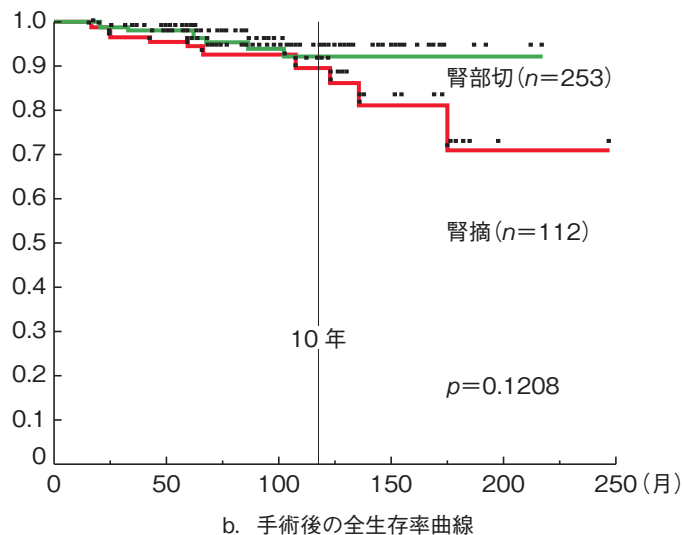
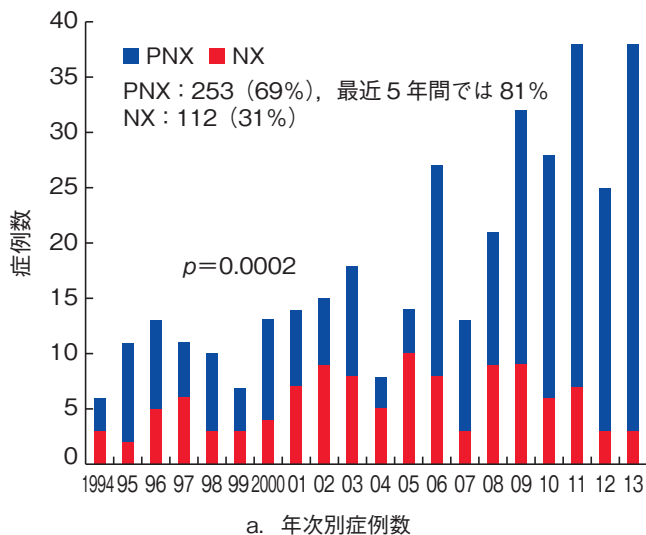


図2. T1a腎がん：腎摘（NX）と腎部分切除術（PNX）の年次別症例数の推移（a）および手術後の全生存率曲線（b）
[CIH：1994～2013].

Gerota 筋膜ごと摘除する根治的腎摘除術が発表された⁴⁾。腎被膜の外側で摘除する単純腎摘術より予後良好で、以後、腎がんに対する標準術式となった。開腹手術であれば腹腔経由で行う経腹的腎摘か、腰部斜切開から後腹膜経由で行う経腰的腎摘が、がんの進行度や術者の好みで選択される。筆者らは腎動・静脈を迅速に処理可能な経腰式根治的術式を報告した⁵⁾。最近では腹腔鏡もしくは後腹膜腔鏡下手術、ロボット支援腹腔鏡手術、小切開手術など低侵襲手術も盛んに行われている。

2. 小径腎がん（T1a）に対する腎部分切除術の普及

腎機能を温存する腎部分切除術は、単腎に発生した場合はもちろん、両側腎腫瘍、総腎機能低下もしくは家族性腎腫瘍の場合にも、将来における透析治療導入のリスク軽減のため積極的に考慮される。

両側腎の機能が正常な場合、片側を全摘してもすぐに重大な腎機能障害は生じないが、長年経過すると、腎摘例は部分切除例に比べ、がんの局所再発、転移発生率に差がないものの、生命予後が有意に不良となることわかってきた。片腎例では高齢化に伴う動脈硬化症や hyperfiltration nephropathy などによる腎機能障害がすすみ、心血管系合併症を引き起こすリスクの高いことがその原因と考えられている^{6,7)}。一方、腎がんは、膨張性に緩徐に増殖するため形態学的に球状を呈し、偽被膜を有する。その発育様式から、がん周囲の正常腎組織との境界は比較的明瞭である。以上の理由で4 cm以下のT1aがんの手術は腎摘術から部分切除術へと移ってきた。部分切除術後の局所再発率は1～2%で、これは長期経過観察後の対側腎におけるがん発生率と同等である。

2001～2009年までに米国「Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)」にがん登録され、手術を受けた約6,000人のT1a腎がんのうち、腎摘例の割合は当初の69%から42.5%に減少したのに対し、腎部分切除術は21.5%から49%に増加し、比率が逆転した⁸⁾。当科においても過去20年間のT1a腎がん手術例365例中、腎部分切除を行った患者の割合は69%で、とくに最近5年間では81%に上昇した。両群の全生存率曲線に有意差はないが、術後10年経過すると腎摘例に死亡例が増える傾向がみられた（図2）。

なお、4 cmを越えるT1bがんでも腫瘍が腎外側に存在すれば部分切除術の適応となる。

3. 手術不適限局がんに対するアブレーション治療とサーベイランス（無治療経過観察）

熱処理によるアブレーションにはラジオ波焼灼術と凍結療法がある。経皮的もしくは体腔鏡下に行えるので術後の回復は早い。ただ、長期成績はいまだ確立されておらず、手術に比べ局所再発率が高い⁹⁾。

サーベイランスは高齢者や手術不適の小径腎腫瘍患者において選択枝となる。3 cm以下の小さながんの発育速度は一般に緩徐で、1年間に中央値で0.3 cm前後の増大傾向を示し、3年転移出現率は1.2%と低い¹⁰⁾。

4. 下大静脈進展がん（T3b～c）の手術

腎がんは腫瘍内の静脈浸潤から大静脈内に肉眼的に進展することがまれではなく（4～10%）、腎静脈から下大静脈、さらには右心房にまで連続性に腫瘍血栓を形成することがある。このような状況でも、遠隔転移

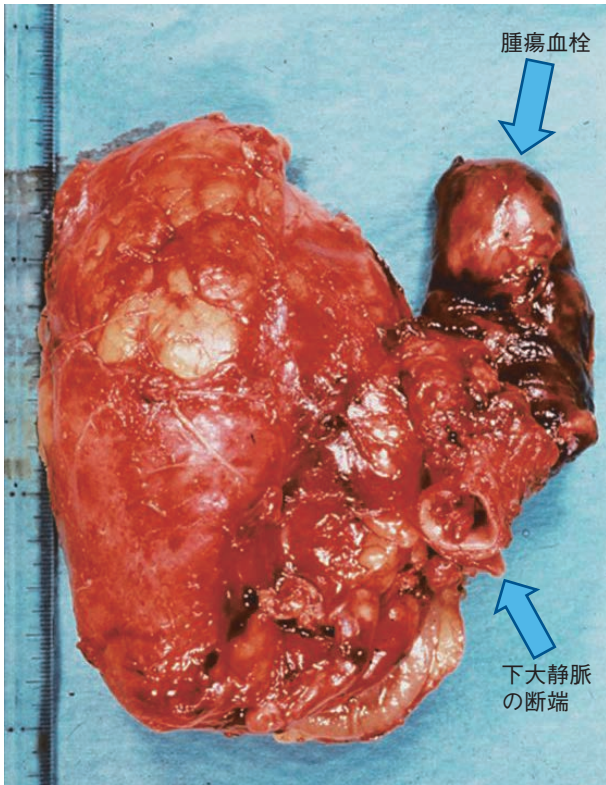


図3. 右腎がん下大静脈進展例の切除標本
筆者が30年以上前に経験した第1例目(64歳, 女性).
術後20年以上, 再発なく生存. 下大静脈は完全閉塞し,
椎骨静脈~左副腎静脈経由の側副血行路が完成していた
ため下大静脈は部分切断し, 再建せず.

がなければ腎臓とともに腫瘍血栓を同時に摘出(図3)すると, 予後は比較的良好で, 45~70%の5年生存率が得られる. 肝静脈のレベルを超えて進展した例でも, 予後の改善を期待して, また肺塞栓の防止を兼ねて, 血管外科や心臓外科の協力下に手術を行うべきである¹¹⁾.

5. 進行がん(T4, N1, M1)に対する転移巣切除とcytoreductive腎摘除術

腎がんではリンパ節転移(N1)はまれであるが, 血行性転移(M1)はしばしばみられ, 好発部位は肺, 骨, 肝である. 転移巣が単発であれば転移巣切除を行い, 長期生存が得られたという報告が多くみられる. 疼痛や運動機能障害などQOLの著しい低下をきたす骨転移にも手術や放射線治療が適応となるが, 破骨細胞の活性を抑制するビスフォスフォネート製剤(ゾメタ[®])やRANKL阻害分子標的薬(ランマーク[®])の併用が有用である¹²⁾. 少数例ではあるが, 当科におけるゾメタ併用の有無による放射線治療の成績を図4に示す¹³⁾.

転移があっても, 原発巣が大きく血尿や疼痛などの局所症状を伴っていれば, まずcytoreductive(腫瘍量減量)腎摘除術を行うと, その後に全身治療

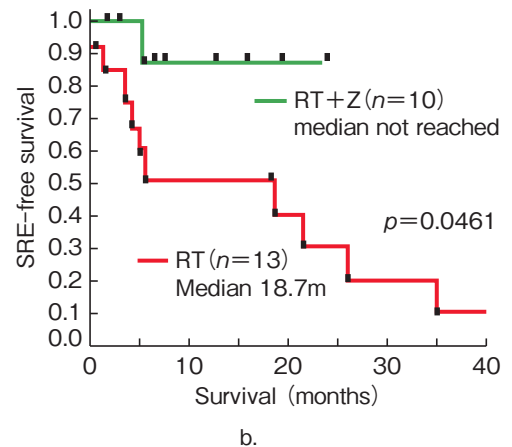
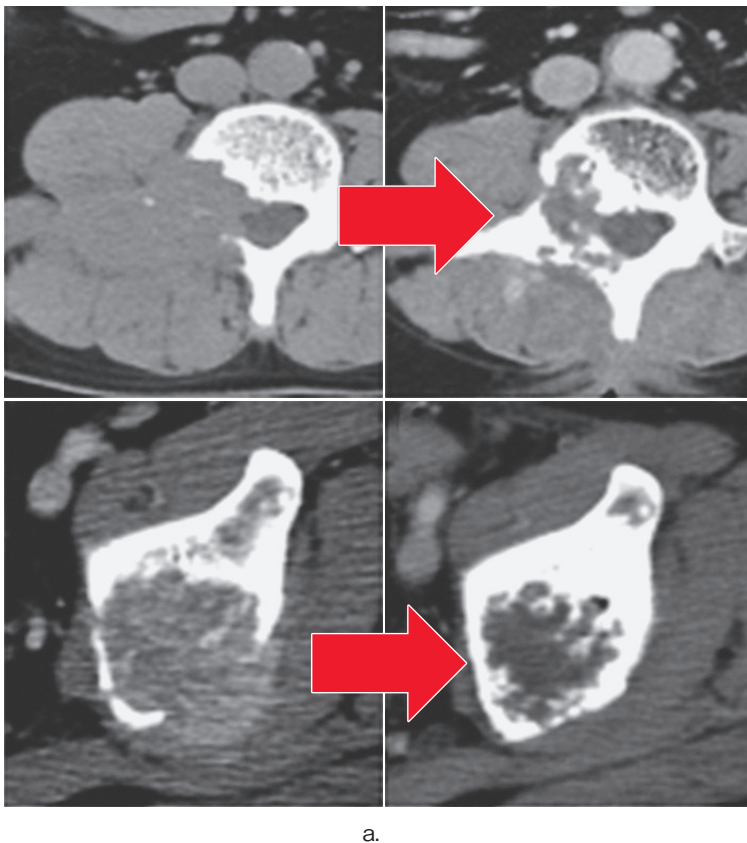


図4. 腎がん骨転移に対するゾレドロン酸併用放射線治療前後のCT (a) とゾレドロン酸併用の有無による生存率曲線 (b)
[CIH: 2000~2007年]

の効果が期待できる。インターフェロン (interferon: IFN) - α を用いた比較試験では、IFN 単独群に比べ、腎摘+IFN 群において全生存率改善の意義が認められた¹⁴⁾。

6. 切除不能進行がんに対するサイトカインと分子標的薬の治療

切除不能と考えられる進行がんには従来、サイトカイン療法が行われてきたが、近年、開発のすすんでいる分子標的薬治療が普及してきた。サイトカイン療法としては前述の IFN- α とインターロイキン-2 が承認されている。前者は肺転移には比較的有効で、重篤な副作用は少なく、患者自身による自己注射 (皮下投与) が認められている。

分子標的薬は現在 6 種類の薬剤が承認されている。vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) などを標的とするソラフェニブ (ネクサバル[®]) および VEGFR と platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) などを標的とするスニチニブ (スーテント[®]) は 2008 年に承認された。後者は現在、進行淡明腎細胞がんの治療でもっとも多く使用され、切除不能転移例において生存期間の延長が認められた¹⁵⁾。そのほかの VEGFR・PDGFR 阻害薬としては同等の効果がある一方、副作用が少ないパゾパニブとアキシチニブがある¹⁶⁾。また、もう一つの分子標的薬として、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬があり、高リスク淡明腎細胞がんなどの治療に使用される。薬剤としてはテムシロリムス (トーリセル[®])¹⁷⁾ とエベロリムス (アフィニトール[®]) がある。分子標的薬はいずれの薬剤にも皮疹をはじめ多彩な副作用があるので、治療初期よりその対策に十分な配慮が必要である。

Ⅲ. 膀胱がん

膀胱は粘膜上皮の相同性から腎盂、尿管、尿道とともに尿路臓器に含まれる。扁平上皮を有する前部尿道を除けばいずれも移行上皮粘膜を有し、発生するがんの多くは移行上皮がんである。喫煙が最大の発がん要因で、喫煙率やいろいろな膀胱発がん物質に対する職業性被曝などの影響を受け、男女比は 3:1 と男性に多い。発がんまでの潜伏期間は長く、好発年齢は 70 歳前後である。

膀胱がんの診断に有用な検査は尿細胞診と膀胱尿道鏡検査で、確定診断は経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor: TUR-BT) による病理診断である。

表 3. 膀胱がんの TNM 分類

Ta: 非浸潤性乳頭状がん
Tis: 上皮内がん
T1: 粘膜下結合織に浸潤
T2: 固有筋層に浸潤
T2a: 浅筋層, T2b: 深筋層
T3: 膀胱周囲組織に浸潤
T3a: 顕微鏡的浸潤, T3b: 肉眼的壁外腫瘍
T4: 前立腺実質, 精嚢, 子宮, 膣, 骨盤壁, もしくは腹壁への浸潤
T4a: 前立腺実質, 精嚢, 子宮, 膣
T4b: 骨盤壁, 腹壁
N1: 小骨盤内の 1 個のリンパ節転移
N2: 小骨盤内の複数リンパ節
N3: 総腸骨リンパ節
M1: 遠隔転移

膀胱がんの 70~75% は診断時には表在性の非筋層浸潤性がん (non-muscle invasive bladder cancer: NMIBC), 20~25% が転移リスクの高い筋層浸潤性がん (muscle invasive bladder cancer: MIBC) で、5% 前後が後に浸潤がんに行進しやすい上皮内がん (carcinoma *in situ*: CIS) である。膀胱がんの浸潤度診断には MRI が有用である。膀胱がんの大きな特徴の一つは多発傾向が強いことであるが、その原因としては多中心性発生というより、がん細胞の粘膜への播種や上皮内進展によるところが大きい。多発性は単に膀胱内に限らず、尿路全体に及ぶ現象なので、診断、治療においては上部尿路を含めた精査が必要である。膀胱がんの TNM 分類を表 3 に示す。

[膀胱がん治療の進歩]

1. NMIBC (Ta, Tis, T1) に対する セカンド TUR の普及

初回の TUR-BT の病理検査で高リスクがん (組織学的悪性度が Grade 3, もしくはがん細胞の粘膜下浸潤: pT1) を認めた場合、4~6 週間以内にセカンド TUR-BT を行うことが普及した。これは NMIBC の取り残しや MIBC の見逃しをなくすために有用である¹⁸⁾。

2. NMIBC に対する膀胱内注入療法

NMIBC の多発性と易再発性 (50~70%) に対して、TUR 後に抗がん剤 (マイトマイシン C かアドリアマイシン系薬剤) もしくは bacillus Calmette-Guerin (BCG) を用いた膀胱内注入療法による再発予防治療が普及した¹⁹⁾。低リスクがん (G1, pTa) には TUR-BT 直後の抗がん剤単回注入, 中リスクがん (G2, pTa) には TUR の 2~4 週間後から抗がん剤もしくは

BCGによる注入療法を考慮する。CISを含む高リスクがんにはBCG療法が第一選択で、毎週1回、計6～8回行う。長期寛解を得るためには維持療法の追加が望ましい²⁰⁾が、膀胱刺激症状の副作用が強く、しばしば継続困難となる。まれにはBCGによる全身の感染症をきたし、抗結核療法を要する。筆者らはCISや再発NMIBCに対する治療注入療法として、マイトマイシンCとアドリアマイシン2剤による併用膀胱内注入療法の有用性を報告した²¹⁾。

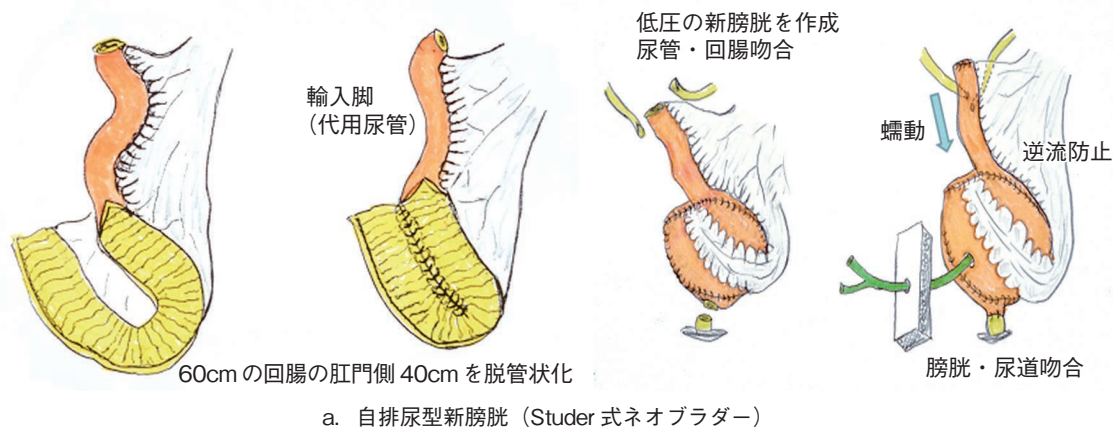
3. MIBC (T2) に対する膀胱全摘+尿路変向術と膀胱温存療法

根治療法としては、現在、膀胱全摘術が標準的であるが、腫瘍の発生状況により膀胱部分切除術やTURで完全切除が可能な場合もある。なお、T3、T4がんも広義にはMIBCであるが、T2と比べ明らかに予後不良であるため、次項で別に述べる。膀胱全摘術は男

子では膀胱・精囊・前立腺と下部尿管を一括切除する。がんの後部尿道～前立腺浸潤があれば、後の再発リスクが高いため尿道も合併切除する。膀胱全摘後の尿路変向として自排尿可能な新膀胱（ネオブラダー）造設術が普及し、QOLの改善に役立った。約60cmの回腸終末部を利用して作成することが多い（図5）²²⁾。尿道を摘除した場合の尿路変向は回腸導管、制御型（導尿式）代用膀胱（インディアナパウチなど、図6）、尿管皮膚瘻のいずれかとなるが、患者自身によるセルフケアの便利さから回腸導管法が繁用されている²³⁾。

女子では膀胱・尿道とともに子宮・卵巣・膈前壁を合併切除する前方骨盤内臓全摘術が標準的である。尿路変向としては新膀胱造設も行われるが、尿道再発のリスクと尿失禁や排尿困難など合併症の発生率が高いため、回腸導管法が一般的である。

一方、膀胱温存療法も研究されてきた。まずTUR-BTで腫瘍の可及的完全切除を試み、次いで化学放射

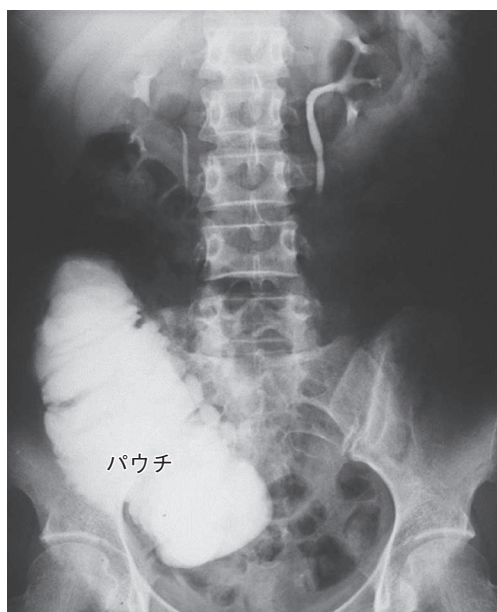
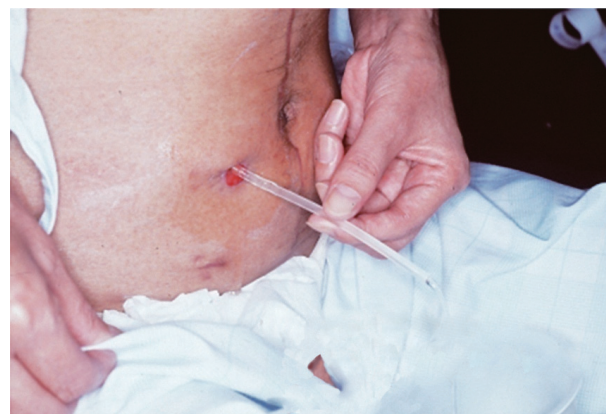
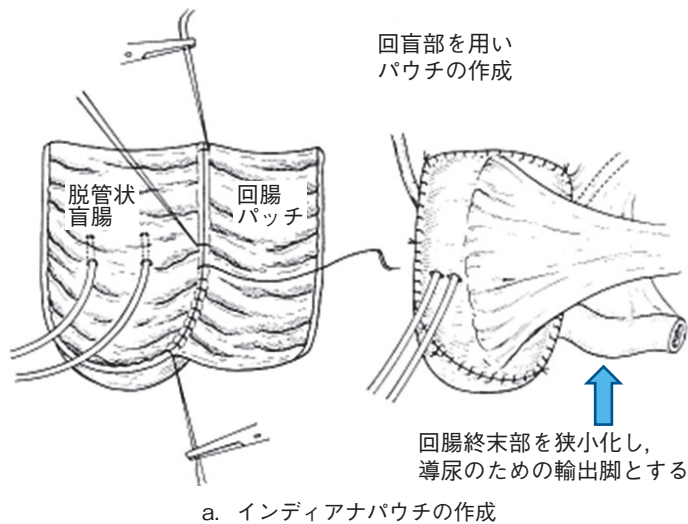


b. 新膀胱作成後の尿路造影 (DIP)



c. 術後2ヵ月の排尿。括約筋をゆるめ、腹圧で排尿する

図5. 新膀胱（ネオブラダー）の作成と術後の排尿状態（がん研病院における第1例目）
術後20年、再発や重大な合併症なく生存中。



a. インディアナパウチの作成

b. 目立たない平坦ストーマ，自己導尿

c. インディアナパウチ作成後の尿路造影（DIP）

図6. 制御型代用膀胱（インディアナパウチ）の作成と自己導尿
目立たない平坦なストーマを作成。回腸導管法では採尿袋をつけるため隆起性のストーマを作成する。

線治療を行う方法で，trimodal therapy と呼ばれる。化学療法としては放射線増感作用を期待してシスプラチンを使用することが多く，照射量は60 Gy 以上である²⁴⁾。全摘術と温存療法を比較した前向き臨床試験はこれまで行われていない。

4. 局所進行がん（T3, T4）に対する広範膀胱全摘術と化学療法の併用

膀胱全摘という大きな代償を払っても，膀胱固有筋層を貫いた T3, T4 がんの5年生存率は50% 以下とする報告がほとんどで，不良である（表4）。T3, T4 がんに対する全摘術において重要なことは，十分な骨盤リンパ節廓清を行うとともに，1988年，Skinnerらが報告したように，男子では膀胱を腹膜と Denonvilliers 筋膜でおおった状態で摘除する広範切除を行

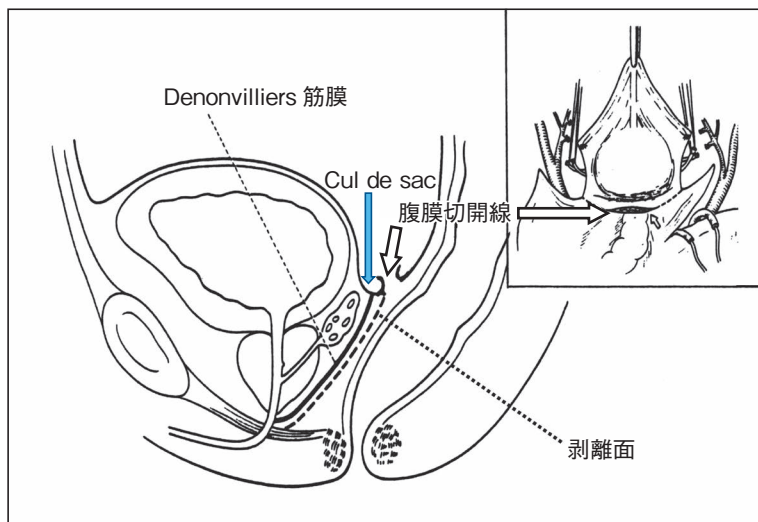
うことである²⁵⁾（図7）。標準的手術としてはあまり普及していないようであるが，当科では20年前よりこの術式を採用し，局所再発率の低下を得た。さらに血管茎処理先行術式^{26,27)}と術後補助化学療法の追加を行い，pT3~4 および pN+ の治療成績が諸家の報告に比し改善した²⁸⁾（表4）。なお，術後補助化学療法の意義はこれまでの臨床試験で明らかではないが，T2, T3 がんに対する術前補助化学療法（neoadjuvant chemotherapy : NAC）の併用は手術単独に比べその意義が認められた²⁹⁾。補助化学療法の施行時期については今後のさらなる検討が望まれる。

5. 転移進行がん（cN+, M1）に対する化学療法と奏効例に対する救済手術の追加

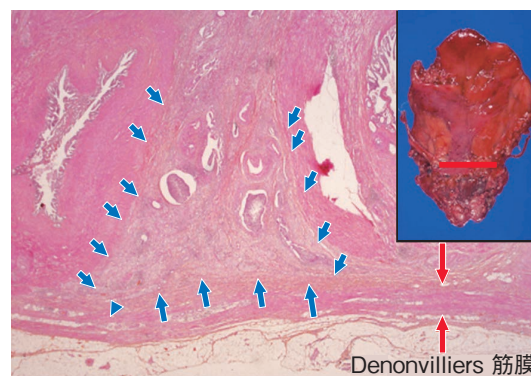
膀胱がんは化学療法への感受性が比較的高いため，

表 4. 膀胱全摘術後 pT 分類別疾患特異的 5 年生存率
 当院における pT3, pT4, pN+ 症例の生存率が良好である。

	n	=<pT1	pT2	pT3	pT4	N+
Stein (2001)	1,054	68	81	47a~68b	44	35
Madersbacher (2003)	507	76	74	52	36	33
Hautmann (2006)	788	90	72	43	28	21
Shariat (2006)	888	81	72	44	28	35
Ghoneim (2008)	2,720	82	53c~75d	40	29	27
Manoharan (2009)	432	81	70	44	16	29
a : pT3b, b : pT3a, c : pT2b, d : pT2a 「Campbell-Walsh Urology」, 10th ed より引用						
がん研病院 (2014)	402	94	77	62	51	53



a. 広範膀胱全摘の術式



b. 摘出標本の病理組織像

Denonvilliers 筋膜の合併切除により精嚢に浸潤した腫瘍の完全切除が可能。右上囲みは摘出膀胱の背側。

図 7. 広範膀胱全摘の術式と摘除標本 (pT4a: 精嚢浸潤) の病理組織像

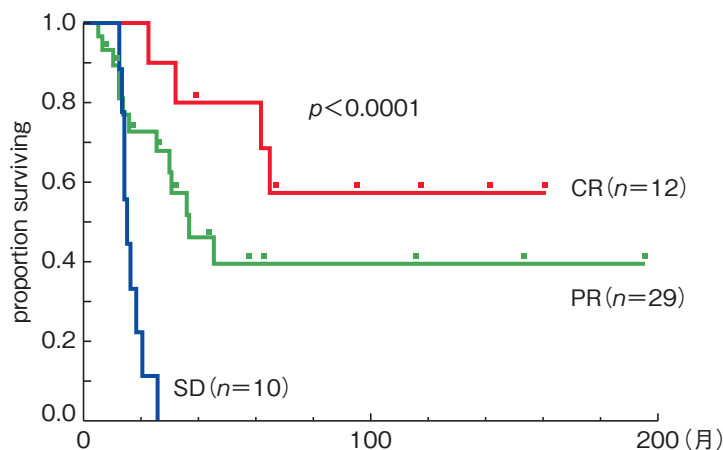


図 8. cN+ 尿路上皮癌に対するネオアジュバント化学療法+救済手術における化学療法の奏効度と生存率曲線

転移進行がんでは重篤な基礎疾患がなければ化学療法が積極的に行われてきた。レジメンとして以前は MVAC 療法が、現在はこれにかわって GC 療法 (ゲムシタビン+シスプラチン) が標準的となった。奏効率は両者間で差がないものの、GC は MVAC に比べ副作用が有意に少ないからである³⁰⁾。

当科では 1994 年から IFEP 療法³¹⁾ を、2000 年からは GC 療法にエトポシドを加えた GEP 療法³²⁾ を考案し、pT3~4, pN+ 症例の全摘術後補助化学療法や転移進行例の NAC として行ってきた。骨髄抑制が強いのが欠点であるが、cN+ の進行尿路上皮癌において救済手術の併用による生存率の有意な改善が NAC

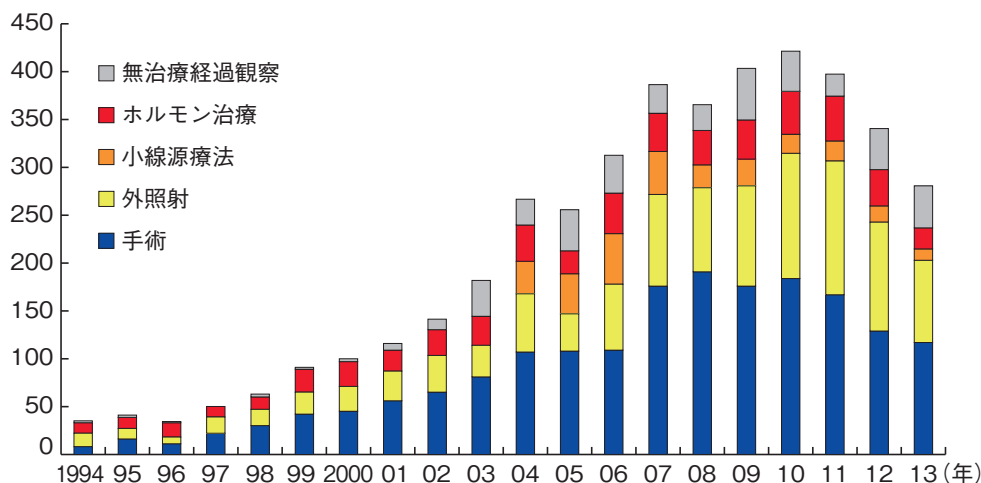


図9. 前立腺がんに対する年次別・治療法別症例数の推移 (CIH: 1994~2013年)
最近10年間は、症例数の増減はあるものの各治療法の割合はほぼ一定している。

奏効例にみられた (図8)³³⁾。

Ⅲ. 前立腺がん

前立腺がんは50歳以上の高齢者に好発し、加齢に応じ等比級数的に増加する。わが国でも近年、急増中であるが、増加率の高い理由としては①腫瘍マーカーPSA検査の普及と生検検査法の進歩、②患者母集団である高齢男性の増加、③欧米型食生活の普及による発生率の増加の3点があげられる。

血中PSA測定や直腸診検査により前立腺がんを疑うとMRIでがんの発生部位、大きさや被膜外浸潤の有無などを調べるが、確定診断は生検検査による。前立腺がんは悪性度の異なるものがしばしば混在するので、悪性度の高いがんを見逃さないことが肝要である。そのため生検は疑わしい部位だけでなく、少なくとも10ヵ所以上、前立腺全体について系統的に行う。当院では経会陰8本、経直腸6本の計14本を基本に³⁴⁾、MRIで疑わしい部位への狙撃生検を追加している。前立腺がんの悪性度判定はGleason scoreで行うが、各生検標本ごとに一番多いがんと2番目に多いがんのGleason gradeを足し算し、合計点をGleason scoreとする。Gradeは1~5の5段階なので、scoreは2~10の9段階となる。2~6が低悪性度、7が中悪性度、そして8~10が高悪性度と判定する。

前立腺がんの治療は手術、放射線、内分泌および経過観察の4つが主なものであるが、さらにそれぞれにいくつかの選択肢がある。転移所見のない限局がんではT分類、Gleason score、および生検前のPSA値の3因子をもとにリスク分類を行い、低、中、高、および超高リスクの4群に分ける (NCCN分類、表5)。これに患者の年齢や基礎疾患、治療の合併症などを加

表5. 限局性前立腺がんのリスク分類 (NCCN, 2015)

	PSA	Gleason スコア	T 分類
低リスク群	<10	& ≤6	& 1~2a
中リスク群	10~20	or 7	or 2b~c
高リスク群	>20	or ≥8	or 3a
超高リスク	any	primary Gleason : 5 or >4 cores with Gleason score 8~10	or 3b~4

表6. 前立腺がんのTNM分類

T1: 直腸診や画像検査で不明ながん
T1a: 病理学的に偶然発見され、切除組織の≤5%
T1b: 切除組織の>5%
T1c: 生検により発見 (PSA上昇など)
T2: 前立腺内限局がん
T2a: 前立腺片葉の半分以下
T2b: 前立腺片葉の>半分
T2c: 左右両葉に及ぶ
T3: 前立腺被膜を越える
T3a: 被膜外浸潤
T3b: 精嚢浸潤
T4: 浸潤固着するか精嚢以外の以下の組織に浸潤 膀胱頸部、外括約筋、直腸、肛門括約筋、骨盤壁
N1: 所属リンパ節転移
M1: 遠隔転移
M1a: 非所属リンパ節
M1b: 骨転移
M1c: そのほかの部位

味し、個々の患者に適した治療法を選択する。当院における初回治療法の年次別推移を図9に、前立腺がんのTNM分類を表6に示す。

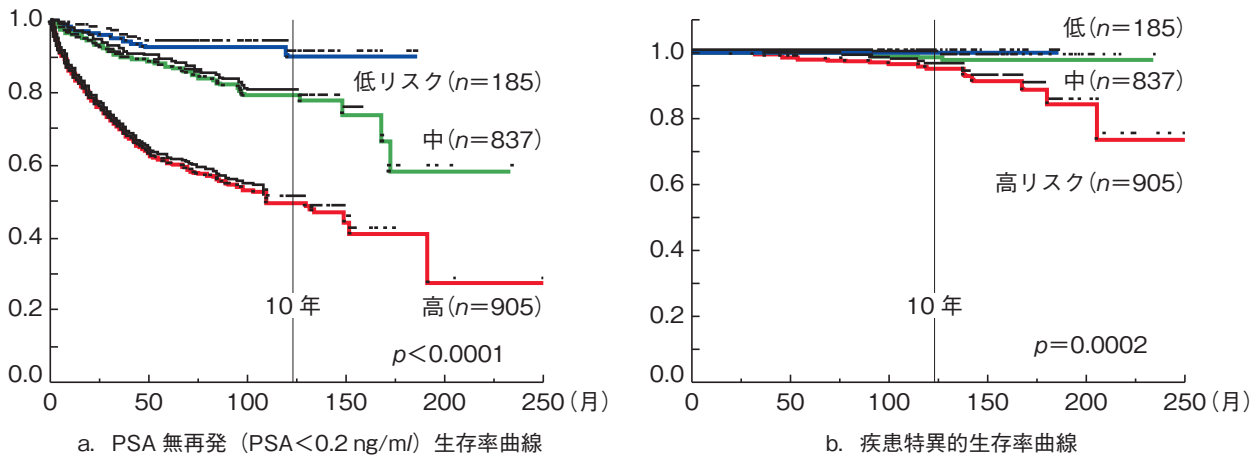


図 10. 前立腺全摘術施行後のリスク分類別 PSA 無再発 (<0.2 ng/ml) 生存率 (a) および疾患特異的生存率曲線 (b) [CIH: 1994~2013 年]

PSA 再発をきたしても、転移発生までの期間は長く、その後の治療も有効で、術後 10 年以内の前立腺がん死亡のリスクは非常に低い。

[前立腺がん治療の進歩]

1. 低リスク限局がんに対する PSA 監視療法 (active surveillance: AS) の普及

前立腺がんの治療はいずれも合併症が多く、時に著しい QOL の低下を招く。一方、低リスクに分類される限局がんでは急に進行、転移するリスクはほとんどない。そこで、低リスクがんには、がんの増大や、悪性度の進行を認めるまで根治療法の実施を延期し、QOL の維持を優先しようという治療方針である AS が普及してきた。がん進行の根拠は生検検査による病理検査で確認する。1 回目の再生検は 1~2 年以内に行うことが推奨されているが、その後は PSA 値の推移や直腸診、MRI の所見を参考として適応を決める。これまでの AS 施行例についての臨床成績をみると、約 1/3 の患者が中央値 2.5 年で治療介入を受けている。前立腺がん死亡のリスクは 1% 前後で、低リスクがんが即時根治療法を施行した結果と大差ない³⁵⁾。

2. 低線量率密封小線源治療 (brachytherapy)

放射線源としてヨウ素 125 (I-125) を入れた小カプセルを 60~80 個、前立腺内に永久刺入する治療法で 2003 年に認可された。線源は経直腸エコー下に、経会陰的に金属針を通して刺入する。その後約 10 ヶ月間、線源から放射線が持続的に照射される。線源が比較的弱いため、高リスクがんには適さない。また、40 g 以上の前立腺肥大合併例では使用する線源量が多くなるため、ホルモン治療で縮小してから行う。副作用は排尿障害の頻度が高い。

3. 中および高リスク限局がんに対する前立腺全摘術

前立腺全摘術は転移がなければ、ほかのいかなる治

療法よりもっとも根治的である。前立腺と精嚢を一括切除し、骨盤リンパ節廓清を行う。術式には開腹、腹腔鏡およびロボット支援腹腔鏡 (ダビンチ) 手術がある。開腹手術は陰茎からの静脈叢を処理後、前立腺尖部で尿道を離断し、頭側に向かって剥離をすすめる逆行性術式が多く行われてきたが、筆者らは、とくに高リスクがんには血管茎処理先行の順行性広範切除術式を行ってきた^{36~38)}。当科手術例のリスク分類別 PSA 無再発 (<0.2 ng/ml) 生存率曲線と疾患特異的生存率曲線を図 10 に示す。

前立腺全摘術の合併症としては性機能障害 (ED) と尿失禁、および鼠径ヘルニアが高率にみられる。ED の予防には前立腺辺縁域に接して走行する神経血管束の温存手技が必要である。尿失禁は手術直後には高度でも、肛門括約筋体操などのリハビリテーションにより多くは改善する。鼠径ヘルニアは術後 20% 以上の患者に発生するが、手術時に腹膜鞘状突起の剥離・結紮という簡単な処置を行うことにより 1% 以下に低下した³⁹⁾。

ロボット支援腹腔鏡手術 (ダビンチ) は器械が大型で、設備投資の費用や維持経費がかさむのが欠点であるが、拡大された明瞭な視野での正確な手術操作が可能であり、気腹するためには出血が少ないことが利点である。わが国でも急速に広まってきたが、現在、発展途上の手術であり、高リスクがんへの適応は熟練した術者に限られる。米国の多数例の集計結果では、がんの断端陽性率や術後 QOL 調査の結果は開腹手術と同等である⁴⁰⁾。

4. 中および高リスク限局がんに対する強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy : IMRT)

コンピュータ管理のもと、強弱をつけた放射線を多方向から組み合わせることで、前立腺の形状に合わせた照射を行う。直腸や膀胱など周囲の正常組織への被曝を減らすことが可能で、副作用が減少する分、腫瘍への照射線量を以前の70 Gyから80 Gy前後に増やすことが可能となった。約2Gyの増量で中および高リスク前立腺がんでは6~7%の生存率上昇が認められる⁴¹⁾。治療効果増強のため、中リスクがんでは4~6ヵ月間の、高リスクがんでは2~3年間のホルモン治療の併用が推奨されている⁴²⁾。

なお、超高リスク限局がんは高リスクがんと同様の方針で対応するが、ホルモン治療単独も選択肢の一つである。

5. 粒子線 (陽子線・重粒子線) 治療

いわゆるピンポイント照射が可能であるのが利点である。また、重粒子線は従来の放射線治療に比べ殺細胞効果が高いため総照射線量を減量し、治療期間が短いのも利点である。ただ、前向きと比較試験はないものの、IMRTと比較して優位性を示す成績は示されていない^{43,44)}。

6. 進行がん (N1, M1) に対するホルモン治療における新薬の開発

約70年前、Hugginsによって開始された当初、ホルモン治療は外科的去勢か女性ホルモン剤の投与に限られたが、その後、多くの薬剤が開発された。根治療法ではないが、治療初期にはほとんどの患者に有効であるため、進行がんには第一選択の治療である。

現在は、精巣由来の男性ホルモン (テストステロン) を遮断するLHRHアゴニスト (リュープリン[®], プラデックス[®]) かLHRHアンタゴニスト (ゴナックス[®]) を定期的に皮下注射する内科的去勢が一般的である。アゴニストには治療開始後2~3週間、テストステロンを上昇させるフレア現象があるので、高度進行例では抗アンドロゲン剤の前治療か併用投与が必要であるが、3ヵ月有効な剤型があるのは患者にとって便利である。精巣のみならず副腎由来の男性ホルモンの作用をも阻害する抗アンドロゲン剤 (オダイン[®], カソデックス[®], プロスタール[®]) も単独もしくはLHRHアゴニストとの併用で使用される。進行がんに対するホルモン治療は従来、生涯継続して行う持続的治療が標準的であったが、LHRHアゴニストの開発により次に述べる間欠ホルモン治療が可能となった。ホルモン治療の副作用は、ホットフラッシュ、ED、

筋力の低下、耐糖能低下、肥満、骨粗鬆症、心血管障害、および認知力低下など多彩である。

7. 間欠ホルモン治療

ホルモン治療の有効期間は永続的ではなく、進行がんでは平均、数年と短い。そこで、ホルモン治療の奏効期間延長を期待して間欠ホルモン治療が考案され、多くの臨床試験が行われてきた。6~12ヵ月間、治療を行い、PSA値が当初の目標値まで低下したら治療をいったん中断する。その後、血中テストステロン値の回復とともにPSAが上昇し、治療前値に戻ったら治療を再開するという方法で、可能な限り繰り返す。しかし、期待に反し奏効期間の延長は得られなかったものの、全生存率は間欠群と持続治療群で差はなく、ほぼ同等とする報告が多い⁴⁵⁾。間欠群では治療休止期におけるQOLの改善や医療費の減額などの利点がある。

8. 未治療進行例に対するホルモン治療と抗がん剤ドセタキセルの併用治療

高度の転移例では当初からホルモン治療にタキソテール (ドセタキセル[®]) を用いた化学療法を6コース併用することで、ホルモン治療単独に比べ約17ヵ月、生存期間を延長することが最新の臨床試験で報告された⁴⁶⁾。

9. 去勢抵抗性前立腺がん (castration-resistant prostate cancer : CRPC) に対する新薬の開発

内科的であれ外科的であれ、去勢状態 (血中テストステロン<50 ng/dl) にあるにもかかわらず前立腺がんの進行を認める状態をCRPCと呼び、抗アンドロゲン剤も無効となれば、従来、余命1~2年であった。CRPCにはこれまで副腎皮質ホルモンや心血管系の副作用を有する女性ホルモン薬 (プロセキソール[®]) が使用されてきたが、効果はあっても一時的であった。しかし、抗がん剤ドセタキセルの開発は生存期間の延長をもたらした⁴⁷⁾。最近10年間はCRPC治療の柱となった。2014年にはホルモン治療の新薬として、男性ホルモン受容体シグナル伝達阻害薬エンザルタミド (イクスタンジ[®]) と体内すべての男性ホルモン産生を阻害する酢酸アピラテロン (ザイティガ[®])^{48,49)} が相次いでCRPCの治療薬として承認された。また、ドセタキセルのセカンドラインの抗がん剤としてカバジタキセル (ジェブタナ[®]) も承認され、CRPCの治療選択肢が増えた。

表 7. 精巣がんのステージと TNM 分類

ステージ I pT1s: 精細管内 (上皮内がん) pT1: 精巣と精巣上体に限局, 尿管侵襲はない pT2: 精巣と精巣上体に限局, 尿管侵襲陽性もしくは白膜を越えて鞘膜に浸潤 pT3: 精索に浸潤 pT4: 陰嚢に浸潤 (T 分類に cT 分類はなく摘除精巣の pT 分類のみ) ステージ II: 所属 (後腹膜) リンパ節転移 N1: ≤2 cm N2: >2 cm~5 cm N3: >5 cm ステージ III M1: 遠隔転移 M1a: 非所属リンパ節もしくは肺への転移 M1b: 上記以外の遠隔転移
--

表 8. 進行胚細胞がんの IGCCCG リスク分類

原発巣 (精巣, 後腹膜, もしくは縦隔), 進行度 (肺以外の臓器転移の有無) および腫瘍マーカー値をもとにした予後予測リスク分類.

リスク分類	非セミノーマ	セミノーマ
低リスク	精巣もしくは後腹膜原発 肺以外の臓器転移なし 腫瘍マーカー: S1 AFP: <1,000 ng/ml/ hCG: <5,000 IU// LDH: 正常上限値の 1.5 倍以下 5 年生存率: 92%	原発巣は不問 肺以外の臓器転移なし 腫瘍マーカー AFP 正常 hCG の値は不問 LDH の値は不問 5 年生存率: 85%
中リスク	精巣もしくは後腹膜原発 肺以外の臓器転移なし 腫瘍マーカー: S2 AFP: 1,000~10,000 ng/ml/ hCG: 5,000~50,000 IU// LDH: 正常上限値の 1.5~10 倍 5 年生存率: 80%	原発巣は不問 肺以外の臓器転移あり 腫瘍マーカー AFP 正常 hCG の値は不問 LDH の値は不問 5 年生存率: 72%
高リスク	精巣もしくは縦隔原発もしくは 肺以外の臓器転移もしくは 腫瘍マーカー: S3 AFP: >10,000 ng/ml/ もしくは hCG: >50,000 IU// もしくは LDH: 正常上限値の >10 倍 5 年生存率: 48%	該当なし

V. 精巣がん (胚細胞がん)

精巣がんは精子形成を行う精細管上皮細胞より発生する。発生率は幼児期にも小さなピークがあるが、15~40 歳くらいの青壮年期に好発する。発生要因としては停留精巣, 精巣がんの既往歴と家族歴, Klinefelter 症候群などがあげられている。病理学的には幼児期は奇形腫と胎児性がんが, そして成人ではセミノーマ, 胎児性がん, 卵黄嚢腫瘍, 奇形腫, 絨毛がんがあり, しばしば二つ以上の複合組織型からなる。治療方針の違いから, 単一組織のセミノーマ以外は非セミノーマ

と一括する。セミノーマより非セミノーマが悪性で, なかでも絨毛がんは進行がきわめて速い。初期症状は無痛性の陰嚢内容腫大がほとんどで, 診断は触診とエコー検査による。腫瘍マーカーも重要で, LDH, α -fetoprotein (AFP) と human chorionic gonadotropin (hCG) の三つがある。LDH は組織型と関連しないが, AFP は卵黄嚢腫瘍や胎児性がんにおいて, そして hCG は絨毛癌のみならず, 時に胎児性がんやセミノーマにおいても高値を示す。

精巣がんを疑うと, まずは高位精巣摘除術による組織型診断と CT による転移検索を行う。精巣がんの T

分類は臨床分類 (cT) がなく、摘除精巣の pT 分類を用いる。精巣がんの TNM 分類を表7に示す。

なお、精巣にがんを認めなくても、松果体から仙骨部までの体のほぼ正中線上に胚細胞がんの発生を認めることがある。IGCCCG リスク分類 (表8)⁵⁰⁾ に精巣以外の原発巣として記載される後腹膜と縦隔が好発部位である。胎生初期の胚形成期に生殖隆起に沿って迷入した原始生殖細胞が思春期になってがん化したものと考えられている。性腺外胚細胞性腫瘍と呼ばれ、胚細胞がんの約5%を占める。

精巣 (胚細胞) がんの治療は組織型を大きくセミノーマと非セミノーマに分け、ステージ I では pT 分類をもとに、そしてステージ II, III の転移進行例では腫瘍マーカー値を重視した IGCCCG リスク分類 (表8) をもとに治療法を選択する。精巣がんは固形がんの中で、もっとも抗がん剤感受性が高いため、進行がんでは化学療法が第一選択の治療となる。標準的な化学療法レジメンを表9に示す。

[精巣がん治療の進歩]

1. ステージ I に対するサーベイランス (無治療経過観察) の普及

ステージ I のうち、pTis, pT1 では組織型に関係なくサーベイランスが推奨される。サーベイランス後の再発率はこれまで、セミノーマでは15~20%, 非セミノーマでは20~30%にみられているが、早期に発見し標準的な治療を行えば、ほとんどの患者が救命可能である^{53,54)}。したがって、サーベイランスを行うことにより約80%もの患者が無用な治療合併症を回避できる。放射線治療では腸管と骨髄への障害、手術では射精障害が主な合併症である。なお、CT スキャンの機器にも時代とともに改良がみられる。当院で

表9. 精巣がんに対する標準的的化学療法レジメン

導入療法 (1st line)

EP: エトポシド+シスプラチン

BEP: プレオマイシン+エトポシド+シスプラチン

VIP: エトポシド+イフォマイド+シスプラチン

救済療法 (2nd line)

VIP: エトポシド+イフォマイド+シスプラチン

VeIP: ビンブラスチン+イフォマイド+シスプラチン

TIP: パクリタキセル+イフォマイド+シスプラチン

は多列型 (multi-detector) CT を使用するようになった10年前から、診断精度が向上し、再発率は約10%に低下した。さらにサーベイランスの臨床的意義が増したといえる⁵³⁾。

ステージ I セミノーマ pT2, 3 にはサーベイランス、後腹膜リンパ節への照射 (20Gy) および1~2コースのカルボプラチン単剤化学療法の中からいずれかを選択する。pT4 には上記照射か化学療法を追加する。放射線治療と化学療法後の再発率は4~5%とされる。

ステージ I 非セミノーマ pT2~4 には交感神経温存後腹膜リンパ節廓清術^{54,55)} もしくは BEP 療法1~2コースの追加が推奨される。BEP 後の再発率は数%とされる。

2. セミノーマのステージ II, III に対する治療と化学療法後残存腫瘍の切除

セミノーマのステージ II のうち、N1, N2 には化学療法のほかに放射線治療も選択肢となる。ステージ II の N3 とステージ III の M1 ではリスク分類 (表8) に応じた化学療法を選択する。

N1 (≤2 cm): 後腹膜~患側の腸骨リンパ節に放射線治療30Gy もしくは EP 療法4コース、もしくは BEP 療法3コースを行う

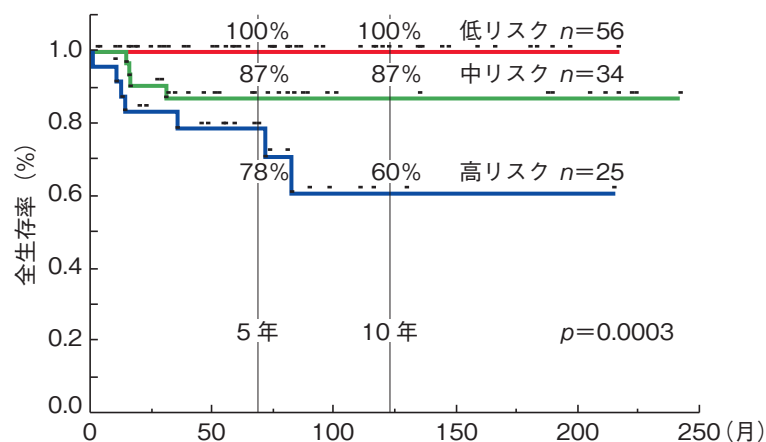


図11. 進行胚細胞がんのリスク分類別全生存率曲線 (CIH: 1994~2013年)

当院でVIP療法を開始した症例の生存率はIGCCCG分類が作成された時点 (表8) より良好である。

N2 (>2~5 cm) : EP 4 コースもしくは BEP 3 コース, もしくは後腹膜~患側の腸骨リンパ節に 36Gy の放射線治療を行う

N3 (>5 cm), M1 : 低リスクがん (M1a : 非所属リンパ節もしくは肺転移) には EP 4 コース⁵⁶⁾ もしくは BEP 3 コース⁵⁷⁾.

中リスクがん (M1b : 肺以外の臓器転移) には BEP 4 コース.

高リスクがん : セミノーマには該当なし.

化学療法後, 3 cm 以上の腫瘍が残存すれば切除を考慮するが, 大血管などとの癒着が高度で, 完全切除はしばしば困難である. 最終化学療法の 6 週以上経過後に PET-CT で生残がん細胞の有無を評価し, 手術の適応を検討するのも一法である.

3. 非セミノーマのステージ II, III に対する化学療法および化学療法後残存腫瘍の切除 (表 8)

低リスク (N1~3, M1a, 腫瘍マーカー ; S1) : EP4 コースもしくは BEP3 コースを行う.

中リスク (N1~3, M1a, 腫瘍マーカー ; S2) : BEP4 コース.

高リスク (M1b もしくは縦隔原発もしくは腫瘍マーカー ; S3) : BEP4 コースもしくは VIP4 コース

導入化学療法後, 約 30% の患者に腫瘍が残存する. 腫瘍マーカーが正常化し, 残存腫瘍が 1cm 以上であれば, 奇形種 (40%) やがん (10%) が残存する可能性があるため切除する. なお, 非セミノーマでは PET-CT の有用性は高くない. マーカーが正常化しなければ救済化学療法 (表 9) に変更する.

1994 年以降, 筆者らは導入化学療法として標準的な BEP 療法⁵⁸⁾ のかわりに VIP 療法を採用してきた. BEP 療法では IGCCCG 分類における高リスク群の治療成績があまりよくないことと, プレオマイシンには肺毒性という合併症があるため VIP を採用した. VIP は BEP より高度の骨髄抑制を伴うが, これは GCSF の併用で対応できると考えた⁵⁹⁾. 図 11 に当院で VIP 療法を開始した進行例のリスク分類別全生存率曲線を示す.

文 献

- 1) 国立がん研究センター : 2015 年のがん罹患数, 死亡数予測. 2015. <<http://oncology.com/news/news1530>>
- 2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A : Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* **65** : 5-29, 2015.
- 3) NCCN : guidelines & clinical resources. <http://www.nccn.org/international/international_adaptations.aspx>
- 4) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W : The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101** : 297-303, 1969.
- 5) 福井 巖, 大島博幸 : 腎癌の手術療法—経腰的根治的腎摘術. *泌尿器外科* **1** : 19-21, 1988.
- 6) Go AS, Chertow GM, Fan D et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351** : 1296-1305, 2004.
- 7) Tan HS, Norton EC, YE Z et al : Long-term survival following partial and radical nephrectomy among older patients with early stage kidney cancer. *JAMA* **307** : 1629-1635, 2012.
- 8) Huang WC, Atoria CL, Bjurlin M et al : Management of small kidney cancers in the new millennium ; contemporary trends and outcomes in a population-based cohort. *JAMA Surg* **150** : 664-672, 2015.
- 9) Kunkle DA, Uzzo RG : Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass ; a meta-analysis. *Cancer* **113** : 2671-2680, 2008.
- 10) Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL et al : The natural history of observed enhancing renal masses ; meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* **175** : 425-431, 2006.
- 11) Haddad AQ, Wood CG, Abel EJ et al : Oncologic outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus extending above the hepatic veins ; a contemporary multicenter cohort. *J Urol* **192** : 1050-1056, 2014.
- 12) Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al : Randomized, double-blind study of denosumab vs zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer or multiple myeloma. *J Clin Oncol* **29** : 1125-1132, 2011.
- 13) Kijima T, Fujii Y, Suyama T et al : Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronic acid. *BJU Int* **103** : 620-624, 2009.
- 14) Flanigan RC, Sulmon SE, Blumenstein BA et al : Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* **345** : 1655-1659, 2001.
- 15) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al : Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27** : 3584-3590, 2009.
- 16) Motzer RJ, Hutson TC, Cella D et al : Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **369** : 722-731, 2013.
- 17) Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al : Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **356** : 2271-2281, 2007.

- 18) Herr HW : The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* **162** : 74–76, 1999.
- 19) Bohle A, Jocham D, Bock PR : Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer ; a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* **169** : 90–95, 2003.
- 20) Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW : Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle invasive bladder cancer ; a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol* **64** : 579–585, 2013.
- 21) Fukui I, Sekine H, Kihara K et al : Intravesical combination chemotherapy with mitomycin C and doxorubicin for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **141** : 531–534, 1989.
- 22) Studer UE, Burckard FC, Schumacher M et al : Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute-lessons to be learned. *J Urol* **176** : 161–166, 2006.
- 23) 福井 巖 : 回腸導管, コンチネントストーマ : インディアナパウチ, ペンパウチ. ストーマ手術アトラス, 塚田邦夫, 渡辺 成 (編), ヘルス出版, 東京, 2002.
- 24) Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al : Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer ; The MGH experience. *Eur Urol* **61** : 705–711, 2012.
- 25) Skinner DG, Lieskovsky G : Technique of radical cystectomy. *Diagnosis and management of Genitourinary Cancer*, ed by Skinner DG, Lieskovsky G, Saunders, Philadelphia, p607–621, 1988.
- 26) 福井 巖 : 手術手技 ; 根治的膀胱全摘術 (男性) — 血管茎処理先行術式. *臨泌* **52** : 81–87, 1998.
- 27) Fukui I, Izutani T, Yonese J et al : Preliminary ligation of vascular pedicles in male radical cystectomy. *Brit J Urol* **79** : 641–642, 1997.
- 28) Komai Y, Fujii Y, Okubo Y et al : Combination chemotherapy of ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin as perioperative treatment in lymph node positive bladder carcinoma patients treated by radical cystectomy. *Int J Urol* **15** : 971–975, 2008.
- 29) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al : Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* **349** : 859–866, 2003.
- 30) Von der Masse H, Sengelov L, Roberts JT et al : Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* **23** : 4602–4608, 2005.
- 31) Fukui I, Yonese J, Tsukamoto T et al : Combination chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin for metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **48** : 88–93, 2001.
- 32) Tsukamoto T, Yonese J, Ohkubo Y et al : Phase I/II study of a combined gemcitabine, etoposide and cisplatin chemotherapy regimen for metastatic urothelial carcinoma. *Cancer* **106** : 2363–2368, 2006.
- 33) Urakami S, Yuasa T, Yamamoto S et al : Clinical response to induction chemotherapy predicts improved survival outcome in urothelial carcinoma with clinical lymphnode metastases treated by consolidative surgery. *Int J Clin Oncol* **20** : 1171–1178, 2015.
- 34) Kawakami S, Hyochi N, Yonese J et al : Three-dimensional combination of transrectal and transperineal biopsies for efficient detection of stage T1c prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **11** : 127–132, 2006.
- 35) Dall-Era MA, Albertsen PC, Bangma C et al : Active surveillance for prostate cancer ; a systematic review of the literature. *Eur Urol* **62** : 976–983, 2012.
- 36) 福井 巖 : 手術手技 ; 悪性腫瘍の手術, 恥骨後式根治的前立腺摘除術—血管茎処理先行術式. *臨泌* **51** : 535–539, 1997.
- 37) Kawakami S, Fukui I, Yonese J et al : Antegrade radical retropubic prostatectomy with preliminary ligation of vascular pedicles in 614 consecutive patients. *Jpn J Clin Oncol* **37** : 528–533, 2007.
- 38) Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J et al : Long-term oncological outcome and risk stratification in men with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* **42** : 541–547, 2012.
- 39) Fujii Y, Yamamoto S, Yonese J et al : A novel technique to prevent post-radical prostatectomy inguinal hernia ; the processus vaginalis transection method. *Urology* **75** : 715–717, 2010.
- 40) Parsons JK, Bennett JL : Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* **72** : 412–416, 2008.
- 41) Kalbasi A, Li J, Borman A et al : Dose-escalated irradiation and overall survival in men with non-metastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* **1** : 897–906, 2015.
- 42) Bolla M, Tienhoven G, Warde P et al : External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk ; 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* **11** : 1066–1073, 2010.
- 43) Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM et al : Intensity-modulated therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and mortality and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* **307** : 1611–1620, 2012.
- 44) 日本放射線腫瘍学会 粒子線治療委員会 : 先進医療

- 会議発表資料：粒子線治療. (2015年8月アクセス)
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000093349.html>)
- 45) Niraula S, Le LW, Tannock IF et al : Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation ; a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* **31** : 2029–2036, 2013.
 - 46) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al : Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* **373** : 737–746, 2015.
 - 47) Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351** : 1502–1512, 2004.
 - 48) Scher HI, Fizazi K, Saad F et al : Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* **367** : 1187–1197, 2012.
 - 49) Fizazi K, Scher HI, Molina A et al : Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer ; final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* **13** : 983–992, 2012.
 - 50) The International Germ Cell Cancer Collaborative Group : International Germ Cell Consensus Classification ; a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer ; International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* **15** : 594–603, 1997.
 - 51) Mead GM, Fossa SD, Oliver RT et al : Randomized trials in 2466 patients with stage 1 seminoma ; patterns of relapse and followup. *J Natl Cancer Inst* **103** : 241–9, 2011.
 - 52) Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM et al : Non-risk-adapted surveillance in clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumors ; the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Uro* **159** : 556–562, 2011.
 - 53) Yuasa T, Inoshita N, Tanaka H et al : Surveillance policy for Japanese patients with stage 1 testicular germ cell cancer in the multi-detector computed tomography era. *Int J Clin Oncol* **20** : 1198–1202, 2015.
 - 54) 木原和徳, 福井 巖, 大島博幸ほか : 辜丸腫瘍の後腹膜リンパ節廓清における射精障害の防止について. *日泌尿会誌* **79** : 1982–1990, 1988.
 - 55) De Bruin MJ, Oosterhof GO, Debruyne FM : Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy for low stage testicular cancer. *Br J Urol* **71** : 336–339, 1993.
 - 56) Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D et al : Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* **23** : 9290–9294, 2005.
 - 57) Saxman SB, Finch D, Gonin R et al : Long-term follow-up of a phase 3 study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ cell tumors ; the Indiana University experience. *J Clin Oncol* **16** : 702–706, 1998.
 - 58) Hinton S, Catalona PJ, Einhorn LH et al : Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors ; final analysis of an intergroup trial. *Cancer* **97** : 1869–1875, 2003.
 - 59) Tanaka H, Yuasa T, Fujii Y et al : First-line combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and ifosfamide for the treatment of disseminated germ cell cancer ; re-evaluation in the granulocyte colony-stimulating factor era. *Chemotherapy* **59** : 441–446, 2013.

Advances in the treatment of urologic cancer

Iwao Fukui, M. D., Ph. D.

Advisor, Cancer institute Hospital (Urologic Department)

Summary

Recently, urologic cancers have been increasing in our country. Especially, prostate cancer has been on the dramatic rising curve, leading to a big health-care problem for senescent male. Here, advances in the treatment of 4 major urologic cancers were described. In the early stage renal cancer, partial nephrectomy has become the mainstay of surgical treatment, leading to improvement of patients' overall survival by decreasing the complication of renal and cardiac insufficiency. Recently developed molecular targeted therapy also improved survival of the patients with metastatic renal cancer. For locally advanced bladder cancer, wide excision of the bladder together with the covering peritoneum and Denonvilliers' fascia and addition of perioperative chemotherapy yielded survival benefit and reform of urinary diversion brought improvement of quality of life of the patients. In the treatment of prostate cancer, spread of active surveillance policy for low-risk cancer avoided patients' morbidity, while curative treatment modalities for high-risk localized cancer were improved. For castration-resistant prostate cancer, new effective agents have been developed. Further, multidisciplinary treatment methods with effective chemotherapy followed by resection of residual tumors were established for advanced germ cell cancer.

Key words : urologic cancer, advances in treatment, renal cell carcinoma, urinary bladder cancer, prostate cancer, testicular cancer

ロボット支援前立腺全摘術の時代

石坂和博, 永田将一, 加納英人 帝京大学大学院医学研究科 帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科

要旨: 泌尿器科領域の進歩はめざましく、中核にあげられるのがロボット支援手術の実践である。前立腺全摘除術の保険収載を契機に本邦のダビンチシステム導入は急速にすすみ、標準治療となりつつある。3D 視野の拡大視、高い自由度をもつ鉗子による繊細な操作が革命的である。導入には医師、看護師、臨床工学技士からなるチームを結成し部門をあげての協力体制が必要である。本邦にとっては新規技術であるが、手術方法は標準化され、トレーニング、ライセンス制度、プロクター制度により成績の保障と事故防止が図られている。繊細な動きは神経温存手技に有利である。開腹手術や腹腔鏡下手術と比べ、尿失禁の回復、勃起機能回復において良好である。輸血を含めた合併症と癌制御も同等以上の効果が集計報告されている。効果に加え低侵襲性に優れ、高リスク前立腺癌にも適応が広がりつつある。前立腺癌は本邦でも増加が予想され、早期発見に基づく適切な治療が望まれる。

Key words: ロボット支援, 前立腺全摘除術, 前立腺癌, ダビンチシステム, 低侵襲手術, 制癌効果

I. はじめに

ダビンチサージカルシステムの革新的な操作性を手に入れると、従来の腹腔鏡手術がその黎明期にあったのだという説明にもうなずける。開創手術で積み重ねた技術と理論を研ぎ澄まし、内視鏡視野との融合から最小切開手術法¹⁾という一つの大きな低侵襲化への流れに情熱を注いだ一員としての自負もあるが²⁾、従来の手術方法に固執してダビンチシステムのない状態に戻ることはもはや考えられない。昨今の泌尿器科領域の進歩は種々めざましいが、その中核にあげられるのはロボット手術の導入実践と思う。前立腺癌治療はまさにロボット支援手術の時代にある。ここではわれわれの経験を中心に説明するが、今後ロボット手術の普及が見込まれる婦人科、呼吸器外科、消化器外科、心臓外科など幅広い領域の方々にも参考となることを期待する。

II. da Vinci システムについて

1. ダビンチシステムとは

2009年11月に手術用ロボット da Vinci STM サージカルシステム (Intuitive Surgical 社) [ダビンチシステム] の製造販売が国内でも薬事承認され、2012年4月にロボット支援前立腺全摘除術 (robot-assisted radical prostatectomy: RARP) が保険収載されて、通常の腹腔鏡手術よりはるかに自由度の高い手術操作を日常診療に生かせるようになった。現在、ロボット手術というとダビンチシステムを使用した手術を指す。このダビンチシステムは三つの機材、サージョンコンソール、ペイシャントカート、ビジョンカートより構成される (図1)。術者が坐位で対面し、3D画面で映し出される術野をのぞきながらマスターコントローラを両手で操り手術操作の指令を出すのがサージョンコンソール (図1a)、手術台に隣接 (ロールイン) させてアームを患者腹部に設置したポートとドッキングさせ、そこから挿入したインストルメント (操作用鉗子) によって術野で直接の手術操作を行うペイシャントカート (図1b)、そして、内視鏡モニター、情報処理装置、ビデオ、光源装置、気腹装置などを取りまとめたのがビジョンカート (図1c) である。ペイシャントカートのアームは4本で、1本には左右2系統の

連絡先: 石坂 和博 ishizaka@med.teikyo-u.ac.jp



a. サージョンコンソール

b. ペイシャントカート

c. ビジョンカート

図1. ダビンチシステム (da Vinci Si)



a. モノポーラカーブドシザーズ

b. メリーランドバイポーラ



c. プログラプフォーセップス

d. ラージニードルドライバ

図2. 頻用されるインストルメントの先端の形状。

CCD内蔵カメラ(3D)を、ほかの3本にはインストルメントを装着する。カメラからの情報はビジョンカートで処理され、サージョンコンソールのモニターへ送られて、坐した術者がのぞくモニターにまさに実像のごとく現れる。術者両手のマスターコントローラの動きは、3対1の縮尺でインストルメントに伝えられる設定(手を6cm動かせばインストルメントが2cm動く)が一般的で、人間の直感に対応しているといわれる³⁾。人間の手は震えるものであるが、内蔵された手ぶれ防止装置によりインストルメントの動きにぶれはない。3Dカメラは術者が自在にコントロールでき、最大10倍の拡大視となる。スコーピストがカメラを手でもつ腹腔鏡手術と異なり、口頭で指示を出す必要

もなければ、画面の動きのぶれもない。図に示したのは、本邦の普及が一気にすすんだ機種 da Vinci SiTMであるが、すでに販売されている次世代モデル Xiでは、ペイシャントカートのアーム4本とも真上から吊り下げ式となっている点と3Dカメラが5mm径となっていることが主な変更点である。インストルメントは、モノポーラカーブドシザーズ、メリーランドバイポーラ、プログラプフォーセップス、ラージニードルドライバが頻用される(図2)。形状的に従来の腹腔鏡手術器具を継承しているが、いわゆるリストの自由度が比較にならない。洗浄消毒して10回使用できるので経済的に改善された。

2. 世界におけるロボット手術の普及と本邦の現状

米国のダビンチシステム保有数は2,000台を越え、まさに前立腺癌手術標準術式である。2000年のダビンチスタンダード発売と2001年のダビンチ前立腺全摘手術のFDA承認を受け、それまで100%を占めていた開創手術+腹腔鏡下前立腺全摘手術(後者は最頻時で4%)はロボット手術に転換され始める。2003年以降、急激な変化を示し、2007年にはロボット手術が上回り、2010年には実に87%を占めるという劇的な交代劇となった。米国における評価がロボット手術有益性の証となり、この優位性を世界は追従する。しかしながら、高額な器械でまた維持費ですら高く、このため世界のダビンチシステム保有数はこれに比するものではない。米国外の保有台数は合計989台にとどまる。これを反映する形で、米国におけるRARPは年間約7万例であるが、米国外の合計は4万例(2011年統計)である。経済力の必要性が現れている。

泌尿器科手術、産婦人科手術、外科手術も含めた世界全体のダビンチ手術件数は、2009年に総数約20万例であったが、2014年には約60万例に達している。内訳は、婦人科領域が最多で年間約25万例、次いで泌尿器科、一般外科である。高額な器械を泌尿器科手術でほぼ独占使用している日本の現状はもったいないといわざるをえない。他診療科の早期参加が望まれる。

本邦におけるダビンチシステム導入は、前述のように米国に約10年遅れ、アジアにおいても韓国に遅れをとった。しかしながら、2012年のロボット支援前立腺悪性腫瘍手術の保険収載を契機に一気に広まり、2014年末のシステム保有台数は179台と2年間で3倍に増加した。今や米国に次ぐ世界第2位で、ちなみに3位はフランスの82台である。手術数も増加し、2014年には約9,000例のRARPが施行され、米国における逆転劇をここで再びみることになる。NHKをはじめマスコミがこぞって報道した影響は大きく、前立腺癌手術を受けるのに「ロボット手術でなくてもよい」という患者はもはや探すのがむずかしい。ロボット手術関連の学会・研究会の設立発展、また野心ある泌尿器科医はダビンチシステム保有施設勤務を希望することなど、急激なロボット手術への移行の要因はほかにもあげられる(本項の数字はIntuitive Surgical社資料による)。

Ⅲ. ダビンチ手術の実際

1. ロボット手術導入への道

ロボット手術を導入しない限り、その施設の泌尿器科診療は衰退もしくは消滅の方向をたどるといふ近未



図3. ロボット支援前立腺全摘術—円滑な導入に影響する事項(石坂和博ほか:第103回日本泌尿器科学会総会より)

来を説明したが、実際の導入は簡単ではない。まず高額な日本価格が問題となる。導入が決まったら、手術トレーニングや患者リクルート、院内外の調整などの仕事も降りかかる。ロボット手術導入前後、担当者の負担は大きい。

円滑な導入にかかわる要因を整理してみた¹¹⁾(図3)。

第1の因子に“患者”をあげた。ロボット手術の実践開始を決めた時点から、いわゆる“患者リクルート”に励む。手術開始後、毎週連続して経験を積まないと術者もスタッフもロボット手術に慣れることができない。ロボット手術をすでに始めている施設を除き、地域的な条件など特殊な要因に恵まれていない限り、もはや前立腺全摘手術を受けるべき患者が何人もいないという状況ではない。そのような状況の中で、手術開始までの一般的な準備期間である3ヵ月を待ち、かつ未習熟な新規導入施設で手術を受けてくれる患者を集めなければならないのである。手術導入が遅れるほど参入困難になる現実がある。ロボット手術の施設認定には、手術開始直前6ヵ月で10例の前立腺悪性腫瘍手術の実績が要求される。地方厚生局長に申請して施設基準を取得すると、内視鏡手術用支援機器加算54,200点の算定が可能になる。腹部手術後、BMI 35を越す肥満症例、大きな前立腺、前立腺肥大手術後など初期手術に向かない症例がめずらしくない⁵⁾ので選別が重要である。

第2の因子として、“院内の調整”をあげた。高額器械であるので、収支見込みも含めた上申書をまとめ、病院執行部と熱意をもって交渉する。手術室の確認、調整も必須事項である。当院の手術室は狭く、もっとも広い部屋が7.2×5mの広さで、これが唯一ダビンチ手術実施可能な部屋であった。消費電力も大きく、電圧工事は数百万円の追加出費となる。機器の設定やドレーピングに時間がかかるため、手術室使用時間は麻酔+手術より2~3時間長くなる。手術室を共用す

表 1. ダビンチ手術実施者に必要な 3 種のライセンス

certificate	内 容	発行者
online training	ダビンチシステム起動資格	Intuitive surgical
training as a console surgeon	オフサイトトレーニング終了	Training center
robotic observation	泌尿器科ダビンチ手術見学終了	指定施設



図 4. オンサイトトレーニング風景

a: ペイシャントカート, b: 手術時に助手の入る位置, c: 患者に模したスタッフが手術時同様に 30° の頭低位をとった手術台に乗っている. d: プロテクターで、術中激しく動くペイシャントカートのアームから患者顔面を守る.

る他診療科との調整が重要なわけである。導入が決まったら、ダビンチチームを結成する。医師 2 名、手術部看護師 2 名、臨床工学技士 1 名の人選をする。オンサイトトレーニングは実際の手術室で行うが、システムを起動しロールインを行い、インストルメントの操縦も経験する (図 4)。

第 3 の因子として“病院外との連携”をあげた。スタッフ全員未経験であるから、チーム揃って実施施設に見学に行く。近隣施設を選ぶことが経済的にも見学回数を稼ぐためにも、そして独自の工夫発見にも好ましい。医師は指定施設見学の義務があり、実施後証明書が発行される (表 1)。見学はプロクター依頼交渉の好機でもある。手術開始後 10 例が義務づけられているプロクター参加の手術日程調整は、患者や手術部、さらにはプロクターおよび所属施設の都合がからみ、根気と時間を費やす作業となる。

4 番目にあげるのは、まさに“手術技術の習得”である。1 cm 角の紙で鶴を折る練習が知られているが、現在はシミュレータを購入する。シミュレータ使用前にオンライントレーニング (表 1) 合格が必要である。シミュレータ画面には点数と助言も表示される。豚を用いたオフサイトトレーニング (表 1) に参加するまでにシミュレータで 90 点以上とれなければならない。オフサイトトレーニングは米国と共通のカリキュラムで、医師 2 名一組 2 日間かけて技術と知識を習得する。100 万円の費用がかかる。コンソールサージャンのライセンス取得となる。現在はダビンチシステム保有施設所属者に参加資格が限定されている。実際の手術手順・手技を頭に入れるには Intuitive Surgery 社がオンラインで提供しているビデオが有用である⁶⁾。本を読むのと異なりトレーニングもビデオ閲覧も時間がかかるため、手術開始までの限られたトレーニング期間には焦燥が伴う。手術実践チームと事務処理部門を別の医師で分担することをおすすめする。

2. ロボット支援前立腺全摘術の実際

a. 手術術式について

RARP は 2003 年に Menon らが Vattikuti institute prostatectomy (VIP) テクニックとして報告した⁷⁾。現在本邦で行われている RARP は、ほぼ共通して次の流れで行われている⁸⁾。すなわち①膀胱の剝離、②内骨盤筋膜の切開、③深陰茎背静脈 (dorsal vein complex: DVC) の結紮、④膀胱頸部の切離、⑤精管と精囊の剝離、⑥ Denonvilliers 筋膜の切開、⑦非熱的剝離による両側神経温存、⑧ DVC および尿道の切離、⑨膀胱尿道吻合である。順行性前立腺全摘術を踏襲した方法であるが、拡大三次元観察下に 5 mm 長の自在に動く指で標的臓器を扱うという感覚であり、機能温存と癌制御を繊細かつ迅速に行える。膀胱尿道吻合の連続縫合もやりやすい。RARP の術式標準化はトレーニングとライセンス制およびプロクター制度により、かつてないレベルで維持され、手術成績の保障と事故防止につながっている。患者への手術説明も共通の内容が用意され⁹⁾、RARP が機能回復に優れ、勃起機能は 1 年以内に、排尿機能は 1~3 ヶ月で回復する症例が大部分である^{10,11)} という説明も用意されている。手術の細部においては施設ごとの工夫の余地

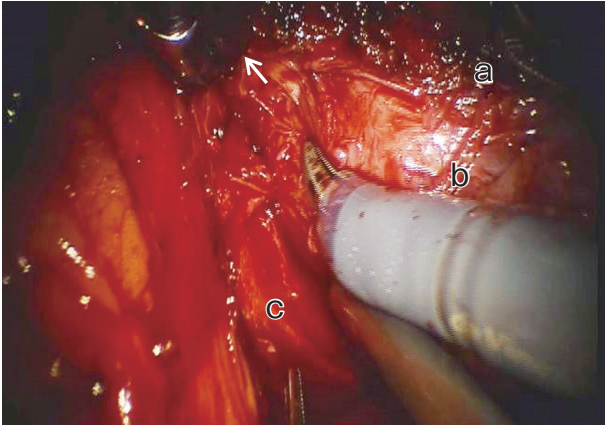


図5. レベルIの神経温存.

前立腺左側面をみている。モノポーラカーブドシザースで非熱的に剥離していく。a：前立腺前面に残った筋膜，b：前立腺被膜面，c：剥離した神経血管プレート（前立腺筋膜）。↑は前立腺尖部方向を示す。

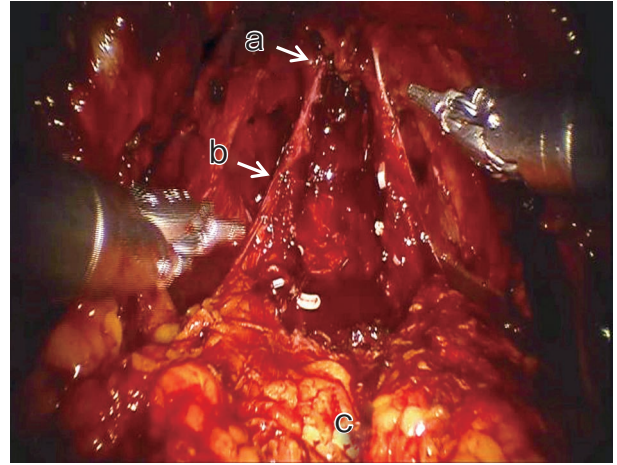


図6. レベルIの神経温存

前立腺摘除後の恥骨前立腺靭帯 (a)，延長線 (b)，ハンモック状に左右連続して残る神経血管プレート（前立腺筋膜），脂肪におおわれた膀胱 (c)。

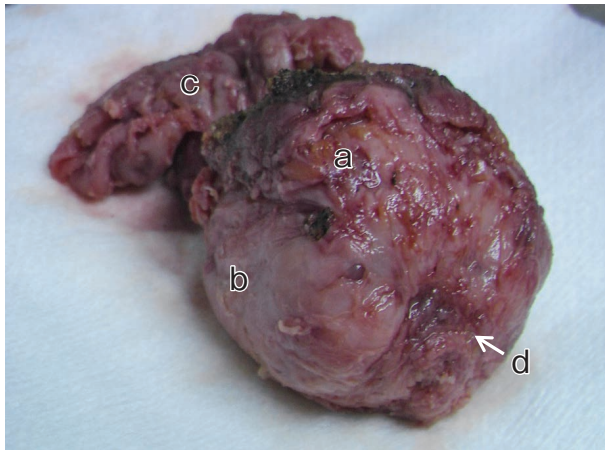


図7. レベルIの神経温存にて摘出した前立腺

a：前立腺前面に残った筋膜，b：前立腺被膜面，c：精嚢，d：尿道断端。

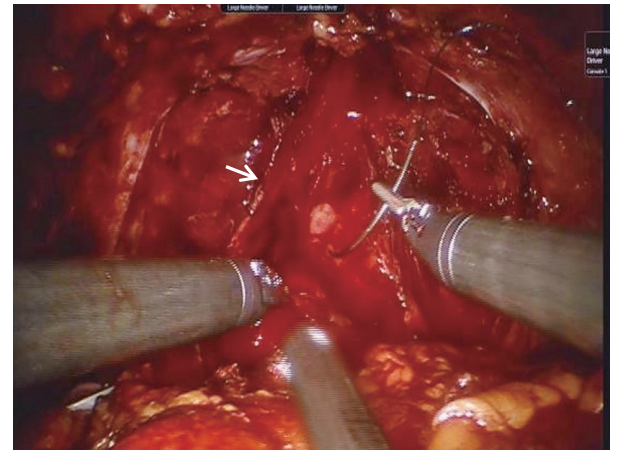


図8. レベルIIIの神経温存

古典的神経血管束（矢印）を部分的に非熱的に温存した。

があり，たとえば当院ではDVCを無結紮で切断して止血縫合をしている。外尿道括約筋機能温存と断端陰性化に有利¹²⁾な可能性がある。導入当初は，ロボット手術自体がまったく新しい手技のように感じられるが，症例を重ねると，それまで経験した手術（腹腔鏡と限らず開創手術でも）で培った洞察力や理論が活かしていることに気づく。

b. 神経温存の実際

RARPは繊細な手技であるから，海綿体（勃起）神経温存に有利である。メタアナリシスでRARP後の勃起機能回復率は術後1年で54~90%，2年で63~94%であり¹³⁾，神経温存をした多くの症例では1年以内に回復すると説明できる⁹⁾。前立腺被膜の外層を多層膜構造としてとらえた多段階神経温存を癌の根治性との釣り合いをとりつつレベルを決めて実践する。勃起にかかわる神経は，古典的神経血管束のみに集約

されてはならず，筋膜内に神経血管プレートとして広く存在すると認識されている¹²⁾。前立腺組織の表面が前立腺被膜であるが，それをおおう前立腺筋膜は2枚（以上）に分かれ，前立腺後外側の左右に走る古典的神経血管束を二脚で挟み込む形になっている¹²⁾。ロボット手術時代の神経温存は，レベルI（intrafascial dissection：前立腺被膜表面，すなわち前立腺筋膜内面での剥離），レベルII（interfascial dissection：前立腺筋膜内に剥離面を設定し，古典的神経血管束も温存する），レベルIII（前立腺筋膜外側で剥離し，古典的神経血管束を部分的に非熱的に切離温存する）と分けられている¹⁴⁾。前立腺後面（直腸面）で直腸周囲脂肪織を筋膜1層（直腸固有筋膜）でおおった前立腺側が根治性を重視した剥離層であるが，前立腺側の筋膜を切開する（Denonvilliers筋膜）と神経温存の剥離層となる。

レベル I での剝離の実際を示す。古典的神経血管束のみならず、恥骨前立腺靭帯を温存して、その延長ラインから外を回る前立腺筋膜を広範に温存した症例である。尿失禁の回復や腫瘍断端陽性率に関しても良好と報告されている手技¹⁵⁾である。前立腺左側方からみた前立腺被膜面を示した(図5)。前立腺摘除後に広く連続して残る筋膜(神経血管プレート)を示した(図6)。摘出した前立腺標本をみても、前立腺前面(恥骨方向面)を除き前立腺被膜面が露出していることがわかる(図7)。癌制御を重視してレベル III の温存にとどめた症例の温存神経血管束を示した(図8)。両例とも退院後初回来院時(約1週間)にすでに勃起が確認されたが、一般的にはレベルにより温存達成率は異なる。レベル I, II での温存率は経験上も確かに RARP ではよい。4段階¹⁶⁾や5段階¹⁷⁾に分けた神経温存とリスク分類に対応した断端陽性率予測などの報告もみられるが、多施設での応用が可能であるか不明で、神経温存はまだ標準化されていない。勃起機能回復不十分な症例では、phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor の内服と vacuum erection device (VED) の併用などの陰茎リハビリテーションを考慮する¹⁸⁾。

c. 術後について

術後フォローアップの方法は従来同様である。術後、PSA 値が低値(0.03ng/mg 未満)となるか、それ以上でも上昇傾向を示さない場合は PSA 再発の危険性は少なく良好な予後が期待される¹⁹⁾。摘出標本病理で切除断端陽性、Gleason スコアが8以上、または pT3 以上(被膜または精嚢浸潤)の場合は再発要注意であることも同様である。2回連続して0.2 ng/ml を越したときに PSA 再発と判定されるが、救済放射線療法、救済内分泌療法いずれも有効な治療として残っていることは手術療法の強みである⁹⁾。

IV. 前立腺全摘手術の進化

1. 前立腺全摘手術の変遷

本邦では保険診療上も「前立腺癌取扱い規約」²⁰⁾においても、開放手術、腹腔鏡下手術、腹腔鏡下小切開手術、ロボット支援手術の4つの方法が現在も認められている。開放手術による前立腺摘除術は1905年、米国で Yong が始めた。1947年 Millin が恥骨後式前立腺全摘術(retropubic radical prostatectomy: RRP)を報告し²¹⁾、1979年に Walsh が骨盤内解剖知見に基づく anatomical radical prostatectomy を示したことにより²²⁾、現在も開放手術では広く行われている RRP へと続いていく。腹腔鏡下前立腺全摘術

(laparoscopic radical prostatectomy: LRP) は1992年に Schuessler が報告したのに始まり²³⁾、本邦では2006年に保険適応となった。創が小さく出血も少ないが、手術時間が長く手技習得の難易度が高い。このため、すでにロボット支援手術に急速に置き換わりつつあるが、コストが RARP より安いので残っている可能性はある。RRP の切開創を術者の手が入らない程度の大きさにとどめ、内視鏡補助により低侵襲に遂行するという腹腔鏡下小切開(ミニマム創)手術は2008年4月に腹腔鏡下小切開手術として保険収載された。日本ミニマム創内視鏡外科学会²⁴⁾も設立され、広く実施されるにいたったが²⁵⁾、やはりロボット手術に置き換わりつつあるのが現状といえよう。気腹ガスを使用しないこと、ディスポ製品が少なく安価な手術であること、腹膜外操作で完遂され、体位も頭低位の必要がないことなどの利点は症例により生かされる⁵⁾。

2. 手術治療の進化がもたらすもの

局在性前立腺癌治療の選択肢は多岐にわたり、放射線治療(外照射療法、強度変調放射線治療[IMRT]、密封小線源体内留置、重粒子線治療も含む)、手術治療、ホルモン療法、そして嚴重経過観察があげられる。放射線治療は、癌特異的10年生存率で手術に及ばない^{26,27)}。ホルモン療法は手術治療および放射線治療に癌特異的10年生存率で劣る²⁷⁾。また局在性前立腺癌の治療では、手術が唯一、待機療法と比較して生存期間を有意に延長することが証明されている方法であり²⁸⁾、長期生存の観点では手術がもっとも成績がよい^{26,27,29)}。従来から“癌治療の効果は高いが侵襲も大きい”という位置を占めてきた手術治療であるから、その侵襲を低下させることが課題であり、低侵襲化の流れの中でロボット手術が普及していく。低侵襲の意味には、身体に対する影響が小さいことと機能温存の2項が含まれる。RARP の手術成績ではメジャーな合併症は少ない³⁰⁾。癌制御、尿失禁からの回復、勃起機能保持という三要素も加えて RRP, LRP, RARP の3術式の比較が示されている。

1999~2013年の systemic review³¹⁾で、輸血率(術中術後)、術後合併症率、切除断端陽性率、術後12ヶ月の尿失禁残存率がまとめられている(図9)。輸血を含めた合併症において、LRP と RARP は RRP に比べて優れており、切除断端陽性率は三者同様、尿失禁は RARP が優れている。勃起機能温存に関してはデータが限定的で3術式の比較は困難であるが、RARP は術後12ヶ月目で RRP と比べ勃起回復率が有意に良好であった¹³⁾。3術式の無作為前向き比較試

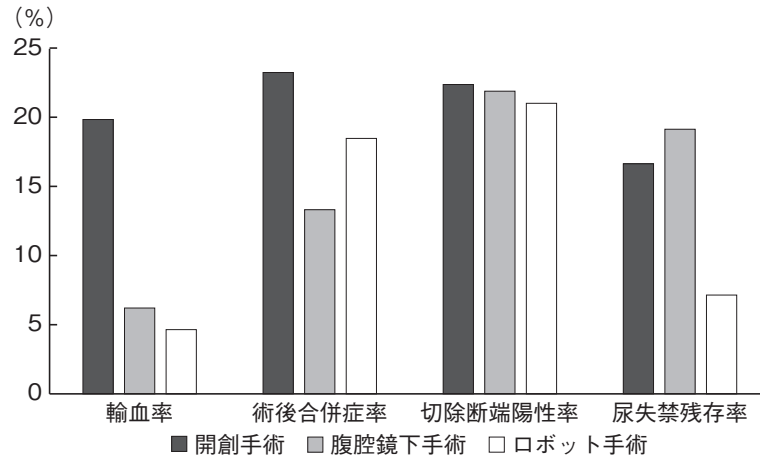


図9. 開創手術, 腹腔鏡下手術, ロボット手術の成績比較

験は行われていないが, LRP と RARP の小規模無作為比較試験が最近行われ³²⁾, 手術成績は同程度, 術後尿失禁消失率, 勃起機能回復に関して RARP が LRP より有意に良好であった. 切除断端陽性率は必ずしも制癌効果と一致しないので, 癌制御効果に関しては術後再発の有無を長期にわたって観察する必要がある. RARP の術後7年での PSA 再発率は最大で20%と報告され³³⁾, ほかの術式と同等以上の効果はある.

まとめると, RARP は LRP とともに RRP に比較して, 輸血率, 術後合併症率が少なくより低侵襲. RARP は尿失禁の回復と術後の勃起機能に関して RRP と LRP より良好であるので機能温存という面でもより低侵襲といえる. 切除断端陽性率, 癌制御に関して RARP が劣ることはない. われわれにとっても, ロボット手術の優位性を実感する日々が続いている^{5,34)}. 腹腔鏡下小切開手術を施行していた際は2回の自己血貯血を実施していたが, RARP では不要となった. 前立腺癌治療を受ける患者の期待項目として pentafecta (尿漏れ, 勃起能, 癌制御, 合併症無, 切除断端陰性) が提唱されている¹⁸⁾. 術前に癌による自覚症状のない患者の期待に応え, 治療後の後悔³⁵⁾を引き起こさないためには, 現状ではロボット手術が適している.

3. 手術適応について

他の治療選択肢もあるので, 前立腺全摘手術の適応は“期待余命が10年以上ある健康な患者で, 腫瘍が完全に摘除可能, かつ, 長期間癌のコントロール可能と判断された場合”と説明されている³⁶⁾. 転移がなく, T分類でT2 (前立腺内に限局)であれば完全摘除可能といえる. 長期間の癌コントロールについては, D'Amico 分類や NCCN のリスク分類があり (表2), その中で, 従来 PSA 値<10 ng/ml, かつ Gleason ス

表2. 前立腺癌のリスク分類 (D'Amico AV ら: NCCN ガイドライン2010年, JAMA 280: 969-974, 1998)

分類	低リスク	中リスク	高リスク
D'Amico 分類			
PSA	10 以下	10.1~20	20 超
GS	6 以下	7	8~10
T 分類	T1~2a	T2b	T2c
NCCN			
PSA	10 以下	10~20	20 超
GS	6 以下	7	8~10
T 分類	T1~2a	T2b~2c	T3a

コア \leq 7, かつ T1c~T2b という中間リスクおよび低リスク群が手術治療の好適とされてきた. しかしながら, 長期間の無作為比較試験からは³⁷⁾, 低リスク例においては生存率上昇による手術の利益を示すことはむずかしく, むしろ 10 ng/ml を越す PSA 高値の症例や, 高リスク例で手術が死亡率を低下させる可能性が示されている. 診断時に20~30%を占める高リスク例に対しては手術治療, 放射線治療, ホルモン療法などを組み合わせ積極的治療を行う方法もとられてきたが, 近年は手術, すなわち RARP を選択する傾向がある³⁸⁾. 最近1,100例の高リスク例の RARP 後長期成績が集計され, 10年での生化学的非再発率50%, 臨床的非再発率87%, 累積救済治療施行率が37%という好成績が報告された³⁹⁾. 従来, 手術治療を敬遠しがちであった高リスク群や局所浸潤癌も積極的な対象となりつつある. ダビンチ手術の低侵襲性が後押しとなる.

RARP の手術方法の特性による適応としては, 経腹膜的手技であることから骨盤内手術 (直腸癌など) の既往がない患者という基準がある³⁶⁾. 従来の手術法であっても剥離困難な症例である. 癒着の強い症例としては前立腺癌放射線治療後の再発に救済手術を行う場合があるが, 経験を積んだ術者であれば RARP

の適応とされる⁴⁰⁾。上部消化管の開腹手術の既往には影響されない。われわれの経験でも、胆嚢摘出術や胃部分切除術後などの症例に開始初期からまれならず接してきたが、大腸や小腸の癒着剝離に1時間程度の追加時間を見込めばよく、ロボット手術の低侵襲性の恩恵にあずかることができる³⁴⁾。術中頭低位をとることから、緑内障や脳動脈瘤など頭蓋内圧上昇の悪影響が懸念される症例には注意する。究極的には、手術に耐えられないほどの心肺機能低下の患者のみが適応外である³⁶⁾。

4. 前立腺癌の早期発見に関して

a. 早期発見の必要性

すでに述べたが、限局前立腺癌を発見して早期に前立腺全摘術を施行すると、局所浸潤や遠隔転移などの病勢進行を認めてからホルモン治療を行う待機療法に比較して有意に生存期間が長い²⁸⁾。米国の実績は、1990年以來広くPSA検査が実施されるようになってから、前立腺癌死亡率が50%低下した事実を示す⁴¹⁾。PSA検査による前立腺癌早期発見の有益性が示されている。一方、PSA検査をスクリーニングとして実施することについては、生存期間への寄与証明がむずかしく、いまだコンセンサスにいたっていない^{42,43)}。したがってガイドライン上もさまざまであるが、泌尿器科医としては“10年以上の期待余命のある個人はPSA検査を受け前立腺癌の早期発見に努めるべきである”という意見で一致する⁴⁴⁾。世界的には、暦齢70歳未満の集団が対象となるが、日本人男性の余命は長く2013年の平均寿命は80.2歳、75歳の平均余命が11.7年ある。本邦では70歳を越えていても標準的な健康状態であれば、PSA検査を行い根治治療につながる早期発見に努めるべきと思う。

米国では前立腺癌が癌死の第2位で、男性6人に1名は一生涯に前立腺癌に罹患し、16分に1名が前立腺癌により死亡している。日本の前立腺癌死亡率（年齢調整）は北欧、南米、アフリカと比較して現在は低いものの、推計では今後増加が激しく、2000～2004年の胃、肺、大腸に次ぐ年平均3万人から、2025～2029年には11.8万人と3.9倍に増加して罹患数第1位になり、年平均死亡数も8,104人から15,700人になると予測されている⁴⁵⁾。適切な対策をとり死亡率を下げる対応が必要な所以である。

b. PSA監視療法について

PSA検査に対する否定的意見の根拠の一つに過剰治療があげられるが、これを回避する手段にPSA監視療法（active surveillance）がある⁴⁶⁾。低リスク前立腺癌患者を対象に当面治療介入を行わず、3～6カ

月ごとにPSAをチェックし、1年ごとに生検を繰り返し、必要時に根治的治療を行うものである。前述した待機療法とは異なる。本邦の前立腺癌診療ガイドラインでは、放置しても致死にならない想定前立腺癌腫瘍体積を0.5 mlとして“診断時のPSA \leq 10、系統的生検の陽性コア数 \leq 2本で腫瘍占拠割合もそれぞれ \leq 50%”が対象とされている。悪性度は多くの指針に共通してGleasonスコア \leq 6点である。癌特異的10年生存率で手術に劣るため⁴⁷⁾、期待余命10年未満の患者を対象とするのが安全といわれる。病勢進行や治療決断までの加齢により根治の機会を逸する危険性があること、また前立腺全摘術施行例の40%では、生検より摘出標本の病理がよりわるいことなどを考慮すると、適応は慎重となる⁴⁸⁾。繰り返す生検により勃起障害を引き起こす可能性も報告されている⁴⁹⁾。

V. 今後の展望

泌尿器科領域においては、腎癌の部分切除に対する先進医療が必要症例数に足り、保険適応に向けて解析中である。消化器外科においては胃切除術が先進医療に認定されている。自費診療では、本邦でも消化器外科、呼吸器外科、心臓外科、産婦人科、そして泌尿器科とすでに多くの手術で行われ、国民の関心の高さが示されている。医療費抑制と新規技術にかかわる事故予防は重大事であるが、保険適用の道が広がり、国民が広く利益享受できることを期待する。

ダビンチシステムの導入は、本年に入ってから増加が鈍っている。赤字病院が多い日本において、4億円かかるシステムの導入は簡単ではない。この点を逆手にとると、日本の医療を変革する好機なのかもしれないと思う。日本の医療器械保有数は、病院数や患者数に比較すると世界で突出して多い。耕作面積や農家数に比較して農業機械が多い日本農業の非生産性と比較されている。センター化した病院がダビンチシステムを保有し、それ以外の施設はそのセンターを利用するという方向性もありうる。コンソールサージャンライセンスもシステム保有施設以外の医師が取得できる方向にすすんでいるという。高い日本価格が日本医療の効率化に変革をもたらすかもしれない。風通しのよい医療連携は望むところである。

インストルメントの圧迫に対する反発が3Dビジョンの視覚から入ると、触覚のフィードバックがあるように錯覚するが、ダビンチシステムに触覚はない。日本で下火となったハンドアシスト手術は、敏感な外科医の手を活用する内視鏡手術である⁵⁰⁾。われわれも腎癌⁵¹⁾や膀胱癌⁵²⁾に応用しているが、消化器手術の

ように腹腔内に広く存在する手術対象においては、手を入れることが内視鏡手術下での展開に有用であると感じてきた。現在の手術をすべての領域でダビンチ手術に置き換えるべきとも思えないのである。骨盤底深くに存する前立腺こそ好適で、現状では確立された術式を取り込み、追いつくことが第一であるが、その先には新しい概念をもった手術法や手術器械を開発すべきと思う。本邦にはロボット作製の技術も集積されている。

VI. おわりに

前立腺癌手術においてロボット手術が保険適用になったことは、まさに画期的である。100年の歴史がある開創手術について変革の時期がきたのだと実感する毎日である。いずれは本邦発の新規手術用ロボットが活躍して、世界に広まってゆくことを期待して本稿を終了する。

文 献

- 1) 木原和徳：ミニマム創内視鏡下泌尿器科手術，医学書院，東京，2007。
- 2) 石坂和博，町田竜也，田中将樹ほか：内視鏡下小切開前立腺全摘除。泌尿外科 20：251-255，2007。
- 3) Product Brochure, da Vinci Si <<http://www.davincisurgerycommunity.com/>>
- 4) 石坂和博，永渕富夫，加納英人ほか：ロボット支援前立腺全摘術の導入と実践—近隣医療機関との連携の重要性について。第103回日本泌尿器科学会総会抄録集，p536，2015。
- 5) 加納英人，石坂和博，永渕富夫ほか：導入期におけるロボット支援前立腺全摘術回避症例の検討。第103回日本泌尿器科学会総会抄録集，p756，2015。
- 6) Prostatectomy <<http://www.davincisurgerycommunity.com/>>
- 7) Meon M, Tewari A, Peabody J et al : Vattikuti institute prostatectomy technique. J Urol 169 : 2289-2292. 2003.
- 8) Ahlering T : da Vinci 前立腺摘除術。3アームおよび4アームでのアプローチ。Procedure Card, Prostatectomy-Japan. <<http://www.davincisurgerycommunity.com/>>
- 9) Prostate cancer testing & surgical options. Patient Education. <<https://www.davincisurgerycommunity.com/>>
- 10) Rocco B, Matei DV, Melegari S et al : Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre : a matched-pair analysis. BJU Int 104 : 991-995, 2009.
- 11) Ficarra V, Novara G, Fracalanza S et al : A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. BJU Int

- 104 : 534-539. 2009.
- 12) Stolzenburg JU, Schwalenberg T, Horn LC et al : Anatomical landmarks of radical prostatectomy. Eur Urol 51 : 629-639, 2007.
- 13) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE et al : Systemic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 62 : 418-430, 2012.
- 14) 瀬島健裕，日向信之，竹中 篤：泌尿器科。ロボット手術マニュアル，鳥取大学医学部付属病院低侵襲外科センター（編），p76-93，メジカルビュー，東京 2012。
- 15) Stolzenburg JU, Evangelos N, Rabenalt R et al : Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy ; effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. Eur Urol 49 : 103-112, 2006.
- 16) Tewari AK, Srivastava A, Huang MW et al : Anatomical grades of nerve sparing ; a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int 108 : 948-992, 2011.
- 17) Schatloff O, Chauhan S, Siveraman A et al : Anatomic grading of nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 61 : 796-802, 2012.
- 18) Patel VP, Sivaraman A, Coelho RF et al : Penta-facta ; a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 59 : 702-707, 2011.
- 19) Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC et al : Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy ; treat or watch? J Urol 192 : 1390-1396, 2014.
- 20) 日本泌尿器科・病理・医学放射線学会（編）：前立腺癌取扱い規約，4版，金原出版，東京，2010。
- 21) Millin T, Macalister CL, Kelly PM : Retropubic prostatectomy ; experiences based on 757 cases. Lancet 1 : 381-385, 1949.
- 22) Reiner WG, Walsh PC : An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santrini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 121 : 198-200, 1979.
- 23) Schuesser WW, Schulam PG, Clayman RV et al : Laparoscopic radical prostatectomy ; initial short-term experience. Urology 50 : 854-857, 1997.
- 24) 日本ミニマム創泌尿器内視鏡学会 <<http://minimomendo.jp/>>
- 25) 石坂和博，町田竜也，田中将樹ほか：腹腔鏡下小切開手術の施設基準取得について。日ミニマム創泌尿器外科誌 1 : 25-29, 2009。
- 26) Merglen W, Schmidlin F, Fioretta G et al : Short-and long-term mortality with localized prostate cancer. Arch Intern Med 167 : 1944-1950, 2007.
- 27) Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM et al :

- Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* **116** : 5226–5234, 2010.
- 28) Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al : Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* **364** : 1708–1717, 2011.
- 29) American Urological Association : Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer : 2007 Update, Reviewed and validity confirmed 2011.
- 30) Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC et al : Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology* **75** : 1092–1097, 2010.
- 31) De Carlo F, eCelestino F, Verri C et al : Retropubic, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy ; surgical, oncological, and functional outcomes ; a systemic review. *Urol Int* **93** : 373–383, 2014.
- 32) Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M et al : Randomized controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* **63** : 606–614, 2013.
- 33) Novara G, Ficarra V, Mocellin S et al : Systemic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* **62** : 382–404, 2012.
- 34) 永田将一, 石坂和博, 永淵富夫ほか : ロボット支援前立腺全摘除術導入期における腹部手術既往症例への対応. 第103回日本泌尿器科学会総会抄録集, p753, 2015.
- 35) Schroeck FR, Krupski TL, Sun L et al : Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* **54** : 785–793, 2008.
- 36) Su LM, Smith JA : Indications and contraindications. laparoscopic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed, Saunders, Philadelphia, 2011.
- 37) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al : Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* **367** : 203–213, 2012.
- 38) Canda AE, Balbay MD : Robotic radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Asian J Androl* **17** : 908–915, 2015.
- 39) Abdollah F, Sood A, Sammon JP et al : Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy ; results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol* **68** : 495–505, 2015.
- 40) Chade DC, Eastham S, Graefen M et al : Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer ; a systemic review of the literature. *Eur Urol* **61** : 961–971, 2012.
- 41) <<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics>>
- 42) Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL et al : Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* **360** : 1310–1319, 2009
- 43) Schröder FH, Hugosson J, Roobol M et al : Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* **366** : 981–990, 2012.
- 44) Loeb S : Guideline of guidelines ; prostate cancer screening. *BJU Int* **114** : 323–325, 2014.
- 45) 祖父江友孝 (監) : がん・統計白書 2012, 篠原出版新社, 東京, 2012.
- 46) Bangma CH, Valdagni R, Carroll PR et al : Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* **85** : 295–302, 2013.
- 47) Merglen A, Schmmidlin F, Fioretta G et al : Short and long-term mortality with localized prostate cancer. *Arch Intern Med* **167** : 1944–1950, 2007.
- 48) Barqawi AB, Turcanu R, Gamito EJ et al : The value of second-opinion pathology diagnosis on prostate biopsied from patients referred for management of prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol* **4** : 468–475, 2011.
- 49) McGuire BB, Helfand, BT, Kundu S et al : Association of prostate cancer risk alleles with unfavourable pathological characteristics in potential candidates for active surveillance. *BJU Int* **110** : 338–343, 2012.
- 50) HALS 研究会 (編) : HALS 用手補助腹腔鏡下手術の実際, 南江堂, 東京, 2014.
- 51) 石坂和博 : 膀胱全摘術. HALS 用手補助腹腔鏡下手術の実際, HALS 研究会 (編), p239–245, 南江堂, 東京, 2014.
- 52) 石坂和博 : 腰部斜切開創手術を応用した根治的腎摘除術. HALS 用手補助腹腔鏡下手術の実際, HALS 研究会 (編), p246–251, 南江堂, 東京, 2014.

The era of robot-assisted radical prostatectomy

Kazuhiro Ishizaka, Masakazu Nagata, Hideto Kanou

Department of Urology,
Mizonokuchi University Hospital,
Teikyo University Graduate School of Medicine

Summary

One of the most marked advance in urological field is the application of robot-assisted surgery. Employment of da Vinci surgical system has been increased and performing robot-assisted radical prostatectomy (RARP) for localized prostate cancer have been getting popular to be recognized as a standard therapy after the initiation of governmental health insurance coverage in Japan. Magnified three-dimensional vision and fully articulated wristed-instruments handled by the surgeon are outstanding. The cooperative surgical team consisting of surgeons, nurses and a medical engineer is launched when the institute starts robotic surgery. The main flow of surgical procedure has already been standardized in Japan. Following the physician-training protocol, getting the permission as a console surgeon, and the tutorial system help the team to make the results of operations even in initial cases acceptable. Fine movement of the instruments are advantageous in performing nerve-sparing in radical prostatectomy. RARP has been reported to be superior to open or laparoscopic radical prostatectomy in recovery from incontinence or potency, and at least equal to them in complications and oncological outcome. High-risk prostate cancer is being included in the indication of operative treatment based on the oncological outcome and minimal invasiveness of RARP. Establishing proper management of prostate cancer including early detection and proper treatment is desired in Japan where prostate cancer patients are estimated to be rapidly increasing in near future.

Key words : robot-assisted radical prostatectomy, prostatic cancer, da Vinci surgical system, minimally invasive surgery, oncological outcome.

早期退院を目指した腹腔鏡下幽門側胃切除術 クリニカルパスの妥当性の検証

富井知春, 油谷知毅, 樋口京子, 佐藤雄哉, 藤森喜毅,
大槻 将, 井ノ口幹人, 小嶋一幸
東京医科歯科大学医学部附属病院 胃外科

要旨：腹腔鏡下幽門側胃切除において、早期経口摂取、早期退院のクリニカルパスが安全に使用できたか、パスの妥当性を検証した。使用したパスは、術後1日目に飲水開始、術後2日目に食事開始、術後5~7日目に退院するもので、2005年1月~2014年12月まで施行した腹腔鏡下幽門側胃切除、Roux-Y再建403例に適用した。術後入院期間、術後合併症について検討し、術後入院期間のバリエーションと、患者背景(性別、年齢、BMI、ASA、術前stage)、手術侵襲因子(手術時間、出血量、郭清度)とを多変量解析した。術後入院期間の中央値は7日で、バリエーションを23.6%に認めた。Clavien-Dindo分類gradeⅢ以上の合併症を3.5%、退院後30日以内の再入院を1.2%に認めた。術後入院期間のバリエーションのリスクファクターは、手術時間が300分以上の症例であった。当科の腹腔鏡下幽門側胃切除のパスは妥当である。

Key words : クリニカルパス, バリエーション, 胃癌, 腹腔鏡下幽門側胃切除

I. はじめに

National Clinical Database (NCD)¹⁾登録データによると、2011~2013年の3年間に胃癌による胃切除手術例数は101,481例である。胃癌は日本、韓国、中国などの東アジア圏においてはもっとも罹患率の高い癌の一つであり²⁾、胃切除手術は消化器外科手術の中でもっとも多い手術の一つである。一方、クリニカルパスは、外科治療の均霑化と効率化に重要なツールであるが、胃癌手術においても90年代末ころから先駆的な施設での運用が始まり、急速に普及している。現在までに、多くの施設から胃癌手術に対するクリニカルパス使用の有用性が報告されており³⁻⁶⁾、「胃癌治療ガイドライン2014年版」では、胃癌手術後の“基本的なパス”も提示された⁷⁾。ガイドラインでは術後8~14日を退院の基準としている。最近では、大腸手術患者を対象として開発された周術期管理プログラムERAS (enhanced recovery after surgery) プロトコル⁸⁾を胃癌に対しても行う報告も増え、術後の早期回復を促す試みがなされている⁹⁻¹¹⁾。2015

年8月までの医学中央雑誌で、“胃癌”、“クリニカルパス”をkey wordとして検索した結果、本邦においては術後早期経口摂取の報告はみられるものの⁵⁾、早期退院の報告はみられないのが現状である。

当科では1999年1月に腹腔鏡下幽門側胃切除を導入し、2001年1月からクリニカルパスを導入し、2005年1月からは現在と同じクリニカルパスを使用している。当科のクリニカルパスでは、術後1日目に飲水開始、術後2日目に食事開始、術後5~7日に退院と設定している。本邦における過去の報告と比較すると、経口摂取開始が早く、術後入院期間が短いのが特徴である。本論文では、当科のクリニカルパスのバリエーション発生率とその原因を解析し、腹腔鏡下幽門側胃切除に対する早期経口摂取、早期退院のクリニカルパスの妥当性を検証した。

II. 対象および方法

1. 対象

東京医科歯科大学医学部附属病院胃外科にて、2005年1月~2014年12月までの10年間に行われた腹腔鏡(補助)下幽門側胃切除(以下L[A]DG)、Roux-Y再建416例を対象とした。このうち、結腸合併切

連絡先：富井 知春 tmtsrg2@tmd.ac.jp

表 1. 腹腔鏡下幽門側胃切除クリニカルパス

	術直後	POD1	POD2	POD3	POD5~7
処置	胃管抜去		硬膜外カテーテル抜去 膀胱カテーテル抜去	ドレーン抜去	退院
食事		飲水開始	分割食開始 3分粥食	分割食 5分粥食	栄養指導
活動		歩行開始	安静度フリー		
検査	採血, Xp	採血, Xp		採血, Xp ドレーンアミラーゼ測定	

除を施行した13例を除外した403例を今回の検討対象とした。胆嚢合併切除例は検討対象に含めた。

当院でのL(A)DGの適応は原則、胃癌治療ガイドラインに準じて、cStage I症例としている。郭清範囲はcStage IAにはD1+郭清、cStage IB以上はD2郭清とし、高齢者やそのほかのハイリスク患者の場合はD2郭清が必要な場合でも、郭清を縮小してD1+郭清とした。

2. L(A)DGに対するクリニカルパス

POD1：飲水開始，離床開始。

POD2：食事（胃切後分割食，3分粥）開始，硬膜外カテーテル抜去，膀胱カテーテル抜去。

POD3：ドレーン抜去，食上げ（胃切後分割食，5分粥）。

POD5~7：栄養指導，退院。

また，術直後，POD1，POD3に血算・生化学検査，X線検査を，またPOD3にドレーンアミラーゼ値を測定している（表1）。

3. 解析項目

術後入院期間，飲水開始時期，食事開始時期，ドレーン抜去時期のバリエーションと，バリエーションの原因となった合併症を解析した。また，バリエーションの発生と，患者背景（性別，年齢，BMI，ASA術前状態分類，術前stage），手術侵襲因子（手術時間，出血量，郭清度）とを多変量解析した。

4. 統計学的解析

統計解析には単変量解析に χ^2 検定を，多変量解析にロジスティック回帰分析を用い，それぞれ $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

Ⅲ. 結 果

患者背景を示す（表2）。ASA2の患者が多く，術前合併症としては高血圧135例が最多で，糖尿病50

表 2. 対象例背景

患者背景	
男/女	277/126
年齢（歳）	66 (29~92)*
BMI	22.5 (15.4~34.3)*
ASA：1/2/3/4	150/235/18/0
術前合併症**	
高血圧	135
糖尿病	50
心疾患	37
呼吸器疾患	34
clinical stage：I/II/III/IV	377/22/4/0
手術侵襲因子	
郭清度：D1/D1+/D2	9/312/82
手術時間（分）	303 (169~515)*
術中出血量（ml）	66 (0~620)*

*中央値（最小~最大），**重複症例含む。

例などが続いた。またL(A)DGの症例は主に早期癌を対象としていたため，術前stage Iが多かった。

術後入院期間の中央値は7日であった。術後7日目までに退院できなかった症例を術後入院期間のバリエーションとすると，95例（23.6%）にバリエーションを認めた（図1）。術後7日目までに退院可能であると医師が判断しているにもかかわらず，家族の都合など患者側の希望で予定日までに退院がなされなかった症例を38例，透析の日程の都合や血糖コントロールのために入院が延長した症例を8例認めた。これら46例（11.4%）に関しては，術後入院期間のバリエーションには含めず，パスとおりの退院したものとして集計した。退院後30日以内に合併症が原因で再入院した症例は5例（1.2%）あり，術後入院期間のバリエーションとは別に集計した。再入院した5例は，初回入院時はいずれもパスとおりの経過で，POD7までに退院していた。再入院の原因としては，吻合部狭窄3例，十二指腸断端縫合不全1例（十二指腸潰瘍後），腹腔内膿瘍1例であった。十二指腸断端縫合不全に対しては再手術を要し，吻合部狭窄の1例に対しては内視鏡的拡張を要した。そのほかの症例は保存的に軽快した。

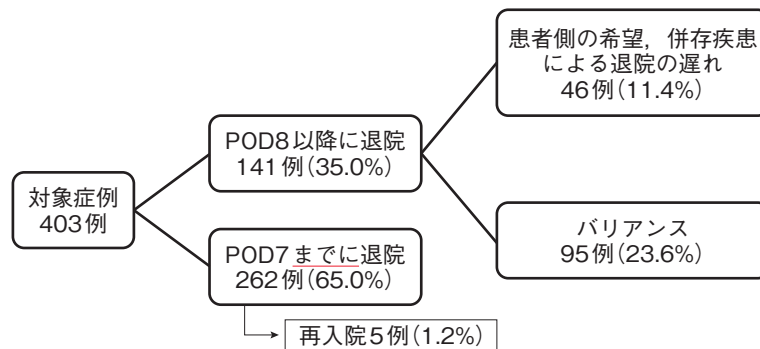


図1 術後入院期間のバリエーション

表3. 退院バリエーションの原因

原因	例数 (%)
腹部膨満による経口摂取の遅れ	23 (5.7)
膵液漏	12 (3.0)
再手術	7 (1.7)
吻合部狭窄	7 (1.7)
腹腔内膿瘍	4 (1.0)
吻合部出血	3 (0.7)
誤嚥性肺炎	3 (0.7)
縫合不全 (疑い含む)	2 (0.5)
創感染	2 (0.5)
その他	6 (1.5)
主治医の判断	26 (6.5)
	95 (23.6)

退院バリエーション患者1名に対して、その最大の原因(合併症)一つを集計している。

表4. 退院バリエーションの原因となった合併症の重症度分類

Clavien-Dindo 分類	例数 (%)
Grade I	35 (8.7)
Grade II	20 (5.0)
Grade III	14 (3.5)
Grade IV	0 (0)
分類不能	26 (6.5)

(表5).

ドレーン抜去時期の中央値は4日であった。ドレーン抜去時期に関しては、手術日の関係でPOD3が休日の場合、POD4の平日にドレーンを抜去することが多いため、POD5以降のドレーン抜去をバリエーションとして集計した。ドレーン抜去時期のバリエーションを77例(19.1%)に認めた。バリエーションの発生原因としては、膵液漏、食事開始の遅れ、主治医の判断が多かった。ドレーン抜去時期のバリエーションのリスクファクターを解析すると、ASA ($p=0.003$)、手術時間 ($p=0.005$) が有意なリスクファクターであった(表6)。

食事開始時期に関しては、POD2に食事を開始するも、その後食止めとなった症例もバリエーションに含めて集計した。83例(20.6%)にバリエーションを認めた。バリエーションの発生原因としては、術後の胃排出遅延などによる腹部膨満感が多かった。リスクファクターに関しては有意なものはなかった。

飲水開始時期に関しては、POD1に飲水開始するも、その後中止となった症例もバリエーションに含めて集計し、32例(8%)にバリエーションを認めた。飲水開始時期のバリエーションの発生原因としては、不穏、再手術、吻合部狭窄が多かった。

IV. 考 察

本邦において、胃癌手術のクリニカルパスの有用性の報告は多数みられるが、飲水や食事の開始時期、退院の時期は施設ごとにさまざまである³⁻⁶⁾。早期経口

次に、術後入院期間のバリエーションの発生原因について検討した。原因としては術後の胃排出遅延などによる腹部膨満感23例(5.7%)や、膵液漏12例(3.0%)が多かった。また、合併症ではないが、微熱の遷延などを理由に、主治医の判断で退院を延期した症例を26例(6.5%)に認めた(表3)。膵液漏はinternational study group of postoperative pancreatic fistula (ISGPF)により、“ドレーン排液量にかかわらず血清アミラーゼ値の3倍以上の排液アミラーゼ値”と定義し、臨床症状がないものも含まれている。次に、術後入院期間のバリエーションの発生原因を、Clavien-Dindo分類を用い重症度別に分類した(表4)。一般的に重症と考えられる、C~D分類Grade III以上の合併症は14例(3.5%)であった。主治医の判断で退院を延期した症例については、正常な術後経過からの逸脱とは考えず分類不能とした。

術後入院期間のバリエーションのリスクファクターを解析したところ、単変量解析で年齢 ($p=0.007$)、ASA ($p=0.007$)、手術時間 ($p=0.001$) がリスクファクターとして描出された。さらに、多変量解析では、手術時間 ($p=0.005$) が有意なリスクファクターであった

表 5. 術後入院期間のバリエーションのリスクファクター

因子	患者数	術後入院期間 バリエーション	単変量解析 (p 値)	多変量解析 (p 値)	オッズ比
性別					
男性	277	72	0.09		
女性	126	23			
年齢 (歳)					
≥ 65	214	62	0.007	0.062	1.636
< 65	189	33			
BMI (kg/m ²)					
≥ 25	101	27	0.388		
< 25	302	68			
ASA					
≥ 2	253	71	0.007	0.138	1.529
1	150	24			
clinical stage					
$\geq II$	26	10	0.064		
I	377	85			
リンパ節郭清					
D2	82	25	0.098		
D1, D1+	321	70			
手術時間 (分)					
≥ 300	209	63	0.001	0.005	2.030
< 300	194	32			
術中出血量 (ml)					
≥ 100	146	40	0.173		
< 100	257	55			

表 6. ドレーン抜去バリエーションのリスクファクター

因子	患者数	ドレーン抜去 バリエーション	単変量解析 (p 値)	多変量解析 (p 値)	オッズ比
性別					
男性	277	62	0.013	0.217	1.506
女性	126	15			
年齢 (歳)					
≥ 65	214	51	0.010	0.162	0.680
< 65	189	26			
BMI (kg/m ²)					
≥ 25	101	22	0.429		
< 25	302	55			
ASA					
≥ 2	253	62	< 0.001	0.003	2.762
1	150	15			
clinical stage					
$\geq II$	26	9	0.038	0.147	2.020
I	377	68			
リンパ節郭清					
D2	82	19	0.294		
D1, D1+	321	58			
手術時間 (分)					
≥ 300	209	54	< 0.001	0.005	2.284
< 300	194	23			
術中出血量 (ml)					
≥ 100	146	35	0.061		
< 100	257	42			

摂取の報告はみられるものの、早期退院の報告はみられず、ガイドライン同様、POD8~14に退院を設定しているパスが多い。われわれの施設のように、術後入院期間の短いパスであると、再入院率が増えることが懸念されるが、退院後30日以内に合併症が原因で再入院した症例は1.2%と低率であった。日本と同様に、胃癌の罹患率が高いとされる韓国から、胃癌手術のクリニカルパスについての報告が多数みられる。これによると、術後入院期間は比較的短く、退院をPOD6~8に設定しているが、再入院率は0.9~3.5%である¹²⁻¹⁵⁾。今回のわれわれの検討はL(A)DGに限定した検討であり、同列に評価することはできないが、再入院率に大きな差はないといえるだろう。また、術後合併症に関しても、今回Clavien-Dindo分類でgrade III以上の合併症を3.5%に認めたと、過去の報告と比較し同程度であった^{3,16)}。再入院率が低い点からみて、早期経口摂取、早期退院の当科のパスは安全で妥当な設定であるといえる。

術後入院期間のバリエーションを23.6%に認めた。L(A)DGに限定した報告は少ないが、術後入院期間の設定に近い韓国の報告では、今回の結果と同程度のバリエーションであった¹⁵⁾。バリエーション率からみても、当科のパスは妥当な設定といえる。

術後入院期間のバリエーションのリスクファクターについては、表5のように手術時間が300分以上になると、術後入院期間やドレーン抜去時期のバリエーションが生じやすいという結果となった。そこで、手術時間が長くなるリスクファクターを解析したところ、男性、ASA2以上、D2郭清であった。男性は女性と比較し内臓脂肪が多く、またASA2以上にDM患者が多かったことから、内臓脂肪の量が手術時間に影響していると推察された。

手術時間とリンパ節郭清度、および術中出血は相関することが予想されたため、相関の有無を解析すると、手術時間とリンパ節郭清間 ($p=0.022$)、および手術時間と術中出血間 ($p=0.016$) に有意な相関がみられ、リンパ節郭清と術中出血間 ($p=0.052$) には相関の傾向がみられた。今回の結果では手術時間だけが多変量解析にてバリエーションのリスクファクターとなったが、これは、リンパ節郭清度が上がることは手術の難易度が高くなることに直結し、それにより手術時間が延長し、出血量が多くなる理由は、内臓脂肪が多いことや、手技的に困難、臨床解剖学的な把握が困難であるなどが理由として考えられ、これらはすべて手術時間の延長につながるため、リンパ節郭清度、出血量の因子は手術時間に集約されたためと考えられる。

L(A)DGに限定した報告はないものの、胃癌手術

における術後入院期間のバリエーションのリスクファクターに関する報告では開腹手術、胃全摘、年齢がリスクファクターとしてあげられている^{14,15)}。われわれの施設では開腹手術や胃全摘に対してはL(A)DGとは別のパスを使用しており、経口摂取や術後入院期間の設定を遅らせている。

早期経口摂取、早期退院のクリニカルパスのメリットとしては、まず医療経済面での利点があげられる¹³⁾。早期に社会復帰することで、労働年齢層では社会的経済効果も大であり、高齢者においては、早期に日常生活に戻ることは術後のADL回復の面からも有利に働くであろう。今回、年齢はバリエーション発生のリスクファクターではなかったことから、高齢者に対しても、早期経口摂取、早期退院のクリニカルパスは適用可能であると考えられる。また、この研究では、患者側の希望による退院の延期が多くみられた。早期退院に不安を感じる患者も多く、術前の説明と患者の理解も重要と考える。

V. 結 語

術後5~7日目に退院を設定したL(A)DGのクリニカルパスの妥当性を検証した。退院後30日以内の再入院は5例(1.2%)と少なく、妥当な設定であるといえる。

文 献

- 1) National Clinical Database. <<http://www.ncd.or.jp/>>
- 2) 雑賀公美子, 祖父江友孝: 世界のがん罹患と死亡の現状と動向. Jpn J Cancer Chemother **40**: 2475-2480, 2013
- 3) 野崎功雄, 後藤田直人, 藤谷恒明ほか: 他施設で利用可能な胃切除クリニカルパスの作成と安全性の検証. 日臨外会誌 **74**: 331-338, 2013.
- 4) 川村茂樹, 近藤征文, 岡田邦明ほか: 術後合併症の早期発見を主眼とした胃切除術のクリティカルパス. 日臨外会誌 **68**: 8-13, 2007.
- 5) 藤原敏樹, 濱田朋倫, 前田好章ほか: 胃癌幽門側切除Roux-en-Y再建後, 早期経口摂取パス管理の安全性の評価. 日臨外会誌 **69**: 1877-1881, 2008.
- 6) 野家 環, 小西敏郎: 胃癌治療とクリニカルパス. 外科治療 **93**: 540-546, 2005.
- 7) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン改訂4版, 金原出版, 東京, 2014.
- 8) Lassen K, Soop M, Nygren J et al: Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) group recommendations. Arch Surg **144**: 961-969, 2009.
- 9) Yamada T, Hayashi T, Cho H et al: Usefulness

- of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer* **15** : 34-41, 2012.
- 10) Pedziwiatr M, Matlok M, Kisialewski M et al : Short hospital stays after laparoscopic gastric surgery under an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pathway : experience at a single center. *Eur Surg* **46** : 128-132, 2014.
 - 11) Grantcharov TP, Kehlet H : Laparoscopic gastric surgery in an enhanced recovery programme. *Br J Surg* **97** : 1547-1551, 2010
 - 12) Sang HJ, Moon WY, Hong MY et al : Is the critical pathway effective for the treatment of gastric cancer? *J Korean Surg Soc* **81** : 96-103, 2011.
 - 13) Seo HS, Song KY, Jeon HM et al : The impact of an increased application of critical pathway for gastrectomy on the length of stay and cost. *J Gastric Cancer* **12** : 126-131, 2012.
 - 14) Choi JW, Xuan Y, Hur H et al : Outcomes of critical pathway in laparoscopic and open surgical treatments for gastric cancer patients : patients selection for fast-track program through retrospective analysis. *J Gastric Cancer* **13** : 98-105, 2013.
 - 15) Kim S, Yoo YS, Kim JH et al : Analysis of patient-dropouts from the critical pathways for gastric cancer. *Ann Surg Treat Res* **88** : 311-317, 2015.
 - 16) 川村秀樹, 本間重紀, 横田良一ほか : 標準手術としての腹腔鏡下胃切除の可能性. *癌の臨床* **53** : 547-551, 2007.

Feasibility of a clinical pathway which focuses on early oral feeding and early discharge after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer

Chiharu Tomii, Tomoki Aburatani, Kyoko Higuchi, Yuya Sato, Yoshitaka Fujimori,
Sho Otsuki, Mikito Inokuchi, Kazuyuki Kojima

Department of Gastric Surgery, Tokyo Medical and Dental University

Summary

The aim of this study was to evaluate the safety of a clinical pathway for laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. The features of this clinical pathway was early oral feeding and early discharge. All patients were scheduled to start drinking on postoperative day 1, to start solid food on day 2 and to be discharged on days 5–7. We introduced this clinical pathway in 403 patients undergoing Roux-en Y reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer from January 2005 to December 2014. The clinical outcomes and clinical pathway variance were determined, and the risk factors for variance were examined. The median postoperative hospital stay was 7 days. A discharge delay was observed in 23.6% (95/403). The incidence of severe complications was 3.5% (14/403). The readmission rate was 1.2% (5/403). According to a multivariate analysis, an operation time over 300 minutes was determined to be an independent risk factor associated with a delayed discharge ($P=0.005$). The readmission rate was low, so our findings suggest this clinical pathway can be used with relative safety.

Key words : clinical pathway, variance, gastric cancer, laparoscopic distal gastrectomy

腫瘍抑制分子 C-RASSF 蛋白

畑 裕 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 病態代謝解析学分野, 脳統合機能研究センター

要約: ヒトゲノムには, 低分子量 GTP 結合蛋白 Ras が結合すると想定されるアミノ酸配列 (RA ドメイン) をもつ蛋白をコードする遺伝子が 10 個あり, RASSF と総称されている. RA ドメインを分子中央にもち, C 末端に SARAH ドメインと呼ばれる蛋白相互作用領域をもつ RASSF1~6 を C-RASSF, RA ドメインを N 末端にもち, SARAH ドメインをもたない RASSF7~10 を N-RASSF と呼ぶ. C-RASSF は, ヒトがんでしばしばプロモーターの高メチル化によって発現が抑制されるので, 腫瘍抑制分子と考えられている. 本稿では, C-RASSF がどのような分子機構を使って腫瘍抑制分子として働くのか, がん以外の疾病の病態にも関係するのか, がん治療の分子標的になりうるかという問題に関連して, これまでにわかっている知見をまとめ, 今後, 解明すべき点を議論する.

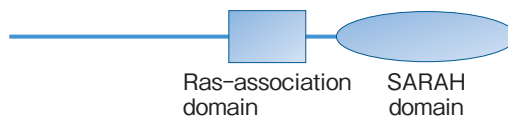
Key words : がん, 細胞死, 細胞周期, シグナル伝達, 腫瘍抑制分子

I. はじめに

ヒトゲノムには RASSF という ID を振られた遺伝子が 10 個ある¹⁻⁴⁾ (図 1). RASSF とは Ras-association family member の意であり, 低分子量 GTP 結合蛋白 Ras が associate すると想定されるドメイン (RA) をもつ蛋白をコードする遺伝子が RASSF1~10 まで登録されている. このうち RASSF1~6 の 6 つは RA を分子中央部にもち, C 末端に SARAH ドメインという配列を共通してもつ. RASSF7~10 の 4 つは RA を N 末端にもち, SARAH ドメインをもたない. 両者は, 性状機能が異なり, 前者は C-RASSF, 後者は N-RASSF と分けて論じられる. C-RASSF には腫瘍抑制遺伝子としてよく知られる RASSF1A が含まれている. RASSF2~6 も, もっぱら腫瘍抑制遺伝子として研究がすすめられている. 筆者の教室は RASSF3 と RASSF6 に関する論文を発表してきた. 脳神経外科学教室の工藤巧巳氏 (医学 50・平 14 卒, 現在はドイツ留学中) が大学院博士課程に在籍当時, 筆者の教室で行った RASSF3 に関する研究を発表した論文は, 第 27 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞に

連絡先: 畑 裕 yuhammch@tmd.ac.jp

C-RASSF : RASSF1~RASSF6



N-RASSF : RASSF7~RASSF10



図 1. RASSF の概念図

C-RASSF に分類される RASSF1~6 の 6 つは, Ras-association domain が分子中央部にあり, C 末端に SARAH ドメインをもつ. Salvador, RASSF, Hippo (mammalian Ste20-like kinases [MST1/2]) の 3 分子はいずれもこのドメインをもつので, 三つの分子名から SARAH と命名された. SARAH ドメインはホモ・オリゴマーを形成するほか, RASSF と Hippo (MST1/2) の SARAH ドメイン, Salvador と Hippo (MST1/2) の SARAH ドメインはヘテロ・オリゴマーも形成する. しかし, Salvador と RASSF の SARAH ドメインは結合しない. N-RASSF に属する RASSF7~10 には SARAH ドメインがない.

選ばれた⁵⁾. 筆者の教室には 20 名の学生, 職員が所属しているが, うち 4 名が RASSF の研究に従事している. 1998 年の RASSF5 に関する論文を皮切りに多くの論文が発表され, なかでも RASSF1A に関する研究論文数は 1,000 を超えている. 今回, 「お茶の水

醫學雑誌」に RASSF を紹介する記事の執筆の機会をいただいた。RASSF 研究全体に過不足なく目配りしようとする、話が複雑にすぎるので、ここでは、筆者の教室で行われている RASSF 研究を中心に論じる。RASSF 全体については文献欄にあげる英文総説を参照されたい¹⁻⁴⁾。学術的厳密性よりも、わかりやすさを旨として、砕けたスタイルをとり、読み物風になっている点もご了承いただきたい。

II. 筆者らは、どのような経緯で RASSF の研究を始めたのか？

C-RASSF のうち最初にみつかったのは RASSF5 である⁶⁾。活性型 Ras に特異的に結合する分子として酵母ツーハイブリッド法により同定され、Novel Ras effector (Nore) 1 と命名された。今も、RASSF5 よりは Nore1 の呼称が広く使われている。RASSF5 にはいくつかのスプライシング・バリエーションがある。その一つは Ras とまったく同じエフェクター・ドメイン配列をもつ低分子量 GTP 結合蛋白 Rap1 に結合する分子として同定され、RAP1 と命名され、Tリンパ球における lymphocyte-function-associated antigen 1 (LFA-1) の局在制御にかかわることが報告されている⁷⁾。いずれにおいても、RASSF5 は、Ras ないし Rap1 シグナルの標的分子とみなされている。RASSF1A はヒト染色体 3 番短腕にあり、複数のスプライシング・バリエーションがあるが、なかでも RASSF1A が有名である。RASSF1A は、ヒトの小細胞性肺がんの 90%、非小細胞性肺がんの 50~80% で、プロモーター領域の CpG アイランドの高メチル化により発現が抑制される遺伝子として 2000 年に報告されたが、その後も、多くのがんで発現が抑制されることが報告され、腫瘍抑制分子として位置づけられている⁸⁾。RASSF2 と RASSF4 は、RASSF1、RASSF5 と類似の配列をもつ分子として解析され、試験管内でがん細胞に対して抑制的に働くことが確認された^{9,10)}。ヒトゲノムにはそのほかに RASSF3 と RASSF6 もあることは知られていたが、両者を直接解析した報告は 2005 年前後には存在しなかった。

筆者らは、2003 年ごろまで、シグナル伝達の場合としての細胞間結合に関心をもち、その分子構築に関する研究を行っていた。細胞間結合の分子構築が保たれないと、神経細胞であれば神経伝達が攪乱されて脳の高次機能障害が起こり、上皮細胞であれば細胞極性の異常がもたらされて発がんにいたる。細胞同士の結合を担う主体は細胞接着分子であるが、細胞接着分子に細胞骨格の裏打ちが与えられてはじめて十分な機械的強度が得られる。また、細胞間の距離が近接する場所

に受容体が位置づけられることにより、細胞間の情報伝達が促進される。さらに、シグナル伝達分子が接着分子、受容体の近傍に集まると、接着や受容体へのリガンド結合に対応して、すみやかに細胞内に情報が伝わる。すなわち、接着分子、受容体、細胞骨格、シグナル伝達分子の集積と正しい空間的配置が細胞間結合の機能には重要である。このような細胞間結合の分子集積において中核的役割を担うのは、複数の蛋白分子間相互領域をもち、接着分子、受容体の細胞質内領域に結合して、これらを束ね、細胞骨格、シグナル伝達分子をつなぎとめる役割を果たす膜裏打ち蛋白である。Membrane-associated guanylate kinase with an inverted arrangement of protein-protein interaction domains (MAGI) ファミリー蛋白は、そのような膜裏打ち蛋白の一つである¹¹⁾。MAGI には MAGI1~3 の三つがある。筆者らは脳の興奮性シナプスで NMDA 型グルタミン酸受容体と接着分子 neuroigin を束ねる分子として MAGI2 をみつけ (筆者らは S-SCAM と命名した)、その後、抑制性シナプスでも neuroigin と β -dystroglycan を裏打ちすることを見出した¹²⁻¹⁴⁾。抑制性シナプスにおける MAGI2 については、脳神経外科教室の壽美田一貴氏 (医学 49・平 13 卒、米国留学から戻り現在、脳外科で医局長を務めている) が研究し 2007 年に発表している。MAGI1 は脳以外の臓器によく発現している。ノザンプロットのレベルでは MAGI2 の mRNA は脳以外の組織で検出されなかったため、筆者らは、MAGI1 を上皮細胞型、MAGI2 を神経細胞型アイソフォームと仕分けて研究を行った。実際は、MAGI2 は神経細胞以外にも発現し、とくに腎臓スリット膜では接着分子 nephrin の裏打ち蛋白として非常に重要な役割を果たしている¹¹⁾。筆者らは、腎臓スリット膜に発現しているのは MAGI1 であるという視点で研究を行い、MAGI1 に結合する蛋白を探索し、腎臓に発現する分子として RASSF6 を同定した¹⁵⁾。

III. RASSF は、どのようにして腫瘍抑制的に働くのか？

C-RASSF の中では RASSF1A と RASSF5 の研究が先行し、研究のプロトタイプが形作られた。まず注目されたのは、活性型 Ras の発現によって起こる細胞死に RASSF1A、RASSF5 が寄与するという現象である^{16,17)}。最近では活性型 Ras による細胞老化に RASSF5 が関係することも報告されている¹⁸⁾。活性型 Ras は細胞増殖を促進する印象が強いが、活性型 Ras のアウトプットとしては、細胞死や細胞老化もあり、RASSF1A、RASSF5 が Ras のシグナルを受けて

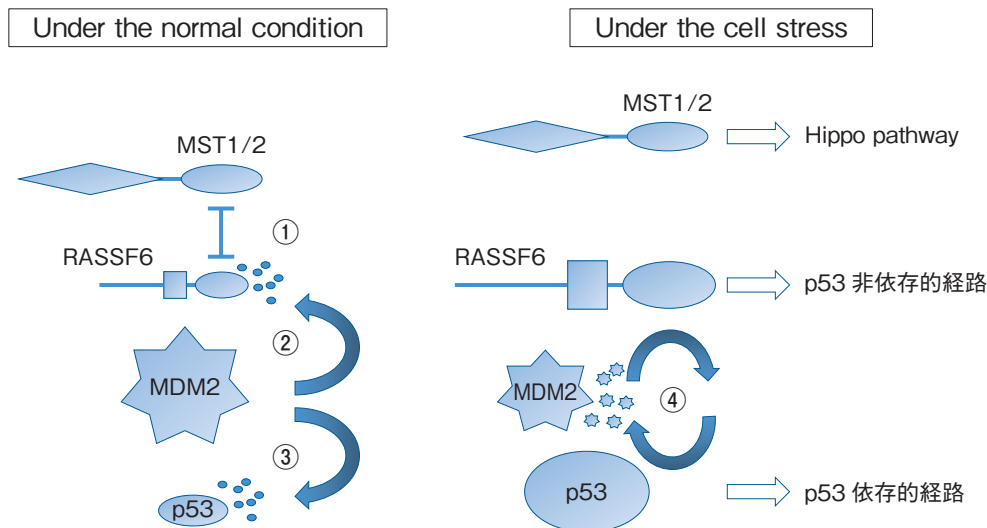


図2. C-RASSFによる腫瘍抑制作用の概念図

RASSF6を代表例としてC-RASSFとp53, Hippo pathwayの関係を表記する。

- ①：定常状態では、RASSF6はmammalian Ste20-like kinases (MST1/2)と複合体を形成し、相互に抑制し合っている。
- ②, ③：MDM2はRASSF6とp53を分解し、それらの発現量を抑えている。細胞がDNA損傷などのストレスに曝露されると、MST1/2とRASSF6は乖離し、MST1/2の活性化によりHippo pathwayがオンになる (Hippo pathwayについては図3を参照)。
- ④：MDM2は自己分解に傾き、RASSF6とp53の発現量が増える。MDM2がRASSF6, p53の分解よりも自己分解に傾斜する機構はまだ不明である。結果としてHippo pathway, p53に依存して細胞周期はとまり、細胞死が起こりやすくなる。RASSF6にはp53に依存せずに細胞周期, 細胞死を制御する機能もあるが、その詳細は不明である。

細胞死, 細胞老化を起こすというモデルが想定される。このモデルに従うと、Rasに変異が入り腫瘍源性に作用するとき、RASSF1A, RASSF5がRas変異をもつ細胞を除去して、ブレーキ役を演じると理解される。もっとも、ヒト膵臓がんを対象とする解析からは、RASSF1Aのプロモーターの高メチル化によるRASSF1Aの発現抑制は、K-Rasの変異のある膵がんでは少なく、K-Rasの変異のない膵がんが多いという結果が得られているので、K-Rasの変異があってもRASSFが健在ならば発がんブレーキがかかるという図式は正しくないかもしれない¹⁹⁾。

ヒトがん症例を対象とするRASSF1Aの発現抑制の報告例は膨大な数にのぼり、がんの進展度、悪性度とも相関が認められるので、腫瘍抑制分子としての機能には疑う余地がない。では、どのような分子機構で腫瘍抑制的に機能するのであろうか？ 最初に示されたのは、RASSF1Aが微小管に間接的に結合して微小管の安定化を招くというメカニズムであった^{20~22)}。Cdc20にRASSF1Aが結合してanaphase-promoting complexの活性を抑え、細胞周期をとめるというメカニズムも報告された²³⁾。しかし、どちらもRASSF1A特有のメカニズムのようである。C-RASSFの中で微小管に結合するのはRASSF1Aだけであるし、Cdc20との結合もRASSF1AのN末端の配列に依

し、同じRASSF1であってもRASSF1Cは結合しない。これに対して、RASSF1AがDAXX, HAUSPによるMDM2の安定化を阻害し、MDM2の自己分解を促進し、結果、p53の発現量が増え、G1/Sアレストを引き起こすというメカニズムは、DAXX, HAUSPの関与は別として、MDM2を抑制しp53を安定化するというところは、C-RASSFに共通の作用機序である可能性が高い²⁴⁾ (図2)。筆者らは、紫外線や抗がん剤によるDNA損傷に応答して引き起こされるp53依存性のG1/SアレストにRASSF3, RASSF6がかかわり、RASSF3とRASSF6がMDM2の自己分解を高めp53の安定化を招くことを明らかにしている^{5, 25)}。RASSF2とRASSF4については、まだ報告がないが、RASSF5もMDM2に結合するとされているので、MDM2の抑制は、おそらくC-RASSF共通の機構と思われる²⁶⁾。

IV. RASSFとHippo pathway

C-RASSFに共通するもう一つの性状として、mammalian Ste20-like kinases (MST1/2)との相互作用がある。MST1/2は蛋白リン酸化酵素である²⁷⁾ (図2)。MST1/2にもC-RASSFと同じくSARAHドメインがあり、SARAHドメイン同士のオリゴマー形成

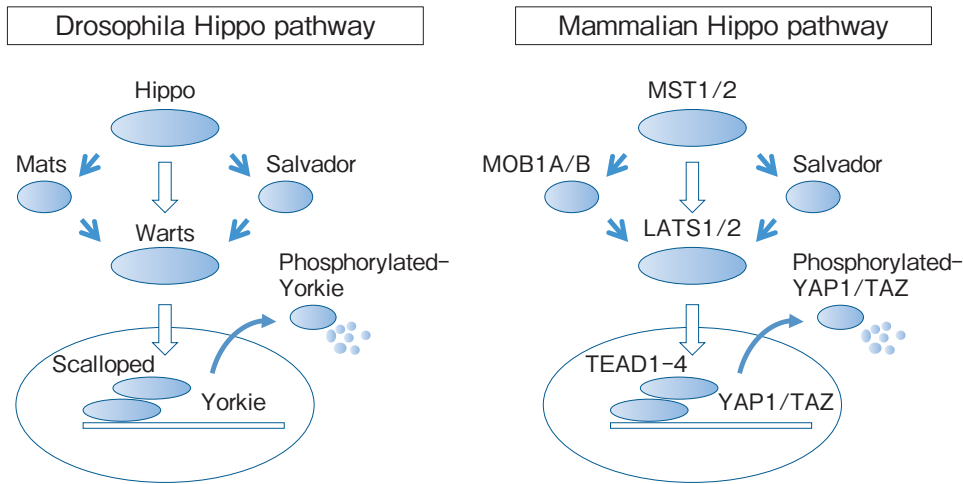


図3. ショウジョウバエと哺乳動物の Hippo pathway

Hippo と Warts は蛋白リン酸化酵素である。Hippo は Warts をリン酸化し活性化する。Mats, Salvador は両者をつなぐアダプター、活性化分子として働く。Warts は Yorkie をリン酸化する。Yorkie はそれ自体には DNA 結合配列がないが、転写因子 Scalloped と共役し、細胞増殖を促進し、細胞死を抑制する遺伝子の転写を亢進させる。Warts によってリン酸化されると Yorkie は細胞核から細胞質に移行して分解される。すなわち、Hippo-Warts が活性化すると Yorkie が抑制される。哺乳動物でもこの基本的枠組みは保存されているが、Hippo に対して mammalian Ste20-like kinases (MST1/2), Warts に対して large tumor suppressor kinases (LATS1/2), Mats に対しては MOB1A/B, Yorkie に YAP1 と TAZ, Scalloped に 4 つの TEAD が対応し複雑化している。Hippo pathway が機能不全に陥ると、Yorkie ないし、YAP1, TAZ による遺伝子転写が暴走する結果、細胞の異常増殖が起こる。ここにはきわめて単純化した図式を示した。現在では、Hippo pathway を構成する複雑な蛋白ネットワークの存在が知られている。

により C-RASSF と MST1/2 は相互作用する。MST1/2 のショウジョウバエのホモログは Hippo と呼ばれる。Hippo が働かないと臓器の異常増殖が起こる。Hippo という名前は、Hippo 変異体の表現型がカバ (Hippotamus) を連想させることに由来している。Salvador, Mats, Warts という遺伝子の変異体も Hippo 変異体と同じ表現型を示す。Warts も蛋白リン酸化酵素をコードする。Warts は Hippo によってリン酸化されると活性化する。Salvador, Mats 蛋白は Hippo と Warts をつなぐアダプター分子である。すなわち、Hippo, Salvador, Mats, Warts の 4 分子は細胞増殖を制御するシグナル系を構成するとみなされる。このシグナル系が Hippo を代表者として、Hippo pathway と呼ばれるようになった (図3)。その後、Warts に結合する分子として Yorkie が発見され、Warts の基質であることが判明した。Yorkie は転写共役因子で、転写因子 Scalloped と共役して細胞増殖を促進し、細胞死を抑制する遺伝子の転写を高める。Yorkie は Warts によってリン酸化されると、細胞核から細胞質に移行して蛋白分解される。つまり Hippo pathway は Yorkie を負に制御する。ショウジョウバエの Hippo pathway の構成分子はヒトでも保存されている。ただし、Hippo に対して MST1/2, Warts に対しては large tumor suppressor kinases (LATS)

1/2, Yorkie には、yes-associated protein 1 (YAP1) と transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ), Scalloped には TEA domain family に属する 4 つの TEAD1~4 が対応するというように複雑化している。Hippo pathway がオフのときは、YAP1 と TAZ が細胞核にあって遺伝子転写を高める。細胞密度が高まり細胞接着が成熟すると、あるいは DNA 損傷を起こすような刺激が入ると Hippo pathway はオンになり、YAP1 と TAZ が抑制され、細胞増殖がとまり、細胞死が起こる。Hippo pathway が正常に機能しないと、接触抑制がかからなくなり細胞が異常増殖する。あるいは、DNA 損傷時にチェックポイントが働かず DNA 修復されないまま細胞が分裂して腫瘍化する。ヒトがんでは、しばしば Hippo pathway の機能不全が認められる。Hippo pathway に異常があり YAP1, TAZ の活性が高いがんは、転移浸潤しやすく薬剤抵抗性を示し悪性化する。Hippo pathway について詳述する余裕はないので、文献欄の総説をお読みいただきたいが、代表的な腫瘍抑制シグナルで、がん治療の新しい標的として注目されていることを強調したい²⁸⁾。

ヒトの 6 個の C-RASSF に対応して、ショウジョウバエには一つだけ C-RASSF (dRASSF) がある。dRASSF と Hippo も SARAH ドメインを介して結合

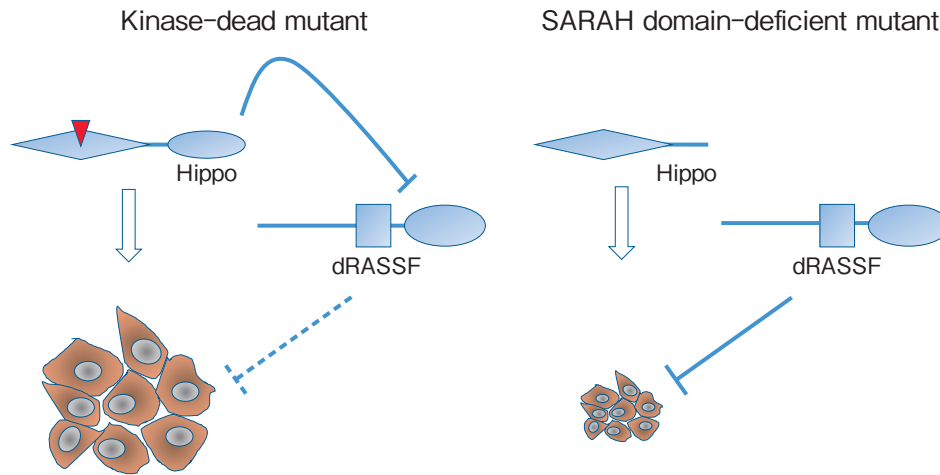


図4. ショウジョウバエにおける dRASSF と Hippo 変異の関係についての説明図

図2の①の MST1/2 と RASSF6 と同じように、Hippo と dRASSF が SARAH ドメインを介して複合体をつくり、dRASSF は Hippo の活性を抑制し、Hippo は dRASSF による細胞周期、細胞死制御を抑制すると想定すると、キナーゼ活性を失った Hippo 変異による細胞の腫瘍性増殖は dRASSF によっても抑制されないが、SARAH ドメインを欠損している Hippo 変異による腫瘍性増殖は dRASSF によって抑制される現象が説明される。

する。Salvador にも SARHA ドメインがあり、Hippo に結合する。dRASSF と Salvador は Hippo の SARAH ドメインをめぐって競合関係にあり、dRASSF は Salvador と Hippo の相互作用を阻害し、Hippo pathway を抑制的に制御するという趣旨の論文が2006年に発表された²⁹⁾。そのまま受け取ると dRASSF は腫瘍抑制シグナル Hippo pathway を抑制し、腫瘍形成的に働くと解釈される。その一方で、Ras 変異体による腫瘍形成には dRASSF は抑制的に作用し、Hippo 変異体による腫瘍性増殖にも抑制的に働くことが示された。したがって、dRASSF もヒトの C-RASSF 同様に腫瘍抑制分子とみなされるのであるが、dRASSF が Salvador と Hippo の相互作用を阻害し、Hippo pathway を抑制するという知見が整合しない。しかも、Hippo 変異体の中でも、SARAH ドメインを欠損する変異体による腫瘍性増殖は抑制するのに、キナーゼ活性をもたない Hippo 変異体を引き起こす腫瘍性増殖は抑制しないという不思議な現象も観察され、dRASSF は一体、Hippo pathway とどのような関係にあるのかが議論的になった。ヒトの MST2 については、Raf-1 が血清刺激下で MST2 を阻害して細胞死を抑制することが知られていたが、続いて RASSF1A が Raf-1 による MST2 の抑制を解除して、Hippo pathway をオンにし、細胞死を誘導するという報告がなされた³⁰⁾。RASSF1A が Hippo pathway を介して腫瘍抑制作用を発揮することになり納得しやすいが、dRASSF とは働き方がまったく異なっている。そのため、C-RASSF は種を超えて保存されながら、機能は異なるのかという新たな疑問がつけ加わっ

た。筆者らが RASSF6 を研究対象にし始めたのは、ちょうどそのころであった。

筆者らは MAGI1 結合分子として RASSF6 を同定した後、引き続き RASSF6 と相互作用する分子を探索し、MST2 が RASSF6 の結合分子であることを確認した³¹⁾。その過程で MST2 が RASSF6 による細胞死を見事にとめる事実気がついた。RASSF6 は6個の C-RASSF の中でも細胞死誘導能が高く、各種の細胞に人為的に過剰発現させると細胞はたちまち死んでしまう。ところが MST2 を同時発現すると細胞がまったく死ななくなる。MST1 でも同様であった。その一方、試験管内の MST1/2 のキナーゼアッセイに RASSF6 を共存させると、MST1/2 の活性が抑制されることも見出した。後者の観察は、ショウジョウバエにおいて dRASSF が Hippo の活性を抑制する事実と符合する。どうやら、RASSF6 と MST1/2 は複合体を形成して、たがいに抑制し合っているらしいとわかった(図2)。RASSF6 は MST1/2 の SARAH ドメインに結合して、MST1/2 同士の会合を阻止し、MST1/2 の活性化に必要な自己リン酸化を抑制する。その結果、MST1/2 は不活性状態におかれ Hippo pathway はオフの状態に保たれる。しかし、DNA 傷害などの刺激が入ると、RASSF6 と MST1/2 は乖離する。MST1/2 は RASSF6 による抑制から解放されて活性化し Hippo pathway がオンになる。RASSF6 は MST1/2 による抑制から解放されて、MDM2-p53 の系を介して細胞死を起こす。このモデルに即して考えると、ショウジョウバエの dRASSF が、SARAH ドメインを欠損する Hippo 変異体による腫瘍性増殖

を抑制するのに、キナーゼ活性をもたない Hippo 変異体による腫瘍性増殖を抑制しないのは、後者では dRASSF による細胞死誘導が Hippo によって阻害されるが、前者では dRASSF が Hippo による阻害を受けないからであると説明がつく (図 4)。この考えはショウジョウバエで十分に検証されているわけでない点は申し添えなければならないが、RASSF6 は Hippo pathway と並行な関係にあつて、Hippo pathway が活性化し腫瘍抑制機能を発揮する場面では、RASSF6 を介する腫瘍抑制機構も作動して、両者が協働するという図式が想定され、この図式はショウジョウバエでも保存されている可能性が高いと、筆者らは考えている。ただし、RASSF1A は MST2 を Raf-1 による阻害から解放するほか、MST1/2 の脱リン酸化を阻止して活性を維持し、RASSF2 は MST1 の活性を高め MST2 を安定化するとされているので、すべての C-RASSF が Hippo pathway と並行関係にあるわけではなく、一部は Hippo pathway を上流から制御し活性化する様式で働いているかもしれない^{32~34)}。

V. C-RASSF の多様性と Ras との関係

Hippo pathway とのかかわり方が均一でないほかにも、C-RASSF の中には多様性がある。細胞内局在が異なる。RASSF1A は微小管に沿って分布する。RASSF5 は単独では細胞核に集積しやすいが、Ras の活性型と同時発現させると、著明に形質膜に移行する。RASSF2, 3, 4, 6 の細胞内局在の特徴は明瞭でないが、RASSF6 の一部は一次線毛やセントロソームに認められる。当然、それぞれに固有の機能が予測され、多様性が想定される。Ras 蛋白との結合の親和性にも大きな差がある。RASSF5 は強く結合するが、それ以外の C-RASSF の結合は弱く、RASSF1A においては、そもそも Ras 蛋白と直接結合するのかが議論されている³⁵⁾。

筆者らが主に扱っている RASSF3 と RASSF6 では、RASSF6 のほうが Ras と結合しやすいようであるが、RASSF5 と Ras の結合に比べると弱い。しかし、Ras のシグナルの一部を担う点は C-RASSF に共通する特性であると、筆者らは考えている。その根拠は線虫の C-RASSF にある³⁶⁾。線虫に Ras 活性型変異体を発現させると、陰門形成に異常が起こるが、線虫の C-RASSF の発現を抑制すると、その表現型が失われる。哺乳動物においては細胞死、細胞老化が出力であるのに対して、線虫では陰門形成異常が出力となり、大きな隔たりがあるが、Ras シグナルの下流に C-RASSF が位置する枠組みは、線虫でも保たれている。

しかし、線虫の Hippo シグナルと C-RASSF が関係するという知見は得られていない。C-RASSF の元来の役割は Ras シグナルの標的分子であり、その先がどこにつながるかは種間で相違があり、ショウジョウバエや哺乳動物における Hippo シグナルとのつながりは、進化の過程で獲得されたものと推定される。

VI. がん以外の疾病と RASSF

ここまでは、もっぱら、がんとの関係で C-RASSF について紹介してきた。RASSF1A を筆頭に、どの C-RASSF もがんで発現が低下し、その低下は悪性度や進行度、臨床予後の悪化と相関するので、C-RASSF がヒトがんの病態に重要であることは議論の余地はない。RASSF6 は、小児リンパ性白血病、胃がん、膵がん、鼻咽頭がん、悪性黒色腫で発現が低下し、RASSF3 は乳がん、肺がんで発現が低下している^{37~43)}。C-RASSF は明らかにヒトがんの病態に関係している。

では、C-RASSF は、がん以外の疾病の病態にもかかわりをもつのだろうか？ 現時点では実験データをもとに推論できるにすぎないが、炎症にかかわる可能性があげられる。RASSF1A のノックアウトマウスは炎症性腸炎を起こしやすい⁴⁴⁾。RASSF1A は toll-like receptor の下流の NF κ のシグナルを抑制するので、RASSF1A の発現が低下すると、NF κ のシグナルが増強する。RASSF6 も NF κ のシグナルを抑制することが知られているので、C-RASSF の機能低下は、がんのみならず、炎症性疾患の病態を増強するかもしれない。心臓の線維芽細胞で RASSF1A の発現が低下すると tumor necrosis factor α (TNF α) の分泌が高まり、心筋の肥大につながる⁴⁵⁾。一方、心筋細胞内での TNF α のシグナル伝達にも RASSF1A が関与し、実験的に心肥大を起こしたマウスの心臓や、心不全を起こしているヒトの心臓では RASSF1A の発現が低下する⁴⁶⁾。RASSF1A の機能低下は心不全の病態の進行に関係しているかもしれない。

C-RASSF の機能を抑制するほうが有利な場面も想定される。筆者らは、高浸透圧にさらされた腎臓尿管上皮細胞の細胞死に RASSF6 がかわる可能性を報告している⁴⁷⁾。がん治療では Hippo pathway の機能を保ち、YAP1, TAZ の活性を阻害すると、がんの悪性化が防がれ、臨床予後の改善につながると期待されている⁴⁸⁾。しかし、腸炎や皮膚損傷、肝切除、心筋障害後の組織修復が求められる場面では YAP1 の活性は高いほうが有利とされる。TAZ の活性は間葉組織幹細胞の筋細胞、骨細胞への分化を促進し、脂

筋細胞への分化を抑制するので、TAZの活性化は、筋萎縮や骨粗鬆症、肥満の予防、治療に有益と予測されている。ヒト疾病の治療標的としてHippo pathwayを論じるときは、その二面性がしばしば話題とされる。C-RASSFについても同じ傾向がありそうである。がん治療の視点ではC-RASSFの活性が高いほうが望ましい。プロモーター領域の高メチル化によって発現抑制されているC-RASSFの発現を回復すると、がん治療成績の向上に貢献するかもしれない。他方、虚血、外傷などで組織に損傷が起こる状況では、C-RASSFの機能を抑えて、組織損傷を最小化する介入が意味をもつかもしい。

VII. おわりに

腫瘍抑制分子として知られるC-RASSFについて、研究がすすんでいるRASSF1A, RASSF5を引き合いに出しながら、筆者らが主として扱っているRASSF3, RASSF6について紹介してきた。解明すべき点は多く残されている。RASSF6の腫瘍抑制作用の一端がp53を介していることは間違いないが、p53だけに依存しているわけではない。p53を欠損する細胞にRASSF6を発現させても、細胞死は起こり、細胞周期はとまる。一体、どのような分子機構が働いているのかは、まだ明らかでない。p53に変異があるがんは多いので、p53が働かない状態でも腫瘍抑制を達成する機構の解明は意味が深い。筆者らは、MAGIに結合する分子としてRASSF6に遭遇し研究を始めた。MAGIにはPDZドメインという蛋白相互作用領域があり、RASSF6はPDZドメインに結合するモチーフをもっている。ほかのC-RASSFには、このモチーフがないので、C-RASSFの中でRASSF6だけがMAGIに結合すると考えられる。ここにもC-RASSFの多様性がうかがわれるが、MAGIとRASSF6の相互作用の意味が、いまだにわからない。MAGIにはPTENを安定化させる働きがあり腫瘍抑制的に働くので、RASSF6とMAGIの相互作用にも意味があると予測され、多くの検討を重ねているが解決できていない。RASSF6一つとっても未解明の問題が多く残されている。C-RASSF研究は基礎研究としておもしろく、ヒト疾病との関連も保証されている。しかし、なにかにつけ研究の出口を求められがちな今日、“おもしろい”や“臨床に関係している”では足りず、もう少し具体的に“役に立つか”を問わなければならない。C-RASSF研究は役に立つのであろうか？

C-RASSFは、DNA損傷時に細胞周期をとめてDNA修復のための待機時間をつくり出す。あるいは、

細胞を死に導く。Rasのシグナルが強くとると、細胞死や細胞老化を招いて、細胞増殖の暴走を未然に防ぐ。プロモーター領域の高メチル化によって発現が抑制されると、安全弁として働かなくなる。その結果、がん化する。ざっくりとした説明ながら、がんの病態におけるC-RASSFの位置づけは、このように説明できる。しかし、問題は、C-RASSFが治療標的になるかである。Rasに変異をもつがんは多く、Rasは発がんに重要であるが、Rasそのものを標的とする治療は実現していない。C-RASSFを標的とする治療法は開発できるだろうか？有効だろうか？ヒトがんにおけるC-RASSFの異常は、Ras変異やp53の変異とは違い、配列異常でなく発現抑制である。その意味では、発現を回復するだけで、治療になりそうにも思われるが、そう考えるのは、楽観的すぎるかもしれない。Ras変異など主要ながん遺伝子の変異に加えてC-RASSFの発現が低下し、一度、暴走が始まってしまったがんにおいて、C-RASSFの発現を後から回復しても、すでに多種多様の変異が集積していて、効果は得にくいのではないかと懸念される。しかし、もしRas変異のようなドライバーとなる変異が起こる前にC-RASSFの発現低下が起こるならば、あらかじめ、C-RASSFの発現低下を予防、ないしは発現回復する治療的なアプローチが意味をもつ。老化やがんの母地となる慢性炎症の状態でC-RASSFの発現が低下するかを調べる研究が重要な情報を与えてくれそうである。あるいは、がんの進展に伴ってC-RASSFの発現が低下し、がんの悪性化が起こる場合であっても、もし、C-RASSFの発現が維持されている“初期”病変を検出できるならば、治療的介入の余地が生じるかもしれない。C-RASSFの発現が低下するメカニズムを知り、発現を回復させる方法を開発する試みと同時に、ヒトのサンプルを対象とする情報の収集が欠かせない。本稿が、がん診療に従事されている諸先生方がC-RASSFに関心をもつ契機になるとよいと願っている。

文献

- 1) Richter AM, Pfeifer GP, Dammann RH: The RASSF proteins in cancer; from epigenetic silencing to functional characterization. *Biochim Biophys Acta* 1796: 114-128, 2009.
- 2) Volodko N, Gordon M, Salla M et al: RASSF tumor suppressor gene family; biological functions and regulation. *FEBS Lett.* 2014.
- 3) Avruch J, Xavier R, Bardeesy N et al: Rassf family of tumor suppressor polypeptides. *J Biol Chem* 284: 11001-11005, 2009.
- 4) Underhill-Day N, Hill V, Latif F: N-terminal RASSF family; RASSF7-RASSF10. *Epigenetics*

- 6 : 284-292, 2011.
- 5) Kudo T, Ikeda M, Nishikawa M et al : The RASSF3 candidate tumor suppressor induces apoptosis and G1-S cell-cycle arrest via p53. *Cancer Res* **72** : 2901-2911, 2012.
 - 6) Vavvas D, Li X, Avruch J, Zhang XF : Identification of Nore1 as a potential Ras effector. *J Biol Chem* **273** : 5439-5442, 1998.
 - 7) Katagiri K, Maeda A, Shimonaka M et al : RAPL, a Rap1-binding molecule that mediates Rap1-induced adhesion through spatial regulation of LFA-1. *Nat Immunol* **4** : 741-748, 2003.
 - 8) Dammann R, Li C, Yoon JH et al : Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. *Nat Genet* **25** : 315-319, 2000.
 - 9) Vos MD, Ellis CA, Elam C et al : RASSF2 is a novel K-Ras-specific effector and potential tumor suppressor. *J Biol Chem* **278** : 28045-28051, 2003.
 - 10) Eckfeld K, Hesson L, Vos MD et al : RASSF4/AD037 is a potential ras effector/tumor suppressor of the RASSF family. *Cancer Res* **64** : 8688-8693, 2004.
 - 11) Nagashima S, Kodaka M, Iwasa H et al : MAGI2/S-SCAM outside brain. *J Biochem* **157** : 177-184, 2015.
 - 12) Hirao K, Hata Y, Ide N et al : A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins. *J Biol Chem* **273** : 21105-21110, 1998.
 - 13) Iida J, Hirabayashi S, Sato Y et al : Synaptic scaffolding molecule is involved in the synaptic clustering of neuroligin. *Mol Cell Neurosci* **27** : 497-508, 2004.
 - 14) Sumita K, Sato Y, Iida J et al : Synaptic scaffolding molecule (S-SCAM) membrane-associated guanylate kinase with inverted organization (MAGI)-2 is associated with cell adhesion molecules at inhibitory synapses in rat hippocampal neurons. *J Neurochem* **100** : 154-166, 2007.
 - 15) Ikeda M, Hirabayashi S, Fujiwara N et al : Ras-association domain family protein 6 induces apoptosis via both caspase-dependent and caspase-independent pathways. *Exp Cell Res* **313** : 1484-1495, 2007.
 - 16) Khokhlatchev A, Rabizadeh S, Xavier R et al : Identification of a novel Ras-regulated proapoptotic pathway. *Curr Biol* **2** : 253-265, 2002.
 - 17) Praskova M, Khokhlatchev A, Ortiz-Vega S et al : Regulation of the MST1 kinase by autophosphorylation, by the growth inhibitory proteins, RASSF1 and NORE1, and by Ras. *Biochem J* **381** (Pt 2) : 453-462, 2004.
 - 18) Donninger H, Calvisi DF, Barnoud T et al : NRE1A is a Ras senescence effector that controls the apoptotic/senescent balance of p53 via HIPK2. *J Cell Biol* **208** : 777-789, 2015.
 - 19) Dammann R, Schagdarsurengin U, Liu L et al : Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. *Oncogene* **22** : 3806-3812, 2003.
 - 20) Liu L, Tommasi S, Lee DH et al : Control of microtubule stability by the RASSF1A tumor suppressor. *Oncogene* **22** : 8125-8136, 2003.
 - 21) Dallol A, Agathangelou A, Fenton SL et al : RASSF1A interacts with microtubule-associated proteins and modulates microtubule dynamics. *Cancer Res* **64** : 4112-4116, 2004.
 - 22) Vos MD, Martinez A, Elam C et al : A role for the RASSF1A tumor suppressor in the regulation of tubulin polymerization and genomic stability. *Cancer Res* **64** : 4244-4250, 2004.
 - 23) Song MS, Song SJ, Ayad NG et al : The tumour suppressor RASSF1A regulates mitosis by inhibiting the APC-Cdc20 complex. *Nat Cell Biol* **6** : 129-137, 2004.
 - 24) Song MS, Song SJ, Kim SY et al : The tumour suppressor RASSF1A promotes MDM2 self-ubiquitination by disrupting the MDM2-DAXX-HAUSP complex. *EMBO J* **27** : 1863-1874, 2008.
 - 25) Iwasa H, Kudo T, Maimaiti S et al : The RASSF6 tumor suppressor protein regulates apoptosis and the cell cycle via MDM2 protein and p53 protein. *J Biol Chem* **288** : 30320-30329, 2013.
 - 26) Lee D, Park SJ, Sung KS et al : Mdm2 associates with Ras effector NRE1 to induce the degradation of oncoprotein HIPK1. *EMBO Rep* **13** : 163-169, 2012.
 - 27) Avruch J, Zhou D, Fitamant J et al : Protein kinases of the Hippo pathway ; regulation and substrates. *Semin Cell Dev Biol* **23** : 770-784, 2012.
 - 28) Kodaka M, Hata Y : The mammalian Hippo pathway ; regulation and function of YAP1 and TAZ. *Cell Mol Life Sci* **72** : 285-306, 2015.
 - 29) Polesello C, Huelsmann S, Brown NH et al : The Drosophila RASSF homolog antagonizes the hippo pathway. *Curr Biol* **16** : 2459-2465, 2006.
 - 30) Matallanas D, Romano D, Yee K et al : RASSF1A elicits apoptosis through an MST2 pathway directing proapoptotic transcription by the p73 tumor suppressor protein. *Mol Cell* **27** : 962-975, 2007.
 - 31) Ikeda M, Kawata A, Nishikawa M et al : Hippo pathway-dependent and -independent roles of RASSF6. *Sci Signal* **2** : ra59, 2009.
 - 32) Guo C, Zhang X, Pfeifer GP : The tumor suppressor RASSF1A prevents dephosphorylation of the mammalian STE20-like kinases MST1 and MST2. *J Biol Chem* **286** : 6253-6261, 2011.
 - 33) Cooper WN, Hesson LB, Matallanas D et al : RASSF2 associates with and stabilizes the proapoptotic kinase MST2. *Oncogene* **28** : 2988-2998,

- 2009.
- 34) Song H, Oh S, Oh HJ et al : Role of the tumor suppressor RASSF2 in regulation of MST1 kinase activity. *Biochem Biophys Res Commun* **391** : 969–973, 2010.
 - 35) Chan JJ, Flatters D, Rodrigues-Lima F et al : Comparative analysis of interactions of RASSF1–10. *Adv Biol Regul* **53** : 190–201, 2013.
 - 36) Iwasa H, Kuroyanagi H, Maimaiti S et al : Characterization of RSF–1, the *Caenorhabditis elegans* homolog of the Ras-association domain family protein 1. *Exp Cell Res* **319** : 1–11, 2013.
 - 37) Hesson LB, Dunwell TL, Cooper WN et al : The novel RASSF6 and RASSF10 candidate tumour suppressor genes are frequently epigenetically inactivated in childhood leukaemias. *Mol Cancer* **8** : 42, 2009.
 - 38) Wen Y, Wang Q, Zhou C et al : Decreased expression of RASSF6 is a novel independent prognostic marker of a worse outcome in gastric cancer patients after curative surgery. *Ann Surg Oncol* **18** : 3858–3867, 2011.
 - 39) Liang YY, Chen MY, Hua YJ et al : Downregulation of Ras association domain family member 6 (RASSF6) underlies the treatment resistance of highly metastatic nasopharyngeal carcinoma cells. *PLoS One* **9** : e100843, 2014.
 - 40) Mezzanotte JJ, Hill V, Schmidt ML et al : RASSF6 exhibits promoter hypermethylation in metastatic melanoma and inhibits invasion in melanoma cells. *Epigenetics* **9** : 1496–1503, 2014.
 - 41) Ye HL, Li DD, Lin Q et al : Low RASSF6 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with poor survival. *World J Gastroenterol* **21** : 6621–6630, 2015.
 - 42) Jacquemart IC, Springs AE, Chen WY : Rassf3 is responsible in part for resistance to mammary tumor development in neu transgenic mice. *Int J Oncol* **34** : 517–528, 2009.
 - 43) Fukatsu A, Ishiguro F, Tanaka I et al : RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **83** : 23–29, 2014.
 - 44) Gordon M, El-Kalla M, Zhao Y et al : The tumor suppressor gene, RASSF1A, is essential for protection against inflammation -induced injury. *PLoS One* **8** : e75483, 2013.
 - 45) Del Re DP, Matsuda T, Zhai P et al : Proapoptotic Rassf1A/Mst1 signaling in cardiac fibroblasts is protective against pressure overload in mice. *J Clin Invest* **120** : 3555–3567, 2010.
 - 46) Oceandy D, Pickard A, Prehar S et al : Tumor suppressor Ras-association domain family 1 isoform A is a novel regulator of cardiac hypertrophy. *Circulation* **120** : 607–616, 2009.
 - 47) Withanage K, Nakagawa K, Ikeda M et al : Expression of RASSF6 in kidney and the implication of RASSF6 and the Hippo pathway in the sorbitol-induced apoptosis in renal proximal tubular epithelial cells. *J Biochem* **152** : 111–119, 2012.
 - 48) Johnson R, Halder G : The two faces of Hippo : targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* **13** : 63–79, 2014.

Tumor suppressor C-RASSF proteins

Yutaka Hata

Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Center for Brain Integration Research,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Human genome harbors ten RASSF genes (RASSF1-10), which encode proteins with the Ras-association (RA) domain. RASSF1-6 have the RA domain in the middle region, whereas RASSF7-10 have it in the N-terminal region. RASSF1-6 are collectively called C-RASSF and are thought to be tumor suppressors. I review our current knowledge of C-RASSF proteins.

Key words : apoptosis, cancer, cell cycle, signal transduction, tumor suppressor

急性中毒の診断と治療

上條吉人 埼玉医科大学医学部救急科

要旨：急性中毒では，三大合併症である誤嚥性肺炎，異常体温，および非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群を診断・治療することが重要である．消化管除染法としては，活性炭に吸着されないいくつかの薬・毒物を除いて，活性炭の投与が第一選択である．徐放剤や腸溶剤，鉄剤，または違法薬物の包みや詰め物を除去するためには腸洗浄を考慮する．カルバマゼピン，フェノバルビタール，またはテオフィリンを除去するためには活性炭の繰り返し投与を考慮する．カルバマゼピン，カフェイン，抗てんかん薬（フェニトインなど），またはテオフィリンを除去するためには血液灌流法を考慮する．メタノール，エチレングリコール，アスピリン，またはリチウムを除去するためには，血液透析法を考慮する．適切な全身管理と併せて解毒薬・拮抗薬を投与すると患者の予後や重症度が改善する可能性がある．

Key words：誤嚥性肺炎，非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群，活性炭，腸洗浄，尿のアルカリ化，活性炭の繰り返し投与，血液灌流法，血液透析法

I. 原因薬・毒物の推定

1. 意識障害の鑑別

原因不明の意識障害の患者に遭遇したら，急性中毒も鑑別疾患に加えて対応することが重要である．意識障害の鑑別疾患を記憶するために，昔から用いられている語呂合わせが表1に示す“AIUEO TIPS”である．このうち“O”は，「Opiates（オピオイド類）」，バルビツール酸，ベンゾジアゼピン類，アルコールなどの中枢神経抑制作用のある薬・毒物の摂取，または

表1. 意識障害の鑑別疾患

A (Alcoholism) :	急性アルコール中毒, Wernicke 脳症など
I (Insulin) :	糖尿病性ケトアシドーシス, 低血糖など
U (Uremia) :	尿毒症, 肝性昏睡, 低ナトリウム血症など
E (Encephalopathy, Epilepsy) :	急性脳血管障害, てんかんなど
O (Opiate, Overdose) :	オピオイド類などの中枢神経抑制のある薬・毒物の摂取, または薬・毒物の過量服用など
T (Trauma) :	脳挫傷, 急性硬膜下出血など
I (Infection) :	髄膜炎, 脳炎, 敗血症など
P (Psychiatric) :	緊張病性昏迷, 解離性昏迷など
S (Syncope) :	洞不全症候群, 血管迷走神経性失神など

連絡先：上條 吉人 yk119@saitama-med.ac.jp

「Overdose（過量服用）」による意識障害である．

2. 情報の収集

急性中毒を疑えば，患者本人，患者の家族や知人，救急隊員などから，情報収集に努めることが重要である．必要な情報のポイントを記憶するために，昔から用いられている語呂合わせが表2示す“5Ws & past history”である．

表2. 必要な情報のポイント

Who :	年齢, 性別, 体重, 同伴者との関係など
What :	薬・毒物の名称および摂取量
When :	毒・薬物を摂取した時間
Where :	毒・薬物を摂取した経路（経口か？静注か？など）, 毒・薬物を摂取した状況など
Why :	意図的な摂取か？事故による摂取か？など
Past history :	肝・腎障害などの身体疾患の有無, 服用薬, 中毒の既往歴, 薬物の乱用歴, 精神科既往歴など

3. 薬物を用いた意識障害の原因の鑑別

臨床現場では，薬物を用いて急性中毒を含めた意識障害の原因を鑑別することがある．意識障害の原因の鑑別に用いられる薬物を記憶するために，昔から用いられていた語呂合わせが表3に示す“DON'T”である．ところが，1980年代に登場し，ベンゾジアゼピン類

表3. 薬物による意識障害の鑑別 (旧)

D : Dextrose (グルコース, ブドウ糖) → 低血糖
O : Oxygen (酸素) → 一酸化炭素中毒
N : Naloxone (ナロキソン) → オピオイド類中毒
T : Thiamine (チアミン, Vitamine B ₁) → Wernicke 脳症

表4. 薬物による意識障害の鑑別

Thi : Thiamine (チアミン, Vitamine B ₁) → Wernicke 脳症
N : Naloxone (ナロキソン) → オピオイド類中毒
F : Flumazenil (フルマゼニル) → ベンゾジアゼピン系薬物中毒
O : Oxygen (酸素) → 一酸化炭素中毒
G : Glucose (グルコース, ブドウ糖) → 低血糖

中毒の鑑別に用いられるベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニル (flumazenil) が含まれていない。筆者は、表4に示すようにフルマゼニルを加えて、“THIN FOG (霧)” という語呂合わせを考案した。“THIN FOG が晴れるように意識障害の原因が明らかに”と覚えるとよい^{1,2)}。内科領域では、Wernicke 脳症または低血糖による意識障害を疑えば、それぞれ thiamine (チアミン), または glucose (グルコース) を静注して意識が改善するかどうかを観察する。中毒領域では、オピオイド類中毒, ベンゾジアゼピン類中毒, 一酸化炭素中毒による意識障害を疑えば、それぞれ, naloxon (ナロキソン), flumazenil (フルマゼニル), oxygen (酸素) を投与して意識が改善するかどうかを観察する。

a. Thi : thiamine (チアミン, vitamine B₁)

ビタミン B₁ 欠乏症によって生じる Wernicke 脳症による意識障害を疑えば、100mg を5分以上かけて静注する。

b. N : naloxone (ナロキソン)

オピオイド類中毒による意識障害を疑えば、ナロキソン塩酸塩 0.4~2.0mg を静注する。同量を2~3分ごとに中毒症状が消失するまで繰り返す³⁾。

c. F : flumazenil (フルマゼニル)

ベンゾジアゼピン類中毒による意識障害を疑えば、0.2~0.3mg の静注を覚醒が得られるまで繰り返す。ただし、痙攣発作の既往やアモキサピンなどの痙攣発作を生じる可能性のある毒・薬物も同時に服用している可能性があれば禁忌である⁴⁾。

d. O : oxygen (酸素)

一酸化炭素中毒による意識障害を疑えば、リザーバー付き非再呼吸式フェイスマスクで高濃度・高流量の酸素を投与する。カルボキシヘモグロビン (CO-Hb) の半減期は室内気では平均5時間であるが、非再呼吸

式リザーバーバッグ付きフェイスマスクで高濃度・高流量の酸素を投与すると、半減期は平均1時間程度に短縮される。

e. G : glucose (ブドウ糖)

低血糖による意識障害を疑えば50% グルコース 20~40ml を静注する。ただし低血糖を確認してから投与する。

4. 検査所見による推定

臨床現場では、検査所見をヒントに急性中毒の原因薬・毒物を推定することがある。なかでも、アニオンギャップ, 浸透圧ギャップ, 横紋筋融解症は重要である。

a. アニオンギャップ

アニオンギャップ (anion gap) は次に示す計算式によって算出される。

[アニオンギャップの計算式]

$$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

正常値は 10±2mEq/l で、この値は血漿中のリン酸イオンや硫酸イオンなどの酸性陰イオンに相当する。筆者は、表5に示すように、アニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスを生じる薬・毒物などを記憶するために“CHEMIST (化学者)” という語呂合わせを考案した。“アニオンギャップは CHEMIST (化学者) にお任せ”と覚えるとよい^{1,2)}。たとえば、一酸化炭素中毒では組織での低酸素ストレスが生じて、シアン化合物中毒や硫化水素中毒ではチトクローム・オキシダーゼが失活して、代償的に嫌気性代謝が促進されて乳酸イオンが産生される。また、メタノール中毒ではギ酸イオンが、エチレングリコール中毒ではグリコール酸イオン, グリオキシル酸イオン, シュウ酸イオンが産生される。

b. 浸透圧ギャップ

血漿浸透圧 (osmolal gap) は、主として電解質, グルコース, 尿素窒素などの蛋白と結合しない低分子物質の寄与を受けるため、血清ナトリウム, 血糖値,

表5. アニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスを生じる薬・毒物

C : Carbon monoxide (一酸化炭素), Cyanide (青酸化物)
H : Hydrogen sulfide (硫化水素)
E : Ethanol (エタノール), Ethylene glycol (エチレングリコール)
M : Methanol (メタノール)
I : Iron (鉄), Isoniazide (イソニアジド)
S : Salicylates (サリチル酸塩), Seizure (痙攣発作)
T : Theophylline (テオフィリン)

および BUN を用いた計算値で近似できる。下記に示すように、浸透圧ギャップは実測値から計算値を引くことによって算出される。

[浸透圧ギャップの計算式]

実測値 - 計算値

[計算値: $2\text{Na}^+ + \text{Glucose}/18 + \text{BUN}/2.8$]

筆者は表 6 に示すように、浸透圧ギャップ開大を生じる薬・毒物を記憶するために“GAME (ゲーム)”という語呂合わせを考案した。“浸透圧ギャップから血中濃度を推定する GAME (ゲーム)”と覚えるとよい^{1,2)}。臨床現場では、グリコール類およびアルコール類が重要である。ところで、浸透圧ギャップと分子量から血中濃度を推定することができる。浸透圧ギャップに表 7 に示す分子量の 1/10 である変換係数を掛けた値が、血中濃度の推定値である。筆者は研修医をつかまえて、GAME 感覚で浸透圧ギャップからエタノールの血中濃度を推定させている。

c. 横紋筋融解症

横紋筋融解症 (rhabdomyolysis) とは、筋細胞の崩壊によって CK (クレアチニンキナーゼ) などの筋原性の酵素やミオグロビンが漏出する現象である。横紋筋融解症は急性中毒患者にしばしば認められ、腎機能障害の原因ともなるので、入院期間の延長および医療費の増加の一因となっている。赤褐色尿、または尿潜血が陽性なのに尿沈渣で赤血球を認めないミオグロビン尿を示唆する尿所見、高 CK 血症、高ミオグロビン血症などによって診断される。筆者は、表 8 に示すように、横紋筋融解症を生じる薬・毒物などを記憶するために“CASH (現金)”という語呂合わせを考案した。“横紋筋融解症は CASH (現金) がかかる”と覚えるとよい^{1,2)}。カフェインなどの直接的な筋細胞障害によるもの、痙攣発作などの筋肉の過剰運動によるもの、高体温によるもの、非外傷性控減症候群/コンパートメント症候群によるものなどがある。

5. 尿のスクリーニング検査による推定

臨床現場では、尿のスクリーニング検査をヒントに急性中毒の原因薬・毒物を推定することがある。とくに Triage DOA[®] を採用している施設が多い。

a. Triage DOA[®]

乱用薬物のスクリーニング検査キットである Triage DOA[®] は、比較的低侵襲で得られ、かつ色の変化の観察が容易な尿を生体試料として用い、誰でもが施行できる簡便な操作によって、乱用薬物やその代謝物を 11 分という短い時間で定性的に検出することができる。競合的結合免疫学的測定により、尿中に一定以

上の濃度で薬物やその代謝物が存在すれば、赤紫色のバンドが出現する (陽性) ので判定が簡便である。このキットにより、図 1 に示すようにフェンシクリジン (PCP)、コカイン系麻薬 (COC)、アンフェタミン類 (AMP)、大麻 (THC)、オピオイド類 (OPI)、バルビツール酸類 (BAR)、ベンゾジアゼピン類 (BZO)、三環系抗うつ薬類 (TCA) を一斉に簡易分析することができる。ただし、検出限界以下の濃度であれば検出できない。また、ベンゾジアゼピン受容体アゴニストであるベンゾジアゼピン類の中でも、ベンゾジアゼピン誘導体を検出することはできるが、チエノジアゼピン誘導体、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は検出できない。また、第二世代三環系抗うつ薬であるアモキサピンは第一世代三環系抗うつ薬と構造が異なるために検出できない。一方で、感冒薬などに含まれている *dl*-メチルエフェドリンは、アンフェタミン類として、リン酸ジヒドロコデインはオピオイド類として検出される^{1,2)}。

表 6. 浸透圧ギャップ開大を生じる薬・毒物

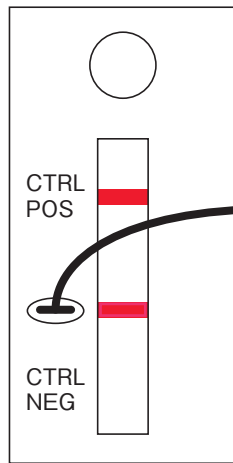
G: Glycols (グリコール類). エチレングリコール, プロピレングリコールなど Glycerol (グリセロール)
A: Alcohols (アルコール類). メタノール, エタノール, イソプロパノールなど Aceton (アセトン)
M: Mannitol (マンニトール) Magnesium (マグネシウム)
E: Ethyl ether (エチルエーテル)

表 7. 浸透圧ギャップによる血中濃度の推定に用いる変換係数

毒・薬物	分子量 (g/mol, mg/mmol)	変換係数
グリコール類		
エチレングリコール	62	6.2
プロピレングリコール	72	7.2
アルコール類		
メタノール	32	3.2
エタノール	46	4.6
イソプロパノール	60	6.0
その他		
アセトン	58	5.8

表 8. 横紋筋融解症を生じる薬・毒物など

C: Cocaine (コカイン). Caffeine (カフェイン), Carbon monoxide (一酸化炭素). Crush syndrome (控減症候群), Compartment syndrome (コンパートメント症候群)
A: Amphetamines (アンフェタミン類)
S: Seizure (痙攣発作)
H: Hyperthermia (高体温)



- PCP：フェンシクリジン
- BZO：ベンゾジアゼピン類
→チエノジアゼピン誘導体および
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は検出できない
- COC：コカイン系麻薬
- AMP：アンフェタミン類
→*d*-メチルエフェドリンでも陽性となる
- THC：大麻
- OPI：オピオイド類
→リン酸ジヒドロコデインでも陽性となる
- BAR：バルビツール酸類
- TCA：三環系抗うつ薬類
→第二世代 TCA のアモキサピンは検出できない

図 1. Triage DOA[®] によって検出可能な毒物

II. 急性中毒治療の四大原則

表 9 に示すように、急性中毒の治療は全身管理、吸収の阻害、排泄の促進、解毒薬・拮抗薬の四大原則によって行われる。

1. 全身管理

筆者は、表 10 に示すように急性中毒における全身管理のポイントを記憶するために“AB & 3Cs”という語呂合わせを考案した^{1, 2)}。全身管理のポイントは、気道 (airway) の管理、呼吸 (breathing) の管理、循環 (circulation) の管理、中枢神経系 (CNS) の管理であるが、急性中毒においては、とりわけ合併症 (complications) の管理は重要である。さらに筆者は、合併症の中でも頻度が高く、生命を脅かし重篤な後遺症を生じることがある誤嚥性肺炎、異常体温、非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群を三大合併症と提唱し、表 11 に示すように、これらを記憶するために“3As”という語呂合わせを考案した^{1, 2)}。

a. 誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonitis)

急性中毒では、意識障害のために咽頭反射が減弱、

表 9. 急性中毒治療の四大原則

1. 全身管理
2. 吸収の阻害
3. 排泄の促進
4. 解毒薬・拮抗薬

表 10. 急性中毒における全身管理のポイント

- A：気道 (Airway) の管理
- B：呼吸 (Breathing) の管理
- C：循環 (Circulation) の管理
- C：中枢神経系 (CNS) の管理
- C：合併症 (Complications) の予防と管理

または消失している状態で、胃内容物の逆流や嘔吐が生じた際に、誤って肺に吸引された酸性胃内容物による急性化学性肺炎であることがほとんどである。初診時にすでに合併していることもあれば、気管挿管や胃洗浄などの処置の際に生じることがある。気管挿管によって気道が確保されていても、意識が清明であっても生じることがある⁵⁾。経過は、無症状のもの、自然軽快するもの、二次的な細菌感染が生じるもの、急速に急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に進行するものまである⁶⁾。治療には抗菌薬は不要であるが、二次的な細菌感染を疑えば喀痰の塗抹検査を行い、培養を提出したうえで抗菌薬を投与し、培養の結果により変更する、またはデエスカレーションを考慮する。

b. 異常体温 (abnormal body temperature)

表 12 にある薬・毒物などが高体温の原因となる。治療としては、脳障害や多臓器不全を防ぐために急速冷却して体温を 39℃ 以下にすることが重要である。ミダゾラムまたはプロポフォールを持続静注により鎮静と筋弛緩が促がされると冷却は容易になる。急速冷却法としては、冷却した細胞外液の急速輸液、扇風機を用いた送風によって気化される体幹に塗布されたエタノールまたは水、氷水による胃洗浄または大腸洗浄、クーリングマットなどを用いる。

一方で、向精神薬やアルコールなどが低体温の原因となる。抗精神病薬の急性中毒では、末梢性 α_1 遮断作用による悪寒 (shivering) の阻害、中枢性 D_2 受容体遮断作用および中枢性 5-HT₂ 受容体遮断作用による中枢性体温調節機能への影響により常温環境下でも

表 11. 急性中毒の三大合併症

- A：Aspiration pneumonitis (誤嚥性肺炎)
- A：Abnormal body temperature (異常体温)
- A：Atraumatic crush syndrome/compartment syndrome (非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群)

表 12. 高体温の原因となる薬・毒物など

交感神経系↑	副交感神経系↓	その他
テオフィリン	抗コリン薬	フェノチアジン誘導体 (悪性症候群)
カフェイン	抗ヒスタミン薬	ブチロフェノン誘導体 (悪性症候群)
アンフェタミン類	三環系抗うつ薬	リチウム
コカイン		アスピリン
5-MeO-DIPT		
幻覚性キノコ		
危険ドラッグ		
離脱症状		

表 13. 生理学的変化に基づいた低体温の重症度分類

重症度	深部体温	神経系	心循環系	呼吸	その他
軽 症	>32℃	運動失調 構音障害 腱反射亢進	高血圧 頻脈	頻呼吸	悪寒 (shivering) 寒冷利尿, 脱水
中等症	32~28℃	意識障害 腱反射低下	徐脈性心房細動 J波	徐呼吸	
重 症	<28℃	昏睡 腱反射消失	低血圧 心室細動 心筋収縮不全	徐呼吸 呼吸停止	

低体温が生じやすい。また、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、アルコールなど中枢神経抑制作用のある薬・毒物の急性中毒では、低温環境下から避難できずに低体温が生じやすい。

表 13 に示すように、生理学的な変化に基づいた重症度分類では、深部体温が >32℃ は軽症低体温、32~28℃ は中等症低体温、<28℃ は重症低体温と定義されている。中等症では、意識障害、Osborn (J) 波を伴う徐脈性心房細動、徐呼吸が生じる。重症では、昏睡、心室細動や心筋収縮不全による心停止、徐呼吸または呼吸停止が生じる。

治療戦略に基づいた重症度分類では、深部体温が >34℃ は軽症低体温、30~34℃ は中等症低体温、<30℃ は重症低体温と定義されている。治療としては、深部体温を 35℃ 以上に回復させて、循環動態を安定させることが重要である。復温法としては、重症度に応じて保温 (passive rewarming)、表面加温 (active external rewarming) および中心加温 (active core rewarming) より選択する⁷⁾。

c. 非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群 (a traumatic crush syndrome/compartment syndrome)

急性中毒患者は昏睡状態のために寝返りせずに同じ姿勢のまま放置されて、自らの体重で四肢を長時間圧迫されると、非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群を合併することがある⁸⁾。初診時までには長時間が経過していたり、受診時に意識障害があるために見落とされて診断・治療が遅れると、生命を脅

かしたり、重篤な後遺症を生じる。

長時間の圧迫を受けた部位の筋肉が挫滅しミオグロビンやカリウムが大量に漏出すると、高ミオグロビン血症による急性腎不全が生じる。または高カリウム血症による血圧低下や不整脈が生じる。この病態が非外傷性挫滅症候群である。治療としては、輸液療法を施行し、必要であればカリウムなどの電解質を補正する。急性腎不全または高カリウム血症による血圧低下や不整脈を生じれば血液透析法を施行する。

筋膜、骨間膜、骨などで囲まれたコンパートメント (筋区画) 内で挫滅した筋肉が腫脹すると、コンパートメント内圧の上昇による血行障害から虚血による神経・筋障害が生じる。この病態が非外傷性コンパートメント症候群である⁹⁾。全身を検索して、変色や水泡形成などの圧迫痕、軟部組織の腫脹や硬化の有無を確認する。治療としては、意識があって他動的なコンパートメント内の筋肉の伸展 (passive stretch test) による疼痛の増強 (陽性) を認めれば、意識障害があつてコンパートメント内圧を測定して拡張期血圧とコンパートメント内圧の差が 30mmHg 以下であれば、コンパートメント内圧を下げて、虚血の進行を妨げるために緊急筋膜切開 (減張切開) 術を施行する。

2. 吸収の阻害

以前は、消化管からの薬・毒物の吸収を阻害すれば、患者の症状はやわらぎ、予後は改善するはずだと直感的に信じられ、胃洗浄などの消化管除染法が慣例的に行われていた。ところが現在では、消化管除染法の第

一選択は活性炭の投与で、いくつかの適応のあるものには腸洗浄を施行する。

a. 胃洗浄

現在では、「胃洗浄は、生命を脅かす可能性のある量の薬・毒物を服用してから1時間以内に施行することができなければ考慮すべきではない」とされている。その根拠としては、胃洗浄が有効であるエビデンスはないのに、誤嚥や消化管粘膜の機械的損傷などの合併症が有意に増加するからである。活性炭に吸着される薬・毒物であれば、たとえ生命を脅かす可能性のある量を服用していても、活性炭の投与だけで十分である。ただし、活性炭に吸着されにくい薬・毒物には、胃洗浄は有効な可能性がある¹⁰⁾。

b. 活性炭の投与

活性炭は、非常に吸着力が強く表面積が大きいので、ほとんどの薬・毒物を高率に吸着することができる。しかも活性炭は不活性物質で、吸収されずに消化管内にとどまり便と一緒に排泄される。ただし、表14に示す活性炭に吸着されにくい薬・毒物には無効である。筆者は、活性炭に吸着されにくい薬・毒物を記憶するために“A FICKLE (気まぐれな)”という語呂合わせを考案した。“activated charcoal is A FICKLE agent (活性炭は気まぐれ者)”と覚えるとよい^{1,2)}。

現在では、「活性炭の投与は、中毒を生じる可能性のある量の、活性炭に吸着される薬・毒物を服用してから1時間以内に施行することができれば考慮する」とされている。実際には、比較的重篤な合併症の報告が少ないことから、多くの施設で服用後1時間以上経過していても施行されている。ただし、「意識状態が不安定、または咽頭反射が消失しているのに気管挿管などの確実な気道確保が施行されず、誤嚥による窒息や肺炎をきたす可能性がある場合」および「イレウスや消化管の通過障害がある場合」は禁忌である¹¹⁾。

方法としては、意識状態が不安定な患者や咽頭反射が消失している患者には気管挿管によって気道を確保する。内径が18F程度の経鼻胃管を挿入して十分に胃内容物を吸引する。嘔吐や誤嚥のリスクが減少するように、患者を45°にベッドアップする。1g/kg (または服用量の10倍)の活性炭を300ml程度の微温湯

表 14. 活性炭に吸着されにくい薬・毒物

A : Alcohols (アルコール類), Alkalis (アルカリ類)
F : Fluorides (フッ化物)
I : Inorganic acids (無機酸類), Iron (鉄), Iodide (ヨウ化物)
C : Cyanides (シアン化合物)
K : Kalium (カリウム)
L : Lithium (リチウム)
E : Ethylene glycol (エチレングリコール)

表 15. 腸洗浄の適応のある薬・毒物など

S : Sustained-release or enteric-coated drugs (徐放剤または腸溶剤)
I : Iron (鉄)
P : Packets of illicit drugs (違法薬物の包みや詰め物)

に懸濁して、経鼻胃管より注入する。意識がよければ経口投与してもよい。

c. 腸洗浄

腸洗浄は、徐放剤または腸溶剤のように胃洗浄では除去できないもの、鉄などの活性炭に吸着されにくいもの、違法薬物の包みや詰め物のように本来は腸管からは吸収されないが破れると危険なものを腸管から除去するのに有効な可能性がある。筆者は、表15に示すように、腸洗浄の適応のある薬・毒物などを記憶するために“SIP (ちびちび飲む)”という語呂合わせを考案した。“腸洗浄液をSIPせよ (ちびちび飲め)”と覚えるとよい^{1,2)}。

現在では、「中毒が生じる可能性のある量の徐放剤または腸溶剤、鉄、(ボディパッカーまたはボディスタファーによる)違法薬物の包みや詰め物の服用であれば考慮する」とされている。ただし、「意識状態が不安定、または咽頭反射が消失しているのに気管挿管などの確実な気道確保が施行されず、誤嚥による窒息や肺炎をきたす可能性がある場合」または「イレウス、消化管の通過障害、消化管穿孔、消化管出血、不安定な循環動態、難治性の嘔吐のある場合」は禁忌である¹²⁾。

方法としては、意識状態が不安定な患者や咽頭反射の消失している患者には気管挿管によって気道を確保する。18F程度の太さの経鼻胃管を挿入して十分に胃内容物を吸引する。嘔吐や誤嚥のリスクが減少するように、患者を45°にベッドアップする。腸チューブを挿入する。消化管より吸収されず、著しい電解質異常や体液の喪失を生じないポリエチレングリコール電解質液を、成人では1~2l/時の速度で、小児では25~40ml/kg/時の速度で、直腸からの廃液がきれいになるまで経鼻胃管より注入する。

d. その他

現在では、吐根シロップによる催吐、下剤の投与は推奨されていない^{13,14)}。

3. 排泄の促進

以前は、時間当たり2l以上の大量輸液をしつつ、必要に応じて利尿薬を投与するといった強制利尿が慣例的に行われていたが、現在では推奨されていない。

a. 尿のアルカリ化

尿の pH をアルカリ化すると、弱酸性の薬・毒物は尿管腔内では陰イオン型の割合が増加する。陰イオン型は尿管細胞を通過しにくいいため、尿管から再吸収されずに尿管腔内にとどまるため排泄が促進される。このメカニズムをイオントラッピング (ion trapping) という。同様に、メタンフェタミンなどの弱塩基性の薬・毒物は、酸性の尿中では陽イオン型の割合が増加して排泄が促進されるが、尿は本来酸性であるので、あえて酸性化する必要がない場合がほとんどである。これまでのところ、尿のアルカリ化の適応があるとされている薬・毒物はアスピリン/サリチル酸塩、およびフェノバルビタール/プリミドンである。アスピリン/サリチル酸塩中毒では、血液透析法の適応のない中等症～重症では第一選択の治療として考慮する¹⁵⁾。フェノバルビタール/プリミドン中毒では活性炭の繰り返し投与のほうが有効である。筆者は、表 16 に示すように、尿のアルカリ化の適応のある薬・毒物を記憶するために“Alkaline Piss (アルカリ性のおしっこ)”という語呂合わせを考案した。“尿のアルカリ化で Alkaline Piss (アルカリ性のおしっこ)”と覚えるとよい^{1,2)}。

方法としては、炭酸水素ナトリウム 200mEq を 1 時間以上かけて静注する。先行する代謝性アシドーシスがあれば、投与時間を短縮するか投与量を増やす。その後は、炭酸水素ナトリウムを必要に応じて静注して尿の pH を 7.5～8.5 に維持する。低カリウム血症を認めたらただちに補正する。

b. 活性炭の繰り返し投与

腸肝循環する薬・毒物では、肝臓で代謝されて腸管内に分泌される代謝物を活性炭に吸着させる、または分布容積の小さい薬・毒物では、腸管粘膜を介した拡散のメカニズムによって、血中から薬・毒物を腸管内の活性炭に吸着させる (腸管透析) ことによって排泄を促す方法である。ただし、「意識状態が不安定な患者や咽頭反射の消失している患者に、気管挿管などの確実な気道確保が施行されていない場合」および「イレウスや消化管の通過障害のある場合」では禁忌である¹⁶⁻¹⁸⁾。

これまでのところ、活性炭の繰り返し投与の適応がある薬・毒物は、腸肝循環するカルバマゼピン、フェ

表 17. 活性炭の繰り返し投与の適応のある毒・薬物

C : Carbamazepine (カルバマゼピン)
P : Phenobarbital (フェノバルビタール)
T : Theophylline (テオフィリン)

ノバルビタール、および分布容積の小さいテオフィリンである。筆者は、表 17 に示すように、活性炭の繰り返し投与の適応のある毒・薬物を記憶するために“Charcoal Passes through Tubes (炭は管を通過する)”という語呂合わせを考案した。ここでいう“Tubes”は経鼻胃管 (nasogastric tube)、および消化管 (digestive tube) である。“Charcoal Passes through Tubes in MDAC (multiple-dosed activated charcoal)”と覚えればよい^{1,2)}。

方法としては、意識状態が不安定な患者や咽頭反射が消失している患者には気管挿管によって気道を確保する。内径が 18F 程度の経鼻胃管を挿入して十分に胃内容物を吸引する。嘔吐や誤嚥のリスクが減少するように、患者を 45° にベッドアップする。1g/kg (または服用量の 10 倍) の活性炭を 300ml 程度の微温湯に懸濁して、経鼻胃管より注入する。意識がよければ経口投与してもよい。その後 4 時間ごとに 0.5～1g/kg の活性炭と微温湯との懸濁液を経鼻胃管より注入するか、経口投与する。または、12.5g/時以上の速度で持続投与する。

c. 血液浄化法

患者の血液をポンプによって抜き出し (脱血)、特殊なカラムを含めた回路の中に体外循環させながら薬・毒物を除去し (浄化)、再び患者に戻す (返血) 方法である。急性中毒では、吸着のメカニズムを用いる血液灌流法 (血液吸着法) か、拡散のメカニズムを用いる血液透析法のいずれかを用いる。

血液灌流法 (血液吸着法) とは、ビーズ状になっている吸着剤の詰まった全血灌流カラムに血液を灌流させて、薬・毒物を吸着剤に接触・吸着させて除去 (浄化) する方法である。急性中毒ではほとんどの場合、吸着剤として活性炭が用いられる。また血液透析法とは、中空糸となっている透析膜 (中空糸膜) の内側に血液を、外側に透析液を灌流させることによって、透析膜を介して血液と透析液を接触させて、両者の濃度勾配に従った拡散のメカニズムによって薬・毒物を透析液の側に移動させて除去 (浄化) する方法である。

血液浄化法の有効性は薬・毒物動態による。血液浄化法は 3～5 時間かけて施行されるので、半減期が短い薬・毒物には有効ではない。また薬・毒物は消化管より吸収され血流に入り、体内に分布するが、組織内よりも血液内または細胞外液中に分布する薬・毒物で

表 16. 尿のアルカリ化の適応のある薬・毒物

A : Aspirin/Salicylates (アスピリン/サリチル酸塩)
→血液透析法の適応のない中等症～重症中毒では第一選択
P : Phenobarbital/Primidon (フェノバルビタール/プリミドン)
→活性炭の繰り返し投与が第一選択

表 18. 血液灌流法の適応のある薬・毒物

	カルバマゼピン	フェノバルビタール	フェニトイン	テオフィリン
分子量	236	232	252	180
半減期	18~65 時間	2~6 日	8~60 時間	3~11 時間
分布容積 (l/kg)	0.8~1.8	0.5~0.6	0.5~0.8	0.3~0.7
蛋白結合率 (%)	75	50	90	60
活性炭への吸着	◎	◎	◎	◎

表 19. 血液浄化法の適応のある薬・毒物

〈血液灌流法〉
C : Carbamazepine (カルバマゼピン), Caffeine (カフェイン)
A : Anticonvulsants (Phenobarbital [フェノバルビタール] Phenytoin (フェニトイン), (Carbamazepine)
T : Theophylline (テオフィリン)
〈血液透析法〉
M : Methanol (メタノール)
E : Ethylene glycol (エチレングリコール)
A : Aspirin (アスピリン/サリチル酸塩)
L : Lithium (リチウム)

なければ有効ではない。体重当たりの体内の薬物総量 (mg/kg) を薬物の血中濃度 (mg/l) で割った値が分布容積 (distribution volume, 以下 Vd) と定義されている。薬・毒物が組織内よりも血液内または細胞外液中に分布していれば、相対的に分母が大きくなり Vd<1 となるが、薬・毒物が血液内または細胞外液中より組織内に分布していれば、相対的に分子が大きくなり Vd>1 となる。したがって、分布容積が小さければ、より血液内または細胞外液中に分布しているので血液浄化法が有効である可能性がある。

血液灌流法では、薬・毒物の分子量にかかわらず、吸着剤と直接に接触・吸着されれば除去されるので、分子量にはあまり影響を受けない。また、蛋白と結合していてもいなくても、吸着剤と直接に接触・吸着されれば除去されるので、蛋白結合率にもあまり影響を受けない。これまでの研究によれば、血液灌流法は蛋白結合率が 95% 以下であれば有効な可能性がある。ただし、活性炭に吸着されにくい薬・毒物には無効である。血液灌流法が有効な可能性がある薬・毒物は、分子量にかかわらず、半減期がある程度長く、分布容積が小さく、蛋白結合率が 95% 以下で、活性炭に吸着されるものである。これまでのところ、血液灌流法の適応があるとされている薬・毒物は、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、テオフィリンである^{19,20)}。表 18 に示すように、これらの薬・毒物動態はいずれも上記の条件を満たしている。筆者は表 19 に示すように、血液灌流法の適応のある薬・毒物を記憶するために“CAT (猫)”という語呂合わせを考案した^{1,2)}。

血液透析法では、薬・毒物は分子量が小さく透析膜を通過できなくては有効ではない。また蛋白は透析膜を通過できないので蛋白結合率が低く、遊離型の割合が多いものでなくては有効ではない。これまでのところ、血液透析法の適応があるとされている薬・毒物は、メタノール、エチレングリコール、アスピリン/サリチル酸塩、リチウムである。アスピリン/サリチル酸中毒では、血液透析法は呼吸性アルカローシスや代謝性アシドーシスによる酸塩基平衡異常を補正するメリットもある²¹⁾。表 20 に示すように、これらの薬・毒物動態はいずれも上記の条件を満たしている。ただし、アスピリンは吸収されるとただちに加水分解されてサリチル酸となるので、サリチル酸の薬・毒物動態を示している。筆者は、表 19 に示すように、血液透析法の適応のある薬・毒物を記憶するために“MEAL (食事)”という語呂合わせを考案した^{1,2)}。ところで、血液灌流法と血液透析法の適応のある毒・薬物と合せると“CAT-MEAL (猫の食事)”となり、覚えやすい。“青魚入りの CAT-MEAL (猫の食事) で血がサラサラ (浄化)”と覚えるとよい^{1,2)}。

4. 解毒薬・拮抗薬

解毒薬・拮抗薬とは、毒・薬物または毒性代謝物の毒性を減弱させる薬物である。適切な全身管理と併せて解毒薬・拮抗薬を投与すれば、臨床症状および予後が改善する可能性がある²²⁾。ここでは現在用いられている代表的な解毒薬・拮抗薬を取りあげる。

a. 受容体で薬・毒物などと競合的に拮抗する薬物

フルマゼニルは GABA_A 受容体・複合体にあるベン

表 20. 血液透析法の適応のある薬・毒物

	メタノール	エチレングリコール	アスピリン (サリチル酸)	リチウム
分子量	32	62	(138)	7
半減期	2~24 時間	2~5 時間	(3~20 時間)	17~58 時間
分布容積 (L/kg)	0.4~0.6	0.5~0.8	(0.13)	0.4~1.4
蛋白結合率 (%)	0	0	(40~80)	0
活性炭への吸着	×	×	(○)	×

ゾジアゼピン受容体で、ベンゾジアゼピン類と競合的に拮抗する。ナロキソンは、オピオイド受容体でオピオイド類と競合的に拮抗する。有機リンやカーバメートなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬中毒では、神経終末で過剰になったアセチルコリンが毒性を発揮するが、アトロピンはムスカリン受容体で、アセチルコリンと競合的に拮抗する。

b. 薬・毒物により失活した酵素の活性を回復させる薬物

シアン化合物中毒では、シアン化物イオン (CN^-) は細胞内ミトコンドリアにあるチトクロームオキシダーゼの活性中心にあるヘム鉄 (Fe^{3+}) と結合して失活させる。ヒドロキソコバラミン分子中のコバルトイオン (Co^+) は、ヘム鉄 (Fe^{3+}) よりも CN^- に対する親和性が高い。したがってヒドロキソコバラミンは、ヘム鉄 (Fe^{3+}) と結合している CN^- と、 Co^+ と結合している水酸イオン (OH^-) を置換して結合し、無毒なシアノコバラミン (ビタミン B_{12}) となって尿中に排泄される。この結果、チトクローム・オキシダーゼは活性を取り戻す。有機リン中毒では、有機リンはアセチルコリンエステラーゼ (AChE) をリン酸化して失活させる。プラリドキシムは、リン酸化 AChE からリン酸基を奪い、自らがリン酸化される。この結果、AChE は活性を取り戻す。

c. 薬・毒物または毒性代謝物と結合して毒性を弱めて排泄を促す薬物

キレート剤であるデフェロキサミンは、鉄と強固に結合して尿中排泄を促す。キレート剤であるジメルカプロールは 3 価のヒ素 (As^{3+}) や 2 価の水銀 (Hg^{2+}) と強固に結合して尿中排泄を促す。アセチルシステインは肝臓で代謝されてシステインとなり、アセトアミノフェンの毒性代謝物である *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) と結合して尿中排泄を促す。

d. 薬・毒物の毒性代謝物の産生を抑える薬物

ホメピゾールは、アルコール脱水素酵素を阻害してメタノールやエチレングリコールの毒性代謝物の産生を抑える。

e. 補因子として薬・毒物または毒性代謝物の代謝を促す薬物

生体内では、ヘモグロビンの Fe^{2+} が自己酸化 (auto-oxidation) して Fe^{3+} になることによって、常にヘモグロビンからメトヘモグロビンが産生されているが、メトヘモグロビンをヘモグロビンに還元する過程を NADH-メトヘモグロビン還元酵素 (NADH-methemoglobin reductase) や NADPH-メトヘモグロビン還元酵素 (NADPH-methemoglobin reductase) などが触媒して、メトヘモグロビン濃度を 1% 未満に維持している。アニリン誘導体などの酸化作用のある薬・毒物はヘモグロビンの Fe^{2+} を酸化して Fe^{3+} として、ヘモグロビンからメトヘモグロビンを産生する。メチレンブルー (還元型) は、メトヘモグロビンからヘモグロビンへの変換を促進してメチレンブルー (酸化型) となるが、NADPH-メトヘモグロビン還元酵素によって再びメチレンブルー (還元型) となる。

f. 毒・薬物または毒性代謝物の排泄を促す薬物

一酸化炭素 (CO) 中毒では、肺胞より取り込まれる CO のヘモグロビン (Hb) に対する親和性は酸素の 200~250 倍であるため、CO は Hb に結合している酸素と容易に置換してカルボキシヘモグロビン (CO-Hb) を形成する。酸素療法によって血中の溶解酸素含量が増加すると Hb からの CO の解離が促されるため CO-Hb の半減期が短縮される。その結果、酸素は空いた Hb の結合部位に結合できる。

文 献

- 1) 上條吉人：臨床中毒学，相馬一亥（監），医学書院，東京，2009.
- 2) 上條吉人：急性中毒診療レジデントマニュアル，相馬一亥（監），医学書院，東京，2012.
- 3) Hoffman J, Schriger D, Luo JS: The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 20: 246-252, 1991.
- 4) Kulka PJ, Lauven PM: Benzodiazepine antagonists: an update of their role in the emergency care of overdose patients. *Drug Saf* 7: 381-386, 1992.
- 5) Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M et

- al : Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation* **56** : 49-53, 2003.
- 6) Christ A, Arranto CA, Schindler C et al : Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patient. *Intensive Care Med* **32** : 1423-1427, 2006.
 - 7) Mccullough L, Arora S : Diagnosis and treatment of hypothermia. *Am Fam Physician* **70** : 2325-2332, 2004.
 - 8) Shaw AD, Sjolín SU, McQueen MM : Crush syndrome following unconsciousness : need for urgent orthopaedic referral. *BMJ* **309** : 857-859, 1994.
 - 9) Franc-Law JM, Rossignol M, Vernec A et al : Poisoning-induced acute atraumatic compartment syndrome. *Am J Emerg Med* **18** : 616-612, 2000.
 - 10) American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists : Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* **35** : 711-719, 1997.
 - 11) American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists : Single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* **35** : 721-741, 1997.
 - 12) American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists : Whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* **35** : 753-762, 1997.
 - 13) American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists : Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* **35** : 699-709, 1997.
 - 14) American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists : Cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol* **35** : 743-752, 1997.
 - 15) Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA et al : Diuresis or urinary alkalisation for salicylate poisoning? *BMJ* **286** : 1383-1386, 1982.
 - 16) Bradberry SM, Vale JA : Multiple-dose activated charcoal ; a review of relevant clinical studies. *J Toxicol Clin Toxicol* **33** : 407-416, 1995.
 - 17) American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists : Position statement and practical guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **37** : 731-751, 1999.
 - 18) Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA et al : Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning ; a randomized controlled trial. *Lancet* **371** : 579-587, 2008.
 - 19) Trafford JA, Jones RH, Evans R et al : Haemoperfusion with R-004 Amberlite resin for treating acute poisoning. *BMJ* **2** : 1453-1456, 1977.
 - 20) Woo OF, Pond SM, Benowitz NL et al : Benefit of hemoperfusion in acute theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* **22** : 411-424, 1984.
 - 21) Satar S, Alpay NR, Sebe A et al : Emergency hemodialysis in the management of intoxication. *Am J Ther* **13** : 404-410, 2006.
 - 22) Betten DP, Vohra RB, Cook MD et al : Antidote use in the critically ill poisoned patient. *J Intensive Care Med* **21** : 255-277, 2006.

Diagnosis and treatment of acute poisoning

Yoshito Kamijo

Departments of Emergency Medicine,
School of Medicine, Saitama Medical University

Summary

In acute poisoning, it is important to diagnose, and treat complications, including aspiration pneumonitis, abnormal body temperature, and atraumatic crush syndrome / compartment syndrome (3As). For the gastrointestinal decontamination (GID), administration of activated charcoal through nasogastric tube should be first considered except several agents (A FICLE AGENT). For the GID of sustained-release or enteric-coated drugs, iron, or packets of illegal drugs (SIP), whole bowel irrigation is an option. To eliminate aspirine or phenobarbital (Alkaline Piss), urine alkalization should be considered. To eliminate carbamazepine, phenobarbital, and theophylline (Charcoal Passes through Tubes), multiple dosed activated charcoal should be considered. To eliminate carbamazepine, anti-convulsants including phenytoin, or theophylline (CAT), direct hemoperfusion is an option. To eliminate methanol, ethyleneglycol, aspirine, or lithium (MEAL), hemodialysis is an option. Antidotes may be effective to improve mortality or morbidity of poisoned patients, if administered in addition to adequate systemic therapy.

Key words : aspiration pneumonitis, atraumatic crush syndrome / compartment syndrome, activated charcoal, whole bowel irrigation, urine alkalization, multiple-dosed activated charcoal, direct hemoperfusion, hemodialysis

ビタミン E は破骨細胞融合を促進し，骨量減少を引き起こす

藤田浩二¹⁾，竹田 秀²⁾

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 整形外科学分野¹⁾

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 細胞生理学分野²⁾

要旨：われわれは，ビタミン E 欠損のマウスモデルである α トコフェノール輸送タンパク質欠損マウス ($Ttpa^{-/-}$ マウス) が，骨吸収の減少により高骨量を示すことを発見した。培養細胞の検討から， α トコフェノールが，破骨細胞の融合を促進することを示した。これは， α トコフェノールが MAP キナーゼ 14 (p38) のリン酸化を介して，小眼球症関連転写因子 (mitf) を活性化し，破骨細胞融合に必須である DC-STAMP をコードする遺伝子 $Tm7sf4$ のプロモーター領域に直接結合することによるものである。実際に， $Ttpa^{-/-}$ マウスでみられる高骨量は， $Tm7sf4$ トランスジェニックマウスと交配することで改善された。

さらに， α トコフェノールを添加した飼料を，野生型マウスやラットに与えると，骨量が減少した。以上の結果は，ビタミン E は破骨細胞融合の制御を介した骨量の規定因子の一つであることを示す。

Key words：骨代謝，破骨細胞，骨粗鬆症，ビタミン E，トコフェロール

I. はじめに

本稿では，最初に第 26 回東京医科歯科大学医科同窓会（お茶の水医科同窓会）研究奨励賞受賞論文である「Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. Nature Medicine, 2012」について論文を紹介し，その後の本分野の研究の進捗について報告する。

ビタミンは生体に必要な栄養素のうち，炭水化物，タンパク質，脂質以外の有機化合物で，脂溶性ビタミン (A, D, E, K) と水溶性ビタミン (B 群, C) からなる。いずれのビタミンも生体内では合成できず，主に食料やサプリメント，薬剤から摂取される。

近年，健康志向の高まりや美容，アンチエイジング目的などからビタミンサプリメントは広く普及し摂取されている。とくに，ビタミン E は抗酸化作用を示し，動脈硬化や加齢に対して効果があると考えられており，ビタミン E サプリメントは非常に人気で，米国では人口の 10% 以上が摂取している¹⁾。しかし一方で，ビタミンの過剰摂取は心疾患のリスクを増やす，

ビタミン E の過剰摂取は前立腺癌のリスクとなるなどマイナス効果の報告^{2,3)}もある。とくに脂溶性ビタミンは肝臓や脂肪組織に蓄積され，体外に排出されにくいため，問題となることが多い。

骨の恒常性は，骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収の骨代謝バランスにより維持されており，このバランスが崩れることで骨粗鬆症が発症する⁴⁾。破骨細胞は，単核の前破骨細胞が成熟に伴い融合することにより形成される多核の細胞である⁵⁾。ビタミン A, D, K といった脂溶性ビタミンは骨の恒常性の維持にきわめて重要であることが以前から知られており⁶⁾，すでに治療薬としても使用されているが，同じ脂溶性ビタミンであるビタミン E の骨における役割は不明であった。

ビタミン E には α トコフェロール，トコトリエノールをはじめとする 8 種類の異性体が存在する。これらの異性体のうち，生体内では α トコフェロールが主に活性をもつ。小腸から吸収された α トコフェロールは肝臓で α トコフェロール輸送タンパクと選択的に結合し末梢組織へ供給される (図 1)。ビタミン E 欠損のマウスモデルである α トコフェロール輸送タンパク欠損マウス ($Ttpa^{-/-}$ マウス) は血中の α トコフェロール濃度が低下し，不妊や歩調異常を示すが，

連絡先：藤田浩二 fujita.orth@tmd.ac.jp

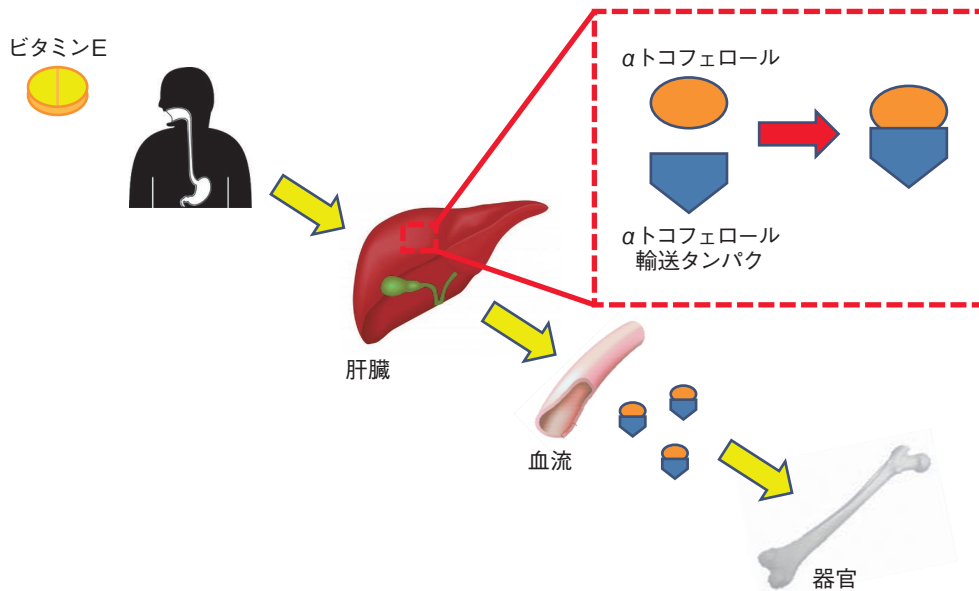


図1. αトコフェロール

αトコフェロール補充食により症状が改善することが知られている^{7,8)}。

今回われわれは、この *Ttpa*^{-/-}マウスを用いた *in vivo*, *in vitro* の実験を通して、ビタミンEの過剰摂取がマウスやラットで骨粗鬆症を引き起こすことを報告し、ヒトにおける摂取量検討の必要性を提起した⁹⁾。

II. *Ttpa*^{-/-}マウスは骨吸収亢進による骨量減少を示す

はじめに、*Ttpa*^{-/-}マウスの椎体、大腿骨の骨量を計測したところ、野生型マウスに比べて増加していた(図2)。骨形態計測による検討では、*Ttpa*^{-/-}マウスでは骨吸収が低下し、また個々の破骨細胞のサイズの減少が観察された。同時に、骨吸収マーカーである血中デオキシピリジノリン (DPD) も低下していた。一方で、骨形成には変化を認めなかった。続いて、*Ttpa*^{-/-}マウスにαトコフェロール添加食を与えると、マウスの血中のαトコフェロール濃度が回復し、同

時に骨吸収の亢進は低下し、骨量も正常化した。このことから血中のαトコフェロール濃度が骨吸収に影響を及ぼしていることが示唆された。

さらに、血中のαトコフェロール濃度と破骨細胞の関係を調べるため、マウス大腿骨から採取した骨髄細胞をマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、核因子κB活性化受容体ライガンド (RANKL) で刺激し破骨細胞の分化を誘導する培養系¹⁰⁾を、通常のウシ血清ではなくマウス血清を用いて行った。その結果、*Ttpa*^{-/-}マウスの骨髄から得た破骨細胞前駆細胞を *Ttpa*^{-/-}マウスの血清で培養すると破骨細胞の形成が低下したが、*Ttpa*^{-/-}マウスの骨髄を野生型マウスの血清で培養すると破骨細胞の形成が正常化した。一方、野生型マウスの骨髄から得た破骨細胞前駆細胞を *Ttpa*^{-/-}マウスの血清で培養すると、破骨細胞の形成が低下した。したがって、*Ttpa*^{-/-}マウスで認められる骨吸収の異常は破骨細胞自身の異常ではなく、血液中のαトコフェロールによる二次的な異常であるこ

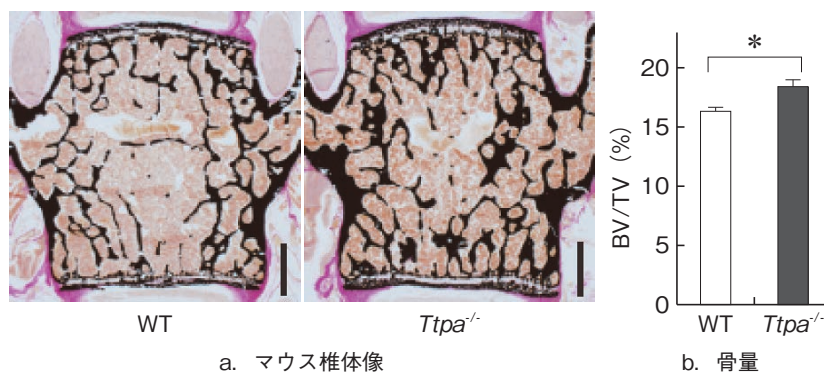


図2. *Ttpa*^{-/-}マウスは骨吸収が低下し、骨量が増加する

a. マウス椎体像: *Ttpa*^{-/-}マウスで骨量の増加を認める

b. 骨量 (BV/TV): BV; bone volume, TV; tissue volume, **p*<0.05.

とが示唆された。

以上の検討から、血中 α トコフェロール濃度により破骨細胞による骨吸収が調節されることが明らかとなった。

Ⅲ. *in vitro* において、 α トコフェロールは破骨細胞の融合多核化を促進する。 この作用は α トコフェロールの抗酸化作用によるものではない

続いて、 α トコフェロールの破骨細胞に対する効果を *in vitro* で検討した。野生型マウス大腿骨から採取した破骨細胞前駆細胞を M-CSF, RANKL で刺激し破骨細胞の分化を誘導する培養系¹⁰⁾ で、培養液中に α トコフェロールを添加すると破骨細胞数が増加すると同時に、破骨細胞の融合が促進し、 α トコフェロール非添加群と比べて多核化が亢進した。一方、 α トコフェロールは破骨細胞前駆細胞の増殖、成熟破骨細胞のアポトーシスおよび骨芽細胞分化には影響を及ぼさなかった。興味深いことに、破骨細胞分化の後期、すなわち RANKL 刺激開始後 48~72 時間の間の 24 時間にも、 α トコフェロールを添加することで破骨細胞

の多核化の亢進作用が再現された。また、 α トコフェロールにより多核化が促進された破骨細胞は骨吸収能も亢進していた。この破骨細胞に対する多核化の促進作用が α トコフェロールの抗酸化作用によるものかどうかを検討するために、抗酸化作用を示すビタミン E の異性体やそのほかの抗酸化剤で、同様の培養細胞への添加実験を行ったが、破骨細胞の多核化は認められなかった。

以上の結果より、 α トコフェロールは抗酸化作用とは独立した機構で多核化を促進するものと考えられた。

Ⅳ. α トコフェロールは *Tm7sf4* の発現を介して破骨細胞の融合を制御する

α トコフェロールにより多核化が促進した破骨細胞において、破骨細胞関連遺伝子の発現を検討したところ、分化後期のマーカー遺伝子である tartrate-resistant acid phosphatase (*Trap*) や cathepsinK (*Ctsk*) の上昇を認めた。さらに細胞融合にかかわる遺伝子の発現を検討すると、破骨細胞融合に必須の dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP)¹¹⁾ をコードする *Tm7sf4* の上昇を認めた。一方、*Ttpa*^{-/-}

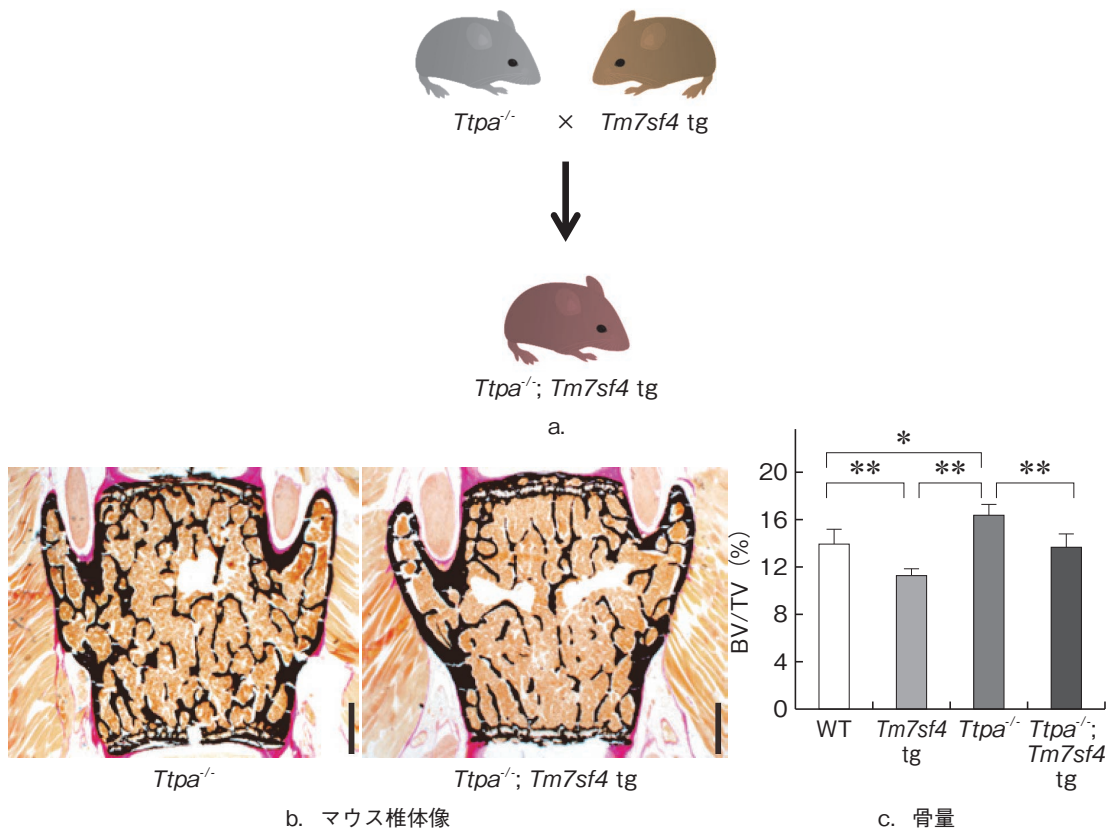


図3. *Ttpa*^{-/-}マウスでみられる骨量の増加は、*Tm7sf4* トランスジェニックマウスと交配することで改善する (文献9より引用)

b. マウス椎体像: *Ttpa*^{-/-}; *Tm7sf4* tg マウス (a) では *Ttpa*^{-/-}マウスの高骨量は改善している (文献9より引用)

c. 骨量 (BV/TV).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

マウスの骨では、*Tm7sf4* と *Trap* の遺伝子発現が低下していた。この結果から α トコフェロールは *Tm7sf4* の発現を介して破骨細胞の融合を調整している可能性が考えられた。

そこで、野生型マウスから得た破骨細胞前駆細胞に siRNA を用いて *Tm7sf4* をノックダウンしたうえで破骨細胞分化を誘導したところ、破骨細胞は単核化し、 α トコフェロールによる多核化の促進作用は消失した。同様に、DC-STAMP ノックアウトマウスの骨髄から分化させた破骨細胞においても、 α トコフェロールによる破骨細胞の多核化促進作用は消失していた。一方、レトロウイルスを用いて *Tm7sf4* を破骨前駆細胞に過剰発現させ破骨細胞分化を誘導すると、 α トコフェロールの刺激を行わなくても破骨細胞の多核化が促進された。

さらに、*in vivo* における DC-STAMP の α トコフェロール欠乏に対する効果を検討するために、*Ttpa*^{-/-} マウスに *Tm7sf4* トランスジェニックマウスを交配させた。すると、*Ttpa*^{-/-}; *Tm7sf4* トランスジェニックマウスでは、*Ttpa*^{-/-} マウスでみられる骨吸収の低下や骨量の増加といった表現型が改善した (図 3)。

こうして、 α トコフェロールが破骨細胞の *Tm7sf4* を介して破骨細胞の多核化を調節していることを明らかにした。

V. α トコフェロールは p38, mitf のリン酸化を介して *Tm7sf4* の発現を調節する。 α トコフェロールの摂取は骨量減少を引き起こす

続いて、 α トコフェロール刺激による破骨細胞内で

のシグナル経路を明らかにするために、破骨細胞前駆細胞を α トコフェロールで刺激し、さまざまなタンパクの発現や修飾を検討した。 α トコフェロールの投与により、MAP キナーゼキナーゼ (MKK) およびその下流の MAP キナーゼ 14 (p38) のリン酸化が亢進した。p38 は破骨細胞の成熟や融合に必要な転写因子である小眼球症関連転写因子 (mitf) の発現を促進することが知られているが¹²⁻¹⁴⁾、HEK293 細胞に mitf を過剰発現させ α トコフェロールで刺激すると、mitf のリン酸化の亢進が確認された。さらに、クロマチン免疫沈降法を用いた検討により、mitf が *Tm7sf4* のプロモーター領域に結合することを確認した。

さらなる検討で、破骨細胞前駆細胞で siRNA を用いて mitf をノックダウンすると、破骨細胞は単核化し、 α トコフェロールによる多核化の促進作用は消失した。一方、破骨細胞前駆細胞にレトロウイルスを用いて p38 をコードする遺伝子 *Mapk14* を過剰発現させると、 α トコフェロールの刺激の非存在下で破骨細胞の多核化が促進していた。

以上の結果から、 α トコフェロールが破骨細胞内の p38 および mitf のリン酸化を促進し、続いて、リン酸化により活性化された mitf が *Tm7sf4* のプロモーター領域に結合することで破骨細胞の多核化を促進することが明らかとなった (図 4)。

最後に、米国で一般的に摂取されているサプリメントに相当する量から換算し、体重当たり同程度の α トコフェロールを摂取しうるように調整した飼料を野生型マウスやラットに 8 週間与えたところ、骨吸収が

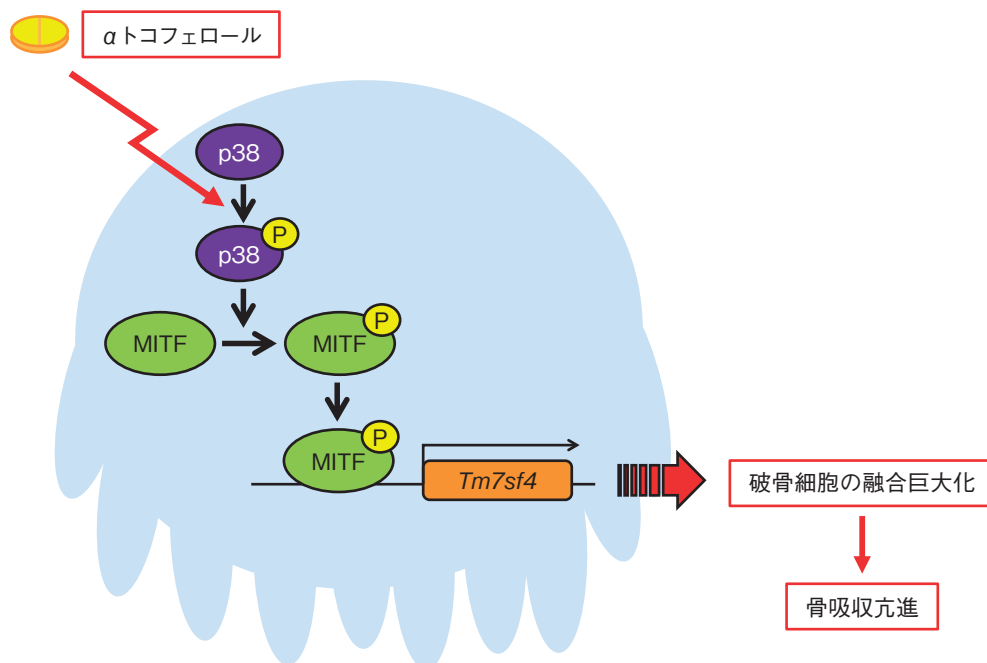


図 4. α トコフェロールは p38, MITF のリン酸化を介して、破骨細胞融合を刺激する

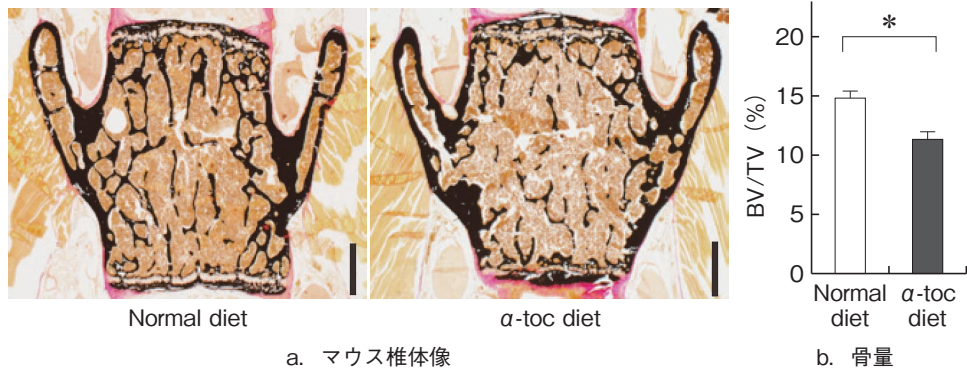


図5. α トコフェロール添加食により野生型マウスの骨量は減少する (文献9より引用)
 a. マウス椎体像: α トコフェロール添加食を摂取したマウスで骨量の減少を認める。
 b. 骨量 (BV/TV). * $p < 0.05$.

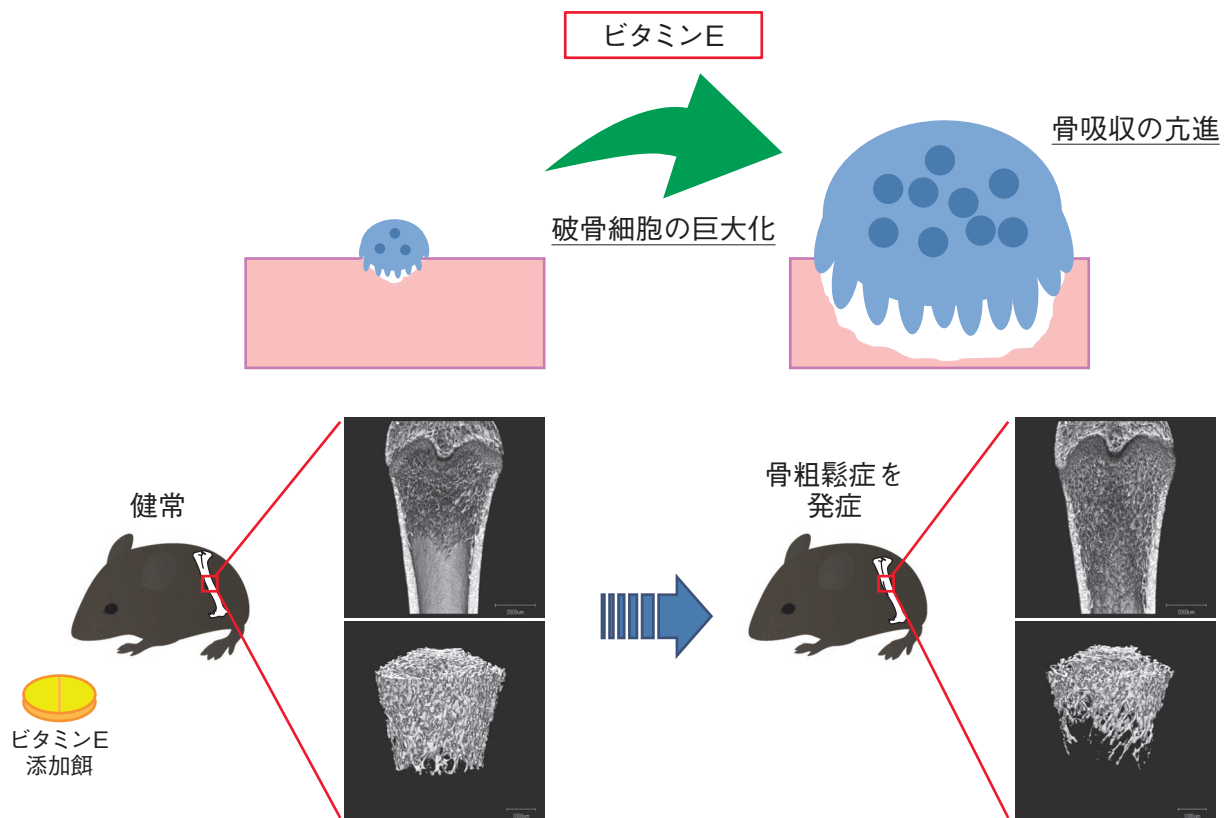


図6. ビタミンEは破骨細胞融合を刺激し、骨量減少を引き起こす

亢進し、骨量は約20%減少した(図5)。

同様にビタミンEの異性体やその他の抗酸化剤を飼料に添加し、野生型ラットに投与したが、骨量の減少は認めなかった。すなわち、 α トコフェロールのみが抗酸化作用とは独立した機序で、骨吸収亢進とそれに伴う骨量減少を引き起こすことが明らかとなった。

VI. おわりに

今回われわれは、ビタミンEが破骨細胞内のp38シグナルを介してDC-STAMPの発現を調節し、破骨細胞の融合・多核化を促進することを証明した。加

えて、 α トコフェロール添加食を与えた野生型マウス、ラットでは骨吸収の亢進による骨量の減少が生じることが示された(図6)。このことはビタミンEの過剰摂取は骨吸収を刺激し、骨粗鬆症を惹起する可能性を示唆している。

現在までに、ビタミンEの過剰摂取がヒトにおいても骨吸収を促進し、骨粗鬆症の原因となりうるかどうかに関しては明らかになっていない。最近、ヒトにおける疫学的検討から、 α トコフェロールの摂取により血中 γ トコフェロール濃度が低下し、骨形成が抑制され、骨量減少を惹起する可能性が報告された¹⁵⁾。この結果とわれわれの結果を合わせると、詳細なメカ

ニズムは不明ではあるが、ヒトにおいてもビタミンEの過剰摂取は骨粗鬆症を誘導する危険性があるものと考えられる。一方、近年、トコトリエノールなどのビタミンE異性体が培養破骨細胞の分化を抑制するといった報告¹⁶⁾や、ラットにトコフェロールを内服させると骨量が増加するといった、われわれのデータとは相反する報告¹⁷⁾が散見されるが、詳細な分子レベルでの検討はなされておらず、相違が生じた原因は不明である。

今後は、大規模な疫学調査を通して、ヒトにおけるビタミンEと骨粗鬆症発生の関連性を明らかにすると同時に、骨には影響を及ぼさないが抗酸化作用を有する摂取量の検討も必要であると考えられる。

文 献

- 1) Radimer K, Bindewald B, Hughes J et al : Dietary supplement use by US adults ; data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol* **160** : 339-349, 2004.
- 2) Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM et al : Vitamin E and the risk of prostate cancer ; the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* **306** : 1549-1556, 2011.
- 3) Sesso HD, Buring JE, Christen WG et al : Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men ; the physicians' health study II randomized controlled trial. *JAMA* **300** : 2123-2133, 2008.
- 4) Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C : Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* **25** : 629-648, 2009.
- 5) Teitelbaum SL, Ross FP : Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genetics* **4** : 638-649, 2003.
- 6) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S et al. Vitamin K and the prevention of fractures ; systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **166** : 1256-1261, 2006.
- 7) Yokota T, Igarashi K, Uchihara T et al : Delayed-onset ataxia in mice lacking alpha-tocopherol transfer protein ; model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 15185-15190, 2001.
- 8) Jishage K, Arita M, Igarashi K et al : Alpha-tocopherol transfer protein is important for the normal development of placental labyrinthine trophoblasts in mice. *J Biol Chem* **276** : 1669-1672, 2001.
- 9) Fujita K, Iwasaki M, Ochi H et al : Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med* **18** : 589-594, 2012.
- 10) Sato S, Hanada R, Kimura A et al : Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat Med* **13** : 1234-1240, 2007.
- 11) Yagi M, Miyamoto T, Sawatani Y et al : DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. *J Exp Med* **202** : 345-351, 2005.
- 12) Greenblatt MB, Shim JH, Zou WG et al : The p38 MAPK pathway is essential for skeletogenesis and bone homeostasis in mice. *J Clin Invest* **120** : 2457-2473, 2010.
- 13) Steingrimsson E, Tessarollo L, Pathak B et al : Mitf and Tfe3, two members of the Mitf-Tfe family of bHLH-Zip transcription factors, have important but functionally redundant roles in osteoclast development. *Proc Natl Acad Sci USA* **99** : 4477-4482, 2002.
- 14) Lu SY, Li M, Lin YL : Mitf induction by RANKL is critical for osteoclastogenesis. *Mol Biol Cell* **21** : 1763-1771, 2010.
- 15) Hamidi MS, Corey PN, Cheung AM : Effects of vitamin E on bone turnover markers among US postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **27** : 1368-1380, 2012.
- 16) Chin KY, Mo H, Soelaiman IN : A review of the possible mechanisms of action of tocotrienol ; a potential antiosteoporotic agent. *Current Drug Targets* **14** : 1533-1541, 2013.
- 17) Shuid AN, Mehat Z, Mohamed N et al : Vitamin E exhibits bone anabolic actions in normal male rats. *J Bone Miner Res* **28** : 149-156, 2010.

Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion

Koji Fujita¹⁾, Shu Takeda²⁾

Department of Orthopedic and Spinal Surgery, Tokyo Medical and Dental University¹⁾

Department of Cell biology, Tokyo Medical and Dental University²⁾

Summary

Bone homeostasis is maintained by the balance between osteoblastic bone formation and osteoclastic bone resorption. Osteoclasts are multinucleated cells that are formed by mononuclear preosteoclast fusion. Fat-soluble vitamins such as vitamin D are pivotal in maintaining skeletal integrity. However, the role of vitamin E in bone remodeling is unknown. Here, we show that mice deficient in α -tocopherol transfer protein (*Ttpa*^{-/-} mice), a mouse model of genetic vitamin E deficiency, have high bone mass as a result of a decrease in bone resorption. Cell-based assays indicated that α -tocopherol stimulated osteoclast fusion, independent of its antioxidant capacity, by inducing the expression of dendritic-cell-specific transmembrane protein, an essential molecule for osteoclast fusion, through activation of mitogen-activated protein kinase 14 (p38) and microphthalmia-associated transcription factor, as well as its direct recruitment to the *Tm7sf4* (a gene encoding DC-STAMP) promoter. Indeed, the bone abnormality seen in *Ttpa*^{-/-} mice was rescued by a *Tm7sf4* transgene. Moreover, wild-type mice or rats fed an α -tocopherol-supplemented diet which contains a comparable amount of α -tocopherol to supplements consumed by many people, lost bone mass. These results show that serum vitamin E is a determinant to bone mass thorough its regulation of osteoclast fusion.

Key words : bone metabolism, osteoclast, osteoporosis, vitamin E, tocopherol

単孔式腹腔鏡手術を施行した盲腸神経鞘腫の2例

吉野内聡¹⁾, 大野 玲¹⁾, 鈴木康子¹⁾, 吉田 剛¹⁾, 榎本直記¹⁾, 樋口京子¹⁾,
高橋英徳¹⁾, 齋田 真²⁾, 廣川勝昱³⁾
新渡戸記念中野総合病院外科¹⁾, 八王子消化器病院²⁾, 新渡戸記念中野総合病院病理部³⁾

要旨：症例1：患者は83歳・女性。腹部膨満感を主訴に来院。大腸内視鏡検査で盲腸に粘膜下腫瘍を認め、腹部造影CTで盲腸に約5cmの造影効果の強い腫瘤を認めた。症例2：患者は80歳・男性。定期検査の大腸内視鏡検査で盲腸に隆起性病変を認め手術目的で紹介された。腹部造影CTで盲腸に境界明瞭な円形の隆起性病変を認めた。両者とも盲腸粘膜下腫瘍の診断で単孔式腹腔鏡下回盲部切除術を施行し術後経過は良好であった。病理組織学所見では2例とも粘膜下に紡錘状細胞が索状に増生しており、免疫組織学的検索にてS-100陽性、Desmin陰性、CD34陰性、c-kit陰性、 α -SMA陰性、Ki67は5%未満であり、良性神経鞘腫と診断した。

Key words：原発性盲腸神経鞘腫，単孔式腹腔鏡手術

I. 緒 言

神経鞘腫は、中枢神経系、内臓腹膜、四肢に好発する Schwann 細胞を起源とする腫瘍である。消化管原発はまれで、さらに消化管に発生した場合、胃、小腸に多いが、大腸原発神経鞘腫はきわめてまれである¹⁾。今回われわれは、盲腸に発生した神経鞘腫を単孔式腹腔鏡手術にて切除した2例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

【症例1】83歳，女性。

主 訴：腹満感。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：肺炎。

現病歴：20XX年秋ごろより、腹満感が出現し大腸内視鏡検査をしたところ、盲腸に隆起性病変を認めた。CTでも同部に約5cmの腫瘤を認めたため、手術目的で20XX年11月初旬当院外科入院となった。

入院時現症：腹部は膨満していたが軟で、腫瘤は触知しなかった。

血液検査所見：Hb9.8 g/dlと軽度の貧血を認める以外には、CEA、CA19-9も含め正常範囲内であった。

画像所見：

腹部造影CT：盲腸に腫瘤全体が造影効果のある47×36mmの腫瘤を認めた。小腸の拡張はなく腫瘤による通過障害の所見は認めなかった。リンパ節の腫大はなかった(図1)。

大腸内視鏡検査：盲腸に表面が平滑の隆起性病変を認めた(図2)。生検結果はgroup Iであった。

以上から盲腸粘膜下腫瘍の診断で20XX年11月中旬、単孔式腹腔鏡手術を施行した。

手術所見：臍に3cmの切開をおき、SILSポートを装着した。腹水なし、肝転移なし。腫瘤は盲腸に存

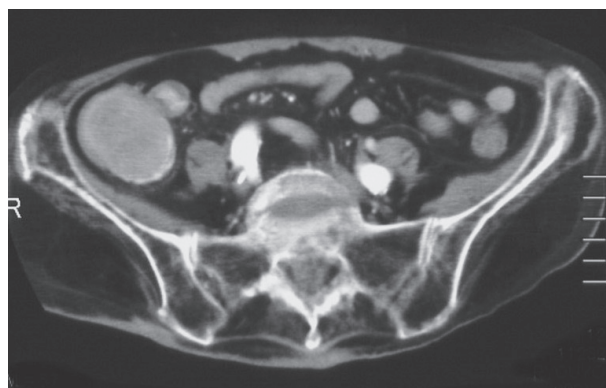


図1. 腹部造影CT

盲腸に造影効果良好な腫瘤を認める。明らかなリンパ節腫大はない。

連絡先：大野 玲 oonoryo@me.com

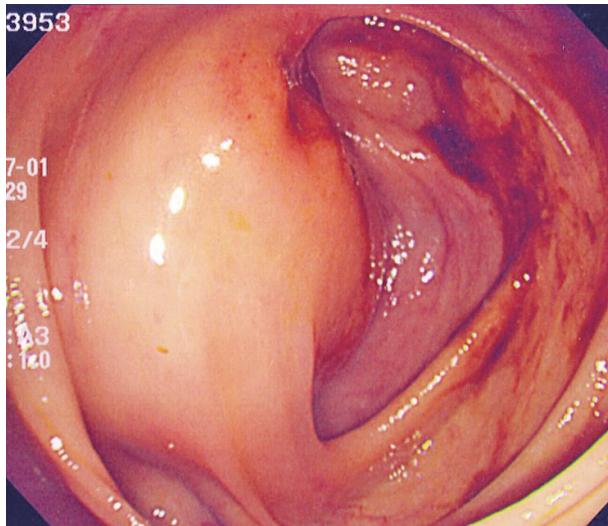


図 2. 大腸内視鏡像

盲腸に表面平滑な隆起性病変を認める。生検結果は group I である。



図 3. 摘出肉眼標本
境界明瞭な粘膜下腫瘍である。

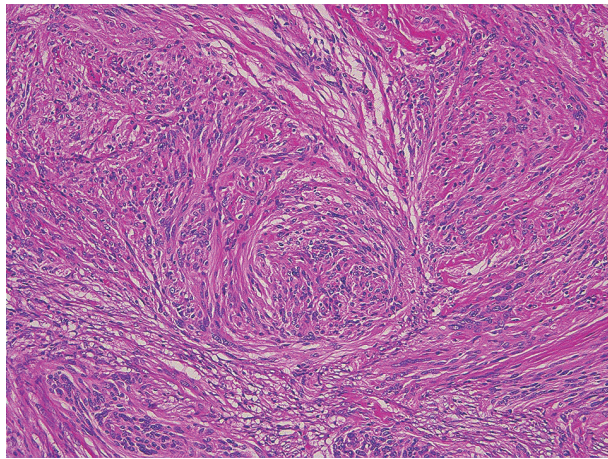


図 4. 病理組織像 (HE 染色)

紡錘型腫瘍細胞が錯綜し増殖している。細胞異型や核分裂像は軽度である。

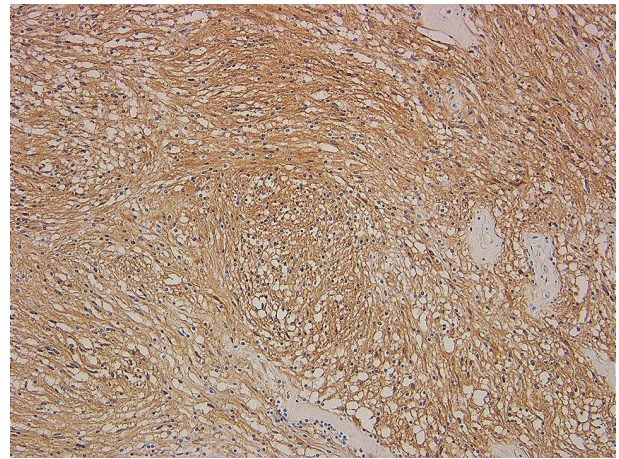


図 5. 病理組織像 (S-100 染色)

陽性である。

在した。漿膜面への腫瘍の露出はなく、明らかな腫大したリンパ節もなかった。血管処理は回結腸動静脈根部で行った。上行結腸を肝湾曲部まで十分に受動し臍の切開創から腸管を引き出し、創外で切離し機能的端々吻合を行った。手術時間は160分で、出血量は35 mlであった。

術後経過：術後経過は良好で、術後在院日数は8日であった。

病理組織像：肉眼的には盲腸に40×35×30 mm大の境界明瞭な粘膜下腫瘍で、剖面では白色～淡褐色調の黄色であった(図3)。組織学的にはHE染色では紡錘型腫瘍細胞が錯綜しながら増殖していた(図4)。核は小型ないし一部大小不同を認めるが、細胞異型や分裂像の増加は明らかでなかった。免疫染色でS-100陽性(図5)、CD34陰性、c-kit陰性、α-SMA陰性、Ki67は5%未満であり、良性神経鞘腫と診断した。

リンパ節転移はなかった。

【症例2】79歳、男性。

主訴：特記すべきことはない。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：鼠径ヘルニア、前立腺肥大。

現病歴：毎年施行しているスクリーニング検査の大腸内視鏡検査で、盲腸に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた。精査治療目的で20XX年2月当院外科紹介となった。

現症：腹部は平坦、軟で、腫瘍は触知しなかった。

血液検査所見：貧血もなく、CEA、CA19-9も正常範囲内であった。

画像所見：

注腸検査：盲腸に20 mmの表面平滑、境界明瞭な隆起性病変を認めた。

大腸内視鏡検査：盲腸に表面が平滑の隆起性病変を

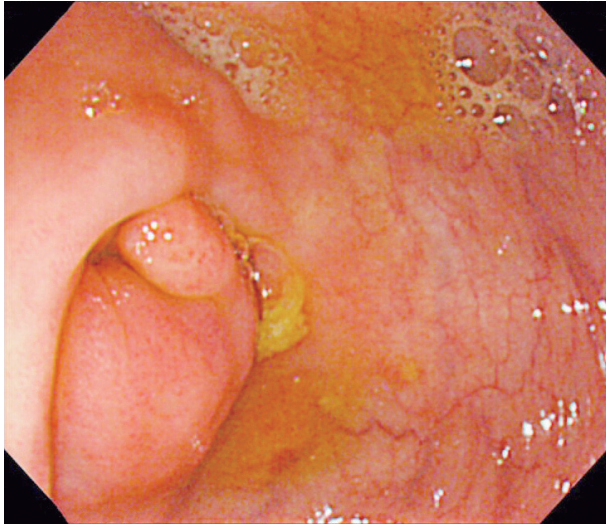


図 6. 大腸内視鏡像

表面平滑な隆起を認める。生検結果は group I である。

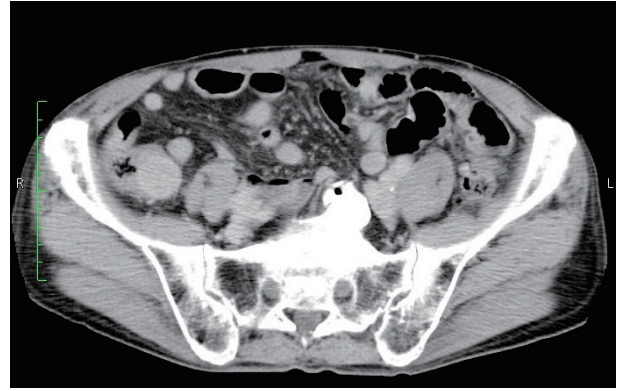


図 7. 腹部造影 CT

盲腸に約 2 cm の軽度造影効果のある腫瘤を認める。



図 8. 摘出肉眼標本

分葉状の粘膜下腫瘍である。

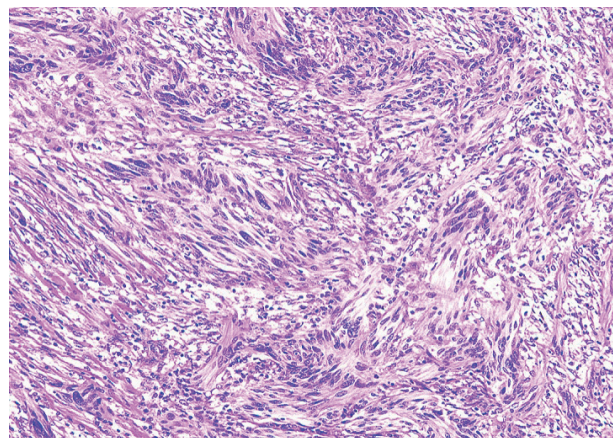


図 9. 病理組織像 (HE 染色)

紡錘型腫瘍細胞が錯綜し増殖している。細胞異型や核分裂像は軽度である。

認めた (図 6)。生検結果は group I であった。

腹部造影 CT：盲腸に約 2 cm の軽度造影効果のある腫瘤を認めた。リンパ節腫大はなかった (図 7)。

以上から盲腸粘膜下腫瘍の診断で 20XX 年 3 月、単孔式腹腔鏡手術を施行した。

手術所見：臍に 3 cm の切開をおき、SILS ポートを装着した。腹水なし、肝転移なし。腫瘤は盲腸に存在した。漿膜面への腫瘤の露出はなく、明らかな腫大したリンパ節もなかった。血管処理は回結腸動静脈根部で行った。右結腸を肝湾曲部まで十分に受動し臍の切開創から腸管を引き出し、創外で切離し機能的端々吻合を行った。手術時間は 131 分であり、出血量は 15 ml であった。

術後経過：術後経過は良好で、術後在院日数は 5 日であった。

病理組織像：肉眼的には盲腸に 23×20×25 mm 大

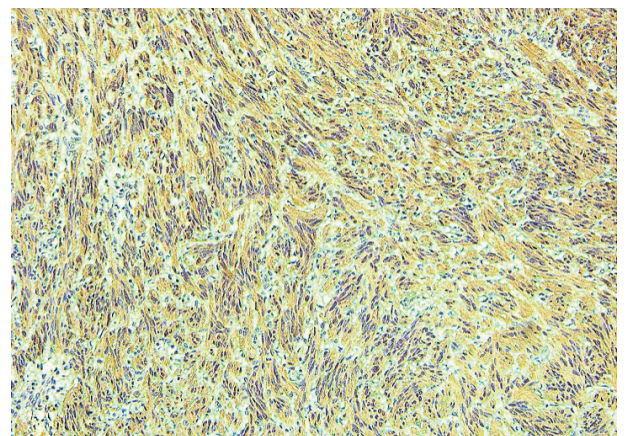


図 10. 病理組織像 (S-100 染色)

陽性であった。

の黄色で辺縁が軽度分葉状の粘膜下腫瘍を認めた (図 8)。組織学的には HE 染色で紡錘型腫瘍細胞が錯綜す

る増殖を認めた。核の異型や分裂像は明らかでなかった(図9)。免疫染色でS-100陽性(図10)、CD34陰性、c-kit陰性、 α -SMA陰性、Ki67は5%未満であり、良性神経鞘腫と診断した。リンパ節転移はなかった。

Ⅱ. 考 察

神経鞘腫はSchwann細胞から発生する腫瘍で、Verocay²⁾による1910年の報告が嚆矢とされる。発生部位として、中枢神経系、頭頸部、四肢などの軟部組織に好発するが、消化管原発は比較的少ない。さらに、消化管の中でも胃、小腸には多いが、大腸原発の神経鞘腫はきわめてまれである^{3,4)}。Stout⁵⁾の報告によれば、消化管に発生した神経鞘腫42例中、大腸原発は2例(4.8%)のみであった。本邦においては嵯峨ら⁶⁾の直近の報告によると、腸管原発神経鞘腫は現在まで23例の報告があるのみである。大腸神経鞘腫は腸壁内のMeissner神経叢やAuerbach神経叢から発生し、粘膜下腫瘍像や有茎性隆起像を呈することが多い⁷⁾。

臨床症状としてはほかの非上皮性腫瘍と同様、自覚症状も少なく特異的な症状はない。腫瘍が大きくなると、病変の局在により、直腸付近であれば排便困難、便柱細小などが、そのほかの部位なら腫瘤触知や下血などが認められることがある。盲腸に発生した腫瘍の場合、腸重積をきたした報告もある⁸⁾。

大腸神経鞘腫は上述のように特徴的な臨床症状に乏しいうえ、画像診断、内視鏡像でも粘膜下腫瘍様の腫瘤像を呈することから、鑑別診断としてGIST(gastrointestinal stromal tumor)、平滑筋腫、カルチノイド、リンパ腫などがあげられるものの、術前正診率は低い^{9,10)}。診断には組織採取による病理組織学的検査が必要である。超音波内視鏡下細胞診、ポリープ生検が術前診断には有効と思われるが、術前生検による血行性転移や播種などを危惧する意見もあり、切除困難例でなければあえて術前診断に必ずしも拘泥することはないように思われる。通常は本例のように術後の組織検査で診断されることが多い。紡錘形腫瘍細胞の増殖像にて消化管間葉系腫瘍と診断し、免疫染色でS-100蛋白、vimentin、MSEなどの神経系マーカーが陽性になることで確定診断する。c-kit、CD34が陰性であることでGISTと鑑別し、desmin、 α -SMAが陰性であることで平滑筋腫、平滑筋肉腫などの筋原性腫瘍と鑑別を行う^{11,12)}。

症例1は腹部膨満感の症状があり検査のきっかけとなった。術前のCT検査では明らかな腸閉塞所見はな

く、大腸内視鏡の前処置も通常どおり行えたものの、回盲部付近に生じた腫瘍が自覚症状である腹部膨満感を呈した可能性は否定できない。症例2には自覚症状はなく、スクリーニングの大腸内視鏡検査で腫瘍が発見されたものの、両者ともに術前には神経鞘腫の確定診断にはいたらなかった。

上述のように病理組織学的には筋原性腫瘍などとの鑑別が問題となるが、神経系マーカーのS-100、NSEや筋原性マーカーである α -SMAなどを用いた免疫組織学的検査が必要である。2例ともS-100陽性、CD34陰性、c-kit陰性、 α -SMA陰性であり、Ki-67陽性細胞も5%以下で良性神経鞘腫と診断した。

腹腔鏡補助下大腸切除術に関しては、藤井ら¹³⁾は高齢者にも腹腔鏡手術は安全性が高くよい適応であると報告している。

近年、さらに腹腔鏡下手術の普及がすすみ、技術や機械の進歩による手技の向上もあり、port数を減らしたreduced port surgeryや単孔式腹腔鏡手術がさまざまな術式に導入されている。単孔式腹腔鏡手術でもっとも普及されているのは胆嚢摘出術であるが、ほかの消化器外科領域でも導入がすすんでいる¹⁴⁾。本例のように腫瘍が盲腸にある粘膜下腫瘍の場合、血管処理も回結腸動静脈のみであり、リンパ節郭清が必要になった際にも、203番リンパ節まで確実に切除できる¹⁵⁾。また、上行結腸の受動もほぼ通常の腹腔鏡下手術と同様に行うことができる。このため、本術式はmalignant potentialを有するGISTに対する手術としても応用できる。単孔式腹腔鏡手術の中でも比較的容易に手術が可能であり、よい適応と思われる¹⁶⁾。切除吻合は小切開創から行い、直視下に機能的端々吻合とすることで確実性の高い手術が可能となり、手術時間の短縮にも寄与すると思われる。

Ⅲ. 結 語

良性盲腸神経鞘腫を2例経験した。いずれも単孔式での腹腔鏡下回盲部切除術を施行し経過は良好であった。腸管神経鞘腫もまれではあるが、悪性例やリンパ節転移例も報告されている。本術式によりD3に準じたリンパ節郭清が行うことができ、術後経過も順調で、高齢者に対する腹腔鏡手術として低侵襲で安全な術式の一つになりうると考えられた。

文 献

- 1) 金子 昭, 荒木京二郎, 小林道也ほか: 上行結腸に発生した神経鞘腫の1例. 外科診療 103: 367-367, 1996.

- 2) Verocay J : Zur Kenntnis der "Neurofibrome". Beitr Pathol Anat Allg Pathol 48 : 1-69, 1910.
- 3) Ki JP, Ki HK, Young HR et al : Isolated primary Schwannoma arising on the colon ; report of two cases and review of the literature. J Korean Surg Soc 80 : 367-372, 2011.
- 4) Inagawa S, Hori M, Shimazaki J et al : Solitary Schwannoma of the colon ; report of two cases. Surg Today 31 : 833-838, 2001.
- 5) Stout AP : The peripheral manifestations of specific nerve sheath tumor (neurilemoma). Am J Cancer 24 : 751-780, 1935.
- 6) 嵯峨邦裕, 中島公洋, 酒井昌博ほか : 下行結腸神経鞘腫の1例. 外科 77 : 711-714, 2015.
- 7) 北川博之, 小林道也, 岡林雄大ほか : 腹腔鏡補助下低位前方切除術を施行した直腸原発の神経鞘腫の1例. 日内視鏡外会誌 9 : 669-672, 2004.
- 8) 神崎章之, 西 鉄生, 伊藤昭宏ほか : 腸重積をきたした上行結腸神経鞘腫の1例. 日臨外会誌 70 : 787-792, 2009.
- 9) 北島政幸, 瀧田尚仁, 山口浩彦ほか : S状結腸神経鞘腫の1例. 日臨外会誌 66 : 1972-1975, 2005.
- 10) 八木 寛, 飯合恒夫, 伏木麻恵ほか : FDG-PETで集積亢進を呈したS状結腸神経鞘腫の1例. 日臨外会誌 72 : 1795-1798, 2011.
- 11) 藤本佳也, 大矢雅敏, 黒柳洋弥ほか : 横行結腸に発生した神経鞘腫の1例. 日本大腸肛門病会誌 60 : 286-291, 2007.
- 12) 神田達夫, 丸山聡, 廣田誠一ほか : 大腸 GIST. 手術 61 : 51-57, 2007.
- 13) 藤井正一, 石部敦士, 大畑貢由他 : 高齢者大腸癌に対する手術成績の検討. 日本大腸肛門病会誌 66 : 221-228, 2013.
- 14) 橋本雅司, 松田正道, 渡邊五朗 : 腹腔鏡下胆嚢摘出術における reduced port surgery. 消化器外科 37 : 1155-1160, 2014.
- 15) 西館敏彦, 古畑智久, 沖田憲司ほか : 回盲部切除術における reduced port surgery. 消化器外科 37 : 1115-1120, 2014.
- 16) Champagne BJ, Papaconstantinou HT, Parmar SS et al : Single incision versus standard multiport laparoscopic colectomy ; a multicenter, case-controlled comparison. Ann Surg 255 : 66-69, 2012.

Two cases of Schwannoma of the cecum treated with single incision laparoscopic surgery

Satoshi Yoshinouchi¹⁾, Ryo Oono¹⁾, Naoki Enomoto¹⁾, Yasuko Suzuki¹⁾, Tsuyoshi Yoshida¹⁾,
Kyoko Higuchi¹⁾, Hidenori Takahashi¹⁾, Shin Saida²⁾, Katsuiku Hirokawa³⁾

Department of Surgery, Nitobe Memorial Nakano General Hospital¹⁾

Hachiouji Gastrointestinal Hospital²⁾

Department of Pathology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital³⁾

Summary

Case1 : An 83-old female with abdominal fullness was diagnosed a submucosal tumor of the cecum based on colonoscopy. Abdominal CT-scan revealed a 5 cm upheaval lesion in the cecum. Case2 : An 80-old man with no complaint was diagnosed a submucosal tumor of the cecum based on screening colonoscopy. Abdominal CT-scan revealed a 3 cm upheaval lesion in the cecum. These two patients were performed by ileocecal resection with single port laparoscopic surgery. On pathology the post operative diagnosis of these two patients was benign shwannoma.

Key words : primary shwannoma, cecum, single incision laparoscopic surgery

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.177～196

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

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

「お茶の水医学雑誌」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。このような病気のあるときには、こういう事態が発生しうるとか、病気の進行につれてどのような展開がありうるのかなど、若い先生方がこれから診療を行ううえで必ずや参考になるものと信じています。最後に、本企画に協力していただいている病理部の先生方や病理学関連分野の先生方には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.177 十二指腸 GIST 化学療法中に肝不全を呈し死亡した症例

剖検依頼科：消化器内科

【概要】 2年前に吐血を主訴に救急搬送された。十二指腸切除され、GIST（高リスク群）からの出血と診断された。退院後、SMA 左側 14mm 大の結節性病変認められた。PET-CT では SMA 左側の腫瘍には FDG 上集積を認めなかったが、肝 S5 に転移が疑われる集積を認め、十二指腸 GIST の残存、肝転移と診断された。imatinib, sunitinib により治療を行ったが病変は緩徐に増大した。外来受診時に t-bil 4.6mg/dl の黄疸、右側腹部痛を認め緊急入院となる。門脈内血栓を認め、抗凝固療法を施行したが肝不全が進行し、死亡した。剖検で肝腫瘍は肝内胆管癌であり、肝内にびまん性に浸潤していた。GIST の再発も認められたが、局所に残存していた。

【症例】 70 歳代、男性。

主 訴：右側腹部痛、黄疸。

既往歴：高血圧、糖尿病（投薬治療中）。

【臨床経過】

死亡 2 年前：吐血を主訴に救急搬送された。十二指腸切除され、GIST（高リスク群）からの出血と診断された。

1 年 9 ヶ月前：近医で SMA 左側に 14mm 大の結節性病変を認め、PET-CT で肝 S5 に転移が疑われる集積を認めた（図 1）。

1 年 8 ヶ月前：imatinib 治療を開始、病変は SD 相当ながらも、緩徐に増大していた。

6 ヶ月前：sunitinib 治療に変更、病変は緩徐に増大した（図 2）。

入院前の外来：t-bil 4.6mg/dl の黄疸、右側腹部痛を認め緊急入院となった。

入院後：門脈内血栓、肝内胆管の拡張（図 3）を認めた。抗凝固療法後も肝不全が進行し、入院 1 ヶ月後に死亡した。

【検索希望事項】

門脈血栓以外の肝機能障害の原因、肝内胆管の数珠状拡張の原因、GIST 再発に対する化学療法の効果の評価。

【剖検診断】

1. 三重腫瘍（肝内胆管癌、GIST の再発、早期胃癌）。

2. 両側肺炎、肺水腫。

【剖検所見】

A. 三重腫瘍

1. 胆管細胞癌：右葉に 8cm 大の白色部と緑色部が混在する不整形な腫瘍を認める（図 4）。門脈域はびまん性に拡大して、門脈域～肝実質へ白色調の腫瘍が索状に入り込んでいる。肝門部門脈内の血栓、門脈周囲に拡張した胆管を認める。組織では小型胞巣や索状構造を主体に乳頭状、一部、微小乳頭状構造を形成する腫瘍を認める。免疫染色では CKAE1/3（+）、DOG-1（-）、CD34（-）、c-kit（-）、D2-40（-）[図 5]。以上から、肝内胆管癌と診断する。癌は既存の肝実質を置換するように増殖し、多数の脈管侵襲を伴っている。肝門部門脈を閉塞するような大型の腫瘍血栓が認められ、周囲に無数の側副血行路を認める。胆管周囲は線維化し、拡張を認める（図 6）。

血行性転移：横隔膜、腹腔内臓器の漿膜下、胸膜、肺実質内に拡張した脈管が認められ、この中に腫瘍を認める。

リンパ行性転移：臍周囲のリンパ節に 2 個、腺癌の転移を認める。

2. 十二指腸 GIST の再発（手術後の状態）

既往検体（十二指腸切除検体）：gastrointestinal stromal tumor, 高リスク群。

c-kit（+）、DOG1（+）、CD34（紡錘形細胞部+, 上皮様細胞部-）、CKAE1/3（-）、Ki67 陽性率：最大 30%。

剖検所見：吻合部にて縫合糸と接するように 8mm 大の GIST 再発を認める（図 7）。紡錘形細胞の再発であり、免疫染色の結果は手術検体と同様。腫瘍細胞に壊死や変性はほとんど認められない。

3. 早期胃癌

既往検体（胃粘膜生検 20XX 年 4 月 9 日）：borderline lesion, Group 4。

剖検所見：体下部後壁に 5mm 大の 0-II a 病変を認める。高分化管状腺癌であり、病変は粘膜内に限局する（図 8）。

B. 両側肺炎、肺水腫（785/445g）

両肺ともに重量が増加している。滲出物の貯留が目立ち、硬化した個所では好中球浸潤を認める（図 9）。

【病理所見まとめ】

1. 門脈血栓以外の肝機能障害の原因：胆管細胞癌は肝内にびまん性に浸潤しており、門脈内には腫瘍血栓が認められた。血栓は門脈本幹部にあり、門脈閉塞に近い病態であったと推察され、これが肝機能障害の原因であったと考えられる。肝内胆管癌以外に肝機能障害の原因となりうる病変は指摘できない。

2. 肝内胆管の数珠状拡張の原因：胆管の線維化、拡張が認められ、peribiliary cyst をみていた可能性が考えられる。peribiliary cyst は血流障害によっても生じる（Terada, 1990）ことが報告されていて、本例においては門脈血栓症による血流障害が原因になりうる。また組織では無数の側副血行路の形成も認められ、胆管拡張として認識されていた可能性も考えられる。

3. GIST 再発に対する化学療法の効果の評価：GIST は局所にほぼ限局していた。病変は viable であり、明らかな化学療法の効果は指摘できない。

臨床画像

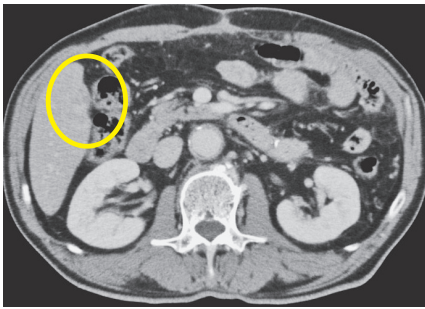


図1. 腹部CT. S5の転移を疑う個所を認める (丸囲み).

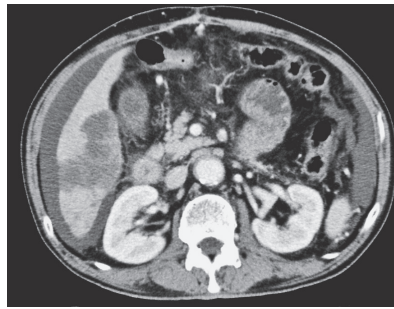


図2. 腹部CT. 転移巣の増大を認める.

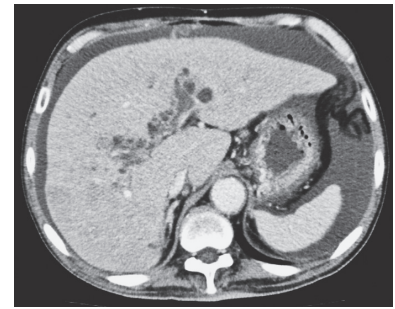


図3. 腹部CT. 肝門部に拡張胆管を認める.

病理画像

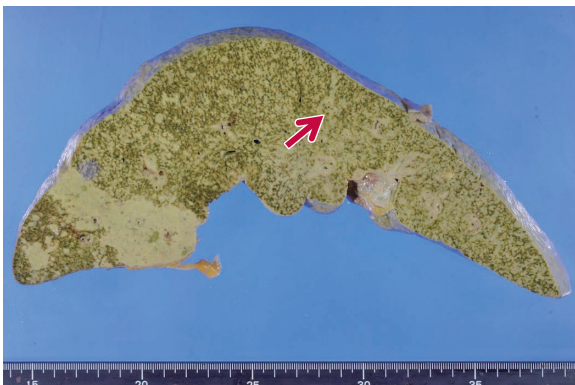


図4. 摘出肉眼標本 (1). 右葉 (S8) に8cm大の白色部と緑色部が混在する不整形な腫瘍を認める. 門脈域は拡張し, びまん性に腫瘍が浸潤する (矢印).

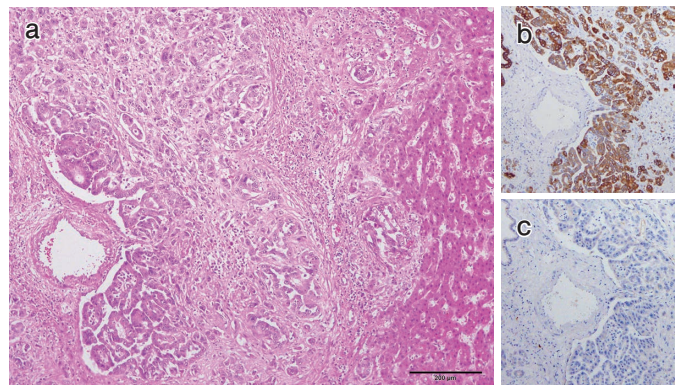


図5. 病理組織像 (1). 腫瘍. a: HE 染色, b: CKAE1/3 染色, c: DOG1 染色.

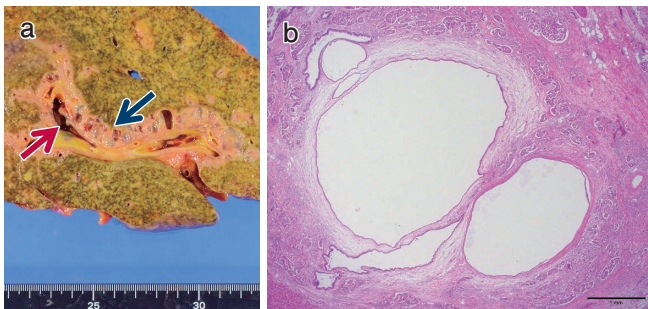


図6. 摘出肉眼標本 (2). 肝門部の血栓 (赤矢印) と拡張胆管 (青矢印) [a], 病理組織像 (2). 拡張胆管 (b)

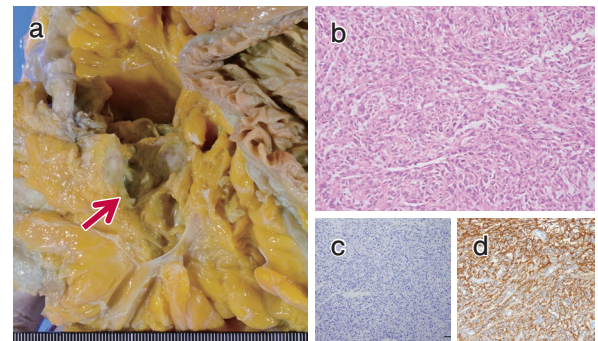


図7. 摘出肉眼標本 (3). GISTの遺残 (矢印) [a]. 病理組織像 (3). b: HE 染色, c: CKAE1/3 染色, d: DOG1 染色

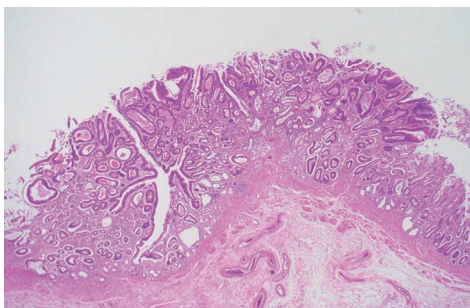


図8. 病理組織像 (4). 体下部後壁の早期胃癌 (HE 染色).

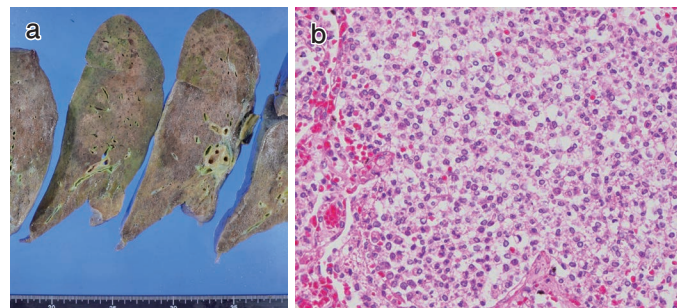


図9. 摘出肉眼標本 (4). 右葉, 病理組織像 (5) [HE 染色]. 両側に強い肺炎を認める.

症例 No.178 胆嚢摘出術後、肝被膜下と横隔膜下に血腫を生じた Epstein 症候群 (MYH-9 related disease) の症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】 Epstein 症候群 (MYH-9 related disease：血小板減少、腎不全、難聴) を基礎疾患とし、20 年前より維持透析中であった 35 歳・女性である。胆石症のため開腹胆嚢摘出術施行 7 日後に、急な腹痛を訴え CT で肝被膜下に血腫が確認された。その後ショックバイタルとなり、肝動脈塞栓術による止血と集中治療を行ったが、発症後 45 時間の経過で死亡した。解剖時には肝被膜下、横隔膜下の血腫、広範な消化器の壊死、気腫症が認められた。病態としては血腫による門脈血流の低下により消化器系のうっ血、壊死が起こりガス産生菌が増殖したと考えられる。血腫の成因としては Epstein 症候群の出血傾向が大きくかかわったと推察される。

【症例】 35 歳、女性。

主 訴：腹痛。

家族歴：母方の祖母、叔母は腎炎、母の従兄は腎移植後慢性腎不全。

既往歴：9 歳時から難聴、15 歳時、脾臓摘出術施行 (血小板減少のため)、16 歳から腹膜透析導入、21 歳から血液透析導入、膵臓性嚢胞 (脾臓摘出による) のため膵尾部切除術が施行されるが、術後腹腔内出血、膵液瘻、高ビリルビン血症の合併症を生じた。

【臨床経過】

死亡 1 週間前：胆石症に対し開腹胆嚢摘出術を施行される。凝固系の異常はなく、血小板は入院時 5,000/μl、術前日に血小板輸血をし、術直前血小板 47,000/μl、術中も通常とおりの胆嚢摘出術の手順で手技を行い、術中出血 45ml で問題なく終了した。術直後血小板 110,000/μl、術後 4 日の血小板 38,000/μl であり、その後も状態は安定しており、翌日ドレーン抜去した。

1 日前：急な腹痛を訴え CT で肝被膜下に血腫を認めた。右肝臓～内側区域は血腫により強く圧排され、圧排された肝臓は門脈血流に乏しかった (図 1)。腹痛から 2 時間後にはショックバイタルとなった。血管造影検査を行い、右肝右縁の 5 個所の出血部位をジェルパートで塞栓し止血を試みた (図 2)。その後のエコーでは血腫は固まってきている所見であったが、全身状態の改善に乏しく、集中治療を継続した。

死亡当日：徐脈から心停止にいたる。アドレナリン投与、心臓マッサージにより心拍は再開するが再度心停止し、死亡した。死後施行した CT では、肝被膜下血腫、高度腸間気腫・門脈ガス血症、縦隔内・動脈内気腫がみられた (図 3)。

【検索希望事項】

死亡の主因、肝被膜下血腫の程度とその要因、Epstein 症候群の病状 (血小板減少症の程度に対応する所見)。

【剖検診断】

1. 肝被膜下、横隔膜下血腫。
2. 胃、腸管、膵臓、肝臓の壊死と気腫症。
3. Epstein 症候群 (MYH-9 related disease) に関する所見 (透析腎とその関連所見 骨髄の異型巨核球)。

【剖検所見】

- A. 肝被膜下、横隔膜下血腫
右横隔膜下、肝被膜下に約 22×13×4.0cm の血腫を認める (図 4)。肝被膜には嚢胞などの形成はみられず、脆弱性につながると考えられる所見は認められない。
- B. 胃、腸管、膵臓、肝臓壊死および気腫症
胃：粘膜は壊死に陥り、気腫を多数認める (図 7)。また気腫の周囲主体に Gram 陽性/陰性桿菌を認める (図 8)。
小腸：小腸壁は全層性に壊死に陥り、気腫を認める (図 5)。Gram 陽性/陰性桿菌を認める。
大腸：粘膜は壊死に陥り、気腫を認める。
肝臓：広範に壊死に陥り、肝断面では気腫が認められる (図 6)。Gram 陽性/陰性桿菌を認める。胆嚢床は著変なし (胆嚢摘出術後)。
膵臓：膵尾部切除後、膵組織は壊死に陥る。
- C. Epstein 症候群 (MYH-9 related disease) に関する所見
 1. 透析腎とその関連所見
腎臓 (左は 165g、右は肝臓と一塊で取り出したため重量不明)：左右腎ともに皮質は菲薄化し、腎嚢胞が多発する。石灰化が高度にみられる。糸球体は消失し、尿管は萎縮する。動脈の石灰化を高度に認める。
副甲状腺：5mm 大に腫大する。淡明な主細胞が軽度増加しており、腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の所見である。
血管：左右外、内腸骨に高度の石灰化が認められる。
 2. 骨髄の異型巨核球
骨髄は赤色髄で正形成性骨髄。巨核球は 32 個/mm² であり数はやや増加している。奇怪な核の形態 (細長い核、核縁が突起状のものなど) が多数みられる (図 9)。また巨核球の細胞質中に顆粒球などほかの細胞が入り込む像 (エンベリポレーシス) が散見される。

【病理所見まとめ】

1. Epstein 症候群は、現在では MYH9 遺伝子異常による巨大血小板性血小板減少症を呈する症候群の 1 型として MYH-9 related disease に含まれるとされている。本例も血小板減少による出血傾向がみられ、術前に血小板輸血が施行されたが、手術後に肝被膜下、横隔膜下に血腫が生じた。
2. 病態としては血腫の圧排による門脈血流の低下から、門脈に流入する血管を有する諸臓器のうっ血、壊死が起こり、嫌気性菌の増殖によるガス産生で気腫が発生したと考えられる。血腫の主座は手術による侵襲部位である胆嚢床から離れており、露出血管はなく、組織の脆弱性を示唆する所見はみられなかった。血腫が生じた直接原因は不明であるが、Epstein 症候群 (MYH-9 related disease) の出血傾向が大きく関与したと考えられる。
3. MYH-9 related disease では、骨髄の巨核球の数は正常～やや増加しており、核の分葉傾向に乏しい異型性を伴う巨核球が認められるとの報告があるが、本例においても巨核球はやや増加しており、異型性を伴う巨核球がみられた。MYH-9 related disease の血小板減少症の程度と組織学的所見との関連は明らかになっていない。また、末梢血において巨大な血小板が認められことが MYH-9 related disease の診断基準とされているが、現在は顆粒球の細胞質に対する抗 nonmuscle myosin heavy-chain II A (NMMHC-II A) 抗体を用いた免疫蛍光染色が新規鑑別診断となっている。

臨床画像

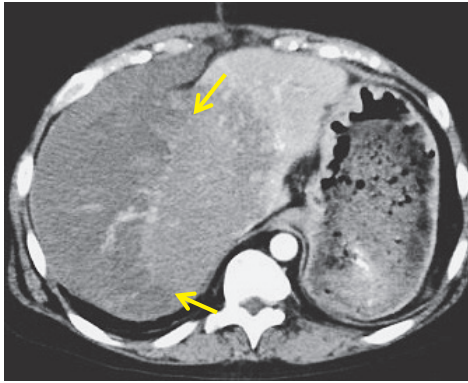


図1. 死亡1日前CT. 矢印から外側が血腫である。肝右葉は血腫により圧排され門脈血流に乏しい。

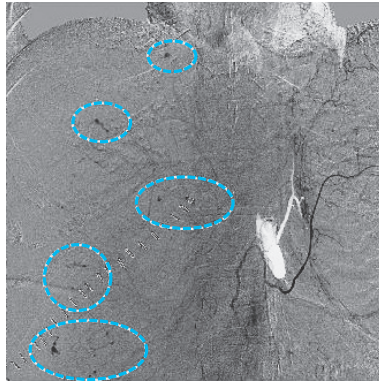


図2. 死亡1日前血管造影. 点線で囲まれた部分が右肝動脈末梢の出血部位である。

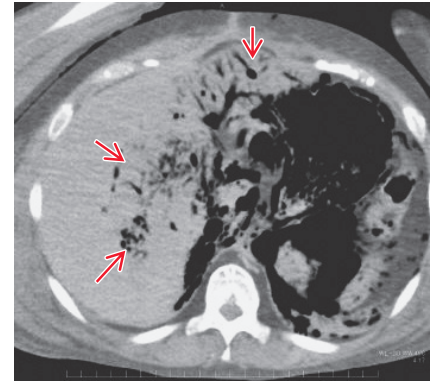


図3. 死後CT. 門脈内に多数の気腫を認める(矢印)。

病理画像

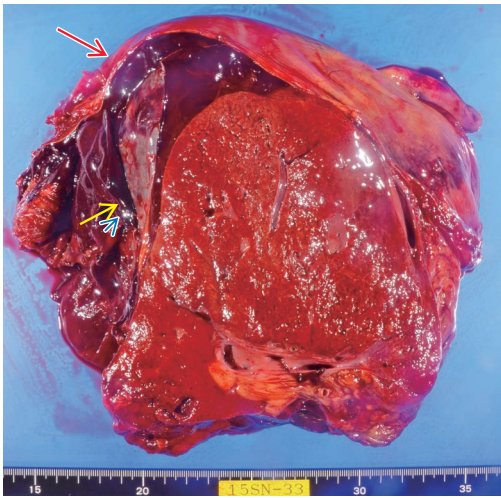


図4. 摘出肉眼標本(1). 固定前肝臓剖面. 赤矢印: 横隔膜, 黄矢印: 肝被膜. 横隔膜下, 肝被膜下に血腫を認める。

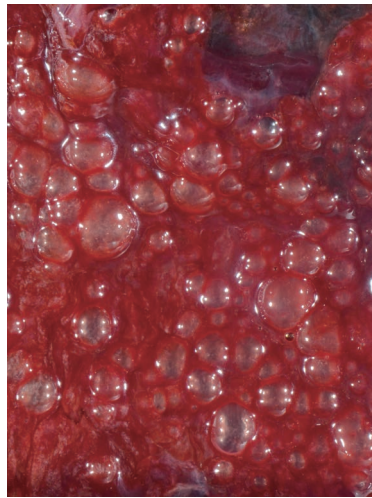


図5. 摘出肉眼標本(2). 固定前小腸粘膜. 粘膜に多数の気腫を認める。

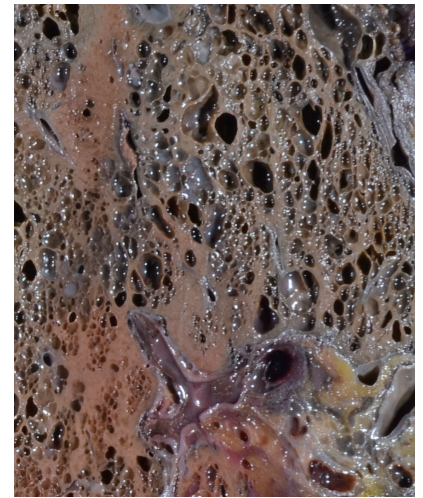


図6. 摘出肉眼標本(3). 固定後肝臓剖面. 肝実質に多数の気腫を認める。

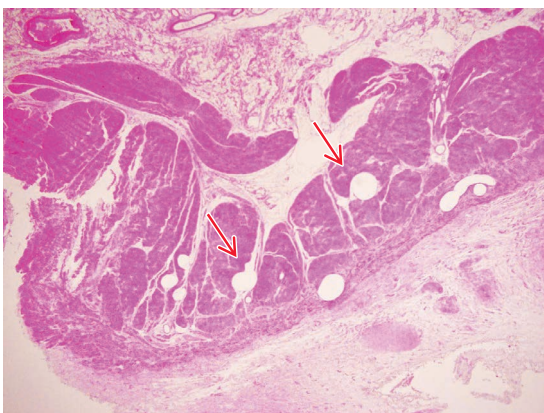


図7. 病理組織像(1). 胃(HE染色). 筋層に複数の気腫を認める(矢印)。

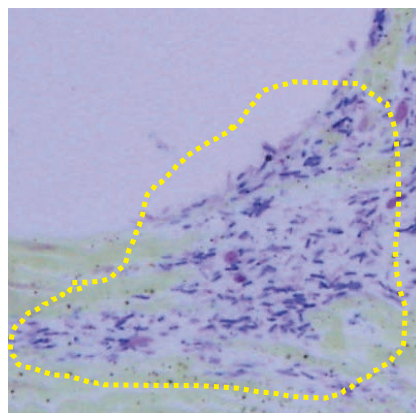


図8. 病理組織像(2). 胃(Gram染色). Gram陽性/陰性桿菌を認める(点線内)。

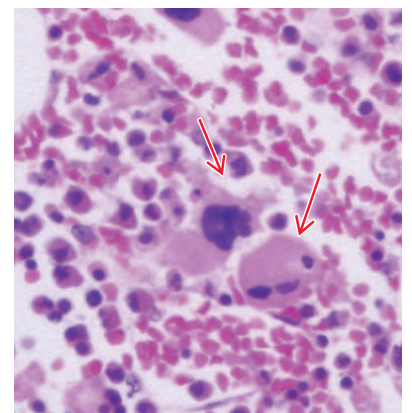


図9. 病理組織像(3). 骨髄(HE染色). 異型を示す巨核球を認める(矢印)。

症例 No.179 くも膜下出血後に症状改善したが、肺炎による呼吸不全により死亡した症例

剖検依頼科：内科

【概要】 死亡する9ヵ月前にくも膜下出血を発症し（図1a）、昏睡状態となった。左椎骨動脈解離、左椎骨脳底動脈瘤を認め、コイル塞栓およびステント留置術を行った。徐々に症状は改善し経口摂取、歩行も可能となった。しかし再び反応性の低下を認めるようになった。死亡する2ヵ月前に頭部CTにて脳室拡大がみられ（図1b）、水頭症と判断され、脳室-腹腔シャント術を行った。その後、微熱がみられ、徐々に体温は39℃台まで上昇した。死亡する1時間前までは意思疎通はとれていたが、その後死亡しているのが発見された。解剖では、両側の延髄外側にやや時間の経過した梗塞を認め、両側延髄外側梗塞によりある程度の呼吸不全状態にあったと推察された。さらに肺炎を罹患したことにより呼吸状態が増悪し死亡したと考えられた。

【症例】 40歳、女性。

既往歴：Sjogren症候群。

【臨床経過】

死亡9ヵ月前：くも膜下出血発症。 Hunt & Kosnik grade V, 世界脳神経外科分類 grade V。左椎骨脳底動脈解離、左椎骨脳底動脈瘤を認めた。コイル塞栓、ステント留置術を施行。

8ヵ月前：水頭症に対し腰椎-腹腔シャント術を施行。

6ヵ月前：徐々に症状改善し、経口摂取、歩行が可能となった。

5ヵ月前：反応性の低下を認めるようになった。

3ヵ月前：発熱を認め入院し、肺炎と診断された。抗生物質により改善した。

2ヵ月前：解離、昏迷、うつ症状を認めた。頭部CTで脳室拡大を認め、水頭症の診断となった。脳室-腹腔シャント術を行った。

2日前：全身状態が落ち着いたため市中病院へ転院した。転院時37℃台の微熱を認めた。

死亡前日・当日：39℃台まで体温が上昇した。死亡する1時間前までは疎通はとれていたが、その後見回り時に死亡しているのが発見された。

【検索希望事項】

発熱の原因、直接死因。

【剖検診断】

1. 巣状融合性肺炎。
2. くも膜下出血後の変化・延髄両側外側梗塞。

【剖検所見】

A. 巣状融合性肺炎（左475/右675g）

右肺は重量が増加しうっ血調を呈する。上葉を主体に硬化・白色調の領域を認める。左肺においても上葉、下葉の広範囲にわたり巣状の硬化領域を認める（図2a）。組織学的には、左肺上葉、下葉、右肺上葉に中等度、部分的には高度の好中球浸潤を認める（図2b）。一部に球菌の細菌塊の存在が疑われる。肺水腫が部分的にみられる。

B. くも膜下出血後の変化・延髄両側外側梗塞

右前頭葉にVPシャント孔あり。脳底部に軟膜の肥厚・白濁を軽度認め、橋～延髄にかけては髄膜の肥厚がみられ、一部褐色調を示す。褐色調の領域は脳実質側に目立つ。前頭葉～頭頂葉にかけて点状出血がみられる。左椎骨動脈が拡大し内腔にはコイルがある。組織学的には両側延髄最下部～下オリブ核下にかけて、延髄外側に核の大小不同および核周囲の空隙を認める（図3）。一部には泡沫状のマクロファージを認める。また右帯状回に径8mm大、右前頭葉に1mm未満、小脳皮質に6mm大2個所の梗塞巣を認める（図4）。これらの梗塞巣にも泡沫状マクロファージの集簇がみられる。橋、中脳、扁桃核、視床の表層に hemosiderin-laden macrophage が散見される。

C. そのほかの所見

1. 肝臓（1,035g）：中心静脈周囲にうっ血がみられ、類洞内にはごく軽度の好中球浸潤がある。肝細胞内に軽度胆汁うっ滞を認める。うっ滞は zone1～3 すべての領域にみられるが、zone3 にやや目立つ印象。門脈域の線維化、炎症細胞浸潤は軽度である。
2. 顎下腺：導管周囲の巣状のリンパ球浸潤は明らかでない。導管は軽度拡張し、周囲に軽度線維化を呈する。
3. 腎臓（左135/右115g）：表層近傍を主体に全節性の糸球体硬化を10～20%に認める。微小な石灰化が散見される。
4. 循環器系：心臓（325g）壊死、血栓、疣贅を認めない。炎症細胞浸潤は明らかでない。大動脈の動脈硬化は軽度である。
5. 消化器系：胃にはびらん、点状出血を認める。回腸の粘膜内、粘膜下のうっ血がやや目立つ。粘膜内出血が一部にみられる。
6. 泌尿・生殖器系：著変なし。
7. 内分泌臓器：著変なし。

【病理所見まとめ】

1. 両側の延髄外側に比較的時間の経過した梗塞を認めた。右帯状回、右前頭葉、小脳皮質にも微小な梗塞巣がみられた。また、左肺上葉、下葉および右肺上葉にわたる比較的広範な肺炎を認めた。発熱は肺炎によるものと考えられた。
2. 直接死因としては、両側延髄梗塞により呼吸機能が低下していた状態に、肺炎による呼吸機能の増悪が加わり、呼吸不全で死亡したと考えられた。両側延髄梗塞の原因としては、右側は前下小脳動脈（AICA）-後下小脳動脈（PICA）complex が形成されているため、左側の延髄外側だけでなく、右側の延髄外側も左のPICAによって栄養されている可能性があり、左のPICAの閉塞により両側延髄外側梗塞に陥ったと考えられた。

臨床画像

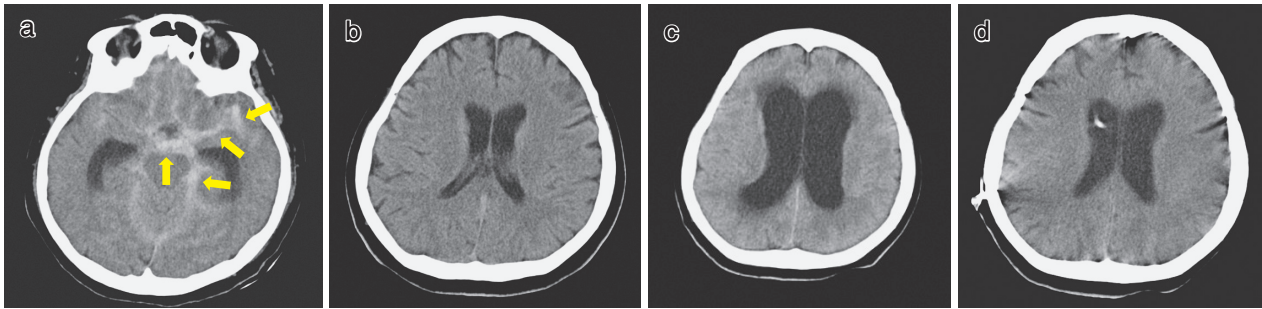


図1. くも膜下出血 CT. a: くも膜下出血発症時. 脳幹周囲および Sylvius 裂に出血を認める (矢印), b: 発症2ヵ月後. 腰椎-腹腔シャント術後, c: 発症7ヵ月後. 側脳室の拡大を認める, d: 発症8ヵ月後. 脳室-腹腔シャント術後.

病理画像

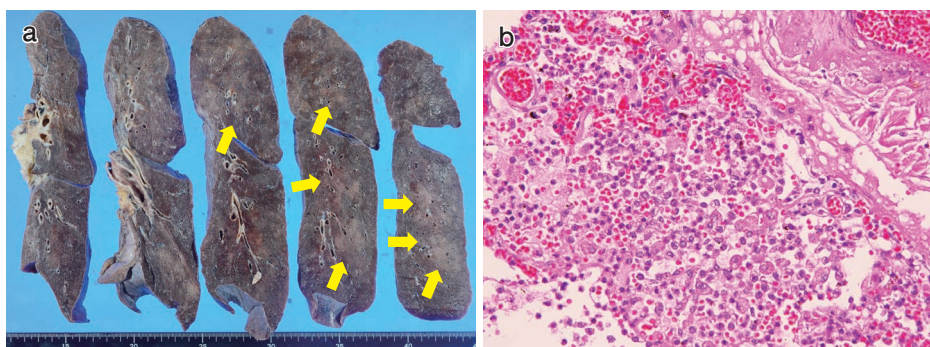


図2. 摘出肉眼標本 (1). a: 左肺. 上葉下葉に巣状の硬化領域 (矢印) を認める. 病理組織像 (1). b: 左肺上葉 (HE 染色). 著明な好中球浸潤を認める.

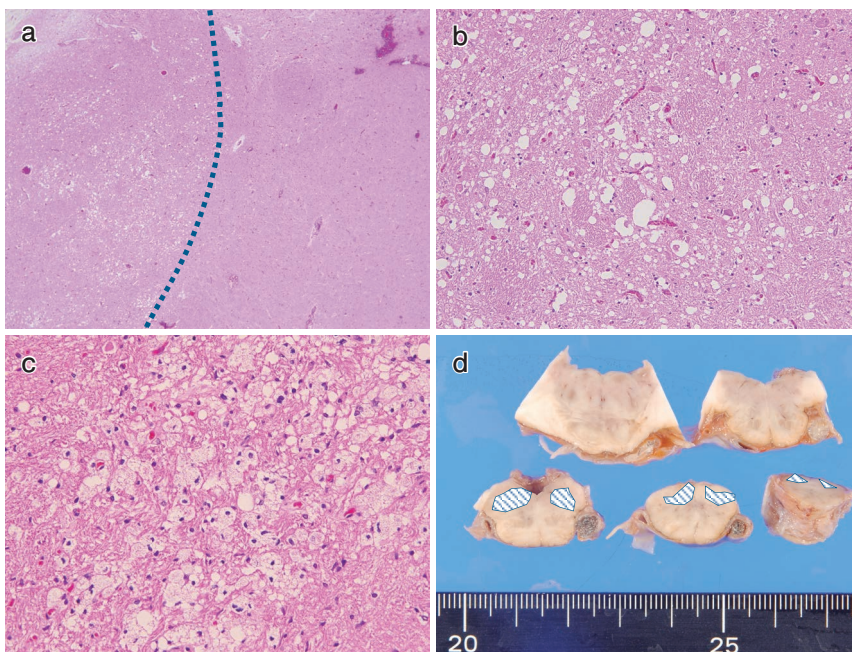


図3. 病理組織像 (2). a: 剖検時の延髄 (HE 染色). 点線より左側が急性期の梗塞が疑われる領域, b: 梗塞が疑われた領域を拡大すると核の大小不同および核周囲の空隙を認める (HE 染色). c: 一部に泡沫状のマクロファージの浸潤を認める (HE 染色). 摘出肉眼標本 (2). d: 脳幹. 斜線部が梗塞が疑われた領域.

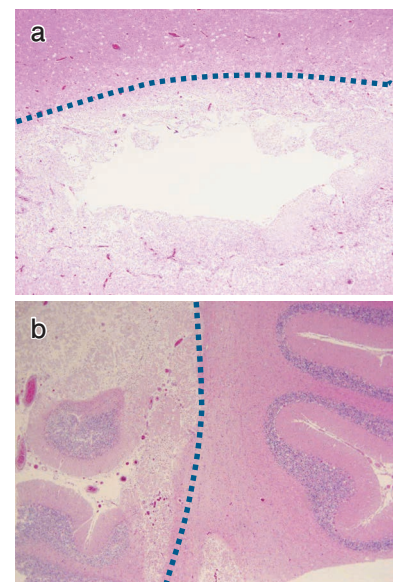


図4. 病理組織像 (3). a: 右帯状回 (HE 染色). 径8mm大の梗塞を認める. 点線より下側. b: 小脳皮質 (HE 染色) にも径6mm大の梗塞巣を認める. 点線より左側.

症例 No.180 急性骨髄性白血病を背景に肺炎および急性呼吸窮迫症候群を呈し死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】 死亡する約1ヵ月前に倦怠感とふらつきを主訴に近医を受診し、貧血および血小板減少を指摘され、芽球の増生を認めた。死亡する16日前に体動困難となり救急搬送され入院となり、骨髄異形成に関連した変化を有する急性骨髄性白血病と診断された。入院後発熱が出現し、肺炎を考え抗生物質を投与したが改善はみられず、血液培養は陰性であった。抗生物質を変更し、抗真菌剤を投与したが改善はみられなかった。その後、徐々に呼吸状態が悪化し死亡した。解剖では、骨髄は多系統の造血細胞に異形成がみられ、acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML/MRC)として合致する所見であった。また一部に肺炎は認められたが、肺の主たる病変はびまん性肺胞傷害であった。死因としてはびまん性肺胞傷害による呼吸不全で死亡したものと考えられた。

【症例】 69歳、男性。

既往歴：皮脂欠乏性湿疹、十二指腸潰瘍。

生活歴：飲酒歴なし、喫煙は4~5本/日。

【臨床経過】

死亡1ヵ月前：倦怠感とふらつきを自覚し、近医を受診した。芽球の増生を認めた。

16日前：体動困難となり救急搬送され、入院となった。急性骨髄性白血病と診断された。また左MCA領域に急性期の梗塞が認められた。

15日前：発熱を認め、肺炎と診断した(図1a, b)。セフォゾプランを投与した。

10日前：セフォゾプランが奏功せず、メロペネムに抗生物質を変更した。抗真菌剤の投与も開始した。

死亡6日前：バンコマイシンを投与開始。入院後、血液培養を3回行っているが、菌は検出されなかった。急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の可能性も考え、プレドニゾロンを投与した。症状は改善せず、徐々に呼吸状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

肺炎の状態、AMLの状態、脳梗塞の状態。

【病理診断】

1. 芽球増生、造血細胞の形態異常を伴う過形成性骨髄。
2. びまん性肺胞傷害、巣状肺炎。
3. ラクナ梗塞。
4. 左内頸動脈血栓。
5. 前立腺癌。

【剖検所見】

A. 芽球増生、造血細胞の形態異常を伴う過形成性骨髄

既往検体：骨髄生検検体はblastの増殖を認め、同時に背景の造血細胞に形態異常を認める(図3a)。

剖検所見：造血巣と脂肪の割合は10:1程度であり、著明な過形成性骨髄。赤芽球と骨髄球の割合は1:3相当。一部では核腫大が明らかな大型の細胞がCD71陽性となり、赤芽球の形態異常がみられる。N/C比の増大した幼稚な顆粒球の増生がある。巨核球も小型のものが多く形態異常がみられる(図3c)。CD34陽性の芽球の割合は全体の5~10%(図3d)。

B. びまん性肺胞傷害、巣状肺炎

肺重量は左1,235g/右1,130g、胸水は左700ml(黄色透明)、右1,400ml(黄色透明)である。

両葉の広範囲にわたり硝子膜の形成、肺胞腔内へのフィブリンの析出、肺胞腔内の線維化、肺水腫を認める。びまん性肺胞傷害の所見。滲出期、増殖期、線維化期と異なる時相の病変が混在する(図2a, b)。全体的に好中球浸潤は目立たないが、右肺下葉においては、比較的好中球浸潤が顕著であり、巣状肺炎を考える所見である(図2d, e)。

C. ラクナ梗塞：左の側脳室近傍の内側分水嶺領域に径8mm大の梗塞巣を認める。

D. 左内頸動脈血栓：左内頸動脈に器質化、コレステリン結晶、ヘモジデリン沈着を伴う血栓を認め、動脈はほぼ閉塞する。

E. 前立腺癌：小腺管状に増殖する癌を認める。Gleason score 3+3=6、病変の大きさは3×2mm大。

F. その他の所見

1. 肝臓(1,355g)：中心静脈領域周囲主体に小滴性~大滴性の脂肪化を認める。門脈域の線維化および炎症細胞浸潤は軽度である。
2. 心臓(455g)：壊死はない。疣贅・血栓はない。黄色透明の心嚢液を少量認める。大動脈硬化は軽度である。
3. 腎臓(左135g、右140g)では、表層近傍を主体として全節性の糸球体硬化を全体の10%程度に認める。
4. 脾臓(135g)では、赤脾髄の拡大がやや目立つ。

【病理所見まとめ】

1. 骨髄は芽球の増加を伴う著明な過形成性骨髄であった。巨核球、赤芽球に形態異常を認め、顆粒球においても成熟障害がみられた。実質臓器への明らかな芽球の浸潤は認められなかった。骨髄異形成症候群/芽球増加を伴う不応性貧血(MDS-RAEB)やovert leukemia、あるいはAML-MRCの状態と考えられた。
2. 肺は著明に重量が増加し、組織学的には、広範囲にわたり硝子膜の形成、肺胞腔内へのフィブリンの析出、肺胞腔内の線維化、肺水腫を認め、びまん性肺胞傷害の状態であった。右下葉には好中球浸潤が目立つ部分がみられ、巣状肺炎を認めた。脳では内側分水嶺領域に8mm大の小梗塞巣を認めた。左内頸動脈・外頸動脈分岐部にほぼ血管を閉塞する血栓を認めており、同部位からの塞栓性の脳梗塞が疑われた。
3. 直接死因としては、AML病変による免疫不全状態を背景に肺炎を呈し、肺炎を契機にびまん性肺胞傷害が生じたことによる呼吸不全が考えられた。

臨床画像

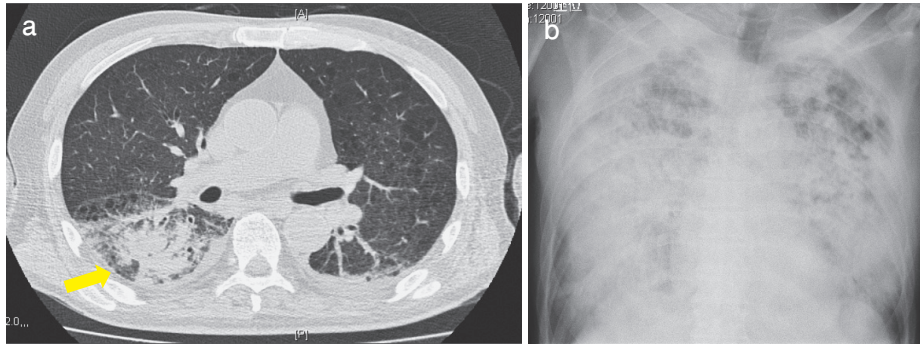


図1. 入院後CT, X線像. a: 胸部CT (入院後2日目). 右肺下葉に浸潤影を認める (矢印), b: 胸部X線像 (入院後16日). 両肺全体的に著明な透過性の低下を認める.

病理画像

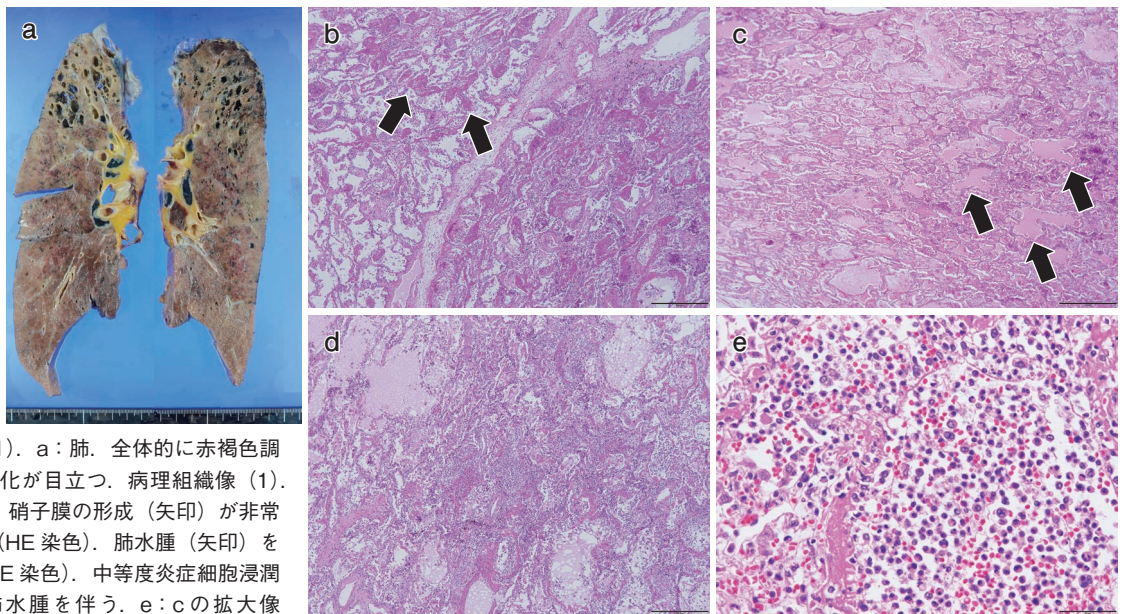


図2. 摘出肉眼標本 (1). a: 肺. 全体的に赤褐色調となる. 気腫性的変化が目立つ. 病理組織像 (1). b: 左肺 (HE染色). 硝子膜の形成 (矢印) が非常に目立つ. c: 左肺 (HE染色). 肺水腫 (矢印) を認める. d: 右肺 (HE染色). 中等度炎症細胞浸潤がある. 硝子膜, 肺水腫を伴う. e: cの拡大像 (HE染色). 好中球を主体とした炎症細胞浸潤を認める.

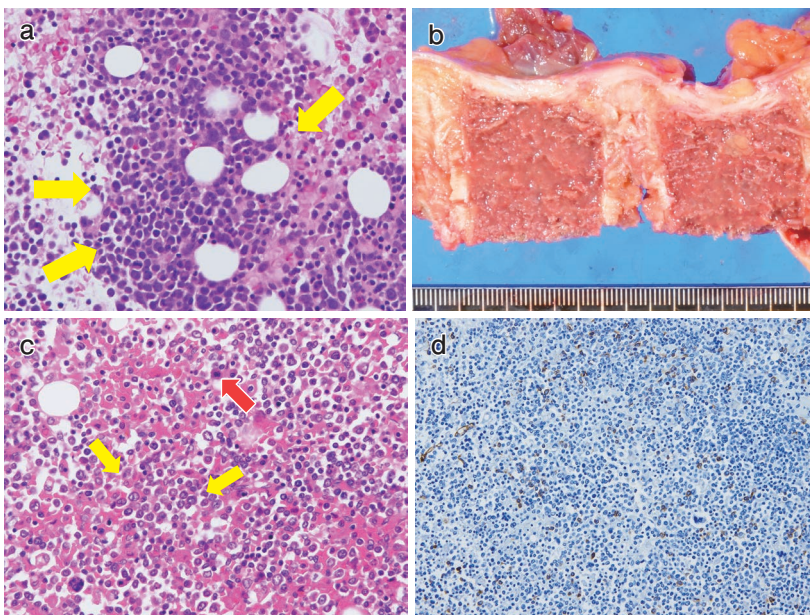


図3. 病理組織像 (2). a: 既往骨髄 (HE染色). 過形成性骨髄. N/C比の増大した幼弱な顆粒球の増生 (矢印) がある. 摘出肉眼標本 (2). b: 腰椎, 赤色髄. 病理組織像 (2). c: 骨髄 (HE染色). 著明な過形成性骨髄. N/C比の増大した幼弱な顆粒球 (黄矢印) の増生がみられる. 巨核球は小型のもの (赤矢印) が目立つ. d: 骨髄 (CD34免疫染色). 全体に占める芽球の割合は5~10%程度である.

症例 No.181 気胸を伴い急性増悪した肺アスペルギルス症合併間質性肺炎の症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 2年前より間質性肺炎に対し治療開始されていた46歳・男性である。過敏性肺臓炎や家族性あるいは特発性間質性肺炎が疑われ、真菌感染症の併発を認めていた。死亡3週間前に左肺気胸発症、間質性肺炎の急性増悪を認め、さらに右肺気胸を発症し死亡した。組織学的には、背景の通常型間質性肺炎にびまん性肺胞傷害（増殖期/器質化期）が合併した像と考えられた。右肺にはアスペルギローマを認めたが、そのほかに明らかな感染所見はみられなかった。両肺にはブラ、気胸による変化を認めた。

【症例】 46歳，男性。

主 訴：呼吸困難。

家族歴：祖母と弟が間質性肺炎，弟は肺移植，母は肺癌。

既往歴：特記すべきことはない。

【臨床経過】

死亡5年前：健診で胸部異常陰影を指摘される。3年前より呼吸困難感が出現した。

2年2ヵ月前：ステロイド（PSL25mg）内服開始。

7ヵ月前：肺アスペルギルス症に対してポリコナゾールを開始。

3週間前：左気胸を発症（前医で左胸腔ドレーン挿入）、翌日当院に救急搬送され、緊急入院となった（図1）。間質性肺炎急性増悪を疑い、ステロイドパルス（mPSL1,000mg）3回および高容量投与、抗生物質、抗真菌薬投与、右前胸部ドレーン挿入。

8日前：左肺自己血癒着術を実施した。

死亡3日前：右肺気胸発症、以後改善なく死亡した。

【検索希望事項】

死因、間質性肺炎急性増悪の原因・詳細の評価、間質性肺炎の原因、両側気胸の評価。

【剖検診断】

1. 間質性肺炎の急性増悪（通常型間質性肺炎，びまん性肺胞傷害）。
2. 両側肺胞囊症。
3. 右肺アスペルギローマ。

【剖検所見】

A. 間質性肺炎急性増悪および関連所見

1. 肉眼所見：肺（左610/右695g）は重量を増す。胸水は淡黄色透明で少量。左右肺ともに胸壁および横隔膜と癒着し、左上葉でとくに高度であるが、用手剥離可能。左右ともに漿膜面は鮫肌状である。断面は比較的均一であり、びまん性に充実性、含気に乏しく、硬度を増す（図2）。全体的にまだら状に暗赤色調で、やや粘稠性を呈し、正常肺の介在は明らかでない。左右や部位による差は顕著ではないが、比較的胸膜下、両側下葉を主体に気腔の拡張、蜂窩状の変化がやや目立つ。細気管支は拡張する。
2. 通常型間質性肺炎（UIP）：上葉～中葉では肺胞の構築は比較的保たれるが、一部では胸膜下の肺実質は虚脱し、線維・弾性線維性に肥厚する。下葉では胸膜下、横隔膜面を主体に、肺胞の虚脱、線維化、気腔の拡張がやや目立ち（図3）、細気管支上皮化生や扁平上皮化生、平滑筋の増生を伴う。小葉中心癒着は（DADのため判断がむずかしいが）、明らかなものは指摘できない。
3. びまん性肺胞傷害（DAD）：大部分の肺胞～肺胞囊に、びまん性にやや時間の経過した充満性の腔内器質化を認め、種々の程度にマクロファージの集簇や、出血がみられる。炎症は単核球が主体で、全体的に軽度である。間質や肺胞内には部分的にリンパ球の集簇がある。DAD：増殖期/器質化期に相当する（図4）。

B. 両側肺胞囊症

左右肺尖部にはそれぞれ5cm大までのブラを複数認める。一部では、周囲にフィブリンの析出を伴って胸膜弾性線維は断裂ないし走行が乱れ、リンパ球浸潤や線維化、気腔の形成を伴う部位が複数みられる。ブラの破裂部の特定は困難ではあるが、気胸による変化と考えられる。

C. 右肺アスペルギローマ

右肺上葉背側には約5cm大の囊胞腔内に、15mm大の菌球様塊および凝血塊がある。囊胞辺縁部の肺は実質は黄色充実性を呈する。組織学的には、アスペルギローマの所見で、二分枝構造の菌糸が密に絡み合った菌球を認める（図5）。球菌を容れる囊胞辺縁部の黄色充実性部分では、肺胞腔内に好中球浸潤、膿瘍形成があり、少量の菌糸を伴う。病変は菌球周囲に限局的であり、そのほかの部位では真菌感染は明らかではない。培養は陰性（真菌も）。

【病理所見まとめ】

1. 解剖時、両肺はびまん性に含気が低下し硬度を増していた。臨床経過を考慮すると、背景の間質性肺炎に、急変時のびまん性肺胞傷害（DAD：増殖期/器質化期）の像が合併したものと考えて矛盾しない組織像であった。
2. 間質性肺炎について：DADによる変化が著明であり評価は困難であるが、通常型間質性肺炎（UIP）と考える。間質性肺炎の原因についても組織学的な鑑別はむずかしい。
3. 間質性肺炎の急性増悪の原因について：入院時点で、画像では左肺気胸および全肺野にわたるすりガラス影が認められていた。解剖時にみられた増殖期/器質化期のびまん性肺胞傷害像は、左肺気胸と同時に発症（気胸に伴い発症）した間質性肺炎の急性増悪に相当すると考えて矛盾しない。感染症については、右肺にアスペルギローマを認め、周囲の肺胞腔内では限局的に菌糸を伴った膿瘍形成がみられたが、病変は限局的であった。また解剖時点では肺および全身臓器に活動性の炎症所見は認められない点からも、解剖所見からは、感染症が急性増悪の原因とはしがたい。しかし、治療による効果を考慮すると、感染症の関与もまったく否定はできない（解剖所見では、DADに加えて、感染性肺炎に伴う器質化肺炎像をみている可能性もある）。
4. 気胸について：両側肺尖部には多数のブラを認め、気胸によると思われる変化を伴っていた（破裂部の特定はむずかしい）。
5. 直接死因について：間質性肺炎（UIP）の急性増悪（DAD）による呼吸不全と考える。

臨床画像

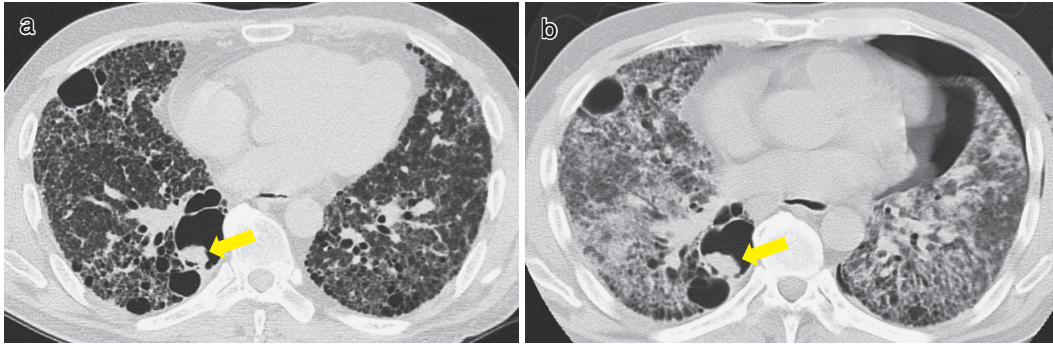


図1. CT. a:入院1ヵ月前, b:入院時. 最終入院時には, 1ヵ月前と比較して浸潤影・すりガラス影ともに増悪を認める. 全肺野にすりガラス影が広がり, 中枢側では浸潤影の出現もみられる. 多発プラを認め, 右肺下葉では fungus ball (矢印) がみられる.

病理画像

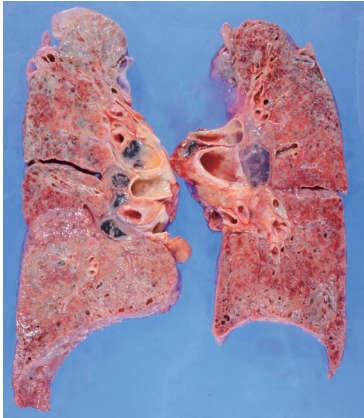


図2. 摘出肉眼標本(1). 肺(固定前, 左610/右695g). 剖面は比較的均一, びまん性に充実性で, 含気に乏しく, 硬度を増す.

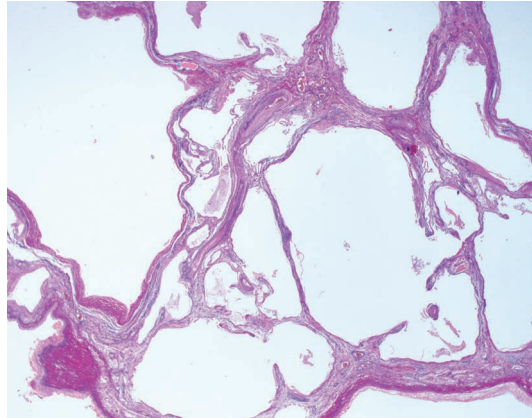


図3. 病理組織像(1). 通常型間質性肺炎(EVG染色). 胸膜下, 横隔膜面を主体に, 蜂窩肺を呈する.

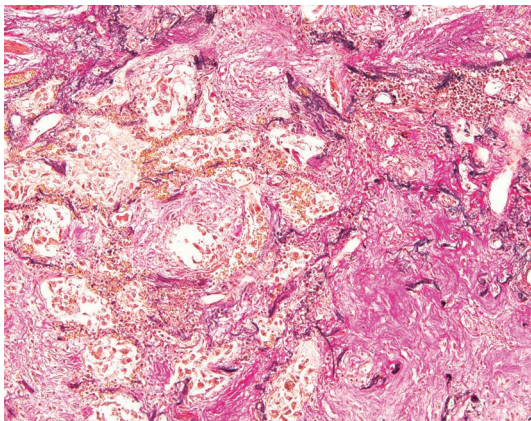


図4. 病理組織像(2). びまん性肺胞傷害増殖期/器質化期(EVG染色). 肺胞~肺胞囊に, びまん性の充満性腔内気質化がある.

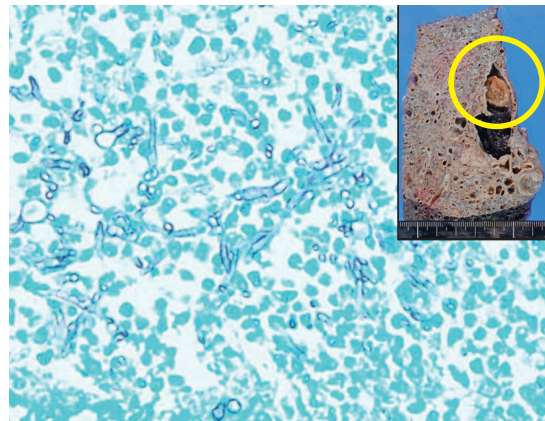


図5. 病理組織像(3). 右肺アスペルギローマ(Grocott染色). 右肺上葉の約5cm大の嚢胞腔内に, 15mm大 fungus ballがある(右上丸囲み). 二分枝構造の菌糸が密に絡み合う.

症例 No.182 心不全, 呼吸不全により死亡した治療抵抗性の分類不能型血液腫瘍の症例

剖検依頼科: 血液内科

【概要】 初診時, 右頸部リンパ節腫大にて peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS) と診断された 50 歳代・男性である。化学療法に抵抗性で全 6 ヶ月の経過で死亡した。解剖時, ほぼ全身のリンパ節が腫脹し, 舌扁桃腫大, 脾腫がみられ, いずれにも viable な腫瘍細胞が浸潤していた。生存時最後に行われた骨髄生検および剖検時の免疫染色で, 腫瘍細胞は骨髓系および NK/T 細胞系の二つの phenotype をとるさまざまな lineage の腫瘍細胞が混在しているように見え, 特定の病型に当てはめるのが困難であり, 分類不能型血液腫瘍とした。直接死因は腫瘍細胞の肺浸潤に起因したびまん性肺胞傷害, それによる呼吸不全と考えられた。

【症例】 50 歳代, 男性。

主 訴: 左頸部リンパ節腫脹。

入院時身体所見: 意識清明, 血圧 97/61mmHg, 脈拍 103bpm, 呼吸数 22 回/分, SpO₂ 99% (室内気), 左頸部に 3cm 大のリンパ節腫大がある。

【臨床経過】

死亡 6 ヶ月前: 左頸部リンパ節腫脹を主訴に当院を受診した。PET/CT にて両側口蓋扁桃に集積あり (図 1)。PTCL-NOS (stage II) の診断となった。

3 ヶ月前: 化学療法 CHOP 療法 1 コース目を施行した。一時的な腫瘍の縮小を認めたが, CHOP 療法 2 コース目開始時には腫瘍は増大傾向であった。その後 salvage 療法として CHASE 療法に切り替えたが, 抵抗性であった。

26 日前: 当院に救済化学療法施行目的に入院となった。採血では異常リンパ球が認められ, 骨髄検査ではリンパ腫の骨髄浸潤を疑う所見があった (図 2)。フローサイトメトリー (FCM) では T 細胞系の表面抗原 (CD2, CD7, cyCD3, CD56) と, 骨髄系の表面抗原 (CD13, MPO) が陽性であり, CD34 も陽性であった。G-band では複雑核型の染色体異常が認められた。

23 日前: MINE 療法を施行したが治療抵抗性であった。

死亡 13 日前: 38~40°C の発熱があり, 胸部 CT では肺炎の所見であった。肺炎に対し抗生物質による治療を行ったが, 効果に乏しく, 経過中心不全も合併し増悪した。悪性リンパ腫に関しても白血化した腫瘍細胞が増加傾向となり治療抵抗性と考えられた。その後, 心不全, 呼吸不全症状の改善なく死亡した。

【検索希望事項】

血液腫瘍の診断および広がり, 肺への腫瘍細胞浸潤の有無。

【剖検診断】

1. 分類不能型血液腫瘍。
2. びまん性肺胞傷害。
3. 線維素性心外膜炎。

【剖検所見】

1. 分類不能型血液腫瘍

右頸部リンパ節は最大で 63×40×35mm 大で, 顎下, 両側腋窩, 両側鎖骨下, 傍気管, 傍大動脈, 骨盤内, 両側鼠径リンパ節の腫大, 舌扁桃腫大, 脾腫を認めた。いずれにも腫瘍細胞のびまん性増殖像がみられた。肉眼的に腫瘍がみられなかった肺, 心臓, 肝臓, 腎臓にも少量の腫瘍細胞浸潤を認めた。免疫組織学的に腫瘍細胞は CD3 (+), CD4 (-), CD5 (一部弱+), CD7 (+), CD8 (-), CD10 (-), CD20 (-), CD30 (-), CD56 (+), CD79a (一部, 弱+), TIA1 (一部+), Granzyme B (-), ALK (-), TdT (一部+), CD33 (+), CD34 (一部+), MPO (+), KP-1 (±), PG-M1 (-) で, 生下時の骨髄生検 (B15-04127) とほぼ一致する所見であった (図 3)。FCM では, 検体不良にて有意な所見を得られなかった。腫瘍細胞は大部分が viable であり, 治療への反応性は乏しかったと推測される。

2. 血液腫瘍の肺浸潤, 両側肺びまん性肺胞傷害 (DAD) [左 1.115/右 1.080g]

両側肺ともに重量は増加し, 剖面にて含気の低下, 上~中葉を主体とした巣状, 癒合性の病変がみられた。気管支には泡沫状血性の液体を容れていた。組織学的には右上葉・中葉, 左上葉主体に, 肺胞上皮表面に硝子膜の沈着がみられ, びまん性肺胞傷害 (DAD) の所見であった (図 4)。肺胞領域の広い部位で微小な出血と中型~大型の腫瘍細胞の浸潤がみられた (図 5)。一部で腫瘍細胞は小集塊を形成し, 出血を伴っていた。

3. 線維素性心外膜炎 (580g)

心外膜はびまん性にフィブリンの付着, 出血を伴っており, 線維素性心外膜炎の所見であった (図 6)。組織学的に心外膜にフィブリンの析出とともに腫瘍細胞の浸潤がみられた (図 6)。左室の軽度拡張・肥大を認めた。左冠動脈主幹部に 50%, 左前下行枝末梢, 右冠動脈末梢に 75% の狭窄を認めた。

【病理所見まとめ】

1. 解剖時の所見として, 全身の広範なリンパ節, 脾臓, 肺に腫瘍細胞の浸潤が認められた。免疫組織学的には骨髓系および NK/T 細胞系の二つの phenotype をとるさまざまな lineage の腫瘍細胞が混在しているように見え, 特定の亜型に分類することが困難であり, 分類不能型血液腫瘍との診断にいたった。いずれの臓器でも, 腫瘍細胞の大部分は viable であり, 治療抵抗性の状態を反映した所見と考えられる。
2. 両側肺に, 個細胞状, 小集塊状に腫瘍細胞の浸潤が認められ, 硝子膜形成が認められた。直接死因は腫瘍細胞の肺浸潤によるびまん性肺胞傷害 (DAD) と考えられる。
3. 心外膜にも出血, フィブリンの析出とともに腫瘍細胞浸潤が認められ, 腫瘍による線維素性心外膜炎と考えられる。

臨床画像

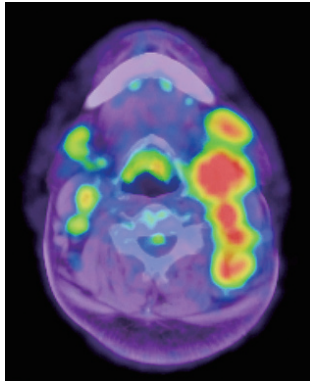


図1. 治療開始前PET-CT. 左頸部リンパ節, 両側口蓋扁桃にFDG集積が認められる (左 SUVmax=7.9, 右 SUVmax=6.6).

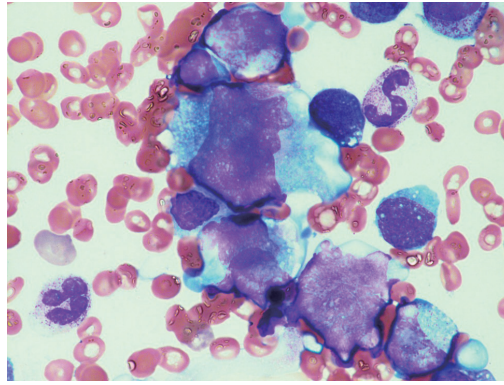


図2. 当院入院時 (死亡26日前) 骨髄スミア標本. 異型の強い大型の細胞が32%認められる.

病理画像

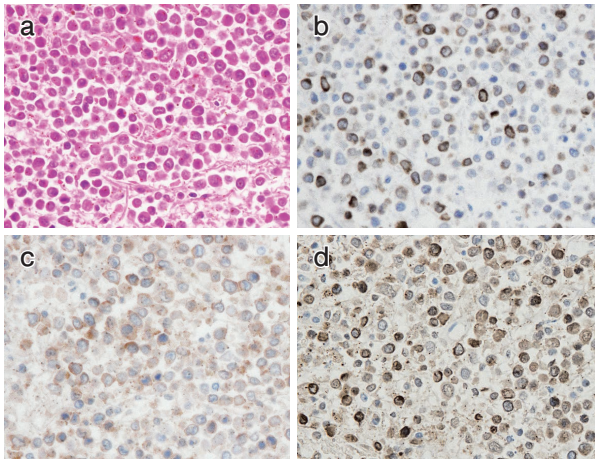


図3. 病理組織像 (1). 剖検時にみられた腫瘍細胞 (a: HE 染色, b: CD3 染色, c: CD56 染色, d: MPO 染色). 腫瘍細胞は大型でびまん性に浸潤し, 免疫組織学的に骨髄系およびNK/T細胞系の二つの phenotype をとる.

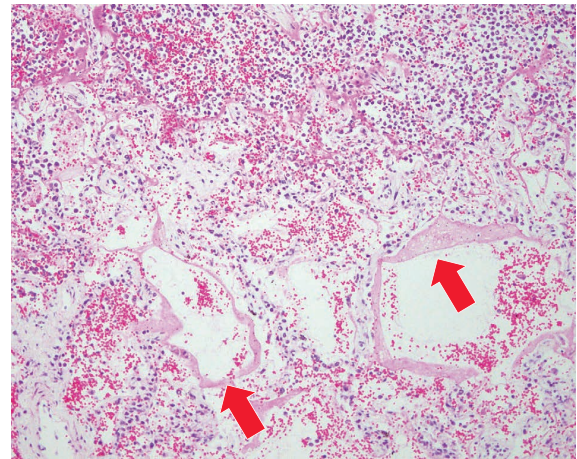


図4. 病理組織像 (2). 右肺中葉 (HE 染色, 中拡大). 肺胞上皮表面に硝子膜の沈着が認められる (矢印). びまん性肺胞傷害の所見である.

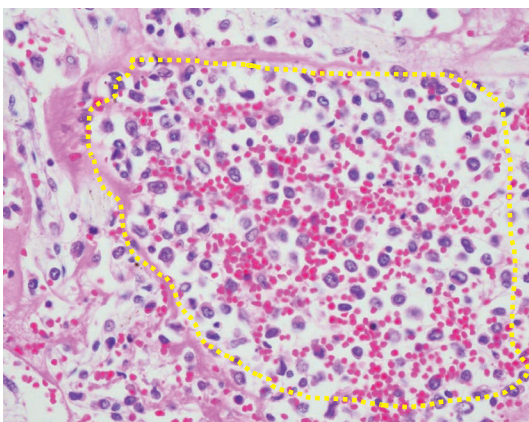


図5. 病理組織像 (3). 右肺中葉 (HE 染色, 強拡大). 多くの肺胞領域で微小な出血がみられ, 中～大型の異型細胞の浸潤が認められる (点線内). 血液腫瘍の肺浸潤の所見である.

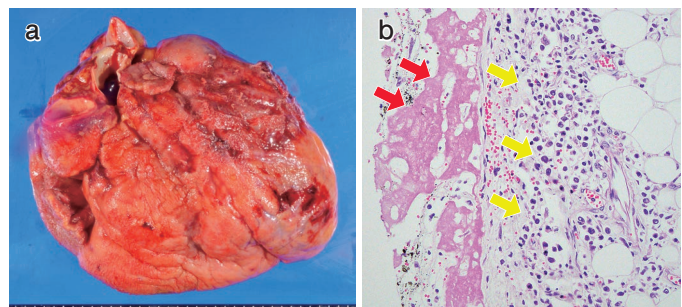


図6. 摘出肉眼標本 (1). 心臓. [a], 病理組織像 (4) [b: HE 染色]. a: 心外膜にフィブリンの析出を伴う. b: 心外膜にフィブリンの析出 (赤矢印) とともに腫瘍細胞の浸潤 (黄矢印) がみられる.

症例 No.183 びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫治療 8 コース後に心機能障害をきたし、入院後 10 日で死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 びまん性大細胞性リンパ腫に対して、R-CHOP 療法を施行された 54 歳・男性である。肝機能障害をきっかけに心不全・低心機能が発覚した。緊急入院したが、心不全コントロールに難渋し入院後 10 日で死亡した。剖検時、腸間膜および脾周囲リンパ節を主体にびまん性大細胞性リンパ腫を認めた。全体的に治療効果と考えられる壊死が目立った。心臓では、アドリアマイシンによる影響と考えられる心筋の変性像を認めた。

【症例】 54 歳、男性。

主 訴：足のしびれ、腰痛、便秘、腹部膨満感。

家族歴：父は特発性心筋症（詳細不明であるが拡張型心筋症疑い）、父妹は特発性心筋症（詳細不明）、父弟は僧帽弁弁膜症。

既往歴：50 歳時尿管結石。

【臨床経過】

死亡 10 ヶ月前：足のしびれ、腰痛、便秘、腹部膨満感を自覚した。

8 ヶ月前：近医より当院を紹介され受診。びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫（臨床病期ⅢB、腹部巨大腫瘤＋左頸部リンパ節腫脹）の診断で R-CHOP 療法 8 コース施行（累積ドキシソルピシン 350mg/m²）。病変は縮小しているものの遺残あり。

3 週間前：労作時息切れを認め、その後全身倦怠感、食欲不振、両側下腿浮腫、夜間呼吸苦が出現した。

死亡 10 日前：肝機能障害精査のため緊急入院（図 1, 2）。心機能低下を指摘される。以後、心不全治療は奏功せず死亡した。全経過 10 ヶ月。

【検索希望事項】

心機能低下の原因、悪性リンパ腫の評価。

【剖検診断】

1. びまん性大細胞性リンパ腫（DLBCL）化学療法後、腸間膜・脾周囲・傍気管リンパ節、盲腸浸潤。
2. アドリアマイシン心筋症の疑い。

【剖検所見】

- A. びまん性大細胞性リンパ腫（DLBCL）化学療法後、腸間膜・脾周囲・傍気管リンパ節、盲腸浸潤
腸間膜リンパ節には 30×23×20mm 大までの腫大リンパ節を複数認め、癒合を伴う（図 3）。脾周囲リンパ節では 22×20×15mm 大までの腫大リンパ節が 4 つ確認できる。剖面では、いずれのリンパ節も大部分が壊死に陥る。回盲部の粘膜固有層では 15mm 大の腫瘤あり。組織学的には、肉眼的な壊死部では治療効果と思われる壊死巣が広がり、一部に viable な異型リンパ球のびまん性増殖を認める。異型リンパ球は中型～大型で、免疫染色にて、腫瘍は CD3（-）、CD5（-）、CD10（-）、CD20（+）、CD79a（+）であり、DLBCL の所見（図 4）である。そのほか、傍気管リンパ節（6mm 大）にも同様の腫瘍を認める。
- B. アドリアマイシン心筋症の疑い
 1. 心（355g）。心腔内血液量 200ml、心嚢水は黄色透明少量。剖面にて左室、右室ともに軽度拡張（左心室径 40mm、右心室径 29mm）し、壁の菲薄化はあまり目立たない（左室前壁 10mm、中隔 20mm、後壁 11mm、右室 2～3mm）[図 5]。乳頭筋は平坦化する。心筋に明らかな線維化巣は認められない。左前下行枝（LAD）のごく一部で 50% の狭窄があるが、全体的に冠動脈の有意な狭窄はなく、弁膜に著変なし。組織学的には、心筋細胞にはびまん性に菲薄化が目立つ（図 6）。間質および左室後壁心内膜下には一部線維化があるが軽度である。心筋細胞の肥大や空胞変性、核の腫大は目立たない。心筋の錯綜配列や炎症性細胞浸潤は認められず、肉芽腫形成はない。
 2. 左心耳および右心耳には、凝血塊が充満する。組織学的には赤血球に炎症性細胞が混在し、一部軽度器質化を伴う。大動脈の粥状硬化は目立たない。静脈に血栓・塞栓はない。
- C. 高度うっ血肝：肝臓（1,190g）。肉眼的に著明なうっ血がある。組織学的には中心体、中間体に強いうっ血およびヘモジデリン沈着がみられ、類洞の拡張を伴う。
- D. 両側器質化肺炎：肺（左 490/右 570g）。胸水は淡黄色透明（600/500ml）。両肺上葉に限局的な器質化肺炎像を認める。

【病理所見まとめ】

1. 腸間膜および脾周囲リンパ節周囲、盲腸および傍気管リンパ節にびまん性大細胞性リンパ腫を認めた。全体的に治療効果と思われる壊死が目立ち、viable な病巣はわずか（10% 程度）であった。
2. 心機能低下の原因としては、肉眼所見と臨床情報から特発性（家族性）拡張型心筋症あるいはアドリアマイシン心筋症が鑑別としてあげられる。組織学的には心筋線維の変性・菲薄化が目立った一方で、心筋細胞の肥大はほとんどみられなかったことから、拡張型心筋症は否定的である。本例では、一般的にアドリアマイシン心筋症に目立つとされる心筋細胞の空胞変性や間質の線維化がほとんどみられない点では、典型的なアドリアマイシン心筋症とはいえないが、心筋炎などほかの疾患も除外されることから、アドリアマイシンによる影響がもっとも考えられると判断した。典型所見が乏しかった理由としては、急速な経過をたどったことが関与している可能性が考えられる。
3. アドリアマイシン心筋症について：本例ではアドリアマイシン投与量は累積 350mg/mm² である。成書では、心筋症の発症率は体表面積（mm²）当たりの総投与量 500mg 以上で約 30% とされ、本例における総投与量は比較的少ないが、450mg 以下で 4%、300mg 以下でも 1% の発症率があるとされる。総投与量（500～550mg 以上）のほかに、アドリアマイシン心筋症発症のリスクファクターとしては、縦隔への放射線照射、既存の心血管疾患や心筋症、高血圧、高齢、薬剤（cyclophosphamide, mytomyacin）などがあげられる。本例では心筋症の家族歴が疑われ、今回の病態の発症・経過に関連性している可能性がある。

臨床画像

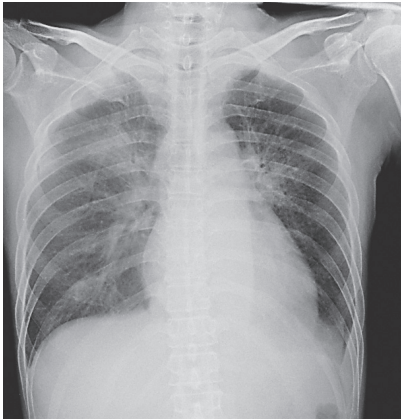


図1. 入院時胸部X線像。左胸水貯留，肺門部血管陰影増強，右上肺野浸潤影を認める。

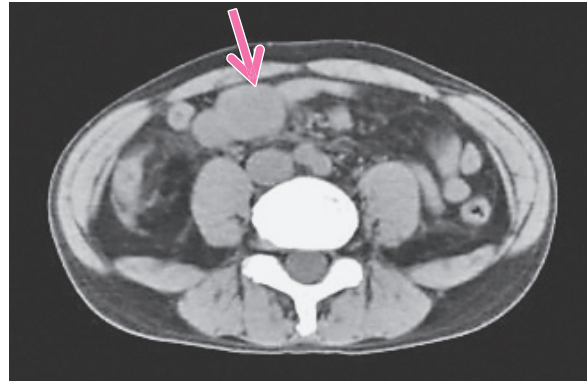


図2. 入院時骨盤単純CT。腸間膜リンパ節が25mm大までに多数腫大する（矢印）。

病理画像

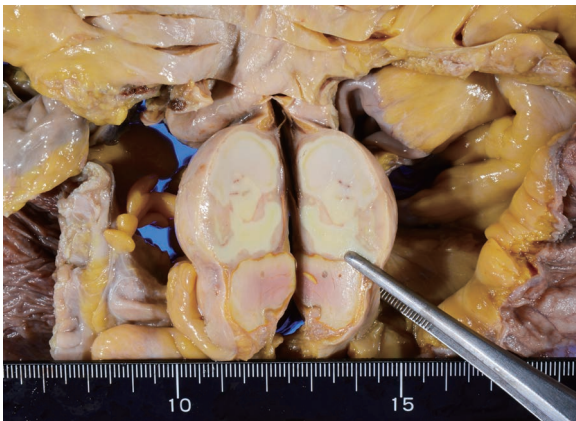


図3. 摘出肉眼標本(1)。腸間膜リンパ節。腫大リンパ節を複数認め、癒合、壊死を伴う。

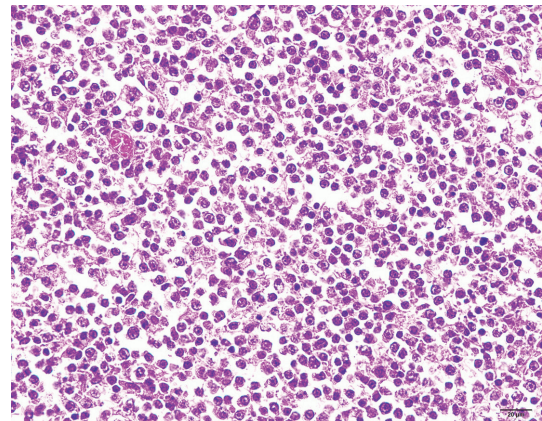


図4. 病理組織像(1)。腸間膜リンパ節 (HE染色)。びまん性大細胞性リンパ腫。中型～大型異型細胞が増殖する。

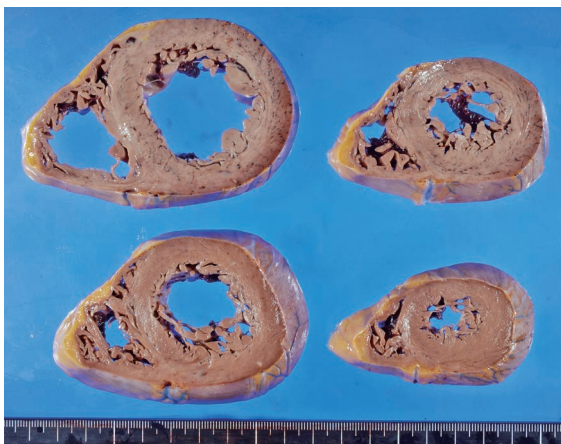


図5. 摘出肉眼標本(2)。心臓。左室、右室ともに軽度拡張する。

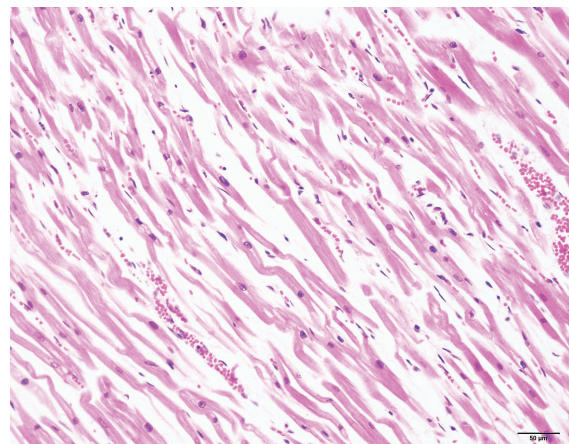


図6. 病理組織像(2)。心筋 (HE染色)。心筋線維は、びまん性に变性・菲薄化が目立つ。

症例 No.184 間質性肺炎に伴う肺高血圧症により循環動態が悪化し死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 9年前より間質性肺炎フォロー中の67歳・男性である。呼吸状態悪化のため入院し、1ヵ月後に完全房室ブロックを起こし死亡した。肺は大部分が蜂巣肺の状態であり、変化の比較的弱い部位ではusual interstitial pneumonia (UIP) パターンやfibrous-nonspecific interstitial pneumonia (fNSIP) パターンを示す間質性肺炎を認めた。肺高血圧症はgrade II～III相当の所見であり、心臓では右心房・右心室の拡張が目立っていた。直接死因に関しては、肺高血圧症による右心負荷や冠動脈狭窄・陳旧性の線維化巣による心筋へのダメージに関連した心機能悪化が原因と考える。

【症例】 67歳、男性。

主訴：息切れ、咳嗽。

家族歴：父は脳卒中、兄はペースメーカー留置。

既往歴：甲状腺機能亢進症、左尿管結石。

【臨床経過】

死亡9年前：労作時呼吸困難・咳嗽を自覚し、健診にて胸部異常陰影を指摘され他院を受診した。特発性間質性肺炎 (fNSIP) あるいは鳥関連慢性過敏性肺炎が疑われ、禁煙・外来フォローを開始した。

1年5ヵ月前：セカンドオピニオン目的で当院を受診した。画像所見やpigeon dropping extracts (PDE) 抗体が陽性であることから慢性過敏性肺炎が疑われたが、抗原回避は陰性であり、気管支肺泡洗浄にてリンパ球上昇が認められないことから特発性間質性肺炎と診断した。ビルフェニドン (抗線維化薬) を開始し、在宅酸素療法を導入した。その後、肺高血圧症・右心負荷を指摘された。

1ヵ月前：定期外来受診時に呼吸不全を認め、緊急入院となった (図1, 2)。

4日前：採血にてK: 6.0Eq/lとなった (ただし再検にてK: 4.4程度)。

3日前：呼吸や心不全の状態がさらに悪化した。

死亡前日：深夜より急激な血圧低下が起こり完全房室ブロックの状態となり、翌日未明に死亡した。

【検査希望事項】

直接死因、血圧低下につながるような心疾患の有無、肺の評価 (間質性肺炎、肺高血圧症)。

【剖検診断】

1. 間質性肺炎、肺高血圧症、肺うっ血。
2. 右心房・右心室の拡張。
3. 肝線維症。

【剖検所見】

A：間質性肺炎、肺高血圧症、肺うっ血 (左755/右690g)

1. 肉眼所見：肺表面は鮫肌状で、全体的に硬化する。剖面では小嚢胞の集簇がみられ、上葉や肺底部が目立つ (図3)。
2. 間質性肺炎：組織学的には細気管支の拡張が主体であり、気管支内腔では上皮が剥離し、その周囲では炎症性の線維化がみられる (図5)。肺の大部分は蜂巣肺の状態を呈するが、変化が比較的弱い部位においては、ほぼ一様で連続した線維化を示す部位 (f-NSIPパターン様) や比較的新しい線維化巣も少数散在する (UIPパターン様)。それに加え、細気管支周囲の線維化や、コレステリン裂隙や巨細胞を散見する。
3. 局所的な肺実質病変：残存する肺胞では局所的に比較的新しい肺実質病変がある。その部位では肺胞は萎縮し、肺胞管が拡張する。肺胞壁は二型肺胞上皮によって被覆され、肺胞壁に沿うように比較的新しい線維化がみられる。ごく一部に硝子膜様変化が疑われる。
4. 肺高血圧症：肺内の小動脈では内膜が線維性に増生し、血管内腔が狭小化する。Heath Edward grade2～3相当の所見である (図6)。

B. 右心房・右心室の拡張 (心545g)：右房、右室、左室は拡張し、とくに右室の拡張が目立つ (図4)。心剖面では後壁を主体に心筋内に5mmまで線維化巣が多く散在する。組織学的には右室心筋細胞の肥大がある。心筋では収縮帯壊死を散見するものの、新鮮な虚血性病変は明らかではない。左脚や左室頂部では部分的に線維化が疑われる。冠動脈では左前下行枝では90%程度、左回旋枝・右冠動脈ともに50%程度の狭窄がみられるが、閉塞部は明らかではない。

そのほかの関連所見：肺、肝、脾、腎にうっ血あり。脾臓 (165g) はややもろい。

C. 肝線維症 (肝1.315g)：肝表面はやや粗造となり、組織では架橋線維化を伴っている。線維化部では軽度のリンパ球浸潤がある。肝小葉では類洞内にうっ血があり、脂肪沈着は目立たない。

【病理所見まとめ】

1. 肺は大部分が蜂巣肺の状態となっており、部分的にUIPパターン、もしくはfNSIPパターンを疑う所見を認める。そのほか細気管支周囲の線維化やコレステリン裂隙・巨細胞がみられることから、慢性過敏性肺炎としても矛盾しない所見を示すが、疾患名に関しては臨床所見も合わせ総合的に判断する必要がある。線維化は両肺のほぼ全域に一様にみられ、小嚢胞構造は細気管支の拡張が主体であることより、UIP/IPF (idiopathic interstitial pneumonia) としてはやや非典型的な所見を示す。
2. 死亡直前の呼吸状態悪化に関しては、うっ血や肺胞内出血などの循環不全によるものを考える。局所的に増殖期のdiffuse alveolar damage (DAD) を疑う変化もみられるが変化は弱く、間質性肺炎の急性増悪と関連する強い変化はみられない。肺内の小動脈はHeath Edward grade2～3に相当する肺高血圧症の所見を示した。肺高血圧症により右心への負荷がかかり、右房・右室の拡張や肺・肝・脾・腎のうっ血がみられたものとする。
3. 心に関しては5mmまでの線維化巣が散在し、左前下行枝を主体に高度の冠動脈狭窄がみられた。ただし冠動脈の閉塞は明らかではなく、急性の心筋梗塞を示唆する所見は得られなかった。完全房室ブロックを引き起こすような目立った器質的変化はみられなかったものの、左脚や左室頂部に線維化が疑われることより、不整脈を起こしやすい素因を有していた可能性がある。
4. 直接死因に関しては、肺高血圧症による右心負荷や冠動脈狭窄・陳旧性の線維化巣による心筋へのダメージに関連した心機能悪化が原因と考える。

臨床画像

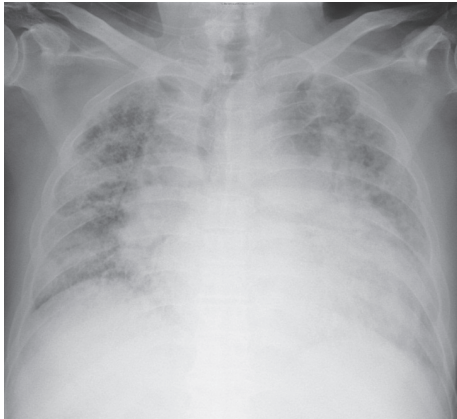


図1. 胸部単純X線像（死亡1ヵ月前，入院時）. 両側全肺野でびまん性の網状影とすりガラス影がみられる. 心拡大がある（CTR67%）.

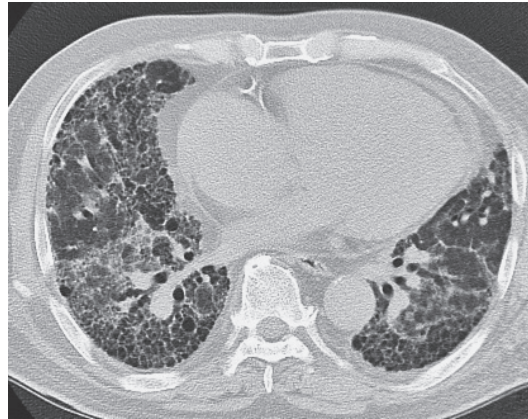


図2. 胸部単純CT（死亡1ヵ月前，入院時）. 両側肺野にすりガラス影，網状影を認める.

病理画像

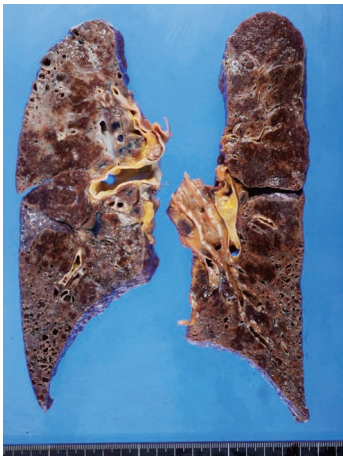


図3. 摘出肉眼標本（1）. 肺剖面. 肺の全域が硬化し，小嚢胞が集簇する.

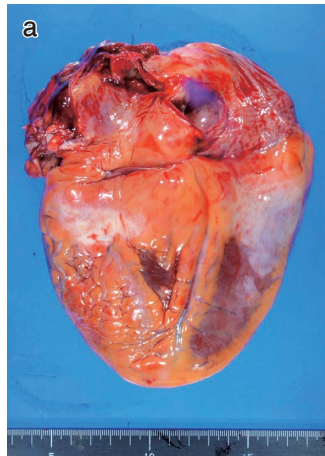


図4. 摘出肉眼標本（2）. 心後面（a），心剖面（b）. a：心全体は丸みを帯び，右心房が拡張する. b：右心室が拡張する（矢印）.

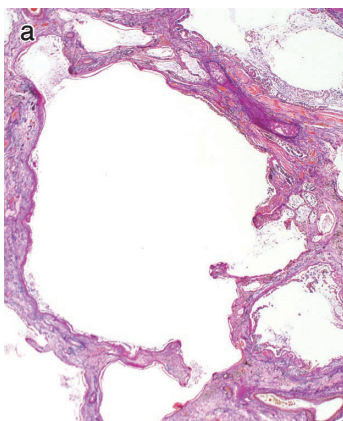
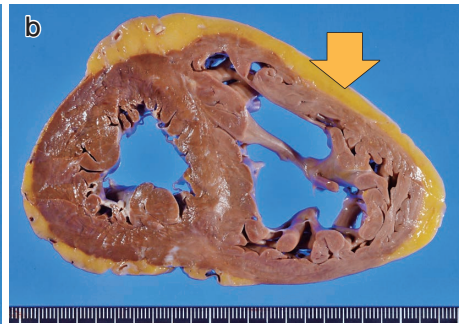


図5. 病理組織像（1）. 蜂巢肺（EVG染色）. a：肺泡構造が消失し，気管支が拡張する. b：気管支壁拡大. 拡張した気管支は平滑筋を有する細気管支である（矢印）.

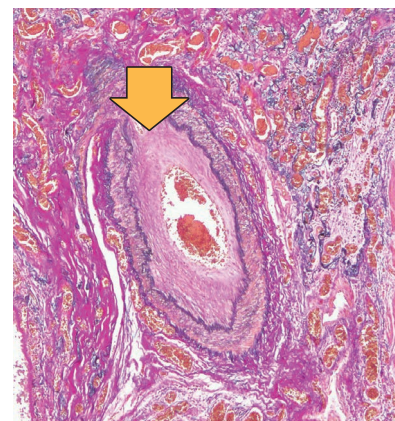
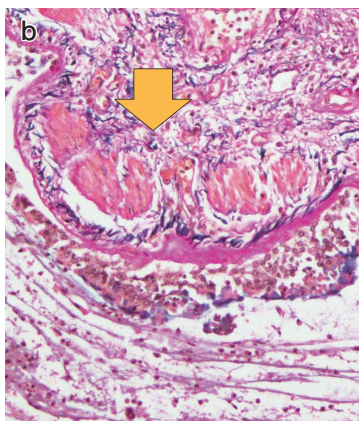


図6. 病理組織像（2）. 肺高血圧症（EVG染色）. 動脈では内膜が線維性に肥厚する（矢印）.

症例 No.185 特発性間質性肺炎の急性増悪を繰り返し全経過 4 年で死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】4年前に間質性肺炎（UIP）を発症し、急性増悪を4度繰り返し死亡した剖検例である。初回発症時にはステロイドパルス療法が奏効し、いったん回復した貴重な症例と考える。約2年後以降の急性増悪発症時には、ステロイドパルス療法が奏効せず、2度目以降の発症間隔も短くなっている。剖検では肺以外の臓器に死因となる病変はなかった。

【症例】65歳、男性。

主訴：発熱・呼吸困難。

家族歴：父は急性心筋梗塞、母は肺気腫、兄はくも膜下出血。

既往歴：虫垂炎（15歳）、十二指腸潰瘍（17歳）、甲状腺機能亢進症（30歳代）、右耳下腺切除（48歳）、大腿骨頭壊死（65歳）。

生活歴：喫煙は40～50本×40年（20～60歳）。

【臨床経過】

死亡4年前：発熱・呼吸困難を自覚した。間質性肺炎（UIP型）と診断し、診断から1年6ヵ月後に精査。

2年4ヵ月前：間質性肺炎増悪の疑いで緊急入院（図1a）。ステロイドパルス療法を施行、抗菌薬2剤投与。自宅退院となる。

7週間前：間質性肺炎の急性増悪（図1b）。ステロイドパルス療法2回目。抗線維化薬内服を開始する。右下肺野に陰影増強。

9日前：間質性肺炎の急性増悪（図1c）。ステロイドパルス療法3回目。右肺尖部を除き全体的に陰影増強。

5日前：病勢悪化する。SpO₂ 80% 台。ときおり呼吸困難や胸部絞扼感を認める（図1d）。

死亡日：HR、SpO₂の著明な低下と意識レベルの低下をきたし死亡した。全経過4年。

【検索希望事項】

間質性肺炎の原因、死亡直前に認めた急激な病勢悪化の原因（急性増悪ほか、感染などの有無）、直接死因。

【剖検診断】

- びまん性肺胞傷害（滲出期～器質化期）、間質性肺炎（UIP）、肺気腫。
- 心肥大。

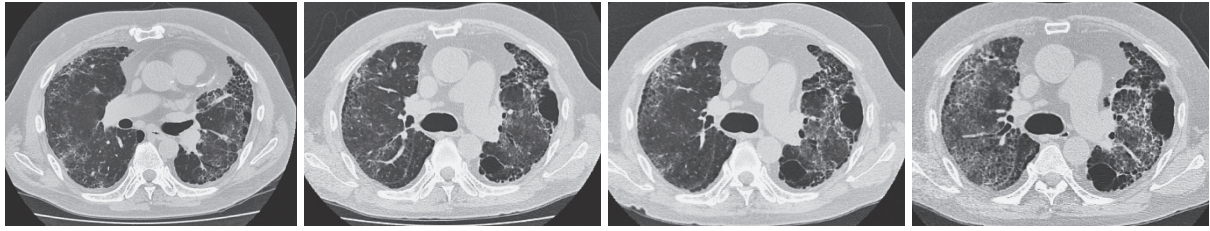
【剖検所見】

- びまん性肺胞傷害（滲出期～器質化期）、間質性肺炎（UIP）、肺気腫：右 1,120g/左 725g。
肉眼的に、両肺とも剖面にて広い範囲に暗赤色～淡褐色調で含気の低下する局面を認め、下葉優位・胸膜直下優位に線維化を伴った気腔の拡張がみられる。両側肺尖部には気腫性変化がある（図2a, b）。
病理組織学的にはUIP patternの間質性肺炎の像を認め、これに生前繰り返した間質性肺炎急性増悪に対応する時相の異なるびまん性肺胞傷害（DAD）の多彩な像が広範に認められる（図2b：A, B, C, D）。全体的に炎症細胞浸潤はごく軽度（好中球浸潤はほとんど認められない）。肉芽腫はない。
- 心肥大（585g）、冠状動脈粥状硬化症
重量増加がある。心筋の剖面はうっ血調で、心室壁厚は左室15mm、右室4mmであり、両室とも拡張がある。心室壁には、心筋細胞の走行異常を伴った斑状～網状の線維化が軽度みられる（図3）。冠状動脈に粥状硬化がある。狭窄率はおのおの、前下行枝90%（1箇所のみ）/25～40%、回旋枝50～75%、右冠状動脈20%。
- そのほかの所見
 - 肝臓（1,390g）：大滴性～小滴性の脂肪沈着があり、軽度の小葉中心性うっ血がある（図4）。
 - 脾臓（65g）：少量のヘモジデリン沈着があり、一部にうっ血があり、脾炎はない。
 - 腎臓（右155g/左180g）：糸球体に著変を認めない。筋性動脈に内膜肥厚がある。

【病理所見まとめ】

- UIPにDADが合併しており、その組織学的評価がむずかしい。
- 肺に認められる多彩なDAD像は、生前繰り返した間質性肺炎急性増悪に対応する所見と考える。
- DADの病変としては、発症1週程度および発症数週程度にみられる像が混在している。臨床的な急性増悪とDADの時相との正確な対比はむずかしいが、硝子膜の目立つ局面は死亡5日前および死亡9日前のエピソード、硝子膜を欠いた器質化・線維化からなる局面は死亡7週前のエピソードに対応している可能性を考える。
- 死亡2年4ヵ月前にも呼吸状態の急激な悪化があったが、この際に形成された病変が残存しているとすれば、密な膠原線維の増生からなる陳旧化した病変であると予想される。剖検時には前述のごとく、UIPと考えられる線維化病変がみられるが、死亡2年4ヵ月前に形成された陳旧性病変との鑑別は困難である。
- 心臓にはUIP進行により負荷が加わっていたが、死因に結びつく所見はない。
- 肺以外の臓器に致死性の変化は認められず、直接死因は、UIP進行および急性増悪による呼吸不全を考える。感染症を示唆する所見はみられなかった。

臨床画像



死亡2年4ヵ月前 死亡7週間前 死亡9日前 死亡5日前
 図1. 胸部CT. すりガラス影・網状影が経時的に拡大している. 胸水はない. 胸膜外の脂肪増生がある.

病理画像

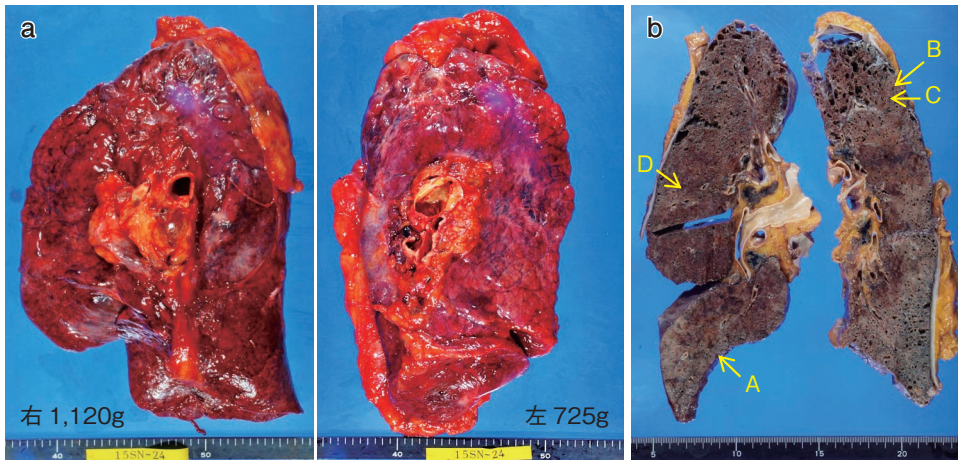


図2. 摘出肉眼標本 (1). 肺. a: 摘出直後, 固定前, b: ホルマリン固定後, 断面. 右上葉背側寄り, 左肺尖部と下葉背側寄りに胸膜外脂肪付着がある.

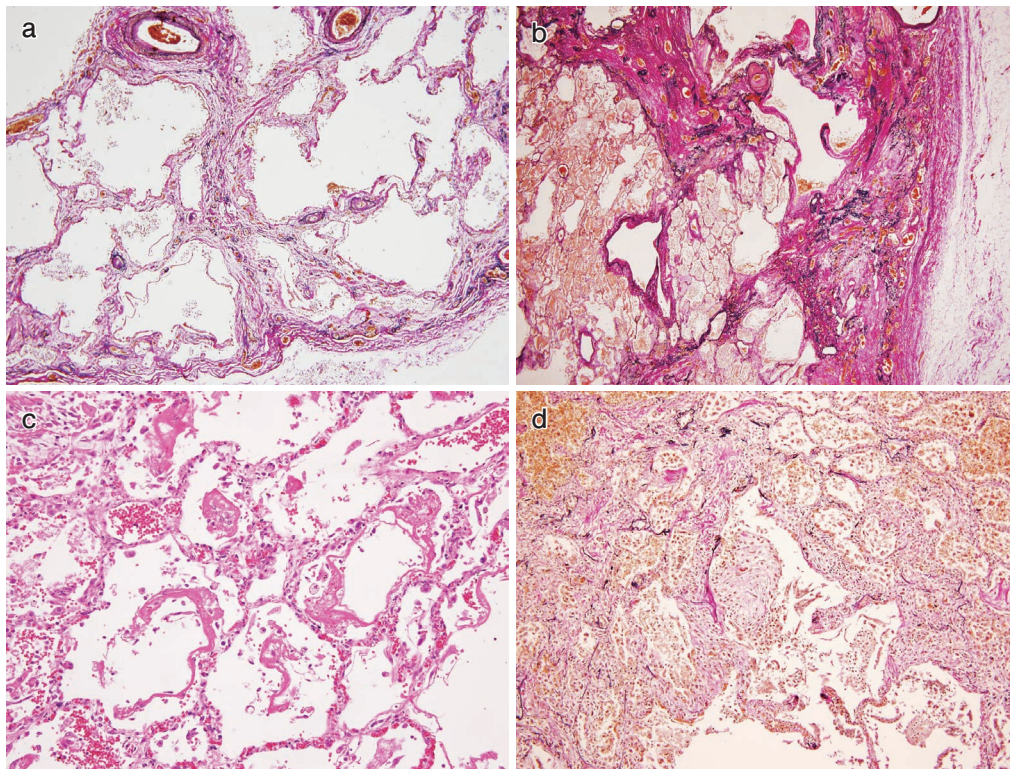


図2. 病理組織像 (1). 間質性肺炎 (UIP) と多彩な DAD 像. a: 蜂巢肺 (EVG 染色). 肺底部の胸膜直下に不規則に拡張した気腔が形成されている. b: 間質性肺炎 UIP (EVG 染色). 胸膜直下に線維化を伴う気腔の拡張像が不均一に分布し, 一部に平滑筋の増生を認める. c: DAD 浸出期 (HE 染色). 硝子膜の形成が目立つ局面が散見される. d: DAD 器質化期 (EVG 染色). 硝子膜を欠いた器質化・線維化を認める.

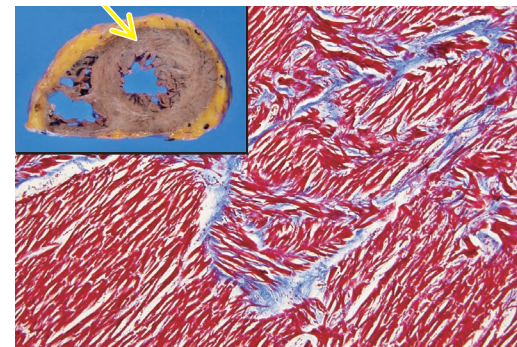


図3. 摘出肉眼標本 (2). ホルマリン固定後心割面 (左上囲み), 病理組織像 (2). 心室壁 (Masson-T 染色). 梗塞や壊死はない.

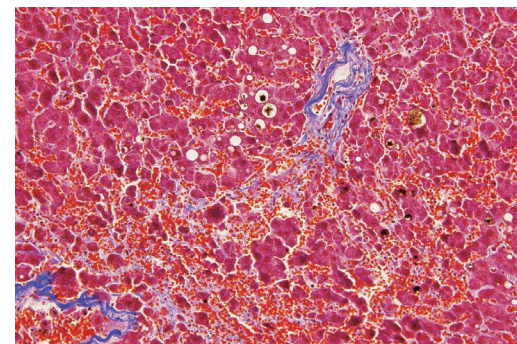


図4. 病理組織像 (3). 肝臓 (Masson-T 染色). 死後変化による変化. うっ血と肝細胞の脱落.

症例 No.186 膠芽腫放射線治療後の経過中に脳梗塞、間質性肺炎の急性増悪により死亡した症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】 脳腫瘍を指摘され来院した高齢女性である。生検から膠芽腫と診断され、放射線単独療法を施行されるが、その経過中に脳梗塞および間質性肺炎の急性増悪をきたす経過をたどった。間質性肺炎に対しステロイドパルス療法は奏功しなかった。剖検では、膠芽腫の放射線療法による組織学的治療効果判定と、間質性肺炎の組織学的診断および組織型の確定が望まれた。膠芽腫が凝固壊死巣に陥る領域と腫瘍細胞の変性があり、放射線治療に一定の効果がみられた。間質性肺炎については、組織学的には通常型間質性肺炎としては分布が均一であるうえに、びまん性肺胞傷害に伴う器質化による線維化が加わっていたため、組織型の確定は困難であった。

【症例】 91歳、女性。

主 訴：脳腫瘍の精査目的。

家族歴：兄弟全員が結核で死亡（詳細不明）。

既往歴：結核胸郭形成術（27, 28歳ころ）、誤嚥性肺炎。

生活歴：喫煙歴はなく、ウイルス感染なし、職業は無職。

【臨床経過】

死亡5ヵ月前：右前頭葉脳腫瘍の精査にて膠芽腫と診断、放射線（40Gy）単独療法（図1a, b）。胸部X線で間質性肺炎は指摘されなかった（図2a）。

2.5ヵ月前：意識障害・左片麻痺が出現し、抗てんかん薬（イーケプラ1,000mg \times 2）、抗血小板薬（バイアスピリン100mg \times 1）内服。誤嚥性肺炎疑いにてABPC/SBT6g/日を開始した。

2ヵ月前：胸部X線で両側肺野に間質性肺炎像があり（図2b）、薬剤性間質性肺炎の疑い（被疑薬イーケプラ）。第1回テロイドパルス療法を施行（mPSL500mg/日 \times 3日）。

1ヵ月前：胸部X線にて両側間質影の増強があり、第2回ステロイドパルス療法を施行（mPSL500mg/日 \times 3日）。気管切開、徐々に呼吸状態低下、尿量低下。

1週間前：胸部X線で両側肺野に間質影の増強あり（図2c）。

死亡日：血圧低下、無尿、酸素飽和度が低下し、死亡した。

【検索希望事項】

右前頭葉膠芽腫に対する放射線治療後の状態、間質性肺炎の組織型、そのほかの肺疾患。

【剖検診断】

1. 右前頭葉膠芽腫術後、放射線治療後、術後脳梗塞。
2. びまん性肺胞傷害（滲出期～器質化期）、間質性肺炎。
3. 慢性肺アスペルギルス症（肺アスペルギローマ）。

【剖検所見】

1. 右前頭葉膠芽腫術後、放射線治療後、術後脳梗塞：脳（1,290g）、下垂体（0.62g）

〔既往検体〕生検時：glioblastoma。多型性を示す腫瘍細胞がびまん性・密に増殖する（図3a）。核分裂像は（4個/10HPF）程度。小壊死巣周囲に腫瘍細胞の柵状配列・微小血管の増殖がある。免疫染色：GFAP（+）、IDH1（-）、MGMT（+）、olig2（+）、Ki67陽性率12.9%（157/1218）。

剖検時に認めた膠芽腫（65 \times 45 \times 40mm）〔図3〕。腫瘍細胞が充実性に増殖するが、既往生検標本にみられた腫瘍細胞と比較すると多型性が目立たない（図3b）。免疫染色ではGFAP、MGMT、olig2の発現が弱く、Ki67陽性率9.2%（96/1,045）。軟膜浸潤あり。腫瘍は右尾状核、脳梁膝部にまで広がる。放射線治療により変性した腫瘍細胞が腫瘍の中心部に目立つ。変性を伴わない腫瘍細胞が壊死巣外側を取り囲み、腫瘍の再増殖が示唆される。viableな腫瘍成分とnon-viableな腫瘍成分の割合はおおよそ3:2である。右脳の皮質領域を含む前頭前野に梗塞巣がある（25 \times 20mm大）〔図4上〕。脳表を走行する右中大脳動脈（MCA）の末梢枝に血栓形成があり（図4下）、MCA起始部には動脈硬化がみられる。脳表皮質の菲薄化と脳実質細胞の脱落がある。

2. びまん性肺胞傷害（DAD）〔滲出期～器質化期〕、間質性肺炎

肺（右505/左750g）、胸水は黄色透明（右700/左600ml）。両肺とも重量増加する。肺実質の大半が灰白色調で、左肺上葉と両下葉肺底部の一部は淡暗赤色調を呈する（図5a）。胸膜直下に蜂窩肺が目立つ（図5b）。暗赤色調を呈する部分では、滲出期～器質化期のDADの所見を認める（図5c）。

3. 慢性肺アスペルギルス症（肺アスペルギローマ）

右肺中葉の壁側胸膜寄りに形成された空洞径1.5cm大に、アスペルギルス塊と膿瘍を認める。周囲肺組織への浸潤はない（図6）。

【病理所見まとめ】

1. 剖検時の膠芽腫には、中心部の腫瘍細胞壊死と、その周辺に腫瘍細胞の変性がみられたことから、放射線治療には一定の効果があったと考えられる。死亡2.5ヵ月前に発症した左片麻痺は、右脳前頭前野の梗塞に起因する。膠芽腫の広がりから右MCA領域に放射線照射が及んでいた可能性があった。脳梗塞発症機序には、放射線治療による血管障害も含め、臨床上みられた脱水など、複数の因子が関与した可能性を考える。
2. 肺については、死亡前1週間に胸部X線で認めた増悪所見は、組織学的に滲出期のDAD像に反映されていると考える。DADは、抗痙攣薬が契機になった可能性は考えられる。本例においては、蜂窩肺の形成があるものの、肺容量は保たれている点、線維化が全肺に及ぶ点からは、usual interstitial pneumonia（UIP）としては非典型的である。DADの器質化による滲出と、線維化病変が混在した像がみられたため、間質性肺炎の組織型の確定にはいたらなかった。間質性肺炎以外には限局した肺アスペルギローマを認めたが、誤嚥性肺炎などの所見は同定できなかった。

臨床画像

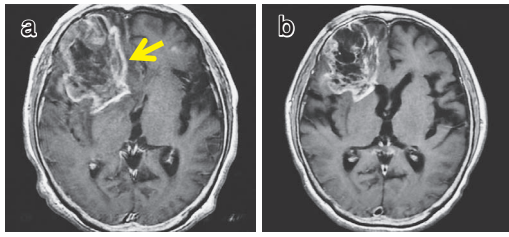


図1. 頭部CT. 膠芽腫の広がり：放射線治療前後. a: 治療前. 右前頭葉に造影で ring enhancement を伴う腫瘍性病変 (65×54×48 mm) [矢印]. b: 治療後. 腫瘍はわずかに縮小がみられる (62×44×50mm).

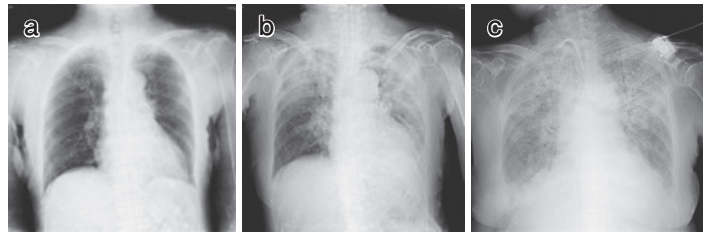


図2. 胸部X線像. 肺病変の広がりと経時的変化. a: 死亡前5ヵ月. 脳腫瘍生検時, 間質性肺炎は指摘されなかった. b: 死亡前2ヵ月. 両肺上葉優位に地図状のすりガラス影, 網状影, 浸潤影がみられ, 間質性肺炎と考えられた. c: 死亡前1週間. 気管切開後, 両側肺内の浸潤陰影の拡大を認めた.

病理画像

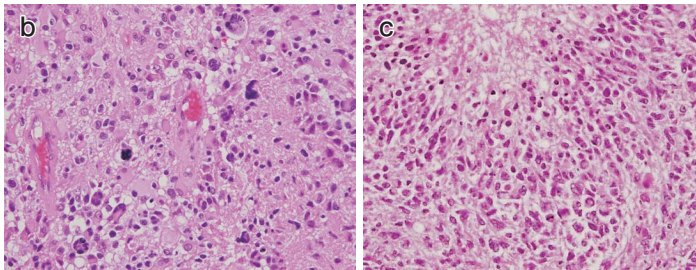
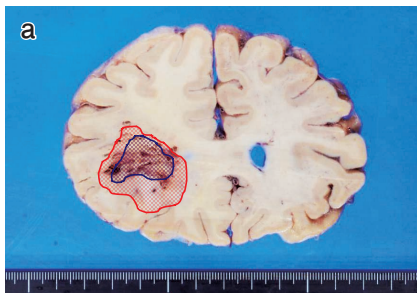


図3. 摘出肉眼標本 (1). 右前頭葉膠芽腫. a: 腫瘍の広がり (赤網がけ) と変性・壊死に陥った領域 (青網がけ). 病理組織像 (1) [HE 染色]. 生検時と比べて (b), 剖検時の腫瘍細胞には多型性に乏しい印象 (c).

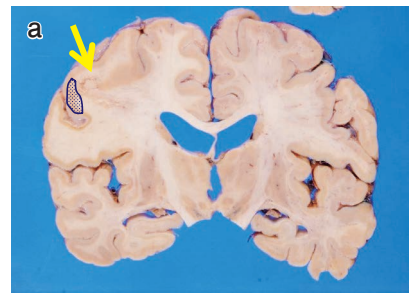


図4. 摘出肉眼標本 (2). 右前頭前野の梗塞巣. a: 右脳に認めた梗塞巣 (青網がけ). 周囲灰白質の菲薄化があり, 放射線治療の照射野にあったと推測される. 病理組織像 (2) [b: HE 染色]. 血栓が形成された右中大脳動脈壁には硝子化がみられ (矢印), 放射線治療を反映する

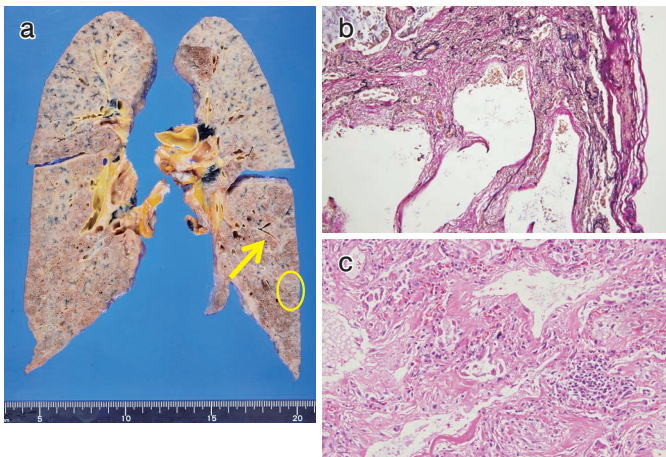


図5. 摘出肉眼標本 (3). 肺門部剖面 (a: 固定後), 病理組織像 (3) [b: EVG 染色, c: HE 染色]. a: 肺容量は保たれており, 壁側胸膜直下や肺底部に蜂窩肺を疑う (矢印, 丸囲み). 線維化は全肺野に及ぶ. b: 胸膜直下に蜂窩肺がみられる. c: 硝子膜の出現に加えて肺胞の崩壊・線維増生がみられる.

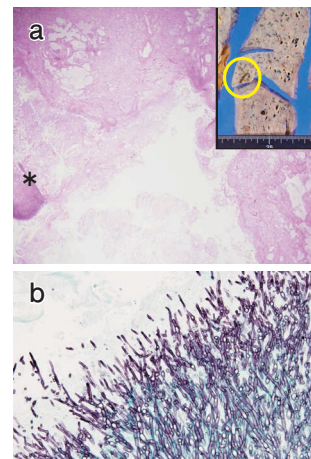


図6. 病理組織像 (4). 右肺中葉壁側胸膜領域. a: アスペルギルス菌塊 (*) を含む膿瘍 (HE 染色) [右上囲み], b: Y 字状に分岐する有隔菌糸 (Grocott 染色).

症例 No.187 原発不明の後腹膜腫瘍の経過中に皮膚筋炎を発症し死亡した症例

剖検依頼科：老年病内科

【概要】 死亡4年前に鼠径リンパ節腫大で原発不明の後腹膜腫瘍が発見され、経過中に皮膚筋炎を発症した80歳・男性の1例である。剖検時、後腹膜腫瘍を主体として、神経内分泌癌が広範な腹腔内浸潤、多発リンパ節転移、横隔膜・心外膜播種を示していた。腫瘍量は右腎臓周囲～横隔膜右下面にもっとも多かったが、腎臓、副腎、肝臓、結腸、膵臓、前立腺に明らかな原発部位を指摘できなかった。また、免疫組織化学的にも検索をしたが、原発臓器の特定にはいたらなかった。死亡約8ヶ月前に皮膚筋炎と診断され、剖検時に前胸部および右大腿に炎症所見や線維化が認められた。臨床経過と併せ、多発性筋炎/皮膚筋炎として矛盾せず、肺病変も多発筋炎/皮膚筋炎に伴う間質性肺炎 [nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) + organizing pneumonia (OP) pattern] と考えて矛盾しない所見であった。

【症例】 80歳、男性。

主訴：全身倦怠感、両側下腿浮腫。

入院時身体所見：意識レベルJCS II-20、血圧143/85mmHg、体温36.8℃、脈拍90bp、SpO₂ 95% (室内気)、頭頸部の皮膚発赤あり、四肢全体の皮膚の痂皮化、黒色素沈着があり、頸部、鎖骨部リンパ節腫大がある、下腹部主体に下腿腫瘍塊を触知し、両膝に手術痕がある。

既往歴：27歳時、扁桃摘出術、急性腎炎、45歳時、2型糖尿病、61歳時、左耳突発性難聴、67歳、全身多形疹にて当院皮膚科入院、以後結節性疹がある。75歳、両側変形性膝関節症にて全人工膝関節置換術後、79歳時、皮膚筋炎、大腸菌敗血症 (右膝人工関節感染、右膝関節鏡下滑膜切除術後)。

【臨床経過】

死亡4年前：両側鼠径リンパ節腫大を自覚した。

2年3ヶ月前：当院初診。腹部CTで右鼠径リンパ節腫大があり (図1)、生検でneuroendocrine carcinomaの診断であった。原発巣は不明であった。

9ヶ月前：下肢近位筋力低下、頬部、前胸部、腰部側面などに紅斑が出現した。

8ヶ月前：入院のうえ、皮膚筋炎の診断でステロイドパルス療法を施行した。

7ヶ月前：発熱があり、血培から大腸菌を検出した。サンドスタチン、CDDP + VP-16療法を施行したが、発熱性好中球減少症を発症し、化学療法を中止した。

5ヶ月前：間質性肺炎を発症 (図2)、mPSLパルス療法を施行した。

79日前：右膝関節腫瘍に対し関節鏡下滑膜切除術を施行した。

死亡2ヶ月前ころより全身浮腫が増悪傾向で、呼吸状態の悪化がみられ死亡した。

【検索希望事項】

癌の広がり、原発巣の推定、生前の鼠径リンパ節生検との病理学的な異同、皮膚筋炎、間質性肺炎の状態の評価、菌血症と右膝人工関節感染の状態の評価。

【剖検診断】

1. 後腹膜神経内分泌癌。
2. 多発性筋炎/皮膚筋炎。

【剖検所見】

A. 後腹膜腫瘍 (腹腔内浸潤、多発リンパ節転移、横隔膜・心外膜播種)

右腎および右尿管周囲～骨盤腔にかけて連続する白色充実性の腫瘍性病変が認められ、両側尿管を巻き込みつつ、右腎門部へ浸潤する。腫瘍全体の広がりはおおよそ17×17cm大 (図3)、腫瘍は腹部大動脈、椎体に接し、肝周囲脂肪織および肝表面は直接浸潤をし、横隔膜上下面、肝下面、心外膜では播種結節を形成する。両側鎖骨下、両側腋窩、縦隔、傍大動脈、両側鼠径リンパ節に転移あり。腫大した縦隔リンパ節は左横隔神経を巻き込み、左横隔膜の挙上による左肺の無気肺をきたす (横隔膜位：左第3肋間/右第6肋間)。組織学的に腫瘍細胞は小型～中型で細胞質に乏しく、ゆるい細胞接着性を示す。充実性、一部胞巣状に増殖し、ところどころで壊死巣を形成する (図4)。免疫組織化学的にはchromogranin A (+)、synaptophysin (+)、CD56 (+)、CAM5.2 (+)、CKAE1/3 (+)、CK7 (-)、CK20 (+)、CK5/6 (-)、EMA (+)、CA19-9 (-)、WT1 (-)、CD10 (-)、PSA (-)、S-100 (-)、desmin (-)、vimentin (-)、PLAP (-)、p63 (-)、TTF-1 (-)、Ki-67陽性率：40～50%であり、既往の左鼠径リンパ節の腫瘍と同様、神経内分泌癌の所見 (図5) である。

B. 多発筋炎/皮膚筋炎

1. 間質性肺炎 (左550/右655g)。左胸腔は横隔膜の挙上により狭小化し、左肺は無気肺の状態である。両肺ともに黄色透明な胸水貯留がある (左650/右450ml)。肺断面では両側下葉背側胸膜下に線維化があり、部分的に表面の粘着性が増す。両側下葉主体に広く腔内器質化とヘモジデリン沈着あり。器質化肺炎 (OP) ないしfibrotic NSIPを考える (図6)。右上葉では比較的均一な胞隔の肥厚、軽度～中等度の胞隔炎がある。cellular NSIP + OP patternに相当。一部の肺胞壁に硝子膜形成があり、肺胞腔の拡大を伴う。
2. 皮膚所見：前胸部に紅斑あり。組織学的に表皮の菲薄化、全層性の著明な浮腫、膠原線維の断裂が目立つ。真皮乳頭側には軽度のリンパ球浸潤がある。
3. 右腸腰筋：一部に筋束単位の線維化および筋線維の萎縮がある。
4. 右膝関節：軽度リンパ球浸潤がみられ、滑膜炎の所見である。右膝関節培養検査で *Staphylococcus sp.* (*aureus* 以外)、Gram-negative rod (ブドウ糖非発酵菌) が検出された。心腔内血液培養でも *Staphylococcus sp.* (*aureus* 以外) が検出された。

【病理所見まとめ】

1. 剖検時、後腹膜腫瘍を主体として、広範な腹腔内浸潤、多発リンパ節転移、横隔膜・心外膜播種が確認された。形態学的、免疫組織学的に生前の鼠径リンパ節生検で認められた神経内分泌癌と同一の腫瘍である。腫瘍の分布から右腎臓周囲～右鼠径部の範囲内に原発巣があると推定されるが、明らかな原発部位は指摘されず、免疫組織化学的にも原発臓器の特定にはいたらない。
2. 死亡約8ヶ月前に皮膚筋炎と診断され、剖検時に前胸部および右大腿に炎症所見や線維化が認められた。臨床経過と併せ、多発性筋炎/皮膚筋炎として矛盾しない。肺病変は多発筋炎/皮膚筋炎に伴う間質性肺炎 (NSIP + OP pattern) と考えられ、軽度なびまん性肺胞傷害 (DAD) を伴っていた。直接死因は間質性肺炎の急性増悪と考えられる。
3. 右膝関節には滑膜炎の所見があり、Gram-negative rod, *Staphylococcus sp.* が検出された。心腔内血液培養でも *Staphylococcus sp.* が検出され、右膝の滑膜炎から菌血症に移行したものと考えられる。

臨床画像

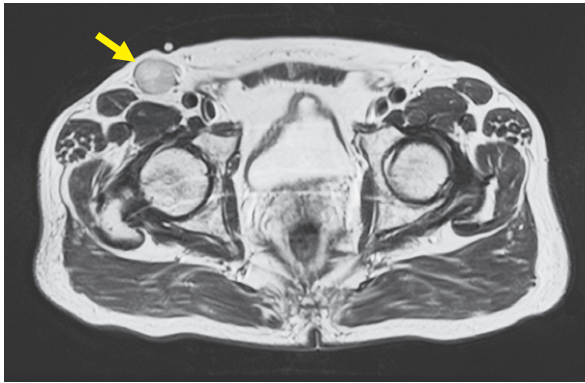


図1. 入院時腹部造影CT. 右鼠径リンパ節に腫脹が認められる(矢印).

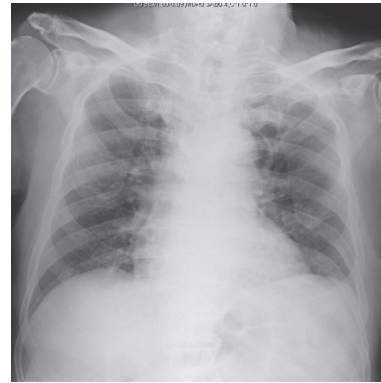


図2. 死亡約5ヵ月前胸部X線像(仰臥位). 両側上～中肺野を主体にすりガラス陰影浸潤影が認められる.

病理画像

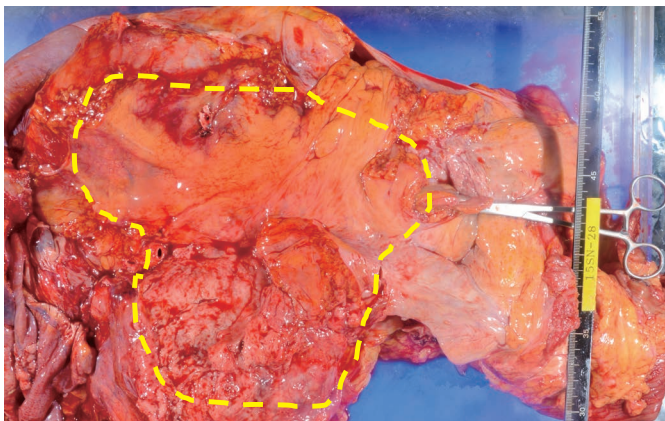


図3. 摘出肉眼標本(1). 剖検時の後腹膜に広がる腫瘍. 腎・尿管周囲(とくに右側)～骨盤腔にかけて連続する充実性の腫瘍性病変が認められる. 病変の広がりは約17×17cm大(点線).

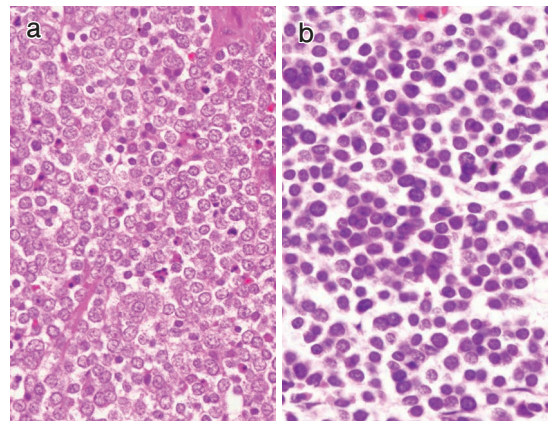


図4. 病理組織像(1). 後腹膜腫瘍(HE染色, a: 生検時, b: 剖検時). 腫瘍細胞は小型～中型で細胞質に乏しく, ゆるい細胞接着性で充実性, 一部胞巣状に増殖する.

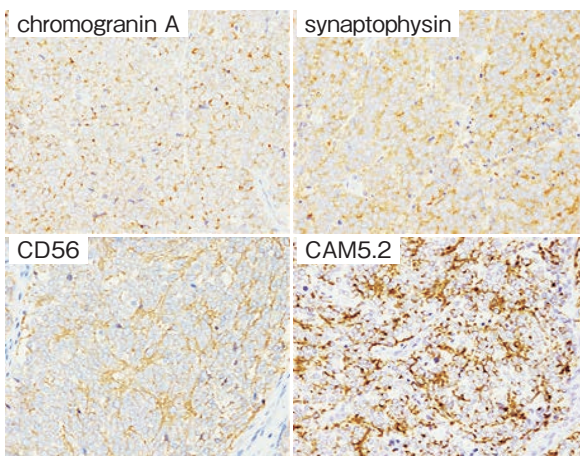


図5. 病理組織像(2). 後腹膜腫瘍の免疫組織化学像. 腫瘍細胞は chromogranin A (+), synaptophysin (+), CD56 (+), CAM5.2 (+) で神経内分泌癌の所見である.

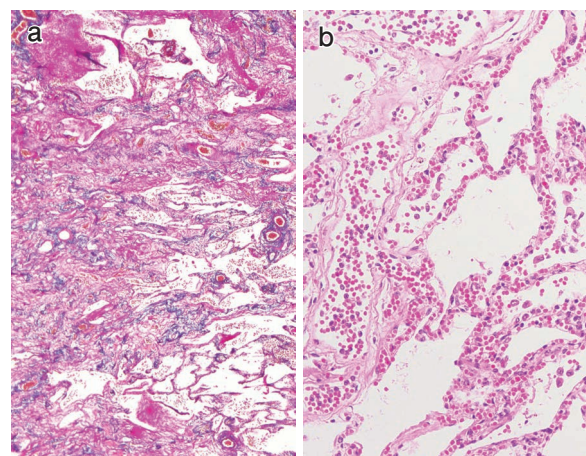


図6. 病理組織像(3). 肺. 両側下葉主体に広く腔内器質化が認められる. 器質化肺炎(OP)ないし fibrotic NSIPの所見(a: 右下葉, EVG染色). 上中葉には比較的均一な胞隔の肥厚, 隔炎の所見である(b: 右上葉, HE染色).

症例 No.188 関節リウマチに伴う、治療抵抗性間質性肺炎の症例

剖検依頼科：膠原病・リウマチ内科

【概要】 死亡6年前に発症の間質性肺炎進行型の関節リウマチで治療されたが、高容量のステロイドや数種類の免疫抑制剤に対して、治療抵抗性間質性肺炎の急性増悪により死亡した59歳・男性である。両側肺にびまん性の硬化と著明な蜂窩肺、左肺優位に新旧のびまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）の混在がみられた。呼吸困難が悪化した死亡4ヶ月前からの経過と組織学的所見がおおむね合致することから、間質性肺炎に伴う呼吸不全と低酸素血症の進行により死亡したと考える。

【症例】 50歳代、男性。

主 訴：労作時呼吸困難。

入院目的：間質性肺炎急性増悪に対するステロイド治療目的。

家族歴：母は間質性肺炎。

既往歴：特記すべきことはない。

生活歴：喫煙歴は20本/日×35年（54歳以降禁煙）、飲酒歴はなし、アレルギー歴は魚肉ソーセージ、ペット。

内服薬：プレドニゾロン錠5mg6T2×、ダイフェン配合錠0.5T1×、レバミピド錠100mg 1T1×、ハリゾンシロップ100mg/ml 4m/4×、ボナロン 35mg 1T/1週。

【臨床経過】

死亡6年前：抗CCP抗体強陽性、RF高値より関節リウマチと診断されたが、自覚症状なく経過した。胸部X線で異常陰影を指摘される。

4ヶ月前：労作時呼吸困難の増悪を認め、関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪の診断で、azathioprine（イムラン：AZA）50mg/日を追加したが画像所見、労作時呼吸困難とも増悪した。AZAを中止し、プレドニゾロン（PSL）75mg/日（1mg/kg）に増量し、シクロホスファミドパルス（IVCY）を導入した。労作時呼吸困難、画像所見、呼吸機能検査は部分的に軽快しPSLを漸減した。

1ヶ月前：呼吸困難が再び増悪した。蜂窩肺の悪化、嚢胞の拡大、KL-6、SP-D上昇、酸素需要の増加を認めた。予後を説明したところ、本人、家族はなるべく自宅で過ごすことを希望した。

1週間前：IVCY施行目的に入院（図1、2）。追加でステロイドパルス療法を施行し、退院した。

死亡前日：酸素化悪化したことから、当院へ救急搬送となった。呼吸不全のために死亡した。

【検索希望事項】

間質性肺炎の病理組織型について、最終入院時の感染重複の有無について。

【剖検診断】

1. DAD（器質化期＞滲出期）。
2. 通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia：UIP）。
3. 関節リウマチ（免疫抑制剤／ステロイド治療後）。

【剖検所見】

1. DAD（器質化期＞滲出期）〔図3、7〕
両肺ともに肺胞壁に沿った線維化を認め、拡張した肺胞道の周囲に古い線維化を伴う。ほとんどが器質化期DADに相当する。一部に硝子膜の形成が散見され、滲出期の変化も混在する。新旧のDADの所見を認める。感染を示唆する所見はみられない。
2. UIP型間質性肺炎（図4～6）
両側下葉優位に胸膜直下を主として蜂窩肺がある。蜂窩肺を認める部分には、肺胞の虚脱および線維化、肺胞構造の消失がある。線維瘢痕巣と周囲の腔内に線維芽細胞巣が散在する。正常肺胞構造はごくわずかに残存する程度で、予備能がほとんどない状態である。
3. 関節リウマチ（免疫抑制剤／ステロイド治療後）〔図8〕
滑膜炎・血管炎等の活動性の炎症は認められない。

【病理所見まとめ】

1. 間質性肺炎の病型としては、UIP型の間質性肺炎を背景に新旧のDADを伴う像である。関節リウマチに伴う間質性肺炎で特徴的な所見として、①気道周囲のリンパ濾胞増生、②胸膜炎、③閉塞性細気管支炎などがあげられるが、それらの所見は解剖時では指摘できなかった。ステロイドおよび免疫抑制剤による治療と、関節リウマチの制御が奏功したため、上記の特徴的な炎症所見が消失したためと考えられる。過敏性肺臓炎の所見は明らかでない。
2. 肺胞腔内の硝子膜の形成は、滲出期DADの所見であり、死亡直前の呼吸困難、急性増悪を反映すると考える。肺胞腔内に充満する線維化像は、全肺葉に及ぶ点、肺胞構造の破壊が弱い点、拡張した肺胞道周囲の線維化の所見から、器質化期DADの所見である。この器質化期DADは、死亡4ヶ月前の間質性肺炎増悪時の影響を反映するものと考えられる。剖検時、感染に伴う肺炎の所見は明らかでなかった。

臨床画像



図1. 入院時胸部X線像. 両側下葉優位にすりガラス陰影の増悪を認める.

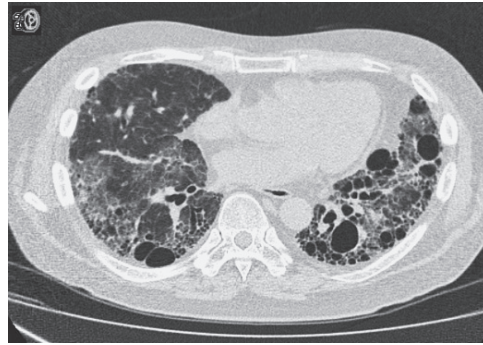


図2. 入院時胸部CT. すりガラス陰影と蜂窩肺の形成がある.

病理画像

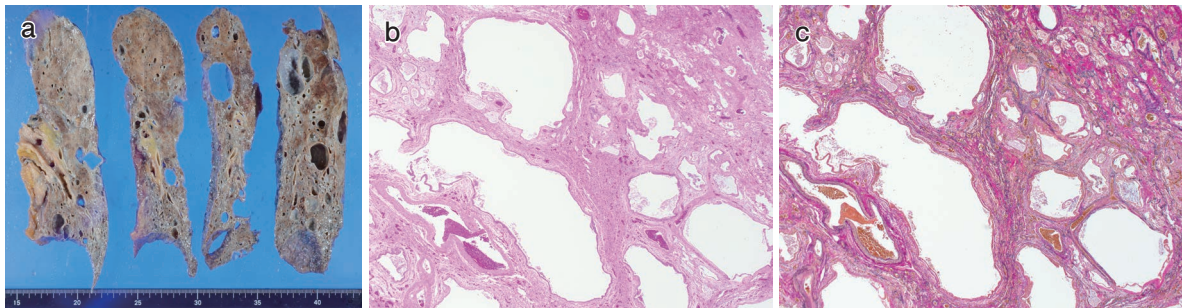


図3. 摘出肉眼標本 (1). UIP型間質性肺炎. a: 左肺剖面 (固定後), 病理組織像 (1) [b: HE染色, c: EVG染色]. a: 下葉優位の胸膜直下を主として蜂窩肺がある. b, c: 肺胞の虚脱および線維化, 肺胞構造の消失を伴う.

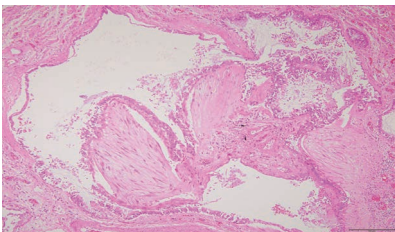


図4. 病理組織像 (2). 左肺ポリープ状線維化 (HE染色). DAD (滲出期).

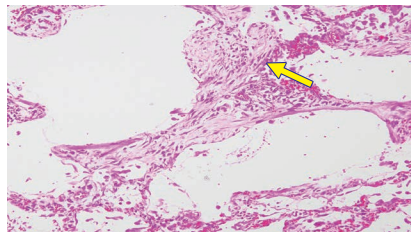


図5. 病理組織像 (3). 左肺線維芽細胞巣 (HE染色). 関節リウマチ所見 (矢印).

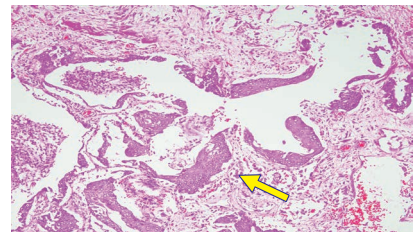


図6. 病理組織像 (4). 気道上皮扁平上皮化生 (矢印) [HE染色].

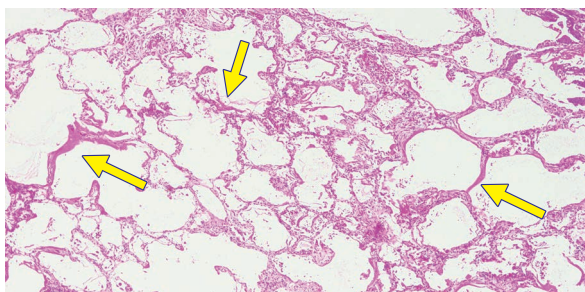


図7. 病理組織像 (5). 左肺硝子膜 (矢印) [HE染色].

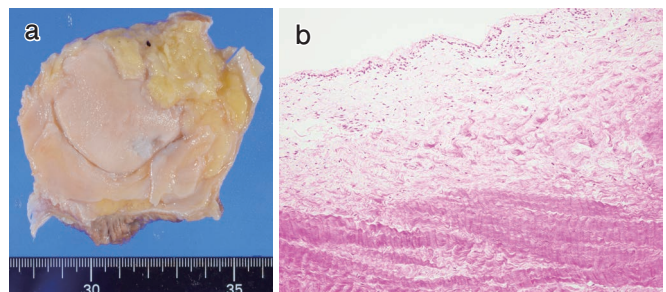


図8. 摘出肉眼標本 (2) 膝蓋骨滑膜 (a: 固定後), 病理組織像 (6) [b: HE染色]. 明らかな活動性の炎症所見はみられない.

症例 No.189 多臓器転移をきたした原発性肺癌の症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 基礎疾患に顕微鏡的多発血管炎（MPA）があり、死亡5ヵ月前に右肺腫瘍が発見されたが未治療で死亡した70歳代・男性の剖検例である。剖検時、右肺S4に40mm大の腫瘍が認められ、組織学的には腺腔形成や角化を伴わない大型腫瘍細胞の増殖からなり、神経内分泌分化を示すことから、大細胞神経内分泌癌（LCNEC）と診断した。腫瘍は多臓器転移をきたし、とくに肝転移が顕著であった。直接死因は肝不全をはじめとする腫瘍の多臓器転移による多臓器不全と考えられた。既往の顕微鏡的多発血管炎を示唆する所見は剖検時明らかではなく、生前の治療経過と一致し、再燃や増悪はみられなかった。

【症例】 70歳代、男性。

主訴：全身倦怠感、食思不振。

既往歴：36歳、胃潰瘍、42歳、腰椎椎間板ヘルニア、53歳、高血圧、61歳、左腎結石、71歳、胸部大動脈瘤（人工血管置換術後）、顕微鏡的多発血管炎。

生活歴：喫煙15本/日（20～61歳）、粉塵吸入歴はなし、そのほか、鳥の飼育歴はない。

【臨床経過】

死亡15年前：間質性肺炎を指摘されていた。

6年前：発熱、多発関節痛が出現した。

5年前：腎炎（血尿、蛋白尿）が認められ、顕微鏡的多発血管炎（MPA）と診断された。その後、MPO-ANCAは軽度高値が持続し、再燃兆候はみられず、安定して経過していた。

5ヵ月前：胸部大動脈瘤に対し、大動脈グラフト術を施行した。術前の胸部CTで右肺下葉に径14mm大の結節が認められた（図1）。この時点で、肝臓には結節影はみられなかった。術後から体調不良を訴え始めた。

37日前：全身倦怠感、摂食困難を主訴に救急外来を受診、同日入院となった。採血結果では、ProGRP 20,200、肝逸脱酵素の上昇がみられた。胸部CTで右肺下葉の結節は径18mm大に拡大し、多発肝転移がみられた。右肺癌、肝転移の診断となったが、すでに全身状態がわるく、基礎疾患もあることから積極的治療は行わなかった。

死亡約1週間前：肝障害、黄疸が著明となり死亡した。

【検索希望事項】

死因（腫瘍の肝転移による肝不全でよいか）、肺腫瘍の組織型、肝腫瘍は肺癌の転移でよいか、腹痛・背部痛の原因。

【剖検診断】

1. 右肺中葉原発大細胞神経内分泌癌。
2. 間質性肺炎、肺気腫。
3. 両側腎萎縮。
4. 胸部大動脈瘤人工血管置換術後。

【剖検所見】

1. 右肺中葉原発大細胞神経内分泌癌
右肺S4に40mm大の腫瘍が認められる（図2）。組織学的には腺腔形成や角化を伴わない大型腫瘍細胞の増殖からなり、神経内分泌分化を示すことからLCNECと考えられる（図3）。腫瘍細胞の一部ではやや小型な細胞がある。腫瘍は多臓器転移・リンパ節転移（肝臓、脾臓、骨、甲状腺、副腎、腎臓、右肺門部・右傍気管リンパ節）をきたし、とくに肝臓は3,060gと重量を増しており、その大半を占拠するおびただしい転移巣が認められる（図4）。
2. 間質性肺炎、肺気腫（左360/右390g）
両側肺上葉に胸膜直下優位の気腫性変化、下葉に横隔膜面および胸膜直下優位の蜂巣肺の所見がみられる。組織学的に上葉には小葉中心性の線維化、細気管支上皮化生、平滑筋増生、気腔の拡大を伴う。下葉でも小葉中心性に肺胞構築の破壊、線維化が認められ、末梢気腔に線維化を伴った囊胞性拡張が複数認められる（図5）。肺線維症を伴う間質性肺炎として矛盾しない。小血管（毛細血管、細動静脈）に明らかな壊死性血管炎はみられない。
3. 両側腎萎縮（左140/右100g）
両腎ともに萎縮し、腎表面は粗造で顆粒状を呈する。皮髄境界は不明瞭で皮質の菲薄化が目立つ。組織学的に皮質は菲薄化し、3割程度の糸球体に全節性硬化を伴う。壊死性糸球体腎炎やびまん性半月体形成性腎炎は認められない。
4. 胸部大動脈瘤人工血管置換術後
大動脈には高度粥状硬化、石灰化、潰瘍形成を伴う。ほかの動脈の分枝および静脈系に血栓はない。

【病理所見まとめ】

1. 剖検時、右肺S4に40mm大の腫瘍が認められ、神経内分泌分化を示す大型腫瘍細胞の増殖からなるLCNECと判断した。腫瘍細胞の一部はやや小型にみえるが、細胞質は比較的明瞭で、核小体がおおむね確認される点や、変性の影響なども考えられるため、小細胞癌（combined small cell carcinoma）とするにはいたらない。
2. 直接死因は腫瘍の多臓器転移による種々の臓器の機能障害が考えられるが、著明な肝転移がみられたことから、肝不全が死因に大きく関与したと考えられる。腹痛・背部痛の原因は癌の肝、骨などへの転移によるものと推測される。
3. 両側肺の上下葉には小葉中心性の間質性変化が目立つが、MPAとする血管の破壊像はなく、塵肺や鳥飼病などが鑑別にあがる。上葉の気腫性変化は喫煙によるものと考えられる。腎やそのほかの組織にも活動性および陳旧性のMPAの所見は認められず、生前の治療経過とよく一致していた。

臨床画像

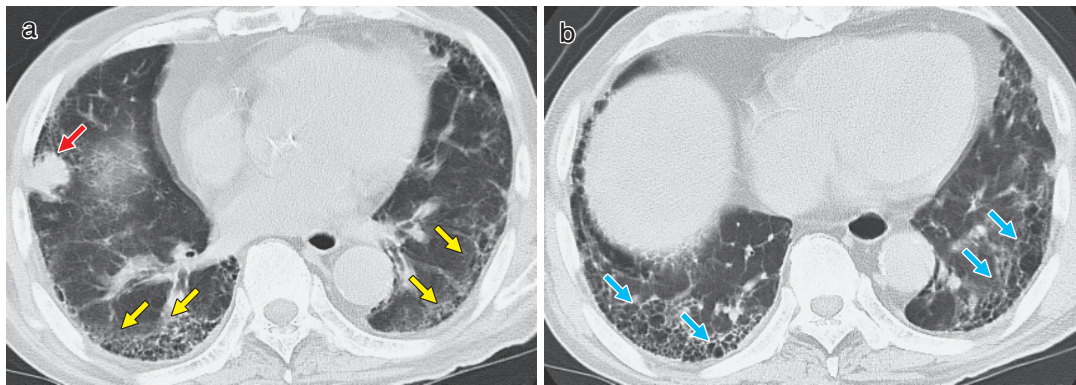


図1. 入院時胸部造影 CT. a: 右肺胸膜下に径 14mm 大の結節がある (赤矢印). 両側中肺野底部には網状影が認められる (黄矢印). b: 両側下葉底部には蜂窩肺形成が認められる (青矢印).

病理画像

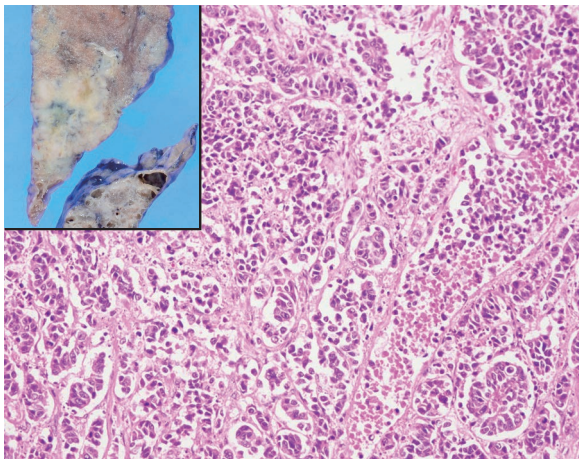


図2. 摘出肉眼標本 (1), 病理組織像 (1) [HE 染色]. 右中葉肺癌 S4 に 40×30×25mm 大の境界不明瞭な充実性結節が認められる (右上囲み). 組織学的に大型の腫瘍細胞が充実性, 索状の増殖を示す像がみられる. 明瞭な腺腔形成や角化傾向を伴わない.

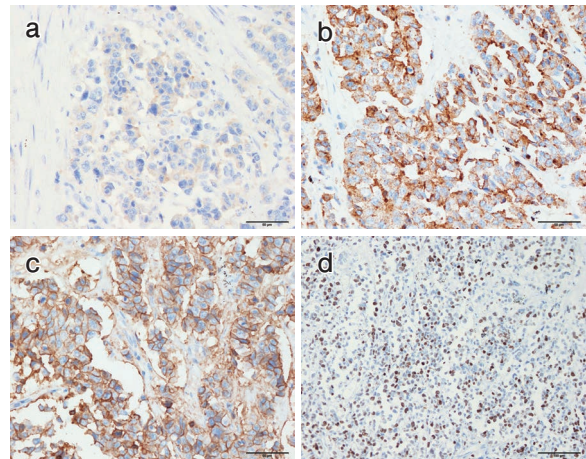


図3. 病理組織像 (2). 右中葉肺癌の免疫組織化学像. 腫瘍細胞は chromogranin A (a), synaptophysin (b), CD56 (c) に陽性を示す. Ki-67 陽性率 (d) は高いところで 55.3% (564/1,021 個).



図4. 摘出肉眼標本 (2). 肝臓 (ホルマリン固定後). 3,060g と著明に重量を増す. 断面では灰白色調の結節が無数に存在し, 肝臓のほぼ全体を占めている. 背景肝は緑色調を呈する.

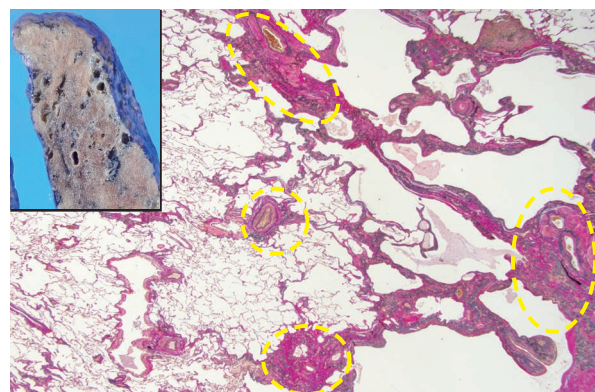


図5. 摘出肉眼標本 (3), 病理組織像 (3) [EVG 染色]. 肺. 肉眼的に両肺上葉には胸膜直下優位の気腫性変化が認められる (左上囲み: 左上葉). 組織学的には小葉中心性の線維化 (黄点線部), 気腔の拡大を伴う.

症例 No.190 腹部大動脈瘤に対しステントグラフト内挿術施行後、瘤内に著明な膿瘍形成を認めた症例

剖検依頼科：血管外科

【概要】 腹部大動脈瘤に対しステントグラフト内挿術施行4ヵ月後に死亡した84歳・女性である。術後2ヵ月ころより発熱、腹部大動脈瘤周囲に膿瘍形成を認め、以後肺炎に伴う呼吸不全、心不全などを伴い死亡した。剖検時、大動脈瘤内には膿瘍が貯留、瘤壁は構築の破壊を伴い、一部の壁では微小な破綻を伴っていた。同部での遷延する出血、炎症が示唆され、ステントや瘤内に明らかな菌塊は指摘されないが、感染の可能性があると考えられた。

【症例】 84歳、女性。

主 訴：発熱、全身倦怠感。

既往歴：高血圧、慢性腎臓病、子宮筋腫（36歳時手術）。

【臨床経過】

死亡4ヵ月前：腹部大動脈瘤にてステントグラフト内挿術を施行した（図1）。

2ヵ月前～：発熱、全身倦怠感あり。

1ヵ月前：入院。腹部大動脈瘤周囲に膿瘍形成を認める（図2）。以後、後腹膜膿瘍の診断で保存的に治療の方針となる。

3週間前：EF低下（50%程度）を認め、冠動脈造影（CAG）施行（#2 RCA 50%、#4 AV75%、#6 LAD 99%）。以後、心不全を発症した。

2週間前：急激に呼吸不全が進行した。心不全の急性増悪、腎不全による呼吸不全として挿管となる。

死亡1週間前：単純CTで後腹膜膿瘍は著変なく、両肺に広範な肺炎像を認める。以後DNRの方針とし、呼吸状態の改善なく死亡した。

【検索希望事項】

直接死因、膿瘍形成部位（人工血管感染の有無）。

【剖検診断】

1. 両側気管支肺炎。
2. 慢性虚血心、急性心筋梗塞（左室前壁）。
3. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後、大動脈瘤内膿瘍。
4. 腎硬化症。

【剖検所見】

A. 両側気管支肺炎

肺（左805/685g、図3）。右肺には淡黄色透明胸水があり（800ml）、左肺胸水は少量である。右肺上葉、左肺下葉の腹側を主体に活動性の肺炎像を認め、左右とも器質性肺炎像が随所に混在する。右肺上葉では硝子膜様構造の形成も目立つ。

B. 慢性虚血心、急性心筋梗塞（左室前壁）

心臓（380g）。断面では左室前壁は菲薄化（8mm）し、斑状やや赤褐色調を示す。側壁～後壁にかけて壁肥厚がある（後壁17mm、側壁18mm）[図4a]。左室のほぼ全周性に心内膜下領域で線維化を認め、慢性虚血性変化を示す。また前壁では、ヘモジデリンの沈着や毛細血管の増生を伴った比較的新しい線維化巣も目立つ。さらに前壁の心尖部では、急性心筋梗塞（発症後24～48時間程度）を認め、心内膜下～壁厚の1/2程度に及び、心筋細胞は核の消失、細胞質の好酸化、間質の好中球浸潤を認める（図4b）。

C. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後、大動脈瘤内膿瘍および関連所見

1. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の状態

腎動脈分岐部直下の腹部大動脈に6×7cm大の大動脈瘤を認め、腹腔側へ突出した瘤は十二指腸背側と癒着する。腎動脈分岐部直下より左右総腸骨動脈の内外腸骨動脈分岐部直上にわたりステントが留置される。ステント自体は保たれ、人工血管あるいは吻合部などからのリークは明らかでない。

2. 大動脈瘤内膿瘍、出血塊

瘤内およびステント周囲には手拳大の血腫および赤褐色泥状物が貯留する。ステント起始部より約15cmの右側の瘤壁には、2mm大の微小な破綻を認めた（図5）。ただし、十二指腸背側により破綻部は被覆されており、瘤自体は後腹膜腔へ開放されていない。大動脈瘤内の赤褐色泥状物は、好中球、炎症性滲出物や変性物が混在する膿瘍の所見である。瘤壁やステント周囲に付着する血腫、血栓および瘤壁内にも好中球浸潤が目立ち、瘤壁ではリンパ球や泡沫状マクロファージの集簇もみられる。壁の破綻部では血管壁構造は消失しており、時間の経過した血栓と変性・壊死組織および線維組織からなる（図6）。瘤壁の線維化および炎症細胞浸潤は一部で周囲組織へ波及し、下大静脈壁にも及ぶ。ステントや瘤内に明らかな菌塊は指摘できないが、感染の可能性が示唆される。

D. 腎硬化症

腎（左120/右120g）。断面にて左右ともに皮質は萎縮し、皮髄境界は不明瞭で灰白色調を示す。弓状動脈～小葉間動脈レベルで、内膜の浮腫性肥厚および巣状の線維化を認め、内腔が狭小化するものも目立つ。硬化糸球体が目立ち（40～50%程度）、その周囲では尿細管の萎縮、リンパ球浸潤や間質の線維化を伴う。腎盂腎炎がある。

【病理所見まとめ】

1. 瘤内には遷延性の血腫や出血、炎症があったことが示唆され、解剖時点では瘤内やステントに明らかな菌塊は認められないが、感染の可能性が考えられる。感染経路については、確定がむずかしい。
2. 大動脈瘤に明らかなendleakの所見は認められない。壁在性に時間の経過した血腫を認め、瘤壁は血管壁構造の破壊や消失を伴う点から、瘤壁自体からの出血を伴っていた可能性も考えられる。
3. 瘤壁の一部では微小な破綻を認めたが、下方に圧排された十二指腸に癒着し、血腫を伴い被覆されていたため、瘤自体は後腹膜腔へ開放されず、出血や膿瘍の後腹膜腔への波及はほとんどなかったものと思われる。
4. 死亡約3週間前に発覚したEF低下の原因として、慢性虚血心を背景に、ステント内挿術後以降、遷延する瘤内血腫や炎症による心負荷の増大などにより、心虚血が進行したと考える。死亡直前には急性心筋梗塞を併発していた。
5. 死因については、肺炎による呼吸機能の低下を主因とし、慢性虚血心・急性心筋梗塞による心機能低下および腎不全の合併を考える。

臨床画像

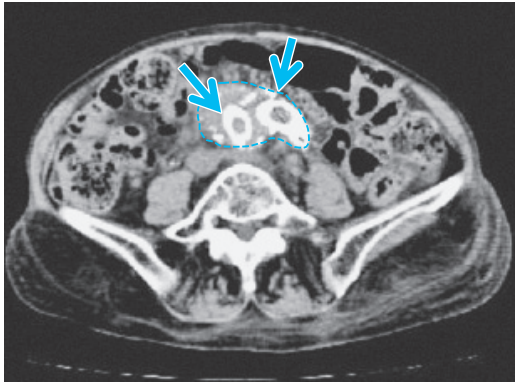


図1. 腹部単純CT (死亡4ヵ月前). 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿後 (点線: 動脈瘤, 矢印: ステント).

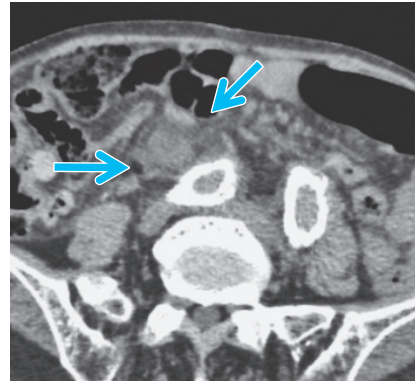


図2. 腹部単純CT (死亡1ヵ月前). 腹部大動脈瘤の腹側周囲に液体が出現している (矢印).

病理画像

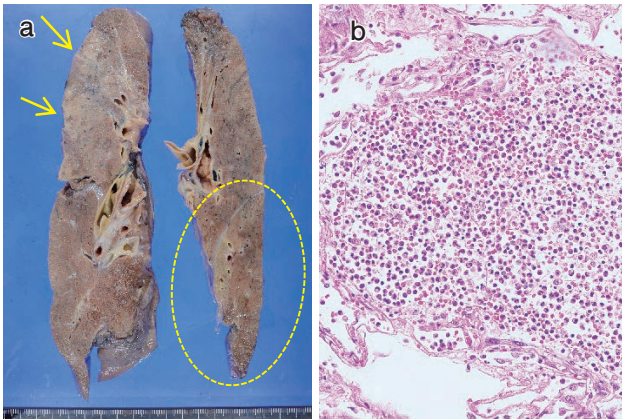


図3. 摘出肉眼標本 (1) [a], 病理組織像 (1) [b: HE 染色]. 両側気管支肺炎. a: 灰白色充実性領域 (矢印) や, 硬度を増す領域 (点線), b: 肺胞腔内に好中球などの著明な炎症細胞が浸潤する.

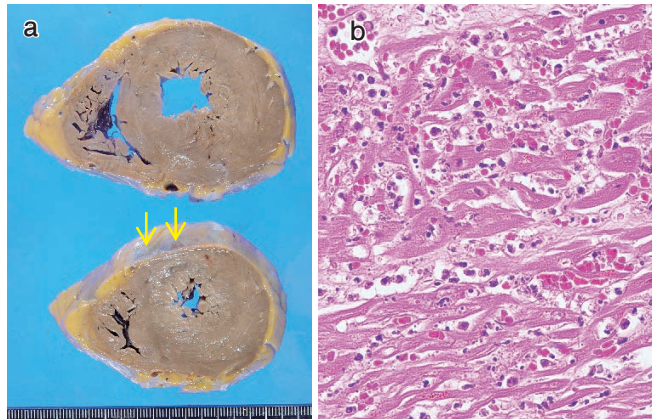


図4. 摘出肉眼標本 (2) [a], 病理組織像 (2) [b: HE 染色]. 左室前壁急性心筋梗塞. a: 左室前壁は菲薄化 (矢印), b: 心筋細胞の核の消失, 細胞質の好酸化, 間質の好中球浸潤.

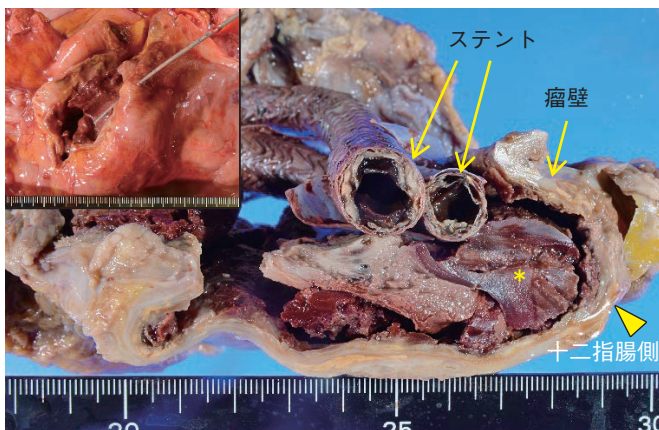


図5. 摘出肉眼標本 (3). 大動脈瘤壁の固定後の水平断 (左上囲みは解剖時). 瘤内部には血腫や変性物が貯留 (*), 瘤壁の一部は破綻する (左上囲みおよび矢頭).

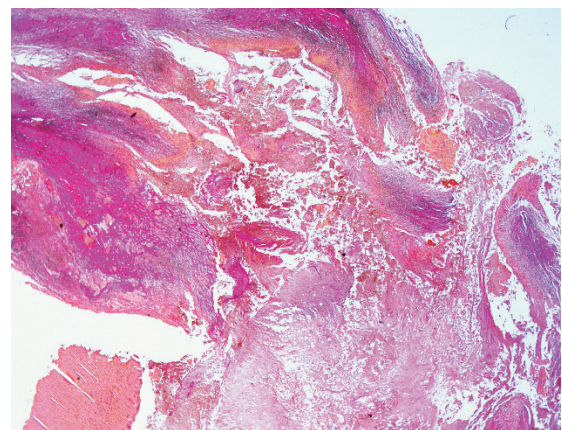


図6. 病理組織像 (3). 大動脈瘤壁穿通部 (図5矢頭部) [EVG 染色]. 血管壁構造は消失し, 時間の経過した出血塊と変性・壊死組織および線維組織からなる.

症例 No.191 消化管出血を契機に進行胃癌が発見された血液透析患者の症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】 消化管出血を契機に進行胃癌が発見された70歳代・男性の1剖検例である。剖検時、胃～下部消化管まで大量出血がみられ、前庭部小弯に40×26mm大の2型腫瘍が認められた。癌性潰瘍を伴った進行胃癌であり、病変胞巣に小血管の露出が認められ、出血点と考えられた。陳旧性脳梗塞に対し抗凝固剤内服中であり、出血コントロールが困難であったことや、透析患者であり、高カリウム血症、代謝性アシドーシスのコントロールがむずかしく、高度代謝異常が死亡に関与したと考えられる。

【症例】 70歳代、男性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：6歳、右顎下リンパ腺手術、15歳、急性虫垂炎（手術）、28歳、大腸ポリープ（EMR）、30歳、扁桃腺摘出手術、40歳～高血圧、54歳、痛風、56歳、急性心筋梗塞（3回発症、経皮的冠動脈形成術〔PCI〕7回程度施行）、左鼠径ヘルニア、63歳、無症候性脳梗塞、68歳～血液透析、69歳、脳梗塞（右中大脳動脈領域）、70歳、遅発性痙攣。

【臨床経過】

死亡2年前：腎不全により血液透析導入（原疾患はおそらく良性腎硬化症）。

30日前：シャント閉塞があり、前医および当院受診。当院に入院しシャント血栓除去術、経皮的血管拡張術を施行した。

29日前：心窩部痛出現、意識レベル低下、痙攣発作、高度貧血（Hb 10.3→6.5g/dl）あり。心電図上ST上昇がみられたが、心筋酵素の逸脱はなく、急性冠症候群は否定的であった。透析中、徐脈、嘔吐あり。造影CTでは胃幽門部～十二指腸球部に潰瘍性病変が指摘され（図1）、上部消化管内視鏡で胃前庭部小弯に2型腫瘍を指摘されたが（図2）、出血傾向があるため生検は行えなかった。その後も、黒色嘔吐がみられた。徐々に全身状態は悪化し、透析が困難となった。

死亡当日：高カリウム血症を認め透析を施行したが、透析中に呼吸停止、ショック状態となった。いったん呼吸は再開したが、著明な代謝性アシドーシス（pH 7.021）、高カリウム血症（6.14 mEq/l）がみられ、死亡した。

【検査希望事項】

胃癌の確定診断、心窩部痛、左側腹部痛の原因。

【剖検診断】

1. 進行胃癌、消化管出血。
2. 両側末期腎、血液透析後。
3. 陳旧性脳梗塞。
4. 陳旧性心筋梗塞。

【剖検所見】

A. 進行胃癌、消化管出血

1. 進行胃癌：前庭部小弯に40×26mm大の2型腫瘍がみられる。組織学的には、不規則に癒合した腺管や小型腺管、個細胞状に増殖する癌を認める。中～低分化型管状腺癌の所見である（図3）。腫瘍は広く固有筋層に浸潤するが、漿膜下層への浸潤はない。リンパ管侵襲、静脈侵襲は中等度である。癌性潰瘍（UI-Ⅲ相当）を形成し、表面に径100μm程度の小動脈の露出を認めるほか、表面近傍に小血管を複数認める（図4）。腹膜播種はなく、血行性・リンパ節転移を疑う所見はない。
2. 消化管出血：胃、十二指腸および下部消化管内に暗赤色の血液および凝血塊が多量にみられる（推定計1,000ml以上）。胃食道接合部以降にはびらんがみられるが、太い血管の露出はない。胃癌の表面に小動脈の露出が認められるほか、明らかな出血源はない。

B. 両側末期腎、血液透析後（左100/右215g）

両腎には嚢胞が複数みられ、高度に萎縮する。腎表面は細顆粒状～粗大顆粒状を呈する。剖面にて皮質は高度萎縮し、皮髄境界は不明瞭で、腎盂出血、腎動脈狭窄はない。組織学的には両腎とも、糸球体の40～50%に全節性硬化が認められる。残存する糸球体にも分節性硬化やメサンギウム領域の軽度腫大がみられる（図5）。間質には線維化、軽度のリンパ球浸潤がある。尿管の拡張が目立つ。細動脈の硝子化がやや目立つ。弓状動脈、小葉間動脈に内膜肥厚がある。

C. 陳旧性脳梗塞（1,350g）

右大脳前頭葉～頭頂葉に7×6×5cm大の陳旧性脳梗塞の所見がある（図6）。組織学的に、梗塞巣には神経細胞の脱落、浮腫、小血管の増生を認め、表層近傍に少量のマクロファージの集簇がみられる。中大脳動脈に中等度～高度の粥状硬化がある。

D. 陳旧性心筋梗塞（420g）

前壁～中隔に全層性にまだらな線維化を伴い、組織学的に健常心筋と瘢痕化部分がまだらに分布する。陳旧性心筋梗塞の像である。心筋細胞の壊死や炎症細胞浸潤はみられない。左前下行枝にPCIステントがあり、ステント内腔は開存している。左冠動脈主幹部に25%程度の狭窄がある。

【病理所見まとめ】

1. 消化管内には推計1,000ml以上の血液が認められ、前庭部小弯に40mm大の2型腫瘍が認められた。組織型は中～低分化型腺癌であった。リンパ管侵襲、静脈侵襲ともに中等度認められた。腫瘍は癌性潰瘍（UI-Ⅲ相当）を形成し、表層に小血管の露出が認められ、出血点と考えられた。
2. 両側腎は著明な萎縮を伴う末期腎の状態であった。陳旧性脳梗塞、陳旧性心筋梗塞の所見が認められた。
3. 心窩部痛の原因は胃癌に関連するものと考えられるが、左側腹部痛に関しては、剖検時に有用な所見は指摘できず、組織学的検索のみからは原因は不明である。

臨床画像

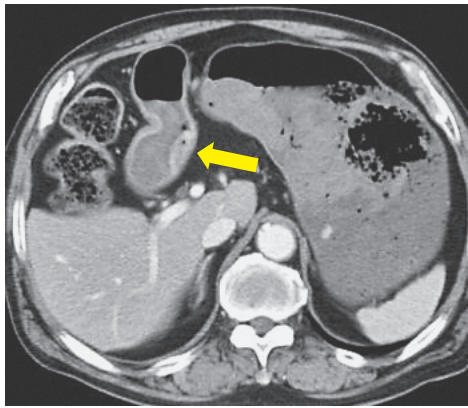


図1. 腹部造影CT. 胃幽門部～十二指腸球部の左側壁～後壁にかけて潰瘍性病変が疑われる (矢印).

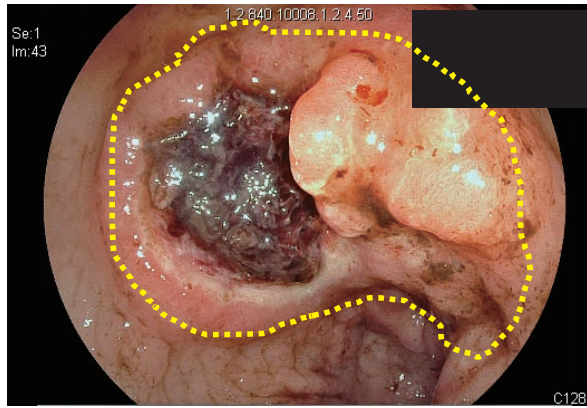


図2. 上部消化管内視鏡像. 前庭部小弯に2型腫瘤が認められ、潰瘍底に凝血塊が付着する (点線内).

病理画像

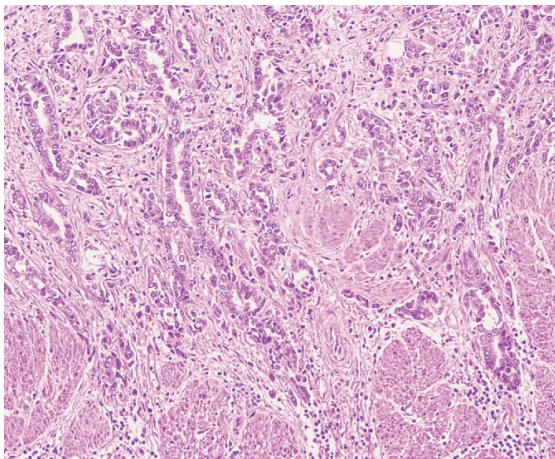


図3. 病理組織像 (1). 幽門部小弯にみられた腫瘍 (HE 染色). 癒合状腺管や腺管形成の不明瞭な腫瘍細胞が固有筋層に浸潤する. 中～低分化型管状腺癌に相当する.

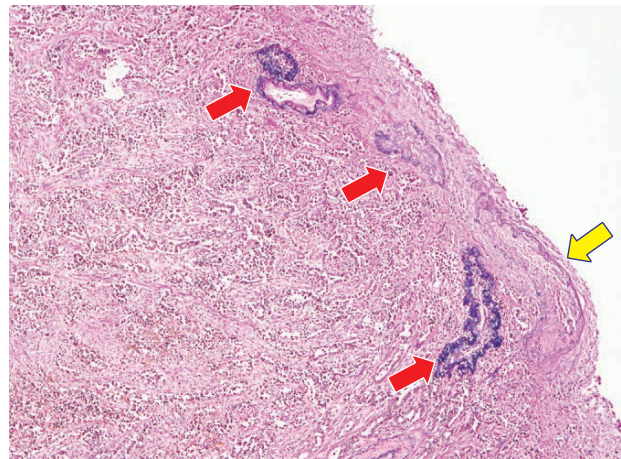


図4. 病理組織像 (2). 胃癌表面層 (EVG 染色). 腫瘍表面に径 $100\mu\text{m}$ 程度の小動脈の露出を認めるほか (黄矢印), 表面近傍にも小血管が複数認められる (赤矢印).

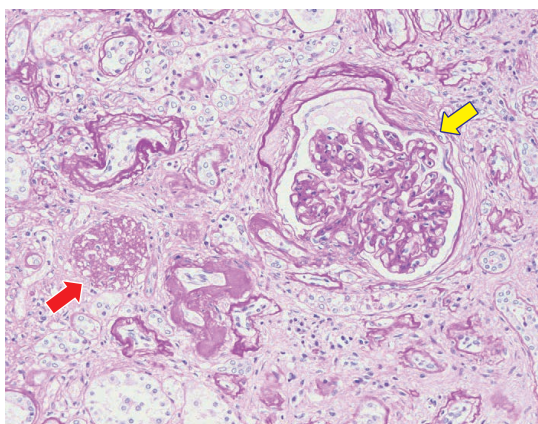


図5. 病理組織像 (3). 腎臓 (PAS 染色). 残存する糸球体に分節性の硬化 (赤矢印) やメサンギウム領域の軽度腫大 (黄矢印) がみられる.

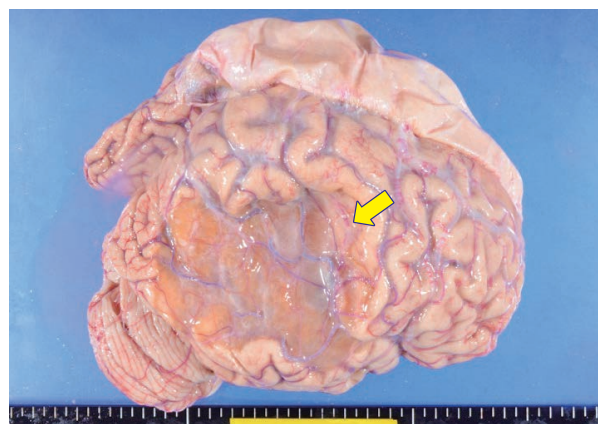


図6. 摘出肉眼標本 (1). 陳旧性脳梗塞. 右大脳前頭葉～頭頂葉に $7\times 6\times 5\text{cm}$ 大の陳旧性脳梗塞の所見がある (矢印).

症例 No.192 ペーシング機能付き植え込み型除細動器 (CRT-D) 植え込み術後、感染性心膜炎が疑われ、肺炎を合併し死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 虚血性心疾患に対するステント留置術後、完全房室ブロックを発症し CRT-D 植え込み術を施行された 76 歳・男性である。CRT-D 植え込み術の 2 年後、CRT-D 感染と感染性心内膜炎 (三尖弁疣贅) が疑われ、肺炎の増悪を呈して死亡した。解剖時、右心房壁には少量の器質化血栓の付着を認めたが、心臓の弁膜の破壊や疣贅はなく、感染性心内膜炎を示唆する所見は認められなかった。肺では器質化肺炎とびまん性肺胞傷害 (DAD) が認められ、直接死因はこれらによる呼吸不全と考えられた。

【症例】 76 歳、男性。

主 訴：発熱。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：19 歳時、虫垂炎、虫垂切除後、64 歳、急性前壁心筋梗塞、70 歳、2 型糖尿病、慢性腎不全。

【臨床経過】

死亡 2 年前：完全房室ブロックを認め、ペースメーカー植え込み術を施行した。以後、心不全および低心機能を認め、半年後に両心室ペーシング機能付き植え込み型除細動器 (CRT-D) 植え込み術を施行した。

2.5 ヶ月前：意識消失による転倒で近医に救急搬送された。持続性心室頻拍による失神、第 1 腰椎圧迫骨折の診断で緊急入院となった。入院 1 週間後より発熱があり、血液培養検査にてメチシリン耐性ブドウ球菌が繰り返し検出され、抗生物質が投与された。

1.5 ヶ月前：ペースメーカー植え込み後感染症の診断でペースメーカーリード抜去目的で当院に入院し、CRT-D 抜去術を施行した。一時的ペースメーカー留置。三尖弁疣贅が疑われる (図 1)。

1 ヶ月前：発熱、胸部 X 線で両肺に浸潤影があり (図 2)、感染性心内膜炎による肺動脈塞栓および肺炎が疑われる。

26 日前：感染コントロールのため、心内リード抜去が必要と考えられ、一時的ペースメーカー抜去、心外膜リードを留置した。

死亡 3 日前：急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症し、以後全身状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

感染性心内膜炎の疣贅検索、肺炎の原因検索。

【剖検診断】

1. 両側器質化肺炎、びまん性肺胞傷害。
2. 陈旧性心筋梗塞、冠動脈ステント留置術後、完全房室ブロックに対する (CRT-D) 抜去術後。
3. 右腎動脈血栓、右腎萎縮。

【剖検所見】

A. 器質化肺炎および関連所見

1. 両側器質化肺炎：肺 (左 940/右 730g) [図 3]。胸水は黄色透明 (左 1,000/右 600ml)。気管内には粘稠性の喀痰の貯留が目立つ。断面は全体的に硬度を増し含気は低下している。軽度粘稠性を示す。びまん性にやや灰白色調～黄白色調、一部赤褐色調を呈する。組織学的には、左右ともにリンパ球やマクロファージの浸潤を伴った、種々の程度の充満性の腔内器質化を認める (図 4)。左肺上葉を主体に、ごく一部であるが肺胞腔内に好中球浸潤が目立つ部位もある。右肺では比較的器質化像が目立つ。一部に多核巨細胞が少数あり、明らかな肉芽腫の形成はみられない。

2. びまん性肺胞傷害 (DAD) 滲出期：肺胞腔内にはびまん性に種々の程度に硝子膜の形成や、II 型肺胞上皮の増生を認める。一部は浮腫や肺胞腔内出血があり、血栓・塞栓は認められない。肺培養は陰性で、血液培養で *Candida sp.* を検出した。

B. 陈旧性心筋梗塞、冠動脈ステント留置術後、完全房室ブロックに対する CRT-D 抜去術後の状態

1. 解剖時の状態：外表所見にて、右胸部には一時的ペースメーカー用の単極リード 2 本および双極リード 1 本、左胸部には永久用のリードが 1 本認められる。開胸すると、右室心筋内に永久用リードが挿入されていることが確認される。心臓は心嚢と癒着するが、用手剥離は可能である。心外膜は色調が暗く粗造であり、心臓 (660g) は全体に肥大し重量を増す。

2. 陈旧性心筋梗塞および関連所見

1) 冠動脈ステント留置術後：冠動脈は、右冠動脈では RCA#2・#4・左前下行枝では LAD#6～・#11・#13 ステント留置術後、90% 程度閉塞する個所が複数ある。

2) 陈旧性心筋梗塞：左室前壁には 8mm 大の線維化巣があり。そのほか、左室後壁～中隔、右室にかけても focal な置換性の線維化巣がある。一部では脂肪浸潤が目立つ。胸部、腹部大動脈の粥状硬化も高度である。

3) 右心房壁に小血栓：死後変化に伴う凝血塊に混在して、右心房壁には軽い器質化小血栓の付着 (5mm 大) を認める (図 5)。しかし、特殊染色 (Gramm, Grocott 染色) においても同部に明らかな菌塊はなく、疣贅は認められない。左室乳頭筋にも微小な器質化血栓の付着があるが、いずれの弁膜にも構造の破壊は認められず、感染性心内膜炎の所見は認められない。

C. 右腎動脈血栓：腎臓 (左 195/右 95g)。右腎は萎縮が目立つ。左右腎動脈には粥状硬化性変化が目立ち、右腎動脈ではコレステリン結晶を多数含む血栓がみられ、完全閉塞する (図 6)。組織学的には、右腎の尿細管は萎縮が著明で、右腎皮質の表層主体に間質にはリンパ球の巣状浸潤が目立つ。硬化糸球体は 2 割程度であり、DIC を示唆する所見はみられない。

【病理所見の解釈】

1. 感染性心内膜炎の疑いについて：解剖時には、死後変化に伴う凝血塊に混在して、右心房壁に少量の器質化血栓の付着を認めたが、同部に菌塊はなく疣贅は認められない。また周囲の弁構造の破壊はなく、そのほかの弁膜にも著変は認められず、感染性心内膜炎を示唆する所見はない。なお、解剖時点では、画像上指摘された疣贅状物は明らかではないが、経過中には低心機能や術操作の影響などにより、疣贅様物が一時的に付着していた可能性は否定できない。

2. 肺について：やや時間の経過した肺炎である器質化肺炎が両肺にびまん性に認められた。肺炎の原因については、誤嚥性や細菌性が考えられる。一方で、滲出期相当のびまん性肺胞傷害 (DAD) の所見も混在し、臨床的な ARDS の発症時期と照らし合わせても矛盾しない組織像である。

3. 直接死因：器質化肺炎、DAD による呼吸不全と考える。

臨床画像

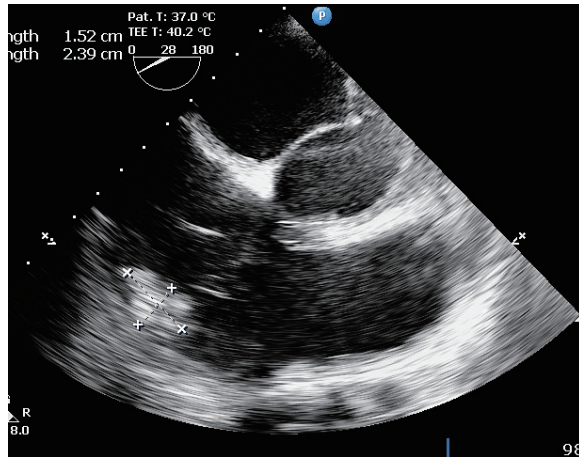


図1. 術中経食道心臓超音波検査像. 三尖弁の外側壁に1.5×2.4cm程度のvegetationを疑う(×印).

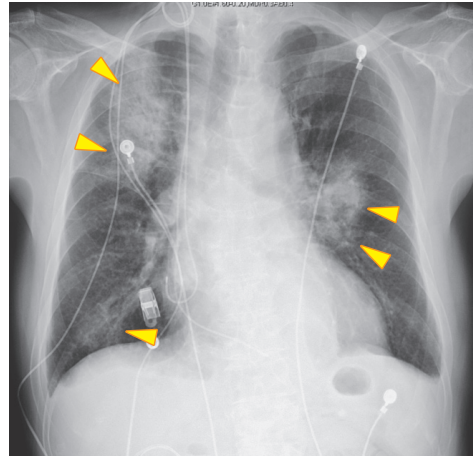


図2. 胸部X線像. 両肺に多発する浸潤影(矢頭)を認める.

病理画像

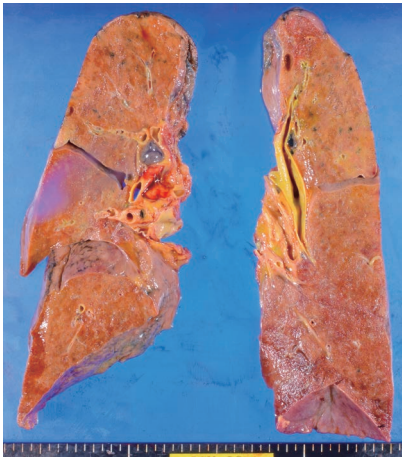


図3. 摘出肉眼標本(1). 両肺(右730/左940g, 固定前). びまん性に含気が低下し, 硬度を増す.

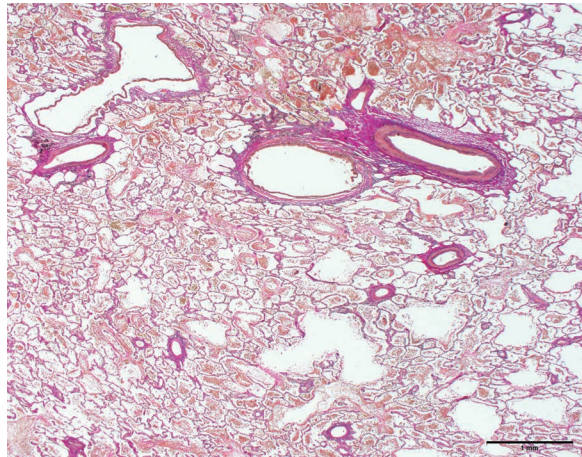


図4. 病理組織像(1). 器質化肺炎(EVG染色). 肺胞腔内に充満する腔内器質化を認める.

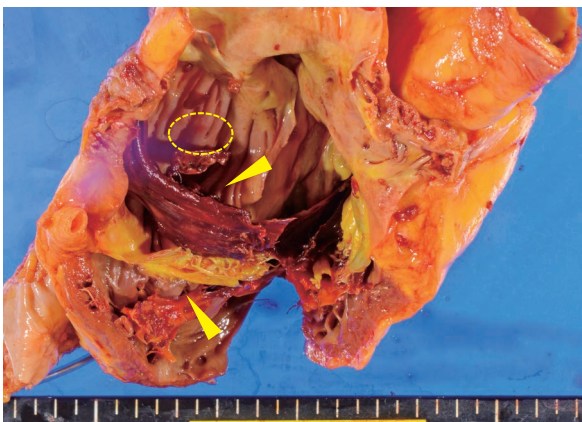


図5. 摘出肉眼標本(2). 右房, 右室(固定前). 死後変化に伴う凝血塊(矢頭)に混在して, 右心房壁には少量の器質化血栓(点線内)が付着する.

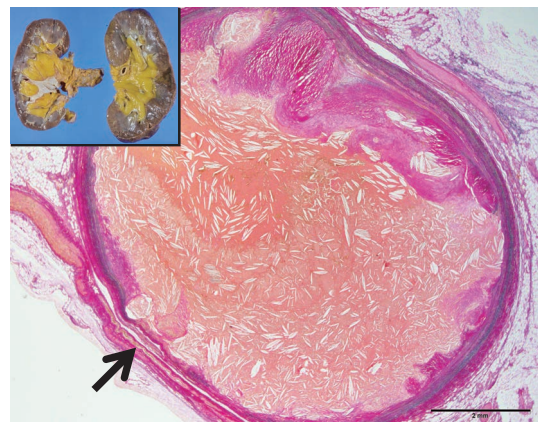


図6. 病理組織像(2). 右腎動脈血栓(EVG染色). コレステリン結晶を含む血栓により完全に閉塞する(矢印部). 右腎は萎縮する(右上囲み).

症例 No.193 背部痛を契機に慢性骨髄性白血病急性転化と診断され、全経過 23 日で死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】腰背部痛を契機に慢性骨髄性白血病（CML）の急性転化と診断された 50 歳代・女性である。急性転化に準じた治療が行われたが、診断後 23 日目に死亡した。剖検時、広範な消化管出血が認められたほか、多臓器にわたり梗塞、出血といった循環障害がみられた。これらの臓器からはいずれもカンジダが認められ、カンジダ感染症と考えられた。病理学的には急性転化を証明する所見ははっきりせず、直接死因は重症真菌感染症による血圧低下、多臓器不全と考えられた。

【症例】50 歳代、女性。

主 訴：背部痛、発熱。

既往歴：慢性骨髄性白血病（死亡 1 年前～nilotinib にて治療中）、不安定狭心症に対し PCI（ステント留置後）[死亡 5 ヶ月前]、糖尿病（発症時期不明）。

入院時身体所見：体温 39.4℃、SpO₂ 94%、脈拍 84/分・整。

【臨床経過】

死亡 1 年 1 ヶ月前：白血球増加で紹介受診した。慢性骨髄性白血病の診断であった。nilotinib 内服治療し、BCR/ABL mRNA 定量は国際基準値（IS）で 0.1% 以下となり、分子遺伝学的大奏功（MMR）となっていた。

23 日前：外来受診時血球減少、高血糖があり nilotinib を中止した。背部痛が出現し、夜に緊急入院となった。来院時体温 39.4℃、sBP 70 mmHg。抗生物質、昇圧剤を開始し、一時ショックから離脱した。腰椎 MRI、造影 CT では小腸壁の肥厚がみられ、腎実質の描出不良が認められたが（図 1、2）、感染巣、腰背部痛の原因を特定できなかった。末梢血 fluorescent *in situ* hybridization（FISH）で BCR/ABL 融合シグナルが 136.5% 検出された。入院後末梢血の芽球、LDH が急激に上昇した。末梢血フローサイトメトリーで CD13+、CD33+、CD7+、CD34+ の芽球増加があり、骨髄は dry tap であった。

21 日前：呼吸不全が進行、再びショックとなり、敗血症の診断であった。

10 日前：CML 急性転化の診断にて dasatinib + PSL（90mg）を開始した。

死亡 8 日前：上部消化管出血で治療中止となった。腫瘍崩壊症候群が疑われた。その後、多臓器不全と全身状態の悪化が徐々に進行し、死亡した。急性転化からの経過、23 日間。

【検索希望事項】

意識障害、瞳孔不同の原因、dry tap であった骨髄の状態の評価、消化管出血の出血源、繰り返し起こったショック、呼吸不全の原因。

【剖検診断】

1. カンジダ感染症。
2. 慢性骨髄性白血病。
3. 多臓器の循環障害。

【剖検所見】

1. カンジダ感染症（消化管カンジダ症、カンジダ血症、真菌性腹膜炎）

胃～結腸の粘膜面に種々の程度の滲出物の付着があり、その程度は横行結腸でもっとも高度であり、S 状結腸では滲出物が偽膜様を呈する。組織標本上は、滲出物付着部の粘膜表面を主体にカンジダが観察される。十二指腸・回腸・結腸では粘膜下層にもカンジダがみられ、粘膜下層の血管内にもカンジダあり（消化管カンジダ症、図 3）。胸膜表面、臓側/壁側腹膜表面に、カンジダ菌体の集簇からなる 1～5mm 大前後の灰白色の粒状、斑状病変が広く分布する。横隔膜ではカンジダは筋層に達する（真菌性腹膜炎・胸膜炎）。肺、肝、腎、副腎、心筋内にもカンジダのコロニー形成を散見する。肝では末梢門脈に真菌塞栓を散見する（図 4）。また、肺動脈・腎動脈にも真菌塞栓がみられ、腎では糸球体の輸出入動脈内にも真菌がみられる。両側心室乳頭筋に 1～5mm 大のカンジダ菌塊の付着がある（血行性カンジダ播種）。カンジダ感染病巣への炎症細胞浸潤はごく軽度である。培養結果：大網、S 状結腸、両側肺組織から *Candida tropicalis* 検出。

2. 慢性骨髄性白血病

胸骨骨髄に細網線維の増加がみられる（European consensus on grading of bone marrow fibrosis の MF-1～2 相当）が、白血病細胞の明らかな増殖像はない。右大腿骨髄は赤色髄。少量みられる骨髄はやや過形成性（C:F=3～5:1）で、顆粒球系の細胞が増加している（M:E=5～10:1）が、CML の浸潤と考えられる所見はない。有核赤血球あり。巨核球はやや小型化する（12 個/mm²）[図 5]。脾臓は 405g と重量を増し、表面に灰白色調の顆粒状物質の付着がある。組織学的に脾索の疎開、うっ血が目立ち、結節病変は凝固壊死像を呈する。脾臓内に真菌は確認されない。髄外造血はみられない。

3. 多臓器の循環障害

胃～結腸にかけて計 700ml の血性内容があり、胃～S 状結腸に壁の浮腫状肥厚が目立つ。胃～小腸に強い粘膜出血がある。組織学的には粘膜出血、びらん、粘膜下層の浮腫・脈管の拡張が種々の程度に観察される。虚血性胃腸炎・消化管出血の所見である。肝臓は暗緑色調で小葉中心性の肝細胞の脱落・萎縮が目立つ。毛細胆管内の胆汁うっ滞がある。ショック肝・肝梗塞の所見である。腎臓は皮質～髄質にかかる梗塞巣が多数認められる。非梗塞領域において糸球体・遠位尿細管は保たれるが、近位尿細管は凝固壊死に陥る。非梗塞領域の糸球体の一部に滲出あり。腎梗塞・急性尿管管壊死の所見（図 6）である。脾臓には漿膜直下優位の黄白色調地図状の梗塞巣が複数分布する。脾梗塞の所見である。

【病理所見まとめ】

1. 死亡約 1 年前に CML 慢性期と診断されており、死亡 23 日前より背部痛を契機に急変し、全経過 23 日で死亡した 51 歳・女性の解剖例である。剖検時、カンジダ感染症による広範な消化管出血が認められたほか、カンジダ腹膜炎・胸膜炎、肝、腎、心、肺、副腎へのカンジダの血行性散布が認められた。
2. 直接死因は重症真菌感染症による血圧低下、多臓器不全と考えられる。虚血性腸炎、ショック肝、腎梗塞、脾梗塞は循環不全に伴う所見と考えられるが、カンジダ塞栓も病変形成に関与したものと考えられる。中枢神経には左動眼神経核、左小脳脚に小型核を有する細胞からなる微小な細胞集塊があり、左動眼神経核の病変は瞳孔不同の原因となった可能性がある。中枢神経に意識障害の原因となりうるような器質的病変は認められず、全身状態の変化に伴った意識障害の可能性を考える。
3. 骨髄は骨髄線維症の所見がみられたが、明らかな芽球の増殖は指摘できず、急性転化の根拠は指摘できない。繰り返し起こったショック、呼吸不全の原因としては、カンジダ血症による敗血症性ショックであった可能性が考えられる。

臨床画像

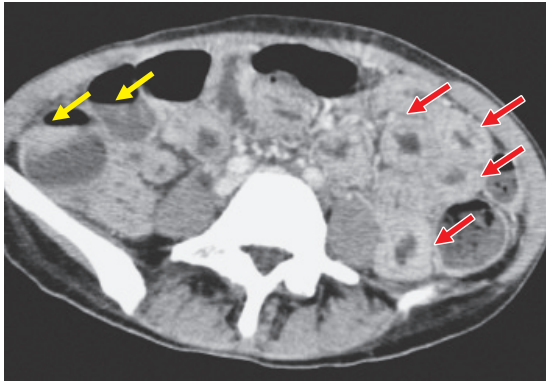


図1. 入院時腹部造影CT. 小腸壁に肥厚が認められ (赤矢印), 内腔にはニボー形成が認められる (黄矢印).

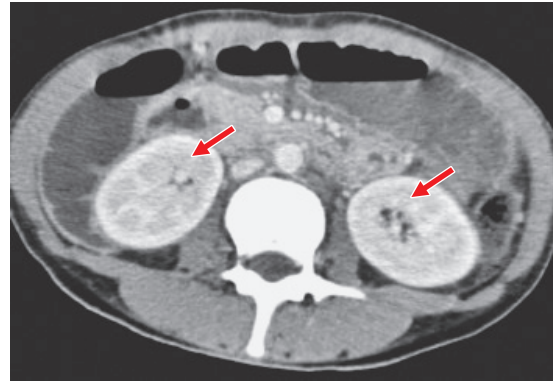


図2. 入院時腹部造影CT. 腎実質は描出不良である (矢印).

病理画像

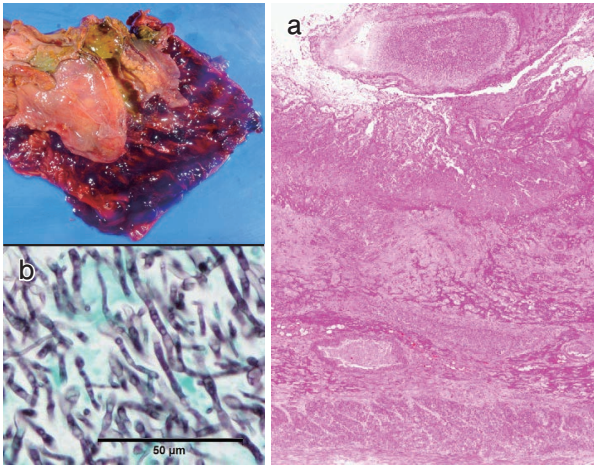


図3. 病理組織像 (1) [a: HE 染色], 摘出肉眼標本 (1) [左上囲み]. 十二指腸. 粘膜はびらんを形成し, 暗赤色調を呈する (左上囲み). 粘膜表面に渗出物が付着し, カンジダが観察される (b: Grocott 染色).

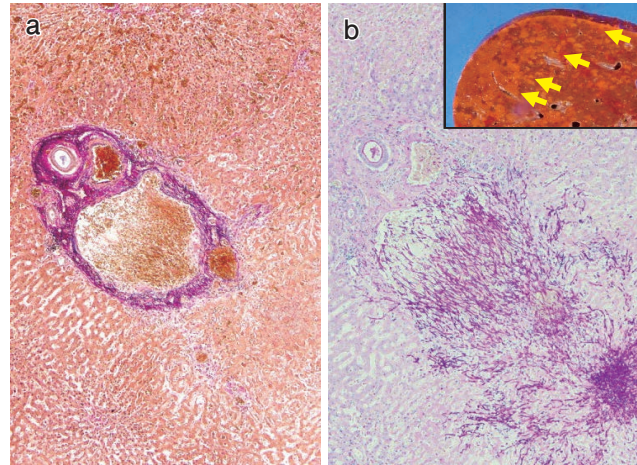


図4. 病理組織像 (2). 肝臓 (a: EVG 染色, b: PAS 染色). 肉眼的に肝断面には癒合状の結節が認められ (右上囲み, 矢印), 組織学的に末梢門脈には真菌塞栓が散見される.

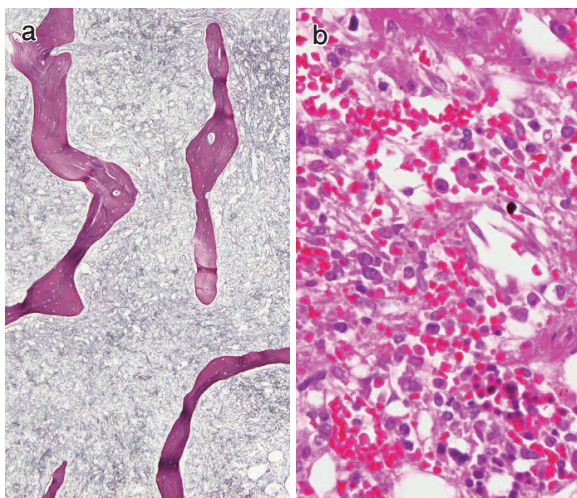


図5. 病理組織像 (3). 骨髄 (a: 鍍銀染色, b: HE 染色). 胸骨骨髄で細網線維が増加する (MF-1~2 相当). 右大腿骨髄はやや過形成性で, 顆粒球系の細胞が増加する. CML の他臓器浸潤を考える所見はない.

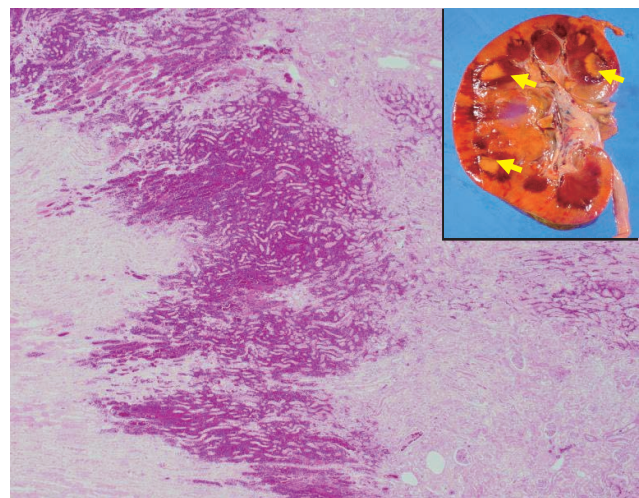


図6. 摘出肉眼標本 (2) [右上囲み], 病理組織像 (4) [HE 染色]. 腎臓. 肉眼的には皮質~髄質にかけ黄褐色調の結節が複数認められる (右上囲み, 矢印). 組織学的には梗塞巣および, その周囲に出血が認められる.

症例 No.194 多臓器に膿瘍形成を呈した黄色ブドウ球菌敗血症の症例

依頼科：総合内科

【概要】腰痛を訴え急激な臨床経過をたどり死亡した男性である。前医入院4日目に、腎不全の精査目的に転院搬送された。CTおよび臨床経過から、左腸腰筋膿瘍に伴う敗血症と考えられた。抗生物質治療、ステロイド補充、血液浄化、人工呼吸器管理は奏効しなかった。剖検では、左右の腸腰筋と全身の多臓器に膿瘍形成がみられたが、感染源の特定は困難であった。

【症例】51歳、男性。

主訴：腰痛。

家族歴：詳細不明。

既往歴：アルコール性肝硬変（47歳）、全身性エリテマトーデス（SLE）[48歳]、プレドニゾロン15mg内服中、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）[47歳]、食道静脈瘤破裂（51歳）、2型糖尿病（詳細不明）。

生活歴：職業は土木業、ほか詳細不明。

【臨床経過】

死亡4日前：腰痛のため前医整形外科に入院した。食欲不振・倦怠感あり。

2, 3日前：血液検査にてCreが高値を示したため、血液透析を施行した。頻回の低血糖、意識レベルの低下があった。

1日前：腎不全の精査治療のため転院搬送された。意識障害あり。単純CTにて左腸腰筋膿瘍が疑われ、腸腰筋膿瘍に伴う敗血症と判断した（図1）。血小板低値、DICのためドレナージは困難であった。メロペネムを投与した。急性腎不全、代謝性アシドーシスに対し、血液透析濾過を行う。

死亡当日：酸素化悪化、血圧低下、心肺停止となる。

【検索希望事項】

敗血症にいたった感染源、急速に進行した肝不全・腎不全の原因、基礎疾患のSLEの関与。

【剖検診断】

1. 腸腰筋膿瘍および全身の多発微小膿瘍（黄色ブドウ球菌による敗血症）。
2. 肺出血。
3. （高度脂肪化を伴った）肝硬変。

【剖検所見】

A. 腸腰筋膿瘍および全身の多発微小膿瘍（黄色ブドウ球菌による敗血症）

1. 腸腰筋膿瘍：左腸腰筋の内側に7cm長にわたる膿瘍、右腸腰筋背側に1.2cm大の膿瘍がある。組織学的に好中球の高度浸潤に加えてGram陽性球菌の菌塊が観察される（図2a, b）。
2. 脊椎椎間板炎：L2/3およびL3/4椎間板に高度の好中球浸潤と出血、菌塊を含む膿瘍形成がある（図3）。腰椎には髄腔内の肉芽組織増生と線維化があり、骨梁には添加性骨形成がみられる。骨膜反応がある。
3. 諸臓器の膿瘍：心臓（460g）、腎臓（左195/右205g）は複数の微小膿瘍形成がある（図4）。両肺上葉に球菌塊を含む敗血症性塞栓がある（図5b）。
4. 循環不全関連所見
 - 1) 腎（左195/右205g）：両腎とも重量増加がある。組織学的に尿細管がびまん性に変性し、間質浮腫を伴う。
 - 2) 副腎（左3.1/右4.2g）：皮質が軽度萎縮し、束状層主体の壊死、出血が認められる。
5. 骨髄のmyeloid hyperplasia：顆粒球系細胞のほとんどは幼若顆粒球で占められる。
6. 感染脾（115g）：軟化が著明で、組織学的にびまん性に自己融解している。多数の顆粒球系細胞の浸潤がある。
7. 血液培養：剖検時に採取した心内血液で*Staphylococcus aureus*陽性。

B. 肺出血：肺（右1,260/左895g）、淡血性胸水（右70/左30ml）：両肺とも高度の重量の増加がある。剖面はほとんど全体が暗赤色調で含気に乏しく、腹側の一部に正常領域を残す程度（図5a）である。組織学的にはびまん性に高度な出血を認める。

C. 肝硬変

1. 肝硬変：肝臓1,845g。被膜面は多結節状で、剖面では黄色を帯びた結節がびまん性にみられる。組織学的に小型主体の再生結節が肝全体に形成されている。肝細胞は高度の大滴性脂肪沈着を呈する。偽小葉内には巣状の好中球浸潤がわずかにみられる。肝壊死は認められない（図6）。
2. 脾臓（115g）：sinus hyperplasiaや脾柱周囲の線維化、Gamna-Gandy結節が認められる。
3. 食道静脈瘤：粘膜面から血管が透見される。漿膜面にうっ血をみる。組織学的には拡張・蛇行や不規則な内膜肥厚を伴う静脈が粘膜下層に存在する。

【病理所見まとめ】

1. 本例は、黄色ブドウ球菌による敗血症であり、全身多臓器に膿瘍形成があるが、剖検所見から菌の侵入門戸の特定にはいたらない。基礎疾患のアルコール性肝硬変、およびステロイド剤投与があり、易感染状態であったと考えられる。菌がなんらかの理由で腰椎椎間板に生着し、椎間板炎を発症し、近傍組織である左腸腰筋へ炎症が波及し膿瘍を形成した可能性を考える。
2. 急速に進行した肝不全、腎不全は、敗血症に伴う循環不全によるものとして矛盾しない。SLE、ITP、2型糖尿病については、剖検所見では特徴的な所見は認められなかった。
3. 直接死因は肺出血による呼吸不全と推察される。肝硬変を基礎に敗血症による出血傾向の増強、高度な循環不全が肺出血に大きく関与しているものと考えられる。

臨床画像

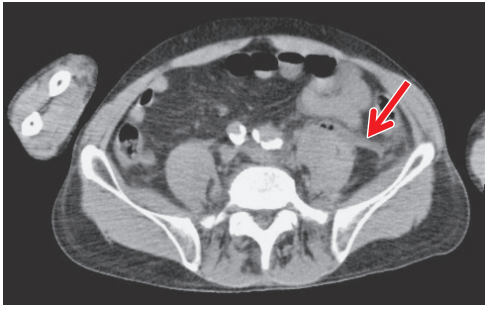


図1. 死亡1日前に撮影された単純CT. 腫大した腸腰筋内に不均一な濃度上昇を示す領域がみられ、腸腰筋膿瘍が疑われた(矢印).

病理画像

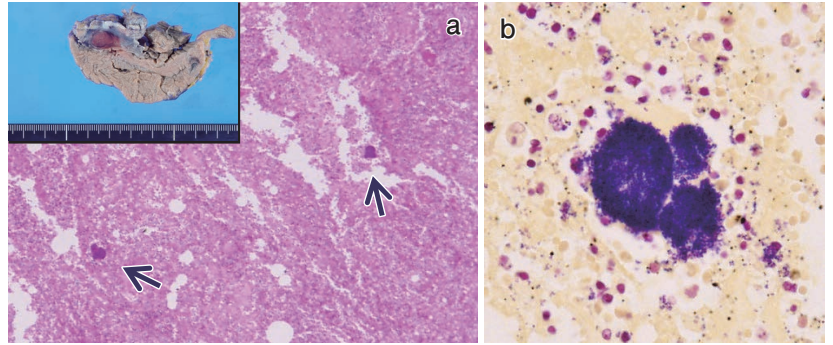


図2. 病理組織像(1) [a: HE 染色, b: Gram 染色], 摘出肉眼標本(1) [aの左上囲み]. 左腸腰筋膿瘍. a: 肉眼的に灰白色調~赤色調を示す領域がある(a: 左上囲み). 組織学的には細胞密度の上昇した組織内に菌塊(矢印)が散見される. b: 菌塊はGram陽性球菌からなる.

病理画像

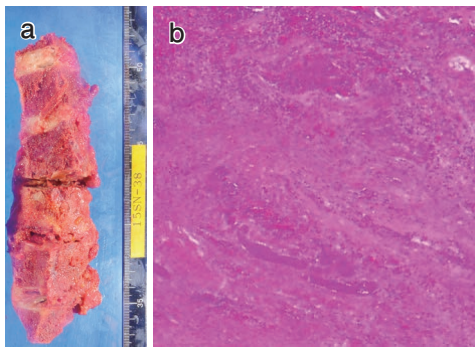


図3. 摘出肉眼標本(2) [a: 固定前], 病理組織像(2) [b: HE 染色]. 腰椎. 椎間板は、肉眼的に赤褐色調で組織の脆弱化と変性を認める. 既存の椎間板組織は、高度な炎症細胞浸潤・膿瘍に置換される.

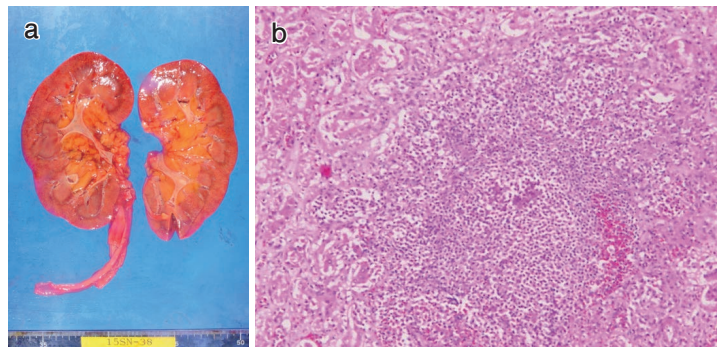


図4. 摘出肉眼標本(3) [a: 固定前], 病理組織像(3) [b: HE 染色]. 腎臓. a: 肉眼的に皮髄境界明瞭で皮質はやや肥厚する. b: 両腎の皮質と髄質に複数の微小膿瘍を認める.

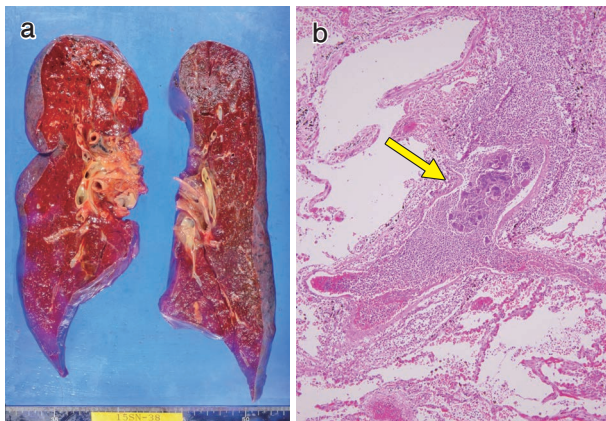


図5. 摘出肉眼標本(4) [a: 肺の門脈域を含む前額断, 固定前], 病理組織像(4) [b: 左肺上葉 (HE 染色)]. a: 両肺とも、うっ血が強く、重量増加の主因と思われた. b: 動脈内に菌塊を含む塞栓が形成されている. 敗血症性塞栓の像である(矢印).

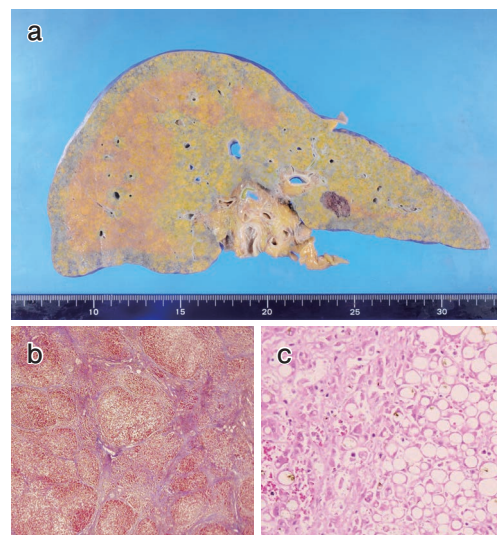


図6. 摘出肉眼標本(5) [a: 固定後断面], 病理組織像(5) [b: Masson trichrome 染色]. 肝臓. a: 肝臓は硬度を増しており、断面では、黄色調で小型結節構造がびまん性にみられる. b: 既存の小葉構造は消失し、再生結節(偽小葉)に置換されている. c: 大滴性の脂肪沈着が目立つ.

症例 No.195 糖尿病性ケトアシドーシス治療中に死亡した高度認知症合併 2 型糖尿病の症例

剖検依頼科：老年病内科

【概要】 48 年来の 2 型糖尿病患者で、インスリン依存状態であった。死亡 2 年前より Alzheimer 病を発症し、血糖管理が困難となっていた。意識障害で発症した糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) に対しインスリンや補液による治療を行ったが、改善乏しく死亡した。剖検では糖尿病および Alzheimer 病の所見が確認された。直接死因の所見は明確でなかったが、心予備能低下や低アルブミンなどのため輸液負荷に耐えられなかった可能性が推察された。

【症例】 70 歳代、女性。

主 訴：意識障害。

家族歴：兄 2 人が糖尿病。

既往歴：31 歳、2 型糖尿病と診断、32 歳、インスリン導入、40 歳、橋本病、71 歳、DKA、74 歳、成熟嚢胞奇形腫 (左付属器切除)、76 歳、胃癌 (胃全摘術)、上行結腸癌 (右半結腸切除)、77 歳ころ～認知症、79 歳、DKA。

【臨床経過】

入院約 2 年前～：認知症が進行し、食事や服薬、インスリンの管理が困難となっていた。

前日：夕方より食欲が低下し、翌朝には呼名に反応がなく当院に救急搬送された。血糖 851mg/dl、尿ケトン陽性、血液ガス分析で pH7.161 の代謝性アシドーシスが認められ、DKA の診断にて入院となった。補液、インスリン静注にて治療を開始し、血糖はすみやかに 300mg/dl 台に低下したが、意識障害の改善に乏しかった。アミラーゼが高値であった。

入院後第 2 病日：未明に全身浮腫、乏尿、呼吸不全が出現し、同日夜に死亡した (図 1, 図 2)。

【検索希望事項】

直接死因 (感染の有無)、膵臓の状態 (膵炎の有無)、認知症の病型、胃癌・大腸癌術後の状態。

【剖検診断】

1. 2 型糖尿病。
2. Alzheimer 病。
3. 胃癌術後、再発なし。
4. 上行結腸癌術後、再発なし。

【剖検所見】

A. 2 型糖尿病

1. 膵臓：高度萎縮し、腺房の著明な脱落と線維化を示す。Langerhans 島は散在性に残存する (図 3)。
2. 腎臓 (左 75/右 90g)：被膜面の細顆粒状変化、皮質の軽度菲薄化をみる。約半数の糸球体が全節性硬化し、残存糸球体の一部はメサングウム基質の増加を示す。輸出入細動脈の硝子様硬化が認められる (図 4)。
3. 肝臓 (1,160g)：軽度腫大し、剖面は褐色調を示す。肝細胞はびまん性に腫大し、グリコーゲン蓄積により淡明化している (図 5)。脂肪沈着は軽度である。
4. 動脈硬化症：大動脈～腸骨動脈に高度の粥状硬化、右内外頸動脈分岐部に石灰化を伴う線維性内膜肥厚を認める。

B. Alzheimer 病 (固定後脳 1,040g)

前頭葉優位に脳回萎縮や脳溝拡大、海馬の萎縮をみる (図 6)。海馬、前頭葉を主体とする大脳皮質の広範な領域に神経原線維変化が観察される。免疫染色では神経原線維変化と無数のニューロピルスレッドがリン酸化タウ抗体に陽性を示す (図 7)。被殻や中脳にも少数の陽性像がある。Braak 分類で Stage V 相当である。老人斑 (β アミロイド抗体陽性) も大脳皮質にびまん性に分布している。

C. 胃癌術後：胃全摘、Roux-en Y 法再建後。食道-空腸と十二指腸-空腸の各吻合部に再発はなく、転移はない。

D. 上行結腸癌術後：右半結腸切除後。吻合部に再発はなく、転移はない。

E. そのほかの所見

1. 心臓 (250g)：左室壁の求心性肥大があり、少数の小線維化巣を散見する。
2. 肺 (左 180/右 380g)：軽度うっ血水腫があり、胸水貯留がある (左 500/右 170ml)。
3. 橋本甲状腺炎：びまん性に腫大する。線維化により多結節状構築を呈し、高度のリンパ球浸潤を伴う。

【病理所見まとめ】

1. 心、肺、脳を含め、直接死因たりうる所見は明確でない。ただし、剖検所見で右優位の胸水貯留や肺うっ血、心左室肥大、臨床的に乏尿や全身浮腫、呼吸不全の出現や低アルブミン血症があった点からは、治療のための輸液負荷に耐えられず、循環不全や呼吸不全をきたし死亡にいたったことが推察される。感染症の所見はない。
2. 膵臓は高度萎縮するも Langerhans 島は残存している。膵炎の所見はない。なお、DKA 時にはアミラーゼ上昇を示すことがある (Warshaw AL ら, Lancet I : 929-931, 1977)。
3. 脳の所見は Alzheimer 病に合致する。

臨床画像



図1. 入院時胸部X線像(臥位). 肺野に明らかな異常はない. 甲状腺の腫大がある.

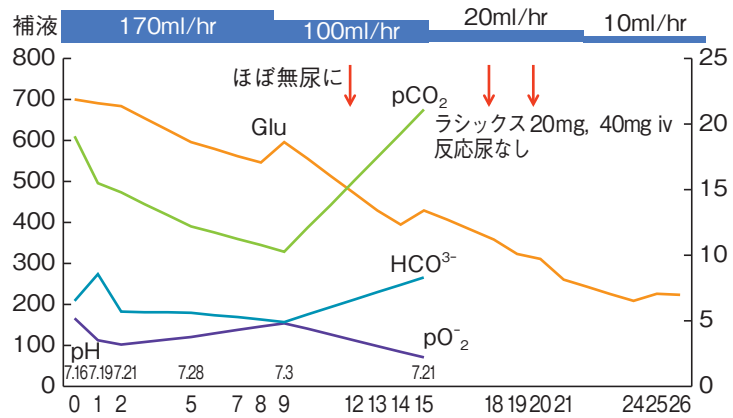


図2. 入院後経過. 血糖値は低下したが, 無尿と呼吸不全が出現した.

病理画像

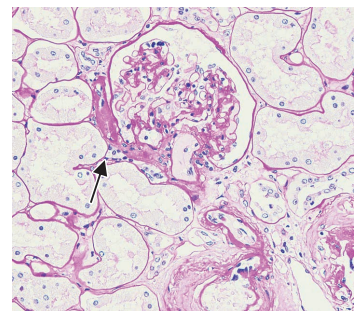
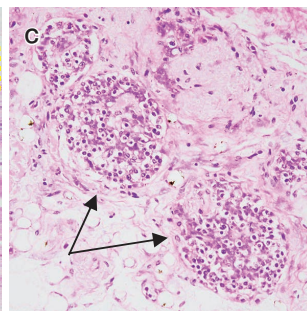
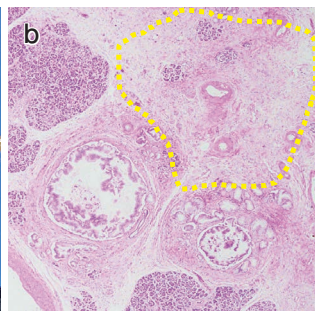
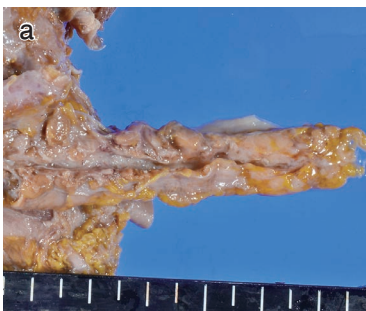


図3. 摘出肉眼標本(1) [a:ホルマリン固定後], 病理組織像(1) [b, c: HE染色]. 膵臓. a: 高度に萎縮する. b: 腺房の脱落と線維化がみられる(点線枠内). c: Langerhans島は残存する(矢印).

図4. 病理組織像(2). 腎臓 (PAS染色). 細動脈の硝子様硬化像(矢印).

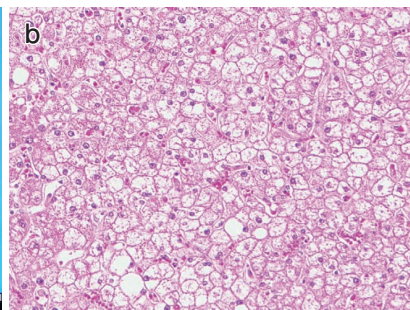
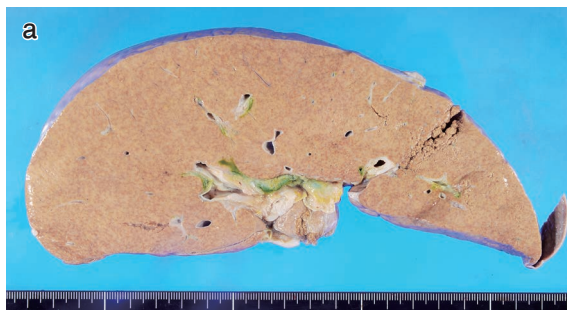


図5. 摘出肉眼標本(2) [a:ホルマリン固定後剖面], 病理組織像(3) [b: HE染色]. 肝臓. a: 一様に褐色調の剖面, b: 肝細胞はグリコーゲン蓄積により淡明化している.



図6. 摘出肉眼標本(3). 脳(未固定). 前頭葉優位に脳回萎縮(矢印)と脳溝拡大がある.

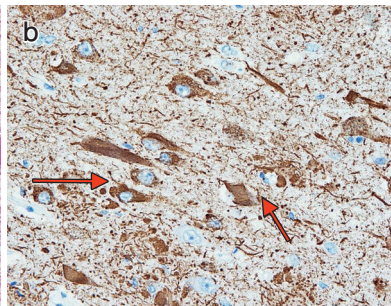
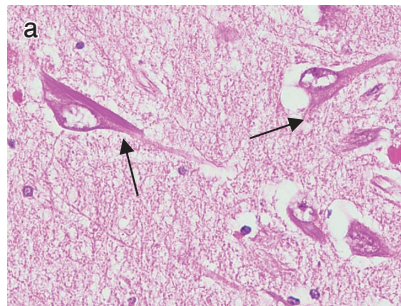


図7. 病理組織像(4). 海馬(a: HE染色, b: リン酸化抗体による免疫染色). a: 神経原線維変化を示す神経細胞(黒矢印), b: 神経原線維変化とニューロピルスレッドに陽性(赤矢印).

症例 No.196 膵内分泌癌に対し先端療法を施行したが4年5ヵ月の経過で死亡した症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】膵頭部内分泌腫瘍および多発肝転移に対し、化学療法およびPRRT (peptide receptor radionucleotide therapy) を継続していた68歳・女性である。全経過4年5ヵ月。剖検では、膵頭部に5cm大のneuroendocrine tumor (NET) [G2] (10%程度のacinar cell carcinoma [ACC]成分を含む)が形成されており、肝臓の大部分を占める多発転移、肺転移、リンパ節転移、および腸間膜とDouglas窩への播種が認められた。膵臓と肝臓では、脈管外の病変を主体に広く壊死が認められ、化学療法およびPRRTによる一定の治療効果が得られたものと考えられる。

【症例】68歳、女性。

主訴：食思不振および全身衰弱。

入院目的：緩和ケア。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：特記すべきことはない。

生活歴：飲酒、喫煙歴はない。輸血歴、アレルギー歴もない。

内服薬：スーテントカプセル12.5mg1T1×、ペリチーム1g3包3×、ワンアルファ0.5μg1T1×。

【臨床経過】

死亡4年5ヵ月前：他院で膵頭部癌・多発肝転移と診断された。肝生検では内分泌腫瘍と腺癌の混合癌と診断された。gemcitabine (GEM)投与開始。

4年前：上部消化管内視鏡検査で胃体下部小弯に早期胃癌(高分化腺癌)が認められた。

3年11ヵ月前：当院肝胆膵外科に紹介され、生検でneuroendocrine tumor, G2と診断された。

3年10ヵ月前：早期胃癌に対してESDを施行し、肝動脈化学塞栓術施行(死亡までに計5回施行)。

3年9ヵ月前：サンドスタチン導入。

3年1ヵ月前：第1回、2回PRRT(イットリウム)施行。

2年前：everolimus (ERL)投与開始(～死亡まで)。

9ヵ月前：第3回PRRT(ルテチウム)、第4回PRRT(イットリウム)施行。

6日前：食思不振と全身衰弱で入院となり、腫瘍性DICが疑われた。

死亡1日前：下血が出現し、その後、死亡した。

【検索希望事項】

腫瘍の範囲、化学療法などの治療効果判定、骨髄の評価(血小板減少、DIC)、下血の原因、腫瘍周囲の血行動態。

【剖検診断】

1. 膵内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor, G2)、多発肝転移、肺転移、腹膜播種、リンパ節転移。

2. 肺腺癌(細気管支肺胞上皮癌)。

3. 早期胃癌、ESD後、再発なし。

【剖検所見】

A. 膵内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor, G2)、多発肝転移、肺転移、腹膜播種、リンパ節転移

1. 膵頭部～肝門部を占拠する、乳白色～赤橙色を呈する5cm大の充実性腫瘍が認められる(図2)。組織学的には、類円形の核と両染色性の胞体を有した腫瘍細胞が大小の胞巣を形成しながら増殖しており、胞巣内には壊死が目立つ(図3)。核分裂像はほとんどみられない。胞巣内にはPAS陽性物質を容れた小腺腔が散在性にみられる。腫瘍細胞の大部分はCD56陽性、chromogranin A陽性、synaptophysin陽性となるほか、10%程度は細胞質にα1-antitrypsin(α1-AT)が陽性となる。Ki-67陽性率8.75%(図4)。腫瘍は膵前方組織、後方組織、十二指腸、および上腸間膜静脈に浸潤する。

2. 肝臓では、黄色調の癒合結節性病変が多発する。結節の中心部は壊死や出血を伴う。組織学的には、膵臓と同様の腫瘍細胞が、門脈内あるいは類洞内を主体に、中小の不規則な胞巣構造を形成しながら増殖する(図5)。脈管外の腫瘍成分は大部分が壊死を伴う。腫瘍細胞への免疫染色では、Ki-67陽性率7.50%であり、そのほかの結果は膵頭部腫瘍とほぼ同様であった。

3. 両側肺下葉の静脈内および肺胞内に、膵臓で認められたものと同様の腫瘍胞巣が5個認められる(図6)。膵周囲リンパ節および傍大動脈リンパ節に転移がある。

4. Douglas窩および腸間膜に播種あり。Douglas窩にはヘモジデリン沈着および膿瘍形成がみられ、癌性腹膜炎の所見である。

B. 肺腺癌(左肺S6、細気管支肺胞上皮癌、非粘液産生性)

8×6mm大のスリガラス様病変が認められる。組織学的には、腫瘍細胞が既存の肺胞上皮を置換しながら増殖する(図6)。粘液産生は認められない。間質浸潤はない。肺腺癌(細気管支肺胞上皮癌、非粘液産生性)の所見である。

C. 早期胃癌、ESD後、再発なし

ESD瘢痕部で筋層の変性・肥厚、および漿膜下層の瘢痕形成を認める。上皮は死後変化が目立つが、腫瘍性変化はない。胃幽門輪直上にUL-II相当の潰瘍を認め、潰瘍直下には小動脈が増生する。

【病理所見まとめ】

1. 膵頭部腫瘍はneuroendocrine tumor (NET) [G2]であり、10%程度のacinar cell carcinoma (ACC)の成分を含む。腫瘍は肝臓の大部分を占める多発転移をきたすほか、肺およびリンパ節への転移と、腸間膜およびDouglas窩への播種を認める。直接死因は、肝不全、著明なるいそう、および癌性腹膜炎と考えられる。

2. 膵臓および肝臓では、脈管外(実質)の病変を主体に壊死を認める。とくに肝臓では脈管外病変の大部分が壊死に陥り、血流が豊富なため治療著効したと考えられる。膵臓実質の壊死は腫瘍の30%であり、Evans分類IIaに相当する。治療によりNET成分が選択的に壊死したため、生前の生検ではごく少量であったACC成分が相対的に増加したと考えられる。

3. 骨髄は軽度の過形成性骨髄であり、分化・増殖の異常はない。抗癌剤による骨髄抑制、再生不良性貧血、および骨髄異形成症候群はいずれも考えにくい組織像であった。血球貪食像を散見し、悪性腫瘍に伴う二次性血球貪食症候群の可能性が示唆された。血小板減少は、肝不全(凝固因子欠乏)を背景にした消化管出血による血小板の消耗が原因と考える。肺や腎臓においてフィブリン血栓形成は認められず、組織学的にDICの存在は明らかではなかった。

4. 肝不全(凝固因子欠乏)を背景に、幽門輪直上の胃潰瘍から出血したと考えられる。ほかの消化管粘膜に潰瘍性病変はない。

5. 上腸間膜静脈には腫瘍塞栓が形成される。脾静脈および上腸間膜動脈への浸潤はない。肝門部において、門脈の浸潤が認められるが、明らかな閉塞はない。

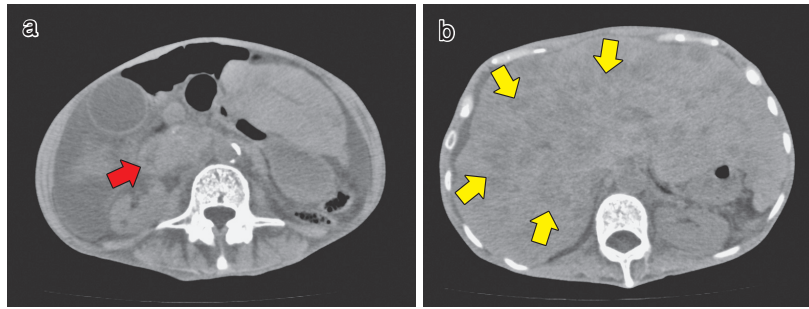


図1. 入院時腹部CT (a: 膵頭部, b: 肝臓). 膵頭部に4.5cm大の腫瘤形成が認められる (a: 赤矢印). 肝臓には最大2.0cm大の低吸収域が多発する (b: 黄矢印).

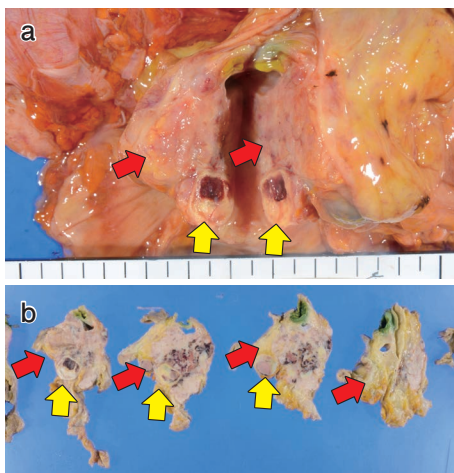


図2. 摘出肉眼標本 (1) [a: 摘出時剖面, b: 固定後剖面]. 膵臓. 壊死を伴った充実性腫瘍が認められる (a: 赤矢印). 上腸間膜静脈の腫瘍塞栓を伴う (b: 黄矢印).

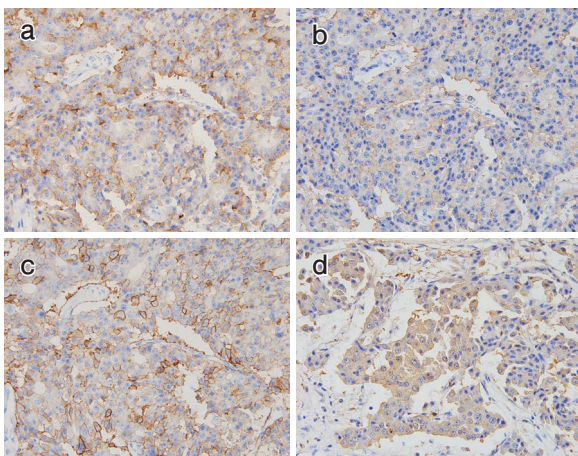


図4. 病理組織像 (2). 膵臓 (免疫染色. a: chromogranin A, b: synaptophysin, c: CD56, d: α -1-AT). 腫瘍細胞は chromogranin A, synaptophysin, CD56 の3種類の神経内分泌マーカーが陽性となる (a, b, c). また, 10%程度の腫瘍細胞には, α -1-ATが陽性となる (d).

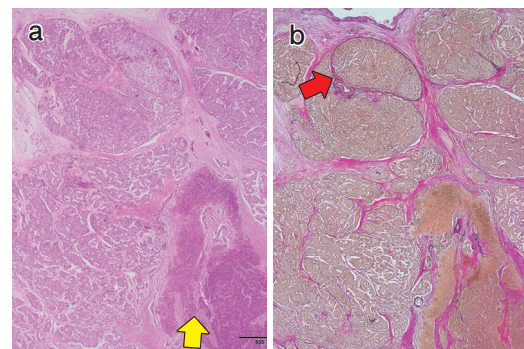


図3. 病理組織像 (1) [a: HE染色, b: EVG染色]. 膵腫瘍. 膵実質の病変は一部に壊死を伴う (a: 黄矢印). 膵管内および膵実質に腫瘍が認められる (膵管内: bの赤矢印).

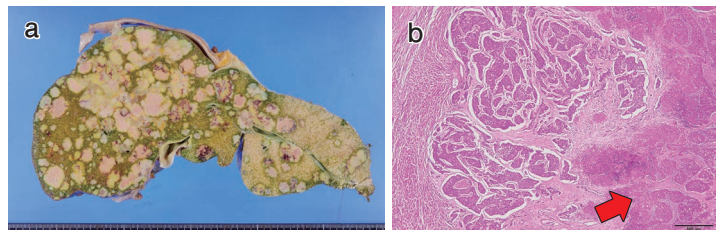


図5. 摘出肉眼標本 (3) [固定後], 病理組織像 (3) [HE染色]. 肝臓. a: 肝臓には中央に壊死を伴った小転移巣が多発する. b: 組織学的には, 膵管内あるいは類洞内に腫瘍の増殖がみられる肝実質の腫瘍は大部分が壊死に陥る (b: 赤矢印).

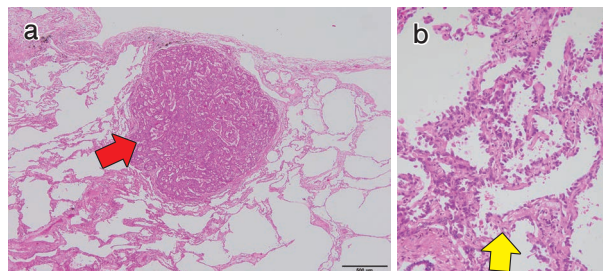


図6. 病理組織像 (4). 肺 (a: 転移性病変, b: 肺腺癌) [HE染色]. 左右の肺に, 1mm大までの転移巣が散在する (a: 赤矢印). また右肺下葉には8mm大の肺腺癌 (細気管支肺胞上皮癌) が認められる (b: 黄矢印).

石渡 龍輔 博士 (医学) Ryosuke Isiwata

学位記番号 / 乙第 1765 号 学位授与 / 平成 28 年 1 月 20 日

研究科専攻 /

学位論文 / Extracellular and intracellular factors regulating the migration direction of a chemotactic cell in traveling-wave chemotaxis
(伝播波中における走化性細胞の移動方向の制御因子)
Physical Biology 第 12 巻第 2 号 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 浅原 弘嗣 副査: 高瀬 浩造 副査: 角田 達彦

(論文要旨)

ヒトを含む様々な生物種において、運動する多くの細胞は、細胞外のシグナル分子を感知し、シグナル分子の濃度勾配に対応した細胞移動をする。この細胞運動の性質は、走化性として知られており、ヒト好中球、線維芽細胞、小膠細胞、癌細胞を含む様々な生細胞に見られる重要な性質である。キイロタマホコリカビは、真核細胞における走化性研究のモデル生物であり、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) が、キイロタマホコリカビの誘走物質 (シグナル分子) である。

本論文は、周期的な cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の伝播波から刺激を受けた際のキイロタマホコリカビの細胞の運動のモデル化を論じている。本論文で提案するモデルは、cAMP による細胞外刺激に対する「極性変化」と細胞の運動のしやすさを表す「運動性の変化」という 2 種類の応答を取り入れている。ここで、先行研究に基づいて、周期的な細胞の運動性の変化は、周期的な cAMP 濃度変化に依存していることを仮定する。その結果、キイロタマホコリカビの集団的凝集過程に見られる cAMP の伝播波の波源への細胞移動が、本モデルによって再現された。このモデルの考察から、細胞外刺激の変化の周期と、刺激の変化に対して運動性と極性が変化するまでの応答時間の時間差が、細胞の移動方向と移動速度を制御する重要なパラメーターとなっていることが明らかとなった。また我々は、モデルから得られた結果を実験の先行研究と比較することも行った。

齊藤 恵里 博士 (医学) Eri Saito

学位記番号 / 乙第 1766 号 学位授与 / 平成 28 年 1 月 20 日

研究科専攻 /

学位論文 / Second malignancy of the oral cavity after brachytherapy for tongue cancer in long-term follow-up patients
(舌癌の小線源治療後の長期フォローアップにおける口腔内の二次性悪性腫瘍)
World Journal of Epidemiology and Cancer prevention 第 3 巻第 1 号 平成 26 年 2 月発表

論文審査委員/主査: 朝蔭 孝宏 副査: 河野 辰幸 副査: 原田 浩之

(論文要旨)

早期 (I・II 期) 舌癌は技術の進歩により長期生存者が増えている。小線源治療は機能や美容を損なわずに行なえ、治療効果も外科手術と同様に優れている。当院では早期舌癌に対して Cs-137 や Au-198 など低線量率による小線源治療、テレコバルト、電子線、X 線の外部放射線治療を行ってきた。しかし原発巣の放射線治療を行った場合、二次性悪性腫瘍が照射野内に発生することがある。我々は、1959 年から 2000 年まで東京医科歯科大学放射線科で小線源治療を行い、10 年以上経過観察した患者の中から口腔内に発生した二次性悪性腫瘍の発症率や治療効果について後方視的研究を行った。舌癌の小線源治療を行った口腔内の二次性悪性腫瘍は 281 人中 26 人 (9.3%) に見つかった。長期経過観察にて二次性悪性腫瘍は口腔内に発生し、手術が救済治療の唯一の手段であった。

貝塚 剛志 博士 (医学) Takeshi Kaizuka

学位記番号 / 乙第 1767 号 学位授与 / 平成 28 年 2 月 17 日

研究科専攻 /

学位論文 / Atg13 Is Essential for Autophagy and Cardiac Development in Mice
(Atg13 はマウスにおいてオートファジーおよび心臓の発生に必須である)
Nature Structural & Molecular Biology 第 22 巻第 7 号 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 清水 重臣 副査: 仁科 博史 副査: 浅原 弘嗣

(論文要旨)

オートファジーは細胞内の主要な分解系である。オートファジーの実行には一連の autophagy-related (Atg) 分子群が必要とされる。ULK1 複合体はオートファジーの初期の段階において機能するタンパク質複合体であり、ULK1 (または ULK2)、FIP200、Atg13、および Atg101 から構成されている。これらのうち、ULK1 および FIP200 はオートファジー以外の機能も持っていることが過去の報告からわかっていた。しかし、Atg13 および Atg101 がオートファジー-特異的な因子であるかどうかは、これまで明らかでなかった。本研究では、Atg13 のノックアウトマウスを作製し、その解析を行った。これまでに報告されている多くの Atg 遺伝子のノックアウトマウスが出生までは生存するのにに対し、Atg13 ノックアウトマウスは FIP200 ノックアウトマウスと同様、胎生致死となることがわかった。Atg13 のノックアウトマウスの胎児は胎盤の異常を伴わない発育不全および心筋緻密層の発達の異常を示した。また Atg13

を欠損した線維芽細胞は、*FIP200* 欠損線維芽細胞と同様、*TNF- α* によるアポトーシスの亢進を示すことがわかった。以上の結果から、*Atg13*はオートファジー機能および非オートファジー機能を持っており、後者は心臓の正常な発生に必須であると考えられる。また、これは *FIP200* との複合体としての機能であると考えられるが、*ULK1/2*はこの機能には関与していないと推測される。

永家 聖 博士 (医学) Satoshi Nagaie

学位記番号 / 乙第 1768 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 2 日

研究科専攻 /

学位論文 / A method to associate all possible combinations of genetic and environmental factors using GxE landscape plot (GxE ランドスケーププロットを用いた遺伝因子と環境因子の組み合わせを関連付ける方法) *Bioinformatics* 第 11 巻第 3 号 161-164 頁 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 石川 俊平 副査: 村松 正明 副査: 木村 彰方

〈論文要旨〉

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) や連鎖解析により、多くの疾患に関連した一塩基多型 (SNPs) が同定されてきた。しかしながらオッズ比が 1.5~3.0 でかつマイナーアレル頻度 (MAFs) が 0.005 と低い SNPs はまだよく知られていない。これは複雑な遺伝子環境相互作用にもとづいているからだと考え、我々は遺伝因子と環境因子の組み合わせを関連付ける方法である GxE ランドスケーププロットを作成した。GENS2 (Gene-Environment iNteraction Simulator 2) ソフトウェアで 2 つの遺伝因子と 1 つの環境因子を用いてシミュレーションし、さらにこの試行を 20 回繰り返しデータを生成した。得られたデータセットには、170 人分の疾患状態、性別、20 個の環境因子、抽出した 100 個の遺伝因子が含まれている。また p 値は、コ克蘭・マンテル・ヘンツェルカイ二乗検定により求めた。階層的クラスタリングを考慮した遺伝因子と環境因子の組み合わせと、それに関連する負の対数 p 値を利用して、3次元の GxE ランドスケーププロットを作成した。この GxE ランドスケーププロットは、疾患発症に関連のある p 値に照らし合わせながら遺伝子環境相互作用を見ることができ、また遺伝因子と環境因子間の類似性を予測するモデルとして有用であると考えられる。

植村 法子 博士 (医学) Noriko Uemura

学位記番号 / 乙第 1769 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 16 日

研究科専攻 /

学位論文 / Anatomical and histological study to determine the border of sole skin (足底皮膚の境界を決定するための解剖学的および組織学的研究) *Surgical and Radiologic Anatomy* 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 横関 博雄 副査: 北川 昌伸 副査: 星 治

〈論文要旨〉

掌蹠部は、他の部位と比べて皮膚が厚い、色素が少ないなどの性質を持つ特殊部位である。このため、手指や足趾の皮膚欠損に対しては、足の内果下部や土踏まずからの植皮が広く行われている。しかし、足のどの位置から足底皮膚の性状となるのか正確に定義されていない。今回われわれは、屍体足部の皮膚を用いて、表皮・真皮の厚み、掌蹠部皮膚に特異的に発現する Cytokeratin 9、メラニンの発現、真皮での弾性線維および膠原線維の割合について検討した。Cytokeratin 9 は、内果および外果から、内果・外果間距離の約 20% 底側の位置から発現していた。皮膚の厚み、メラニンの発現、弾性線維の割合もほぼ同じ位置で変化していた。よって、Cytokeratin 9 が発現している部分が足底皮膚であると考えた。その境界は、内果もしくは外果と足底接地面のほぼ中間に位置し、皮膚の浸軟が目安となる。内果下部の皮膚は手指および足趾の背側に、土踏まずの皮膚は手指および足趾の腹側に移植するのが望ましい。

井上 潤一 博士 (医学) Junichi Inoue

学位記番号 / 乙第 1770 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 16 日

研究科専攻 /

学位論文 / Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta might be dangerous in patients with severe torso trauma: a propensity score analysis (重症体幹外傷への大動脈遮断バルーンの使用は危険であるかもしれない: 傾向スコア分析を用いた解析より) *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 荒井 裕国 副査: 榎田 浩史 副査: 井上 芳徳

〈論文要旨〉

大動脈遮断バルーン (Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta :REBOA) は循環が不安定な重症体幹外傷の出血制御における有効性が期待される血管内デバイスである。しかし REBOA の臨床的有用性と適応基準はいまだ明らかではない。本研究では日本外傷データバンクに登録された 18 万例の症例を用い、緊急手術もしくはカテーテル治療が行われた重症体幹外傷患者を対象に傾向スコアマッチを用いて REBOA の有用性を検討し、さらに操作変数法を用いた感度分析により統計学的に強固な解析を追加した。マッチ後の背景因子を調整した群間比較で、院内死亡率は REBOA 使用群が REBOA 非使用群より高く (61.8% vs 45.3%, 絶対差: +16.5% [95% 信頼区間, +10.9%, +22.0%])、来院から初回手術までの時間は REBOA 使用群が REBOA 非使用群より短かった (97 分 vs 110 分, 絶対差: -14 分 [95% 信頼区間 -25 分, -3 分])。操作変数法による感度分析でも REBOA 使用群と非使用群の院内死亡率の差は変わらなかった (+16.4%, [95% 信頼区間 -0.6, 33.3%])。循環が不安定な重症体幹外傷患者に対して、止血術開始に 97 分を要する状況下では、REBOA の使用は不適切でかつ危険である可能性が示唆された。

小暮 孝道 博士 (医学) Takamichi Kogure

学位記番号 / 甲第 2152 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (政策科学) 専攻

学位論文 / Validity and Reliability of the Japanese Version of the Newest Vital Sign : A Preliminary Study
(新バイタルサイン日本語版の妥当性と信頼性: 予備的研究)
PLoS ONE 第 9 巻第 4 号 e94582

論文審査委員 / 主査: 高瀬 浩造 副査: 高田 和生 副査: 松島 英介

(論文要旨)

ヘルスリテラシー (HL) とは、健康管理に纏わる情報の理解や取捨選択の能力、自身の状況に当てはめる応用力であり、正しい健康管理への適切な意思決定を行う上で重要である。新バイタルサイン (NVS) はアイスクリームの栄養ラベルに関する 6 つの質問で構成され HL を評価している。我々は、NVS の日本語版 (NVS-J) を開発し、慢性疼痛の患者に NVS-J を施行して、その妥当性と信頼性を評価した。対象は慢性疼痛に罹患している 43 人の日本人患者とした。

因子分析を用いて、NVS-J の質問項目が 3 つの因子に大別されることを明らかにし、それぞれの因子が、各々 2 つの項目で構成されていることを示した。NVS-J スコアの基準関連妥当性は、石川らの HL-Questionnaire (HLQ) の合計得点と相関し、その他 Brinkman Index などとも相関していた。またクロンバック係数は $\alpha=0.72$ であった。この研究では、NVS-J が HL を適切に評価し、良好な妥当性と信頼性を有することを実証した。

適切な HL は、問題対応能力を向上させ、日常生活 (ADL) 維持・改善や生活の質 (QOL) 増進に寄与するものであり、慢性疼痛患者に推進すべきである。

山田 真嗣 博士 (医学) Atsushi Yamada

学位記番号 / 甲第 2153 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (法医学) 専攻

学位論文 / Paraquat Induces Epithelial-Mesenchymal Transition-Like Cellular Response Resulting in Fibrogenesis and the Prevention of Apoptosis in Human Pulmonary Epithelial Cells
(パラコートによるヒト呼吸器上皮細胞の上皮間葉転換誘導による線維化とその細胞保護的役割の検討)
PLoS ONE 第 10 巻第 3 号 e0120192 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員 / 主査: 清水 重臣 副査: 稲瀬 直彦 副査: 安原 真人

(論文要旨)

パラコート (PQ: 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium) は広く普及する除草剤だが、強い毒性を持つ。特に遅発性肺線維症は PQ 中毒の最も重要な病態の一つだが、その詳細なメカニズムや治療法は解明されていない。今回、ヒト肺腺癌由来 II 型肺胞上皮細胞 A549 と正常ヒト気管上皮細胞 NHBE に 0~500 μM の PQ を 2~12 日間曝露して PQ の肺細胞への毒性を検討した。高濃度 (300~500 μM) PQ 曝露では 2 日以内にアポトーシスの一種である anoikis 型の細胞死が惹起される一方、低濃度 (30 μM) PQ 曝露では 6 日以降に細胞形態は間葉細胞様へ変化し、蛋白質及び mRNA 発現レベルで E カドヘリンの低下、平滑筋型アクチン (α -SMA)・ビメンチン・ミオシン 11 の上昇、加えて ZEB1 や Twist などの転写因子の核移行を認め、上皮間葉転換 (EMT: epithelial mesenchymal transition) 誘導が確認された。また 12 日以内には細胞外基質 (ECM: extra cellular matrix) 蛋白であるフィブロネクチンやコラーゲン分泌も確認された。また EMT 誘導因子である TGF- β 受容体の阻害剤 SB431542 の共存によりフィブロネクチン分泌が抑制されたが、同時に細胞死が誘導された。PQ の曝露濃度の違いに応じて、細胞死または EMT 誘導に続く線維素分泌という異なる応答が認められた。これは PQ 中毒の急性期および慢性期病態を的確に反映している。本研究結果は PQ 中毒による肺障害の治療戦略を立てる上で有用と考えられた。

小川 憲人 博士 (医学) Norihito Ogawa

学位記番号 / 甲第 2155 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 (腫瘍外科学) 専攻

学位論文 / Clinical significance of platelet derived growth factor-C and -D in gastric cancer
(胃癌における Platelet-Derived Growth Factor-C, -D の発現と臨床病理学因子、予後に関する研究)
Oncology Letters 平成 27 年 9 月 Published Online

論文審査委員 / 主査: 田中 真二 副査: 北川 昌伸 副査: 渡邊 守

(論文要旨)

platelet derived growth factor (PDGF, 血小板由来成長因子) -C, -D はヒトの癌細胞の進展、転移において重要な役割を果たしていると考えられているが、胃癌における発現頻度や腫瘍の進展、予後との関連については現在明らかになっていない。今回、根治切除がなされた 204 例を対象に、切除標本の免疫染色を行い、PDGF-C, -D の発現と臨床病理学因子、予後との関係を評価した。PDGF-D の高発現は腫瘍の深達度 ($p=0.039$)、分化度 ($p<0.01$)、再発 ($p<0.01$) と有意に関連し、無再発生存期間において予後不良因子であった。一方、PDGF-C の高発現は腫瘍の分化度 ($p=0.05$) と関連し、有意ではないものの予後不良である傾向を認めた ($p=0.10$)。多変量解析では、PDGF-D の高発現は独立した予後不良因子であった (ハザード比 3.3, $p=0.02$)。胃癌において、PDGF-D の高発現は腫瘍の進展、再発、予後不良と強く関連しており、独立した予後予測因子、分子標的治療薬のターゲットとなりうる可能性が示唆された。

長谷川 浩章 博士 (医学) Hiroaki Hasegawa

学位記番号 / 甲第 2156 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歯学総合研究科 (博士課程) / 先端医療開発学系 (生命情報学) 専攻

学位論文 / Evaluation of an X-ray Dose Profile Derived from an Optically Stimulated Luminescent Dosimeter During Computed Tomographic Fluoroscopy
(X線コンピュータ断層透視法における光刺激ルミネセンス線量計を用いた線量プロファイルに関する研究)
PLoS ONE 第 10 巻第 7 号 e0132154 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 立石 宇貴秀 副査: 伊藤 暢聡 副査: 高瀬 浩造

(論文要旨)

本研究は、光刺激ルミネセンス (optically stimulated luminescence: OSL) 線量計を用いたコンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) の線量プロファイルから算出される積分線量比 (integrated dose ratio: IDR) を定義して、これまで他の線量計では評価することが困難であった CT 透視使用時の被写体表面における散乱線量を評価することを目的とした。胸部ファントムの正面と側面に OSL 線量計を体軸方向に平行に設置し、透視管電圧は 120 kVp および 80 kVp とした。積分線量は 100 mm 長の全積分線量、線束中心積分線量、線束外積分線量を設定した。全積分線量のうち線束中心積分線量は X 線束による直接線量、線束外積分線量は散乱線量に相当する領域である。これらの積分線量を元に、測定位置および管電圧に関する IDR を算出した。IDR による散乱線量評価から、CT 透視において散乱線量は直接線量に対して同一線量率下では測定位置依存性が大きく管電圧依存性が小さい特性を有することが明らかとなり、更に従来の CT 透視の放射線防護法を支持する根拠が示された。

許 博文 博士 (医学) Po Wen Hsu

学位記番号 / 甲第 2157 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歯学総合研究科 (博士課程) / 環境社会歯学系 (先進倫理医学開発学) 専攻

学位論文 / A Comparison of Glycated Albumin and Glycosylated Hemoglobin for the Screening of Diabetes Mellitus in Taiwan
(台湾におけるグリコアルブミン (GA) 測定に関する検討)
Atherosclerosis 平成 27 年 9 月 Published Online

論文審査委員/主査: 小川 佳宏 副査: 沢辺 元司 副査: 下門 顯太郎

(論文要旨)

グリコアルブミン (GA) は、血液中に存在する糖化変性したアルブミンであり、血液中のグルコースとの接触時間およびグルコース濃度に比例するため、糖尿病における血糖値推移の指標に用いられ、2~4 週間の平均血糖値を示す。本研究では糖尿病診断に関する GA の有用性と普遍性を検討した。対象者は、台湾北部宜蘭県の住民 2192 人でそのうち 1188 人は糖尿病患者である。GA 値とともに HbA1c 値や空腹時血糖値等を測定し糖尿病の有無による検討を行った。健常者の GA と HbA1c の 95 パーセンタイル値はそれぞれ 16.1%, 6.2% であり、75 パーセンタイルは 14.6%, 5.8% であった。GA の糖尿病診断における感度、特異度は HbA1c と同様で明らか有用性が示された。また、本研究による台湾の基準値と日本や米国での既報値はほぼ同様で、世界的に普遍性があるものと考えられた。

清水 千佳子 博士 (医学) Chikako Shimizu

学位記番号 / 甲第 2158 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歯学総合研究科 (博士課程) / 先端医療開発学系 (生命情報学) 専攻

学位論文 / Fc-Gamma receptor polymorphism and gene expression of peripheral blood mononuclear cells in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving single-agent trastuzumab
(トラスツマブ単剤療法で治療された HER2 陽性乳癌患者の Fc γ 受容体遺伝多型と末梢血単核球の遺伝子発現に関する検討)
Breast Cancer 平成 27 年 5 月 Published Online

論文審査委員/主査: 三木 義男 副査: 石川 俊平 副査: 村松 正明

(論文要旨)

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 陽性乳癌のキードラッグである trastuzumab について、抗体依存性細胞障害 (antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC) など免疫系を介した作用機序が示唆されているが、その機序の詳細は明らかでない。また Fc γ IIA, IIIA 受容体遺伝子 (*FcGR2A*, *FcGR3A*) の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) の trastuzumab の効果予測因子としての意義を検討した先行研究の結果は一定していない。

そこで今回、PBMC が ADCC のエフェクター細胞を含むことに注目し、エフェクター細胞に対する *FcGR2A*, *FcGR3A* の SNPs の影響を検討するため、HER2 陽性転移性乳癌患者において、*FcGR2A* H131R, *FcGR3A* V158F の SNPs と trastuzumab 単剤療法前後の末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) の遺伝子発現変動との関連を検討した。PBMC は trastuzumab 治療前、治療開始後 1 週目、8 週目に採取した血液検体より分離、mRNA を抽出し、マイクロアレイにより遺伝子発現を測定した。

FcGR3A および *FcGR2A* の SNPs 別に Gene set enrichment analysis (GSEA) を行うと、*FcGR3A* V/V *FcGR2A* H/H の患者群ではそれぞれ 1 週目、8 週目に免疫関連遺伝子群を含む多くの遺伝子セットの有意な発現変動を認めたが、*FcGR2A* H131R H/H 以外、*FcGR3A* V158F V/V 以外の患者群では有意に変動する遺伝子セットをほとんど認めなかった。PBMC すなわちエフェクター細胞の、遺伝子発現変動にみる活性の違いは、trastuzumab の薬理作用に *FcGR2A*, *FcGR3A* の SNPs が関連することを支持する結果である。

田中 一 博士 (医学) Hajime Tanaka

学位記番号 / 甲第 2159 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 (腎泌尿器外科学) 専攻

学位論文 / Clinical Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Upper Tract Urothelial Carcinoma: Impact on Detection of Metastases and Patient Management
(腎盂尿管癌における 18F-FDG PET/CT の有用性: 転移巣診断および治療方針決定に与える影響の解析)
Urologia Internationalis 平成 27 年 6 月 Published Online

論文審査委員/主査: 立石 宇貴秀 副査: 北川 昌伸 副査: 三宅 智

(論文要旨)

本研究では、腎盂尿管癌の転移巣診断における ^{18}F -FDG PET/CT の正診率と、その結果が診断治療に与える影響を検討した。初発もしくは再発腎盂尿管癌症例を対象とし、従来の胸腹骨盤部 CT に加え、PET/CT を施行して診断時の転移巣評価を行った。PET/CT 施行前後でそれぞれ転移巣診断と治療方針決定を行い、CT と PET/CT の転移巣正診率を比較検討、さらに PET/CT の結果による転移巣診断と治療方針の変化を評価した。本プロトコルを適用した腎盂尿管癌 56 例 (初発 47 例, 再発 9 例) の解析において、PET/CT は、症例単位の解析で感度 95%、特異度 91% (CT ではそれぞれ 82%, 85%)、病変単位の解析で感度 85% (CT では 50%) と優れた転移巣正診率を示した。さらに、56 例中 11 例 (20%) では、PET/CT の結果により治療方針の変更がなされていた。本結果から、腎盂尿管癌の転移巣診断に PET/CT を導入することで、その正診率が向上し、より適切な治療方針選択が可能になると考える。

高木 俊輔 博士 (医学) Shunsuke Takagi

学位記番号 / 甲第 2160 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (精神行動医科学) 専攻

学位論文 / Subchronic pharmacological and chronic genetic NMDA receptor hypofunction differentially regulate the Akt signaling pathway and Arc expression in juvenile and adult mice
(亜慢性の薬理的に惹起された NMDA 受容体低機能と慢性の遺伝的に惹起された NMDA 受容体低機能は若年および成年マウスにおいて Akt 情報伝達経路および Arc 蛋白発現に異なる影響を及ぼす)
Schizophrenia Research 第 162 巻第 1-3 号 216-221 頁 平成 23 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 田邊 勉 副査: 田中 光一 副査: 味岡 逸樹

(論文要旨)

N-methyl-D-aspartate 受容体 (NMDAR) 機能低下は統合失調症の病態生理学において強力な仮説である。この仮説は、NMDAR アンタゴニストが健康成人に投与されると、統合失調症の多数の症状のうちの全ての領域の症状を引き起こすことにより提案されるようになった。そのため NMDAR アンタゴニストは統合失調症の薬理モデルとして NMDAR 機能低下を引き起こすために使用されてきた。

SR^{-/-}マウスは brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/tropomyosin receptor kinase B (TrkB)/Akt/glycogen synthase 3 kinase (GS3K) 情報伝達経路や activity regulated cytoskeletal protein (Arc) 蛋白発現に低下がみられ、統合失調症患者と共通する障害を有している。

これまで NMDAR アンタゴニストによる薬理的統合失調症モデルの細胞内情報伝達経路については知見が少なく、今回我々はこれらの細胞内情報伝達系を NMDAR アンタゴニストである MK801 を投与した成年野生型 (WT) マウスと SR^{-/-}マウスを比較した。SR^{-/-}マウスは以前の我々の結果と同様の細胞内情報伝達系の低下を示したが、MK801 投与マウスにおいては TrkB 以外のこれらの細胞内情報伝達系で亢進がみられた。

また、NMDAR アンタゴニストが引き起こす行動上の反応については年齢依存性に変化がみられる。そのため、我々は MK801 を同様の投与計画で若年 WT マウスに投与し、若年 SR^{-/-}マウスと比較した。

今回の我々の知見は比較的短期間の薬理的な NMDAR 遮断による作用は遺伝的に引き起こされた生下時からの NMDAR 機能低下とは異なる効果を TrkB/Akt 信号経路に引き起こすことを示した。

MK801 投与モデルと統合失調症患者の細胞内情報伝達系における非等価性を考慮すると、今回の知見は SR^{-/-}マウスが統合失調症の NMDAR 機能低下モデルにおいてより正確に統合失調症を模倣していることを示唆しているかもしれない。

梅澤 志乃 博士 (医学) Shino Umezawa

学位記番号 / 甲第 2161 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (心療・緩和医療学) 専攻

学位論文 / Preferences of Advanced Cancer Patients for Communication on Anticancer Treatment Cessation and the Transition to Palliative Care
(抗がん治療を積極的に止められない状況について話し合う際の患者-医療者間のコミュニケーションに関する研究)
Cancer 第 121 巻第 23 号 4240-4249 頁 平成 27 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 三宅 智 副査: 植竹 宏之 副査: 竹内 崇

(論文要旨)

背景と目的: 本研究の主要目的は、進行がん患者の抗がん治療中止および緩和ケアへの移行に関するコミュニケーションの意向を記述的に明らかにすることとする。副次的目的は、(1) このコミュニケーションの意向の構成要素を明らかにし、(2) 意向の構成要素に関連

する要因を探索することとする。

方法：少なくとも1週間前に抗がん治療の中止を伝えられた日本のがん患者106名を対象者とした。抗がん治療中止と緩和ケア移行に関するコミュニケーションの意向を測定する質問紙を実施した。同時に参加者のデモグラフィックデータ、医学データを収集した。

結果：記述統計の結果、患者は「つらい症状や困っていること、気がかりなことに関する話を十分聞いてほしい(96%)」「痛みをはじめ、緩和ケアで身体症状をコントロールできることを伝えてほしい(97.1%)」「現在の病気の状態および今後出現する身体の症状について説明してほしい(95.1%)」という意向を強くもっていた。重回帰分析の結果、「心の準備(余命を含める)」にはがんの種類が関連していた。「希望を支える」にはがんの種類と子供の有無が関連していた。「共感的パターナリズム」にはがん告知からの期間が関連していた。

結論：がん患者の多くは、「苦痛症状をコントロールできることについて保証してほしい」「これからの生活に対し現実的に対応してほしい」という意向を持っていた。肝臓がん、子供あり、病名告知からの期間が短い患者に対しては、心の準備ができるような情報を与え、希望を支え、共感的かつ治療を先導するような、注意深く積極的なアプローチが求められていることが示唆された。

野崎 太希 博士 (医学) Taiki Nozaki

学位記番号 / 甲第2162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) / 全人的医療開発学系 (心療・緩和医療学) 専攻

学位論文 / The anatomic relationship between the morphology of the greater tubercle of the humerus and the insertion of the infraspinatus tendon
(上腕骨大結節骨形態と棘下筋腱停止部との関係—大結節「外側面」の解剖学的意義—)
Journal of Shoulder and Elbow Surgery

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〉

従来、上腕骨大結節の上面・中面は各々長方形に近似される面が隣接して存在するように認識されてきたが、実際の3D-CT画像や晒し骨標本において、上面・中面の外側に従来の記載とは異なる面(以下「外側面」)を伴う症例にしばしば遭遇する。本研究の目的は、上腕骨大結節の「外側面」の有無と形態学的特徴を肉眼解剖学的に観察し、「外側面」と棘下筋腱停止部との関連を検証することである。はじめに71肩の解剖実習体の晒し骨標本を対象に大結節「外側面」の有無および肉眼解剖学的形態調査を行った。晒し骨標本の全例において、大きさの差異はあるものの上面の後外側、中面の前外側部に三角形の形態をなす「外側面」が存在していた。「外側面」は上面との境界線(平均:6.3mm)、中面との境界線(平均:5.0mm)、そして外側皮質との境界線(平均:8.5mm)から構成されていた。次に「外側面」と棘下筋腱との関係を解析するために解剖実習体16肩を対象に解剖およびマイクロCTを施行した。マイクロCTを撮像した16例すべての標本において「外側面」を同定でき、また「外側面」と上面との境界線は棘下筋腱前縁に一致した。本研究から、上腕骨大結節に新しい解剖学的指標となる「外側面」を定義することができた。この「外側面」を腱板断裂を伴う臨床例において3D-CTを用いて同定することにより、個々の症例毎にオリジナルな棘下筋腱停止部を推定し、正確な画像診断や解剖学的修復術を行うことができる可能性を見出す。

藤原 直人 博士 (医学) Naoto Fujiwara

学位記番号 / 甲第2163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) / 老化制御学系 (食道・一般外科学) 専攻

学位論文 / miR-634 Activates the Mitochondrial Apoptosis Pathway and Enhances Chemotherapy-Induced Cytotoxicity
(miR-634によるミトコンドリア由来アポトーシス経路の活性化と化学療法の増強効果)
Cancer Research 第75巻第18号3890-3901頁 平成27年9月発表

論文審査委員 / 主査：三木 義男 副査：清水 重臣 副査：植竹 宏之

〈論文要旨〉

MicroRNA(以下miRNA)は標的とする遺伝子のmRNAに結合することで、その発現を負に制御する働きがある。特に、癌関連遺伝子を標的とするmiRNAは、腫瘍抑制性のmiRNAとして注目されており、癌治療において有用である可能性が示唆されている。一方で、癌細胞はストレス環境下に晒されると、自身の生存のために有利な形質を獲得することが知られており、このことは癌治療でしばしば問題となる化学療法耐性にも関わることから、これらのプロセスを標的とした治療法の開発が望まれている。我々は、miR-634がミトコンドリアの恒常性維持や抗アポトーシス作用、抗酸化ストレス作用、オートファジーといった、細胞保護に重要な遺伝子群を同時にかつ直接的に標的とすることで、強い抗腫瘍効果を示すmiRNAであることを明らかにした。さらに、miR-634は*in vitro*、*in vivo*の実験系において、食道扁平上皮癌(以下ESCC)細胞株に対するシスプラチン(以下CDDP)の効果を増強し、またその薬剤耐性を解除する働きがあることが判明した。これらのことから、miR-634は、化学療法耐性を含めた癌細胞が生存のために依存している様々な背景をバランス良く制御するモジュレーターとして、特に未だ有効な分子標的治療薬が台頭せずCDDPが治療の主軸であるESCCにおいて、有用な治療剤となり得ると考えている。

萬 巴里子 博士 (医学) Pariko Yorozu

学位記番号 / 甲第 2164 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 (人体病理学) 専攻

学位論文 / Propionibacterium acnes catalase induces increased Th1 immune response in sarcoidosis patients
(アクネ菌カタラーゼはサルコイドーシス患者において過度の Th1 免疫反応を誘導する)
Respiratory Investigation 第 53 巻第 4 号 161-169 頁 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員 / 主査: 北川 昌伸 副査: 横関 博雄 副査: 烏山 一

(論文要旨)

サルコイドーシスは素因を持つ患者が常在性細菌に対するアレルギー反応を引き起こし発症すると考えられており、アクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) は原因菌としてその根拠が数多く掲げられている。本研究ではサルコイドーシス患者に過度の Th1 免疫反応を誘導する責任抗原を同定する為に、まずサルコイドーシス患者と健常人の血漿を用いてアクネ菌破砕液に対するウェスタンブロットを施行した。解析の結果、患者・健常人共に高頻度に検出された陽性バンドから propionyl-CoA carboxylase subunit beta (PCCB), arginine deiminase (ADI), catalase (KAT), UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase (UAP) が MALDI-TOF/MS 法により同定された。更によりコンビナント蛋白精製に成功した ADI, KAT, UAP はアクネ菌を感作免疫したマウスに有意に強い液性・細胞性両免疫反応を誘導した。サルコイドーシス患者血漿の KAT, UAP に対する IgG, IgA 抗体価は健常人血漿に比べ有意に高値であった。サルコイドーシス患者、他呼吸器疾患患者、健常人の末梢血単核球を用いた ELISPOT IFN- γ アッセイでは KAT のみサルコイドーシス患者において有意に Th1 免疫反応を誘導した。アクネ菌は本来皮膚常在性細菌であり、健常人では Th1 免疫反応において免疫寛容が成立しているものと考えられる。本研究の結果からアクネ菌 KAT はサルコイドーシス患者において過度の Th1 免疫反応を誘導する責任抗原の一つであるといえる。今後更に KAT の様なサルコイドーシス患者に有意にアレルギー反応を惹起するアクネ菌由来蛋白抗原が明らかになれば、本症の病因メカニズムの解明と共に適切な診断・治療の実現が期待できる。

水谷 真之 博士 (医学) Saneyuki Mizutani

学位記番号 / 甲第 2165 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 (脳神経病態学) 専攻

学位論文 / Depth perception from moving cast shadow in macaque monkey
(マカクザルにおける動く投影された影による奥行き知覚)
Behavioural Brain Research 第 288 巻 63-70 頁 平成 27 年 4 月 Published Online

論文審査委員 / 主査: 杉原 泉 副査: 西川 徹 副査: 前原 健寿

(論文要旨)

影は強力な単眼性奥行き知覚の一つであるが、動く投影された影 (キャストシャドウ) によってマカクザルが実際に奥行き運動の知覚を得ているかどうかは不明である。今回、メスのマカクザル 1 頭 (個体 P) がキャストシャドウによって奥行き運動の知覚を得ているかどうかの検証を行った。実験 1 では背景より 0.12° (25 mm) 接近した所に正方形を表示し、その正方形に視差を付与することで奥行き方向の動きを提示した。正方形が接近していたら早くレバーを離し、離反していたら遅れてレバーを離すように訓練し、刺激の形・場所・色を変えて、個体 P が奥行き方向のみに反応するかどうかを確認したところ、すべての条件で 90% 以上の正答率で奥行き方向の弁別をできるようになった。実験 2 では付与している視差を減少させていく (セッション 1) と個体 P は奥行き運動の弁別ができなくなった。その条件でキャストシャドウを呈示したところ、個体 P は再び奥行き運動の弁別ができるようになった (セッション 2 および 3)。このことから個体 P は、キャストシャドウから正方形の奥行き運動の知覚を得ることによって弁別課題を行なったと考えられるが、キャストシャドウの水平方向の動きを手がかりとしている可能性があるため、セッション 4 ではその可能性がないことを確認した。今回の実験によって、成熟したマカクザルが動くキャストシャドウにより奥行き運動の知覚を得ていることが示された。

牛澤 洋人 博士 (医学) Hiroto Ushizawa

学位記番号 / 甲第 2166 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) / 全人的医療開発学系 (救急災害医学) 専攻

学位論文 / An epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical care center in Japan, 2011-2012
(2011 年から 2012 年にかけて日本国内の救命救急センターで生じた多剤耐性アシネトバクター・バウマニのアウトブレイクについての疫学調査に関する研究)
Japanese Journal of Infectious Diseases 平成 27 年 6 月 Published Online

論文審査委員 / 主査: 高瀬 浩造 副査: 稲瀬 直彦 副査: 小池 竜司

(論文要旨)

2011 年に日本国内の救命救急センターで多剤耐性アシネトバクター・バウマニ (Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; MDRA) のアウトブレイクが生じ、疫学調査が行われた。MDRA はアミカシン、カルバペネム、フルオロキノロンに耐性のアシネトバクター属と定義されている。本研究の目的は、このアウトブレイクに対する疫学調査を記述することと、救命救急センター入院患者の気道に MDRA が捕捉される危険因子を同定することである。症例定義は「2011 年 6 月 1 日から 2012 年 4 月 20 日までの間に当救命救急センターに入院して 3 日目以降に提出された細菌培養検体が MDRA 陽性だった入院患者」である。この定義によって計 15 症例が同定され、うち 3 例は感染症で、12 例は定着だった。症例対照研究の結果、低アルブミン血症 (粗オッズ比 [OR]=9.4; 95% 信頼区間 [CI]1.3- ∞) とカルバペネム系抗菌薬投与 (粗 OR=9.2; 95% CI 1.1- ∞) が MDRA の気道捕捉と関連があった。MDRA 分離株

を用いたパルスフィールドゲル電気泳動法と MLST では、主に救命救急センター入院患者で多座配列タイプ 74 の MDRA 株がモノクローナルに広がったことが示唆された。同院での MDRA 分離率は、救急室の一時閉鎖や環境清掃といった感染制御策が実施された後に減少した。結果として、2012 年 3 月 23 日から 4 月 20 日の間、MDRA は検知されなかった。

加藤 秀昭 博士 (医学) Hideaki Kato

学位記番号 / 甲第 2167 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (分子内分分泌代謝学) 専攻

学位論文 / Hepatic Crown-Like Structure : A Unique Histological Feature in Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice and Humans

(非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に特徴的な組織所見 : hepatic crown-like structure に関する研究)
PLoS ONE 第 8 巻第 12 号 e82163 平成 25 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 渡邊 守 副査: 北川 昌伸 副査: 下門 顕太郎

〈論文要旨〉

近年の肥満人口の急増に伴って、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 症例が増加しており、NASH の新しい予防・診断・治療戦略の確立は喫緊の課題である。申請者の所属する研究室ではこれまでに新しい NASH モデル (高脂肪食負荷 MC4R-KO マウス) を確立しており、本研究では、このモデルを用いて肝臓に特徴的な組織像 (hCLS) を見出した。これは、細胞死に陥った肝細胞をマクロファージが取り囲み、貪食・処理する像と考えられ、hCLS を構成するマクロファージは他と性質が異なることを明らかにした。hCLS の近傍には活性化線維芽細胞の集積やコラーゲン沈着を認め、hCLS 数は線維化面積と正の相関を示した。クロドロネートリボソームを用いてマクロファージを消去することにより、hCLS が炎症や線維化の起点となることが示唆された。hCLS はヒト NAFLD/NASH 症例においても存在し、一方、慢性ウイルス性肝炎症例ではほとんど認められなかった。これらのことから、hCLS は NASH に特徴的な組織所見であり、炎症・線維化の中心として肝線維化進展に重要な役割を果たすと考えられる。

田巻 達也 博士 (医学) Tatsuya Tamaki

学位記番号 / 甲第 2168 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (臨床解剖学) 専攻

学位論文 / An Anatomic Study of the Impressions on the Greater Trochanter : Bony Geometry Indicates the Alignment of the Short External Rotator Muscles

(大転子骨形態の解剖学的調査 : 骨性圧痕は股関節短外旋筋群付着部位を示している)
The Journal of Arthroplasty 第 29 巻第 12 号 2473-2477 頁 平成 26 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 宗田 大 副査: 星 治 副査: 森田 定雄

〈論文要旨〉

これまで股関節短外旋筋群の付着部に関する詳細な解剖学的研究は十分とはいえない状況であった。今回、解剖実習体を用いて短外旋筋群の付着部と大転子の骨形態に関する解剖学的調査を行った。大転子の骨形態は個体差に富むものの、内外閉鎖筋および梨状筋の走行と付着部位を示す圧痕は、一定して大転子表面に骨性の圧痕として存在し、これらの圧痕は、3次元 CT 画像を用いて描出することが可能であることが明らかになった。実際の臨床においても、術前 3次元 CT 画像の十分な検討を行うことにより、短外旋筋群の付着部位と走行の方向を術前に推定することが可能であり、有用な知見であると考えられた。

飯盛 聡一郎 博士 (医学) Soichiro Iimori

学位記番号 / 甲第 2169 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (腎臓内科学) 専攻

学位論文 / Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan : The CKD-ROUTE study

(初診の慢性腎臓病患者における貧血管理と死亡リスク : CKD-ROUTE 研究より)
Nephrology 第 20 巻第 9 号 601-608 頁 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員/主査: 三浦 修 副査: 下門 顕太郎 副査: 東田 修二

〈論文要旨〉

目的: 本研究の目的は慢性腎臓病 (CKD) 初診患者における鉄欠乏性貧血と死亡リスクの関連を解析すること、および腎臓内科専門医が治療介入することによる貧血と鉄動態の変化について評価することである。

方法: 腎臓内科専門外来初診の保存期 CKD 患者 951 例を貧血の有無と鉄欠乏の有無で 4 群に層別化した。全死亡、心血管関連死亡、そして貧血と鉄欠乏の変化をエンドポイントとして評価した。

結果: 19 か月の観察期間において 56 例が死亡し、そのうち 26 例が心血管関連死亡であった。コントロール群 (鉄欠乏なし・貧血なし) と比較して、貧血のみ (鉄欠乏なし) 群と鉄欠乏性貧血群は有意に高い死亡リスクであった。

貧血のみ群へのエリスロポエチン製剤投与は 70% 程度まで増加したが、鉄欠乏性貧血群への鉄剤投与は 48% までしか増加しなかった。

結語: 鉄欠乏性貧血は貧血同様に全死亡と心血管関連死亡と関連がある。鉄欠乏性貧血を伴う保存期 CKD 患者への鉄剤投与は不十分であり、鉄欠乏性貧血を正確に評価し鉄剤を適切に使用し貧血を管理する必要がある。

佐藤 洋子 博士 (医学) Yoko Sato

学位記番号 / 甲第 2170 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) / 生体環境応答学系 (免疫治療学) 専攻

学位論文 / Prediction of prognosis of ALS : Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area

(筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の予後予測 : 頸部・上肢領域と体幹部領域の進行性脱神経所見の重要性)
Intractable & Rare Disease Research 第 4 巻第 4 号 181-189 頁 平成 27 年発表

論文審査委員 / 主査 : 横田 隆徳 副査 : 岡澤 均 副査 : 高瀬 浩造

〈論文要旨〉

造影 MRI の画像の一つである遅延造影像 (Late Gadolinium Enhancement : LGE) の、高安動脈炎に対する有用性はまだ確立されていない。本研究は、高安動脈炎における血管炎の広がりや疾患活動性評価に対する LGE の有用性を調べることを目的とした。疾患活動性のある群 (Active 群) とない群 (Inactive 群) で LGE の定性評価と定量評価を行い、比較した。結果、LGE の定性評価では従来の血管造影法よりも病変の広がりを評価するのに有用であったが、定量評価では LGE の各 MRI parameters で有意差を認めず、疾患活動性を評価するには有用と言えなかった。

小代 裕子 博士 (医学) Yuko Ojira

学位記番号 / 甲第 2171 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 (研究開発学) 専攻

学位論文 / Physician's perception of the "Guidelines for Obstetrical Practice in Japan" and the reasons for different compliances

(「産婦人科診療ガイドライン産科編」に対する産婦人科医の意識と医師の裁量についての考察～ガイドラインの遵守の多様性について)
Journal of Medical and Dental Sciences 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査 : 河原 和夫 副査 : 藍 真澄 副査 : 尾林 聡

〈論文要旨〉

「産婦人科診療ガイドライン産科編」は日本産科診療体制の危機的な状況を背景として 2008 年発刊された産科領域で初のガイドラインである。このガイドラインの内容は、エビデンスのみではなく、日本の産婦人科医のコンセンサスを重視して適正かつ標準的産科診療法を示すことを特徴としている。本研究は、このガイドラインの拘束力と医師の裁量との関係の問題点を明らかにする目的で、2009 年 2 月から同年 5 月の期間に産婦人科医 341 名を対象にした当該ガイドラインに対する意識を探るアンケート調査を実施し、その結果を単純集計後、相関分析、主成分分析からクラスタ分析を行って統計学的に検討した。

約 8 割以上の医師がこのガイドラインの内容を適正かつ標準的であると答えているにも関わらず、このガイドラインを遵守する程度には差がみられ、医師の裁量との観点で様々な立場の医師が存在することが明らかになった。本来、ガイドラインは医師の裁量を否定するルールブックではないが、医療訴訟の観点からは、コンセンサスを重視するこのガイドラインに従う医療行為は「医療水準」として認定される可能性が高いことが予想される。そのため、ガイドラインの遵守率を高めること、ガイドラインに従わない場合はその理由を明らかにする必要性、ガイドラインの扱いについて患者の理解を深めるために、患者にとってわかりやすいガイドラインの作成などが今後の課題と考える。

中尾 圭介 博士 (医学) Keisuke Nakao

学位記番号 / 甲第 2172 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 (肝胆膵・総合外科学) 専攻

学位論文 / Novel Aurora/vascular endothelial growth factor receptor dual kinase inhibitor as treatment for hepatocellular carcinoma

(新規に開発された Aurora/VEGF-R dual kinase inhibitor を用いた肝癌分子標的治療の開発)
Cancer Science 第 106 巻第 8 号 1016-1022 頁 平成 27 年 8 月発表

論文審査委員 / 主査 : 稲澤 譲治 副査 : 植竹 宏之 副査 : 仁科 博史

〈論文要旨〉

肝癌では sorafenib など Raf, VEGF-R 阻害を含む分子標的治療が進められているが、その効果は限定的である。我々は肝癌切除症例の解析から、致死性の再発の規定因子として M 期キナーゼ Aurora B を同定し、Aurora B 阻害剤の有効性を報告した。本研究では、VEGF-R 阻害活性の構造活性相関解析に基づいて新規に開発された Aurora/VEGF-R dual kinase inhibitor JNJ-28841072 を用いて、肝癌に対する複数分子標的治療の有効性を検証した。

ヒト肝癌細胞株 4 種 (HuH-7, SK-Hep1, HLF, Hep3B) を用いて、JNJ-28841072 の in vitro 効果を解析した。ヒト肝癌細胞 2 種 (HuH-7, SK-Hep1) の皮下腫瘍および肝同所移植マウスモデルを用いた in vivo 解析にて、pharmacodynamics, Aurora 阻害効果、血管新生抑制効果および腫瘍抑制効果を検証した。

Aurora B kinase の特異的基質であるリン酸化ヒストン H3 を解析した結果、JNJ-28841072 投与によってヒト肝癌細胞内リン酸化ヒストン H3 が 78.1~87.0% 減少した ($p < 0.002$)。JNJ-28841072 はヒト肝癌細胞に polyploidy を誘導し、濃度依存的に細胞死が惹起された ($IC_{50} = 0.8 \sim 1.2 \mu M$)。NOD-SCID マウスを用いたヒト肝癌細胞皮下腫瘍モデルにおいて、有意な腫瘍抑制効果を認めた ($p = 0.0005$)。肝同所移植モデルを用いた解析により、JNJ-28841072 投与の肝腫瘍内リン酸化ヒストン H3 抑制効果 ($p = 0.0008$) およ

び腫瘍血管抑制効果 (p=0.018), および hypoxia の誘導 (p=0.0001) を検出し, 顕著な肝腫瘍増殖抑制効果を認めた (p=0.038). マウスを用いた前臨床試験では肝毒性, 骨髄抑制など有害事象を認めず継続投与が可能であった.

Aurora/VEGF-R dual kinase inhibitor は, 肝癌の新しい分子標的治療として有望であることが示唆された.

一條 真彦 博士 (医学) Masahiko Ichijo

学位記番号 / 甲第 2173 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 (脳神経病態学) 専攻

学位論文 / Sphingosine-1-phosphate receptor-1 selective agonist enhances collateral growth and protects against subsequent stroke

(スフィンゴシン 1 リン酸受容体 1 型選択的受容体は脳軟膜動脈の発達を促進させることにより, 脳保護効果を発揮する)

PLoS ONE 第 10 巻第 9 号 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員/主査: 根本 繁 副査: 前原 健寿 副査: 下門 顕太郎

(論文要旨)

主幹動脈閉塞の際の側副血管発達は, 既存の脳軟膜動脈におけるズリ応力の増加により惹起される. 近年, 血管内皮細胞におけるスフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 型 (S1PR1) がズリ応力の機械的感知に重要な役割があると報告された. 我々は脳軟膜動脈におけるズリ応力刺激を増加させることが知られている片側総頸動脈結紮による慢性低灌流モデルを用いて S1PR1 の発現を解析したところ, 血管内皮細胞において S1PR1 は虚血刺激後 7 日をピークに経時的に増加していた. S1PR1 選択的作動薬の投与により, 虚血手術後の血流回復の改善, 及び虚血側選択的な脳軟膜動脈の拡張を認めた. また慢性低灌流 S1PR1 選択的作動薬投与群では対照群と比較し中脳動脈永久閉塞による梗塞体積の有意な減少を認めた. ズり応力関連蛋白である S1P1 受容体を刺激することにより脳血流低下をトリガーとした脳軟膜動脈の発達が賦活化され, 中大脳動脈閉塞時の梗塞領域を縮小できる. 側副血行路発達制御を介した新規脳梗塞治療開発につながると考えられた.

叶 明 博士 (医学) Ming Ye

学位記番号 / 甲第 2174 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 (先端技術開発医学) 専攻

学位論文 / An acetone bio-sniffer (gas phase biosensor) enabling assessment of lipid metabolism from exhaled breath

(脂質代謝評価を目的とした呼気中アセトンガス計測のための気相用バイオセンサ (バイオスニファ))

BIOSENSORS & BIOELECTRONICS 第 73 巻 208-213 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 小川 佳宏 副査: 戸塚 実 副査: 永井 亜希子

(論文要旨)

生体からは呼気ガスや皮膚ガスとして多様な揮発性有機成分が放出されており, 血液や尿等の体液内の化学成分と同様に, その中には生理状態や疾病を反映する化学物質が含まれることが知られている. これら揮発性物質を簡便かつ高感度に計測できれば, 非侵襲にて代謝機能の評価や疾病スクリーニングなどに応用できる. 本研究では, 空腹状態や運動時, 糖尿病における脂質代謝にて生成され, 呼気に反映するアセトンを対象とした高感度な気相用バイオセンサを開発した. 本センサは, アセトンを還元反応可能な二級アルコール脱水素酵素 (S-ADH) の固定化膜を, 気液隔膜フローセルの隔膜としてセルに組み込み, 気相より酵素膜に取り込まれたアセトンを基質とし, S-ADH の酵素反応にて消費される還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH, ex. 340 nm, fl. 491 nm) の減少を, 蛍光検出系 (UV-LED と PMT を利用) にて測定することで, アセトンガスのバイオセンシングを行う. 本センサに標準アセトンガスを供したところ, ガスの負荷に伴う蛍光出力の減少及び濃度に応じた安定値が確認され, 健常者及び糖尿病患者の呼気濃度を含む, 20-5300 ppb の濃度範囲で, アセトンガスの定量が可能であった. 本センサを用いて, 空腹状態による呼気中アセトン濃度を調べたところ, 摂食群と比較して有意な濃度上昇が観察された. また, 食事前後の呼気中アセトン濃度のモニタリングを行い, 摂食により呼気中アセトン濃度の減少が確認された. 最後に脂質代謝を誘導する空腹時の運動において, 安静時と比較したところ有意な濃度上昇が観察され, 本センサの呼気中アセトン計測への有効性が示唆された.

峰岸 佳菜 博士 (医学) Kana Minegishi

学位記番号 / 甲第 2175 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 (人体病理学) 専攻

学位論文 / Genetic profiles of *Propionibacterium acnes* and identification of a unique transposon with novel insertion sequences in sarcoid and non-sarcoid isolates

(*Propionibacterium acnes* における遺伝子プロファイル及びサルコイドーシス・非サルコイドーシス分離株における新規 insertion sequences を有するトランスポゾンの同定)

Scientific Reports 第 9832 号 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員/主査: 北川 昌伸 副査: 稲澤 譲治 副査: 鈴木 敏彦

(論文要旨)

Propionibacterium acnes (アクネ菌) はサルコイドーシス (サ症) の最も有力な原因細菌である. 以前, 我々はサ症患者における皮下肉芽腫病変から分離されたアクネ菌 C1 株の完全ゲノム配列を解読し報告した. 今回は, サ症分離株の遺伝子プロファイルを行う目的で, C1 株と GenBank データベース上のアクネ菌のゲノム情報 (ドラフト解析済み 67 株, 完全ゲノム解読済み 9 株) を用い, コアゲノム解析及び相同解析を行った. コアゲノム解析の結果, 系統樹上で C1 株は独立して存在し, また, 相同解析では C1 株において

insertion sequence (IS) を両端に持つ 18.8 kbp のトランスポゾンが認められた。このトランスポゾンは解析に用いた 77 株のアクネ菌において唯一のサ症分離株である C1 株に特有のものであった。そこで新たに、サ症分離株 24 株と非サ症分離株 36 株を用い、multilocus sequence typing によって sequence type (ST) を決定した。その結果、全 60 株は 28 種類の ST に分類された。この中で ST26 に分類された株は 13 株と最も多かった。ST26 の株は全てサ症の病因に関与する細胞侵入能を有し、多くの株からトランスポゾン内の 4 つの遺伝子が検出された。今後、C1 株以外の ST26 の株の完全ゲノム解読を行うことで、サ症の病因に関与した重要な因子が明らかとなれば、治療法などへの貢献が期待できると考えられる。

三浦 智也 博士 (医学) Tomoya Miura

学位記番号 / 甲第 2176 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (肝胆膵・総合外科学) 専攻

学位論文 / Distinct clinicopathological phenotype of hepatocellular carcinoma with ethoxybenzyl-magnetic resonance imaging hyperintensity : association with gene expression signature
(EOBMRI 肝細胞造影相において高信号となる肝細胞癌の臨床病理学的特徴と遺伝子発現)
The American Journal of Surgery 第 210 巻第 3 号 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員/主査: 渡邊 守 副査: 河野 辰幸 副査: 立石 宇貴秀

〈論文要旨〉

肝細胞癌は Gd-EOB-DTPA を用いた造影 MRI (EOBMRI) の肝細胞造影相で典型的に低信号となるが、高信号になる腫瘍 (High-HCC) もある。本研究ではこの HighHCC の臨床病理学的特徴と遺伝子発現の特徴について研究した。対象は術前未治療の根治切除となった肝細胞癌の症例で、術前 EOBMRI で背景肝に対する腫瘍の信号値の比が 1.0 以上の腫瘍を HighHCC とし、1.0 未満の腫瘍 (LowHCC) と比較した臨床病理学的解析、網羅的遺伝子解析を行った。結果は患者 77 人中 14 人が HighHCC で HighHCC は PIV-KAII が低く、高分化であった。また 3 年間の無再発生存率は HighHCC が 90% と LowHCC が 54% で有意差を認めた。網羅的遺伝子解析では SLC01B3 が発現亢進していた。以上より結語として HighHCC は LowHCC と比較して悪性度が低く、SLC01B3 が EOBMRI にて HighHCC となる重要な遺伝子ということが判明した。

MAIMAITI Sainawaer 博士 (医学) Sainawaer Maimaiti

学位記番号 / 甲第 2177 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (病態代謝解析学) 専攻

学位論文 / Yes-associated protein homolog, YAP-1, is involved in the thermotolerance and aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*
(転写共役因子 YAP1 の線虫ホモログは線虫の熱耐性と加齢に関係する)
Experimental Cell Research 第 319 巻第 7 号 931-945 頁 平成 25 年発表

論文審査委員/主査: 仁科 博史 副査: 澁谷 浩司 副査: 浅原 弘嗣

〈論文要旨〉

哺乳動物の転写共役因子 YAP は腫瘍抑制シグナル Hippo pathway の中核キナーゼ large tumor suppressor kinases (LATS1/2) によってリン酸化されると 14-3-3 蛋白により細胞質にトラップされ負に制御される。Hippo pathway の基本的枠組みはショウジョウバエにも保存され、YAP ホモログ Yorkie を制御する。線虫に YAP ホモログがあるか、Hippo pathway が保存されているかは議論となっていた。私たちは YAP と類似の配列をもつ線虫の遺伝子産物を YAP-1 と命名し解析し、YAP-1 は YAP と構造が類似するだけでなく、YAP と共役する転写因子 TEAD ホモログと共役し、LATS1/2 と 14-3-3 のホモログによって細胞質に集積されることを示し、YAP のホモログと見なされることを明らかにした。しかし、線虫では哺乳動物の Hippo pathway の全てが保存されているわけでないこと、YAP-1 には線虫の熱耐性や健康寿命を制御するという哺乳動物の YAP とは異なる機能を持つ可能性も明らかになった。

遠藤 明史 博士 (医学) Akifumi Endo

学位記番号 / 甲第 2178 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (発生発達病態学) 専攻

学位論文 / Molecular and Virological Evidence of Viral Activation From Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A in a Patient With X-Linked Severe Combined Immunodeficiency
(X 連鎖重症複合免疫不全症患者体内にて染色体に組み込まれたヒトヘルペスウイルス 6A 型が活性化することの分子生物学的及びウイルス学的証明)
Clinical Infectious Diseases 第 59 巻第 4 号 平成 26 年 8 月発表

論文審査委員/主査: 山岡 昇司 副査: 神奈木 真理 副査: 新井 文子

〈論文要旨〉

染色体に組み込まれた HHV-6 (CIHHV-6) は人の体内で活性化し病原性をもつかは不明であった。私達は重症複合免疫不全症患者の体内で CIHHV-6 が活性化したことを分子生物学的かつウイルス学的に証明した。この知見は人口の約 1% に存在するといわれている CIHHV-6 患者の管理に重要な示唆を与える。

〈緒言〉

Human herpesvirus 6 (HHV-6) は小児期に初感染をし、その後ほとんどの成人の体内に潜伏感染する DNA ウイルスである。1993 年にこの HHV-6 がヒト染色体の生殖細胞系に組み込まれる事 (Chromosomally integrated HHV-6 : CIHHV-6) が発見され、現在まで CIHHV-6 は全人口のおよそ 1% に存在し、親から子へ遺伝的に伝播する事が分かっている。CIHHV-6 は通常は無害と考えられて

いたが、近年 in vitro で活性化が報告され、人の体内での病原性の有無については活性化の有無とともに不明であった。

X 連鎖重症複合免疫不全症は X 染色体上の *IL2RG* 遺伝子の異常で発症する疾患で、細胞性と液性両方の免疫不全症となり通常造血幹細胞移植を施行しなければ乳児期に死亡する。

我々は父から CIHHV-6 が遺伝的に伝播した X 連鎖重症複合免疫不全症の患児で、世界で初めて CIHHV-6 が人の体内で活性化した事を分子生物学的かつウイルス学的に証明した。

筒井 俊晴 博士 (医学) Toshiharu Tsutsui

学位記番号 / 甲第 2179 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) / 老化制御学系 (統合呼吸器病学) 専攻

学位論文 / The Amount of Avian Antigen in Household Dust Predicts the Prognosis of Chronic Bird-related Hypersensitivity Pneumonitis

(慢性鳥関連過敏性肺炎における環境中鳥抗原測定の有用性に関する研究)

Annals of the American Thoracic Society 第 12 巻第 7 号 1013-1021 頁 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 横関 博雄 副査: 烏山 一 副査: 明石 巧

〈論文要旨〉

慢性鳥関連過敏性肺炎 (chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis: chronic BRHP) は鳥抗原の吸入によって惹起されるが、無自覚間接曝露が原因となることもあり、原因抗原への曝露状況を正確に評価することは難しい。そこで環境中鳥抗原量の測定系を開発し、慢性 BRHP における有用性を検討した。2011 年 7 月から 2014 年 6 月までに診断した慢性 BRHP 患者を悪化群と安定群に分け、年齢、性別、喫煙、努力性肺活量、鳥抗原量について比較検討し、生存分析を行った。11 人の悪化群と 12 人の安定群と比較したところ、悪化群で有意の高用量の鳥抗原を検出した。多変量解析においては 5 変数の中で唯一鳥抗原量のみが 2 群を分ける有意変数であった。また生存分析においては高用量検出群で有意に予後不良であった。

須原 宏造 博士 (医学) Kozo Suhara

学位記番号 / 甲第 2180 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) / 老化制御学系 (統合呼吸器病学) 専攻

学位論文 / Fragmented gelsolins are increased in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with usual interstitial pneumonia pattern

(通常型間質性肺炎パターンを呈する関節リウマチ関連間質性肺疾患におけるフラグメントゲルソリンの増加)

Allergology International 第 65 巻第 1 号 88-95 頁 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 大久保 憲一 副査: 上阪 等 副査: 明石 巧

〈論文要旨〉

関節リウマチ (RA) は 10~30% に間質性肺疾患を合併し、RA 患者の 10% は間質性肺疾患が死亡に関与していると報告されているが、そのメカニズムは明らかになってはいない。そこで usual interstitial pneumonia (UIP) パターン 5 例と organizing pneumonia (OP) パターン 7 例の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中に発現している蛋白を、2 次元電気泳動および質量分析を用いて解析した。UIP 群で有意に発現が高い spot は、gelsolin と immunoglobulin kappa chain C region であった。一方、OP 群で有意に発現が高い spot は、 α -1 antitrypsin, CRP, haptoglobin β , surfactant protein A (isoform number 5) であった。gelsolin は細胞内で caspase-3 により C 末端 gelsolin (C-gelsolin) と N 末端 gelsolin (N-gelsolin) に切断されるが、本研究で同定した gelsolin は切断された C-gelsolin であった。UIP 群では C-gelsolin と N-gelsolin ともに発現が高かった。UIP 群の肺組織の免疫染色において C-gelsolin は fibroblast に発現しており、N-gelsolin は線毛上皮化生に発現していた。リウマチ肺において C-gelsolin と N-gelsolin は肺線維化に関わる可能性が示唆された。

谷中 淑光 博士 (医学) Yoshimitsu Yanaka

学位記番号 / 甲第 2181 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 (腫瘍外科学) 専攻

学位論文 / miR-544a induces epithelial-mesenchymal transition through the activation of WNT signaling pathway in gastric cancer

(miR-544a は胃癌において WNT シグナル経路の活性化によって上皮間葉転換を誘導する)

Carcinogenesis 第 36 巻第 11 号 1363-1371 頁 平成 27 年 8 月発表

論文審査委員/主査: 田中 真二 副査: 石川 俊平 副査: 北川 昌伸

〈論文要旨〉

上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal transition: EMT) は通常の器官形成、創傷治癒や線維化の他、癌の進展に関与している。また、転写調節を行う microRNA (miRNA) は、癌において異常発現をしていることが知られている。

我々は EMT を誘導する miRNA を同定するために、胃癌細胞株 MKN1 を用いた細胞ベースのレポーターシステムを樹立した。具体的には、Vimentin のプロモーター領域をレポーター遺伝子 TurboRFP の上流に挿入したコンストラクトを作成し、それを遺伝子導入した安定発現株を樹立した。このレポーターシステムを用いて、328 種の miRNA による機能的スクリーニングを行い miR-544a を同定した。miR-544a が CDHI の調節に関わっていることはすでに報告されているが、EMT を起こすメカニズムは分かっていない。我々は miR-544a の過剰発現が CDHI を抑制し、Vimentin の発現を亢進して EMT を誘導することを確認した。さらに miR-544a が β -catenin の分解と核内移行に関わる CDHI と AXIN2 の両者を直接標的としていることを示した。次に、miR-544a による

CDHI と AXIN2 の抑制により β -catenin の核への移行が誘導されることを示した。つまり *miR-544a* は細胞質の β -catenin を安定化することにより WNT シグナル経路を活性化し EMT を誘導することが示唆された。*miR-544a* は転移性胃癌の治療標的となることが期待される。

中川 正敏 博士 (医学) Masatoshi Nakagawa

学位記番号 / 甲第 2182 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (消化管外科学) 専攻

学位論文 / Erythropoietin-Producing Hepatocellular A1 is an Independent Prognostic Factor for Gastric Cancer (胃癌における独立した予後因子としての、Erythropoietin-Producing Hepatocellular A1 に関する研究) Annals of Surgical Oncology 第 22 巻第 7 号 2329-2335 頁 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 田中 真二 副査: 北川 昌伸 副査: 三宅 智

〈論文要旨〉

Erythropoietin-producing hepatocellular (以下 Eph) レセプターはチロシキナーゼレセプターの中でも最大のサブファミリーの一つであり、様々な癌の分子標的治療薬として研究されている。

当院で、原発性胃癌に対して胃切除を受けた 222 人の患者を対象とし、手術検体における EphA1 のタンパク発現を免疫染色にて調べ、臨床病理学的因子、予後との比較を行った。

EphA1 の高発現は未分化型組織型 ($P=0.002$)、深達度 ($P<0.001$)、リンパ節転移 ($P=0.001$)、静脈侵襲 ($P=0.015$)、ステージ ($P=0.001$)、遠隔転移または再発 ($P<0.001$) との相関を認めた。Cox-Hazard 法による多変量解析にて、深達度 (ハザード比 (HR) 9.26, 95% 信頼区間 (CI) 0.03-0.46, $P=0.003$)、リンパ節転移 (HR 9.26, 95%CI 0.07-0.39, $P<0.001$)、EphA1 高発現 (HR1.86, 95%CI 0.29-0.99, $P=0.048$) が無再発生存に対する独立した予後因子であった。

以上の結果より、EphA1 は胃癌の分子標的治療のターゲットになりうる可能性が示唆された。

DECHAMETHAKUN Sariya 博士 (医学) Sariya Dechamethakun

学位記番号 / 甲第 2183 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (分子疫学) 専攻

学位論文 / Associations between the CDKN2A/B, ADTRP, and PDGFD Polymorphisms and the Development of Coronary Atherosclerosis in Japanese Patients (日本人における CDKN2A/B, ADTRP, PDGFD 遺伝子多型と冠動脈硬化症の関連) Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 第 21 巻第 7 号 680-690 頁 平成 26 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 木村 彰方 副査: 下門 顕太郎 副査: 吉田 雅幸

〈論文要旨〉

Coronary artery disease (CAD) is a complex disease involving underlying genetic and environmental factors and interactions between them (1). Approximately 30-60% of the inter-individual variation in the risk of CAD is heritability, indicating that genetic risk factors play a critical role in the pathogenesis of CAD (2). The locus rs1333049 on chromosome 9p21. 3 was first identified as a strongly associated CAD susceptibility locus (3). It is located near two cyclin-dependent kinase inhibitors, *CDKN2A* and *CDKN2B* (3). A recent GWAS identified rs6903956, which lies within intron 1 of the androgen-dependent tissue factor pathway inhibitor regulating protein (*ADTRP*) gene on chromosome 6p24. 1, as a novel susceptibility locus for CAD (1, 4, 5). At chromosome 11q22. 3, rs974819 is located 117 kb downstream of the *PDGFD* gene, a member of the platelet-derived growth factor family. This variant was originally found to be associated with CAD in a GWAS of Europeans and South Asians (6). The GWAS also identified rs4380028 (ADAM metalloproteinase with the thrombospondin type 1 motif 7, *ADAMTS7*), rs12190287 (transcription factor 21, *TCF21*), rs4773144 (collagen, type IV, alpha 2, *COL4A2*), rs2895811 (hedgehog interacting protein-like 1, *HHIPL1*), and rs46522 (ubiquitin-conjugating enzyme E2L, *UBE2L*) as novel CAD susceptibility loci (6, 7). Although a series of loci associated with CAD have been identified using GWAS, most previous reports were performed in Caucasians. Since there are differences between populations, studies of specific populations are required to confirm the risk of CAD.

船越 泉 博士 (医学) Izumi Funakoshi

学位記番号 / 甲第 2184 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (法医学) 専攻

学位論文 / Distinct effects of methamphetamine on autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome systems in HL-1 cultured mouse atrial cardiomyocytes (マウス心房由来 HL-1 心筋細胞におけるオートファジーおよびユビキチンプロテアソームシステムへのメタンフェタミンの影響) Toxicology 第 312 巻 74-82 頁 平成 25 年 10 月発表

論文審査委員/主査: 清水 重臣 副査: 中田 隆夫 副査: 安原 真人

〈論文要旨〉

メタンフェタミン (MAP) は覚醒剤として乱用されており、神経系をはじめ、循環器系への影響も広く知られている。動物実験では、MAP 投与の心筋において筋原線維変性や細胞内空胞・顆粒形成が報告されている。今回は、マウス心筋細胞由来の培養細胞である HL-1 細胞を使用し、MAP の心筋毒性の分子メカニズムについて検討した。MAP 曝露細胞の濃度・時間依存的変化を顕微鏡下で

形態学的に観察し、また蛋白質や遺伝子発現を調べることでそのメカニズムを検討した。MAP 暴露による心筋障害はリソソームの胞化、オートファジーの遂行不全とそれに伴う顆粒形成、ミオシン重鎖タンパク質のユビキチン・プロテアソームによる分解と遺伝子発現量の低下、などによると推察された。

小西 裕二 博士 (医学) Yuji Konishi

学位記番号 / 甲第 2185 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Comparison of outcomes after everolimus-eluting stent implantation in diabetic versus non-diabetic patients in the Tokyo-MD PCI study
(Tokyo-MD PCI study における糖尿病群と非糖尿病群間のエベロリムス溶出性ステント留置後の成績の比較)
Journal of Cardiology 平成 27 年 6 月 Published Online

論文審査委員/主査: 荒井 裕国 副査: 小川 佳宏 副査: 下門 顕太郎

(論文要旨)

糖尿病の内、特に治療にインスリンを使用している糖尿病は、第一世代の drug-eluting stent (DES) を用いた percutaneous coronary intervention (PCI) 後の心血管イベント発生のリスク因子であることが知られている。しかし、第二世代の DES である everolimus-eluting stent (EES) 留置後の成績に対する糖尿病の影響はあまり知られていない。

本研究ではインスリンを使用している糖尿病群 (insulin requiring diabetics: IRDM) とインスリンを使用していない糖尿病群 (non-insulin requiring diabetics: NIRDM) の両者と非糖尿病群間で EES 留置後の成績について比較した。All-comer の多施設共同観察研究である Tokyo-MD PCI study のデータベースを元に 199 人の IRDM, 575 人の NIRDM, 1092 人の非糖尿病群のデータを解析した。主要エンドポイントは全死亡と心筋梗塞と脳梗塞の複合である major adverse cardiovascular events (MACE) と target lesion revascularization (TLR) とした。IRDM は非糖尿病群と比較して有意に TLR の発生が多かった。MACE に関しては有意差がみられなかった。NIRDM は非糖尿病群と比較して MACE も TLR も有意差はみられなかった。

佐藤 雄哉 博士 (医学) Yuya Sato

学位記番号 / 甲第 2186 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (消化管外科学) 専攻

学位論文 / Relationship between expression of IGFBP7 and clinicopathological variables in gastric cancer
(胃癌における Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) と臨床病理学的因子との関連についての研究)
Journal of Clinical Pathology 平成 27 年 6 月 Published Online

論文審査委員/主査: 田中 真二 副査: 三宅 智 副査: 明石 巧

(論文要旨)

Insulin-like growth factor (以下 IGF) はチロシンキナーゼレセプターである Insulin-like growth factor-1 receptor (以下 IGF-R) に結合し、腫瘍細胞の増殖や分化、新生を促す。Insulin-like growth factor binding protein 7 (以下 IGFBP7) は様々な悪性腫瘍において、IGF-dependent pathway を介して腫瘍増殖を抑制することが報告されている。一方で腺癌においては IGFBP7 の発現と、その腫瘍増殖、生存率との関連は報告により異なる。本研究では胃癌における IGFBP7 と臨床病理学的因子、予後との関連についての検討を行った。

当院で、原発性胃癌に対して胃切除を受けた 219 人の患者を対象とし、手術検体における IGFBP7 のタンパク発現を免疫染色にて調べた。また、その中の 24 症例に対し Real-time quantitative reverse transcription PCR (以下 qRT-PCR) 法を用いて mRNA の発現量を調べた。それぞれの発現と臨床病理学的因子、予後との比較を行った。

IGFBP7 のタンパク高発現は腫瘍深達度 ($P < 0.001$)、リンパ節転移 ($P = 0.002$)、遠隔転移または再発 ($P < 0.001$)、pStage ($P < 0.001$) との相関を認めた。また、IGFBP7 のタンパク高発現群は低発現群と比較し疾患特異的生存率が有意に低く ($p < 0.001$)、Cox-Hazard 法による多変量解析にて IGFBP7 高発現 (HR 4.8, 95%CI 2.1-10.6, $P < 0.001$) が疾患特異的生存率に対する独立した予後因子であった。また、IGFBP7 の mRNA の発現量は進行癌 (vs. 早期癌 ($P = 0.002$)), リンパ節転移陽性 (vs. リンパ節転移陰性 ($P = 0.002$)), 遠隔転移あるいは再発あり (vs. 遠隔転移あるいは再発なし ($P = 0.019$)) で有意に高値であった。

以上の結果より、IGFBP7 の高発現は胃癌の進行に関与しており、有意な予後不良因子であった。胃癌において IGFBP7 は腫瘍増殖に関与していることが示唆された。

森 雄太郎 博士 (医学) Yutaro Mori

学位記番号 / 甲第 2187 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (腎臓内科学) 専攻

学位論文 / Involvement of selective autophagy mediated by p62/SQSTM1 in KLHL3-dependent WNK4 degradation
(p62/SQSTM1 によって制御される選択的オートファジーが KLHL3 依存性の WNK4 分解機構に関与している)
Biochemical Journal 第 472 巻第 1 号 33-41 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 澁谷 浩司 副査: 清水 重臣 副査: 竹田 秀

(論文要旨)

最近、我々は Klech-like protein 3 (KLHL3) が With-no-lysine kinase 4 (WNK4) と Cullin3 (CUL3) に結合して WNK4 をユビキチン化するということが、さらに WNK4 のユビキチン化障害は遺伝性高血圧疾患である偽性低アルドステロン症 II 型を引き起こすことを発見した。しかし、KLHL3 によって誘導される WNK4 の分解は、プロテアソーム阻害剤の投与を行っても完全には抑制されない

ことが判明していた。プロテアソーム阻害剤の epoxomicin を WNK4 と KLHL3 を強制発現させた HEK293T 細胞に 24 時間投与すると、WNK4 の蛋白発現量はむしろ減少した。プロテアソーム阻害は p62/SQSTM1 (p62) により制御される選択的オートファジーを活性化することが知られているため、我々は KLHL3 により誘導される WNK4 の分解が、同じようなオートファジーを介した機序により制御されていないかを検証した。オートファジー阻害剤である 3-methyladenine を細胞に投与すると、epoxomicin により誘導されていた WNK4 の分解は抑制された。免疫沈降の実験により KLHL3 はその kelch repeat domain を介して WNK4 だけでなく、p62 と同時に複合体を形成することが示された。プロテアソーム阻害下では、p62 の強制発現により KLHL3 と WNK4 の発現量は双方とも低下し、逆に p62 の siRNA による knock down により KLHL3 と WNK4 の発現量は双方とも増加した。免疫細胞染色では、強制発現させた WNK4 は細胞質内に顆粒状の局在を示し、それは KLHL3, p62, オートファジーマーカーである light chain 3 と共局在した。以上より、WNK4 はプロテアソーム系によってのみ分解されるわけではなく、p62 と KLHL3 により制御される選択的オートファジーによっても分解されることが示された。この機序は特定の病態生理的条件下で、WNK4 の制御に関与している可能性がある。

荒木 雄也 博士 (医学) Yuya Araki

学位記番号 / 甲第 2188 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (腎臓内科学) 専攻

学位論文 / Generation and analysis of knock-in mice carrying pseudohypoaldosteronism type II-causing mutations in the cullin 3 gene

(cullin3 遺伝子変異を持つ偽性低アルドステロン症 II 型 (PHA II) ノックインマウス の作製とその解析)

Biology Open 第 4 巻第 11 号 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員 / 主査: 小川 佳宏 副査: 金井 正美 副査: 澁谷 浩司

〈論文要旨〉

遺伝性高血圧症である偽性低アルドステロン症 II 型 (PHA II) の原因遺伝子として、*With-no-lysine kinase (WNK) 1*, *WNK4*, *Kelch-like family member 3 (KLHL3)*, *cullin 3 (Cul3)* の 4 つの遺伝子が同定されている。Cul3 と KLHL3 とは複合体を形成し、E3 リガーゼとして WNK4 に作用し、そのユビキチン化と分解を促進する。培養細胞と患者白血球において、*Cul3* の変異によりスプライシングにおいて exon 9 の skipping が起き、当該部位の欠損した Cul3 (*Cul3*Δ403-459) が産生されることが示唆されている。しかし、患者の腎臓においてこの現象を観察した報告はなく、その病態における役割も解明されていない。

今回、ヒトの PHA II 変異に相当する *Cul3* 変異である、*cullin 3 c. 1207-1G>A (G(-1)A)*, *cullin 3 c. 1207-6T>G (T(-6)G)* を導入した二種類のノックインマウスを作製し、その解析を行った。いずれのマウスにおいても、exon 9 の skipping は確認されず、Wild-type (WT) の Cul3 の発現のみが確認された。WT-Cul3 の発現量は、*Cul3*^{G(-1)A/+} ノックインマウスで約半分に、*Cul3*^{T(-6)G/T(-6)G} ノックインマウスで約 7 割に落ちており、*Cul3*^{G(-1)A/+} ノックインマウスにおいては変異アリルはノックインアリルとなっていると推測された。Cul3 の発現量の低下が PHA II の発症に及ぼす影響を検討するため、ノックインマウスにおいて解析を行った。PHA II 様のフェノタイプは確認されず、WNK-OSR1/SPAK-NCC カスケードの変化も認めなかった。以上より、Cul3 の発現量の低下のみでは PHA II の発現に至らず、*Cul3*Δ403-459 がその発症により大きく関与していると推察された。

加賀谷 渉 博士 (医学) Wataru Kagaya

学位記番号 / 甲第 2189 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (国際環境寄生虫病学) 専攻

学位論文 / The Cytoplasmic Region of Plasmodium falciparum SURFIN4.2 Is Required for Transport from Maurer's Clefts to the Red Blood Cell Surface

(熱帯熱マラリア原虫 SURFIN4.2 の細胞内領域はマウレル裂から赤血球表面への輸送に必要である)

The Japanese Society of Tropical Medicine 第 43 巻第 4 号 265-272 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員 / 主査: 中田 隆夫 副査: 鈴木 敏彦 副査: 山岡 昇司

〈論文要旨〉

熱帯熱マラリア原虫による感染赤血球表面へのタンパク質輸送は、原虫の生存に重要な役割を果たすのみならず、脳マラリア等の重篤な病態と関連する。熱帯熱マラリア原虫が輸送するタンパク質の一部は、原虫が赤血球内に作り出す膜構造物であるマウレル裂を経由して赤血球表面まで輸送されると提唱されている。SURFIN_{4.2} はこうした輸送される原虫タンパク質のひとつであり、マウレル裂と赤血球表面への局在が確認されている。しかしながら、マウレル裂から赤血球表面までの輸送機構、関与するタンパク質内の領域やモチーフなどは未だ明らかにされていない。本研究では、いくつかの輸送される原虫タンパク質に共通するトリプトファン豊富ドメイン (WR ドメイン) に着目し、このドメインを含んだ細胞内領域が原虫タンパク質のマウレル裂から赤血球表面への輸送に必要であるかどうかを検討することとした。

まず、WR ドメインを含む細胞内領域がある組換え SURFIN_{4.2} とこの細胞内領域がない組換え SURFIN_{4.2} を発現する組換え熱帯熱マラリア原虫をそれぞれ作製し、これらの組換え SURFIN_{4.2} がいずれもマウレル裂まで輸送されていることを間接蛍光抗体法により確認した。続いて、各組換え原虫の感染赤血球表面をプロテアーゼ処理し、組換え SURFIN_{4.2} に対する影響を検討した結果、細胞内領域を持った組換えタンパク質のみがプロテアーゼにより切断されることが分かった。これらの実験結果から、WR ドメインを含む細胞内領域が SURFIN_{4.2} のマウレル裂から赤血球表面への輸送に必要であるということが明らかとなった。

中島 啓介 博士 (医学) Keisuke Nakajima

学位記番号 / 甲第 2190 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (発生発達病態学) 専攻

学位論文 / Benzodiazepines induce sequelae in immature mice with inflammation-induced status epilepticus (ベンゾジアゼピン系抗けいれん薬は、幼弱マウスの炎症誘発性けいれん重積の後遺症を増悪させる) *Epilepsy & Behavior* 第 52 巻 180-186 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員 / 主査: 西川 徹 副査: 岡澤 均 副査: 横田 隆徳

(論文要旨)

小児のけいれん重積に対するベンゾジアゼピン (BZP) 抗けいれん薬の使用の増加と並行して後遺症を伴う重症のけいれん重積症例の報告が増加を認めている。しかしこれまでその関係性についての明確な報告はなかった。BZP は GABA-A レセプターに作用し成熟神経細胞には抑制的に作用するが、幼弱神経細胞および脳傷害後には興奮性に作用する事が知られている。そのため小児のけいれん重積の急性期の BZP の使用が後遺症を増悪させる可能性を考え、我々は小児の炎症誘発性けいれん重積動物モデルを作成しそれに対する BZP の効果を評価した。出生 15 日目のマウスに炎症誘発として poly (I:C), けいれん誘発として pilocarpine を用い、その組み合わせ (炎症+けいれん) を炎症誘発性けいれん重積モデルとした。BZP としては、臨床でしばしば用いられるミダゾラム (MDL) を使用し、その後の慢性期の行動評価および組織評価を行った。恐怖文脈記憶の評価では炎症+けいれん群で誘発された異常は MDL 投与後に改善を認めるとともに、免疫染色では炎症+けいれん群でみられた GABA 作動性ニューロンの陽性細胞の減少は、MDL 投与にて改善しており、MDL の有用性を示す所見と考えた。しかし、活動量の評価では炎症+けいれん群では見られなかった活動量の新規の増加が MDL 投与後に見られ多動様症状を惹起する。またアポトーシス陽性細胞は炎症+けいれん群で有意に増加し MDL 投与後に改善しない。これらは、MDL 投与が後遺症抑制に不十分かつ不適切であることを示唆する所見であると考えた。小児のけいれん重積に対する BZP 投与は後遺症として新規に多動などの行動異常を惹き起こす可能性が有るため、後遺症への影響を考慮した治療選択をする必要がある。

和田 佐保 博士 (医学) Saho Wada

学位記番号 / 甲第 2191 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) / 全人的医療開発学系 (心療・緩和医療学) 専攻

学位論文 / The Association Between Depressive Symptoms and Age in Cancer Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study (がん患者における抑うつ症状と年齢の関係: 多施設横断研究) *Journal of Pain and Symptom Management* 第 50 巻第 6 号 768-777 頁 平成 27 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査: 三宅 智 副査: 高瀬 浩造 副査: 車地 暁生

(論文要旨)

緒言: 一般人口において、年齢と抑うつの有病率の関係は、ストレスの影響を受けやすい若年者で増加し年齢とともに減少するが、より高齢になると身体症状等の影響を受け再度増加し、U 字曲線を描くと言われている。こうした傾向は、様々な身体症状が出現するがん患者ではより強まると推測されるが、がん患者を対象とした調査は少なく結論が出ていない。我々は、①がん患者の抑うつ症状は年齢とともに減少する、② 65 歳以上の高齢患者では身体症状の影響により抑うつ症状が増加する、という仮説を立てそれを検証した。

方法: 570 人の成人がん患者を対象に、患者背景、抑うつ症状 (the Patient Health Questionnaire-9; PHQ-9)、および倦怠感、痛み、息切れ、嘔気の 4 つの身体症状 (M. D. Anderson Symptom Inventory; MDASI)、Performance status (PS) を調査した。抑うつ症状と年齢、その他の因子との関連を解析するため、PHQ-9 を従属変数とした階層的重回帰分析を行った。仮説①を検証するために全回答者を対象として、仮説②を検証するために 65 歳以上の回答者を対象として分析を行った。

結果: 有効回答数は 356 人 (62.5%)。全回答者を対象とした階層的重回帰分析では、年齢 ($\beta = -0.234, p < 0.01$)、倦怠感 ($\beta = 0.216, p < 0.01$)、息切れ ($\beta = 0.114, p < 0.01$) で有意な関連がみられた (調整済み $R^2 = 0.142, p < .01$)。65 歳以上の解析では、年齢をはじめとする全ての因子において有意な関連はみられなかった (調整済み $R^2 = 0.072, p < .05$)。

考察: 本研究では、年齢とうつ症状に関して検討したが、一般人口を対象とした調査と異なり、がん患者の抑うつ症状は年齢とともに減少することが明らかとなった。若年がん患者はがんに伴うストレスの影響を受けやすいため、より支持的なケアが必要と考える。一方、高齢がん患者の抑うつ症状が増加しなかった理由として、身体症状が重篤な患者を調査対象から除外した影響も考えられたが、そもそも、がん患者においては、年齢によって身体症状に差がでない可能性が示唆された。高齢がん患者の抑うつ症状については、より代表的ながん患者集団を対象とした大規模研究が必要と考える。

伊藤 裕之 博士 (医学) Hiroyuki Ito

学位記番号 / 甲第 2192 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 (心肺統御麻酔学) 専攻

学位論文 / Ketamine Causes Mitochondrial Dysfunction in human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons (ケタミンはヒト iPS 細胞由来神経細胞のミトコンドリア機能障害を引き起こす) *PLoS One* 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員 / 主査: 田邊 勉 副査: 清水 重臣 副査: 田賀 哲也

(論文要旨)

静脈麻酔薬ケタミンは哺乳動物の神経細胞のアポトーシスを誘導すると報告されている。しかし、ヒトの神経細胞に対する影響はま

だ十分解明されていない。そこで我々は、ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) 由来神経細胞を用いて、ケタミンがヒト神経細胞に与える影響を検討した。iPSC 由来神経幹細胞を 96 ウェルプレートに播種し、14 日間の培養の後、分化した神経細胞を得た。神経細胞にケタミン (20, 100, 500 μ M) を 24 時間曝露した後、カスパーゼ 3/7 活性、活性酸素種 (ROS) 産生、ミトコンドリア膜電位、ATP 産生、NADH/NAD⁺ 比を測定した。ケタミン 500 μ M 24 時間の曝露によって、神経細胞のカスパーゼ 3/7 活性は 40%、ROS の産生は 14% 上昇した。同時にミトコンドリア膜電位は 33% 低下した。より低濃度のケタミン 100 μ M 24 時間の曝露では、神経細胞の ATP 産生が 22% 低下し、NADH/NAD⁺ 比が 46% 上昇した。また、電子顕微鏡所見では、ケタミン 100 μ M, 500 μ M においてミトコンドリアの分裂像やオートファゴソーム像が認められた。以上からヒト iPSC 由来神経細胞において、ケタミンは電子伝達系の抑制によりミトコンドリア機能を障害し、より高濃度の曝露では、ROS 産生が上昇し、アポトーシスが引き起こされることが示された。

买尔哈巴 艾力西丁 博士 (医学) Ailixiding Maierhaba

学位記番号 / 甲第 2193 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) / 老化制御学系 (リハビリテーション医学) 専攻

学位論文 / Pivotal role of Sirt6 in the crosstalk among ageing, metabolic syndrome and osteoarthritis
(高齢化, メタボリックシンドローム, 変形性関節症における SIRT6 の重要な役割)

Biochemical and Biophysical Research Communications 第 466 巻第 3 号 319-326 頁 平成 27 年 10 月発表

論文審査委員 / 主査: 宗田 大 副査: 小川 佳宏 副査: 浅原 弘嗣

〈論文要旨〉

変形性関節症 (OA) は、関節軟骨の破壊および骨棘形成を特徴とする慢性変性関節疾患である。最近の研究では、メタボリックシンドロームではなく、肥満自体が OA の開始および重症度に大きな影響を持つことを明らかにした。メタボリックシンドロームと OA の間にどのような相関があるか、十分に解析されていない。

膝蓋下脂肪体 (IPFP) は、密接に関節軟骨に接触している固有の脂肪である。

高齢化も変形性関節症のために極めて重要な危険因子である。

哺乳類ではサーチュイン家族は 7 つの遺伝子 (SIRT1-SIRT7)、組織特異性で、細胞内局在、酵素活性や目標が含まれている。中でも、SIRT6 は核に局在し、転写サイレンシング、ゲノム安定性、および寿命に関与している。我々は以前 SIRT6 が軟骨細胞において発現され、その欠乏は、インディアンヘッジホッグシグナリングの調節を介して増殖および軟骨細胞の分化の阻害に関連していることを示した。これらの事実は、メタボリックシンドロームおよび/または関節軟骨代謝における SIRT6 の潜在的な役割を示唆している。しかし、OA の病因における SIRT6 の役割は十分理解されていない。本研究では、マウスの HFD 誘発性変形性関節症モデルと四肢特定 SIRT6 の条件付きノックアウトマウスを使用することによって、関節組織の高齢化で、高脂肪食 (HFD) 誘発 OA の開発に SIRT6 の関与を検討しようとした。この研究は、脂肪組織の SIRT6 が、メタボリックシンドロームや加齢性脂肪炎症やメタボリックシンドロームによる OA 進行に対する保護効果を持つ可能性を示し、またヒト OA で IPFP の SIRT6 アゴニストの治療応用の可能性を示唆している。

原田 直樹 博士 (医学) Naoki Harata

学位記番号 / 甲第 2194 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (腫瘍放射線医学) 専攻

学位論文 / 18F-FDG uptake of the spinal cord was decreased after conventional dose radiotherapy in esophageal cancer patients

(食道癌患者における放射線治療後の脊髄の 18F-FDG の集積に関する研究)

Annals of Nuclear Medicine 第 30 巻第 1 号 35-39 頁 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 河野 辰幸 副査: 三浦 雅彦 副査: 立石 宇貴秀

〈論文要旨〉

標準的な線量の放射線治療を行い、かつ治療前後で ¹⁸F-FDG PET/CT を施行した 17 人の食道癌の患者 (男性 16 人, 女性 1 人, 年齢 50-83 歳, 平均 67.0 歳) を対象とし、週及的に脊髄の ¹⁸F-FDG 集積の変化を調査した。治療前後の ¹⁸F-FDG PET/CT の施行間隔は平均 5.1 ヶ月 (1.6-8.6 ヶ月) であった。16 人は食道癌で、1 人が甲状腺癌の食道転移であった。頸髄、照射野内と外の胸髄、腰髄について、Mean standardized uptake values (SUVmean) を測定し、*t* 検定を用い評価した。放射線治療前と比較し、照射野内胸髄の SUVmean は有意に低下した ($p < 0.001$)。頸髄も同様の傾向を示したが、統計学的な有意差はなかった ($p < 0.051$)。照射野外胸髄及び腰髄の SUVmean は治療前後で有意な変化を認めなかった (それぞれ $p = 0.146$, $p = 0.701$)。標準的な線量の放射線治療後に、照射野内の脊髄の糖代謝が低下することが示唆された。

小島 光暁 博士 (医学) Mitsuki Kojima

学位記番号 / 甲第 2195 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科 (博士課程) / 歯医学系 (救急災害医学) 専攻

学位論文 / Novel role of group VIB Ca²⁺-independent phospholipase A₂γ in leukocyte-endothelial cell interactions : an intra-vital microscopic study in rat mesentery

(白血球と血管内皮細胞の相互作用に対するカルシウム非依存性ホスホリパーゼ A₂γ の役割 : 生体顕微鏡によるラット腸間膜微小循環の観察)

Journal of Trauma and Acute Care Surgery 第 79 巻第 5 号 782-789 頁 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査 : 森尾 友宏 副査 : 清水 重臣 副査 : 楨田 浩史

(論文要旨)

ホスホリパーゼ A₂ (以下, PLA₂) は, 炎症病態においてアラキドン酸 (以下, AA) をはじめとする脂質メディエーターを産生する重要な酵素である. これまでに PLA₂ が好中球と血管内皮細胞の相互作用に関与することが報告されているが, 細胞質型 (以下, cPLA₂), 分泌型 (以下, sPLA₂), カルシウム非依存性 PLA₂ (以下, iPLA₂) のうち, どのタイプの PLA₂ が作用するかは明らかでなかった. 0 生物活性 (接着および接着分子発現) への影響について検討した. 方法は, ラットに各 PLA₂ 阻害剤を投与した後, 腸間膜を血小板活性化因子 (以下, PAF) で刺激した. 生体顕微鏡下に腸間膜細静脈における白血球のローリングおよび接着を観察した. さらに *in vitro* 実験で, fMLP あるいは PAF によって誘導されるヒト好中球の接着能および接着分子発現に対する各 PLA₂ 阻害剤の影響を評価した. その結果, iPLA₂γ に対する特異的阻害剤のみが白血球および好中球の接着, Mac-1 の発現を有意に抑制した. 一方, cPLA₂, sPLA₂ および iPLA₂β に対する特異的阻害剤はいずれの生物活性にも効果を示さなかった. 以上から, iPLA₂γ は, 急性炎症病態において好中球と血管内皮細胞の相互作用を制御する重要な酵素であることが示唆された.

井上 雅文 博士 (医学) Masafumi Inoue

学位記番号 / 甲第 2196 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科 (博士課程) / 歯医学系 (包括病理学) 専攻

学位論文 / Significance of downregulation of liver fatty acid-binding protein in hepatocellular carcinoma (肝細胞癌における L-FABP の発現低下の意義についての研究)

World Journal of Gastroenterology 第 20 巻第 4 号 17541-17551 頁 平成 26 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査 : 田邊 稔 副査 : 沢辺 元司 副査 : 田中 真二

(論文要旨)

Liver fatty acid-binding protein (L-FABP) は, 良性腫瘍である肝細胞腺腫 (Hepatocellular adenoma, HCA) の一亜型において免疫染色で発現低下を示す特徴があり, その臨床病理学的特徴が明らかになっているが, 肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) においては免疫染色で L-FABP 発現低下を示す一群についての多数例の検討は極めて少ない. 今回, 146 例の HCC 症例で免疫染色を行い, L-FABP 発現低下を示す HCC を 16 例同定した. その HCC の腫瘍内での L-FABP 発現低下のパターンは 2 cm 以下の小型 HCC で部分的な低下を示すものが多く, 2 cm 以上の大型 HCC でびまん性を示すものが多いことが明らかになった. 小型 HCC では L-FABP 発現低下例は組織学的に分化度が低く, 腫瘍内炎症細胞浸潤が少ないことが明らかになった. 免疫染色では L-FABP 発現低下を示す小型 HCC では β-catenin 陽性例が多く, Glutamine synthetase (GS) 強陽性例が多いことが明らかになった. Real-time RT-PCR で HCC 細胞株の L-FABP の mRNA 発現解析を行い 2 例の HCC 株で L-FABP の発現低下がみられた. また, L-FABP 発現低下を示した 16 例の HCC 部で *HNF1A* の遺伝子変異解析を行い, 2 例で exon 4 の変異を認めた.

2 cm 以下の小型 HCC では L-FABP の発現低下は腫瘍の進展に伴い獲得したと考えられ, 腫瘍の分化度と腫瘍内炎症細胞浸潤と関連していると示唆された.

脇村 祐輝 博士 (医学) Yuki Wakimura

学位記番号 / 甲第 2197 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科 (博士課程) / 顎顔面顎部機能再建学系 (形成外科学) 専攻

学位論文 / An Experimental Study to Bridge a Nerve Gap with a Decellularized Allogeneic Nerve (脱細胞処理同種神経による神経欠損修復に関する実験的研究)

Plastic & Reconstructive Surgery 第 136 巻第 3 号 319e-327e 頁 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査 : 寺田 純雄 副査 : 大川 淳 副査 : 永井 亜希子

(論文要旨)

近年脱細胞処理の技術を用いた研究が組織・臓器で盛んに行われ, 組織工学・再生医療の分野で注目されている. 今回ラットを用いて, 簡便な脱細胞処理を行った同種神経移植材料を作成し, 同材料による神経欠損修復の評価を行い良好な結果を得た.

(緒言)

神経欠損に対する治療はこれまで様々行われてきた. 近年コラーゲン線維で作られた移植材料などが良好な結果を出しているが, 採取部位の犠牲を伴う自家神経移植を超える治療方法や生体材料はこれまでない. 米国では脱細胞処理同種神経がすでに製品化され神経欠損修復のための生体材料として使用されているが, その詳細な処理方法は公開されていない.

組織・臓器の脱細胞処理はこれまで様々な方法が試みられてきた. この論文では, ラットの末梢神経の脱細胞処理を, できるだけ簡

便・安価な方法として、蛋白質分解酵素やDNA・RNA分解酵素の使用や高圧装置の使用などを行わず、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、Triton X-100の2種の界面活性剤処理のみで行い、作成した脱細胞処理神経の神経欠損修復のための生体材料としての可能性について検討した。

桐村 進 博士 (医学) Susumu Kirimura

学位記番号 / 甲第 2198 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) / 老化制御学系 (包括病理学) 専攻

学位論文 / Role of microRNA 29b in myelodysplastic syndromes during transformation to overt leukemia (骨髄異形成症候群の白血病化における microRNA 29b の役割の検討) Pathology 平成 28 年発表予定

論文審査委員/主査: 三浦 修 副査: 鏑田 武志 副査: 東田 修二

〈論文要旨〉

骨髄異形成症候群 (MDS) では 7q32 の領域の欠失が比較的高頻度であり、この欠失は予後不良因子であることが報告されている。同領域には microRNA (miRNA) のうち miR-29b がコードされており、miR-29b はアポトーシス抑制因子である myeloid cell leukemia 1 (MCL-1) を抑制することが報告されていることから、同様の機序が MDS においても働いている可能性が推測された。白血病化をきたした MDS 症例の骨髄検体を用いて、miR-29b および MCL-1 の発現解析をした結果、白血病化群では miR-29b が有意に低下しており、また MCL-1 は白血病化群にて有意に増加していた。また、白血病化群では miR-29b と MCL-1 の間に有意な逆相関の関係が見られた。免疫染色を用いた検討では、白血病化群の骨髄で CD34 陽性芽球の MCL-1 の陽性率が有意に増加していることが明らかとなった。以上から、miR-29b の発現低下により芽球の MCL-1 の発現が増加し、アポトーシスを抑制することが MDS における白血病化の一因となっている可能性が示唆される。

北畑 富貴子 博士 (医学) Fukiko Kawai-Kitahata

学位記番号 / 甲第 2199 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 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features (肝細胞癌の病態に関連する遺伝子変異と B 型肝炎ウイルスのヒトゲノムへの挿入の解析に関する研究) Journal of Gastroenterology 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 中村 正孝 副査: 稲澤 譲治 副査: 田中 雄二郎

〈論文要旨〉

肝細胞癌は慢性肝炎、肝硬変を背景として発生し、癌の進行に伴って遺伝子異常が蓄積すると考えられているが、臨床病態と密接に関連する遺伝子異常は明らかになっていない。本研究では肝細胞癌の病態と関連する遺伝子を解明する目的で、肝癌検体の遺伝子変異について次世代シーケンサーを用いて網羅的検索を行った。その結果、主な遺伝子変異として TERT プロモーター、TP53、CTN-NB1 の変異を検出し、臨床病態学的背景との関連を認めた。TERT プロモーター変異は高齢、HCV 感染、non-HBV 感染、TP53 変異は HBV 感染、non-HCV 感染、CTN-NB1 変異は non-HBV 感染と有意に関連があった。さらに TERT プロモーター変異は有意に無再発生存期間、生存期間が短かった。HBV integration は 27 例中 25 例 (92.6%) 78 か所で検出され、TERT 領域は 9 例であった。HBV 感染患者において TERT プロモーター領域の 2 つの hotspot 変異と TERT 領域への integration は相互排他的であり、HBV 感染において 18 例 (64%) に TERT の変化を認めた。これらの癌関連遺伝子の測定および HBV integration の解析は肝細胞癌の病態や治療効果を予測する上で有用であることが示唆された。

笠原 舞 博士 (医学) Mai Kasahara

学位記番号 / 甲第 2200 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 (腫瘍外科学) 専攻

学位論文 / Clinicopathological relevance of Kinesin 18A expression in invasive breast cancer (浸潤性乳癌における Kinesin18A 発現と臨床病理学的因子との関連に関する研究) Oncology Letters 平成 28 年発表予定

論文審査委員/主査: 田中 真二 副査: 北川 昌伸 副査: 三木 義男

〈論文要旨〉

近年、さまざまな癌と kinesin との関連が報告されている。Kinesin は微小管ダイナミクス因子であり、微小管の運動を調整すると共に、細胞内物質の移動調節や細胞内器官やクロモソーム、さまざまな蛋白複合体の運搬などを調節するモーター蛋白である。今回我々は、この kinesin superfamily の 1 種である KIF18A に着目し、KIF18A が乳癌の進展において及ぼす影響に関して研究を行った。

KIF18A 発現レベルは乳癌のリンパ節転移と相関関係があり (p=0.04)、一方で腫瘍径や核グレード、遠隔転移の有無とは関連はなかった。KIF18A 高発現群と低発現群の 2 群に分け検討すると、KIF18A 低発現群では高発現群と比べ、RFS (relapse-free-survival) は有意に延長していた (p=0.0296)。多変量解析では、静脈侵襲 (hazard ratio, 9.22; 95% confidence interval, 3.90-23.66; p<0.01) と KIF18A 発現 (hazard ratio, 3.20; 95% confidence interval, 1.34-6.09; p=0.01) はリンパ節転移を規定する独立因子であることが判明した。

以上より、KIF18A は乳癌のリンパ節転移において予後因子の 1 つであり、適切な治療を選択する上で有用な因子となると考えられた。

松尾 祐介 博士 (医学) Yusuke Matsuo

学位記番号 / 甲第 2201 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) / 生体環境応答学系 (膠原病・リウマチ内科学) 専攻

学位論文 / Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis

(関節リウマチのマウスモデルにおける滑膜線維芽細胞は、関節外から流入せず、局所で増殖する)

Biochemical and Biophysical Research Communications 平成 28 年 1 月 Published Online

論文審査委員/主査: 浅原 弘嗣 副査: 関矢 一郎 副査: 金井 正美

(論文要旨)

関節リウマチ (RA) において、増殖した滑膜線維芽細胞と炎症細胞がパンヌスと呼ばれる増生滑膜組織を形成することは病理組織学的な特徴である。その増殖した滑膜線維芽細胞は、RA の炎症や骨破壊に重要な役割を果たす。しかし、滑膜線維芽細胞の増殖の機序はよくわかっていない。本研究は、RA の動物モデルにおいて、滑膜線維芽細胞の増殖が、局所での増殖に因るのか、関節外部由来細胞の滑膜組織への流入に因るのかを、明らかにすることを目的とした。まず、I 型コラーゲンを発現する細胞において GFP を発現するレポーターマウス (Col1a2-GFP マウス) に対して抗 II 型コラーゲン抗体誘導関節炎 (CAIA) を誘導し、増殖した滑膜線維芽細胞を GFP 陽性細胞として同定した。次に、Col1a2-GFP マウスから野生型マウスへ骨髄移植を行い、CAIA を誘導した。また、Col11a2-GFP マウスと野生型マウスにて併体結合を行い、CAIA を誘導した。骨髄移植を受けたマウスと併体結合したマウスの増生滑膜組織に GFP 陽性細胞を認めなかった。また、CAIA を誘導した Col1a2-GFP マウスの滑膜組織において、GFP 陽性細胞のうち Ki67 (細胞増殖マーカー) を発現している滑膜線維芽細胞が、正常マウスと比して有意に高かった (34% 対 0.40%)。細胞周期の S/G2/M 期に Azami-Green を発現する遺伝子改変マウス (Fucci マウス) に CAIA を誘導すると、Vimentin (線維芽細胞マーカー) 陽性細胞のうち Azami-Green を発現している滑膜線維芽細胞が正常マウスと比して有意に高かった (19% 対 0.26%)。これらの結果から、RA のマウスモデルにおいて、滑膜線維芽細胞の増殖が、関節外由来細胞の滑膜組織への流入に因らず、局所での増殖に因ることを示した。滑膜線維芽細胞の増殖は RA の有望な治療標的となりうる。

吉橋 洋子 博士 (医学) Yoko Yoshihashi

学位記番号 / 甲第 2202 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) / 生体環境応答学系 (膠原病・リウマチ内科学) 専攻

学位論文 / Interferon-gamma but not interleukin-4 restrains experimental polymyositis

(インターフェロンガンマは実験的多発性筋炎を抑制し、インターロイキン 4 は影響を与えない)

Arthritis & Rheumatology 平成 28 年 1 月 Published Online

論文審査委員/主査: 神奈木 真理 副査: 横関 博雄 副査: 鳥山 一

(論文要旨)

C 蛋白誘導性筋炎 (CIM) は、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞が主要な effector であることが示されている。多発性筋炎の動物モデルである。これまで他の複数の自己免疫疾患モデルにおいて、代表的な type1 サイトカインであるインターフェロン γ (IFN γ) と、代表的な type2 サイトカインであるインターロイキン 4 (IL-4) の関与が検討されたが、いずれも CD4 陽性 T 細胞によって惹起される動物モデルであった。また、これらの研究では、IFN γ 欠損状態で IL-17A 産生が亢進しており、疾患の増悪と炎症部位への好中球浸潤がみられた。よって、本研究では、CD8 陽性 T 細胞依存性動物モデルにおける、IFN γ 、IL-4、IL-17A の役割を検証した。IFN γ 欠損マウスと野生型コントロールマウスに C 蛋白を免疫し、筋炎の程度を組織学的スコアで評価したところ、欠損マウスでより重度の筋炎を認めた。CIM を誘導した IFN γ 欠損マウスでは、筋内膜領域に多くの単核球浸潤を認めるとともに、通常 CIM を誘導した野生型マウスではみられない好中球も多数認めた。しかし、IL-17A 中和抗体を投与した IFN γ 欠損マウス、IFN γ /IL-17A 二重欠損マウスにおいても、CIM の重症度と好中球浸潤は IFN γ 単独欠損マウスと同程度であった。IL-4 欠損は CIM の発症に影響を与えなかった。このことから、IFN γ は CIM に保護的に作用し、IL-4 は影響を与えないことが示唆された。CIM では、CD4 陽性 T 細胞依存性動物モデルと異なり、IFN γ は IL-17A 以外の因子を介して筋炎の増悪や炎症部位への好中球浸潤を抑制することがわかった。

竹中 健人 博士 (医学) Kento Takenaka

学位記番号 / 甲第 2203 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of the Small Intestine in Patients With Crohn's Disease

(クローン病小腸病変における MRI 所見とバルーン小腸内視鏡所見の比較に関する論文)

Gastroenterology 第 147 巻第 2 号 334-342 頁 平成 26 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 河野 辰幸 副査: 立石 宇貴秀 副査: 明石 巧

(論文要旨)

クローン病診療において小腸評価の重要性が高まっている。近年開発されたバルーン小腸内視鏡 (BAE) は小腸の粘膜所見を詳細に観察することができ、また組織学的検査や拡張術といった治療も可能である。一方 MRI はクローン病の腸管評価において欧米では一般的に行われる検査であるが、深部小腸において内視鏡所見との比較はこれまで一度もされていなかった。そこでわれわれは、クローン病小腸病変に対する MREC (MR enterocolonography) 所見と内視鏡所見の直接比較を行った。クローン病患者 100 名に対し、前向きに MREC と BAE を施行した。炎症性病変として Ulcerative lesions (ULs) と All mucosal lesions (AMLs) を定義し、狭窄

所見として内視鏡の通過しない狭窄を高度狭窄と定義した。MREC 所見と内視鏡所見はお互いに盲目的に評価され、内視鏡所見をスタンダードとした場合の MREC の感度と特異度を算出した。ULs に対する MREC の感度と特異度はそれぞれ 82.4%, 87.6% であり、AMLs に対する感度特異度は 67.5%, 94.8% であった。一方、高度狭窄に対する MREC の感度と特異度はそれぞれ 58.8%, 90.0% であり、全狭窄に対する感度と特異度は 40.8%, 93.7% であった。MREC の炎症所見に対する感度と特異度は高く、炎症所見の評価に十分に有効であることが内視鏡所見との比較で証明された。しかし MREC の狭窄に対する感度は低く、内視鏡が狭窄描出には必要であることが示唆された。以上よりわれわれは、クローン病の小腸評価において、評価したい病変・目的に対し適切な検査手段を用いる必要があると結論付けた。

高橋 英徳 博士 (医学) Hidenori Takahashi

学位記番号 / 甲第 2204 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (腫瘍外科学) 専攻

学位論文 / Prognostic significance of Traf2- and Nck- interacting kinase (TNIK) in colorectal cancer
(大腸癌における TNIK 発現の臨床的意義に関する研究)
BMC Cancer 平成 27 年 10 月発表

論文審査委員/主査: 北川 昌伸 副査: 田中 真二 副査: 三宅 智

〈論文要旨〉

背景: マイクロアレイを用いて遺伝子発現解析を行い、種々の癌における予後を推測することが有用であるというのは周知の事実である。今回の研究は、マイクロアレイを用いて大腸癌における新しいバイオマーカーを同定することを目的とした。方法: StageI-III 大腸癌 152 例をマイクロアレイで解析し、特に遠隔転移再発をした患者の、大腸癌細胞で上昇している遺伝子を抽出した。抽出できた遺伝子は 17 個で、その中でも Wnt signal を通して大腸癌の増殖に関与すると報告のある Traf2- and Nck- interacting kinase (TNIK) を選択した。続いて StageI-III 大腸癌 220 例に対し免疫染色を行い、TNIK の発現を評価し、さらに臨床病理学的因子や予後との関連を調べた。結果: 無再発生存期間 (RFS) において TNIK 高発現群が TNIK 低発現群に比べて有意 (stageII: $p=0.028$, stageIII: $p=0.006$) に遠隔転移再発していた。多変量解析でも StageIII 大腸癌患者における TNIK 高発現が遠隔転移再発のリスクファクターであった。結論: TNIK における研究で、臨床検体を用いて大腸癌の予後との関連を評価したのは今回が初めてであった。免疫染色で TNIK 発現を評価することが、stageII-III 症例の治療方針を決定する一助となる可能性が示唆された。

中村 香織 博士 (医学) Kaori Nakamura

学位記番号 / 甲第 2205 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (運動器外科学) 専攻

学位論文 / Evaluation of pivot shift phenomenon while awake and under anaesthesia by different manoeuvres using triaxial accelerometer
(加速度計を用いた麻酔下・非麻酔下での pivot shift 現象の定量評価)
Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy 平成 27 年 8 月発表

論文審査委員/主査: 大川 淳 副査: 川嶋 健嗣 副査: 森田 定雄

〈論文要旨〉

pivot shift 現象は膝前十字靭帯 (ACL) 損傷膝で生じる回旋動揺性を示す重要なキネマティクスの異常であり、臨床的に異なる手技の徒手検査により評価する。このため検者による主観的評価であり、手技にもばらつきがあり、特に覚醒時での評価は信頼性に乏しい。今回我々は ACL 損傷患者に対し Pivot shift test と N-test の二つの手技を用いて麻酔下・非麻酔下で徒手検査を行い、3 軸加速度計を用いて定量評価を行った。Pivot shift test 及び N-test 手技ともに麻酔下での pivot shift 現象の定量評価に加速度計は有用であったが、覚醒時における評価には客観性を証明できなかった。

高村 千智 博士 (医学) Chisato Takamura

学位記番号 / 甲第 2206 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Suppression of murine autoimmune myocarditis achieved with direct renin inhibition
(直接的レニン阻害薬によるマウスの自己免疫性心筋炎の抑制効果について)
Journal of Cardiology 平成 27 年 10 月 Published Online

論文審査委員/主査: 吉田 雅幸 副査: 古川 哲史 副査: 安原 真人

〈論文要旨〉

Renin angiotensin system (RAS) は循環器疾患及び炎症性疾患に強く関係している。しかし心筋炎における RAS の作用については不明な点が多い。今回、直接的レニン阻害薬であるアリスキレンを用いて、マウスの自己免疫性心筋炎 (Experimental autoimmune myocarditis: EAM) における心臓保護効果及び炎症抑制作用について実験した。アリスキレン投与群は未治療の EAM 群に比べて、有意に心筋壁厚が低下し、炎症細胞、主に CD4 陽性 T 細胞の浸潤や線維化が抑制されていた。リアルタイム PCR では interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α および collagen 1 の心臓での発現が低下していた。培養実験においても、ミオシン刺激による T 細胞の増殖やサイトカイン産生がアリスキレンにより抑制された。これは炎症細胞内での RAS 発現を示唆しており、アリスキレンは局所的な RAS を阻害することによって T 細胞の活性や炎症サイトカインを抑制し、心筋炎に対する心臓保護効果を得ていると考えられた。

新城 大輔 博士 (医学) Daisuke Shinjo

学位記番号 / 甲第 2207 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科 (博士課程) / 歯科学系 (医療政策情報学) 専攻

学位論文 / Preoperative factors affecting cost and length of stay for isolated off-pump Coronary Artery Bypass Grafting : hierarchical linear model analysis
(単独オフポンプ CABG 患者の医療費および在院日数に影響を与える病院・患者因子の検討: 階層線形モデルによる分析)
BMJ Open 第 5 巻第 11 号 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 高瀬 浩造 副査: 荒井 裕国 副査: 川淵 孝一

(論文要旨)

Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) に関するアウトカム研究は盛んにおこなわれているが、入院期間中の医療資源量などによるその経済的な評価はほとんどなされていない。本研究では、本邦の大規模医療データベースである DPC/PDPS データ・2011 年度分から Off-pump CABG (OPCAB) の患者を抽出し、待機のかつ他の大きな手術を行っていない患者に絞り込み、入院期間中の医療費及び在院日数に影響を与える患者・病院因子を検討した。

DPC/PDPS データより、268 病院から 2,491 名の Isolated, elective OPCAB の患者を抽出し分析対象とした。「病院一患者」の階層性を考慮するマルチレベル分析の一つである階層線形モデル (hierarchical linear model, HLM) による分析の結果、様々な患者因子が医療費及び在院日数に影響を与えていること、病院因子では「施設における年間 OPCAB 症例数が多い」という因子が、医療費の低減 (-6.6%)、および、在院日数の短縮 (-17.6%) に影響していることが明らかとなった。OPCAB の施設集約化を図ることにより、より効率的な医療が提供できる可能性が示唆された。

本多 泉 博士 (医学) Izumi Honda

学位記番号 / 甲第 2208 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科 (博士課程) / 器官システム制御学系 (生殖機能協同学) 専攻

学位論文 / Mesenchymal stem cells ameliorate intra-amniotic inflammation-related neonatal complications in rats
(ラットにおける羊水腔内炎症に関連した新生児合併症に対する間葉系幹細胞の治療効果について)
Inflammation and Regeneration 第 3 巻第 5 号 261-268 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 金井 正美 副査: 田賀 哲也 副査: 浅原 弘嗣

(論文要旨)

本研究の目的は、羊水腔内感染/炎症に起因する新生児合併症のラットモデルを作製し、それに対する、ラット臍帯由来間葉系幹細胞 (rUCMSCs: rat umbilical cord derived mesenchymal stem cells) の治療効果について検討することである。妊娠 16 日のラットに 0.2 μ g のリポポリサッカライド (LPS) を各羊水腔内に注射し、子宮内炎症モデルを作製した。妊娠 20 日の胎盤を採取し、組織学的な検討およびサイトカイン (*Il-1 β* , *Tnfa*, *Mcp-1*, *Il-6*, *Cxcl-1*)、プロスタグランジン合成酵素 (*Cox-1*, *Cox-2*) の発現を RT-PCR にて検討した。一方、自然分娩とした新生仔には日齢 1 及び日齢 7 において rUCMSC を経静脈的に投与した。日齢 14 の新生仔より脳と肺を採取し、組織学的に評価した。LPS 投与群では、明らかに生存出生仔の割合が減り、胎盤にける炎症性細胞の浸潤と *Mcp-1* および *Cox-2* の発現上昇を認めた。LPS 群の新生仔では、脳においてミエリン塩基性蛋白 (MBP: myelin basic protein) による免疫染色陽性領域の減少と、肺において垂線肺胞カウント (RAC: radial alveolar counts) の減少を認めた。これらの脳、肺の障害は、出生後の rUCMSCs 投与により改善した。

高橋 経太 博士 (医学) Keita Takahashi

学位記番号 / 甲第 2209 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科 (博士課程) / 歯科学系 (血流制御内科学) 専攻

学位論文 / Ascorbic acid deficiency affects genes for oxidation-reduction and lipid metabolism in livers from SMP30/GNL knockout mice
(SMP30/GNL 遺伝子破壊マウス肝臓におけるアスコルビン酸欠乏が酸化還元関連遺伝子および脂質代謝関連遺伝子に与える影響)
Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -General Subjects 第 1840 巻第 7 号 2289-2298 頁 平成 26 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 小川 佳宏 副査: 浅原 弘嗣 副査: 吉田 雅幸

(論文要旨)

アスコルビン酸 (ビタミン C) は抗酸化に働く強力な還元剤である。また、生体に必須な栄養素であり、欠乏状態が長期にわたると壊血病を発症する。多くの動物は体内でアスコルビン酸を合成できるが、ヒトを含む直鼻猿亜目やモルモットはアスコルビン酸合成経路の最終反応を触媒する酵素 L-グルロノ- γ -ラクトン酸化酵素遺伝子に多数の変異があり、アスコルビン酸を生合成できない。アスコルビン酸はその強い還元力により、活性酸素種 (ROS) を消去して細胞を酸化傷害から防いでいる。一方、コラーゲンの重合に働くリジル及びプロリルヒドロキシラーゼの活性に必要とされるなど、多くの水酸化酵素の補因子としても良く知られる。アスコルビン酸が多様な生理機能に関わることが明らかにされる一方、アスコルビン酸と遺伝子発現に関する研究もいくつか報告されている。しかしながら、そのほとんどは細胞を用いた *in vitro* 研究であり、動物を用いた *in vivo* 研究では、ほとんどが特定の遺伝子のみを調べた研究であった。我々の研究グループは、加齢に従って減少するタンパク質として加齢指標蛋白質 30 (SMP30) を同定した。また、2006 年には、SMP30 がアスコルビン酸合成経路の最後から 2 番目の反応を触媒する酵素グルコノラクトナーゼ (GNL) である事を

報告した。即ち、SMP30/GNL 遺伝子を破壊したマウス (SMP30/GNL-KO マウス) は、ヒトと同様にアスコルビン酸を生合成することができない。本研究では、アスコルビン酸が欠乏した SMP30/GNL-KO マウス肝臓を用いて、DNA マイクロアレイ解析を行った。即ち、網羅的遺伝子発現解析から、アスコルビン酸の未知なる生理機能の解明を試みた。

藤原 尚志 博士 (医学) Hisashi Fujiwara

学位記番号 / 甲第 2210 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (消化管外科学) 専攻

学位論文 / Endoscopic assessment 1 day after esophagectomy for predicting cervical esophagogastric anastomosis-related complications
(食道癌手術の食道胃管吻合についての術後第 1 病日の内視鏡評価)
Surgical Endoscopy 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 植竹 宏之 副査: 三宅 智 副査: 大塚 和朗

〈論文要旨〉

食道癌術後の縫合不全は他の消化管手術に比して高率であり、診断の遅れがときに致命的となりうる重要な合併症である。よって、食道癌手術において縫合不全リスクの低い場合には術後早期に経口摂取を再開して、一方でリスクを有する症例においては経口摂取再開を遅らせるという管理は妥当であるものの、縫合不全リスク自体を評価する方法論は未だ確立していない。そのため、我々は 2008 年から食道癌術後患者の吻合部および再建臓器評価のために術後第 1 病日に内視鏡観察を行ってきた。この後方視的研究では、胸骨後経路・胃管再建法による食道癌手術後の患者において、術後第 1 病日の内視鏡検査所見によって吻合部の治癒過程を評価することの妥当性を検討した。

Daniela Tiaki Uehara 博士 (医学) Daniela Tiaki Uehara

学位記番号 / 甲第 2211 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (分子細胞遺伝学) 専攻

学位論文 / SNP array screening of cryptic genomic imbalances in 450 Japanese subjects with intellectual disability and multiple congenital anomalies previously negative for large rearrangements
(多発奇形をともなう発達遅滞を呈する日本人 450 名を対象とした SNP アレイを用いた微細ゲノム構造異常のスクリーニング)
Journal of Human Genetics 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 石川 俊平 副査: 井関 祥子 副査: 石野 史敏

〈論文要旨〉

発達遅滞 (intellectual disability ; ID) は全人口の 2-3% に見られる病態であり、しばしば多発奇形 (multiple congenital anomalies ; MCA) を伴うが、遺伝的異質性 (heterogeneous) を持ち、多くの場合その原因は不明である。筆者らは日本における原因不明の ID/MCA の病態を明らかにするため、これまでに 645 症例の収集解析を行い、BAC アレイによる 1 次・2 次スクリーニングでは 133 例 (20.6%) に疾患原因となるゲノムコピー数変化 (copy number variation ; CNV) を見いだしてきた。本研究では 3 次スクリーニングとして、450 例の陰性症例を対象として SNP アレイを用いた解析を行った。疾患原因となる CNV は 22 例 (4.9%) に検出され、そのうち 19 例は疾患と関連することがすでに確立している染色体上の部位に位置していた。さらにこの過程で、ID の新規疾患原因遺伝子候補として *PPFIA2* を指摘した。また、ゲノムコピー数変化を伴わないヘテロ接合の喪失 (copy-neutral loss of heterozygosity ; CNLOH) の解析では、1 例に疾患に関連すると考えられる CNLOH を見出した。結果としてマイクロアレイ解析により、155 例 (24.2%) に疾患原因となる CNV を明らかにした。

吉岡 耕太郎 博士 (医学) Kotaro Yoshioka

学位記番号 / 甲第 2212 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (脳神経病態学) 専攻

学位論文 / A Score for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients : iPAB Score
(急性期脳梗塞患者における発作性心房細動の予測スコア : iPAB score)
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 第 24 巻第 10 号 2263-2269 頁 平成 27 年 7 月発表

論文審査委員/主査: 前原 健寿 副査: 下門 顯太郎 副査: 平尾 見三

〈論文要旨〉

【目的】発作性心房細動 (PAF ; paroxysmal atrial fibrillation) は原因不明の脳梗塞における主要因であり、急性期治療のみならず再発予防に重要な慢性期の最適な抗血栓薬選択に PAF 診断の向上はその重要性を増している。一方で、PAF の検査は感度が低いものが多く、バイオマーカーの報告も散見されるが前向き、多施設で検証されたものはない。そこで我々は急性期脳梗塞患者での PAF リスク因子を世界で初めて前向き・多施設に検討し、PAF を予測する簡便な臨床スコアを作成し、その予測能を検証した。

【方法】導出施設及び外部検証施設で急性期脳梗塞にて入院した連続 665 症例において、PAF 検索のため全例で Holter 心電図・心電図モニターを行った。導出施設において多変量解析により PAF 独立危険因子を導出し、PAF 予測スコアを作成した。また、ROC (Receiver operating characteristic) 解析を用いて外部検証施設でスコアの検証を行った。

【結果】持続性心房細動や PAF 既往例等を除外した症例 (導出施設 : 294 例, 外部検証施設 : 155 例) が最終的に参加した。多変量解析から導出された PAF の独立危険因子を用いてスコア (不整脈歴及び抗不整脈薬歴 : 3 点, 左房径拡大 [40 mm 以上] : 1 点, BNP 上昇 [150 pg/ml 以上 : 3 点, 90 pg/ml 以上 : 2 点, 50 pg/ml 以上 : 1 点], 合計 : 0-7 点) を作成した。作成した iPAB スコア (iden-

tified by Past history of arrhythmia or antiarrhythmic agent use, Atrial dilation, and BNP elevation) の PAF 予測能は、導出施設 (c statistic : 0.90) と外部検証施設 (0.94) の両者で有意に高く、合計スコア 2 点以上で感度 93%, 特異度 71%, 4 点以上で感度 60%, 特異度 95% であった。また、ROC 解析でも他の危険因子や既報の臨床スコアよりも有意に優れていた。

【結論】 iPAB スコアは急性期脳梗塞症例において、PAF の予測に簡便で最も優れた予測能を有するツールである。

國分 康博 博士 (医学) Yasuhiro Kokubu

学位記番号 / 甲第 2213 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (幹細胞制御学) 専攻

学位論文 / Induction of protumoral CD11c^{high} macrophages by glioma cancer stem cells through GM-CSF
(脳腫瘍幹細胞による GM-CSF を介した腫瘍促進性 CD11c^{high} マクロファージの誘導)
Genes to Cells 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 樗木 俊聡 副査: 西村 栄美 副査: 北川 昌伸

〈論文要旨〉

癌幹細胞はニッチと呼ばれる微小環境によって維持されることから、癌幹細胞ニッチの分子基盤解明とニッチを標的とする治療法の開発は癌幹細胞の根絶による癌根治という新たな治療戦略につながる事が期待される。近年、腫瘍随伴マクロファージ (TAM) は癌の促進に関与すると共にニッチの要素としてはたらくことが報告されたが、TAM の産生に対する癌幹細胞の関与については未解明な部分が多い。本研究では、癌幹細胞が TAM の産生を誘導することを見出し、その誘導には癌幹細胞が分泌する GM-CSF が関与することを明らかにした。さらに、癌幹細胞によって誘導された TAM は CD11c^{low} と CD11c^{high} の 2 種類に大別され、後者のみが腫瘍を進展させる能力を有していることも見出した。このように、本研究は癌幹細胞が GM-CSF を分泌して TAM を誘導することで自らのニッチを形成するという新たな癌幹細胞ニッチ構築機構を解明した。

李 麗華 博士 (医学) Lihua Li

学位記番号 / 甲第 2214 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (免疫アレルギー学) 専攻

学位論文 / Large particulate allergens can elicit mast cell-mediated anaphylaxis without exit from blood vessels as efficiently as do small soluble allergens
(大きな粒子状アレルゲンは、血管から出ることなく、小さな可溶性アレルゲンと同様でマスト細胞媒介性アナフィラキシーを誘発することができる。)
Biochemical and Biophysical Research Communications 第 467 巻第 1 号 70-75 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 横関 博雄 副査: 稲瀬 直彦 副査: 東 みゆき

〈論文要旨〉

アナフィラキシーは、免疫グロブリン E (IgE)、マスト細胞、およびヒスタミンが関与する即時型アレルギー反応であり、時には生命を脅かす危険性をはらんでいる。アレルゲン特異的 IgE を感作した動物に、アレルゲンを静脈内注射すると即座にアナフィラキシーが誘導でき、これが動物モデルとして広く利用されている。しかし、アナフィラキシーの原因細胞であるマスト細胞は主に末梢組織内に局在しており、血管内に存在しない。血管外のマスト細胞がどのようにして血管内のアレルゲンと反応し、即座にアナフィラキシーが誘導されるのかそのメカニズムは分かっていない。この機序を明らかにするために、本研究では、サイズの小さな可溶性アレルゲンと、物理的に血管外に漏出することのできない大型サイズの粒子状アレルゲンという、サイズの異なる二つのアレルゲンをを用い、アレルゲン特異的 IgE を感作したマウスにアナフィラキシーを誘導させる実験を行った。その結果、粒子状アレルゲンは可溶性アレルゲンと同等に、迅速かつ効率的にアナフィラキシーを誘導できることが分かった。さらに、アナフィラキシー誘導時に、粒子状アレルゲンがどこでマスト細胞と結合しているのかを解析するため、生体イメージング法を用いてその位置関係を解析したところ、毛細血管辺縁部に局在するマスト細胞は細胞の一部を血管内部に挿入し、この部分と粒子状アレルゲンが結合していることが分かった。以上の結果から、マスト細胞はその一部を血管内に挿入することで、アレルゲンの大きさに関わらず血管内のアレルゲンと反応することができるので、アナフィラキシーは迅速かつ効率的に誘導されるものと考えられる。

船内 雄生 博士 (医学) Yuki Funauchi

学位記番号 / 甲第 2215 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (整形外科学) 専攻

学位論文 / Regulation of iron homeostasis by the p53-ISCU pathway
(p53-ISCU 経路による鉄恒常性調節機構について)
Scientific Reports 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 畑 裕 副査: 三木 義男 副査: 清水 重臣

〈論文要旨〉

組織への鉄蓄積が発癌のリスクを高める事はこれまで多数報告されている。しかし癌組織内における鉄調節機構に関しては依然詳細が不明であった。今回我々はヒトにおける最も重要な癌抑制遺伝子の一つである p53 が Fe-S クラスター生成に不可欠な ISCU 遺伝子の発現を誘導し、細胞内や生体内の鉄恒常性維持に寄与しているという新規の知見を得た。p53 の発現により ISCU は発現誘導を受け、その転写活性化は ISCU 遺伝子内の p53 結合配列を介することを確認した。ISCU のノックダウンにより IRP1 (iron regulatory protein 1) の FTH1 (ferritin heavy polypeptide 1) mRNA 上にある IRE (iron responsive element) への結合性は上昇し、FTH1 蛋白の発現量は減少した。DNA ダメージに伴い細胞内 FTH1 の蛋白量上昇と TFRC (transferrin receptor) の蛋白量低下が p53 依存的

に引き起こされた。この時の細胞内鉄量を計測し検討したところ、 $p53^{-/-}$ のHCT116細胞では細胞内に鉄が蓄積するのに対し、 $p53^{+/+}$ のHCT116細胞においてはDNAダメージ後も鉄量の上昇に抵抗性であった。さらに、高鉄含有食を負荷すると $p53^{-/-}$ マウスにおいて血清鉄が顕著に上昇するのに対し、 $p53^{+/+}$ のマウスにおいては血清鉄上昇が顕著には起こらなかった。ISCUの発現量をヒト肝癌組織と正常肝組織を用いたtissue microarrayにて検討すると、肝癌組織において半数以上でISCU蛋白の発現低下が確認された。 $p53$ はISCUの発現誘導を介して鉄恒常性に関与し、ISCUは肝臓組織において癌抑制的に機能する遺伝子であると考えられた。

川崎 真希理 博士 (医学) Makiri Kawasaki

学位記番号 / 甲第 2216 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (分子薬理学) 専攻

学位論文 / TGF- β suppresses Ift88 Expression in Chondrocytic ATDC5 Cells
(軟骨様細胞株 ATDC5 細胞において、TGF- β は Ift88 の発現を抑制する)
Journal of Cellular Physiology 第 230 巻第 11 号 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 宗田 大 副査: 浅原 弘嗣 副査: 関矢 一郎

〈論文要旨〉

鞭毛内輸送蛋白質 88 (IFT88; Intraflagellar transport 88) は一次繊毛の形成に必須とされる蛋白質であり、軟骨細胞および軟骨組織の維持に必要とされる。しかし Ift88 が変形性関節症の発症に関わるサイトカインにどのように制御されるかは十分理解されていない。そこで本研究は、軟骨細胞様細胞株 ATDC5 を用いて、軟骨細胞における Ift88 の発現に対する TGF- β の影響を検討した。TGF- β は、ATDC5 細胞において Ift88 の発現を用量依存的 (0.5-2 ng/mL) に抑制した。TGF- β は、IFT88 のタンパクレベルの発現も抑制した。なお、TGF- β による Ift88 の mRNA 発現抑制は、転写阻害剤存在下でも認められ、実際、TGF- β により Ift88 の mRNA の安定性は阻害された。一方、タンパク質合成阻害剤の存在下では、TGF- β による Ift88 の発現抑制は減弱した。したがって TGF- β は新規合成タンパク質を介して Ift88 を転写後制御することが示唆された。細胞形態として、TGF- β は一次繊毛を有する細胞の比率を減少させ、一次繊毛の平均長を短縮させた。TGF- β による II 型コラーゲンの発現誘導は siRNA による Ift88 ノックダウンによって増強されたことから、Ift88 が TGF- β による細胞外基質蛋白質の発現促進を抑制的に制御することが示唆された。TGF- β による Ift88 の発現抑制は、初代培養肋軟骨細胞にも認められた。以上により、TGF- β は軟骨細胞において Ift88 の発現を抑制することが示され、その発現抑制機構の少なくとも一部に、転写後制御が関与することが示唆された。

藤代 瞳 博士 (医学) Hitomi Fujishiro

学位記番号 / 甲第 2217 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (臨床解剖学) 専攻

学位論文 / Attachment area of fibres from the horns of lateral meniscus: anatomic study with special reference to the positional relationship of anterior cruciate ligament
(外側半月板の線維の付着部領域: 前十字靭帯との位置的関連性における解剖学的研究)
Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy 平成 27 年 10 月 Published Online

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〉

外側半月板 (lateral meniscus; LM) から連続する線維の付着部に対する詳細な解剖研究は少ない。LM の解剖を、LM 前角と後角からの線維の付着部、LM と前十字靭帯 (Anterior cruciate ligament; ACL) との関連性を中心に解析することを目的に本研究を行った。

24 膝を対象に肉眼解剖学的研究を、6 膝を対象に組織学的研究を行った。LM 後角からの最も外側の線維の走行を評価するために micro CT を用いた解析を行った。

肉眼解剖学的には LM 前角からの外周線維は ACL の線維と混合しているように見えたが、組織学的には LM と ACL の間には明瞭な境界が存在した。LM 前角からの内周線維は外側顆間隆起に付着し、ACL の外側縁を構成していた。LM 後角からの線維は前外側脚と後内側脚に区別され、それぞれ外側顆間結節と内側顆間結節の後部に付着していた。これらの 2 つの線維脚は ACL の付着部の後縁を構成していた。

LM 前角からの外周線維は ACL と隣接していた。LM 前角からの内周線維、LM 後角からの線維は ACL 付着部の境界を構成していた。LM からの線維は ACL の解剖の指標となり、関節鏡手術における解剖学的指標になりうる。

張 延昭 博士 (医学) Zhang Yanzhao

学位記番号 / 甲第 2218 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (ウイルス制御学) 専攻

学位論文 / MARCH8 inhibits HIV-1 infection by reducing virion incorporation of envelope glycoproteins
(MARCH8 はエンベロープ糖タンパク質のピリオンへの取り込みを低下させることによって HIV-1 感染を阻害する)
Nature Medicine 第 21 巻第 12 号 平成 27 年 11 月 Published Online

論文審査委員/主査: 神奈木 真理 副査: 中村 正孝 副査: 玉村 啓和

〈論文要旨〉

Membrane-associated RING-CH8 (MARCH8) は RING フィンガー型 E3 ユビキチンリガーゼ機能を持つ 11 種類の MARCH ファミリーの一つである。MARCH8 は複数の膜貫通型タンパク質をダウンレギュレートすると報告されているが、その生理的な機能は未だ不明である。本論文で、我々は MARCH8 を新規抗ウイルス因子として同定した。ウイルス産生細胞における MARCH8 の過剰発現は

レンチウイルスの産生量に影響せず、その感染性を大幅に低下させた。MARCH8はHIV-1エンベロープ糖タンパク質(Env)または水疱性口炎ウイルスGタンパク質(VSV-G)との相互作用を介して、細胞表面での発現をダウンレギュレートすることで、ビリオンへの取り込みを阻害し、結果としてウイルスエントリー効率を減少させる。内在性MARCH8の高発現が認められる単球由来マクロファージにおいてノックダウン又はノックアウトを行い、産生されたウイルスの感染性を検討したところ、その感染性が顕著に増加した。本研究は、MARCH8が分化型の骨髄細胞において高いレベルで発現し、ウイルスEnvのビリオンへの取り込みを阻害する強力な抗ウイルスタンパク質であることを示すものである。

須藤 元輝 博士 (医学) Genki Sudo

学位記番号 / 甲第 2219 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (幹細胞制御学) 専攻

学位論文 / Increase in GFAP-positive astrocytes in histone demethylase GASC1/KDM4C/JMJD2C hypomorphic mutant mice (ヒストン脱メチル化酵素 GASC1/KDM4C/JMJD2C の遺伝子低発現変異マウスにおける GFAP 陽性アストロサイトの増加)
Genes to Cells 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 石野 史敏 副査: 田中 光一 副査: 西川 徹

〈論文要旨〉

GASC1 (別名: KDM4C, JMJD2C) はメチル化されたヒストン H3K9 および H3K36 を標的とするヒストン脱メチル化酵素であり、脳での発現が高い。本研究で我々は、*Gasc1* 遺伝子低発現変異マウス (以下、*Gasc1* 変異マウス) の免疫組織化学により、生後 2-3 ヶ月齢の *Gasc1* 変異マウスの脳内で GFAP 陽性アストロサイトの顕著な増加を認めた。この GFAP 陽性アストロサイトの増加は、前脳部の特に大脳皮質、線条体、扁桃体や視床で認められた。一方、海馬では明瞭な違いを認めなかった。これまでの研究で我々は、*Gasc1* 変異マウスの多動や固執傾向、様々な学習・記憶障害などの行動異常や樹状突起スパイン密度の増加や長期増強の亢進といったシナプスの異常を呈することを発見し、この表現型がヒト自閉スペクトラム症 (ASD) の病態と一部類することを発見した。近年の、アストロサイトの機能異常が ASD の病態発症に重要な役割を担うことを示す報告も併せると、本研究で観察した *Gasc1* 変異マウスにおける GFAP 陽性アストロサイトの増加は、当該マウスが呈する行動やシナプスの異常といった ASD 様の病態の発症機構を解明する上で重要な示唆を与えると考えられる。

坂本 鮎菜 博士 (医学) Ayuna Sakamoto

学位記番号 / 甲第 2220 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (分子腫瘍医学) 専攻

学位論文 / DNA methylation in the exon 1 region and complex regulation of Twist1 expression in gastric cancer cells (胃がん細胞株を用いた Twist1 の exon 1 領域における DNA のメチル化と複合的発現制御機構の解明)
PLoS ONE 第 10 巻第 10 号 e0145630 平成 27 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 石野 史敏 副査: 石川 俊平 副査: 金井 正美

〈論文要旨〉

Twist1 転写因子は胃がんを含む多くのがん組織で高発現している。これまで *Twist1* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が複数のがん細胞で検出されてきたが、遺伝子発現との関連性は弱く、現在、*Twist1* 発現の発現調節機構はわかっていない。当研究室では胃がんマウスモデルを作製し、そのがん組織から培養細胞を樹立した。本研究では *Twist1* 発現とエピジェネティックな制御異常との関連性を解析した。樹立した 5 例の胃がん培養細胞株の内、3 例に *Twist1* 発現を認めた。*Twist1* には promoter と exon 1 に CpG アイランド (CGI) が存在し、exon 1 領域のメチル化が転写抑制と密接に関係していた。また *Twist1* 発現陽性細胞では H3K4me3、陰性細胞では H3K9me3 のヒストンメチル化レベルが高かった。ヒストン H3K9 メチル化酵素である *Sup39h1* と *Sup39h2* の発現は *Twist1* 陰性細胞で高かった。更に、転写因子 Sp1 は *Twist1* 陽性細胞においてのみ *Twist1* の CGI に結合した。以上、*Twist1* 遺伝子の発現は exon 1 領域におけるエピゲノム変化と Sp1 結合の複合的な制御機構により調節されていることが示唆された。

正岡 智和 博士 (医学) Tomokazu Masaoka

学位記番号 / 甲第 2221 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (リハビリテーション医学) 専攻

学位論文 / Biomechanical evaluation of the rabbit tibia after implantation of porous hydroxyapatite/collagen in a rabbit model (ウサギモデルにおける多孔質 hydroxyapatite/collagen 移植後脛骨の力学的評価)
Journal of Orthopaedic Science 平成 28 年 1 月 Published Online

論文審査委員/主査: 宗田 大 副査: 関矢 一郎 副査: 山下 仁大

〈論文要旨〉

多孔質 hydroxyapatite/collagen composite (HAp/Col) は骨伝導性が優れたスポンジ状の人工骨である。しかしながら気孔率が 95% と高く力学的強度は弱い。本研究の目的は多孔質 HAp/Col の移植後の力学的特性を評価することである。

日本白色家兎の脛骨骨幹部に 3×8 mm の長方形の骨欠損孔を作製、多孔質 HAp/Col ブロックを移植した HAp/Col 群もしくは多孔質 β -tricalcium phosphate (β -TCP) ブロックを移植した β -TCP 群、人工骨を移植しない Defect 群の 3 群を設定した。脛骨は術後 4 週もしくは 12 週で摘出した。標本は micro-CT 撮影した後にねじり試験にて力学的強度を評価した。

HAp/Col 群、 β -TCP 群では micro-CT の定量評価にて十分な骨再生が認められた。ねじり試験にて HAp/Col 群では Defect 群より

優位に力学的強度が回復した。

結論として骨欠損部に対する HAp/Col 移植は力学的強度の回復に有用であることが示された。

岩佐 嘉洋 博士 (医学) Yoshihiro Iwasa

学位記番号 / 甲第 2222 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (画像・核医学開発学) 専攻

学位論文 / Hepatocellular carcinoma histological grade prediction: A quantitative comparison of diffusion-weighted, T2-weighted, and hepatobiliary-phase magnetic resonance imaging (MRI の定量的評価による肝細胞癌の分化度の推定: 拡散強調画像, T2 強調画像, EOB 肝細胞相との比較) Journal of Computer Assisted Tomography 平成 28 年発表予定

論文審査委員/主査: 吉村 亮一 副査: 三浦 雅彦 副査: 田中 真二

〈論文要旨〉

拡散強調画像 (DWI), T2 強調画像 (T2WI), EOB-MRI 肝細胞相の信号強度は, 肝細胞癌の分化度を反映することが知られているが, どの撮像法が分化度推定に最も有用かは十分には分かっていない。本研究は当院で術前 EOB-MRI と肝切除術が施行され, 肝細胞癌と診断された 39 患者, 42 結節を対象とした。各病変の見かけの拡散係数 (ADC), コントラスト比 (RCR), DWI におけるコントラストノイズ比 (CNR) を測定し, 分化度推定における有用性を比較した。ROC 解析の結果, 低分化肝細胞癌の鑑別には DWI の RCR と CNR が ADC, T2WI の RCR, 肝細胞相の RCR よりも有意に優れた鑑別能を示し, 分化度推定に最も有用であると考えられた。

王 均輝 博士 (医学) Junhui Wang

学位記番号 / 甲第 2223 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (遺伝子応用医学) 専攻

学位論文 / Loss of CtIP disturbs homologous recombination repair and sensitizes breast cancer cells to PARP inhibitors (CtIP の欠失は相同組み換え修復を阻害し, 乳がん細胞において PARP 阻害剤に対する感受性を亢進させる) Oncotarget 第 7 巻第 7 号 平成 27 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 稲澤 謙治 副査: 村松 正明 副査: 荒川 博文

〈論文要旨〉

CtIP はがん抑制遺伝子産物 BRCA1 と相互作用を行い, 相同組み換え DNA 修復に重要な役割を有する。本研究では公表された microarray データセットを用いて CtIP の遺伝子発現プロファイルを解析した。乳がん患者では CtIP の遺伝子発現は頻りに低下し, 低発現を示す患者群では生存率は有意に低かった。ヒト乳がん細胞株 MCF7 において CtIP のノックダウンを行い, PARP 阻害剤 olaparib 及び veliparib 処理を行ったところ, BRCA 変異細胞と同様に, PARP 阻害剤処理後の DNA 修復能が低下し, 致死感受性が亢進した。また, MCF7 細胞を用いた移植腫瘍マウスモデルにおいても, CtIP のノックダウン下では PARP 阻害剤に対する感受性が亢進した。

これらのことから本研究では, CtIP 発現の低下は乳がんの予後の悪さと相関しうること, また, CtIP 発現は PARP 阻害剤に対する応答性のバイオマーカーの一つとなることが示され, 特定の患者群に対して新しい治療選択肢を提供できることが示唆された。

小泉 章子 博士 (医学) Akiko Koizumi

学位記番号 / 甲第 2224 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (生体情報薬理学) 専攻

学位論文 / Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias (His-Purkinje 系の転写因子である IRX3 の遺伝子異常が致死的不整脈を引き起こす) European Heart Journal 平成 27 年 10 月 Published Online

論文審査委員/主査: 下門 顯太郎 副査: 荒井 裕国 副査: 吉田 雅幸

〈論文要旨〉

心室細動は心臓突然死 (SCD) の最も主要な原因であり 1000 人に 1 人の割合で起こるといわれている。SCD は冠動脈疾患の際出現する心室細動 (VF) に伴うことが最も多いが, 5-10% の症例で SCD や VF が正常心機能心で出現し, 特発性心室細動 (IVF) といわれる。IVF の機序はいくつかの特殊なケースを除いて殆ど知られていない。心房は上位から下位へ電気的シグナルが伝播するが, 心室の電気的シグナルは心尖部から心基部へと上昇する。心室には特別な伝導ネットワークである His-Purkinje 系があり, 心臓不整脈および SCD に関係している可能性が示唆されるが, His-Purkinje 系と VF の機序や遺伝学的関連は知られていない。

Irx3 は Iroquois homeobox 転写因子の一員で, 心臓では His-Purkinje 系に選択的に発現し, その遺伝的欠損により正常心筋において His-Purkinje 系の機能不全を起こすことが報告されている。我々は Irx3 ノックアウトマウス (Irx3^{-/-}) を用いてその不整脈原性について検証した。Irx3^{-/-}マウスには心機能は正常であったが, Irx3^{-/-}マウスが特に交感神経活動の高い時に高率に心室性不整脈および房室伝導障害を示すことを発見した。そのメカニズムとして His-Purkinje 系におけるギャップジャンクションチャネルである Cx40 と, Na⁺チャネルである Scn5a の発現が低下していることが示された。さらに IVF 患者 130 例における IRX3 遺伝子のスクリーニングを施行した。その結果, 2 例に IRX3 の新規遺伝子変異を認め, これらの症例はいずれも運動中に VF 発作を生じていた。臨床例で認められた遺伝子変異をマウス Irx3 を用いて作成し, 心筋細胞に遺伝子導入すると, 野生型 Irx3 の遺伝子導入では Cx40 と Scn5a の発現が誘導されたのに対し, 変異型 Irx3 では発現誘導が減弱していた。以上より, IRX3/Irx3 の機能異常は His-Purkinje 系の伝導障害を来し, IVF に関連することが明らかとなった。

杉山 浩二 博士 (医学) Koji Sugiyama

学位記番号 / 甲第 2225 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 24 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Oxidative Stress Induced Ventricular Arrhythmia and Impairment of Cardiac Function in Nos1ap Deleted Mice (Nos1ap の遺伝子欠損マウスは酸化ストレスにより心室性不整脈および心機能低下を来す) International Heart Journal 平成 28 年 Published Online

論文審査委員/主査: 木村 彰方 副査: 吉田 雅幸 副査: 下門 顯太郎

(論文要旨)

近年, Genome Wide Association Study (GWAS) により *NOS1AP* の遺伝子多型が心電図における QT 間隔の延長, 心臓突然死とそれぞれ強く相関していると報告された. しかし, それらの機序はいまだ不明のままである. 一方, 酸化ストレスが致死性不整脈の発生に関与していることが報告されている. 我々は *NOS1AP* と心臓突然死の関連に酸化ストレスが関与しているという仮説を立て, *Nos1ap* ノックアウトマウス (*Nos1ap*^{-/-}) に酸化ストレスを加えて *Nos1ap* と突然死の関係を検討した.

Baseline の状態で心電図および心エコーを行ったところ, 野生型マウス (WT) と *Nos1ap*^{-/-} の間には有意差は認められなかった. ドキソルビシン (Dox) 25 mg/kg の腹腔内単回投与で酸化ストレスを付与すると *Nos1ap*^{-/-} 群では死亡率が有意に高く, Dox 投与 14 日後の死亡率は 93.3% であった. Dox 投与後には *Nos1ap*^{-/-} で QT 間隔が WT に比して有意に延長し, さらに *Nos1ap*^{-/-} 群でのみ Dox 投与後に致死性心室性不整脈を認めた. 光学的マッピング実験では, *Nos1ap*^{-/-} は活動電位持続時間 (action potential duration, APD) の有意な延長を認めた. また, *Nos1ap*^{-/-} 群では酸化ストレスで左室内径短縮率 (%FS) の低下, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (Bnp) の上昇を認め, 心収縮能の低下と心不全傾向が認められた. この酸化ストレスモデルに対し, 抗酸化剤である N アセチル L システイン (NAC) を前投与すると, *Nos1ap*^{-/-} における死亡率が有意に低下した. NAC 投与は, QT 間隔の延長および APD の延長を抑制し, 致死性不整脈も消失した. さらに心機能低下も改善した.

Nos1ap^{-/-} マウスの心臓は, 酸化ストレスを加えることにより心室性不整脈と心機能低下をきたし, これらが突然死に関わると考えられた.

伊藤 浩光 博士 (医学) Hiromitsu Ito

学位記番号 / 甲第 2226 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 (肝胆膵・総合外科学) 専攻

学位論文 / Dominant Expression of DCLK1 in Human Pancreatic Cancer Stem Cells Accelerates Tumor Invasion and Metastasis (ヒト膵癌における浸潤と転移は癌幹細胞に高発現している DCLK1 により促進される) PLoS ONE 第 11 巻第 1 号 e0146564 平成 27 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 稲澤 譲治 副査: 河野 辰幸 副査: 三木 義男

(論文要旨)

膵癌は早期から浸潤や転移を生じる難治性の癌である. 近年, 癌細胞群が階層性の構造を有し, その頂点に位置する癌幹細胞は高い悪性度を示すとの研究が進んでいるが, 浸潤や転移を生じる詳細なメカニズムは未だに明らかではない. 我々は, プロテアソーム活性を指標とした膵癌幹細胞の可視化システムを構築し, この課題に取り組んでいる. 本論文では, 実験動物モデルを用いて膵癌幹細胞が高い遊走・浸潤能力を持つことを示し, 肝転移腫瘍の辺縁に局在しているという新しい知見を示した. そして, 網羅的遺伝子解析を行い, 膵癌幹細胞に DCLK1 が高発現していることを同定した. DCLK1 を強制発現させた膵癌細胞はアメーバ様の特徴的な形態変化を生じ, 遊走・浸潤能力が顕著に亢進した. 一方, DCLK1 の発現が抑制された癌幹細胞の遊走・浸潤能力は著しく減弱し, 転移能力は著しく消失した. 臨床検体においては DCLK1 が原発巣よりも転移巣で強く発現していることが確認された. すなわち, DCLK1 が膵癌の浸潤・転移に重要な役割を果たし, 今後の膵癌治療の標的となる可能性が示された.

大谷 賢志 博士 (医学) Satoshi Otani

学位記番号 / 甲第 2227 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 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / Matrix metalloproteinase-14 mediates formation of bile ducts and hepatic maturation of fetal hepatic progenitor cells. (Matrix Metalloproteinase-14 は, 胎生期肝幹・前駆細胞の成熟化を調節する) Biochemical and Biophysical Research Communications. 第 469 巻第 4 号 1062-1068 頁

論文審査委員/主査: 田中 雄二郎 副査: 田中 真二 副査: 田賀 哲也

(論文要旨)

肝幹・前駆細胞 (肝芽細胞) は肝細胞・胆管細胞への二方向性分化能を有する細胞で, 肝臓の発生において中心的な役割を果たしている. しかし, その分化・増殖を制御する分子機構には未知の部分も多く残されている. Matrix Metalloproteinase-14 (MMP-14) は, 膜型 MMP タンパク質の 1 つであり, I 型コラーゲンを含む細胞外基質のタンパク分解, 分泌型 MMP の活性化, TGF- β の活性化に関与することが知られているが, MMP-14 と肝発生あるいは肝芽細胞の分化決定・成熟化との関連性は未知であった. 本研究では, マウス初代肝芽細胞を *in vitro* で肝細胞, 胆管細胞へと分化誘導する系, MMP-14 欠損マウスを用いた *in vivo* の系を用いて解析を行った. 解析の結果, MMP-14 は血管内皮増殖因子の影響下に門脈周囲で強く発現し, 肝芽細胞から肝細胞への成熟化を抑制する機能, 肝芽細胞が胆管の管腔構造を形成する機構を促進する機能を有していた. また, MMP-14 が欠損すると, 胆管の管腔形成遅延

が起り、EGFR-MAPK 経路の亢進を経て逆に肝細胞への成熟化が異常に亢進する事が示された。本研究は、MMP-14 と肝臓の臓器形成及び肝芽細胞の成熟化との関係性を証明し、肝幹・前駆細胞における機能を初めて示した研究である。

増田 大機 博士 (医学) Taiki Masuda

学位記番号 / 甲第 2228 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 (腫瘍外科学) 専攻

学位論文 / Overexpression of the S100A2 protein as a prognostic marker for patients with stage II and III colorectal cancer (stage II, III 大腸癌における予後予測因子としての S100A2 の過剰発現)
INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 第 48 巻 975-982 頁 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 稲澤 譲治 副査: 田中 真二 副査: 三木 義男

〈論文要旨〉

(目的) 網羅的遺伝子情報解析およびコピー数異常解析から、stage II, III 大腸癌の再発予測因子を同定する。(方法) 125 例の stage II, III 大腸癌症例に対し、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析とコピー数異常解析を行い、再発群で有意に高発現している遺伝子を再発関連因子の候補遺伝子として同定した。別の 161 例の大腸癌症例を用いて、候補遺伝子の蛋白発現と臨床病理学的因子との関連を調べた。(結果) 網羅的遺伝子情報解析とコピー数解析の結果より S100 calcium binding protein A2 (S100A2) 遺伝子を再発関連因子の候補遺伝子として同定した。S100A2 の遺伝子発現は正常大腸組織と比して、癌組織で有意に高発現しており、S100A2 蛋白は、再発群において有意に高発現していた。(結論) S100A2 は stage II, III 大腸癌において、独立した再発予測因子であった。

伊藤 俊輔 博士 (医学) Shunsuke Ito

学位記番号 / 甲第 2229 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 (先進倫理医科学開発学) 専攻

学位論文 / Crucial Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in Indoxyl Sulfate-Induced Vascular Inflammation (尿毒症毒素によって誘導される血管炎症におけるアリルハイドロカーボン受容体の役割)
Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 平成 27 年 2 月 Published Online

論文審査委員/主査: 下門 顯太郎 副査: 木村 彰方 副査: 頼 建光

〈論文要旨〉

インドキシル硫酸 (Indoxyl Sulfate: IS) は慢性腎臓病 (CKD) 患者において心血管疾患の発症・死亡と関連する。アリルハイドロカーボン受容体 (Aryl hydrocarbon Receptor: AhR) はリガンド誘導性転写因子であり、IS の受容体であることが報告された。本研究では IS-AhR の血管炎症における役割を明らかにすることを目的として検討を行った。血管内皮特異的 AhR 欠損 (eAhR KO) マウスを作製し、IS を投与した後、TNF- α を投与した。生体内顕微鏡を用いて大腿動脈における白血球接着を検討した結果、対照群では IS により著明な接着数の増加が見られたが、eAhR KO マウスにおいては IS による影響は観察されなかった。このメカニズムを明らかにするため、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVEC) に AhR に対する siRNA (siAhR) を導入し、IS、TNF- α で刺激して検討を行った。この結果、IS は AhR を介して白血球接着、および接着分子 E-selectin の発現を上昇させることが明らかとなった。一方で、AhR は IS による酸化ストレス産生、c-jun N-terminal domain kinase (JNK) のリン酸化、NF- κ B の転写活性化には関与していなかった。Luciferase assay により、E-selectin の転写に与える影響を検討した結果、IS は AhR を介して AP-1 の転写活性を誘導し、E-selectin の発現を上昇させることが明らかとなった。以上の結果から IS は AhR を介して血管炎症を増強させ、CKD に関連した心血管疾患発症を引き起こす可能性が示唆された。

再努尔 阿布林米堤 博士 (医学) Zainuer Abulimiti

学位記番号 / 甲第 2230 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) / 老化制御学系 (食道・一般外科学) 専攻

学位論文 / Usefulness of the transfer function index (TFI) for diagnosing peripheral arterial disease in patients with arterial calcification (動脈石灰化症例での末梢動脈疾患診断における波形解析指標 (TFI) の有用性)
Journal of Medical and Dental Sciences 第 63 巻第 1 号 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 下門 顯太郎 副査: 吉田 雅幸 副査: 平尾 見三

〈論文要旨〉

Abstract

Objective: The prevalence of patients with peripheral arterial disease (PAD) is increasing, and these subjects also often have diabetes mellitus (DM) and/or chronic renal failure treated with hemodialysis (HD). Measurements of the ankle brachial pressure index (ABI) are widely used to screen for peripheral artery disease (PAD). Because medical calcification frequently develops in patients with DM or HD, ankle brachial pressure index (ABI) may provide false-negative result in some patients with arterial calcification, resulting in a misdiagnosis of PAD. Therefore, It is very important to estimate the presence of PAD associated with calcification using noninvasive methods to reduce the risk, time and costs associated with invasive modalities, such as angiography. The aim of this study was to investigate which parameters among the ABI, toe brachial pressure index (TBI) and transfer function index (TFI) may be used to diagnose more accurately patients with/without arterial calcification in the ankle who undergo any type of diagnostic imaging examination.

Patients and Methods: A total of 67 patients with PAD, with a mean age of 72.5 ± 8.1 years, were enrolled in this study. The ABI

and TBI were measured using peripheral vascular diagnostic equipment (VasoGuard™), The TFI was measured at the ankle (TFIankle) and at the calf (TFIcalf) using pulse volume recording. The area under the curve (AUC) was calculated according to the receiver operating characteristic curve, and the cutoff value was determined.

Results: There was a strong correlation between the ABI and TBI in the no calcification in the distal crural arteries ($r=0.75$). However, no correlations were observed in the railroad track-type calcification ($r=-0.11$). When an ABI of ≤ 0.90 was defined as the criterion for diagnosing PAD, the sensitivity and specificity were 69.8%, and 100%, respectively, although the AUC was 87%. When the cutoff value for TFIankle was set at 1.025, the sensitivity was 83.7%, the specificity was 92.3%, whereas the AUC was 90%. The sensitivity and specificity of TFIcalf (cutoff value: 1.025) was 79.1% and 92.3%, respectively, whereas AUC was 89%.

野崎 賢吾 博士 (医学) Kengo Nozaki

学位記番号 / 甲第 2231 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歯医学総合研究科 (博士課程) / 器官システム制御学系 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / Co-culture with intestinal epithelial organoids allows efficient expansion and motility analysis of intraepithelial lymphocytes
(腸管上皮オルガノイドとの共培養による腸管上皮間リンパ球の効果的増殖と動的解析)
Journal of Gastroenterology 第 51 巻第 3 号 206-213 頁 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 樗木 俊聡 副査: 烏山 一 副査: 中村 正孝

(論文要旨)

腸上皮内リンパ球 (Intraepithelial Lymphocyte; IEL) は、腸管上皮内で上皮細胞間に挟まれ存在するリンパ球である。IEL が生体での免疫調節に多彩な機能をもつことはさまざまな動物実験により明らかにされてきた。しかしながら、体外での維持が困難であることから、IEL の性質や挙動を *in vitro* で解析する研究はこれまで不十分であった。本研究では、近年著しく進歩した腸管上皮細胞 (Intestinal Epithelial Cell; IEC) 培養技術を応用し、三次元的に培養される IEC と共存しながら IEL を維持する新規の培養法を構築した。本法では、IEL は上皮オルガノイド構造の内外に分布し、TCR $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$ 陽性サブセットの割合を保ちつつ 2 週間で約 4 倍に増加した。ライブイメージング解析では、IEL がオルガノイドに接しながら、あるいはオルガノイド内外を活発に移動する様子が明らかとなった。細胞移動の定量解析では、 $\alpha\beta$ T IELs と $\gamma\delta$ T IELs の移動に大きな差を認めない一方で、選択的 MEK1/MEK2 阻害剤の存在下ではこれら 2 群が異なる応答を示すことが明らかとなった。この新規共培養法は、 $\alpha\beta$ T IEL、 $\gamma\delta$ T IEL を含む IEL を広く増殖させることが可能で、かつ IEC と IEL とのダイナミックな相互作用を *in vitro* で研究する有効なツールになりうると考えた。

谷口 未樹 博士 (医学) Miki Taniguchi

学位記番号 / 甲第 2232 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歯医学総合研究科 (博士課程) / 器官システム制御学系 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / Evaluation of interferon resistance in newly established genotype 1b hepatitis C virus cell culture system
(新しく樹立された C 型肝炎 genotype 1b 細胞培養系の有用性)
Journal of Clinical and Translational Hepatology 第 4 巻第 1 号 5-11 頁 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査: 山岡 昇司 副査: 田邊 稔 副査: 田中 雄二郎

(論文要旨)

C 型肝炎ウイルス (HCV) genotype 1b (GT1b) 感染症は、インターフェロン (IFN; interferon) 治療抵抗性が知られ、コアアミノ酸 70/91 変異は、さらに IFN 治療抵抗性を示す事が臨床で知られている。新しく開発された HCV GT1b の細胞培養系 (HCV cell culture system: HCV cc) TPF1-M170T を用い、コアアミノ酸 70/91 変異株を作製した。初めに遺伝子導入効率を免疫染色で確認し、次にウイルス蛋白質の継時的定量を行い、ウイルスの複製・蛋白質への翻訳を確認した。最後に、TPF1-M170T のコアアミノ酸 70/91 変異株と HCV GT2a の細胞培養系 JFH1 を用い、IFN 感受性をウイルス蛋白質の定量で調べたところ、コアアミノ酸 70/91 変異株で有意な治療抵抗性を認めなかったが、GT1b の系は JFH1 より IFN 治療抵抗性である事が分かり臨床での報告と一致した。この点につき、これまでの私達の研究成果を踏まえ考察した。

谷口 未樹 博士 (医学) Miki Taniguchi

学位記番号 / 甲第 2232 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歯医学総合研究科 (博士課程) / 器官システム制御学系 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / Evaluation of interferon resistance in newly established genotype 1b hepatitis C virus cell culture system
(新しく樹立された C 型肝炎 genotype 1b 細胞培養系の有用性)
Journal of Clinical and Translational Hepatology 第 4 巻第 1 号 5-11 頁 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査: 山岡 昇司 副査: 田邊 稔 副査: 田中 雄二郎

(論文要旨)

C 型肝炎ウイルス (HCV) genotype 1b (GT1b) 感染症は、インターフェロン (IFN; interferon) 治療抵抗性が知られ、コアアミノ酸 70/91 変異は、さらに IFN 治療抵抗性を示す事が臨床で知られている。新しく開発された HCV GT1b の細胞培養系 (HCV cell culture system: HCV cc) TPF1-M170T を用い、コアアミノ酸 70/91 変異株を作製した。初めに遺伝子導入効率を免疫染色で確認し、次にウイルス蛋白質の継時的定量を行い、ウイルスの複製・蛋白質への翻訳を確認した。最後に、TPF1-M170T のコアアミノ酸 70/91 変異株と HCV GT2a の細胞培養系 JFH1 を用い、IFN 感受性をウイルス蛋白質の定量で調べたところ、コアアミノ酸 70/91 変

異株で有意な治療抵抗性を認めなかったが、GT1bの系はJFH1よりIFN治療抵抗性である事が分かり臨床での報告と一致した。この点につき、これまでの私達の研究成果を踏まえ考察した。

仁賀 建夫 博士 (医学) Takeo Niga

学位記番号 / 甲第 2233 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 (政策科学) 専攻

学位論文 / Relationship between regional population and healthcare delivery in Japan
(地域の人口と医療供給の関係に関する研究)

Journal of Medical and Dental Sciences 第 63 巻第 1 号 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査: 藍 真澄 副査: 川淵 孝一 副査: 伏見 清秀

(論文要旨)

日本では、1985年に全国的に医療圏が設定され医療供給の格差是正が図られてきたが、人口移動、高齢化などが進み、地域の医療供給のあり方が課題となっている。

そこで、本研究では、医療圏ごとの人口、医師数、病床数のデータを使って、地域の医療供給の状況を分析した。

その結果、医療圏毎の医療供給の格差は、未だに大きいことが明らかになった。また、人口変化率と医師数変化率は強い正の相関関係、人口変化率と病床数変化率は弱い正の相関関係があり、人口の変化と医療供給の変化の相関関係が認められた。そこで、人口変化率、人口当たり医師数、人口当たり病床数の3変数により主成分分析を行ったところ、合計で90.1%の情報を持つ2つの主成分が算出された。医療圏ごとに第1主成分と第2主成分を得点化することにより医療圏の分布状況を分析すると、第1主成分は「病床規制の影響度」(寄与率48.1%)、第2主成分は「医師確保力」(寄与率は42.0%)であると考えられた。

医療供給の格差を解消するためには、主成分得点を考慮し、病床規制の撤廃や緩和とともに公的資金による医師配備が鍵になると考えられる。

大山 潤 博士 (医学) Jun Oyama

学位記番号 / 甲第 2234 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (画像診断・核医学) 専攻

学位論文 / Size of the intracranial optic nerve and optic tract in neonates at term-equivalent age at magnetic resonance imaging
(Magnetic Resonance Imagingによるterm-equivalent ageの新生児の頭蓋内視神経径、視索径についての検討)

Pediatric Radiology 平成 27 年 12 月 Published Online

論文審査委員 / 主査: 大野 京子 副査: 森尾 友宏 副査: 寺田 純雄

(論文要旨)

Term-equivalent age (postmenstrual age 37 週 0 日—41 週 6 日)における新生児の視神経のサイズの正常値はこれまで報告がない。本研究の目的は、term-equivalent ageにおける頭蓋内視神経および視索径のreference valueを求めることである。62例の連続した頭蓋内に明らかな異常所見を認めないterm-equivalent ageの新生児頭部MRIを評価し、頭蓋内視神経および視索の幅、高さを計測した。また、形状を楕円とみなし、断面積を計算した。頭蓋内視神経の幅、高さ、断面積の平均±標準偏差はそれぞれ $2.7 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $1.7 \pm 0.2\text{mm}$ 、 $3.5 \pm 0.5\text{mm}^2$ であった。視索の幅、高さ、断面積の平均±標準偏差はそれぞれ $1.5 \pm 0.1\text{mm}$ 、 $1.6 \pm 0.1\text{mm}$ 、 $2.0 \pm 0.2\text{mm}^2$ であった。単変量解析、多変量解析にて、postmenstrual ageは頭蓋内視神経の幅および断面積に対して中等度の正の相関を認めた。頭蓋内視神経幅、断面積の95%予測区間の下限はそれぞれ $0.07 \times (\text{postmenstrual age in weeks}) - 0.46\text{mm}$ 、 $0.17 \times (\text{postmenstrual age in weeks}) - 4.0\text{mm}^2$ と算出された。

神谷 綾子 博士 (医学) Ayako Kamiya

学位記番号 / 甲第 2235 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (消化管外科学) 専攻

学位論文 / Prognostic value of tropomyosin-related kinases A, B, and C in gastric cancer
(胃癌におけるTrkA, B, C蛋白の予後の重要性)

Clinical and Translational Oncology 平成 27 年 10 月 Published Online

論文審査委員 / 主査: 北川 昌伸 副査: 田中 真二 副査: 石川 俊平

(論文要旨)

Trk受容体は腫瘍の成長において重要な役割を果たし、癌治療の重要なターゲットと考えられている。我々は胃癌におけるTrkA, B, Cの発現と臨床病理学的特徴・予後との関連を調べた。2003-2007年に胃切除術を受けた221人の患者から腫瘍検体を得た。TrkA, B, Cの発現を免疫染色を使って分析し、臨床病理学的因子・予後との関連を評価した。TrkA, B, C高発現は組織型と有意に関連していた($p=0.022$, $p<0.001$, $p<0.001$)。TrkA高発現はリンパ節転移($p=0.024$)、遠隔転移や再発($p<0.001$)といった腫瘍の成長に関わる因子と有意に関連していた。遠隔転移や再発はTrkC高発現群で有意に多かった($p=0.036$)。TrkA高発現は単変量解析で無再発生存期間(RFS)が短いことに有意に関連していた($p=0.001$)。TrkA・C高発現は単変量解析で疾患特異的生存期間(DSS)が短いことに有意に関連していた($p<0.001$, $p=0.008$)。多変量解析ではTrkAはRFS(ハザード比2.294; 95%信頼区間1.309-4.032; $p=0.004$)とDSS(ハザード比2.146; 95%信頼区間1.195-3.861; $p=0.011$)の独立した予後因子であった。単変量解析でTrkBの発現はRFS・DSSと関連がなかった。TrkAの発現は腫瘍の成長と予後不良に関連し、胃癌患者において独立した予後不良因子であった。

高橋 健太郎 博士 (医学) Kentaro Takahashi

学位記番号 / 甲第 2236 号 学位授与 / 平成 28 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / High-fat diet increases vulnerability to atrial arrhythmia by conduction disturbance via miR-27b
(高脂肪食は miR-27b を介した伝導障害により心房性不整脈の発症に関与する)
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 第 90 巻 38-46 頁 平成 28 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 小川 佳宏 副査: 木村 彰方 副査: 浅原 弘嗣

(論文要旨)

生活習慣病は心房細動とはじめとした心房性不整脈の重要なリスクファクターだと考えられている。しかし、生活習慣病と不整脈を結ぶメカニズムについてはいまだ解明されていない点も多く、今回我々は高脂肪食を用いた肥満マウスモデルを作成し、心房性不整脈との関連および発症メカニズムを解明することを目的として研究を行った。

野生型マウスを高脂肪食 (HFD) および通常食 (NC) で 2 ヶ月間飼育し、体表心電図、電気生理学的検査を行った。ランゲンドルフ灌流心を用いた optical mapping により、心房活動電位や伝導速度を測定した。心房を用いて組織学的評価や qRT-PCR による mRNA/microRNA 定量、Western blotting によるタンパク定量を行った。培養細胞を用いた Luciferase assay により microRNA と mRNA の相互作用を検討した。さらに培養心房筋細胞 HL-1 をパルミチン酸で刺激し、同様の解析を行った。

HFD マウスでは電気生理学的検査により心房頻拍が容易に誘発され、optical mapping で伝導速度が有意に低下していることが示された。HFD マウスの心房においては Cx40 の発現が有意に低下しており、それを制御する miR-27b の発現が亢進していた。Luciferase assay では miR-27b が Cx40 mRNA の 3'UTR に直接結合し、発現を制御していることが示された。パルミチン酸で刺激した HL-1 細胞では、miR-27b の発現が亢進し Cx40 の発現が低下していた。これに対して miR-27b inhibitor を投与すると、Cx40 の発現低下が抑制された。

HFD マウスにおいて、miR-27b の発現亢進が Cx40 の発現低下をきたし、心房伝導速度を低下させることで心房性不整脈の発症と関連していることが示された。

加藤 陽子 博士 (医学) Yoko Kato

学位記番号 / 甲第 2237 号 学位授与 / 平成 28 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity
(高安動脈炎の炎症の造影 MRI による評価: 病変の広がりや疾患活動性との関連)
PLoS ONE 第 10 巻第 12 号 e0145855 平成 27 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査: 立石 宇貴秀 副査: 下門 顕太郎 副査: 上阪 等

(論文要旨)

造影 MRI の画像の一つである遅延造影像 (Late Gadolinium Enhancement: LGE) の、高安動脈炎に対する有用性はまだ確立されていない。本研究は、高安動脈炎における血管炎の広がりや疾患活動性評価に対する LGE の有用性を調べることを目的とした。疾患活動性のある群 (Active 群) とない群 (Inactive 群) で LGE の定性評価と定量評価を行い、比較した。結果、LGE の定性評価では従来の血管造影法よりも病変の広がりを評価するのに有用であったが、定量評価では LGE の各 MRI parameters で有意差を認めず、疾患活動性を評価するには有用と言えなかった。

佐藤 文哉 博士 (医学) Fumiya Sato

学位記番号 / 甲第 2238 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (神経機能形態学) 専攻

学位論文 / Semi-in-situ atomic force microscopy imaging of intracellular neurofilaments under physiological conditions through the 'sandwich' method
(生理的条件下における細胞内ニューロフィラメントの「サンドイッチ」法による semi-in-situ 原子間力顕微鏡観察)
Microscopy 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査: 中田 隆夫 副査: 田邊 勉 副査: 西川 徹

(論文要旨)

ニューロフィラメントたんぱく質は、神経特異的な中間径フィラメントたんぱく質要素であり、従来、主として精製や再重合を経た多量体を対象として電子顕微鏡や原子間力顕微鏡による形態学的研究がなされてきた。しかし、細胞内で発現・重合した線維の生理的超微細形態が明らかにされたとはまだ言い難く、ニューロフィラメント重合体の生理的条件を保ったその場観察の手法が求められていた。本研究では、内因性中間径フィラメントたんぱく質を欠く SW13vim (-) 細胞に導入、発現させた neurofilament medium protein / α -internexin 共重合線維を、「サンドイッチ」法 (細胞を二枚のカバーガラスに挟んで細胞膜を接着後、剝離し、細胞内部を露出させる方法) により露出させ、振幅変調型原子間力顕微鏡で直に液中観察することに成功した。観察された細い線維の方向に沿う約 50-60nm の周期構造は、共発現させたニューロフィラメントたんぱく質の生理的重合体の特徴を反映していると考えられ、また、原子間力顕微鏡による細胞内中間径フィラメントの生理的構造の研究に今回の「サンドイッチ」法が有用たりうると示唆された。

赤星 径一 博士 (医学) Keiichi Akahoshi

学位記番号 / 甲第 2239 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (肝胆膵外科学) 専攻

学位論文 / Expression of connective tissue growth factor in the livers of non-viral hepatocellular carcinoma patients with metabolic risk factors

(糖尿病肥満関連肝臓の背景肝における connective tissue growth factor (CTGF) の発現に関する研究)

Journal of Gastroenterology 平成 28 年 1 月 Published Online

論文審査委員/主査: 渡邊 守 副査: 小川 佳宏 副査: 北川 昌伸

(論文要旨)

近年、糖尿病や肥満等の生活習慣病に関連した肝臓が増加している。しかしその分子生物学的発癌メカニズムはまだ不明な点が多い。本研究では非ウイルス性肝臓手術症例の背景肝の網羅的遺伝子解析を行い、糖尿病・肥満と相関して上昇している遺伝子について分子細胞学的解析を行った。発現上昇していた遺伝子のうち connective tissue growth factor (CTGF) に注目した。肝臓細胞株を高糖・高インスリン下で培養すると CTGF の発現が誘導された。CTGF 高発現株はケモカイン関連遺伝子の発現が亢進しており、in vitro, in vivo 実験においてマクロファージの遊走や活性化を惹起した。非ウイルス性肝臓手術切除症例の背景肝組織の免疫染色において CTGF 発現は糖尿病・肥満、肝マクロファージの活性化と相関していることが確認された。また、CTGF 高発現症例は低発現症例に比べて有意に無再発生存期間が短く、多変量解析の結果、CTGF 発現と脈管浸潤の有無が再発の独立規定因子であった。CTGF は肝の炎症の誘導を通じて糖尿病・肥満関連肝臓の発癌に関与している可能性が示唆された。発癌・再発リスクを予測するバイオマーカーや治療標的としての応用が期待される。

近藤 伸平 博士 (医学) Shimpei Kondo

学位記番号 / 甲第 2240 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (運動器外科学) 専攻

学位論文 / Transplantation of autologous synovial mesenchymal stem cells promotes meniscus regeneration in aged primates (自家滑膜幹細胞の移植は高齢サルの半月板再生を促進する)

Journal of Orthopaedic Research 平成 28 年 2 月 Published Online

論文審査委員/主査: 浅原 弘嗣 副査: 田賀 哲也 副査: 上阪 等

(論文要旨)

滑膜由来間葉系幹細胞 (滑膜 MSC) の集合体の移植は、ラットの半月板再生を促進した。半月板の解剖と生物学的特徴は動物種により異なる。臨床応用に際し、ヒトに遺伝的に近い動物を使って調べることは重要である。我々は、自家滑膜 MSC の集合体の移植で、高齢サルの半月板再生が促進されるかどうか調べた。12 から 13 歳のカンクイザルを使用した。両膝の内側半月板の前方 1/2 を切除した後、 2.5×10^5 個の滑膜 MSC で作った集合体を、半月板欠損部に、平均 14 個移植した。対側の膝は、集合体を移植しない Control 側とした。半月板と関節軟骨は、移植後 8 週 (n=3) と、16 週 (n=4) で、肉眼、組織学、MRI の T1rho mapping で分析した。MSC 群は、Control 群に比べて、8、16 週それぞれのサルで、内側半月板は大きく、再生半月板の組織学的スコア (modified Pauli) は良好であった。大腿骨内顆部の軟骨の Mankin スコアは、16 週すべてのサルで、MSC 群が、Control 群に比べて良好であった。再生半月板と、それに接する関節軟骨の T1rho 値は、16 週すべてのサルで、MSC 群が、Control 群に比べて、正常組織の値に近かった。自家滑膜 MSC の集合体の移植は、高齢サルの半月板再生を促進し、関節軟骨の変性進行を抑制した。本研究は、サルの半月板再生と滑膜 MSC 移植の効果を最初に報告したものである。

Michelle Loyola Nuylan 博士 (医学) Michelle Loyola Nuylan

学位記番号 / 甲第 2241 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (分子細胞遺伝学) 専攻

学位論文 / Down-regulation of LAPTM5 in human cancer cells (がんにおける LAPTM5 の発現抑制に関する研究)

Oncotarget 平成 28 年 4 月発表

論文審査委員/主査: 三木 義男 副査: 北川 昌伸 副査: 清水 重臣

(論文要旨)

Lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 (*LAPTM5*) は、細胞内小胞の膜上に局在するタンパク質の 1 つである。これまで、我々は、*LAPTM5* の発現が、神経芽腫 (Neuroblastoma; NB) において、発現低下していること、およびその遺伝子産物の過剰な蓄積がリソソーム性細胞死を惹起する事を示唆してきた。しかしながら、NB 以外の他の癌種における発現様式および役割については、明らかにされていなかった。

そこで、本研究では、様々な癌種由来細胞株および食道癌臨床検体を用いて、*LAPTM5* mRNA レベルを qRT-PCR にて調べた。また、遺伝子発現アレイデータベースを検索することにより、肺小細胞癌臨床検体における、*LAPTM5* mRNA レベルと変化を検索した。さらに、食道癌由来細胞株および肺小細胞癌由来細胞株において、*LAPTM5* の強制発現が細胞増殖および細胞死誘導に与える影響を調べた。

全 338 細胞株および対応する各正常組織における *LAPTM5* mRNA レベルを qRT-PCR により検討した結果、315 細胞株 (93.2%) において、*LAPTM5* mRNA 発現の発現低下が認められた。各癌種による頻度の差は、特に見られなかった。食道癌臨床検体 32 症例中 12 症例において、非癌部と比較して癌部において、*LAPTM5* mRNA の発現低下が認められた。そして、その発現低下は、食道癌

患者の予後不良と有意に相関していた。さらに、遺伝子発現データベース (Oncomine および PrognScan) を用いた検索により、肺小細胞癌においても、正常肺組織と比較して癌部において、LAPTM5 mRNA の発現低下が認められ、その発現低下と予後不良との相関が認められた。

次に、食道癌由来細胞株 (KYSE170 細胞と KYSE150 細胞) および肺小細胞癌由来細胞株 (H460 細胞) において、アデノウイルス発現系を用いて LAPTM5 を強制発現させた。その結果、発現量に依存して、細胞増殖の顕著な抑制効果および細胞死の誘導が認められた。さらに、LAPTM5 強制発現による細胞死誘導の際、リソソームの不安定化の指標であるカテプシン D の細胞質分画への放出とオートファジー経路の遮断が観察された。

以上の結果より、LAPTM5 の不活性化は、様々な癌種における、癌の発生・または進展に深く関与する可能性を示唆している。

小宮 力 博士 (医学) Chikara Komiya

学位記番号 / 甲第 2242 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (分子内分分泌代謝学) 専攻

学位論文 / Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction
(イブラグリフロジンは肥満マウスの脂肪肝及び 2 型糖尿病患者の肝機能を体重減少非依存的に改善させる)
PLoS One e0151511 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査: 下門 顕太郎 副査: 内田 信一 副査: 吉田 雅幸

〈論文要旨〉

2 型糖尿病は、肥満、インスリン抵抗性に関連して高頻度に非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) を合併するが、食事療法や運動療法による体重の減量以外に有効な治療が確立されていない。Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害することで尿糖排泄を促進し、インスリン作用とは独立した血糖降下及び体重減少作用を有する。今回、高脂肪食誘導肥満マウス及び遺伝性肥満マウス (*ob/ob* マウス) に SGLT2 阻害薬イブラグリフロジンを投与し、イブラグリフロジンの体重減少非依存的な脂肪肝改善効果を明らかにした。肥満マウスでは、尿糖排泄に対する代償性の過食により体重減少を認めなかったが、脂肪肝が改善した。機序として、肝臓における新規脂肪酸合成の低下と β 酸化の亢進が考えられ、イブラグリフロジンによる高インスリン血症の改善と血漿グルカゴンの増加が寄与すると推察された。イブラグリフロジン投与により精巣周囲脂肪重量は増加したが、脂肪組織の炎症及びインスリン抵抗性は軽減しており、高血糖と高インスリン血症の是正が脂肪蓄積能を改善させ、肝臓への異所性脂肪蓄積を抑制する可能性が考えられた。また、2 型糖尿病患者にイブラグリフロジンを 24 週間投与し、ヒトにおいても体重減少非依存的な肝機能改善効果を認めることを明らかにした。NAFLD を合併する 2 型糖尿病に対して、SGLT2 阻害薬の投与が有望な治療手段となることが示唆された。

志村 治彦 博士 (医学) Haruhiko Shimura

学位記番号 / 甲第 2243 号 学位授与 / 平成 28 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) / 医歯学系 (整形外科) 専攻

学位論文 / Joint capsule attachment to the coronoid process of the ulna: an anatomic study with implications regarding the type 1 fractures of the coronoid process of the O'Driscoll classification
(尺骨鉤状突起への関節包付着部に関する解剖学的検討—O'Driscoll 分類 1 型骨折との関連)
Journal of Shoulder and Elbow Surgery 平成 28 年 3 月 Published Online

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〉

尺骨鉤状突起骨折 O'Driscoll 分類の先端骨折 Type1 は骨片が 2mm 以下の Subtype1 と 2mm より大きい Subtype2 に分けられている。Subtype1 では治療の必要性がないと言われているが、鉤状突起に付着する関節包との関連については正確に理解されていない。また関節包の付着は従来、線状な形態構造であると考えられており鉤状突起への関節包付着部の存在は検討されていなかった。本研究の目的は、鉤状突起と関節包の解剖学的関係を明らかにすることである。解剖実習体 17 肘を用いた。最初に 10 肘で肉眼解剖学的観察を行った。肘関節包を上腕骨側から遠位に反転し、付着部を同定した。鉤状突起への付着部を、肉眼解剖学的さらに組織学的に観察した。関節包の鉤状突起先端への付着様式を評価し、関節包付着部の長さを測定した。次に 5 肘でバンドソーを用いて矢状断面の観察を行った。関節包付着部より近位の骨成分と軟骨成分の長さを計測した。さらに組織標本 2 肘で関節包の厚さを測定した。鉤状突起の橈側での関節包付着部の長さ (11.9mm) は尺側での長さ (6.1mm) よりも長かった。関節包付着部の近位には 1.9mm の骨成分が、4.7mm の骨軟骨成分が存在した。鉤状突起の橈側の関節包の厚さは、近位付着部でそれぞれ 0.59mm, 0.34mm 鉤状突起先端上で 2.63mm, 1.69mm であった。肘関節前方関節包は橈側において、尺側より幅広く付着していた。O'Driscoll 分類の先端骨折 Subtype2 は関節包の付着部、骨軟骨を含んでいた。本研究から得られた解剖学的知識は鉤状突起骨折の治療や手術に貢献できると考えている。

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
- ◎伊藤真一 先生
- ◎公益財団法人 薬力学研究会

お詫びならびに訂正

本誌 63 巻 2 号 (2015) の岡村典子先生, 64 巻 1 号 (2016) の富田博樹先生, 高橋直美先生, 布施泰子先生のご所属・肩書・お名前を誤って記載いたしました。お詫び申し上げますとともに訂正いたします。

「お茶の水醫學雑誌」編集委員会

誤

訂正箇所：63 巻 2 号, 289・305 頁, 岡村典子先生ご所属

289 頁：

公立大学法人 新潟県立看護大学

305 頁：

Niigata College of Nursing

訂正箇所：64 巻 1 号, 1・12 頁, 富田博樹先生ご所属

1 頁：

日本赤十字社理事長・事業部長

12 頁：

Executive Director General Operation
Sector, Japanese Red Cross Society

訂正箇所：64 巻 1 号, 67・89 頁, 高橋直美先生ご所属, 78 頁図 2

67 頁：

医療法人社団 翠会 成増厚生病院

89 頁：

Narimasu-Kosei Hospital

78 頁：図 2 中のカテゴリー

《研究者との援助関係の深化とそれに伴う安心感》

〈研究者に対する仲間意識〉

《回復過程における感情表現の困難さ》

〈回復を思い描けないことへの当惑〉削除

訂正箇所：64 巻 1 号, 裏表紙「Case report」, 布施泰子先生お名前

裏表紙：

Yasuko Fuse - Nagata 137

正

公立大学法人 新潟県立看護大学
東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科
精神保健看護学分野

Niigata College of Nursing
Mental Health and Psychiatric Nursing,
Graduate School of Health Care
Sciences, Tokyo Medical and
Dental University

日本赤十字社 事業局長
日本赤十字社医学会 理事長

Executive Director General Operation
Sector, Japanese Red Cross Society
President, Japanese Red Cross Medical
Society

医療法人社団 翠会 成増厚生病院
東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科
精神保健看護学分野

Narimasu-Kosei Hospital
Mental Health and Psychiatric Nursing,
Graduate School of Health Care
Sciences, Tokyo Medical and
Dental University

〈研究者に対する親密感〉

下段の〈回復を思い描けないことへの不安〉を挿入

Yasuko Fuse - Nagase 137

編集後記

今回はお詫びの言葉から編集後記を始めたいと思います。本誌前号、第64巻1号の発行時に、大学ホームページ内の「お茶の水医学雑誌」へアクセスができないという問題が生じ、ご不便をおかけいたしました。遅くなりましたが、この場をお借りしてお詫び申し上げます。実は、“転ばぬ先の杖”という判断で、外部からのアクセスを遮断しました。患者さんに関する情報がどのような形にせよ外部に流出するという問題が起こってしまったからで遅いと考えたからです。即決をしたため十分な期間をかけて周知徹底をする時間がとれず、ご迷惑をおかけする結果となりました。

「お茶の水医学雑誌」第64巻1号、「発行のお知らせ」を配信した日、事務局には、ウェブ上で本誌最新号をみられない、という問い合わせが多数寄せられました。短い期間ではありましたが、周知徹底を図った等と、言い訳をするつもりはありません。当日は、原因究明とお詫びに明け暮れましたが、夕方、ウェブシステム機能の認識のズレが原因とわかり、一段落したころ、関係者一同、これほど多くの方々が本誌の最新号を待っていてくださったのか、と嬉しくも身の引き締まる思いがいたしました。

お問い合わせくださった方々は、今まで直接ご連絡を取り合うことのない部署や部門の方々でした。もちろん、平素より多くの方々からご叱責やご要望、時にはお褒めの言葉を頂戴することはありましたが、あえて誤解を恐れずに、この表現をさせていただければ、“声なき声”をお聞きする貴重な機会となりました。総合医学雑誌として発行しておりました「お茶の水医学雑誌」ですが、これを機会に、読者の範囲が今までの想定以上に広いことを認識いたしました。

また、学外からウェブ版「お茶の水医学雑誌」へのお問い合わせも数多くいただきました。そのため、東京医科歯科大学医科同窓会からのご尽力をいただき、この4月より、医科同窓会ホームページ内、「会員・会報」ページよりログインして、「お茶の水医学雑誌」をご覧いただくことができます。第60巻1号から最新号まですべてのバックナンバーを閲覧可能ですが、IDとパスワードが必要となります。さらに詳しくは、医科同窓会にお問い合わせください。

6年前、新生「お茶の水医学雑誌」発行時に作成したメモには、昭和4（1929）年に発行された「口腔病学会雑誌」を母体とし、戦争の混乱を挟み昭和24（1949）年に再行された「お茶の水学会誌」から続く伝統ある「お茶の水医学雑誌」は、学術誌として独創的かつ先端的な本来の役割に徹し、さらなる成長と発展を目指す、とありました。

学外からの問い合わせは途切れることなく、今も続いております。中には、海外の研究機関からの問い合わせもあり、「お茶の水医学雑誌」は、当初目標としていた役割を果たしつつあるの思いもありますが、このような時こそ、気持ちを引き締め、編集委員一同、次のステップを見据えてまいりたいと思います。ご意見、ご要望、お待ちしております。

平成28年7月 お茶の水医学雑誌 編集委員長
江石義信

お茶の水医学雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る。
2. 日本語で書かれた学位申請論文、および総説、原著論文、症例（事例）報告、資料、教室研究業績等を受け付ける。
3. 論文の採否は編集委員会が決定する。掲載は採択順とする。特別掲載については別途考慮する。
4. 原稿は、A4の用紙を用い、ワードプロセッサを用いて作成する。原文と複写2部、計3部を投稿する。原稿の構成は表紙、要旨、本文、引用文献表、図の説明、表、図の順序とする。
 - 1) 表紙：分類、論文題名、著者名、所属、連絡先、別冊希望部数を明記する。
 - 2) 和文要旨：400字以内で作成し（ダブルスペース）、下に5語以内のkey wordを日本語と英語で付記する。
 - 3) 英文要旨：300語以内で作成する（ダブルスペース）。これに英文題名、ローマ字による著者名および所属名を付記する。なお英文については、native speakerによる校閲済の証明を必要とする。この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し、その費用を別途著者に請求する。
 - 4) 本文：ダブルスペースで作成する。新かなづかい、横書で原稿サイズはA4判、文字サイズは12ポイントとする。改行は1字下げ、大見出しはI. II. III. ……、中見出しは1. 2. 3. ……、小見出しはi. ii. iii. ……、細見出しはa. b. c. ……とする。文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける。

なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより、それ以降用いても良い。
- 5) 文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書、原著、総説に限る。本文中に引用順に1), 2), 3) と番号を入れ、その順に整理する。

*原著（雑誌名の省略は、医学中央雑誌およびIndex Medicusに準ずる。）

例：1) 鈴木太郎, 山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について。糖尿病 29：975-982,1986.

2) Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes 29：975-982, 1986.

*著書（分担執筆）

引用文献の著者に関しては、3名まで記述する。

和文では、4名以下の方は、ほか。

英文では、4名以下の方は、et al と表記する。
- 6) 図、写真、表
 - ①そのまま縮小して印刷できる大きさ・画質の原画または表を本文とは別に作成する。
 - ②図については、その上に図の番号を「図1」、「図2」のように記載する。なお図の説明は別紙にまとめて記載することとし、図番号、図の表題、図の説明文を和文で記載する。
 - ③写真については、縮小印刷にも耐える鮮明な写真（デジタル写真の場合は十分な解像度で撮影した写真）として作成する。なおカラー写真の場合は別途費用を請求する。
 - ④表については表番号、表題をまず記し、その下に表、表の下に表の説明を入れる。
5. 費用
 - ①掲載料は1頁12,000円とする。ただし編集委員会から依頼した原稿については徴収しない。
 - ②別刷代は実費を著者が負担する。
 - ③カラー図版がある場合はその印刷にかかる実費を著者が負担する。
 - ④英文要旨の校閲を編集委員会から依頼する場合には、その費用を別途著者が負担する。
6. 症例における患者情報保護に関する指針
社団法人日本病理学会より症例報告における患者情報保護に関する指針が、「診断病理」vol.29, No.1, January 2012に公表されている。
従って、以下の基準を順守のこと。
 - ①患者の氏名、イニシャル、雅号は記述しない。
 - ②患者の人種、国籍、出身地、現住所、職業歴、既往歴、家族歴、宗教歴、生活習慣・嗜好は、報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない。
 - ③日付は、記述せず、第一病日、3年後、10日前といった記述法とする。
 - ④診断科名は省略するか、おおまかな記述とする（たとえば、第一内科の代わりに内科）
 - ⑤既に診断・資料を受けている場合、他病名やその所在地は記述しない。
 - ⑥顔面写真を提示する際には目を隠す。眼疾患の場合は、眼球のみの拡大写真とする。
 - ⑦症例を特定できる生検、剖検、画像情報の中に含まれる番号などは削除する。
7. 施設会員
お茶の水医学会の施設会員となっている病院に勤務する職員による投稿は、原則これを無料とする。又、二人以上の投稿があった場合も追加で料金を請求することはない。

東京医科歯科大学
お茶の水医学会

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

編集委員会

委員長

江石 義信

委員

河野 辰幸 秋田 恵一

古川 哲史 宮崎 泰成

明石 巧 沢辺 元司

Editorial Committee

Editor in chief

Yoshinobu Eishi

Editors

Tatsuyuki Kawano

Keiichi Akita

Tetsushi Furukawa

Yasunari Miyazaki

Takumi Akashi

Motoji Sawabe

お茶の水医学雑誌 第64巻 第2号

発行 2016年7月20日

編集権
発行 お茶の水医学会
会長 江石 義信

〒113-8519

東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学

人体病理学分野研究室内

TEL:03-5803-5172

ochamed.aps@tmd.ac.jp

印刷 理想社
