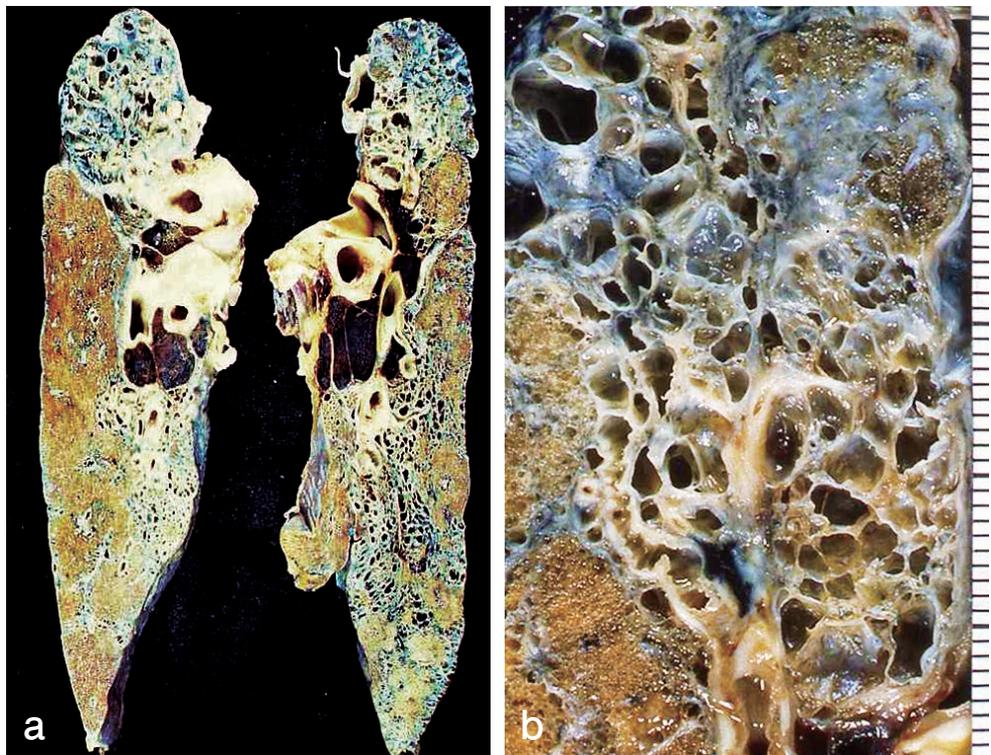


Vol.66

# お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

第66卷 第1号 2018年

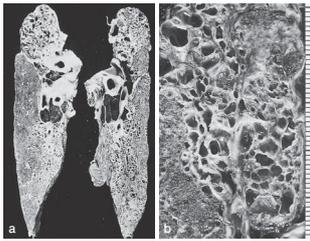


東京医科歯科大学  
お茶の水医学会

### 表紙の図

27年間の長期経過のサルコイドーシス剖検肺；

20代で発症し、肺病変主体のサルコイドーシスの貴重な剖検例である。



a：長期経過の肺サルコイドーシスの典型像ともいえる両肺上葉の著明な収縮がみられ、ブラ様の嚢胞形成、気管支・細気管支拡張と蜂巢肺様を呈する。肺門部リンパ節は腫大しているが、肉芽腫は硝子化を示した。下葉にも細気管支拡張と微小な嚢胞が線維化を伴って胸膜下のみならず肺内部に分布する。

b：右肺上葉の拡大像で、気管支は蛇腹状に拡張し、肺胞は壁の厚い嚢胞で置換されている。

(「サルコイドーシス肺病変の病理学的多様性」13頁図18a・b、武村民子先生提供)

# 目次

---

## 総説

- サルコイドーシス肺病変の病理学的多様性 ..... 武村 民子 1
- 医療機関における ICT システム導入とその活用 ..... 伊藤 雅史 他 21

## プレスリリース研究

- 低ガンマグロブリン血症，樹状細胞欠損を伴った  
肺胞蛋白症は新規原発性免疫不全症である ..... 田中 真理 他 35

## イブニングセミナー

- アルコール乱用と依存症——明日から使える介入技法；  
動機づけ面接法による断酒/節酒指導 ..... 後藤 恵 43
- C 型肝炎治療の進歩と今後の課題 ..... 朝比奈靖浩 55

## 第 29 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞受賞研究

- MiR-634* はミトコンドリア由来アポトーシス経路を  
活性化させ，化学療法の効果を増強する ..... 藤原 直人 他 67

## 症例報告

- 集学的治療により長期生存が得られた進行胃粘液癌の 1 例 ..... 樋口 京子 他 77
- 腸腰筋膿瘍による感染性総腸骨動脈瘤の 1 例 ..... 野谷 啓之 他 85

## 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.225～234 ..... 91

## 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 ..... 113

## 寄付一覧

- 編集後記 ..... 137

## お茶の水医学雑誌投稿規程

- ..... 138
-

## Contents

### Review article

- Pathological diversity of pulmonary sarcoidosis ..... Tamiko Takemura 1
- Introduction of ICT system and its application  
to medical institutions ..... Masafumi Ito, et al 21

### Press release research

- A novel primary immunodeficiency disease associated with  
hypogammaglobulinemia, dendritic cell deficiency, and  
pulmonary alveolar proteinosis ..... Mari Tanaka, et al 35

### Evening seminar

- Alcohol abuse and dependence; motivational interviewing;  
preparing people for change earlier than ever ..... Megumi Goto 43
- Progress of anti-viral therapy and future perspective in chronic  
hepatitis C viral infection ..... Yasuhiro Asahina 55

### Research Promotion Award 2016 From TMDU Medical Alumn Association

- MiR-634* activates the mitochondrial apoptosis pathway and  
enforces chemotherapy-induced cytotoxic effect ..... Naoto Fujiwara, et al 67

### Case report

- A case of advanced mucinous gastric cancer  
with long-term survival by multi disciplinary treatment ..... Kyoko Higuchi, et al 77
- A case of infectious aneurysm of the common iliac artery  
caused by iliopsoas muscle abscess ..... Hiroyuki Notani, et al 85

### Brief autopsy reports

- Clinical course and pathophysiology of diseases  
reviewed from autopsy cases : No.225~234 ..... 91
- 
- TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine ..... 113
- 
- List of donations to the journal ..... 135
-

# サルコイドーシス肺病変の病理学的多様性

武村民子 日本赤十字社医療センター 病理部 常勤顧問

**要旨：**サルコイドーシスは全身諸臓器に類上皮細胞肉芽腫を形成する疾患であり、現在ヒトの常在菌である *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) に対する個体の過剰免疫反応によって惹起される可能性が考えられている。肺はさまざまな原因による肉芽腫が形成される臓器であるために、とくに鑑別診断が重要である。サルコイドーシス肺では肉芽腫は広義間質に沿って分布し、肉芽腫性血管炎の頻度が高い。肉芽腫の多くは自然退縮するが、肉芽腫はその存在部位によって多様な線維化をきたす。66例のサルコイドーシス剖検肺では肉芽腫に由来する線維化では細気管支を中心とする星芒状線維化、気管支・血管束に沿う線維化、小葉間隔壁や細気管支の帯状線維化の頻度が高い。

慢性線維化期においては上葉収縮の頻度が高く、嚢胞化もみられ、蜂巣肺は下葉のみならず上葉にも生じる。一方、サルコイドーシスでは肉芽腫以外に電子顕微鏡的に微小血管内皮細胞の傷害と基底膜の多層化を特徴とするマイクロアンギオパチーが観察されている。サルコイドーシスにおいては肉芽腫とマイクロアンギオパチーという二つの異なる病態がみられ、その相互の関連性を追究することは、今後の大きな課題である。

**Key words：**サルコイドーシス、類上皮細胞肉芽腫、肺、肉芽腫性血管炎、線維化、マイクロアンギオパチー

## I. はじめに

サルコイドーシスは非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする全身性多臓器疾患であり<sup>1)</sup>、古くからその病因に関しては抗酸菌をはじめ、多くの起病菌について研究が行われてきた。わが国においてサルコイドーシスリンパ節から *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) のみが培養されてきた事実<sup>2)</sup>に基づいて、江石らによるサルコイドーシスリンパ節を用いた PCR *in situ* hybridization などによる組織切片上での *P. acnes* DNA 存在の確認を踏まえ<sup>3,4)</sup>、現在、サルコイドーシスはヒトの常在菌である *P. acnes* に対する個体の過剰免疫反応によって惹起される可能性が考えられている<sup>5)</sup>。病変は肺、リンパ節、心臓、眼、皮膚など多臓器にわたるが、なかでも肺病変は高頻度に生じ、しばしば不可逆的な線維化や嚢胞化をきたす例があるため、難治性肺サルコイドーシスは治療の点からも重要な位置を占める。

サルコイドーシスの診断においては、病理組織学的

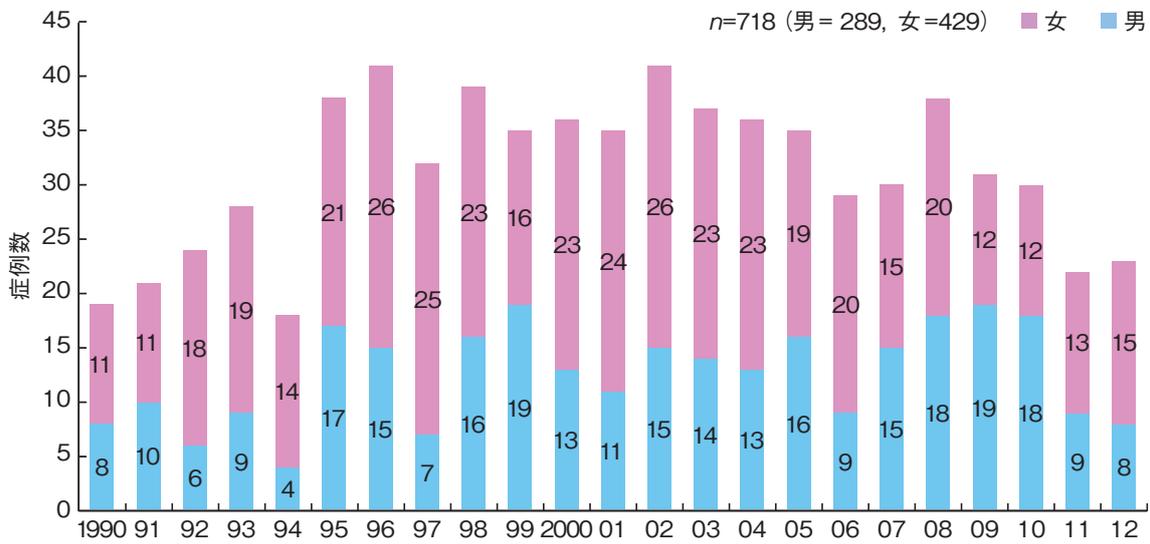
には非壊死性類上皮細胞肉芽腫を同定することが確定診断に重要な位置を占める<sup>6)</sup>。本稿ではわが国におけるサルコイドーシス罹患の現状、肺においてみられるサルコイドーシス病変の多様性と合併病変について病理学的観点から述べる。

## II. サルコイドーシスの発生頻度ならびに剖検例からみた現状

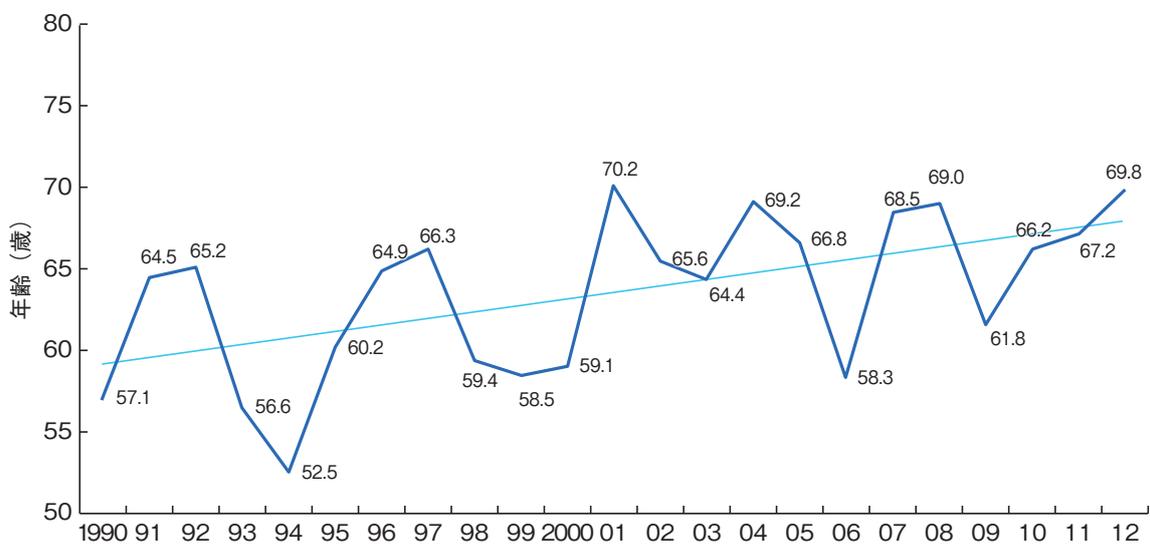
サルコイドーシスの臨床像には人種差があることが知られている。わが国における近年の疫学調査では、発症頻度は10万人対約1、女性1.28に対して男性0.73の割合であり、男性は20~34歳に、女性は50~60歳代にピークがある<sup>7)</sup>。罹患臓器としては眼、皮膚、心臓病変の頻度が高い。また澤幡らは画像stageと年齢との関連を検討し、45歳以下ではstage1,2が多く、高齢者ではstage0,3,4が多いことを示した<sup>8,9)</sup>。

一方、剖検例からみた検討では、1989年までの剖検輯報によるわが国のサルコイドーシス剖検例の報告は岩井らによってなされた<sup>10,11)</sup>。肉芽腫は全身性に分布し、とくに心臓サルコイドーシスによる死亡が多い傾向が示された。また立花は80歳以上の高齢者の

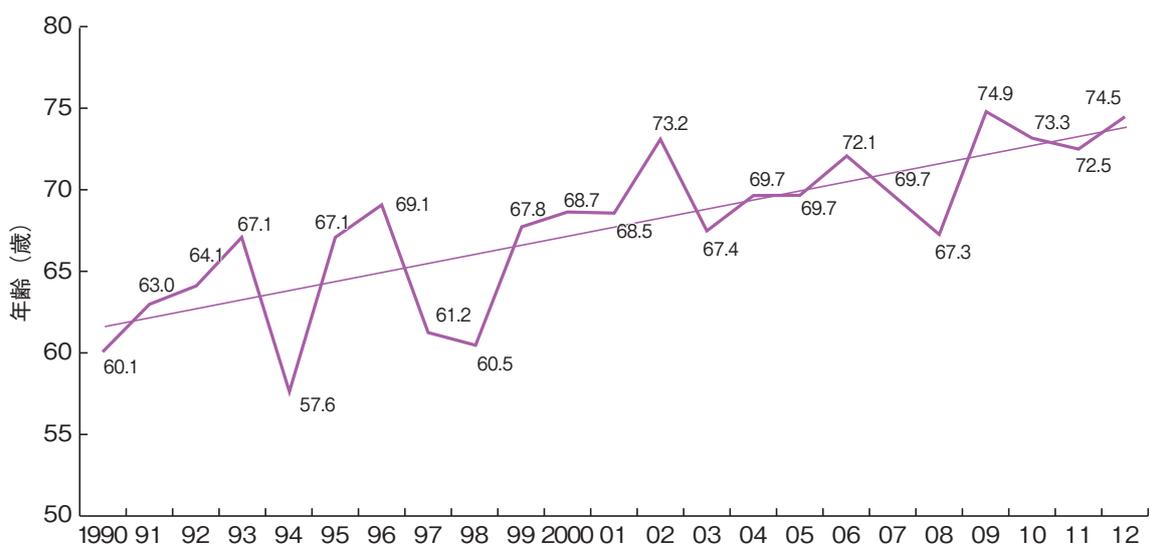
連絡先：武村 民子 byori@med.jrc.or.jp



a. 年次別のサルコイドーシス剖検例



b. 年度別の男性剖検例平均年齢の推移



c. 同期間中の女性剖検例平均年齢の推移

図 1. 剖検輯報からみたサルコイドーシス剖検例の推移 (1990~2012年)

表 1. 肺の肉芽腫性疾患の原因と種類 (文献 15 より引用改変)

	疾患 (原因)	肉芽腫の特徴
感染性 細菌	結核 ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )	乾酪壊死性類上皮細胞
	非結核性抗酸菌症 ( <i>M. kansasii</i> , <i>avium</i> など)	乾酪壊死性類上皮細胞
	ハンセン病 ( <i>M. leprae</i> )	組織球, 類上皮細胞
	梅毒ゴム腫 ( <i>Treponema pallidum</i> )	
	猫ひっかき病 ( <i>Bartonella hensalae</i> )	
	エルシニアリンパ節炎 ( <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> )	好中球性膿瘍形成
	鼠径リンパ肉芽腫 ( <i>Chlamydia trachomatis</i> )	
真菌	ヒストプラズマ症 ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	壊死性, 組織球
	ブラストミセス症 ( <i>Blastomyces dermatitidis</i> )	壊死性
	クリプトコッカス症 ( <i>Cryptococcus neoformans</i> )	巨細胞, 類上皮細胞
	コクジオイデス症 ( <i>Coccidioides immitis</i> )	壊死性, 類上皮細胞, 組織球
寄生虫	住血吸虫症 ( <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> )	壊死性, 組織球性
	糸状虫病 (filariasis)	壊死性, 組織球性
非感染性 無機性粒子	珪肺 (silicate)	組織球
	ベリリウム症 (beryllium)	類上皮細胞
	ジルコニウム肺 (zirconium)	
異物 免疫学的	タルク, シリコン, 縫合糸など	異物型巨細胞
	サルコイドーシス	類上皮細胞
	壊死性サルコイド肉芽腫症 (NSG)	類上皮細胞, 凝固壊死
	過敏性肺炎	類上皮細胞
	Crohn 病, 原発性胆汁性肝硬変	
	Wegener 肉芽腫症	類上皮細胞
	巨細胞性血管炎	壊死性, 巨細胞
	Churg-Strauss 症候群	巨細胞
	Langerhans 細胞肉芽腫	好酸球, 組織球, リンパ球
	リンパ球性肉芽腫症 (LYG)	Langerhans 細胞
悪性腫瘍	リンパ球, 形質細胞, 組織球, 類上皮細胞	

サルコイドーシス剖検例の検討では、サルコイドーシスによる死亡では心病変が77%と高い頻度で見られるが、サルコイドーシス以外の死亡原因では悪性腫瘍の合併頻度が高いことを示した<sup>12)</sup>。近年、全国的に病理解剖が減少しているが、岩井らの報告以降の1990~2012年の23年間の剖検輯報の検討では、人口の高齢化とともにサルコイドーシス剖検例においても顕著な高齢化と合併症の増加が確認された(図1)<sup>13)</sup>。

### Ⅲ. サルコイドーシス肉芽腫の特徴

#### 1. 肉芽腫の臓器分布と生検手技の変遷

2005年のACCESS(A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis)の報告では、サルコイドーシスの確定診断のために採取される生検箇所は多岐にわたる<sup>14)</sup>。胸郭からの生検としては肺がもっとも多いが、次いで肺門部や縦隔リンパ節、気管支、気管支粘膜生検があり、胸郭外では皮膚、リンパ節、肝臓と続くが、脾臓、上気道、口腔、扁桃、唾液腺、結膜、筋肉など多数の臓器において、生検がなされ肉芽腫が観

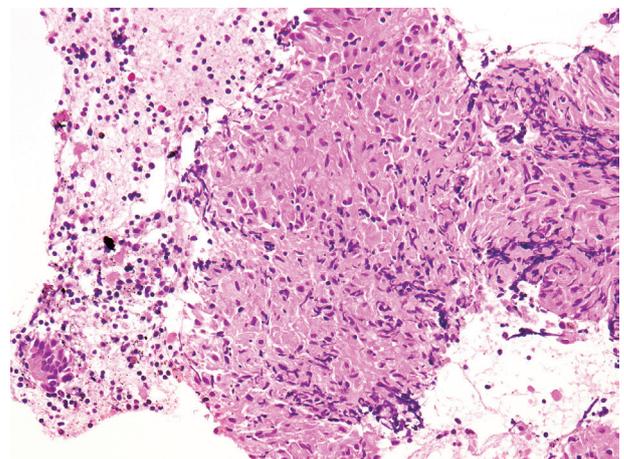
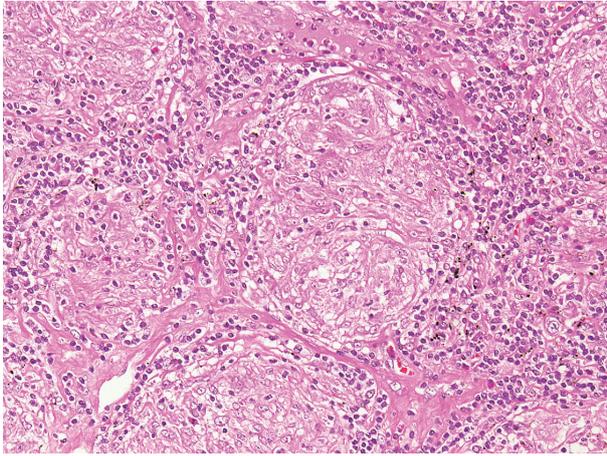


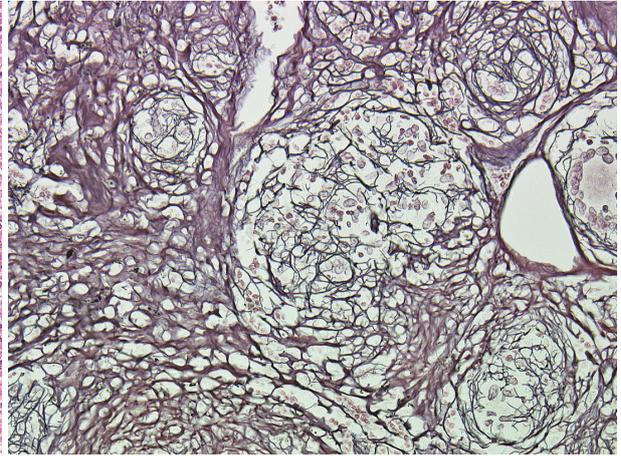
図2. EBUS-TBNAにて採取された縦隔リンパ節の類上皮細胞肉芽腫  
周囲との関係が不明瞭(HE染色, ×20)。

察される。とくに肺はさまざまな肉芽腫がみられる臓器であるため、治療の面からも他の肉芽腫性疾患を常に鑑別しなければならない(表1)<sup>15~19)</sup>。

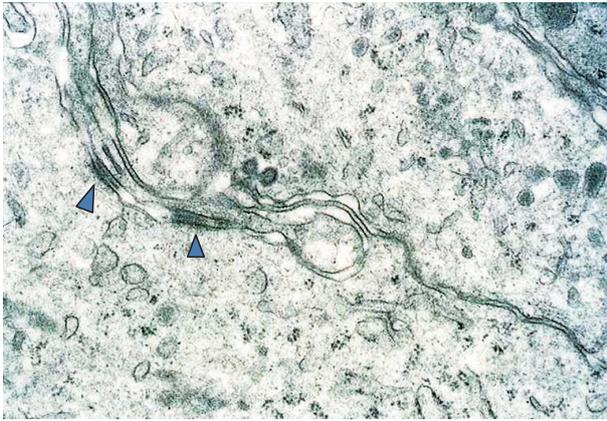
診断手技としてはかつて前斜角筋リンパ節(Daniels)生検が行われたが、現在では診断目的では、こ



a.



b.



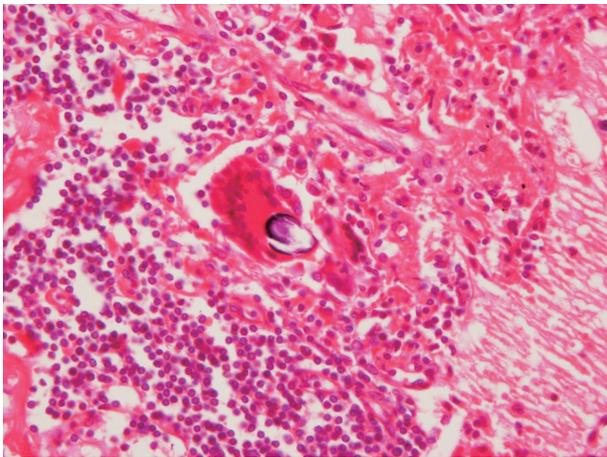
c.

図3. 縦隔リンパ節生検検体

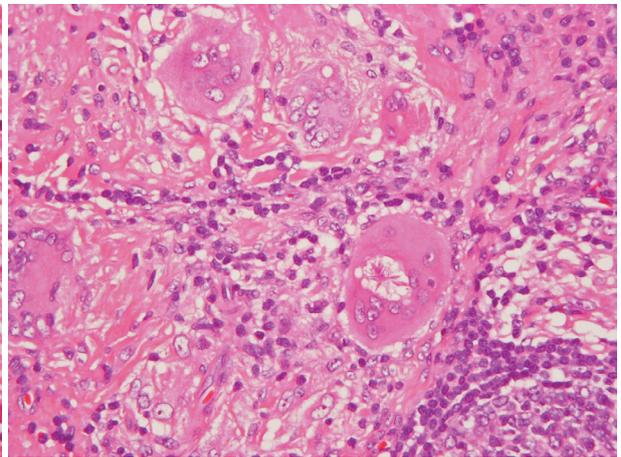
a: 周囲との境界明瞭な直径200 $\mu$ m大の壊死のない類上皮細胞肉芽腫. 多核巨細胞, リンパ球浸潤がみられる (HE染色,  $\times 20$ ).

b: 同部位の鍍銀染色で肉芽腫を籠状に取り囲む好銀線維がみられる (鍍銀染色,  $\times 20$ ).

c: 隣接する類上皮細胞間には接着構造 (subplasmalemmal linear densities) [矢頭] がみられる ( $\times 10,000$ ).



a.



b.

図4. 肉芽腫にみられる封入体

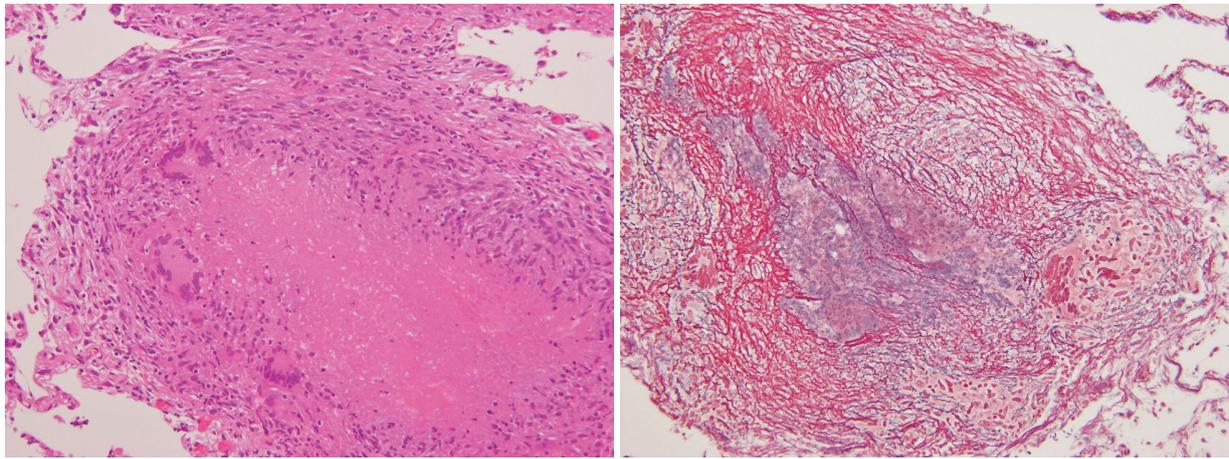
a: 多核巨細胞胞体内の Schaumann 小体 (HE染色,  $\times 40$ ).

b: 多核巨細胞胞体内の asteroid 小体 (HE染色,  $\times 40$ ).

の部位からの生検はなされない. 縦隔リンパ節に対してはEBUS-TBNAが汎用されている<sup>20)</sup>. 後者では肉芽腫の存在診断は十分可能であるが, 組織構造がかなり断片化されて提出されるため, リンパ節全体の構造を把握することはしばしばむずかしい (図2).

## 2. 肉芽腫の特徴

肉芽腫は生体に侵入した抗原を貪食するマクロファージによるTリンパ球への抗原提示によって引き起こされるTh1型免疫反応として, マクロファージに由来する類上皮細胞が集簇して形成され, 生体の起因体からの隔絶防御反応の一つの形態像である<sup>21)</sup>. サルコイドーシスにみられる肉芽腫は非壊死性類上皮細



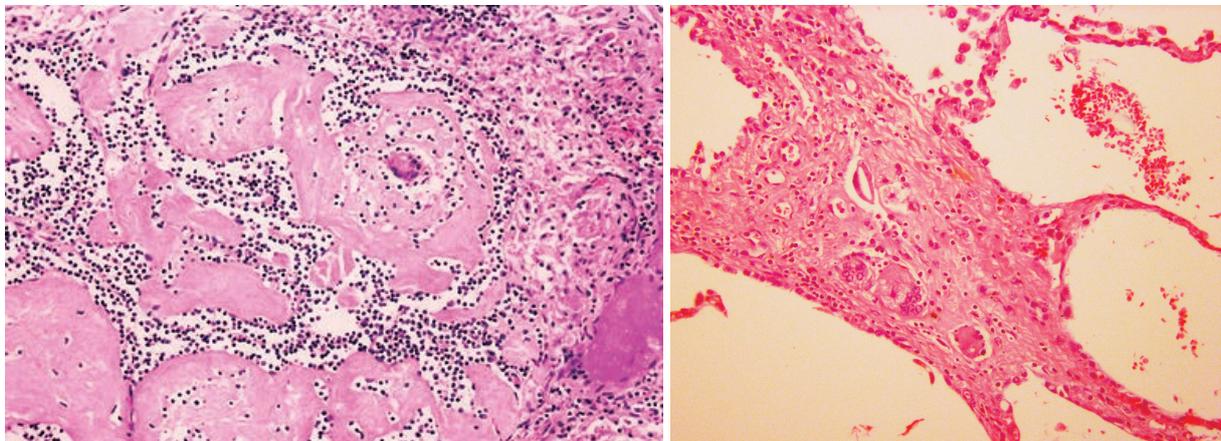
a.

b.

図5. サルコイドーシス肺の類上皮細胞肉芽腫の壊死

a: 融合性肉芽腫の中心部に凝固壊死がみられる (HE 染色, ×10).

b: その部分は鍍銀染色では組織融解があり, その周囲に膠原線維の沈着がみられる (鍍銀染色, ×10).



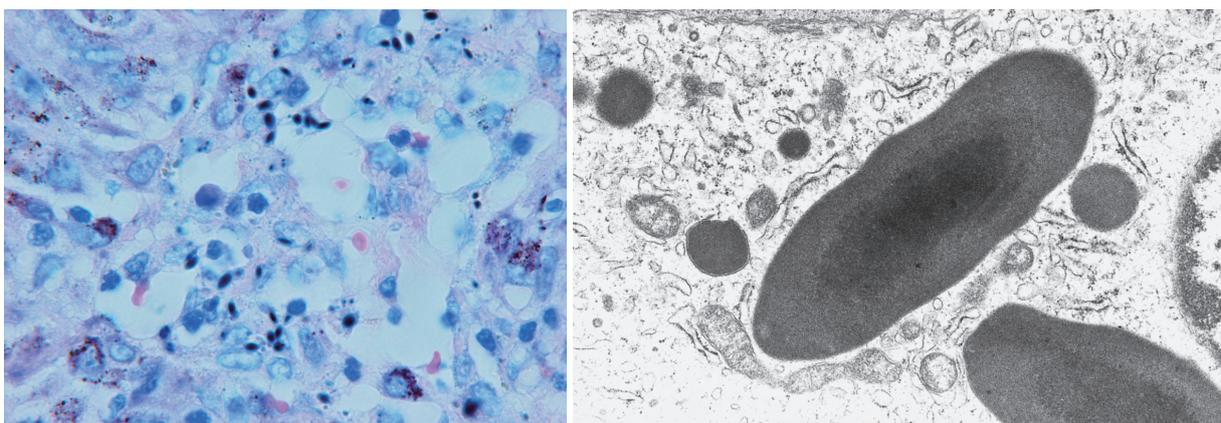
a.

b.

図6. 肉芽腫の転帰

a: リンパ節の肉芽腫はしばしば好酸性無構造に変化し, 巨細胞のみ残存することがある (HE 染色, ×10).

b: 肺胞壁の肉芽腫は線維化とその中に巨細胞を残存し, 結節状になる (HE 染色, ×20).



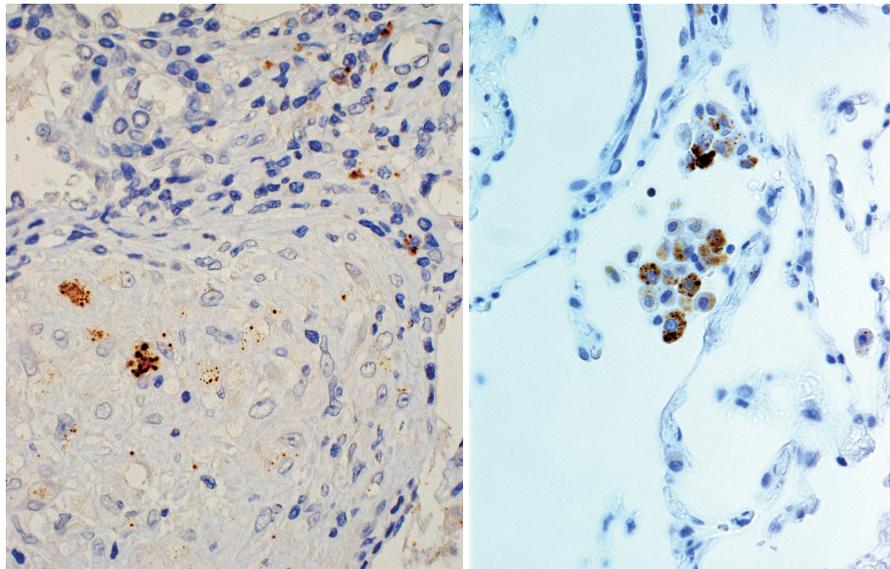
a.

b.

図7. Hamazaki-Wesenberg 小体

a: サルコイドーシスリンパ節の洞内に存在する円形やラグビー球状の Hamazaki-Wesenberg 小体 (Giemsa 染色, ×100).

b: 電子顕微鏡ではリンパ洞内のマクロファージの中に高電子密度の内殻と密度の低い外殻をもつ小体が見られる (×10,000).



a.

b.

図8. *P. acnes* に対するモノクローナル抗体の陽性像

a: 肺の肉芽腫には PAB 抗体に陽性の顆粒が存在する (×40).

b: 肺胞腔内マクロファージ胞体に陽性顆粒 (×40).

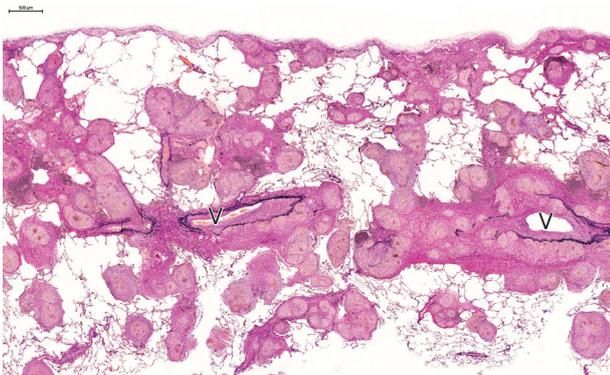


図9. サルコイドーシス肺の肉芽腫の分布

静脈周囲など広義間質に顕著な肉芽腫の分布と線維化がみられる (EVG 染色, ×2.5). V: 小葉間静脈.

胞からなる  $200\sim 300\mu\text{m}$  の孤立性肉芽腫や、あるいは数珠状に連なった融合性肉芽腫として認められる。類上皮細胞肉芽腫は周囲との境界は明瞭で、鍍銀染色では細い好銀線維が類上皮細胞を籠状に取り巻いている (図3 a, b)。類上皮細胞は隣接する細胞間に接着装置 (subplasmalemmal linera densities: SPLDs) が発達しているためにマクロファージよりも細胞相互の結合が強い。肉芽腫にはリンパ球や Langhans 型巨細胞や異物型巨細胞も含まれ、 $\text{CD4}^+$ T リンパ球は肉芽腫の中に分布するのに対して、 $\text{CD8}^+$ T リンパ球は肉芽腫周縁に分布する<sup>22)</sup>。また類上皮細胞は fascin や HLA-DR 陽性で、成熟した肉芽腫では樹状細胞は少なくなる。

肉芽腫性疾患の鑑別がむずかしいのは、異なる疾患でみられる肉芽腫形態の類似性、肉芽腫を引き起こす原因の多様性、原因を明らかにすることの困難性にあ

る。外科材料による肉芽腫性炎症の原因を特定することが容易でないことは、これまでも病理学的に報告されている<sup>17~19)</sup>。Brincker は、肺では約 21% が原因の不明な疾患として granulomatous lesions of unknown significance (GLUS) の用語を用いている<sup>23)</sup>。一方、腫瘍などに対するサルコイド反応の肉芽腫はサルコイドーシスとほとんど区別できない<sup>24)</sup>。

### 3. 肉芽腫内の封入体

サルコイドーシス肉芽腫に存在する巨細胞内にはしばしば封入体が見られる。Schaumann 小体 (conchoidal body) は  $25\sim 200\mu\text{m}$  大の小体で、鉄とカルシウムを含む層状構造をもち、多核巨細胞内に存在することが多いが (図4a)、時に細胞外にもみられる。この小体はサルコイドーシスでは 88% の高頻度で見られるが、結核症、ペリリウム症、時に過敏性肺炎の肉芽腫でも観察される。asteroid 小体 (星状小体) は多核巨細胞内にみられる星型で放射線状に配列する  $5\sim 30\mu\text{m}$  大の封入体で、サルコイドーシスの肉芽腫では 2~9% に認められる (図4b)。その成分はユビキチンと髓鞘様膜成分からなる。これらはサルコイドーシス以外では結核症、ヒストプラズマ症、らい腫、異物肉芽腫でもみられる<sup>25)</sup>。

### 4. 肉芽腫の壊死

サルコイドーシス肉芽腫は壊死のない類上皮細胞肉芽腫と記載されているが、約 3~30% に壊死が報告されている<sup>19, 25)</sup>。壊死は好酸性の凝固壊死の像を示し、とくに融合性肉芽腫の中心部で顕著にみられ (図5a)、

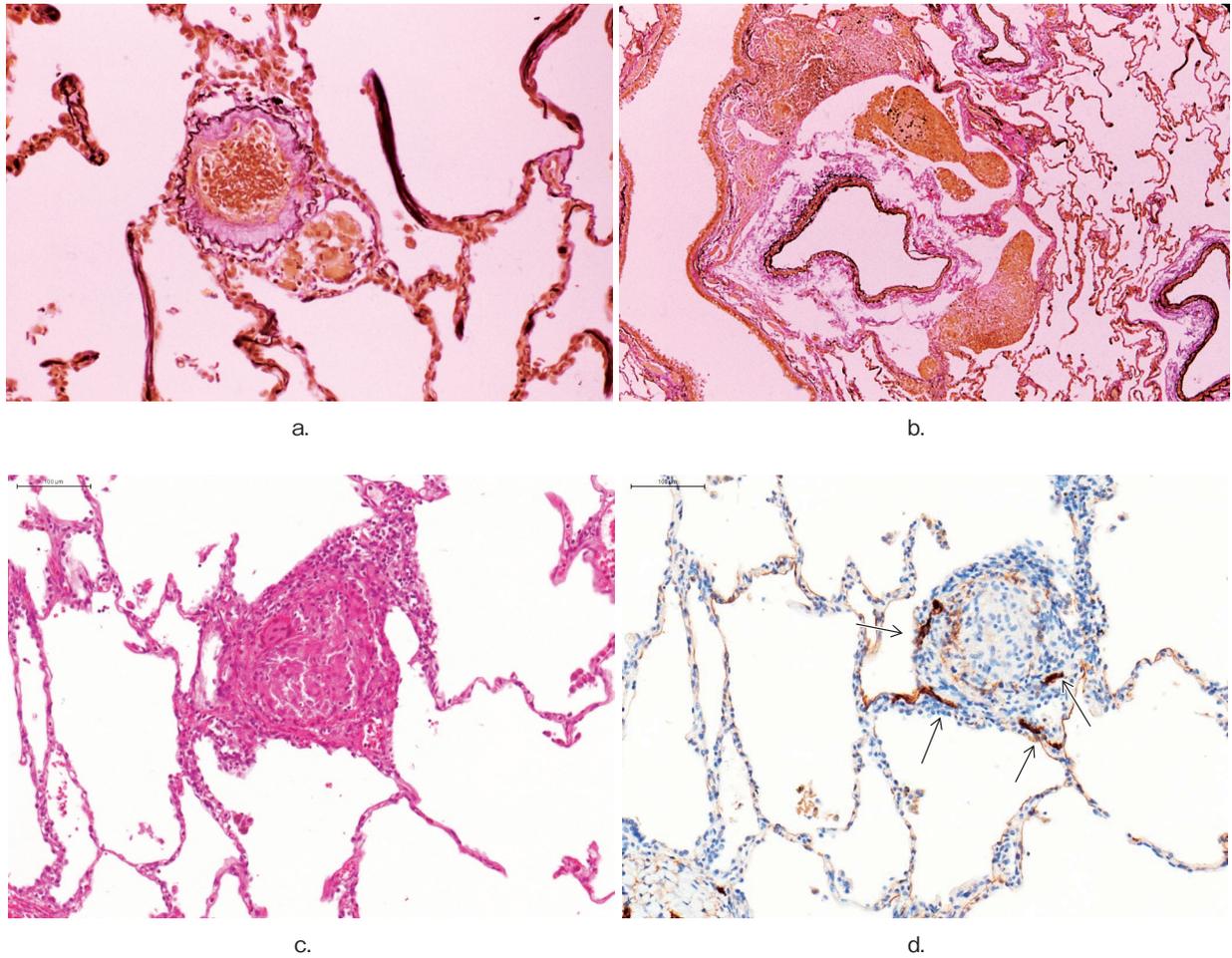


図 10. 肺のリンパ管と肉芽腫の関連

a, b: 細血管周囲のリンパ管内に微小な肉芽腫がみられる (a: EVG 染色,  $\times 20$ , b: EVG 染色,  $\times 10$ ).

c: 肺胞壁の肉芽腫 (HE 染色,  $\times 20$ ).

d: 背中合わせ肺胞壁に肉芽腫がみられる. D2-40 の免疫染色で細いリンパ管 (→) が確認される (D2-40 免疫染色,  $\times 20$ ).

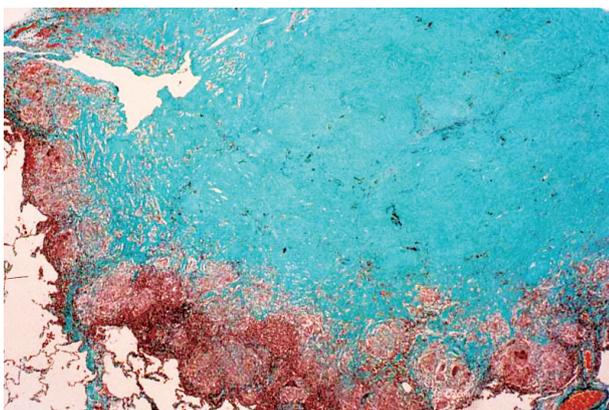


図 11. 肺の結節型肉芽腫では, 肺胞を充填する肉芽腫と線維化がみられる.

肺胞の弾性線維の消失がみられる (Masson 染色,  $\times 4$ ).

鍍銀染色では壊死の部分において膠原線維の変性, 融解が認められる (図 5b).

## 5. 肉芽腫の転帰

サルコイドーシス肉芽腫の大部分は自然退縮するが,

表 2. サルコイドーシス剖検肺にみられる肉芽腫性血管炎の部位と頻度 ( $n=40$ ) [文献 37 より引用]

血管の種類	肉芽腫性血管炎 例数 (%)	肉芽腫性血管炎 治癒期例数 (%)
弾性型肺動脈	12 (30)	7 (17.5)
筋性肺動脈	22 (55)	21 (52.5)
細動脈	24 (60)	17 (42.5)
細静脈	26 (65)	24 (60)
小葉間静脈	23 (57.5)	27 (67.5)
気管支動脈	10 (25)	2 (5)

しばしば硝子化結節として残存し, その過程で巨細胞のみ残存してみられることがある (図 6). また肉芽腫に由来する線維化が生じるが, とくに肺においては広義間質の線維化が主体であるが, 線維化に伴う肺構造改変については後述する. 一方, 過敏性肺炎にみられる肉芽腫の大部分は退縮し, 肉芽腫から線維化に移行することはきわめて少ないと考えられる.

## 6. Hamazaki-Wesenberg 体と抗 *Propionibacterium acnes* 抗体の有用性

Hamazaki-Wesenberg (H-W) 体は、サルコイドーシスリンパ節の約 58% の頻度で見られる小体で<sup>26,27)</sup>、hematoxylin-eosin (HE) 染色では黄褐色、Giemsa 染色では青緑色、メチル緑染色では深緑色を呈し、カルボールフクシンでは深紅色を呈する小円形からラグビー球状の 0.5~0.8  $\mu\text{m}$  大の小体である (図 7a)。リンパ節ではリンパ洞のマクロファージ内外に存在し、小型のものは肉芽腫内の類上皮細胞や巨細胞内にも認められる。電子顕微鏡では高電子密度の内部構造をもち、外縁はやや薄いものや球状のもの、芽出状の形態まで多彩である (図 7b)。江石らによってサルコイドーシスリンパ節から作製された *P. acnes* の菌壁のリポテイコ酸を認識するモノクローナル抗体による染色では H-W 体は陽性である。なおリンパ節の *in situ* hybridization では肉芽腫内に多数の *P. acnes* DNA の存在が確認されている<sup>28)</sup>

パラフィン切片によるわれわれの研究ではサルコイドーシスのリンパ節肉芽腫では約 90%、肺内の肉芽腫においては 74% の高頻度に *P. acnes* モノクローナル抗体による陽性所見が得られており (図 8a)、サルコイドーシスの病理診断にこのモノクローナル抗体の有用性が示されている<sup>29)</sup>。サルコイドーシス肺においては肺胞マクロファージにもしばしば陽性像がみられる (図 8b)。しかしながら、サルコイドーシスのすべての類上皮細胞肉芽腫内に、この抗体による陽性所見が得られることではなく、一般に形成過程の若い肉芽腫内にみられる場合が多い。

## IV. サルコイドーシス肺病変の多様性

### 1. 肺の肉芽腫の分布

サルコイドーシス肺の肉芽腫は、主にリンパ管に沿って分布する<sup>25,30)</sup>。すなわち気管支・血管束、細気管支壁、胸膜、小葉間隔壁などの広義間質に肉芽腫が分布し、しばしば数珠状に連続して認められる (図 9)。時にリンパ管内腔 (図 10a, b) や肺胞壁 (図 10c, d) にも肉芽腫が観察される。これは肺胞壁には通常リンパ管は存在しないが<sup>31)</sup>、背中合わせ肺胞の部分には細血管やリンパ管があるためである。肺内の肉芽腫の分布は、経気管支肺生検の観察から上葉優位に分布することが明らかになっている<sup>32,33)</sup>。

また結節型サルコイドーシスでは肉芽腫は肺胞腔内に形成され、肺胞構造は破壊され、しばしば強い線維化、硝子化をきたすことがあり、既存肺胞の弾性線維の断裂、消失がみられる (図 11)。さらに中枢側気管

支周囲の肉芽腫や気管支・血管束に分布する肉芽腫は、気管支・細気管支の狭窄、周囲肺胞の虚脱を生じ、上葉収縮の主要な原因となる。なお、リンパ球性胞隔炎は主に肉芽腫近傍に認められる<sup>34)</sup>。

### 2. 過敏性肺炎類似のサルコイドーシス

典型的なサルコイドーシス肉芽腫に比較して、過敏性肺炎の肉芽腫は小型、疎であるが<sup>32)</sup>、それに類似した小型、疎な肉芽腫が、サルコイドーシスにおいて肺胞壁や肺胞腔内に分布し (図 12a~c)、リンパ球性胞隔炎が目立ち、あたかも過敏性肺炎類似で急性進展を示す症例がサルコイドーシスにおいても報告されている<sup>35)</sup>。このような症例では、*P. acnes* 単クローン抗体による染色が有用である (図 12d)。

### 3. 肉芽腫性血管炎と関連病変

サルコイドーシス肺病変の特徴の一つに肉芽腫の血管侵襲が高頻度に認められる。

サルコイドーシスにおける肉芽腫性血管炎は肉芽腫が血管壁に存在し、血管壁成分である弾性線維や平滑筋の破壊を伴うものと定義される<sup>36)</sup>。病変部に好中球浸潤や壊死は確認されない。経気管支肺生検検体においても肉芽腫の血管侵襲は観察され<sup>33)</sup>、また剖検肺の検索ではほとんどあらゆるレベルの血管が侵襲されるが (図 13a, b)、とくに小葉間静脈、小葉内動脈・静脈の侵襲が目立つ<sup>37)</sup> (表 2)。肉芽腫性血管炎の治癒癒痕像も剖検肺ではしばしば認められ、肉芽腫によって破壊された血管壁では弾性線維や平滑筋は再生せず、著明な膠原線維の沈着として認められる (図 13c, d)<sup>37)</sup>。

近年、肺サルコイドーシスにおいて、肺高血圧症の合併が臨床的にも注目されている<sup>38,39)</sup>。病理学的には肉芽腫性血管炎とその修復過程での線維化、とくに静脈の閉塞の関与は重要であるが、サルコイドーシスにおける肺高血圧症の発症に関しては、肉芽腫の有無にかかわらず多様な原因の関与が考えられている<sup>39)</sup>。サルコイドーシスにみられる肺高血圧症は 5 群に分類されている<sup>40)</sup>。サルコイドーシスに合併してみられる肺高血圧症が主たる死因となった症例をみると、肺静脈の硬化病変の進行<sup>41)</sup> や、肺胞毛細血管領域の変化が目立ち<sup>42)</sup>、必ずしも肉芽腫の存在そのものが関与していない場合も多いので、サルコイドーシスにおける肺高血圧症の発症機序に関しては今後の検討課題である。

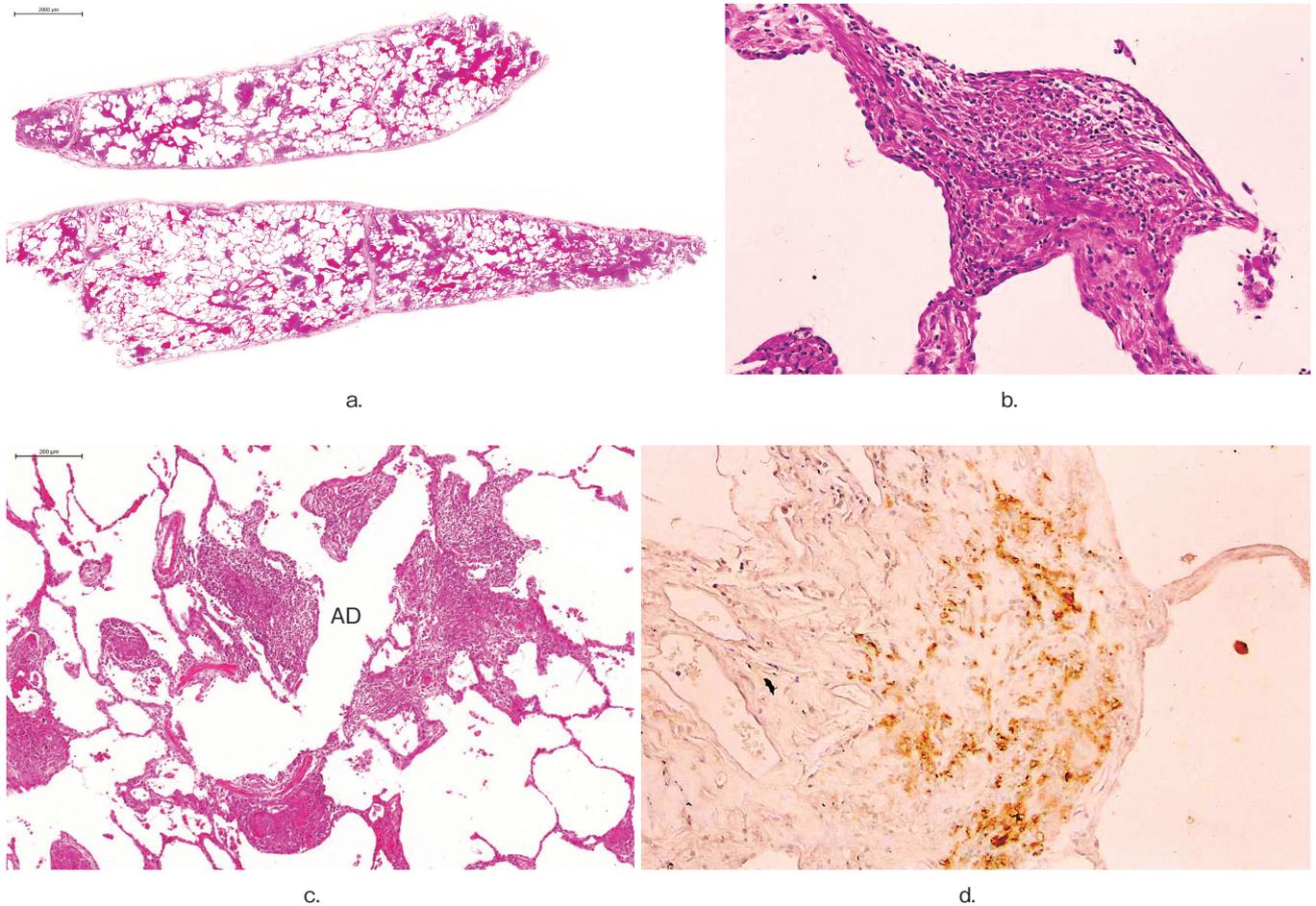


図 12. 過敏性肺炎類似の肺サルコイドーシス

- a: ルーベ像 (HE 染色, ×1).  
 b: 肺胞壁に疎な肉芽腫とリンパ球浸潤 (HE 染色, ×20).  
 c: 肺胞管に沿って肉芽腫が分布 (HE 染色, ×10). AD: 肺胞管.  
 d: *P. acnes* 単クローン抗体陽性の肉芽腫 (×40).

表 3. サルコイドーシス剖検肺における線維化と構築変化 (文献 48 より引用)

	星芒状 線維化 (%)	帯状線維化 (%)	気管支・血 管束線維化 (%)	気管支・血 管束無気肺 (%)	上葉収縮 (%)	空洞 (%)	ブラ (%)	気管支拡張 (%)	蜂巢肺 (%)
肺サルコイドーシス (n=20)	19 (95)	17 (85)	16 (80)	14 (70)	13 (65)	9 (45)	11 (55)	13 (65)	10 (50)
心サルコイドーシス (n=31)	21 (68)	8 (26)	13 (42)	5 (16)	10 (32)	1 (3)	5 (16)	1 (3)	1 (3)
神経サルコイドーシス (n=3)	3 (100)	0	3 (100)	2 (67)	2 (67)	0	0	0	1 (33)
特定臓器侵襲のない サルコイドーシス (n=12)	8 (67)	3 (25)	6 (50)	4 (33)	1 (8)	0	0	1 (8)	1 (8)
計 66 (女性 45, 男性 21)	51 (77)	28 (42)	38 (58)	25 (38)	26 (39)	10 (15)	16 (24)	15 (23)	13 (20)
						Asper 8 (12)			

Asper: Aspergilloma

#### 4. サルコイドーシス肺の線維化

##### a. 肉芽腫に由来する線維化

長期経過の肺サルコイドーシスの剖検症例との出会いが筆者のサルコイドーシス肺構造変化に関する研究の端緒となった<sup>43)</sup>. この症例は図 18 に示したが、肉

芽腫はほとんど消退し、肉芽腫に由来する広義間質の線維化と、必ずしも肉芽腫に由来しないと思われる線維化の進展からなる。サルコイドーシス肺の高分解能 CT による観察<sup>44)</sup> や間質性肺炎類似の像を示す慢性進行性線維化期の肺サルコイドーシス症例が報告され

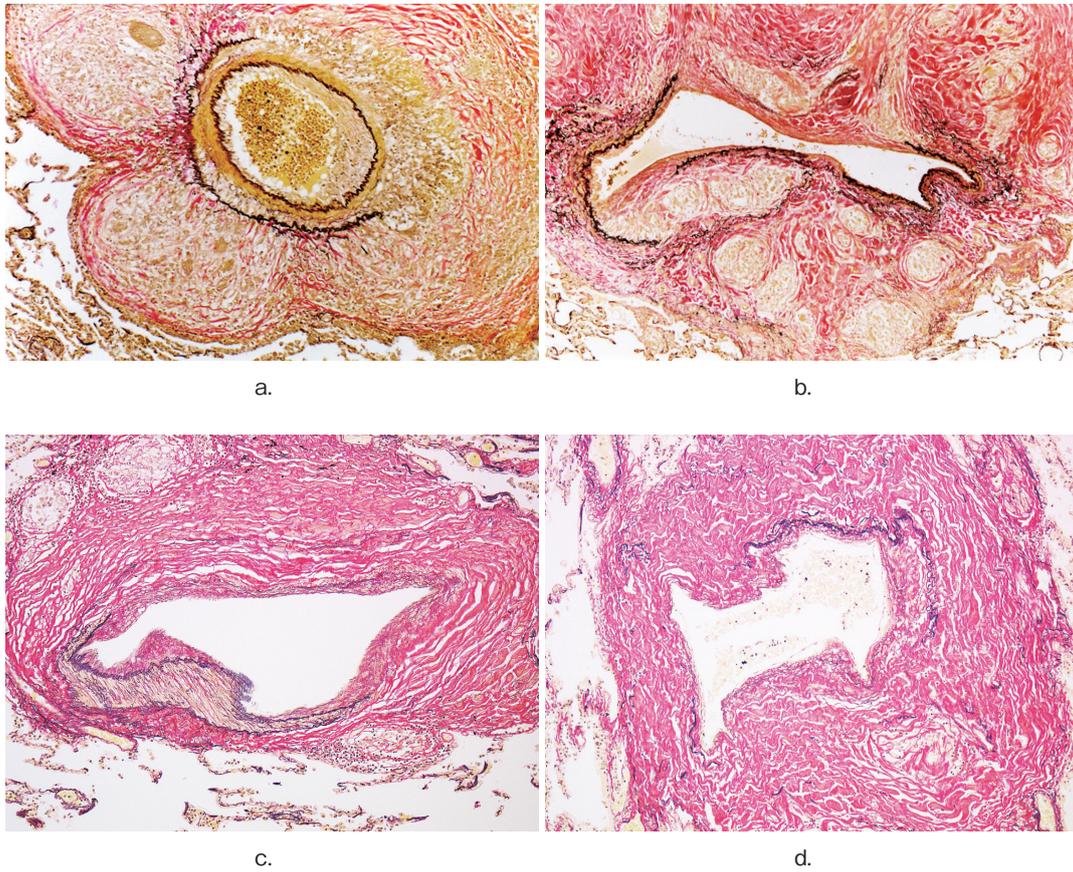


図 13. 剖検肺にみられた肉芽腫性血管炎

- a: 弾性型肺動脈の外膜に巨細胞を含む肉芽腫がみられ、弾性板の断裂がある (EVG 染色,  $\times 20$ ).  
 b: 筋性肺動脈の外弾性板を破壊する肉芽腫性血管炎 (EVG 染色,  $\times 10$ ).  
 c: 筋性肺動脈の内・外弾性板の断裂と著明な外膜の線維化 (EVG 染色,  $\times 10$ ).  
 d: 小葉間静脈壁の弾性板の断裂と外膜の線維化がみられる (EVG 染色,  $\times 10$ ).

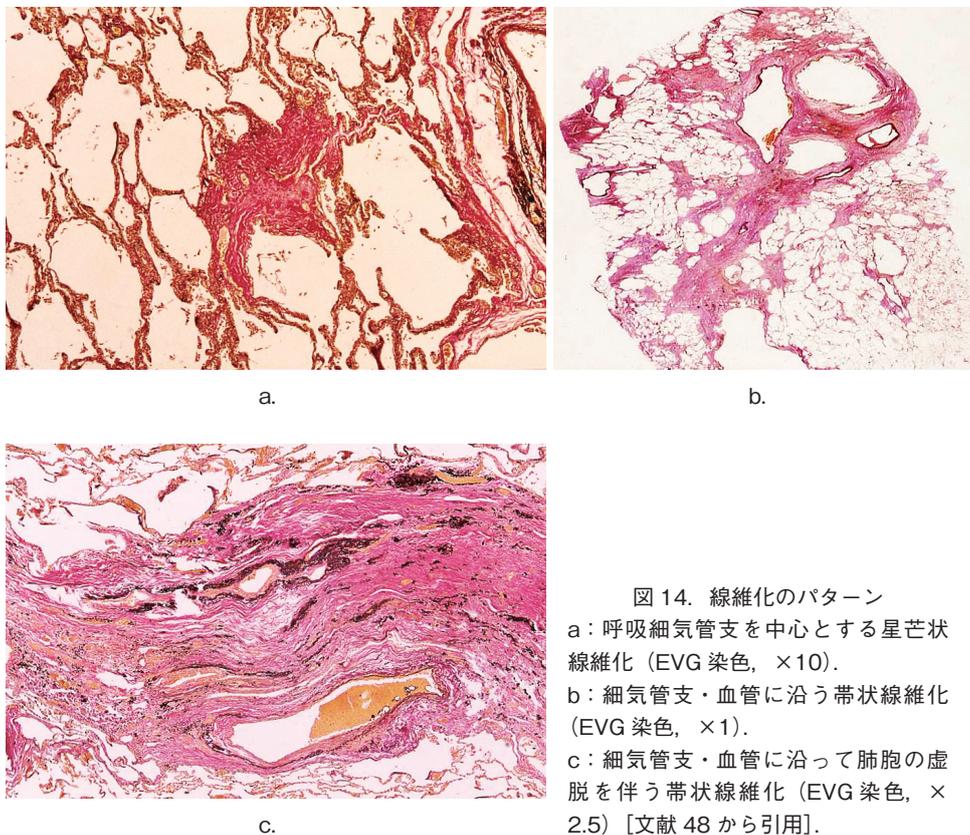


図 14. 線維化のパターン

- a: 呼吸細気管支を中心とする星芒状線維化 (EVG 染色,  $\times 10$ ).  
 b: 細気管支・血管に沿う帯状線維化 (EVG 染色,  $\times 1$ ).  
 c: 細気管支・血管に沿って肺胞の虚脱を伴う帯状線維化 (EVG 染色,  $\times 2.5$ ) [文献 48 から引用].

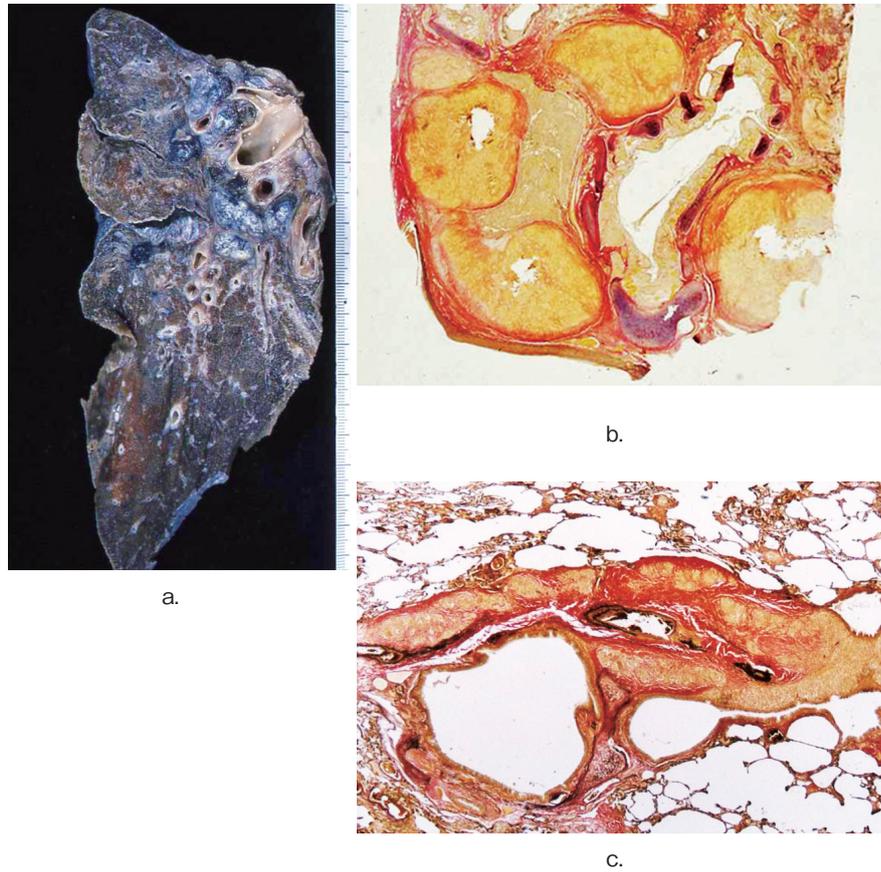


図 15. 肉芽腫の気管支・細気管支侵襲

- a: 肺門部リンパ節腫大による肺門部域気管支の圧排像。  
 b: 区域気管支・肺動脈周囲を圧排する肉芽腫 (EVG 染色,  $\times 1.7$ ).  
 c: 終末～呼吸細気管支を圧排する数珠状の肉芽腫 (EVG 染色,  $\times 5$ ) [文献 48 より引用].

表 4. サルコイドーシス剖検肺における気管支・細気管支肉芽腫・癒痕の頻度 (文献 48 より引用改変)

	区域気管支		小気管支		膜性・呼吸細気管支	
	肉芽腫 (%)	癒痕 (%)	肉芽腫 (%)	癒痕 (%)	肉芽腫 (%)	癒痕 (%)
肺サルコイドーシス (n=20)	10 (50)	4 (20)	14 (70)	7 (35)	15 (75)	10 (50)
心サルコイドーシス (n=31)	8 (26)		14 (45)	1 (3)	18 (55)	2 (6)
神経サルコイドーシス (n=3)	2 (67)		3 (100)		3 (100)	
特定臓器侵襲のないサルコイドーシス (n=12)	2 (17)		6 (50)		8 (67)	
計 66 (女性 45, 男性 21)	23 (35)	4 (6)	37 (56)	8 (12)	44 (67)	12 (18)

て<sup>45-47)</sup>, 肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス肺の線維化の問題は難治性肺サルコイドーシスの重要な課題となっている。

われわれはサルコイドーシス剖検例 66 例の病理学的検討から, サルコイドーシスにみられる肺の線維化は肉芽腫に由来するものが主体であり, 肉芽腫の存在部位, その融合性, 気管支・血管侵襲の程度によってさまざまな線維化パターンを示すことを明らかにし

た<sup>48)</sup>.

#### b. 線維化パターン

肉芽腫の消退後に生じる線維化の中でもっとも頻度の高いものは融合性肉芽腫に由来する星芒状線維化 (stellate fibrosis) であり, 主に細気管支・肺動脈領域に生じ, さらに肺胞道から肺胞にかけてもみられ, 豊富な膠原線維の沈着がみられた (図 14a). この線維化は肺サルコイドーシスの 95%, 検討例の 77% に

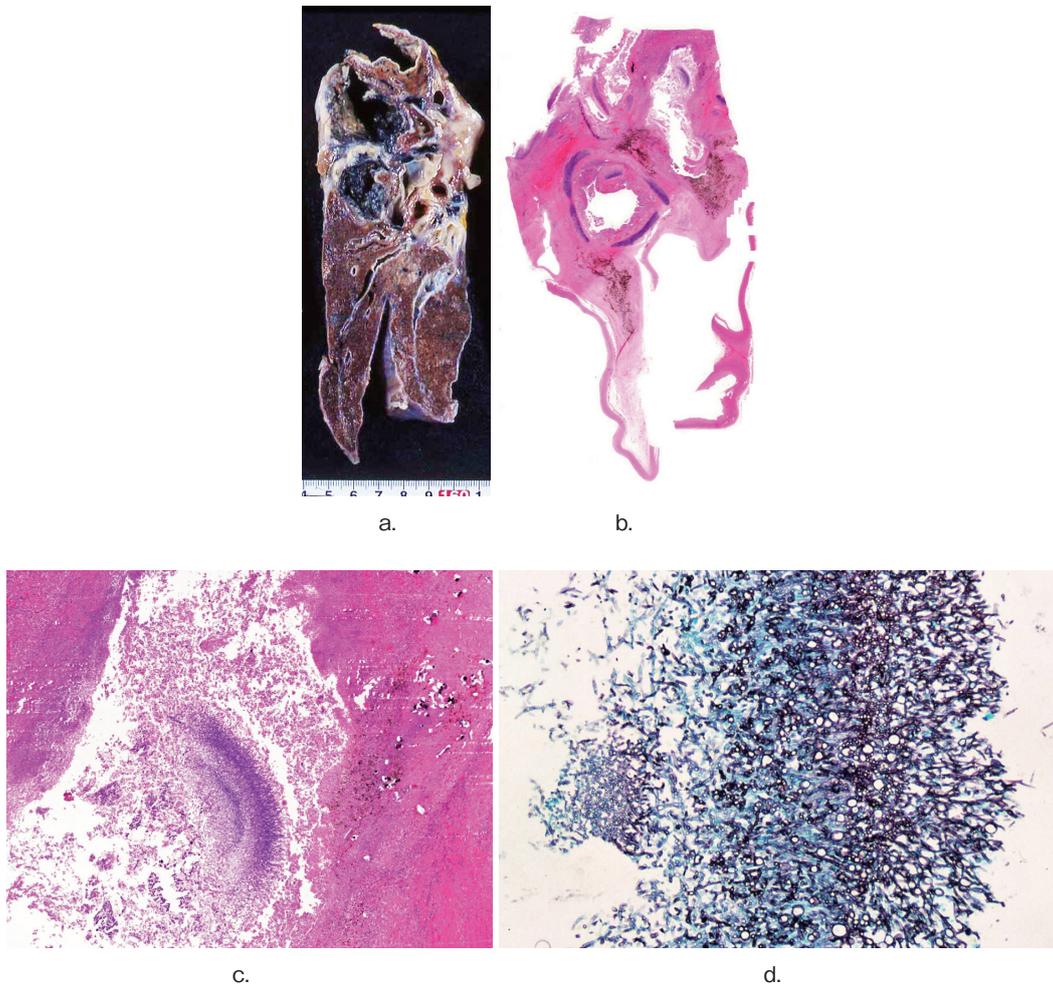


図 16. 上葉の空洞形成と真菌感染

- a: 肺門部気管支周囲に癒着化したリンパ節がみられる。
- b: 区域気管支周囲の癒着化したリンパ節と空洞がみられる (HE 染色, ×1)。
- c: 空洞内の菌球と線維性の空洞壁に多数の砂粒体がみられる (HE 染色, ×10)。
- d: 空洞内のアスペルギルスの菌球 (グロコット染色, ×40)。

みられ、しばしば巣状肺気腫を伴う。帯状線維化 (band-like fibrosis) は主に小葉間間質や細気管支に沿ってみられ、全検討例の 42%、肺サルコイドーシスでは 85% に観察された。気管支・血管束の線維化 (bronchovascular bundle fibrosis: BVBF) は肺サルコイドーシスの 80%、全検討例の 58% に認められ (図 14b)、随伴する肺胞の虚脱は肺サルコイドーシスの 70% にみられた (図 14c)。肺サルコイドーシスでは、上葉収縮ならびに嚢胞形成を示す例では全例に BVBF が観察された (表 3)。

#### c. 気管支・細気管支病変

区域・亜区域気管支壁の肉芽腫は全検討例中の 33% でみられ、肺門部リンパ節の肉芽腫による気管支壁への圧排像 (図 15a, b) や、肺サルコイドーシスの 4 例 (20%) に気管支内腔の線維性狭窄が認められた。区域気管支、中小気管支、細気管支壁における肉芽腫侵襲は肺サルコイドーシスでは高頻度で、とくに細気管支壁の肉芽腫は 70% の症例にみられ、細気管

支内腔の狭窄を伴っていた (図 15c)。気管支拡張像は肺サルコイドーシスの 13 例に認められた。表 4 に気管支・細気管支侵襲の頻度を示す。

#### d. 構築改変

上葉収縮は肺サルコイドーシスの 65%、心サルコイドーシスにおいても 32% に認められた。これらの症例では肺門部リンパ節腫大による区域気管支の狭窄、気管支・血管束の肉芽腫侵襲と、それに伴う線維化ならびに気管支周囲肺胞の虚脱硬化があり、さらに肺サルコイドーシスでは上葉収縮 13 例中 9 例において空洞形成が合併していた。空洞形成は肺サルコイドーシスの 9 例にみられ、そのうち 8 例はアスペルギルス感染が伴っていた。

空洞には区域・亜区域気管支が連続し、アスペルギルス感染による強い慢性炎症細胞浸潤と壁の線維化、空洞に露出する血管がみられた (図 16)。

嚢胞形成は肺サルコイドーシスの 11 例 (55%) にみられ、多くの嚢胞は気管支・細気管支領域の線維化



a. b.

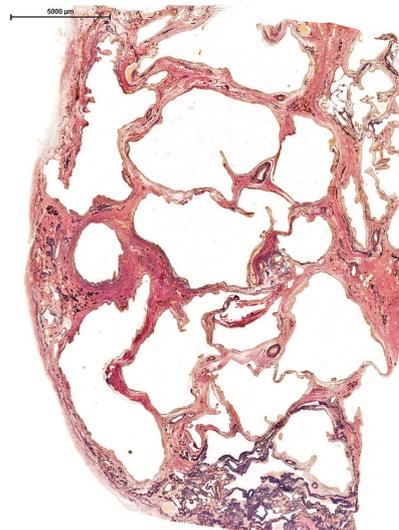
図 17. 長期サルコイドーシス肺の嚢胞病変

a: 上葉はほぼ全体が薄壁嚢胞で占められ, 区域気管支は癒痕化した肺門リンパ節で圧排されている.

b: 肺門部ルーペ像. 区域気管支周囲の癒痕化リンパ節がみられる. (EVG 染色,  $\times 1$ ).



a. b.



c.

図 18. 27年経過のサルコイドーシス剖検肺

a: 両肺上葉は収縮し, 蜂巣肺様を呈する.

b: 右肺上葉の拡大像. 細気管支拡張と肺末梢の嚢胞状変化.

c: 肺泡構造は消失し, 嚢胞状を呈する. その壁には膠原線維沈着がみられる. (EVG 染色,  $\times 2$ ).

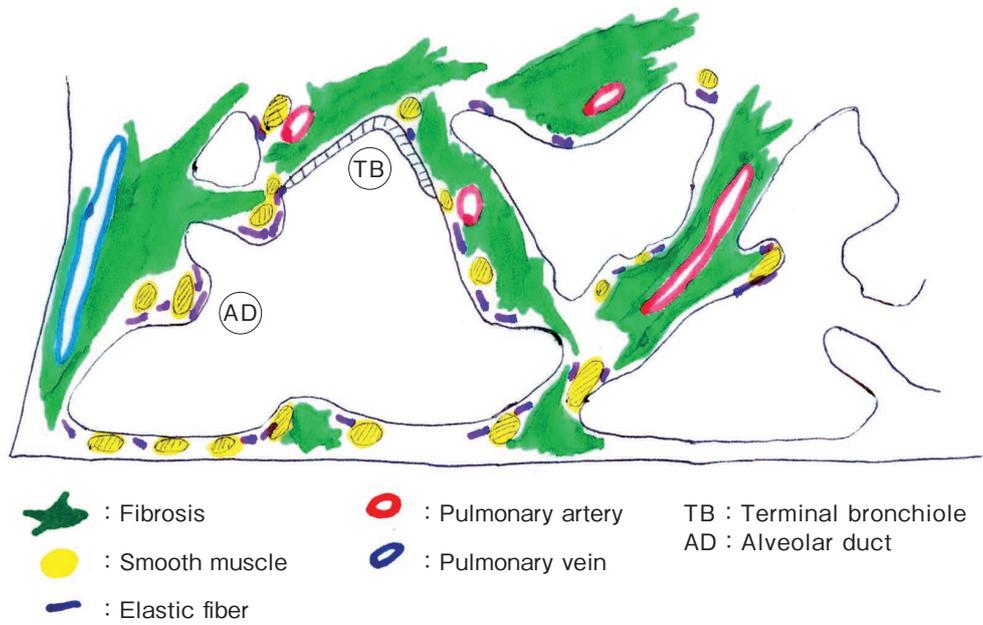


図 19. サルコイドーシス肺にみられる蜂巢肺の模式図 (文献 48 より引用)

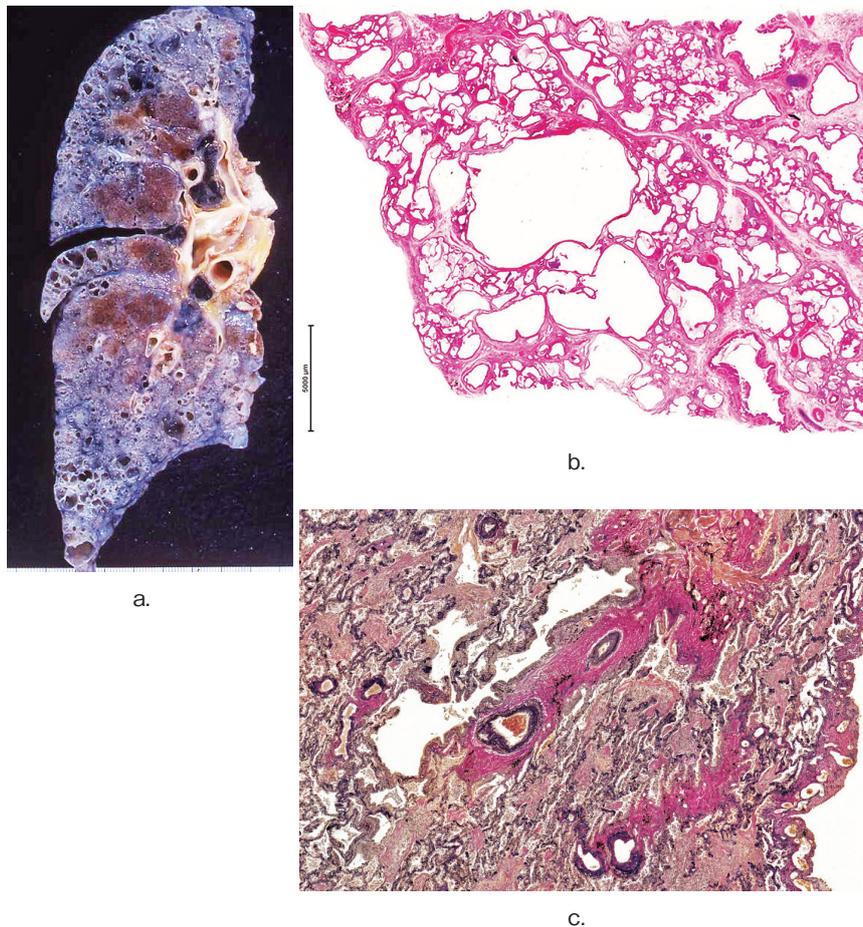


図 20. 長期経過のサルコイドーシスに特発性肺線維症の併発例  
 a : 剖検肺の剖面, 肺底部, 中葉, 上葉胸膜下に蜂巢肺がみられる。  
 b : 広範な微小蜂巢肺 (HE 染色,  $\times 1$ ).  
 c : 気管支・血管束に密な膠原線維沈着がみられる. 明らかな肉芽腫はない (EVG 染色,  $\times 4$ ).

による牽引性肺気腫を伴っていた。24年の経過をとった肺サルコイドーシスの1例には巨大嚢胞が認められ、区域気管支壁ならびにリンパ節周囲の著明な線維化や気管支に沿う線維化が顕著であった(図17)<sup>45)</sup>。なお嚢胞壁は薄い膠原線維からなり、肉芽腫は認められなかった。

嚢胞形成には区域枝などの太い気管支壁の線維化によるチェックバルブ機構による肺胞の破壊過程が関与する可能性が考えられる。

蜂巢肺は慢性線維化肺の進行期に認められる肺胞構造の改築像である。蜂巢肺が存在する慢性経過のサルコイドーシス10例の平均罹患年数は17年であった。蜂巢肺は下葉のみならず2例は上葉に優位に認められた。

図18は28年の経過をとった死亡時48歳・女性の右肺上葉の蜂巢肺を示す<sup>43)</sup>。その組織像は正常肺胞構築の消失と拡張気腔が形成され、肺胞道や細気管支領域に相当する部分や小葉辺縁に巣状ないし帯状に連続する膠原線維の沈着からなり、肺胞の虚脱による弾性線維の増加はほとんどない。

その像は特発性間肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)/通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)の蜂巢肺にみられるような肺胞構造の畳み込み像や細気管支上皮化生は乏しく、また線維芽細胞巣も乏しい。サルコイドーシス肺にみられる蜂巢肺の模式図を示す(図19)。サルコイドーシスにみられる蜂巢肺の形成機序は、広義間質を中心に形成された肉芽腫消退後に膠原線維の沈着が生じるが、そこにはIPF/UIPにみられるような小葉辺縁部の肺胞の虚脱硬化の過程ではなく<sup>49)</sup>、肉芽腫の線維化において既存肺胞の弾性線維は消失し、膠原線維の沈着と、次第に小葉中心部の拡大が生じてくると考えられる。

## 5. 肺サルコイドーシスと間質性肺炎の併存

サルコイドーシスとともに、両肺下葉優位の線維化や間質性肺炎の組織像がみられる場合がある<sup>50~53)</sup>。このような例では、必ずしもサルコイドーシス肉芽腫による広義間質の線維化ではなく、慢性線維化性間質性肺炎の併存する可能性が考えられる。サルコイドーシス肉芽腫に由来する線維化か、特発性線維性間質性肺炎が合併しているのか、判断に迷う症例も少なくない。図20はサルコイドーシスが先行し、肺には気管支・血管束に沿った密な膠原線維の沈着がみられるが、肺底部、上葉、中葉胸膜下に比較的微小な蜂巢肺を示した例である。サルコイドーシス肺における線維化病変に関しては、肉芽腫に由来する線維化のほか、特発性間質性肺炎が併存することもあるので、長期例で

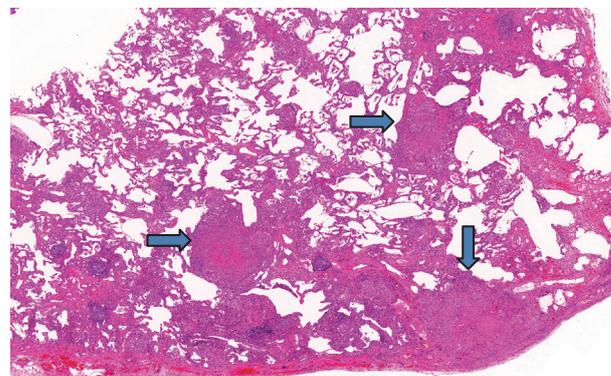


図21. 関節リウマチに合併したサルコイドーシス融合性の類上皮細胞肉芽腫(→)とともに胚中心をもつリンパ濾胞、NSIP様の間質性肺炎が小葉内に認められる(HE染色、×4)[自治医科大学黒崎史朗先生のご厚意による]。

は肺の線維化に対する適切な治療の選択は今後の重要な検討課題である。

## 6. サルコイドーシスと合併症

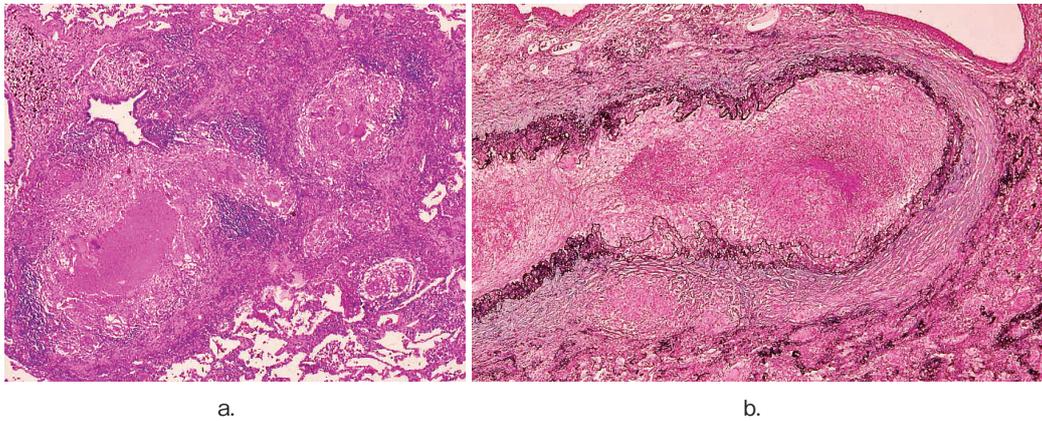
サルコイドーシスはさまざまな自己免疫疾患を合併することが知られている。膠原病では関節リウマチやSjogren症候群がサルコイドーシスと合併することが多い<sup>54~57)</sup>。

図21は関節リウマチの合併例であるが、濾胞過形成、細気管支炎とともに非特異性間質性肺炎(nonseptic interstitial pneumonia: NSIP)様の間質性肺炎が認められる<sup>57)</sup>。サルコイドーシスのみでは通常、リンパ濾胞の過形成や濾胞性細気管支炎は認められないため、これらの所見があれば、サルコイドーシス以外になんらかの膠原病が合併することを考慮し、全身検索が必要となる。

リンパ増殖性疾患は肉芽腫形成を伴うことが多いが、サルコイドーシスとリンパ腫の合併は古くから sarcoidosis-lymphoma syndrome として知られているが、サルコイドーシスが先行することが多い<sup>58)</sup>。多中心性Castleman病とサルコイドーシスの合併もあり<sup>59,60)</sup>、その多くはサルコイドーシスが先行する。

## 7. 壊死性サルコイド肉芽腫症

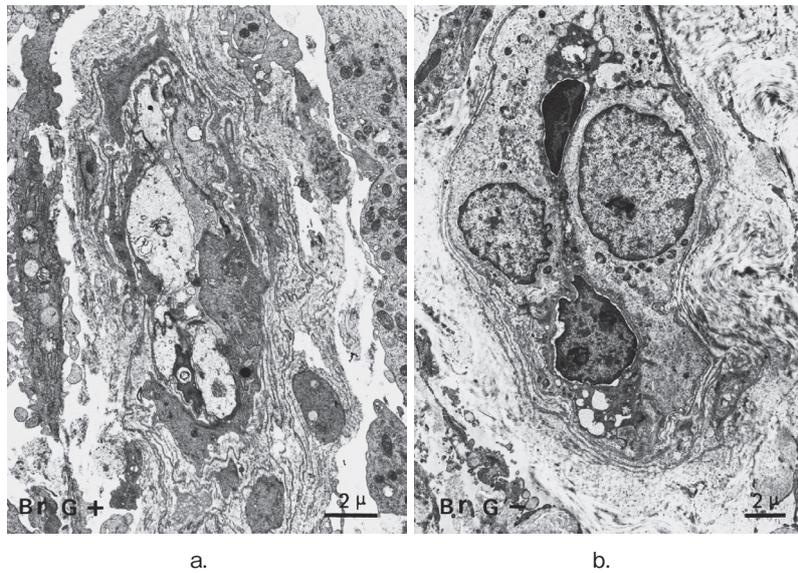
サルコイドーシスの結節型と同じく、肺胞領域の肉芽腫とともに広範な凝固壊死を伴い、かつ肉芽腫の血管侵襲が高度な病理像を示す壊死性サルコイド肉芽腫症(necrotizing sarcoid granulomatosis: NSG)がある<sup>61)</sup>(図22)。現在ではNSGに関しては、その肉芽腫に*P. acnes*の単クローン抗体による陽性所見がみられることもあり、サルコイドーシスの一亜型とする考えが多い<sup>62)</sup>。



a. b.

図 22. 壊死性サルコイド肉芽腫症

a: 凝固壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫が肺胞腔を占める (HE 染色, ×4).  
 b: 壊死性肉芽腫が小葉間静脈内腔を閉塞する (Elastic-Masson 染色, ×10).



a. b.

図 23. 気管支粘膜のマイクロアンギオパチーの電顕像

気管支粘膜の毛細血管の内皮細胞の腫大, 内腔の狭窄, 基底膜の多層化がみられる (×10,000)

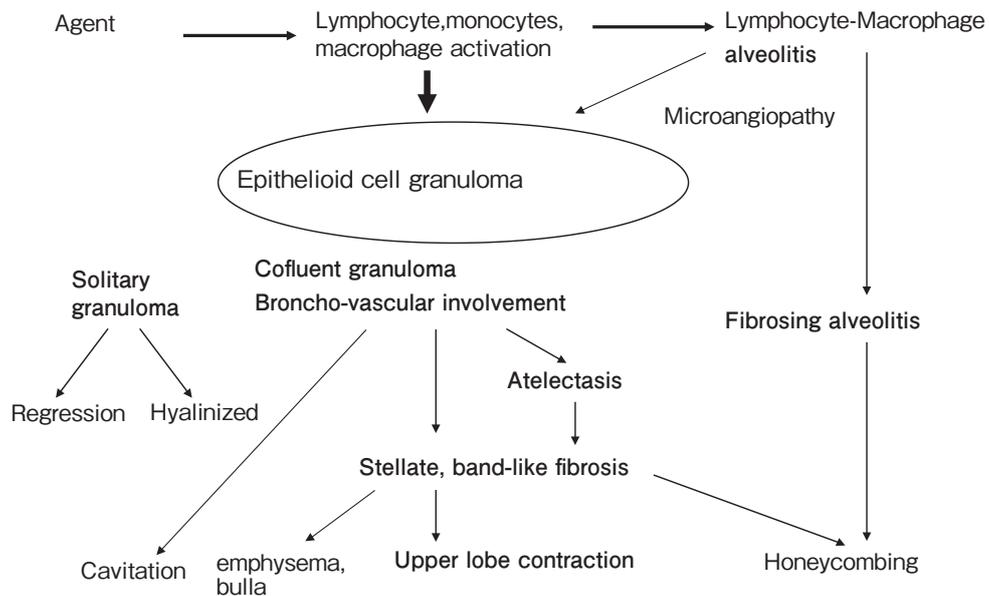


図 24. サルコイドーシス肺病変の形成機序 (文献 70 から引用)

## V. ミクロアンギオパチー

サルコイドーシスにみられるミクロアンギオパチー (microangiopathy; 微小血管病変) は臨床的には眼底血管病変, 気管支粘膜血管の亀甲状拡張所見, 手指の Raynaud 現象として認識されてきた. 心筋生検や経気管支肺生検検体の電子顕微鏡による観察では, 毛細血管を中心とする血管内皮細胞の変性として核の濃縮, bleb 形成があり, 基底膜の疎開や多層化が認められる (図 23). このような微小血管変化は心筋<sup>63)</sup>, 皮膚<sup>64)</sup>, 骨格筋などで観察されている. 肺においては気管支・細気管支粘膜の毛細血管や肺胞中隔毛細血管の内皮細胞の変性像や基底膜の多層化として電顕的に観察されている<sup>33, 65)</sup>. 眼科領域では, サルコイドーシスによる緑内障における schlemm canalitis として報告されている<sup>66)</sup>.

サルコイドーシスにおけるミクロアンギオパチーの成因に関しては, 肉芽腫構成細胞から血管内皮細胞増殖因子やそのレセプターが微小循環系に関与することが考えられている<sup>67-69)</sup>.

肺においてはわれわれの検討以降, ミクロアンギオパチーに関する研究は十分すすんでいないのが現状である. サルコイドーシスという肉芽腫形成とミクロアンギオパチーを呈する多臓器疾患の病態はきわめて多様であり, そのすべてが解明されていない. 最後にサルコイドーシス肺で生じる多様な病態に関する筆者のまとめを図 24 に示す<sup>70)</sup>.

## VI. おわりに

多臓器疾患であるサルコイドーシスについて, 肺病変を中心に類上皮細胞肉芽腫と線維化, そしてミクロアンギオパチーを概説した. 肺においては肉芽腫と, それに由来する線維化, 肉芽腫性血管炎など多彩な病理像として現れる. 肉芽腫に由来する線維化から肺胞構造改変にいたる線維化の機序が完全に解明されたわけではない. また肺サルコイドーシスにみられる肺高血圧症は必ずしも肉芽腫と直接連関するものでもない. さらに特発性間質性肺炎や膠原病との合併もあり, 多彩な病変をきたす. なんらかの免疫学的機序を含めて共通の素因があるのか, サルコイドーシスの病態に関しては, まだ検討すべき分野が残されている.

## 文 献

- 1) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS), and The World

Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med* **160** : 736, 1999.

- 2) Abe C, Iwai K, Mikami R et al : Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralblatt fur Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene. Seris A* **3256** : 541-547, 1984.
- 3) Ishige I, Usui Y, Takemura T et al : Quantitative PCR of mycobacterium and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* **354** : 120-123, 1999.
- 4) Eishi Y, Suga M, Ishige I et al : Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Microbiol* **40** : 198-204, 2002.
- 5) Eishi Y : Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Respir Investig* **51** : 56-68, 2013.
- 6) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会診断基準改定委員会 : サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. *日サ会誌* **26** : 77-82, 2006.
- 7) Morimoto T, Azuma A, Abe S et al : Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* **31** : 372-379, 2008.
- 8) Sawahata M, Sugiyama Y, Nakayama Y et al : Age-related differences in chest radiographic staging of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* **43** : 1810-1812, 2014.
- 9) Sawahata M, Sugiyama M, Nakamura Y et al : Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Res Med* **109** : 272-278, 2015.
- 10) Iwai K, Tachibana T, Takemura T et al : Pathological studies on sarcoidosis autopsy ; I. epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* **43** : 372-376, 1993.
- 11) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M et al : Pathological studies on sarcoidosis autopsy ; II. early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathologica Jpn* **43** : 377-385, 1993.
- 12) Tachibana T, Iwai K, Takemura T : Sarcoidosis in the aged ; review and management. *Curr Opin Pulm Med* **16** : 465-471, 2010.
- 13) 武村民子, 立花暉夫, 岩井和郎 : 剖検輯報からみたサルコイドーシス剖検例の検討 ; 1990年~2012年. *日サ会誌* **35** (Supple) **56**, 2015.
- 14) Tierstein AS, Judson MA, Baughman RP et al : The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* **22** : 139-146, 2005.
- 15) James G : Granuloma formation. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, p.20-43, Marcel Dekker, New York, 1998.

- 16) Judson MA, Costabel U, Drent M et al : The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument : an update of previous clinical tools. *Sarcoidosis Vasc Diffuse lung Dis* **31** : 19–27, 2014.
- 17) Popper HH : Epithelioid cell granulomatosis of the lung ; new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* **16** : 32–46, 1999.
- 18) Hutton Klein JR, Tazelaar HD, Leslie KO et al : One hundreds consecutive granulomas in a pulmonary consultation practice. *Am J Surg Pathol* **34** : 1456–1464, 2010.
- 19) Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT et al : Causes of pulmonary granulomas : a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J Clin Pathol* **65** : 51–57, 2012.
- 20) Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K et al : The role of EBUS–TBNA for the diagnosis of sarcoidosis-comparison with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respir Med* **103** : 1796–1800, 2009.
- 21) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS : Sarcoidosis. *N Engl J Med* **357** : 2153–2165, 2007.
- 22) 津田富康 : サルコイドーシスの炎症局所における機能的 T 細胞サブセット ; サルコイドーシス—診療と研究の最新動向. *医学のあゆみ* **178** : 81–86, 1996.
- 23) Brincker H : Granulomatous lesions of unknown significance ; the GLUS syndrome. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, p. 69–86, Marcel Dekker, New York, 1994.
- 24) Kurata A, Terade Y, Schulz A et al : Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. *Human Pathol* **36** : 546–554, 2005.
- 25) Rosen Y : Sarcoidosis. *Pulmonary Pathology*, ed by Dail DH, Hammar SP, p. 615, Springer-Verlag, New York, 1993.
- 26) Hamazaki T : Uber ein neues, sauerfeste Substanz fuhrendes Spindelkorperchen der Menschlichen Lymphdrusen. *Virchows Arch A Pathol Anat* **301** : 490–522, 1938.
- 27) Wesenberg W : Uber saurefeste” Spindelkorper Hamazaki bei Sarkoidose der Lymph-knoten und uber doppellicbrechende Zelanschlusse bei Sarkoidose der Lungen. *Arch Klin Exp Dermatol* **227** : 101–107, 1966.
- 28) Yamada T, Eishi Y, Ikeda S et al : *In situ* localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* **198** : 541–547, 2002.
- 29) Negi M, Takemura T, Guzman J et al : Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* **25** : 1284–1297, 2012.
- 30) 羽野 寛, 高崎 捷, 牛込新一郎ほか : サルコイドーシスの肺病変—組織立体再構成による三次元観察. *病理と臨床* **13** : 781–786, 1995.
- 31) 岡田慶夫 : 肺のリンパ系と肺癌, 金芳堂, 京都, 1989.
- 32) 山口隆子, 横山 武, 小池盛雄 : 経気管支肺生検 (TBLB) によるサルコイドーシスの臨床病理学的研究. *日胸疾患会誌* **24** : 264–271, 1986.
- 33) Takemura T, Matsui Y, Oritsu M et al : Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis ; granulomatous angiitis and microangiopathy in transbronchial lung biopsies. *Virchows Archiv A Pathol Anat* **418** : 361–368, 1991.
- 34) Rosen Y, Athanassiades TJ, Moon S et al : Non-granulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis ; relationship to development of epithelioid granulomas. *Chest* **4** : 122–125, 1978.
- 35) 柳川 崇, 岡田淳子, 持田昌彦ほか : 発熱とびまん性間質影を呈して急性増悪した肺サルコイドーシスの一例. *日呼吸会誌* **39** : 377–382, 2001.
- 36) Rosen Y, Moon S, Huang CT et al : Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* **101** : 170–174, 1977.
- 37) Takemura T, Saiki S, Matsui Y et al : Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis ; a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol* **23** : 1216–1223, 1992.
- 38) Handa T, Nagai S, Miki S et al : Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* **129** : 1246–1252, 2006.
- 39) Corte TJ, Well AU, Nicholson AG et al : Pulmonary hypertension in sarcoidosis ; a review. *Respirology* **16** : 69–77, 2011.
- 40) Simionescu G, Gatzoukis MA, Adatia I et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **62** : D34–D41, 2013.
- 41) 時岡史明, 黄 文禧, 西坂泰夫ほか : 巨大嚢胞と著明な肺高血圧症を伴い急速に増悪した難治性サルコイドーシスの 1 剖検例. *日呼吸会誌* **3** : 563–569, 2014.
- 42) Ota H, Sugino K, Uekusa T et al : An autopsy case of refractory pulmonary hypertension with sarcoidosis. *Respir Invest* **54** : 490–493, 2016.
- 43) Takemura T, Eishi Y, Matsui Y : An autopsy case of sarcoidosis followed up for 27 years with special reference to pulmonary fibrosis. *Acta Pathol Jpn* **38** : 909–920, 1988.
- 44) Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M : Pulmonary sarcoidosis ; correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* **189** : 105–109, 1993.
- 45) 重松三知夫, 長井苑子, 濱田邦夫ほか : 間質性肺炎に類似した臨床像を呈したサルコイドーシス 5 症例. *日サ会誌* **19** : 69–74, 1999.
- 46) 武村民子, 秋山 修, 折津 愈ほか : 肺サルコイドーシス剖検肺における線維化病変の病理学的検討. *日胸疾患会誌* **26** : 386–393, 1988.
- 47) Shigemitsu H, Oblad JM, Sharma OP et al : Chronic interstitial pneumonitis in end-stage sar-

- coidosis. *Eur Respir J* **35** : 695–697, 2010.
- 48) 武村民子, 生島壮一郎, 安藤常浩ほか: サルコイドーシス肺における構築改変—66 剖検肺の病理学的検討. *日サ会誌* **23** : 43–52, 2003.
- 49) 武村民子: 慢性線維化性間質性肺炎と蜂巣肺の病理. 特発性肺線維症の画像診断, 酒井文和, 上甲 剛, 野間恵之 (編), p.25–56, Medsi, 東京, 2015.
- 50) Nobata K, Kasai T, Fujimura M et al: Pulmonary sarcoidosis with usual interstitial pneumonia distributed predominantly in the lower lung fields. *Intern Med* **45** : 359–362, 2006.
- 51) 杉野圭史, 磯部和順, 岩田基秀ほか: 難治性肺線維症合併サルコイドーシスの1 剖検例. *日サ会誌* **30** : 33–42, 2010.
- 52) Shigemitsu H, Azuma A: Sarcoidosis and interstitial pulmonary fibrosis; two distinct disorders or two ends of the same spectrum. *Curr Opin Pulm Med* **17** : 303–307, 2011.
- 53) Sekine A, Takemura T, Baba T et al: Two cases of pulmonary sarcoidosis presenting with subpleural reticular shadows in the lower lobes. *Intern Med* **53** : 455–60, 2014.
- 54) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨床* **52** : 1508–1514, 1994.
- 55) Judson MA, Shapiro L, Freitas S et al: Concomitant sarcoidosis and a connective tissue disease; review of the clinical findings and postulations concerning their association. *Respir Med* **107** : 1453–1459, 2013.
- 56) 福家 聡, 山口悦郎, 横田比呂仁ほか: 一次性 Sjogren 症候群を合併したサルコイドーシスの1 例—文献例の集計も含めて. *日呼吸会誌* **40** : 686–691, 2002.
- 57) 黒崎史朗, 坂東政司, 武村民子ほか: 関節リウマチにサルコイドーシスを合併した1 例. *日呼吸会誌* **2** : 128–133, 2013.
- 58) Brincker H: The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* **54** : 467–473, 1986.
- 59) Awano N, Inomata M, Kondoh K et al: Mixed-type multicentric Castleman's disease during a 17-year follow-up of sarcoidosis. *Intern Med* **51** : 3061–3066, 2012.
- 60) Sawata T, Bando M, Nakayama M et al: Multicentric Castleman's disease developing during follow up of sarcoidosis. *Respirology Case Report* **41** : e00168, 2016.
- 61) Churg A, Carrington CB, Gupta R: Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest* **76** : 406–413, 1979.
- 62) Popper HH, Klemen H, Colby TV et al: Necrotizing sarcoid granulomatosis; is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie* **57** : 268–271, 2003.
- 63) Mikami R, Sekiguchi M, Ryuji Y et al: Changes in peripheral vasculature of various organs in patients with sarcoidosis. -possible role of microangiopathy. *Heart Vessels* **2** : 129–139, 1986.
- 64) Takemura T, Shishiba T, Akiyama O et al: Vascular involvement in cutaneous sarcoidosis. *Pathol Int* **47** : 84–89, 1997.
- 65) Takemura T, Hiraga Y, Oomichi M et al: Ultrastructural features of alveolitis in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* **152** : 360–366, 1995.
- 66) Hamanaka T, Takei A, Takemura T et al: Pathological study of cases with secondary open-angle glaucoma due to sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* **134** : 17–28, 2002.
- 67) Okabe T, Takaku F: A macrophage factor that stimulates the proliferation of vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **134** : 344–350, 1986.
- 68) Myers KC, Kaminski MJ, Calhoun WJ et al: Studies of bronchoalveolar lavage cells and fluids in pulmonary sarcoidosis: I. enhanced capacity of bronchoalveolar lavage cells from patients with pulmonary sarcoidosis to induce angiogenesis in vivo. *Am Rev Respir Dis* **140** : 1446–1449, 1989.
- 69) Tolnay E, Kuhnen C, Voss B et al: Expression and localization of vascular endothelial growth factor and its receptor *flt* in pulmonary sarcoidosis. *Virchows Arch* **432** : 61–65, 1998.
- 70) 武村民子: サルコイドーシス肺の肉芽腫ならびに非肉芽腫病変の特性と転帰に関する病理学的研究. *日サ会誌* **26** : 3–12, 2006.

# Pathological diversity of pulmonary sarcoidosis

Tamiko Takemura, MD, PhD

Department of Pathology, Honorary Consultant Pathologist  
Japanese Red Cross Medical Center

## Summary

Sarcoidosis is a systemic disease of non-caseating epithelioid cell granulomas.

The most feasible pathogenesis for sarcoidosis is now considered to be a hyper-immune response to the endogenous microorganism of *Propionibacterium acnes*. Variable granulomatous diseases in the lung must be differentiated from sarcoidosis.

In sarcoidosis, the granulomas are frequently located in the broncho-vascular bundle, interlobular septa, and pleura with frequent vascular involvement as granulomatous vasculitis. Most granulomas may disappear, but some develop fibrosis along the broncho-vascular bundle and interlobular septa. In the chronic fibrotic stage, the upper lobes become contracted with cystic change and honeycombing.

Microangiopathy is defined as endothelial injury and the multilamination of the basement membrane of microvessels and has been observed using electron microscopy in heart, lung, eye, and skin specimens. The pathogenetic relevance between granuloma and microangiopathy remains to be resolved.

Key words : sarcoidosis, epithelioid cell granuloma, lung, granulomatous vasculitis, fibrosis, microangiopathy

# 医療機関における ICT システム導入とその活用

伊藤雅史<sup>1</sup>, 島山紀彦<sup>2</sup>, 小谷野匡章<sup>3</sup>

社会医療法人慈生会等潤病院 理事長・院長<sup>1</sup>, JSIC 事業所所長<sup>2</sup>, 放射線科科長<sup>3</sup>

**要旨:** 医療機関における医療 ICT 導入とその活用について、当院における経験をもとに概説した。医療 ICT システムの導入は、医療機関がもつ経営理念・経営方針を実現するものでなければならない。当法人においては、急性期医療から在宅医療、施設・在宅介護、健康増進までをシームレスに提供する垂直統合医療事業体を目指し、法人内事業所間、他医療機関との地域連携、そして患者との情報共有を推進した。電子カルテや医用画像管理システム (PACS) の機能を高め、システムデータの二次利用により医療の質向上と効率化を図るとともに、セキュリティを強化しつつ利便性の向上を図り、すべての端末でインターネットの利用を可能とした。これらを可能とした外部データセンターの活用とサーバ環境の仮想化についても言及した。

**Key words:** 医療 ICT システム, 電子カルテ, 地域医療連携ネットワーク, データセンター, 仮想化

## I. はじめに

医療 ICT システムの導入は、医療機関がもつ経営理念・経営方針を実現するものでなければならない。本会の法人理念「地域とともに生きる慈しみのトータルヘルスケア」は、急性期医療からリハビリテーション、在宅医療、施設・在宅介護、健康増進までをシームレスに提供する垂直統合医療事業体を目指したものである。この垂直統合を実現するうえで、医療 ICT システムは不可欠であり<sup>1)</sup>、さらには他組織・他施設との医療情報連携も今後は必須となると考えている。

医療 ICT システム導入目的は、一般的には重複受診・検査の防止などによる医療費削減とされるが、投資コストに見合うものではない。厚生労働省は「国民の健康寿命が延伸する社会に向けた予防・健康管理に関する取組の推進」<sup>2)</sup>において、2025年までに医療費を約5兆円節約すると試算したが、ICT活用による効果は約1,000億円としている。

一方、保険医療福祉情報システム工業会の2016年調査によると、電子カルテの導入率は全病院で30.2%にとどまり、対前年伸張率も108.6%と毎年低下傾向にある。病院規模別で見ると400床以上では72.9%であるのに対し、200床未満では20.1%、開設者別で

は民間(医療法人)20.0%の結果であった<sup>3)</sup>。本邦では中小民間病院が主体であり、現在の診療報酬下では、ICT投資負担は経営基盤を揺るがすほど大きくなっていることは厳然たる事実である。

等潤病院は164床の中小民間病院であるが、先の法人理念に基づく医療 ICT 導入を2011年より検討・構築し2012年より稼働させ、運用開始より5年が経過した。検討当時から現在までの取り組みと結果、今後の展望について報告する。病院により導入目的が異なることはすでに述べたが、他施設の参考となれば幸いである。

## II. 当院における医療 ICT 導入の基本方針

2011年当時、当院では病院情報システム(hospital information system: HIS)として、オーダーリングシステムと医事会計・レセプト電算システム、医用画像管理システム(picture archive communication system: PACS)、診療所では医事会計システムを診療業務システムとして、導入・運用していた。しかし、導入後6年程度が経過し、システム環境の老朽・陳腐化による単純な応答性能の低下はもとより、ハードウェアやソフトウェアの経時的要因による品質低下への対応が喫緊の課題となっていた。

一方、東京都の中小民間一般病院の経営状況は厳しく、その生き残り戦略として垂直統合医療事業体を法

連絡先: 伊藤 雅史 m-ito@jiseikai-phcc.jp

表 1. 医療 ICT システム導入検討における目標と方針

1. ICT システムが安定稼働することができるサーバ室の確保
2. ハードウェア資源の有効活用
3. 診療録の電子化（電子カルテの導入）
4. 患者 ID の一元化を図る
5. 法人内施設（病院，診療所，訪問診療，介護事業所）における患者情報の共有の実現
6. すべての診療端末で検査結果を閲覧可能とする（放射線，生理検査）
7. 地域連携システム（病病連携，病診連携）の構築
8. ベッドサイド情報端末による患者との情報連携・情報共有
9. システムデータの二次利活用
10. 各種情報システムのユーザー ID の一元化を図る
11. すべての業務端末でインターネットが利用可能な環境の構築

人理念・方針として掲げた。その目的達成のためには電子的に統合されたネットワークの構築は不可欠であり<sup>1)</sup>、経営統合され経済的利害が一致する 1 医療事業体が作成する電子診療記録（electronic medical record：EMR）を確立することで、医療サービス拡大とブランド強化を目指した<sup>4)</sup>。

以上の背景をもとに、診療業務システムのハードウェアならびにソフトウェアの更新を目的として、法人全体の業務システムの稼働環境を全面的に見直すために立案した具体的方針を表 1 に示した。以後、これらの方針実現に向けて行った具体的な検討と施策について、それぞれ各項にて述べることにする。

### Ⅲ. ICT システムが安定稼働することができるサーバ室の確保

システム環境を全面的に見直すためには、導入するシステムサーバ群を安定的に稼働させる設備と設置可能なサーバ室の確保が必須である。しかし、自院の敷地内におけるサーバ室のスペース確保は、建蔽率や容積率などの建築基準法上の制約の問題で、現実的には困難をきわめた。さらに導入検討を行っていた時期（2011 年）は東日本大震災が発生し、その経験を踏まえ災害対策の検討も必要であった。

一方、厚生労働省は電子化された診療録の外部保存について、2002（平成 14）年以降一定の要件を満たすことを条件に容認し<sup>5)</sup>、技術革新とともに法的要件が順次改正されて使用環境が整ったこともあり、上記問題点を解決する対策として、データセンターのラックスペースハウジングによるサーバ稼働環境の実現という答えにたどり着いた。

データセンターは、各種のコンピュータやデータ通信などの装置を設置・運用することに特化した施設の総称で、とくにインターネット用のサーバや通信設備・IP 電話などの設置に特化したものはインターネットデータセンター（internet data center：iDC）と呼ばれる。

その特長は、建物自体が地震に強い耐震・免震・制震構造を有し、停電対策として電源回路が多重化されて大容量蓄電池や自家発電装置などを有し、火災対策としてガス消火設備、熱制御に適した空調を備え、大量の通信回線の引き込みが可能であることなどがあげられる。

ハウジング（類義語：コロケーション）とはデータセンター運営事業者によるサービス提供形態の一種で、データセンターの施設設備のうち設置場所にかかわる環境を顧客へ貸し出し、顧客は借用した環境に自社調達ハードウェアを納入して運用する。このため、サーバハードウェアの管理・所有権は顧客側に属する。業務システムを稼働・運用するうえで必要な資源のうち、データセンターの活用によって補える要素については図 1 に示した。

しかし、データセンターにサーバを設置するにあたっては、サーバマシン室が遠隔地となることと、ラックスペースが有限であるという二つの課題が存在した。自院内のサーバ室に機器を設置し業務システムを構築した場合、拠点内業務 LAN（local area network）のみの通信となるが、データセンターを利用してシステムを構築するためには、広帯域（高速）で高品質の回線による拠点間業務 LAN 確立が必要であった。

当法人では広域イーサネットによる専用線サービス（SLA による帯域保証：95% 以上）を利用することにより解決を図ることとし、法人の基幹施設である病院施設とデータセンターとの接続については、メインを 1Gb の帯域回線を利用し、バックアップ回線として他業者による 100Mb を引き込み、広域回線通信キャリア自体を二重化する構成とした（図 2）。

遠隔地へサーバ設備を設置してのシステム導入に関して、通信帯域品質や応答速度の実証実績が少ないこともあり、検討当時はシステムベンダーの各社とも難色を示したが、現在まで致命的なトラブルもなく 5 年以上の稼働期間を迎えられたことを踏まえると、診療業務に耐えうる回線品質であったと判断できる。

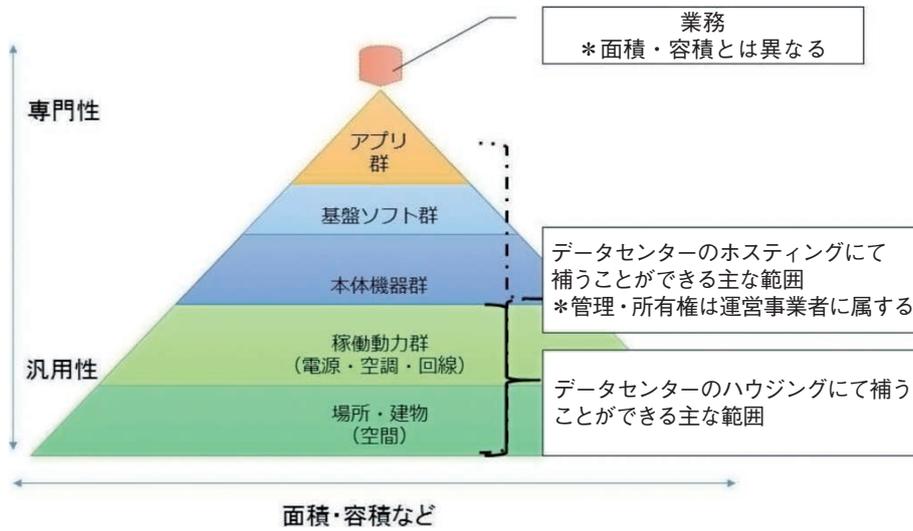


図 1. 医療 ICT システム構築に必要な資源

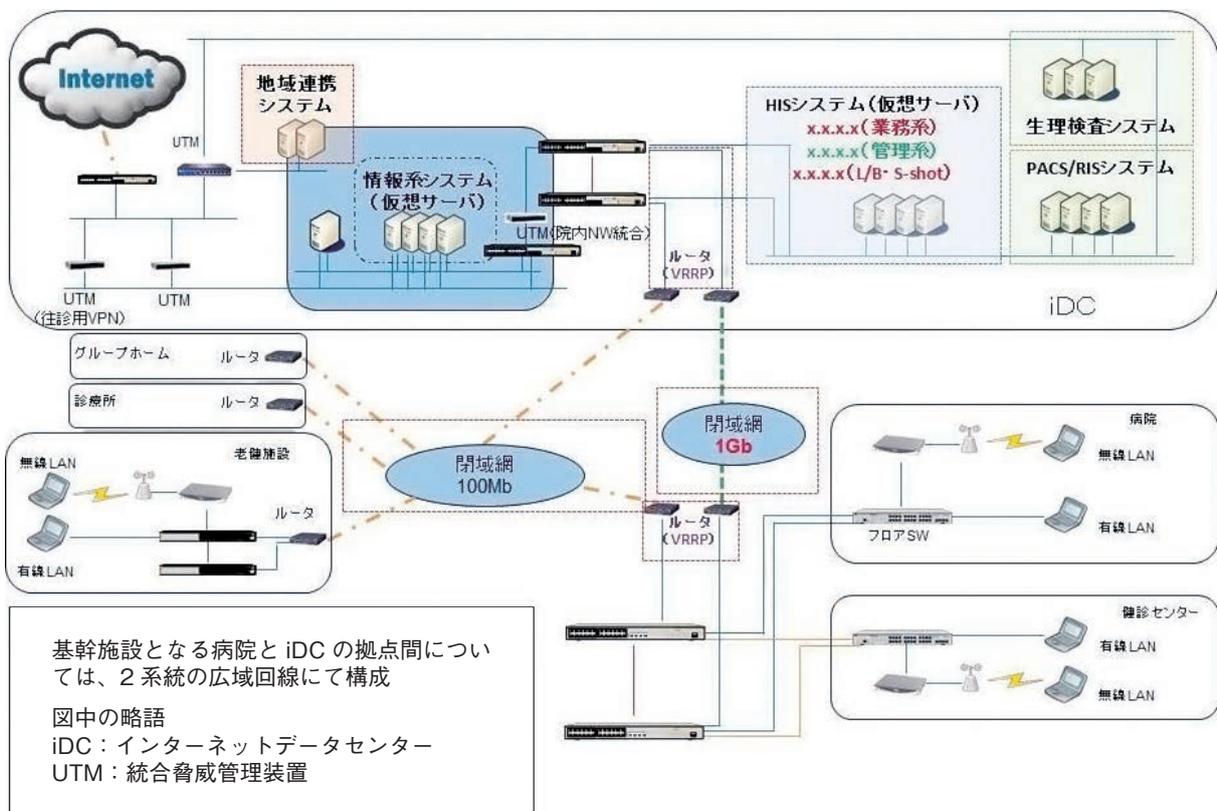


図 2. 当法人ネットワーク全体構成

#### IV. ハードウェア資源の有効活用

次いで、第二の課題である限られたラックスペース（設置環境・空間）をいかに活用して必要なシステムサーバ群を構成するかを検討した。通常、一つの業務システムを構築するには、それぞれの機能別に複数のサーバ（アプリケーション、データベース、システム間インターフェースなど）が必要となり、それぞれ複数台のサーバマシンが必要である。この課題に対する対策が仮想化基盤によるサーバ環境の仮想化であっ

た<sup>6)</sup>。

仮想化基盤により通常、サーバマシンを構成する基盤部品である CPU（中央演算処理装置：central processing unit）やメモリ（主記憶装置）、HDD（外部記憶装置：hard disk）、ネットワークアダプタ（LAN アダプタ）などのハードウェア機能を、複数のサーバで共有することが可能となる（図 3）。仮想化基盤の採用により、電子カルテシステムのほか、検討当時で約 35 種類の部門システムのサーバ機能を、4 台の物理サーバで担うことが可能となった。

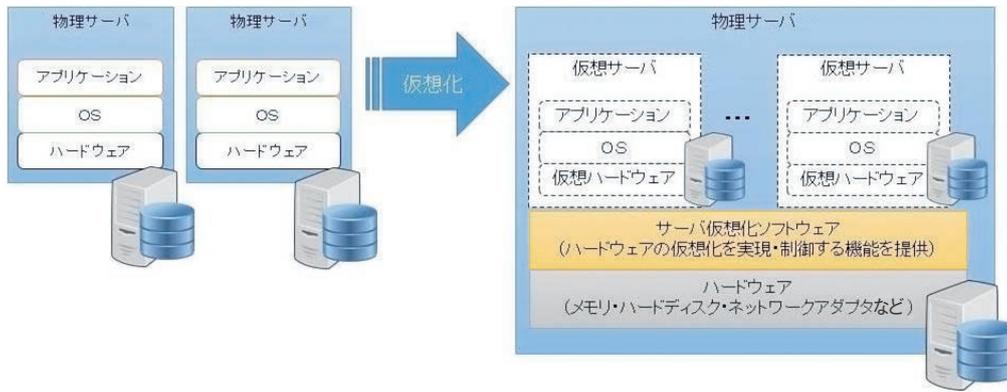


図3. 仮想化基盤によるサーバ構築のイメージ

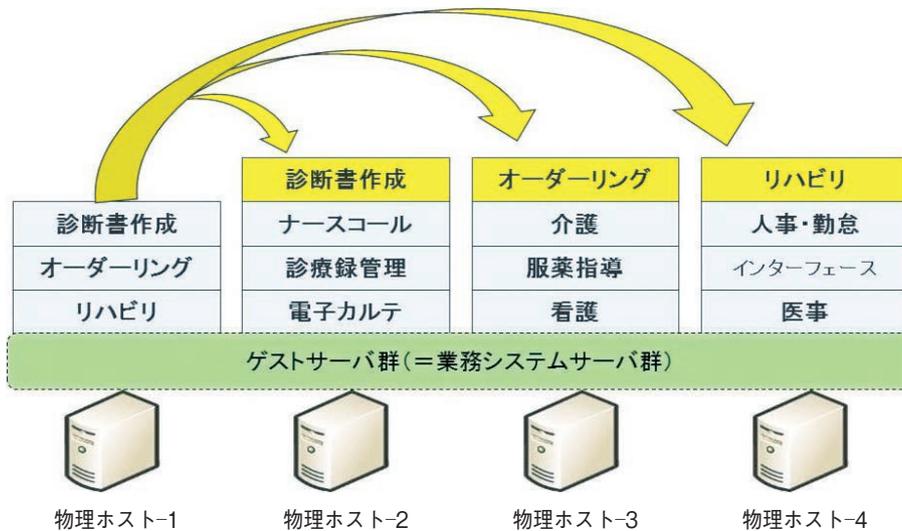


図4. 仮想化基盤による業務サーバの運用例  
物理ホスト間で業務サーバの移行・再配分が可能.

そのほかの効率改善としては、物理サーバの停止を伴うメンテナンスを行う際、通常であれば、サーバマシン上で稼働する業務システムの停止も伴う。しかし、仮想化基盤上で稼働する業務サーバについては、ほかの物理サーバへ制御を移行・移管することが可能であり、仮想化基盤を活用することによって、物理サーバへのメンテナンス作業における保守運用の柔軟性が向上した。(図4)

## V. 診療録の電子化（電子カルテの導入）

診療業務の軸となる診療録については、電子カルテシステムの導入を前提として検討をすすめた。上述のとおり、すでにオーダーリングシステムを運用していたため、患者データの後方互換性があるメーカーの上位製品をまず検討した。その一方、他社製品も並行して検討を行っており、結論としては他社のパッケージ製品を採用している。これは基本方針として掲げた「法人内施設（病院、診療所、訪問診療、介護事業所）

における患者情報の共有の実現」ならびに「システムデータの二次利活用」を実現するための観点によるものであるが、詳しくはそれぞれの項目にて後述する。

業務システムを他社製品に乗り換える際の課題は、患者データの担保はもとより、業務への影響を低減しながら、いかに円滑かつ効率的にシステム移行を実現するかにある。従前使用していた診療録自体は紙カルテとして残すこととしたうえで、当院が採用した対策は、①直近1年間分の検体検査データの移行、②前回処方転記、③直近オーダーの転記、④予約情報の転記、⑤入院情報の転記の5項目である。

検査データはデータ交換規約が確立されており、おおむね容易に移行が可能であったが、その他に関してはほとんどをマニュアル作業にて行ったため、あえて「転記」と表現した。この作業は医師をはじめ多職種協力により実現できたといっても過言ではない。また、使用していたオーダーリングシステムのクライアント端末は、一部を仮想端末へ仮想変換移行（physical to virtual : P2V）を行い<sup>7)</sup>、システム更新当初に

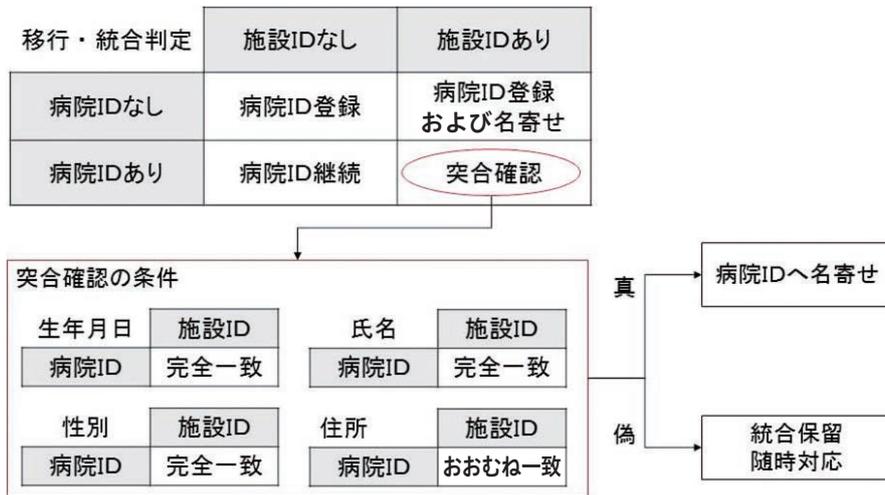


図5. 患者 ID 移行・統合の条件

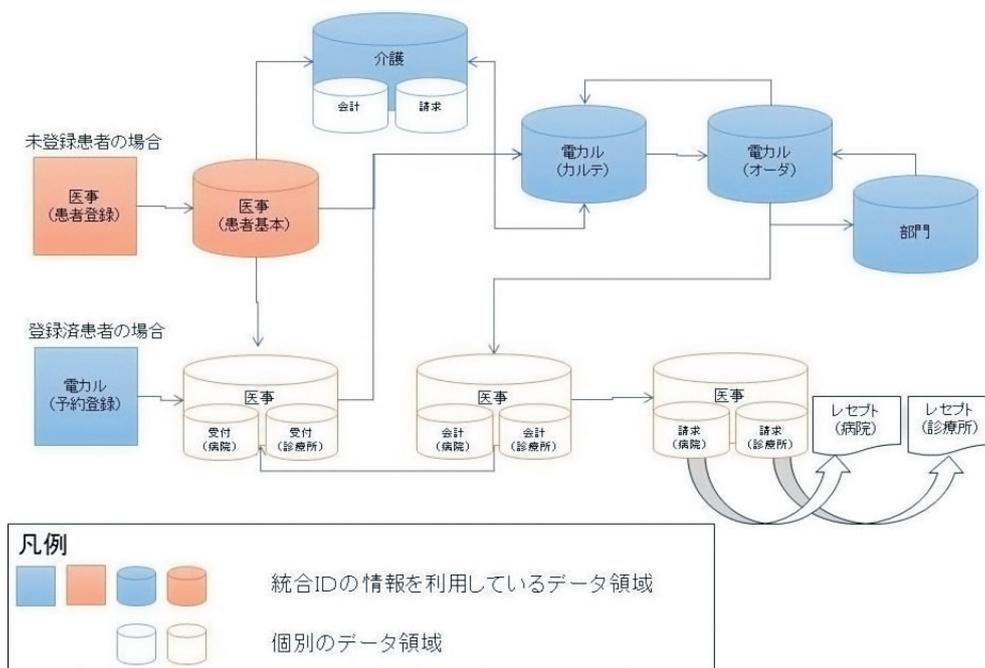


図6. 患者 ID 統合の実現

は過去情報の参照用として業務端末内に併存させることとし、現行保障性を一定の水準で保つこととした。

電子カルテシステムを他社製品に全面的に更新して5年が経過した。更新当初は操作性の違いや機能互換がなかったことから混乱や不満もあったが、操作への慣れや運用により解決できるものであったため、大きな問題ではなかったととらえている。

## VI. 患者 ID の一元化を図る

システム間の情報を共有するには、相互のシステムで共通理解される一意の識別情報が必要であり、一般的には ID 番号などが定義される。しかし、当時は同一法人でありながらそれぞれの施設で独自に業務シス

テムを運用しており、1人の患者・利用者に対して複数の ID が存在していたため、ID 発番の体系化と既存 ID の統合（名寄せ）が課題であった。

この課題の解決に向けて、まず、法人の基幹施設である病院の ID 情報を起点とし“すべての患者・利用者 ID は、病院のレセコンにて発番する”というルールを定めた。次いで、患者を①病院 ID のみ、②関連施設 ID のみ、③病院 ID・関連施設 ID 両者を有する 3 パターンに分類して対応策を検討した。

このうち、関連施設 ID のみの利用者については、病院 ID を新規に発番・患者登録し、部門システム更新導入時に既存 ID の情報について、新規に作成した病院 ID の情報に対して名寄せを行い運用することとしたため比較的容易であった。

病院 ID・関連施設 ID 両者を有するパターンに対しては、それぞれに情報が存在し、一意の識別情報がないため、病院 ID 側の情報との整合性をどのように担保するかが課題であった。当院では生年月日・氏名・性別が完全一致し、かつ、住所がおおむね一致するという条件にて突合確認を行った。なお、住所のおおむね一致については、地番、建物名・部屋番号などの記載が不順につき条件からは除外とした。

上記の条件に合致しないものは、稼働前の一括統合を行わず運用開始後に随時対応することとしたが(図 5)、実際に保留となったものは突合確認対象約 7,700 件に対して 500 件程度であった。患者 ID 統合に関するシステム連携概要は図 6 に示した。

## Ⅶ. 法人内施設(病院, 診療所, 訪問診療, 介護事業所)における患者情報の共有の実現

検討当時、法人内各事業所においてはメーカーが異なる独自の業務システムを、それぞれの部門や施設において単独運用していた。製品仕様の異なる業務システムの情報をシームレスに共有可能とするために、メーカーならびにベンダー各社と協議と検討を重ねたが、最終的には“医療業務システム(電子カルテ・医事会計)と介護部門システムの統一化”が必要という結論となり、メーカーならびにベンダーを乗り換える判断にいたった。

これらの施策によって法人内における患者 ID の統合と一元化が図れ、現在では、医療業務システム(電子カルテ・医事会計)と介護部門システムをその都度切り替えることなく、シームレスな情報連携と情報共有が可能となった(図 7~9)。

## Ⅷ. すべての診療業務端末で検査結果を閲覧可能とする(放射線・生理検査)

すでに導入していた医用画像管理システム(PACS)の管理対象とした検査画像は、病院施設の放射線検査画像のみであったため、システムの構成規模としては比較的小規模なものであった。また、画像を閲覧できる端末も個別参照設定が適用された限られた端末のみであったため、汎用性や見読性という点において、満足のできる構成ではなかった。

そこで、システム導入と更新にあたり、放射線検査だけにとどまらず、超音波や心電図などの生理検査のモダリティについても PACS に接続して管理し、端末に依存せず診療画像を参照できる環境の構築を目指すこととした。

一般的に、モダリティのベンダーが異なる場合、PACS に接続すること自体は可能であっても、画像の

呼び出し操作がモダリティ管理システムごとに存在し、統一された操作画面(user interface: UI)がなく、業務オペレーションの標準化が図れないことや、ベンダーを超えたシステム間の時系列による横断的な管理機能がないことが課題であった。

そこで、端末設定の環境依存度を低減することを狙いとして、Web アプリケーション方式の検査画像統合管理システムを導入することを決め、検査画像に関しては管理システム上で一元的に管理し、そこを基点(検査画像統合ポータル)として各種モダリティのビューアアプリケーションを呼び出すという統一的な UI 構成の構築を検討した。

通常、取り扱うシステムが異なる場合、導入ベンダーが同一であっても業務システムを多重起動しなければならない、さらに業務端末がそれぞれに独立して多重操作も求められる場合がある。そのような業務オペレーション上の煩雑さを低減するために、電子カルテシステム側から患者 ID を起動パラメータとして検査画像統合管理システム側に引き渡すことで、対象患者の画像時系列画面を呼び出すカスタマイズを加えた(図 10)。

これにより、当該検査の画像を呼び出す操作に関しては標準化が図れたため、新任医師や臨時の代診医などでも、システム間の業務オペレーションに苦慮することなく、円滑に診療を行える環境を提供できている。また、院内で運用する診療業務端末であれば、どの端末であっても検査画像を呼び出すことが可能となったため、汎用性と見読性のみならず、操作指導などの業務負荷も改善した<sup>8,9)</sup>。

なお、本項のテーマである“すべての診療業務端末”は環境の標準化という観点から病院だけではなく、診療所や老健施設などの介護事業所においても PACS への接続を適用しているため、診療所で撮影した X 線像も PACS により参照可能であり、老健施設の業務端末においても病院で行った画像検査の結果をリアルタイムで参照することも可能となっている。

PACS に接続している各種システムの構成は段階的に規模の拡張を重ね、現在では DSA や心臓カテーテル検査、内視鏡・超音波検査、手術画像などを、静止画だけではなく動画についても検査画像統合管理システムを介して閲覧することを可能とした。場所を選ばずに動画像を閲覧することが可能となったことは、患者への説明においても有効に活用できている<sup>10)</sup>。

## Ⅸ. 地域医療連携システムの構築

当法人の立地や周辺環境における地域特性から地域

## ■ 介護施設の支援経過記録を電子カルテに適用

・電子カルテと介護システムの記事連携

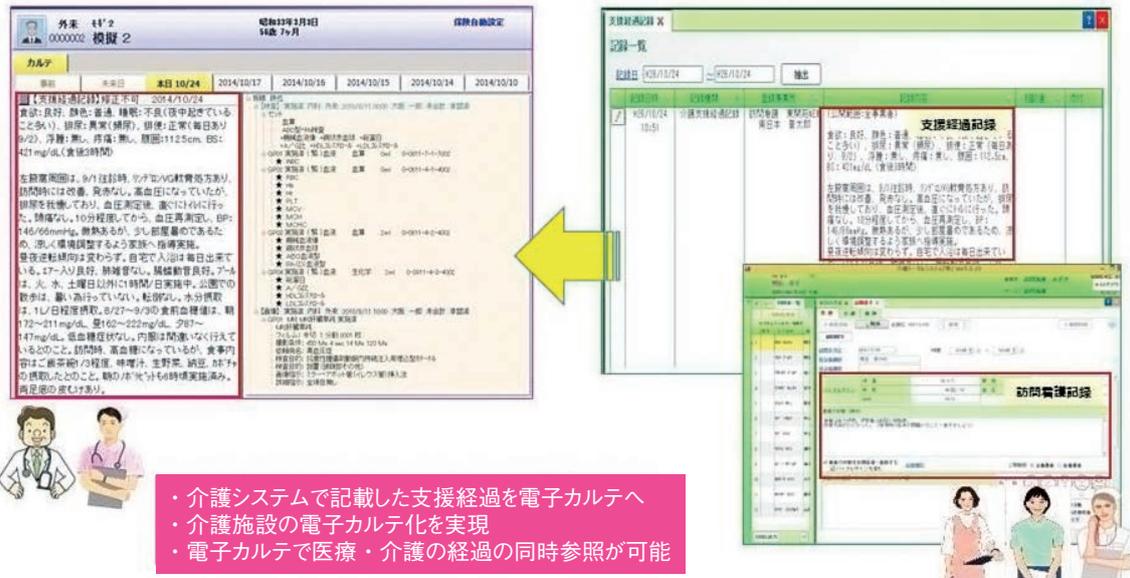


図 7. 患者 ID の統合による医療（介護の法人内情報共有 [1]）

## ■ 介護施設の各書類が電子カルテで閲覧可能

・電子カルテで介護文書を参照

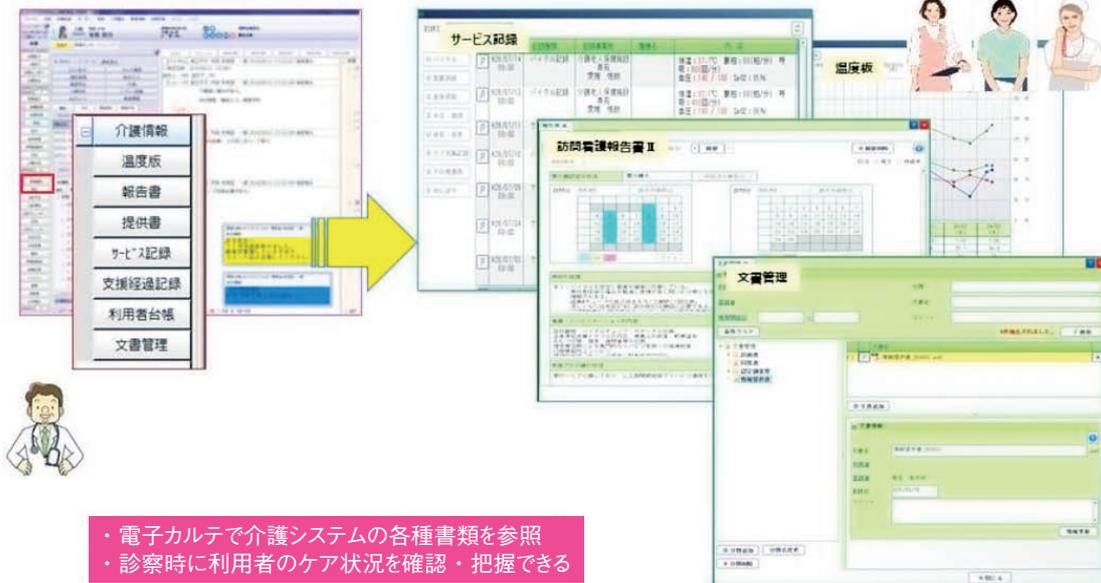


図 8. 患者 ID の統合による医療（介護の法人内情報共有 [2]）

医療の中核を担うという社会使命を果たすため、従前より医療設備への投資を積極的に行い 320 列 CT や 3T-MRI などを導入していた。それらの設備をより有効に活用するため医療情報システムを導入・整備し、地域医療に展開・発展させるために、地域医療連携ネットワークの構築を計画した。

まず、自院の電子カルテの情報と自動連動が可能なサービスを軸に構成を検討した。これは、電子カルテ情報を最大限に活用し、診療情報転記の手間の省力化と情報の取り違いの防止を狙いとしたためである。そ

れぞれの医療機関で患者情報の管理がされているうえに、連携ネットワーク用の患者情報の管理が必要となってしまうことは、二重管理が必要ということの意味しており、当院では自施設の患者 ID による情報の呼び出し（名寄せ）が可能なデータリンク型サービス（ID-LINK<sup>®</sup>）を採用した。

本連携システムでは情報公開施設は認証ゲートウェイサーバの導入が必要であるが、参照施設ではインターネット環境があればそのほかの費用負担なく参加可能であり、自院の ID による情報の呼び出しが可能で

## ■ 診療指示・看護指示と介護施設が連携

・電子カルテに登録された入院履歴（食事）、処方、検査結果、文書、カルテ記事の参照

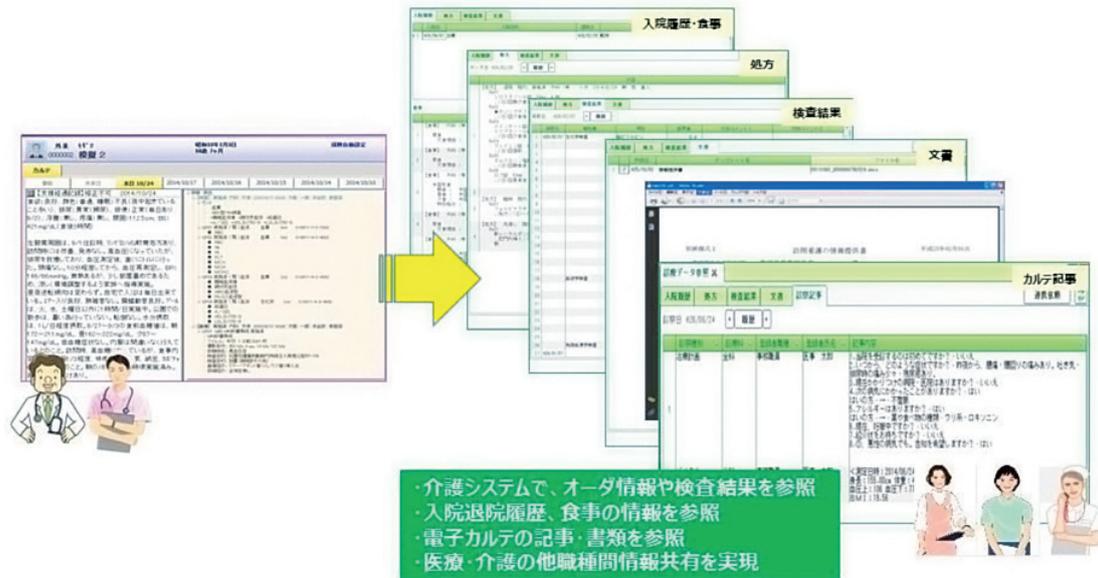


図9. 患者IDの統合による医療（介護の法人内情報共有 [3]）

## ■ 院内の検査画像・レポートを一元表示

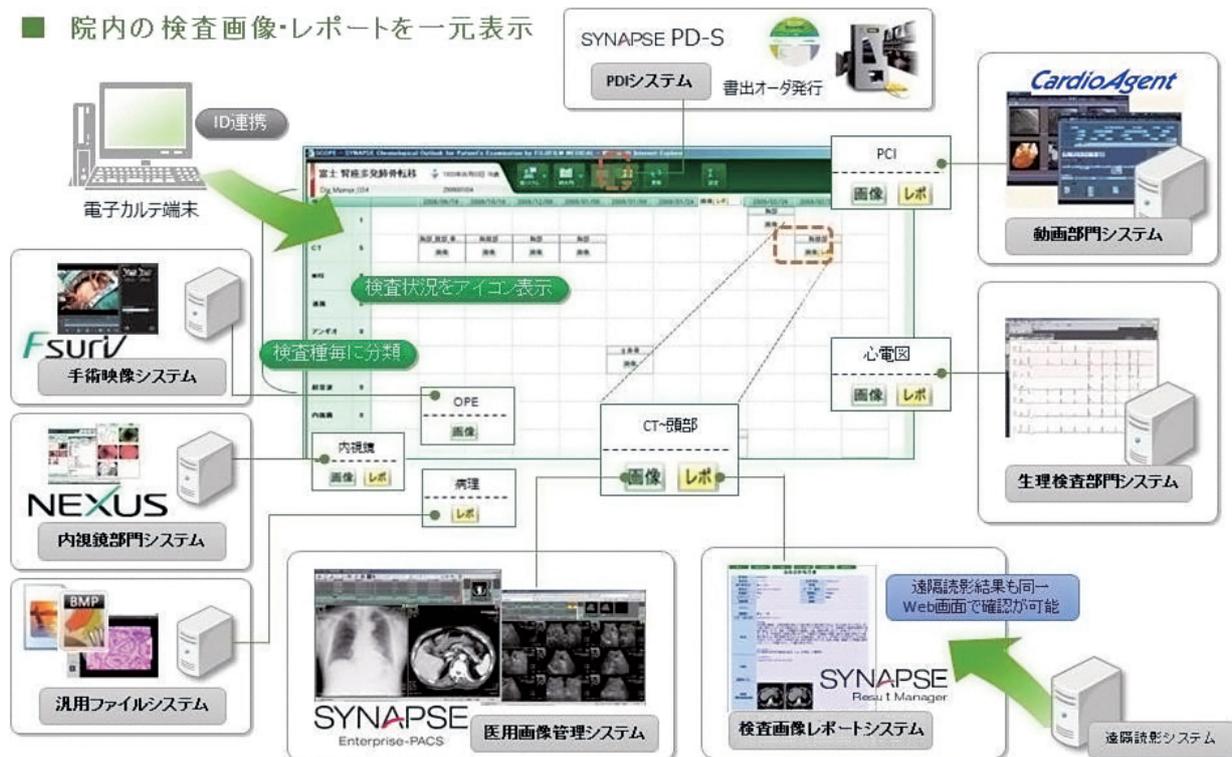


図10. 検査画像統合ポータルによる運用

あることや、インターネット回線の提供形態（モバイルインターネットなど）が多様であるなどの利点がある。現在、投薬や検査結果、画像（放射線、生理、内視鏡）およびその読影報告書を公開し、登録連携施設は約40施設である。また、本システムを発展させることにより、これまで汎用・普及が困難であったPHR（personal health record）への活用も期待され

る。

他方、主要な病院間情報連携システムであるID-LINK<sup>®</sup>とHuman-Bridge<sup>®</sup>間の連携はこれまで困難であり、本邦においては医療情報連携システムの普及がすすまなかったが、2015年に東京都医師会主導により当院と日本医科大学間で接続実験を行い、連携可能であることが実証された<sup>11)</sup>。相互接続が可能とな



図 11. ベッドサイド情報端末の活用

った。この成果をもとに「東京総合医療ネットワーク」が立ち上げられ、地域医療連携、とくに病院-病院間の連携が2018年4月より開始されることとなった<sup>12)</sup>。将来的にはマイナンバー制度、医療等分野における番号制度の確立により医療情報連携がさらに前進することが期待される<sup>13)</sup>。

## X. ベッドサイド情報端末による患者との情報連携・情報共有

よりよい医療の提供と医療の質を高めるためには、患者や家族との情報連携や情報共有は必須で、患者との信頼関係を築くためには医療側が提供する医療サービスの“見える化”をすることによってはじめて実現可能となる。これは患者自身の診療情報イニシアチブは患者に存在するという方針でもあるが、その実現に向けた取り組みの一環として、当院ではベッドサイド情報端末（以下、ベッドサイドシステム）[図 11]を導入した。

ベッドサイドシステムではタッチパネル入力式の端末を用いており、ベッドアメニティとしてテレビやインターネットの利用のほか、患者満足度調査のためのアンケートや入院ガイダンス、各種検査の説明動画などを配信している。また、電子カルテと情報連動を行い、バイタル経過のほか、検査結果や処方薬の情報なども確認することを可能としている。

この情報連携・参照にあたっては、入院時に発行している患者ごとの固有 IC カードと認証用パスワードを用いて個人認証する仕組みを取り入れているほか、ベッドサイドシステムの利用者端末上には情報が残らない仕組みを取り入れているため、一定のセキュリティも確保している。患者自身あるいは家族が、患者の診療経過が常に確認できることは、回診などにおいて、患者側から病状や経過についての質疑があるなど、患者自身の意識や理解の向上に寄与していると考えている。本来、床頭台は患者が利用するベッドアメニティであるが、ベッドサイドシステムにより点滴などの実施における三点認証なども可能であり、医療安全の質の向上にも寄与するものと考えている。なお、現時点では、タブレット端末を用いた、より利便性の高いシステムへの変更を予定している。

## XI. システムデータの二次利活用

業務システムの導入により一律の定義や規則に基づいた機械的な確認や計算の手間は簡略化されるが、本来の業務が消失することはなく、その媒体や手順が変わるのみである。直接的な効果は業務の標準化・平準化であり、これが一般的な業務 IT システムの一次利用の効果に相当する。これら一次利用によって産出・蓄積された業務データを用いて臨床データの解析や経

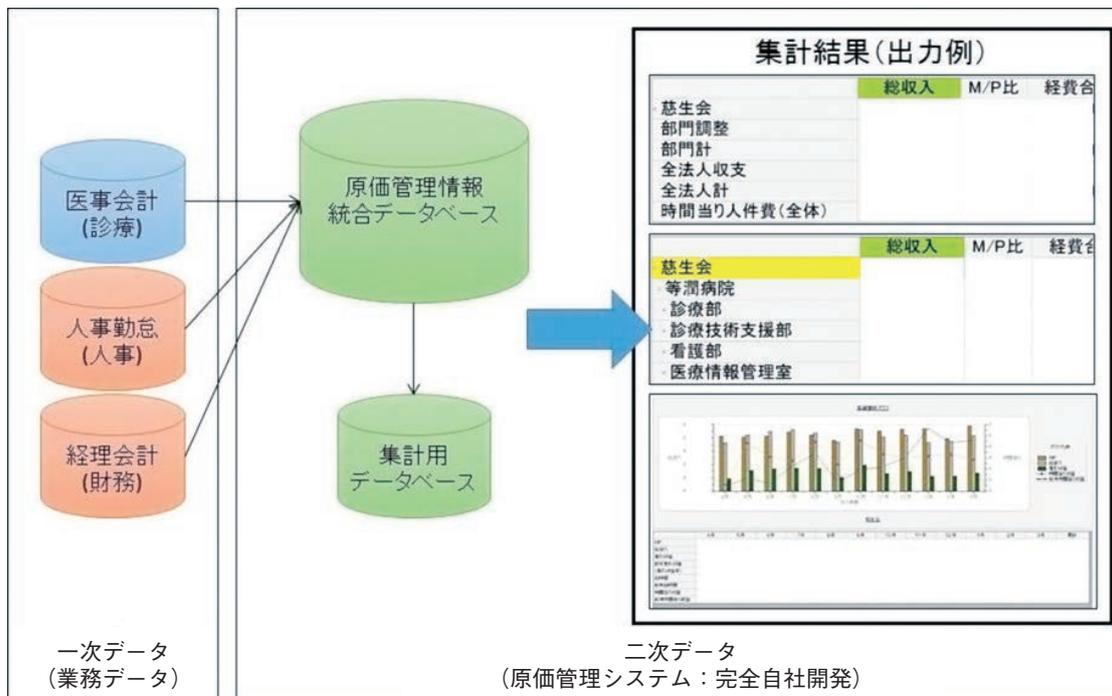


図 12. 業務データの二次利活用の例

営判断のための統計・分析を行うことが一般的な二次活用である。

当法人における二次活用の一例を提示する。当法人では管理会計フレームワークを取り入れて独自の原価管理を行っており<sup>14)</sup>、当初は表計算ソフトなどを用いて、部門ごとの担当者により統計分析の業務を行っていた。しかし、人手が介入することにより品質に偏りが生じ精度が一定化されていなかったため、それぞれの業務システムで蓄積された業務データを利活用して生成する成果物をより効率的に精度の高いものへと発展させるため、業務データの二次活用的手段を検討することにした。

法人組織における業務システムを大別すると、営業管理（診療，医事）と本部管理（人事労務，財務）に分けられる。これらの業務システムは、それぞれメーカーもベンダーも異なる商用パッケージシステムを利用していたため、直接の相互関係はなかった。そのため、業務データの横断的な統計と分析にあたっては、それらの業務システムに蓄積されたデータを外部データとして抽出し、統合データベースに取り込んだうえで、一括して集計・分析、結果の出力を行う DWH (data warehouse) システム<sup>15)</sup>を法人原価管理システムとして位置づけ、自社開発により独自に設計・製造し現在、運用しており、月例の戦略会議などにおいては、各部門からの業績報告のツールとしても活用している（図 12）。

## XII. 各種情報システムのユーザー ID の一元化を図る

業務システムが追加されるたびに、そのシステムの利用認証のためユーザー ID の登録と管理が必要である。これは業務システムにおいては必ず存在する問題であり、これを技術的に補助・補完する建付けとして統合認証 (single sign-on : SSO) の仕組みなどがある<sup>16)</sup>。当会でも以前は、ユーザー ID 発番ルールの規定が曖昧であり、業務システムごとにまったく異なる体系の ID が発番され、その管理が困難であった。

患者 ID の統合と発番ルールについては前項で述べたが、システムのユーザー ID の発番ルールの見直しも取り組むべき課題としてとらえ、人事管理システムから発番・登録する職員番号を ID 体系の基本仕様として発番ルールを規定し、ユーザー ID の統一を図った。

## XIII. すべての業務端末でインターネットが利用可能な環境の構築

一般的には、診療業務システム（診療系システム）の PC 端末と、情報検索や情報収集、外部との連絡を目的としたインターネット接続用（情報系システム）の PC 端末は、物理的に分かれて利用される。これは外部空間との接続・曝露が前提である情報系システムと診療系システムを完全に分離することが、情報セキュリティリスクへの対策の一般的な手法として確立されているからである。

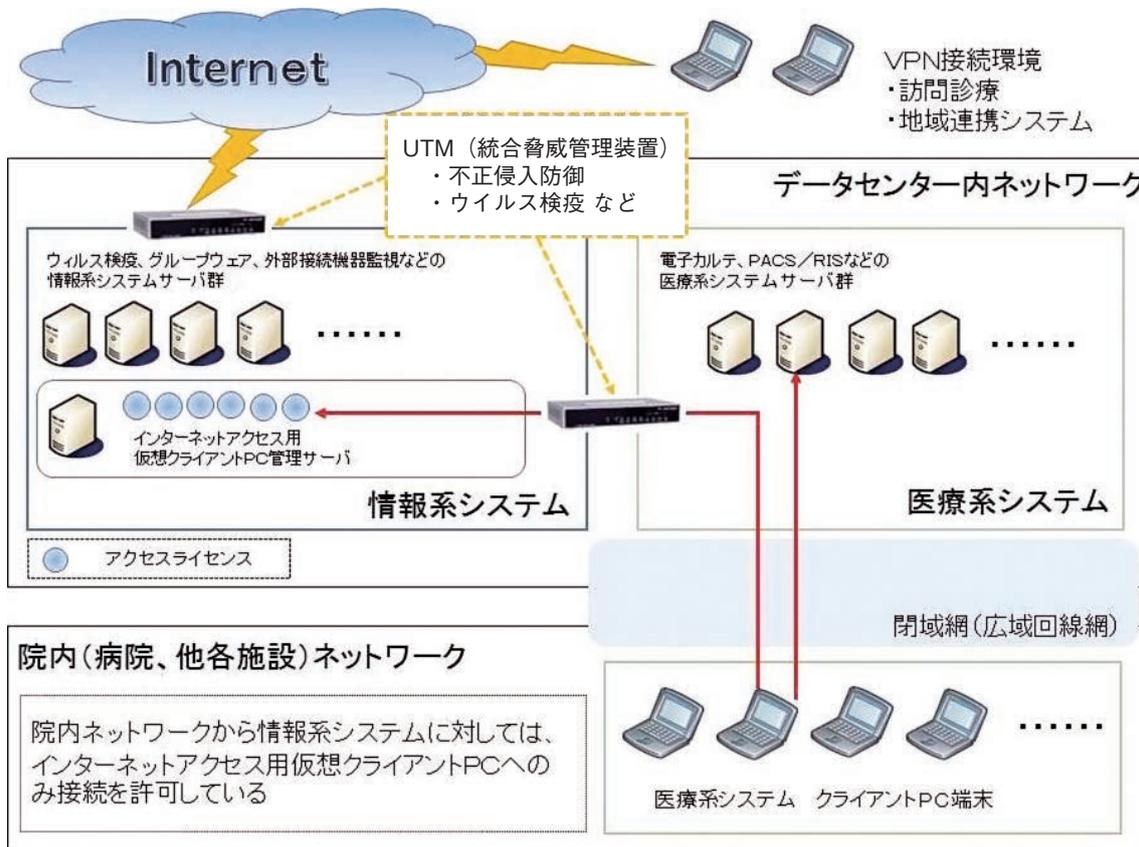


図 13. 医療系・情報系システムの同時利用に対するネットワーク構成

当院でも同様に、両者を物理的に分けた構成により運用していた。しかし、このような構成においては端末の種別が増える管理上の煩雑さはもとより、インターネット利用には専用の PC 端末まで移動しなければならず、業務効率の改善のために両者の利用環境の統合を模索していた。しかし、前述のとおり、情報セキュリティリスク対策との両立も必要であるため、構想の具体化は困難をきわめた。

この課題解決のために当院が採用した手法は、統合脅威管理 (unified threat management : UTM) 装置<sup>17)</sup>と仮想クライアント PC の活用によるネットワーク統合であった。統合脅威管理装置は不正侵入防御、ウイルス検疫、通信パケットの制御や監視などの複数の異なるセキュリティ機能を包括的に提供可能なセキュリティ装置である。ネットワークの接続点に介在することで、外部ネットワークを介する脅威に対する必要な対策について、比較的容易に環境構築することが可能となる。

具体的な構成の設計方針としては、①インターネット環境の利用端末は仮想クライアントの PC 環境とし、②診療業務端末から仮想クライアント PC へ接続を設定し、③それぞれのネットワークの接続点に UTM 装置を介在させ、通信方向やデータを制御し、④業務 LAN からインターネット環境への通信はごく一部の

み許可することとした (図 13)。

この設計方針と施策によりネットワークの論理統合による運用が実現し、一つの業務端末上で、セキュリティリスクへの対策を保ちながら、診療系・情報系システムのインターネット利用環境の併存が可能となった。診療系端末上でインターネットからの情報を閲覧することは可能であるが、情報自体は端末上には保持しないため、万一、ウイルスなどの脅威に曝されたとしても、診療端末上のデータへの影響はきわめて軽微である。

#### XV. おわりに

本稿では 2011 年当時、医療 ICT の更新にあたり策定した方針を提示し、それをいかに実現したかを中心に概説した。その後も新たなシステムが開発されているが、基本的構想はかえていない。冒頭にも述べたが、医療 ICT システムの導入は医療機関の理念や求められる役割、そして実際の観点からは病床規模や設立母体、経営状況を勘案して実施すべきであるが、本稿で述べた視点は多くの医療機関にとっても参考になると思われる。

超高齢社会を迎えるにあたり、今後は高度医療の提供だけではなく、地域の中でシームレスな情報共有は

必須である。病院経営的にも1病院や法人で完結するのではなく、介護や福祉、保健を含めた包括的観点からさまざまな事業体を統合し一体となってサービス提供することが求められている。地域がITシステムを核にしてシームレスに連携可能なネットワークに広げることこそ、わが法人の経営理念・方針にはかならない。

## 文 献

- 1) Porter ME, Teisberg EO: Redefining Health Care: creating value-based competition on results, Harvard Business School Press, Boston, 2006.
- 2) 厚生労働省: 国民の健康寿命が延伸する社会に向けた予防・健康管理に係る取組の推進について. <<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000019326.html>>
- 3) 保険医療福祉情報システム工業会: 医療情報システム(オーダエントリ・電子カルテシステム)導入調査—2016年調査. <[https://www.jahis.jp/action/id=57?contents\\_type=23](https://www.jahis.jp/action/id=57?contents_type=23)>
- 4) Karen AW, Frances WL, John PG: Health Care Information Systems: A Practical Approach for Health Care Management, 4th Ed, Jossey-Bass, New York, 2017.
- 5) 厚生労働省: 医療分野の情報化の推進について. <[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/johoka/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/johoka/index.html)>
- 6) ASCII.jp: デジタル用語辞典の解説「仮想化」. <<https://kotobank.jp/word/%E4%BB%AE%E6%83%B3%E5%8C%96-13633>>
- 7) IT用語辞典 e-Words: 「P2V とは」. <<http://e-words.jp/w/P2V.html>>
- 8) 伊藤雅史, 畠山紀彦, 小谷野匡章: データセンターを活用したシステム間連携と医療画像統合管理の実現. ITvision 35: 30-31, 2017.
- 9) 伊藤雅史, 畠山紀彦, 小谷野匡章: SYNAPS5 導入と SYNAPS SOPE による画像統括管理—手術動画から各種画像診断・レポート, 汎用ファイルをすべての端末で閲覧可能. 新医療 8: 38-41, 2007.
- 10) PICK UP REPORT—手術映像を統合管理して院内での教育やカンファレンス, 患者説明に活用. IT-vision 36: 38-39, 2017.
- 11) 東京都医師会地域医療連携システム構築検討委員会 答申 2015年7月: 院-病院並びに病院-診療所を結ぶ医療ネットワークの構築について. <<https://www.tokyo.med.or.jp/wp-content/uploads/application/pdf/system-2015.pdf>>
- 12) 東京総合医療ネットワーク協議会: 東京総合医療ネットワーク <<http://tmha.net/tousou/>>
- 13) 厚生労働省: 医療等分野における番号制度について. <<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/jjkaigou/dai28/siryoul1.pdf>>
- 14) 廣本敏郎, 挽 文子(編): 日本の管理会計研究, 中央経済社, 東京, 2015.
- 15) 松村泰志, 岡田武夫, 桑田成規ほか: 診療データのデータウェアハウスの構築とその意義. 医療情報学 19: 297-306, 2000.
- 16) 大谷 誠, 江藤博文, 渡辺健次ほか: シングルサインオンに対応したネットワーク利用者認証システムの開発. 情報処理学会論文誌 50: 1-9, 2010.
- 17) IT用語辞典 e-word: UTM (Unified Threat Management) 統合脅威管理. <<http://e-words.jp/w/UTM.html>>

# Introduction of ICT system and its application to medical institutions

Masafumi Ito<sup>1</sup>, Norihiko Hatakeyama<sup>2</sup>, Masaaki Koyano<sup>3</sup>

Public Health Care Corporation Jiseikai Tojun Hospital  
Chairman and Director<sup>1</sup>, JSIC Office<sup>2</sup>, Department of Radiology<sup>3</sup>

## Summary

Introduction of ICT system and its application to medical institutions was reviewed on our experiences. Introduction of medical ICT system must realize the management philosophy and policy of its medical institution. To establish the integrated healthcare network (IHN) that seamlessly provides from acute care to home care and health promotion, we promoted the regional medical cooperation network and information sharing among our corporate offices, other medical institutions, and patients. We aimed to improve the quality of medical care and efficiency by making better use of electronic medical records (EMR), medical image management systems (PACS) and secondary use of system data. By improving convenience while strengthening security, usage of the Internet on all personal computer terminals became available. We also mentioned the use of external data centers and the virtualization of server environments, enabled the above.

Key words : medical ICT system, electronic medical record, regional medical cooperation network, data center, virtualization



# 低ガンマグロブリン血症，樹状細胞欠損を伴った肺胞蛋白症は新規原発性免疫不全症である

田中真理，岡野 翼，金兼弘和，森尾友宏

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野

要旨：肺胞蛋白症とは肺胞腔内にサーファクタントの貯留を認める難治性稀少疾患である。症例は8ヵ月女児。RSウイルス感染症に伴う急性呼吸不全のため人工呼吸管理を施行され、抜管後も酸素需要が持続した。血清中のKL-6，SP-Aが高値を示し、胸部CTでは両側に浸潤影を認めた。気管支肺胞洗浄液は米のとき汁様の外観を呈し、肺胞蛋白症に特徴的な所見であった。また、初診時より低ガンマグロブリン血症を認め、ヒト免疫担当細胞サブセット解析では、単球ならびに骨髄系樹状細胞減少を認め、なんらかの原発性免疫不全症を合併した肺胞蛋白症と考えられた。原発性免疫不全症に合併した肺胞蛋白症が造血細胞移植で治癒したとの報告もあり、自験例でも造血細胞移植を施行し、生着に伴い呼吸状態の改善を認めた。自験例と同様の疾患が複数例存在し、低ガンマグロブリン血症，樹状細胞欠損を伴う肺胞蛋白症は新規原発性免疫不全症と考えられ、造血細胞移植は根治的療法である。

**Key words**：肺胞蛋白症，原発性免疫不全症，造血細胞移植，気管支肺胞洗浄，肺胞マクロファージ

## I. はじめに

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis : PAP) は肺胞腔内に肺サーファクタント由来の蛋白様物質が蓄積する疾患として、1958年にRosenら<sup>1)</sup>によってはじめて報告された。肺胞内のII型肺胞上皮で合成された肺サーファクタントは層状体として蓄えられ、これが肺胞腔へ放出され、界面活性をもつ。不活化された肺サーファクタントは約70~80%がII型肺胞上皮に、残りは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor : GM-CSF) の作用で成熟した肺胞マクロファージに取り込まれ、分解・再生される。この過程のどこかに異常があればPAPを発症し、その原因によって自己免疫性 (特発性)、続発性、先天性の三つに分類され、それぞれ90%、9%、1%を占める (図1)<sup>2)</sup>。特発性PAPは抗GM-CSF抗体によってGM-CSF依存性の肺胞マクロファージの成熟が阻害されることにより肺サーファクタントのクリアランスが低下して発症する<sup>3)</sup>。II型肺胞上皮細胞由来の肺癌に続発する

PAPでは肺サーファクタント蛋白 (surfactant protein : SP) の過剰産生が原因となる。先天性PAPの多くはSP-Bの遺伝的欠陥が原因である<sup>4)</sup>。肺サーファクタントが肺胞表面で表面張力低下作用を発揮するためには、サーファクタント脂質に加えて、疎水性蛋白であるSP-BとSP-Cの存在が必要である。SP-CはII型肺胞上皮細胞内においてSP-Bの存在下でpro SP-Cから成熟する。そのため、SP-Bが欠損しているとSP-BとSP-Cの両者が産生されない。一方、水溶性蛋白であるSP-AはSP-Bなどと独立してII型肺胞上皮細胞から分泌されるため、SP-B欠損肺ではSP-Aが肺胞内に蓄積し、これを貪食した泡沫状の肺胞マクロファージが観察される。GM-CSFあるいはそのレセプターのノックアウトマウスではPAP類似の肺病理所見を呈することが報告されていたが<sup>5)</sup>、ヒトにおいてもGM-CSFレセプターをコードする遺伝子*CSF2RA*の変異による先天性PAPが報告されている<sup>6)</sup>。われわれは抗GM-CSF抗体陰性のPAPの乳児例を経験し、低ガンマグロブリン血症ならびに樹状細胞欠損を伴い、造血細胞移植にて治癒したことから、新規原発性免疫不全症を提唱する。

連絡先：金兼 弘和 hkanegane.ped@tmd.ac.jp

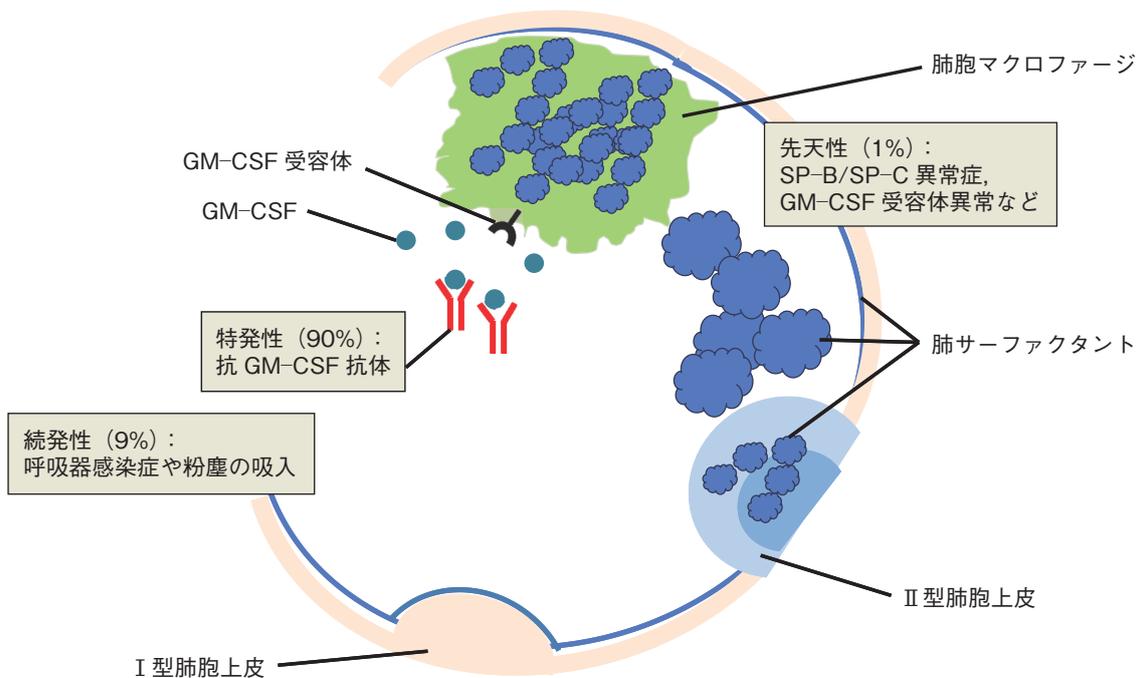


図1. 肺サーファクタントの産生・分解と肺胞蛋白症の原因

II型肺胞上皮細胞で肺サーファクタント（SP-A，SP-D など）が合成される。合成された肺サーファクタントが層状体として蓄えられる。層状体が肺胞腔へ放出され，界面活性をもつ。不活化された肺サーファクタントは約70～80%がII型肺胞上皮細胞，残りはGM-CSF作用で成熟した肺胞マクロファージに取り込まれ，分解・再生される。

## II. 症例提示

症例：8ヵ月・女児。

現病歴：生後6ヵ月で発熱・鼻汁を主訴に前医を受診した。RSウイルスによる重症肺炎の診断で1週間の人工呼吸器管理を施行された。抜管後も陥没呼吸と発熱が持続した。血清KL-6高値と胸部CT所見から間質性肺炎と診断され，プレドニゾロン1mg/kg/日で治療を開始したところ，その後は徐々に呼吸状態は改善し，解熱した。経過中に鷺口瘡，サイトメガロウイルス肺炎，低ガンマグロブリン血症，難治性の下痢などの複合免疫不全症を思わせる臨床症状を伴っていたことから，背景疾患として免疫不全症が疑われ，精査治療目的に生後8ヵ月に当科へ転院した。

周産期歴：在胎39週6日，出生体重3,410g，身長48.0cm，胸囲32.0cm，頭囲34.0cm。

既往歴：特記すべきことはない。完全母乳栄養で1ヵ月健診・4ヵ月健診での体重増加は良好。

予防接種歴：Hib・PCV13 3回，DPT-IPV 3回，BCG。

家族歴：特記すべきことはない。血族結婚なし。

入院時現症：体温37.1℃，血圧94/54mmHg，呼吸数54回/分，SpO<sub>2</sub>96%（経鼻酸素0.2l），体重7,485g（-0.6SD），身長66.6cm（-1.0SD），口腔粘膜異常なし，表在リンパ節腫脹なし。胸部：両側下肺野・背

面を中心に軽度 coarse crackles を聴取し，季肋下に軽度陥没呼吸を認める。心音に異常所見なし。腹部：平坦，軟，圧痛なし，肝臓2cm，脾臓辺縁を触知する。四肢：筋緊張正常，皮膚所見に特記すべきことはない。浮腫なし。

入院時検査成績は低ガンマグロブリン血症，血清KL-6の著明高値，血清SP-AおよびSP-Dの高値を認めた（表1）。フローサイトメトリーにより免疫担当細胞サブセット解析を行ったところ，樹状細胞とくに骨髄系樹状細胞減少，メモリーB細胞減少，単球とNK細胞の分化異常が認められた。胸部CTでは小葉間隔壁の肥厚を認め，間質性病変が疑われた（図2）。びまん性のスリガラス影を認め，両側の背側肺で濃厚であった。crazy-paving appearance と称されるメロンの皮様所見が認められ，PAPを示唆した。

入院後に施行した気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）は米のとぎ汁様の外観を呈し，500回転，10分間遠心したところ，PAPに特徴的な乳白色の沈殿物を認めた（図3）。塗抹標本ではPAS染色陽性の無構造物が観察され，洗浄液中のSP-A，SP-Dも著増していた（表2）。PAPの塗抹標本では通常，肺サーファクタントを貪食する泡沫化マクロファージが観察されるが，自験例では，BALFの細胞成分の主体はマクロファージであったが，貪食像はみられず，いずれも小さく泡沫化しておらず，肺胞

表 1. 入院時血液生化学検査

検査	検査値 (単位)	正常値	検査	検査値 (単位)	正常値
WBC	6,000/ $\mu$ l	6,000~17,500	IgE	10.6 IU/mL	0.18~15.2
Neutrophils	16%	30~40	C3	112 mg/dl	84~151
Monocytes	1%	5~6	C4	27 mg/dl	17~40
Basophils	1%	2~3	CH50	50.0 IU/m	25.0~48.0
Eosinophils	1%	2~3	KL-6	6,995 U/m	83.7~249.9
Lymphocytes	80%	50~60	CD3	45.7%	67.5 $\pm$ 6.9
RBC	327 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	460 $\pm$ 0.35	CD4	28.3%	45.6 $\pm$ 9.3
Hemoglobin	8.3 g/dl	12.3 $\pm$ 1.0	CD8	19.4%	15.2 $\pm$ 4.2
Platelets	54.91 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	15~40	CD16	13.3%	16.7 $\pm$ 5.4
CRP	0.02 mg/dl	<0.40	CD20	39.9%	7.9 $\pm$ 3.2
IgG	103 mg/dl	427 $\pm$ 186	PHA	34,087 cpm	20,500~56,800
IgA	3 mg/dl	43 $\pm$ 17	SP-A	73.8 ng/ml	16.3 $\pm$ 1.6
IgM	11 mg/dl	28 $\pm$ 18	SP-D	131 ng/ml	<50

WBC : white blood cell, RBC : red blood cell, CRP : C-reactive protein, KL-6 : Krebs von den Lungen-6, CH50 : hemolytic complement activity, PHA : lymphocyte proliferative response to phytohemagglutinine, SP-A : surfactant protein-A, SP-D : surfactant protein-D.

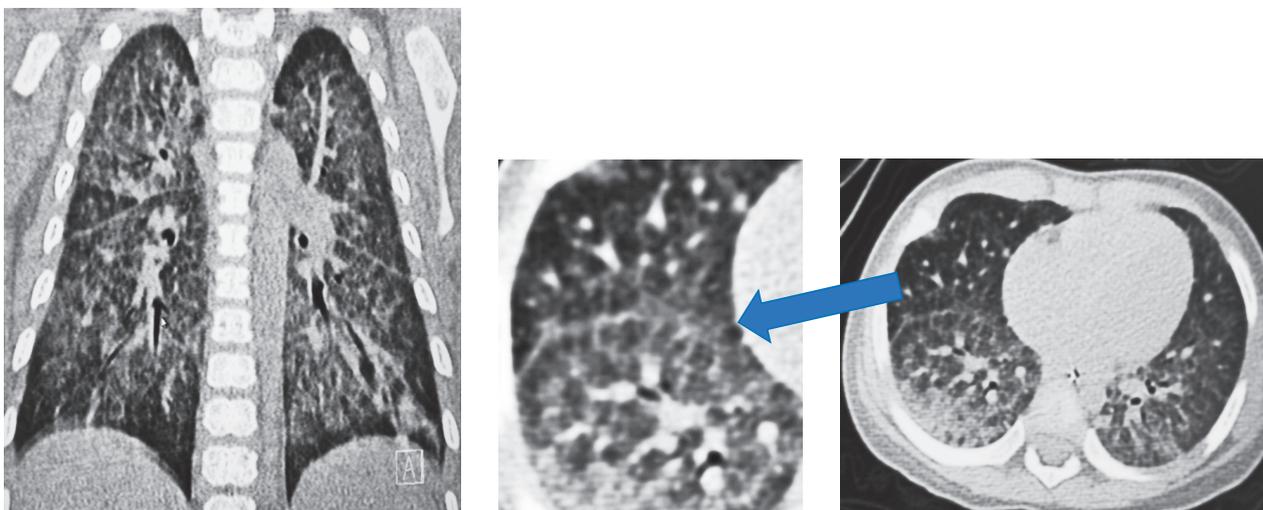


図 2. 胸部 CT

小葉間隔壁の肥厚を認め、間質性の病変が疑われる。びまん性のスリガラス影を認め、両側背側肺は濃厚。crazy-paving appearance (メロンの皮様所見) に合致する所見である。

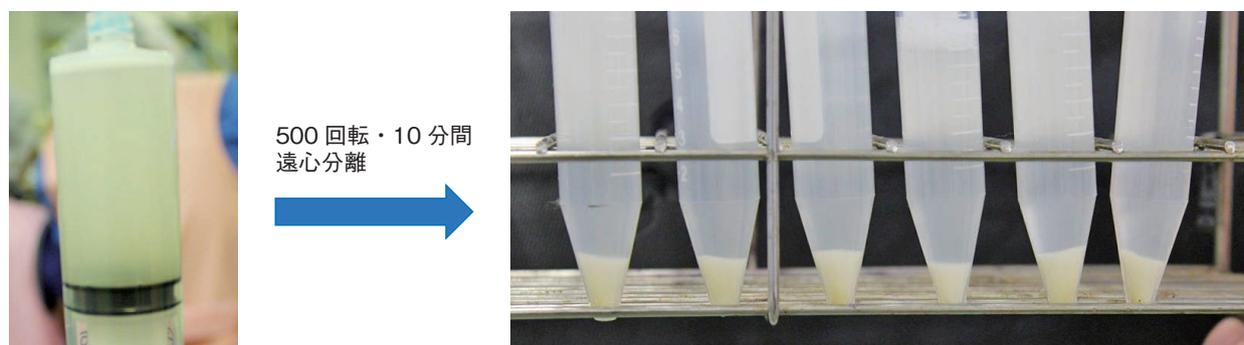


図 3. 気管支肺胞洗浄液

白色顆粒状の沈殿物を認める。塗抹標本では PAS 染色陽性の無構造物が観察される。細胞成分の主体はマクロファージであるが、泡沫化や貪食像は認められない。

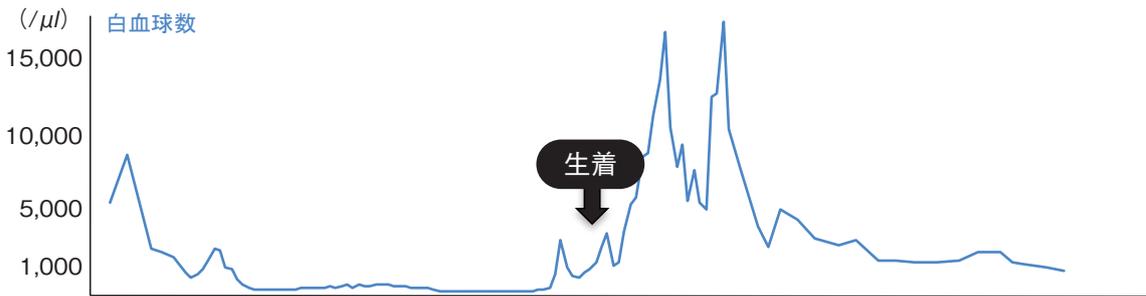
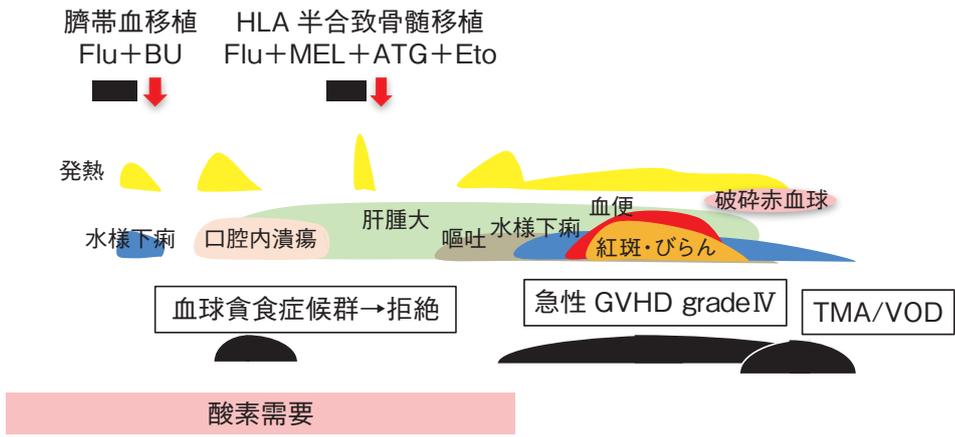


図 4. 入院後経過 (1)

造血細胞移植後の経過を示す。

Flu : fludarabine, Bu : busulfan, MEL : melphalan, ATG : anti-thymocyte globulin, Eto : etoposide, GVHD : graft-versus-host disease, TMA : thrombotic microangiopathy, VOD : veno-occlusive disease

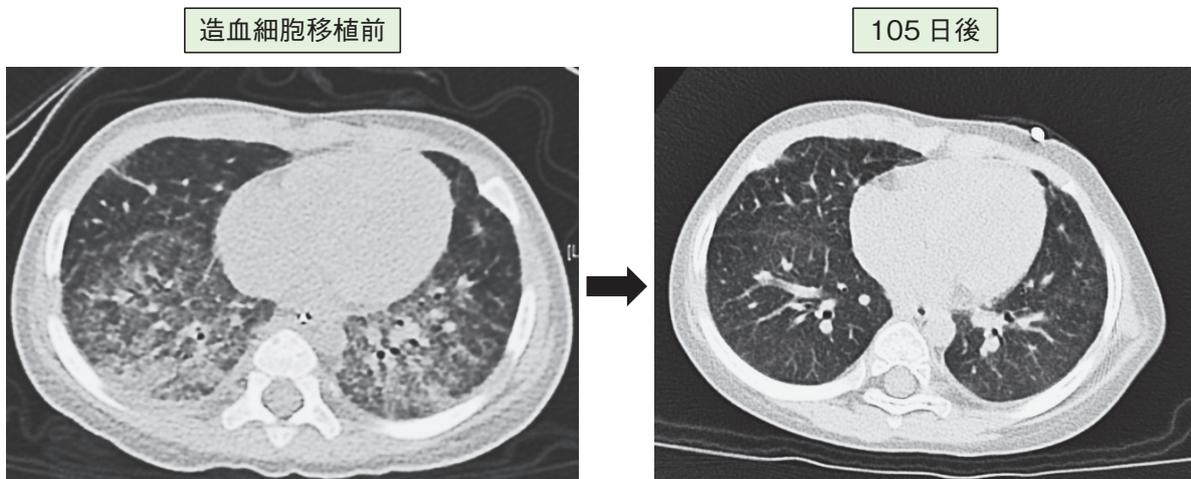
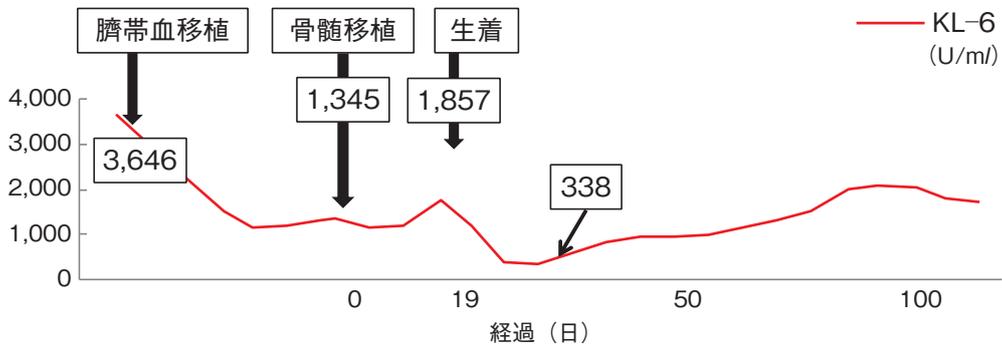


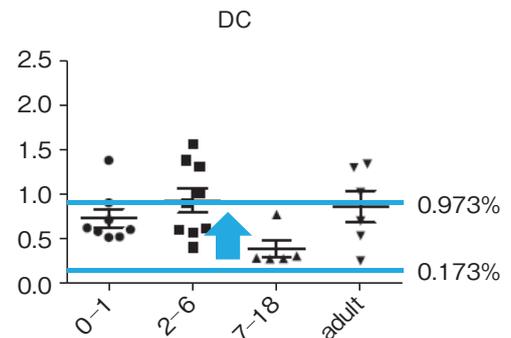
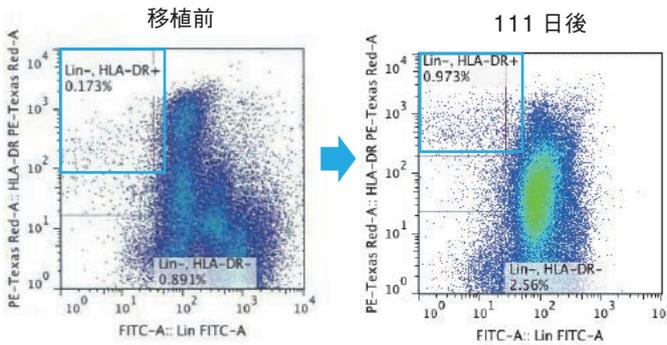
図 5. 入院後経過 (2)

移植前と生着後の KL-6 の推移を示す。

表 2. 気管支肺胞洗浄液の生化学的検査

検査	検査値 (単位)	血清参考値
SP-A	>2,000 ng/ml	16.3 ± 1.6
SP-D	8,240 ng/ml	<50
TP	0.1 g/dl	5.7~7.4
LDH	238 IU/l	365~826
KL-6	>10,000 U/ml	83.7~249.9

樹状細胞 (DC)



myeloid DC

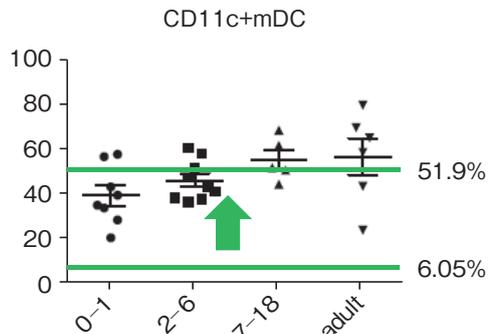
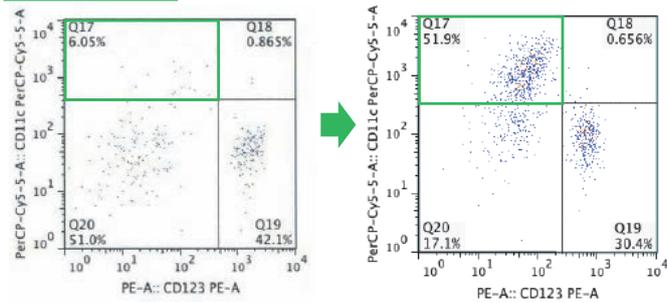


図 6. 移植前後における末梢血樹状細胞の割合

移植後、樹状細胞と骨髄系樹状細胞の増加が観察された。

マクロファージの機能異常が疑われた。

以上より、肺胞マクロファージの機能低下に起因する肺サーファクタントの貯留による PAP に加えて、低ガンマグロブリン血症ならびに樹状細胞欠損を伴っていたことから、なんらかの原発性免疫不全症を基礎疾患とする PAP と考えられた。過去に国内の他施設において患児と同様に低ガンマグロブリン血症を伴った PAP の乳児例 4 例 (2 家系 4 例) の報告があったが、いずれも死亡していた。1 例は造血細胞移植を行い、肺病変の改善を認めたが、移植合併症のために死亡していた。さらに抗 GM-CSF 抗体陰性で GATA2 遺伝子変異を認めた PAP の患者が造血細胞移植により治癒した症例も報告されていた<sup>7)</sup>。以上を踏まえ、患児においては、造血細胞移植によって正常な肺胞マクロファージに置換することで PAP の治癒が望めると判断し、造血細胞移植を施行する方針となった。

入院後経過を図 4 に示す。フルダラビン、ブスルフ

ェクスで前処置を行い、HLA B 座一座不一致の臍帯血移植を施行した。しかしながら移植後、血球貪食症候群を合併し、拒絶、生着不全となったため、父より HLA 半合致移植を行う方針となった。フルダラビン、メルファラン、抗胸腺グロブリン、エトポシドを用いて治療強度を減弱した前処置を行った。消化管・皮膚の急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD)、血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA)、肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease: VOD) を合併したが、対症療法にて改善した。生着を確認したところより酸素需要はなくなり、移植後 4 ヶ月で退院した。

入院後の血清 KL-6 の推移、胸部 CT の変化を図 5 に示す。生着後、血清 KL-6 は正常値まで低下し、胸部 CT も改善を認めた。免疫担当細胞サブセット解析 (図 6) では、移植前に低値であった樹状細胞ならびに骨髄系樹状細胞は正常レベルに改善した。現在、移

植後約2年となり、慢性GVHDのコントロールに難渋しているが、呼吸状態の悪化はなく、PAPは治癒したと考えられる。

### Ⅲ. 考 察

PAPはその原因から自己免疫性（特発性）、続発性、先天性の三つに分類される。その中でももっとも頻度の高い自己免疫性（特発性）PAPは、肺胞マクロファージの成熟に必要なGM-CSFに対する中和抗体が産生され、肺胞マクロファージの成熟が障害されることにより発症する<sup>8)</sup>。また、血液疾患（とくに骨髓異形成症候群）や呼吸器感染症、粉塵吸入に合併するものを続発性と呼ぶ。先天性PAPは、SP-B/SP-C異常、GM-CSFレセプター異常など、肺サーファクタントの産生・分解に先天性な障害があるものである。

自験例は、抗GM-CSF抗体陰性であり、特発性PAPは否定された。また、GM-CSFレセプターを介するリン酸化シグナルは正常であり、SP-B異常も否定され、既知の先天性PAPとは異なる疾患と思われた。これまでに知られているPAPのBALF中にはいずれも、肺サーファクタントを貪食し泡沫化した肺胞マクロファージがみられるのが特徴である。しかし、自験例では泡沫化したマクロファージはみられず、また、末梢血中の単球・樹状細胞が減少し、低ガンマグロブリン血症を呈しており、背景に原発性免疫不全を合併していることが予測された。すなわち、なんらかの免疫学的異常により、肺胞マクロファージの機能異常があり、肺サーファクタントが貯留し、PAPを発症したと思われた。同様の臨床像をとった2家系4例の先天性PAP患者において、全エクソーム解析によって遺伝子Xのミスセンス変異がそれぞれ同定されている（投稿中）。自験例でも同遺伝子の解析を行ったところ、新規ミスセンス変異が同定された。しかしながら遺伝子Xの構造は、ヒトとマウスで大きく異なるため、ノックアウトマウスは正常表現型であり、マウスモデルでの解析は困難と考えられた。現在患者由来iPS細胞を樹立し、マクロファージに分化させることによって患児の病態の再現を試みている。

肺胞マクロファージは、胎生期に産生される胎児性単球に由来し、臓器特有の転写因子により自己複製を続ける<sup>9)</sup>。造血細胞移植後には組織マクロファージがドナー由来に置換されることが証明されており<sup>10)</sup>、PAPのマウスに骨髓由来のマクロファージを移植することにより、ドナー由来の肺胞マクロファージが生着することが示されている<sup>11)</sup>。自験例では生着後に呼吸状態・画像所見の改善を認めており、ドナー骨髓

由来の肺胞マクロファージが生着し、PAPが改善したと推測している。

### Ⅳ. おわりに

低ガンマグロブリン血症、樹状細胞欠損を伴ったPAPは新規原発性免疫不全症と考えられ、造血細胞移植は有効な治療と考えられる。教室ではiPS細胞を使った研究により本疾患の病態解明を目指しており、将来的には、造血細胞移植によらない、より疾患特異的な治療法の開発にも貢献できるものと思われる。

#### 謝辞

患児の診療ならびに病態解析にご協力いただいた小野真太郎、足洗美穂、宮本智史、満生紀子、柳町昌克（本学発生発達病態学分野）、高木正稔、今井耕輔（本学茨城県小児・周産期地域医療学）、樗木俊聡、小内伸幸（本学難治疾患研究所生体防御学分野）、長 和俊、山田雅文（北海道大学小児科）の諸先生に感謝いたします（本稿の一部の内容は、Int J Hematol 2017 Nov 26. [Epub ahead of print]に掲載されている）。

#### 文 献

- 1) Rosen SH, Casleman B, Liebow AA : Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258 : 1123-1142, 1958.
- 2) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K : Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349 : 2527-2539, 2003.
- 3) Kitamura T, Uchida K, Tanaka N et al : Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Resp Crit Care Med* 162 : 658-662, 2000.
- 4) Tredano M, Griese M, de Blic J et al : Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress ; relationship to SFTPB. *Am J Med Gent A* 119 : 324-339, 2003.
- 5) Reed JA, Ikegami M, Robb L et al : Distinct changes in pulmonary surfactant homeostasis in common e-chain and GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278 : L1164-L1171, 2000.
- 6) Suzuki T, Sakagami T, Young LR et al : Hereditary pulmonary alveolar proteinosis ; pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 182 : 1292-1304, 2010.
- 7) Griese M, Zarbock R, Costabel U et al : GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med* 15 : 87, 2015.
- 8) Schoch OD, Schanz U, Koller M et al : BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-SCF. *Thorax* 57 : 277-280, 2002.

- 9) Lavin Y, Mortha A, Rahman A et al : Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat Rev Immunol* **15** : 731-744, 2015.
- 10) Kennedy DW, Abkowitz JL : Kinetics of central nervous system microglial and macrophage engraftment ; analysis using a transgenic bone marrow transplantation model. *Blood* **90** : 986-993, 1997.
- 11) Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T et al : Pulmonary macrophage transplantation therapy. *Nature* **514** : 450-454, 2014.

# A novel primary immunodeficiency disease associated with hypogammaglobulinemia, dendritic cell deficiency, and pulmonary alveolar proteinosis

Mari Tanaka, Tsubasa Okano, Hirokazu Kanegane, Tomohiro Morio

Department of Pediatrics and Developmental Biology,  
Graduate School of Medical and Dental Sciences,  
Tokyo Medical and Dental University

## Summary

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare refractory disorder in which lipoproteinaceous material accumulates within the alveoli. An 8-month-old girl was given mechanical ventilation owing to acute respiratory failure because of respiratory syncytial virus infection. She required oxygen after extubation. Serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein A levels were elevated, and chest computed tomography revealed confluent consolidations in both the lungs. Bronchoalveolar lavage fluid had a milky appearance. Therefore, the patient was diagnosed as having PAP. She also had associated hypogammaglobulinemia, and flow cytometry revealed few monocytes and myeloid dendritic cells. PAP may have occurred because of a certain primary immunodeficiency disease (PID). It has been described that replacing the hematopoietic system with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) could improve symptoms of PAP associated with PID. The patient underwent HSCT, and her respiratory condition improved after myeloid engraftment. Several cases of PAP associated with hypogammaglobulinemia have been reported in Japan, and PAP associated with hypogammaglobulinemia and dendritic cell deficiency might be a novel PID, with HSCT being its curative treatment.

Key words : pulmonary alveolar proteinosis, primary immunodeficiency disease, hematopoietic cell transplantation, bronchoalveolar lavage, alveolar macrophage

# アルコール乱用と依存症——明日から使える介入技法； 動機づけ面接法による断酒/節酒指導

後藤 恵 翠会ヘルスケアグループ精神医学研究所 副所長  
東京医科歯科大学精神行動医科学分野 非常勤講師

要旨：大量飲酒は肝炎、糖尿病、癌ばかりでなく、うつ病、睡眠障害、記憶力障害（認知症にいたる）などにつながる危険がある。離脱症状の治療にあたっては、十分量のベンゾジアゼピン（またはカルバマゼピン）とビタミン B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> の経静脈的投与が必要である。動機づけ面接法によれば、早期の介入が可能であり、疾患の重篤化を防ぐことができる。AA は断酒だけでなく、患者の回復に役立つ社会的資源である。

**Key words**：アルコール乱用/依存症、早期介入、認知症、離脱症状の治療、動機づけ面接法

## I. はじめに

アルコールと聞いて、なにを思い浮かべるかは人それぞれであろう。日本各地の銘酒の数々や、宴席で楽しい時間をともにした友人を思う人もいれば、家族の飲酒に悩まされながら育ち、飲酒者の乱行を思い浮かべて恐怖におののく人、悲惨な末期を思い出して涙する人など、さまざまな思いが人々の胸に去来する。アルコール健康障害対策基本法は、政治家の超党派的協力によって成立したものであるが、それには身近な同僚や家族を飲酒によって失った、彼らの経験が後押しをしたと聞いている。

飲酒は、個人の自由な選択による行為であるとはいえ、数々の疾病と膨大な死の原因となる。さらに昨今では、自損・転落事故、水難事故や飲酒運転、集団暴行による殺人などの犯罪によって、甚大な被害をもたらす社会的要因としても注目されている。米国では、NIAAA (national institute on alcohol abuse and alcoholism) によって、飲酒こそ最大のドラッグ問題であるという警告がなされたほどである。

そこで精神科医療に対しては、アルコール依存症ばかりでなく、乱用期にも治療的介入を実施し、疾病や事故・犯罪を未然に防ぐ努力が求められている。従来の医療では、依存症の患者を選んで断酒を指導し、依存症でなければ制限はしないのが一般的な対応であっ

たが、今日では、問題があれば断酒や節酒を指導しなければならない。アルコール医療も早期介入の時代を迎えたのである。

## II. アルコールの代謝と飲酒限量—アルコールの代謝； 分解酵素による体質の違いと疾病

アルコールは私たちの体内で代謝され、アセトアルデヒドを経て酢酸へと変化し、最後は二酸化炭素と水になって体外へ排出される。この過程で、アルコール脱水素酵素、アセトアルデヒド脱水素酵素が働く。飲酒できるかどうか、たくさん飲めるかどうか、依存症になりやすいかどうかは、これらの酵素がどれほど活発に働くかで、ある程度決まる。

アセトアルデヒド脱水素酵素の働きが活発な人は、飲酒による不快を感じにくいので、大量に飲酒できる。この人たちのうち、アルコール脱水素酵素の働きが活発な人は、アルコールが速やかに分解されるので、大量に飲酒できる。アルコール依存症者のうち 60% はこのタイプである。アルコール脱水素酵素が弱い場合は、代謝がやや遅く、依存症患者の 27% を占める。

アセトアルデヒド脱水素酵素の働きが弱い人は、飲酒すると体内にアルデヒドが蓄積する。その結果、顔が赤くなって頭痛や吐き気に襲われる。酒に弱い体質の人たちである。彼らが無理を押して飲酒を続けると、食道癌や大球性貧血に罹患しやすい<sup>1)</sup>。

連絡先：後藤 恵 goto\_mgm@yahoo.co.jp

表 1. 飲酒とその影響

	血中濃度	酒 量	酔いの状態
爽快期	0.02~0.04	ビール 1 本/ 日本酒 1 合	さわやかな気分, 陽気になる, 判断力がやや低下する
ほろ酔い期	0.05~0.1	ビール 1~2 本/ 日本酒 1~2 合	ほろ酔い気分, 体温上昇, 抑制 の欠如
酩酊初期	0.11~0.15	ビール 3 本/ 日本酒 3 合	気が大きくなる, 大声を上げる, 怒りっぽくなる, ふらふらする
酩酊期	0.16~0.30	ビール 4~6 本/ 日本酒 4~6 合	嘔吐, 千鳥足, 呼吸促迫, 何度 も同じ話を繰り返す
泥酔期	0.31~0.40	ビール 7~10 本/ 日本酒 7 合~1 升	起立不能, 意識不明, 話の内容 は混乱する
昏睡期	0.41~0.50	ビール 10 本以上/ 日本酒 1 升以上	揺り動かしても起きない, 大小 便垂れ流し, 呼吸停止

## 1. 飲酒とその影響 (表 1)

### a. 飲酒限量

アルコールを少し飲むと明るく爽やかな気分になって、会話が弾み食欲が増進する。厚生労働省では、ビール 500ml/ または日本酒 1 合 (180ml) 程度を、1 日当たりの飲酒限量としている。純アルコールに換算して 20g 程度であり、焼酎 0.6 合、ウイスキーダブル 2 杯、ワイングラス 1 杯に相当する。女性は肝臓が小さく体脂肪率の高さからも血中濃度が上がりやすいので、この半分から 2/3 程度が推奨される。さらに厚生労働省では、ビール 1,500ml/ または日本酒 3 合以上を大量飲酒としている。

### b. Jカーヴ効果

1 日の飲酒量が、日本酒 1 合またはビール 500ml、純アルコールで 20g 程度の人たちは、飲酒しない人や、それ以上飲酒する人に比べて脳梗塞の発症率が低い。いわゆる Jカーヴ効果である。しかし脳出血や認知症に関しては、そのような効果は認められない。少量でも、飲めばそれだけ疾病の発症率は上がる。40 歳を過ぎると、認知症や癌の発症を避けられる安全な飲酒量は特定されていない。

## Ⅲ. アルコール関連問題と早期介入の必要性

### 1. アルコール関連の身体疾患

アルコール関連疾患としては、肝炎、脂肪肝、肝硬変がよく知られている。肝硬変の患者は、貧血や腹水貯留、高アンモニア血症による意識障害、血液の凝固障害など、多岐にわたる症状に悩まされる。大量飲酒によって急性膵炎から多臓器不全に進行すれば死亡することもある。慢性膵炎に進行すれば下痢症となる。近年、大量飲酒者に糖尿病の罹患者が急増している。ちなみに、2012 年の WHO 報告によれば、飲酒者の

直接死因の 1/3 を糖尿病と心疾患が占める。胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの出血性疾患も多く、これが肝硬変の患者に併発すれば致命率は高い。高血圧、動脈硬化、心筋梗塞、心房細動、拡張性心筋症などの循環器疾患もしばしば認められる。動脈硬化や糖尿病によって、脳血管疾患の発症は増加する。胃癌、食道癌などの消化器癌のほか、乳癌、膀胱癌の発症も増加する。肺炎、肺結核、骨粗鬆症、爪白癬、乾癬も飲酒に関連が深い。

## 2. アルコール関連の精神疾患

### a. うつ病

アルコールは神経抑制物質であり、長期間の大量飲酒はうつ病を引き起こす。アルコール依存症病棟に入院した患者の、3~8 割にうつ病が認められる。これはアルコールに起因する“抑うつ”であるから、断酒によって改善する。断酒して 2 週間経っても、なお抑うつ状態が継続していれば、抗うつ剤による治療を開始する。

飲酒は、気持ちを明るく元気にしてくれるという期待から、うつ病の患者が自己治療として飲酒することがある。飲酒が長期間に及ぶとアルコール依存症を発症する。これは一次性うつ病であり、大量飲酒によるうつ病を二次性うつ病という。

### b. アルコールによる脳機能障害

長期間の大量飲酒によって脳機能が傷害される。一時的に酔って、思考力や判断力が損なわれることは広く知られているが、代謝能力を超える飲酒の酔いは、その日にとどまらず、徐々に蓄積され、長期間にわたって脳機能を低下させる。

アルコールと交差依存性のあるベンゾジアゼピンに関する研究によると、ベンゾジアゼピン系薬物は GABA 系の神経に作用し、血中濃度が低下しても認知機能障害が残存する。長期の服用によって、認知症の発症率が 3 倍に上るという報告もある<sup>2)</sup>。

アルコールの大量摂取は同様に認知機能を傷害するので、思考力や判断力が低下する。視覚的判断力の低下は顕著な特徴の一つであり、漢字が書けない、地図が読めないなどの症状が認められる。若年の患者でも迷子になることがあり、断酒後数ヵ月は、地図をみながら行動するのはむずかしい人もめずらしくない。最終的には、30代でも認知症を発症した例があり、40歳過ぎでは、認知症を発症しない安全な飲酒量は判明していない。

海馬が萎縮すると記憶力が低下して、20代でも物忘れをするが、早期に断酒すれば海馬の萎縮が回復し、記憶力も取り戻せることがわかっている。前頭葉や小脳の萎縮も認められる。小脳が萎縮すると断酒後にも構音障害や歩行障害が長く残る<sup>3)</sup>。

### c. アルコール依存症

大量飲酒は脳内の報酬系を傷害する。報酬系では、成功や達成に伴ってドーパミンが放出され、私たちは喜びを感じる。大量の飲酒によって、繰り返しこの回路が刺激されると、ドーパミンの放出量が減少する。患者は飲酒によってドーパミンが大量に放出された記憶にとらわれて、飲めば飲むほど気分がよくなると考えるが、放出量は徐々に減少する。

大量飲酒者を見る人は、さぞ楽しいに違いないと想像するかもしれないが、実際には飲酒してもそれほどのドーパミンは放出されず、“もっとよい気分になるはず”という期待が裏切られるたびに、“もっとたくさん飲まなければ”と感じるので、蜚気楼を追いかける旅人のように、満たされない思いを抱えている<sup>4)</sup>。

アルコールは報酬系のドーパミン神経系のほか、ベンゾジアゼピン複合体に結合する。するとGABA神経系が刺激されて、不安・緊張が抑制される。パニック障害や不安障害の患者が、自己治療として飲酒を重ねるうちに、依存症を発症することがある。アルコールがNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体に結合すると、グルタミン酸神経系を介して抑制的に働く<sup>5)</sup>。アルコールの血中濃度が低下するとGABA神経系の刺激が低下し、グルタミン酸系の神経が刺激されて、カルシウムが細胞内に流入する。その結果、神経細胞レベルの興奮が生じ、神経細胞が傷害される<sup>6)</sup>。

大量飲酒者は、これを離脱症状として経験する。不眠、手や舌のふるえ、発汗、微熱、吐き気、食欲不振、動悸、高血圧などであり、重症になれば離脱時のてんかん、記憶力障害、見当識障害、せん妄にまで進行する。振戦せん妄である。

振戦せん妄では、てんかん発作が先行して観察されることがある。激しい振戦と自律神経活動の亢進（頻脈、発汗、発熱、不安、不眠）に加えて、生き生きと

した幻覚が、視覚・触覚・嗅覚領域に現れ、患者は妄想や焦燥感を訴える。振戦せん妄を発症すると、死亡率は15%に上ることもあるので十分な投薬と身体管理による予防が重要である<sup>7,8)</sup>。

高齢のアルコール依存症者で、社会生活を全うした人には、“眠れない”ことを非常に恐れる人たちがいる。彼らは、眠れないから飲まざるをえないと述べ、眠れるならば飲まずにいられるという。依存症者の不眠は、離脱症状だけでなくBDNF (brain derived neurotrophic factor) の生産能低下にも原因があると考えられる。BDNFの低下はうつ病にも認められる脳機能障害である<sup>9)</sup>。

### d. アルコール乱用

平均的な成人男性では、ビール500mlまたは日本酒1合のアルコールを分解するのに3~5時間かかる。日本酒3合では9~15時間、5合も飲めば15~25時間を要するので、分解しきれないアルコールと代謝産物が翌日も体内をめぐる。彼らが診察室を訪れると、アセトアルデヒドが汗腺を通して室内に放出される。アセトアルデヒドの甘いスパイシーな香りは強烈な印象を残す。

従来の精神科医療では、依存症者に断酒を指導し、それ以外はとくに制限は設けないという姿勢であったが、飲酒による事故や犯罪が多発する昨今では、依存症未満でも問題が生じれば対処すべきという社会的要請に応える義務が生じている。とくに若年者では、依存症の確定診断を待つと、その間に脳機能障害が進行して早期に学業を放棄し、低賃金労働や不安定な職場環境を選択するかもしれない。状況次第では、犯罪に巻き込まれたり、福祉の援助の手を離れられない一生を送ったりすることもあるだろう。

乱用期であれば、節酒によって問題が消失する可能性は高い。しかし、節酒できるかどうかわからない場合は、断酒指導から入るほうが実際的である。問題が解決した後で、節酒を指導すればよい。会社の検診後に、集団の節酒指導を受ける場合は、集団の力動が働くので節酒に成功する確率が高い。

### e. 大量飲酒による性格の変化

アルコール依存症者は、飲酒によって短時間に気分がかわるのに慣れてしまうので、じっくり待つのは苦手になる。思考力や判断力が低下し、根拠のない不安や恐怖にとらわれる。他者と同じくらい待たされただけでも怒り始めて、病院の職員を驚かせたりする。怒りが暴走すると、判断を誤って喧嘩を売ったり、犯罪に巻き込まれたりする。努力をしても結果が出せず、評価を得られないので、誰かが邪魔をしていると被害的に考えて、恨みや憎しみにとらわれたり、自己憐憫

に陥ったりする<sup>10)</sup>。

問題はないようにみえる人でも、飲酒に時間を注ぎ込むあまり、面倒を避けて解決すべき問題に取り組まず、先延ばしにして放置すれば、責任を果たせない人になる。

### 3. アルコール関連問題

#### a. 社会的問題

近年大量飲酒が、不慮の事故や自殺、暴力の原因として注目されている。飲酒者が、犯罪の加害者や被害者になる例は枚挙にいとまがない。

飲酒運転による自損事故や殺傷事件は、日本でも注目が集まり始めているものの、いまだに年間1,200件以上の死亡事故（全死亡事故の15%）を引き起こしている<sup>11)</sup>。米国では、飲酒運転で2回逮捕された場合には、依存症であるかどうかにかかわらず断酒しない限り運転免許は再発行されない。

2016年、高校生が中学生を殴打・撲殺した事件では、高校生の大量飲酒が報告されている。鉄道会社の調査（2013年）では、乗客の暴力事件760件のうち、57%が飲酒の影響下にあった。海上保安庁の調査からも、遭難・死亡事故のうち62%に飲酒が認められている。

東邦大学法医学教室の司法解剖データ（1987年）によれば、自過失死の8割、交通事故死の6割、他殺被害者の5割、自殺者の4割以上に飲酒の痕跡が認められている。

WHO（2012年）の世界調査によれば、飲酒によって死亡した人は330万人で、全死者の5%（男性の7.6%、女性の4%）に相当する。10秒に1人が飲酒によって死亡したのである<sup>12)</sup>。

#### b. 職業問題 学業関連問題

飲酒に起因する怠業や職場の事故なども、社会的な損失に数えられる。降格や失業という究極的な形で現れる以前に、職業上の失敗や遅延、責任の回避などが積み重ねられている。米国では、このような段階でEAP（employee assistance program）と呼ばれる制度によって、依存症・乱用期の当事者に積極的に専門治療機関の受診をすすめている。

学生であれば、飲酒によって学業を中断することもある。若年から飲酒し始めた人は早期に問題飲酒へと発展し、若くして依存症を発症する。彼らは、学ぶことがたくさんあり、成長の余地も残されている状況で、飲酒欲求に生活を破壊され、早期に学業から撤退する。就職しても、職場で教えられたことを毎晩の飲酒によって忘れるので、知識を蓄積できず、仕事の習得もおぼつかない<sup>13)</sup>。

#### c. 家族の問題と世代間連鎖

大量飲酒による家庭問題は、疾病や失業による経済的困難にとどまらず、飲酒者の予測できない突発的な暴力や、養育放棄まで多岐にわたる。飲酒者は、自分の飲酒をなによりも優先させるが、その事実には気がついていない。飲酒行動の結果、家族が命令、支配、暴力などに辟易しているとは理解できず、むしろ頑張って家族を養っていると考えており、家族成員との感情的交流の断絶に不満をもつ。

子どもの欲求に応じる作業などの育児を回避し、通常の子どもの欲求も、わがままとして封じ込め、自分の欲求を満たすことに耽溺する親たちもいる。実際、パチンコ店で1日を過ごす傍ら、乳児の枕元にお湯と粉ミルクをおいていった母親もいたのである。

子どもは欲求を満たされずに虐待されて育ち、我慢強く育つ人たちもいるが、成人後に自己中心的な親の行動をまねる人たちもいる。つまり、その家庭では再び子供が虐待されて育つ。虐待されて育った子どもは自己評価が低い。与えられた機会に挑戦する勇気が乏しく、手に入るはずの幸福や成功を逃しやすく、不満を抱きやすい。彼らはしばしば早期に飲酒を覚え、アルコール薬物依存症を発症する。世代間連鎖である<sup>14,15)</sup>。

依存症者の長男は、通常の4倍程度依存症を発症することが知られている。筆者は女性の患者を数多くみてきているが、親世代に依存症者が含まれる症例が大部分である。

## IV. アルコール依存症の診断—診断基準と面接

### 1. 診断基準

アルコール依存症の診断基準を表2、3にあげる。

CAGE（表2）は4項目からなり、診察時にも使いやすい簡便な方法である。4項目のうち、一つ該当するとアルコール乱用、二つ以上該当すれば依存症と判断される。

次にICD-10による診断基準を簡単に解説する（表3）。6項目のうち3項目が過去1年のうち同時に1ヵ月以上続いていると、依存症と診断する。

### 2. 診断面接

診断面接は、飲酒の個人的な歴史（酒歴）をていねいに聞くところから始まる。はじめての飲酒は何歳だったか、どこで誰となにを飲んだか、そのときの気持ちや顛末はどうであったか、について詳しく聞く。依存症者は、初飲時の状況を鮮明に覚えていることがしばしばある。飲酒してほっとした、これで生きていけ

表 2. CAGE による診断基準

項 目	内 容
・ Cut down	飲酒量を減らしたほうがよいと思ったことはあるか？
・ Annoyed	飲酒のことで文句をいわれてうるさいなと思ったことはあるか？
・ Guilty feeling	飲酒に関して申し訳ないと思ったことはあるか？
・ Eye opener	朝、目を覚ますために飲んだことはあるか？

1 項目あてはまれば乱用, 2 項目あてはまれば依存症.

表 3. ICD-10 による診断基準

項 目	内 容
・ 強迫的飲酒欲求	飲酒欲求が非常に強い. 渴望 (craving). いつでも飲めるように隠しておく
・ 飲酒の統制不能	飲酒量と時間・費やす金銭がコントロールできず, 過剰に消費する
・ 耐性の増加	少量の飲酒では満足できず, 飲酒量が増加する (高齢で減少する)
・ 生理学的離脱症状	飲酒量を減らしたり, 断酒したりすると, 不眠, 発熱, 発汗, 動悸, 食思不振, 手や舌のふるえ, 高血圧などの離脱症状を経験する. 飲酒によって回避できる
・ 趣味や楽しみの喪失. 飲酒と, その影響からの回復の時間の延長	飲酒しているか, 寝ているかで, 趣味や娯楽に時間を使わなくなる
・ 問題があってもまだ飲酒している	疾患や家庭的問題・社会的問題があってもなお飲酒を続けている

6 項目のうち 3 項目以上が同時に観察される.

と思ったとか, この世にこれほどよいものがあったかと思ったなど, 強烈な記憶について語る. 逆にいえば, そのような強烈な体験が, その後, 彼らを長期間の大量飲酒へと駆り立てることになったのかもしれない.

次に, 時々飲むようになった年齢, 毎日飲み始めた (習慣飲酒) 時期について尋ねる. 大量飲酒が始まると, 学業や職業上の問題が浮上してくる. 飲みすぎて翌日遅刻する, 仕事をさぼる, 事故や犯罪に遭遇するなどである. 翻って, 学業の達成度や職業的成功が, 健康な人たちと同様であれば, 飲酒の影響は少なく, 習慣飲酒であっても大量ではないと考えられる.

不眠, 発汗, 食思不振, 手や舌のふるえ, 微熱, 動悸, 高血圧などの離脱症状が観察されるならば, 依存症と診断できる. ただし, 依存症の診断に離脱症状は必須ではない. 離脱症状が観察されない段階でも, 依存症は徐々に始まっている.

家族構成や成員の疾病を聞き取ると, 血縁者の依存症が判明することもある. 祖父母世代や父母世代にアルコールやギャンブル・買い物依存症の患者がいれば, 本人にも遺伝的な脆弱性があるのかもしれない. また環境的要因が作用した可能性も考えられる.

## V. アルコール依存症の治療—早期介入と節酒指導

大量飲酒者は, 脳機能障害の進行につれて性格が変わり, 思考が変わり, 行動が変化してくる. 徐々に短気で自己中心的な行動が増え, 家族との関係が破壊さ

れる. しかし, 患者本人は, 家族を傷つけているとは理解しておらず, むしろ自分の思い通りに動かない家族にイライラして, 被害的な解釈にとらわれ, 自己憐憫に陥りやすい.

しかし断酒すれば, 情に厚く, 義理堅い人が少なからずいて, AA (alcoholics anonymous) や職場で信頼され, リーダーとして活躍する人たちもいる. 完璧主義で, よい仕事をするタイプの人では, 復職にあたっては職場の協力が得られやすい.

### 1. 離脱管理と薬物療法

#### a. 治療関係の構築

中等度以上の依存症者では, 飲酒の中断や減量によって離脱症状が生じる. 不眠, 食欲不振, 動悸, 高血圧, 発汗, 発熱, 手や舌のふるえが観察され, 症状のピークは 24~48 時間に現れる. 記憶力障害や見当識障害が認められることもある. アルコール離脱てんかんは, 最終飲酒後 6~48 時間後に生じる. 重症の離脱症状では, 意識の混濁と混乱, 激しい振戦, 鮮明な幻覚 (とくに幻視) が生じる (古典的 3 主徴).

離脱症状は飲酒によって回避される. 治療にあたってはアルコールと交差依存性のあるジアゼパムを十分な量, 症状の消失まで投与する<sup>16,17)</sup>. 長時間作用型のジアゼパムは離脱症状を抑制しやすく, 依存も形成しにくい<sup>17)</sup>. しかし, 高齢者や重症な肝機能障害をもつ患者には, ロラゼパムなど短時間作用型の薬物を処方する. ジアゼパムの呼吸抑制作用や, 高齢者における転倒の危険に鑑みて, カルバマゼピンやバルプロ酸

を推奨する論文も出版されている<sup>18-20</sup>。カルバマゼピンは欧州を中心に1980年代から使用されており<sup>21-23</sup>、救急医療にも推奨されている<sup>24</sup>。大量飲酒によって暴走しやすくなった感情に働き、とくに怒りの抑制に優れた効果を上げる。バルプロ酸は、肝機能障害をもつ患者には高アンモニア血症をきたしやすいので注意を要する。イフェンプロジルはNMDA受容体に作用し幻視を抑制するが、効果の発現に遺伝的制約がある<sup>25</sup>。同様にNMDA受容体に作用するという観点から、ガバペンチンも離脱症状の緩和に役立つと示唆されている<sup>26</sup>。

離脱期は精神的な不安、イライラ・恐怖感が生じやすく、幻視もありうるので暗い部屋は避けて、静かな明るい部屋で臥床させる。入院直後は、15~30分ごとに観察し、CIWA-Arの点数で評価して、ジアゼパムの投与量を決定する<sup>16</sup>。声かけや訪室で安心させると、離脱管理に要する薬は減量できる。この時期を一緒に過ごして、離脱期のエピソードを詳細に把握し患者と共有すれば、信頼に基づいたよい治療関係が形成される。

離脱期間の記銘力障害は、放置すれば機能障害を長く残すので注意を要する。Wernicke症候群を治療するには、ビタミンB<sub>1</sub>の大量投与が欠かせない。眼振、外転神経麻痺、運動失調がそろうと観察されることは少ないので、疑いがあればビタミンB<sub>1</sub>を100~300mg/日投与する。Korsakoff症候群に進展させないように、葉酸やビタミンB<sub>6</sub>/B<sub>12</sub>の投薬も推奨される。ビタミンB製剤は経静脈的投与から開始し、症状が軽快すれば経口薬に変更して終息まで投与を継続する。末梢神経障害は長く残ることが多い。ペラグラ脳症にはニコチン酸が必要である。低アルブミン血症ではアミノ酸製剤の投与も有効である。離脱時に、低ナトリウム血症が観察されることもあるが、急激に補正すると橋中心髄鞘崩壊症を発症するので、120mEq/lまでは急速に補正し、それ以上は緩徐に行う。低マグネシウム血症は離脱せん妄を悪化させるので、ただちに補正する。そのほかに脳梁の脱髄・壊死を特徴とするMarchiafava-Bignami（マルキアファバー・ビニャーミ）病を発症すると、深刻な後遺症を残す<sup>27</sup>。

#### b. 遷延性離脱症状

重症依存症では、離脱症状が半年近くも遷延することがある。高齢で栄養状態が悪化し、重度な肝機能障害や糖尿病などを併発している患者に観察される。このような例では、ベンゾジアゼピンを早期に中止せず、症状が消失するまで継続して処方すべきである。

## 2. アルコールリハビリテーションプログラム（ARP）と断酒の継続

退院後は、デイケア、AAや断酒会など、回復している仲間の中に居続けることがもっとも効果的で失敗の少ない方法である。人の心は大きな船のようなものであり、急速に旋回することはできない。退院後にAAや断酒会に通うためには、入院中からAAや断酒会に通って、顔なじみになっておくことが望ましい。

飲酒の害が脳機能から除去されるには、通常1~3年程度かかる。離脱期に記銘力障害や意識障害が発現したとしても、ただちに認知症と決めつけてはならない。離脱管理の処方薬を適切に使えば、回復する患者も少なくない。高齢者では、半年程度の遷延性離脱症状はめずらしくないので、処方薬を適切に用いて、注意深く離脱症状を治療しなければならない。肝硬変の患者には、高アンモニア血症の予防と管理が必要である。

アルコール依存症は、抗精神病薬さえなかった1930年代に、病院に閉じ込める以外の治療を求めてつくられたAA（alcoholics anonymous）によって、回復することが証明された。当時の新聞には、これが“奇跡”として取り上げられ、その記事は現在でもHazelden（ヘイゼルデン）というミネソタの治療施設に保管されている。

AAではミーティングという集団療法が行われ、飲酒をやめたいと思う人々が集まって話をする。メンバーの資格要件は、依存症ではなく断酒を希望するかどうかであり、やめられないまま通う人たちは、断酒者とは別の席が用意されて、参加し続けることができたことと記録されている。

#### a. 集団療法

アルコール依存症の回復には集団療法が欠かせない。社会や家族の中で孤立し、理解されない病状に苦しむ患者にとって、帰属集団があるということは大きな安心につながる。集団療法の成否は、この安心感の有無に負うところが大きい。専門病院では、入院中から集団療法を導入して退院後に備える。

認知行動療法は、集団療法に組み込むこともできるが、自分の記録をとるなどの作業には個人面接による指導が欠かせない。AAで用いられる12ステップカウンセリングは、認知行動療法としてもすぐれた内容を持ち、回復を支える多くの実績を残している。

集団療法では、みる・聞く・話す作業を通して、脳機能障害から回復し、破壊されてしまった人間関係の再構築を学ぶ。AAや断酒会の司会、運営だけでなくセミナーの開催などに携わることによって、社会復帰の足掛かりを得ることができる<sup>28</sup>。

表 4. 依存症からの回復の道程

	飲酒期	断酒初期	断酒中期	維持期
気持ち	飲みたくてたまらない 飲めば楽しい	飲みたいが飲めない 飲めたらほっとするのに	飲まない我慢が大切 後戻りしたくない	飲まない今が幸せ 飲酒時は孤独で怖かった
思考	なんとかして飲みたい 隠れて飲めばよい	飲めたらよいのに 飲めばわるい結果になる	飲んでも解決しない 飲まなければよい	自分が間違っていた 被害者でなく加害者だった
行動	隠れて飲む 隠しておいて飲む	飲まないように注意する 抗酒剤を飲む	飲まない行動を選ぶ 再飲酒の危険を避ける	危険な領域を避ける 飲まない毎日を送る
人間関係	嘘、裏切り、自己欺瞞 不安と怖れ 怒り、憎しみ、恨み 自尊心の喪失 顔色をうかがう	AA、断酒会に通う 理解されなくて寂しい 認められなくて不安 自己憐憫 自己卑下	家族の言葉を聞く 償う、謝る 家族を尊重する 他責的態度をやめる 内省する・反省する	他者から謙虚に学ぶ 感謝する、愛する 自分の欠点を手放す 恐れが消える 怒りと憎しみが消える

## b. 個人療法

集団療法と並行して個人的な治療も重要である。治療施設では、患者一人ひとりに PSW (psychiatric social worker: 精神保健福祉士) や看護師の担当者をおく。担当者は、もっとも身近な職員として、患者の行動予定や治療の進捗状況を詳細に把握して調整する。

1) 動機づけ面接法：入院患者のうち 20% 程度は断酒の意欲がない。家族や職場の意向で無理やり入院させられたものの自分では納得できず、なんとか依存症ではないことを証明して、飲酒し続けようとする。断酒の意欲をもって入院した患者も、退院後に再飲酒する人は少なからずいて、3年後には、平均 70% 程度は再燃する。このような患者に寄り添って、断酒を選択するようすすめる面接法が、動機づけ面接法である<sup>29)</sup>。

2) 認知行動療法：認知行動療法では、依存物質に対する認知を改め、その価値を切り下げることと、再燃防止に焦点が当てられる。飲酒と断酒(節酒)のメリットとデメリットを比較し、どちらの選択が患者自身の幸せな将来の実現に役立つか、利益損失対照表を作成して検討する。再燃防止のためには、危険な領域を弁別して避けることと、危険な状況にいかに対処するかを学ぶ。

## c. 12 ステップカウンセリング

AA における回復のための方法論である。スポンサーやカウンセラーの指導下に、自分の現在の問題を把握し、それまでの人生を振り返って長所と短所を分析する。短所によって行動を誤らないように注意しながら、その後の人生を歩むよう指導されるため、同じ過ちを繰り返さないですむ。その後、迷惑をかけた人に償いをすると、多くの知人や友人が許してくれるので、

人々に対する罪悪感や怖れから解放される。12 ステップでは、自分の回復について、後からくる後輩の患者に伝える。繰り返し他者に教える作業は、その患者の断酒を確かなものにして、人生の強固な土台を構成する<sup>30)</sup>。

## d. 回復の道程 (表 4)

依存症から回復するとは、どのような状態を指すのであろうか？ アルコール依存症者は、長期間の罹病によって生き方や考え方がかわってしまう。そこで、断酒後に改めて人としての生き方、考え方、行動の仕方を学ぶ必要がある。若年発症の患者は、成人として居場所をもった経験がないので、居場所を作る方法から学ばなければならない<sup>31)</sup>。

## VI. 希望をかなえる動機づけ面接法

### 1. 愛と尊重による指示的面接

従来の依存症治療では、依存症を認めて断酒を希望する人には AA や断酒会を紹介するが、認めない人に対しては“底をつく”まで好きなだけ飲ませるようにすすめた。底をつくには、現状の正確な認識や冷静な判断力が必要である。アルコール依存症者は、前頭葉が破壊されて思考力や判断力が低下している。怒りや恨みによって判断を誤り、行動の選択を誤る。そこで、依存症者の怒りを引き出さずに、冷静に現状を判断し、本当に患者自身のためになる道と一緒に探し出す方法が考案された。1991 年に出版された動機づけ面接法 (motivational interviewing: preparing people for change<sup>29)</sup>) である。

治療法の分類によれば、動機づけ面接法は指示的な人間中心療法であり、本人の希望やニーズに基づいて、その人にもっともよい選択をしてもらおう指示的・誘導

的な方法とされる。人間中心主義では、その個人の意思や方向性を曲げないように注意深く面接をすすめる。動機づけ面接法では、依存症者がアルコールによって、現実の評価や立ち位置を正確に査定する能力を失っている可能性を視野に入れて、患者の希望や方向をていねいに修正し、時には転換させるところに特徴がある。

動機づけ面接法は、認知行動療法として紹介されることもあるが、実際には、患者の気持ちを第一に配慮するよう構成されていることは注目し得る。第二世代の認知行動療法は、気持ちの処理がむずかしいため、第三世代にとってかわられつつある。しかし、動機づけ面接法は、そもそものはじめから、なによりも患者の気持ちに寄り添い、注意深く安心や信頼を育てるように組み立てられている。

動機づけ面接法の根底にあるのは、人間中心の治療法であり、共感と受容を基礎として治療関係を作る<sup>32)</sup>。面接者は、患者の人生と一緒に振り返り、その人にとって適切なニーズや、深いところに眠っている希望を引き出す。

## 2. 動機づけ面接法の重要概念：両価性

動機づけ面接法では、明確な動機をもちえていない人を責めたり見下したりしない。むしろ患者は、正反対の行動（たとえば飲酒と断酒）に、心が引かれて決められない、迷っている人であると想定する。面接者はその迷いに共感し、一緒に迷いながらも、患者の利益にかなう行動を選択できるように誘導（案内：guide）する。

換言すれば、明確な動機をもたない患者の両価性に注目して、どちらの行動が最終的にその人の価値観にかなうか、希望や目標を手に入れられるかを、患者自身が理解し納得して、積極的に望ましい行動を選択するように情報を提供しつつ話し合う。

## 3. 動機づけ面接の基本的態度と原理

動機づけ面接法では、誠実な温かい態度で受容し、共感をもって一緒に問題を探究することがもっとも重要視される。そのために、面接者は議論を避けて受容的態度に徹する。

しかし同時に、患者が行動の変化を選択するためには、患者の話だけに限定しない積極的な誘導（案内：guide）が必要である。患者が両価的な態度を改め、行動の変化を選択するには、従来の行動（たとえば飲酒）を選択した場合のその後の成り行きと、行動をかえた場合（たとえば断酒）に手に入る希望や目標を際立たせて理解させる必要がある。動機づけ面接では、この違いが大きいと理解すれば、患者は両価性を克服

して、望ましい行動の変化を選ぶとされる。このような戦略を矛盾の拡大（developing discrepancy）と呼ぶ。

動機づけ面接では、この局面で新しい行動を提案するより、「どうしたらよいと思いますか?」、「どういう行動の変化が実現できそうですか?」と質問して、新しい行動を患者自ら考案するよう誘導する。他者の提案に従って実行するのはむずかしくても、患者自らが選択した行動であれば、その変化が実現する可能性は高い。

怒りっぽく被害的な依存症の患者は、しばしば反論や筋みちの逸脱などで、不賛成や怒りを表明する。動機づけ面接では、このような抵抗に正面切って反論することはすすめない。言い争いから患者の勝ち負け思考に抵触すると、患者は、ただ負けたくないというだけの理由で、心の底ではよさそうだなと思った行動をあえて避けようとするなど、混乱と遠回りを招くからである。動機づけ面接では、抵抗に出会ったら、その意見を大切に受容し、共感的に味わって共有した後に、質問で返す。このような技法を、抵抗に逆らわず一緒になってすすむ（rolling with resistance）と称する。

「飲んで死ぬから、ほっておいてくれ」と言われたら、「死ぬまで飲むというお考えなのですね」、「飲んだまま死にたいとお考えなのですね」、「このまま飲んでいれば死んでしまうと予想されているのですね」などと共感的に反映して、患者の気持ちを一緒に味わった後、「なぜそのようにお考えなのでしょう?詳しく説明してください」と質問する。すると、飲酒と死にまつわる患者の思考や感情および思い違いなどが判明する。ここで、「ほっておいてくれ」という部分に焦点を当てないのは、面接者の選択と誘導である。

このように面接者は、質問によって話題の領域を選んだり、問題に切り込む深さを調整したりする。すなわち、患者の発言を受容しながらも指示的に誘導し、患者の思考をより深いところへ誘うのが、動機づけ面接法の特徴である。

## 4. 動機づけ面接法の技術（OARS）

上述のような面接を行うのに用いられる技術が、OARSである。OARSは表5の技術の頭文字をとったものである。

## 5. 変化の5段階

人が行動の変化を選び、実際に行動をかえるには、次の5段階を通るとされる。

①熟考期：問題があると知らないか、気づいていない時期。情報提供が必要である。

表 5. 動機づけ面接法の技術：OARS

	内 容
開かれた質問 (Open question)	はい・いいえでは答えられない質問。患者の自由な思考を促し、考えて答える姿勢を養ってより深い内省へと導く
賞賛 (Affirmation)	認めて褒める。賞賛されると、患者の自己評価が上がり、自信をもって考え選択して行動をかえることができる。褒めてくれる治療者と患者の間には、よい治療関係ができる
反響的傾聴 (Reflective Listening)	患者の言葉を繰り返すことにより、共感を表現しつつ患者の発言を受容する。傾聴は患者の発言を尊重し、患者を中心にすえて面接を構成するもっとも核心的な技術である
要約 (Summary)	面接の途中や終わりに、話し合った内容を要約する。患者は、記憶力や思考力が損なわれているので、要約によって進歩を共有し、次の面接が後退しないよう地歩を固める。最後の要約を文章化して、関係者の間で共有する

- ②熟考期：問題と飲酒の関係を考え始める時期。両価値性を克服するよう誘導する。
- ③決断期：行動の変化を決断する時期。患者の自発性に任せきりにすると、通りすぎてしまうので、さりげなく誘導して決断を促す必要がある。
- ④実行期：行動の変化（断酒）を実行に移す時期。通院，入院，AA や断酒会に行く。
- ⑤維持期：断酒を継続し維持する時期。行動の変化に成功している要因を分析する。

## 6. 動機づけ面接の手順

OARS を用いて、動機づけに必要な領域へと話題を誘導する。すなわち当該の疾患や問題行動の領域へ話を誘導する。「検診でアルコール性肝炎を指摘されましたね。これから晩酌をどうなさいますか?」、「糖尿病が悪化していますが、どうして悪化したとお考えですか?」。

問題意識の乏しい患者には、職場の事情や家族の気持ち、疾病の情報や血液検査の結果などを提示して、その人のおかれている危機的状況をわかりやすく解説しなければならないこともある。このような情報提供は、書面を使ってすませることもできるが、医療援助職としての懸念を示すよい機会でもある。「血液検査の結果から、アルコール性肝炎が疑われます。このまま飲酒を続けると、いずれは肝硬変になりますので、治癒するまで断酒してください。次の診察日まで断酒するには、どのような工夫ができると思いますか?」、「耐糖能障害が認められます。すぐに断酒すれば回復する可能性はあります。飲酒を続ければ悪化して糖尿病になるでしょう。飲酒と断酒のどちらを選択しますか?」。

次に、患者と一緒に人生を振り返って、なにが失われてきたか、なにがほしかったか、未来へ向けてなにを手に入れたいか、どういう状況であればがんばれそうかなど、価値観や希望、ニーズについて話し合う。

動機づけ面接では、健康、仕事（財産や地位）、家族の愛情のいずれかに目標を定める。高齢者であれば、認知症や癌に罹患したくないという目標が奏効する。若年者では、進学や就職、あるいは結婚など、将来の希望を話題にすると目標を定めやすい。しかし、希望をもたないようにして、なんとかその日を生き延びている人たちもいるので注意を要する。彼らからも、居場所は欲しいなど、ささやかな希望を引き出すことができる。中高年では、仕事や家族など、すでに手に入れたものを維持するか、取り戻すという話題がふさわしい。

目標が決定したら、飲酒は目標の獲得にプラスであるかマイナスかを検討して表（利益損失対照表）にする。これと並行して、どのような新しい行動が目標の獲得を実現させるか、という課題を検討する。断酒だけでは、通常その目標が手に入るとは限らない。実際に新しい行動を身につけ、生活習慣をかえ、生き方を変えてこそ、目標を達成できる。目標を獲得すれば、それを失わないために断酒し続けることを選択する。断酒してもよいことがなく、目標が手に入らないとすれば、断酒を続ける意欲が失われてしまう。

## 7. 診察室で

「酒をやめるつもりはない」といわれても慌てる必要はない。医療専門職の視点からは明らかに断酒すべき病状であっても、それを受け入れて認め、断酒を決意して、長年の飲酒に終止符を打つのは容易なことではない。人間の心は、大きな船のようなもので、急旋回はむずかしい。必要性を理解しつつ少しずつかわっていけばよい。

疾病を理解していない人、問題がわかっていない人（前熟考期）には情報を提供する。ただし、あまりに多くの情報は理解力が制限されている患者には把握しきれない。

問題を理解しても、両価的な状態にあって決められない（熟考期）場合は、問題行動を続けるプラスとマ

イナス、問題行動をやめるプラスとマイナスを検討して書き出し、表を作る。作成した表を家にもち帰って、ゆっくり考えるようにすすめると、ほとんどの患者が行動の変化を選択する。

## 8. 断酒指導

飲酒をやめたくないという患者の場合、まず節酒指導を試みるが、依存症であれば節酒さえも順調にはいかない。節酒ができないとすれば、依存症である可能性が高いので、その懸念を説明して断酒指導に切り替える。

依存症であれば、強迫的飲酒欲求が根底にあるので、実際よりも飲酒量を少なく申告したり、飲酒しても飲んでいないといたりすることもある。ここでは、正直な申告が患者のためであり、面接者は敵ではなく味方であるという患者の認識を得ておく必要がある。

断酒指導には、離脱管理の薬物療法が効果的である。決意のみで断酒できる人が病院にくる可能性は低い。やめる決意ができない場合は、飲酒しない日のみ睡眠導入剤を服用する約束で、導入剤と感情調整剤または抗うつ剤を処方する。迷いながらも、処方薬を服用して眠れることがわかると、断酒に自信をもち始め、断酒を継続する人は多い。とくに高齢で、問題なく社会生活を送ってきて、大量飲酒による記憶障害に驚いている患者、脳梗塞や糖尿病などの改善を望む患者は、熱心に断酒に取り組む。

## 9. 関連疾患の患者指導

関連疾患を治療する際には、“病気が治るまでは禁酒（一時的な断酒）”と明確に提案したい。治癒した暁には、依存症でなければ、また飲酒できるであろうが、現状の克服には、ほどほどの飲酒ではなく、禁酒が必要であることを教示する。患者の中には、ほどほどに飲める病状ではない人たちが少なくない。彼らに対して、「少しぐらいの飲酒は差し支えない」といえば、患者は、少しのつもりで飲み始め、結局いつもどおりの大量飲酒にたどり着く。しかし彼らも、医師から禁酒を指示されれば、飲まないでいる必要があることを、真剣に考え始める。したがって、医師は明瞭に禁酒を提案すべきである。禁酒を指導しても、実際の行動は患者の判断に任されている。その点は高血圧の患者に塩分制限を、肺気種に禁煙を、糖尿病にカロリー制限と運動を指導するのと同様である。

## 10. 節酒指導とその見極め

依存症でなければ、問題があっても飲酒限量以内の節酒をすすめる方法もある。1日ビール500mlか日

本酒1合を上限として提案する。大量飲酒ではないという意味で、ビール中ビン2本か日本酒2合を許容する専門家も散見される。決められた量的制限を守ることができ、関連疾患や関連問題が生じなければ節酒を継続する。

## VII. おわりに

最近のアルコール医療について精神科医の視点から解説した。従来の依存症だけを対象とした治療ばかりでなく、社会的要請に応じて乱用期から治療的に介入し、疾病の悪化や関連の事故・犯罪を防ぐために、早期介入が実施されている。

### 文献

- 1) 横山 顕：アルコール代謝関連酵素と発がんの関係。臨床栄養 109：32-35, 2006.
- 2) Chen P, Lee W, Sun W et al：Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics；a population based retrospective cohort study. PLOS ONE, 7：Issue 11, e49113.
- 3) 遠藤太一郎：「体」にもたらす影響，病氣—脳（中枢神経）を中心に。アルコール依存症とその予備軍，猪野亜郎，高瀬幸次郎，渡邊省三（編），p22-25，永井書店，大阪，2003.
- 4) 前田 純，須原哲也：アルコール，物質依存の神経画像—PETを用いた研究。専門医のための精神科臨床リュミエール 26，福井顕二（編），中山書店，東京，2011.
- 5) 井上令一（監修），四宮滋子，田宮 聡（監訳）：脳における作用，2. アルコール関連障害，カプラン臨床精神医学テキスト，3版，p.704，MEDSI，東京，2016.
- 6) Littleton J：Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. Alcohol Health Res World 22：13-24, 1998.
- 7) 山崎一正：総合病院におけるアルコール離脱症状の治療。アルコール依存症とその予備軍，猪野亜郎，高瀬幸次郎，渡邊省三（編），p.170-174，永井書店，大阪，2003.
- 8) 井上令一（監修），四宮滋子，田宮 聡（監訳）：アルコール離脱，せん妄。2. アルコール関連障害。カプラン臨床精神医学テキスト，3版，p.707-709，MEDSI，東京，2016.
- 9) Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M：Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. Brain Res Brain Res Rev 45：104-114, 2004.
- 10) Twerski AJ：Addictive Thinking, 2nd Ed, Hazelden Publishing, Center City, MN, 1997.
- 11) 松井敏史：アルコールの心と体の影響。アルコールと健康に関する保健指導マニュアル，石井裕正（編），p.51-58，太平社，東京，2010.
- 12) 後藤 恵：アルコール依存症。精神保健医療福祉白書 2016年版，p.156，中央法規，東京，2016.

- 13) 安原正博：アルコール関連社会問題の法医学. 医学の歩み, 別冊：アルコール医療・医学の最前線, p. 141-147, 医歯薬出版, 東京, 2008.
- 14) 後藤 恵：①「家族」の苦悩, ②「子供」の苦悩；「家族」にもたらす影響, 病氣, 内科医・産業医・関連スタッフのための. アルコール依存症とその予備軍, 猪野亜朗, 高瀬幸次郎, 渡邊省三 (編), p. 33-42, 永井書店, 大阪, 2003.
- 15) 崔 炯仁：虐待. 専門医のための精神科臨床リュミエール, 福居顕二 (編), p. 218-227, 中山書店, 東京, 2011.
- 16) Taylor D, Paton C, Kapur S: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th Ed, p. 411-428, Wiley-Blackwell, London, 2015.
- 17) Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A et al: Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* **75**: 353-365, 2015.
- 18) Hillbom M, Tokola R, Kuusela V et al: Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. *Alcohol* **6**: 223-226, 1989.
- 19) Minozzi S, Amato L, Vecchi S et al: Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005064, 2010.
- 20) Barrons R, Roberts N: The role of carbamazepine and oxacarbamazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther* **35**: 153-167, 2010.
- 21) Ritola E, Malinen L: A double-blind comparison of carbamazepine and clometiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome, *Acta Psychiatr Scand* **64**: 254-259, 1981.
- 22) Flygenring J, Hansen J, Holst B et al: Treatment alcohol withdrawal symptoms in hospitalized patients; a randomized, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbitol (Diemal). *Acta Psychiatr Scand* **69**: 398-408, 1984.
- 23) Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis, ET et al: Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J psychiatry* **146**: 617-621
- 24) Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R et al: Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine. *Acta Psychiatry Scand* **53**: 333-342, 1976.
- 25) Ayers-Ringler JR, Jia YF, Qui YY et al: Role of astrocytic glutamate transporter in alcohol use disorder. *World J Psychiatry* **22**: 31-42, 2016.
- 26) Hammond CJ, Niciu MJ, Drew S et al: Anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol use disorders. *CNS Drugs* **29**: 293-311, 2015.
- 27) 大石 実：アルコール関連中枢・抹消神経障害. 医学の歩み, 別冊：アルコール医学・医療の最前線, 竹井謙之 (編), p. 58-61, 医歯薬出版, 東京, 2008.
- 28) 後藤 恵：2. 心理社会的治療, IV. アルコール依存. 専門医のための精神科臨床リュミエール **26**, p. 85-95, 中山書店, 東京, 2011.
- 29) 後藤 恵：3. 「底つき」を待たない物質使用障害の新しい治療法—物質使用障害治療の最前線. *精神療法* **42**: 118-127, 2016.
- 30) Joe McQ: *The Steps We Took: One step at a time, and helps us understand how it works*, August House Publishers, Atlanta, 1990.
- 31) Pita DD: *13 Conclusion: What is recovery? Addiction Counselling*, Cross Road Publishing, New York, 1994.
- 32) Rogers CR: The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *J Consult Psychol* **21**: 95-103, 1957.

# Alcohol abuse and dependence; motivational interviewing; preparing people for change earlier than ever

Megumi Goto

Vice president, Institute of Psychiatry, Midorikai Health Care Group

## Summary

Too much consumption of alcohol has precipitated many problems /diseases, such as depression, dementia, and lots of cancers. Alcoholic patients should be treated enough benzodiazepine and/or carbamazepin, when they are suffering from withdrawal syndrome. Vitamin B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> should be delivered intravenously to prevent Wernicke-Korsakoff syndrome. AA (alcoholics anonymous) helps dependent people to recover. Motivational interviewing allows us to treat people with alcohol problems/diseases earlier than ever.

Key words : alcohol abuse/dependence, early intervention, dementia, treatment for withdrawal syndrome, motivational interviewing

## C型肝炎治療の進歩と今後の課題

朝比奈靖浩

東京医科歯科大学消化器内科・大学院医歯学総合研究科肝臓病態制御学講座

**要旨：**近年、直接作用型抗ウイルス薬（direct-acting antiviral agents：DAAs）の開発が著しく、C型肝炎に対する治療法は大きく進歩した。DAAsは標的とするHCV蛋白の違いにより、プロテアーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、およびポリメラーゼ阻害薬の3クラスに分類され、ポリメラーゼ阻害薬は核酸型と非核酸型に分類される。最近では、これらDAAsを複数併用したインターフェロン・フリー治療により、ほぼ100%近い著効率が副作用も少なく達成できるようになった。しかし、耐性ウイルスの問題やウイルス排除後の肝発癌など新たな課題も生じている。インターフェロン・フリー治療により、これまでのインターフェロン治療と同様、発癌抑制効果や肝癌再発抑制効果が得られるのかについての検証と、HCV排除後発癌のリスク因子の同定と、それに基づく肝癌スクリーニング・プログラムの構築が重要である。

**Key words：**C型肝炎, DAAs, 発癌

### I. はじめに

C型肝炎ウイルス（HCV）の急性感染は約70%が慢性持続感染に移行し、C型慢性肝炎の多くが肝硬変・肝癌に進展する。国内におけるHCVの慢性持続感染者数は推定約150万人と莫大で、年間約3万人が肝癌で死亡している。肝細胞癌の約60~80%は依然ウイルス肝炎が原因であり、うち約90%をC型肝炎が占める。したがって、わが国における肝癌の制圧には、ウイルス肝炎の制御、とくにHCVの持続感染を終息させることが重要で、抗ウイルス療法によるHCVの排除が基本となる。

近年、C型肝炎に対する治療法は著しい進歩をみせ、新規抗ウイルス薬の開発により、その治療成績は飛躍的に向上した。一方、わが国では高齢者や線維化進展例が多いなど他の国にはない特有の問題もあり<sup>1)</sup>、肝癌の制圧を最終目標としたC型肝炎の完全克服には、いまだ多くの課題も残されている。本稿では、C型肝炎における最新治療の知見を総括し、新規治療とわが国の現状を考慮した今後の展望について概説する。

### II. C型肝炎の治療方針

慢性炎症の活動性を抑制または終息させることで肝線維化進展を抑止し、肝硬変への進行と肝発癌のリスクを低減させるとともに、HCV持続感染に起因する肝内・肝外合併症を制御し、生存率を改善させることが治療目標である。この目標を達成するためには、HCVに対する抗ウイルス療法が第一選択となり、原則として非代償性肝硬変を除くすべてのHCV持続感染例が対象となる。

HCVに対する抗ウイルス療法は、従来はインターフェロン療法が基本であったが、近年ウイルス増殖に重要な働きをもつHCV蛋白を直接阻害する経口薬である直接作用型抗ウイルス薬（DAAs：direct-acting antiviral agents）の開発がすすむと、インターフェロンを用いない経口薬のみの治療が抗HCV療法の中心となった。現在、このいわゆるインターフェロン・フリー治療により、ほぼ100%近い症例でHCV排除が達成可能になった。DAAsは、標的とするHCV蛋白の相違から種々のクラスに分類され、現在臨床応用されているものは、①NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬、②NS5A阻害薬、③NS5Bポリメラーゼ阻害薬の3種類である（図1）。このうちNS5Bポリメラーゼ阻害薬は核酸型と非核酸型に分類される。DAAsのウイルス増殖抑制効果は強力で副作用も比較的少ないが、

連絡先：朝比奈 靖浩 asahina.gast@tmd.ac.jp

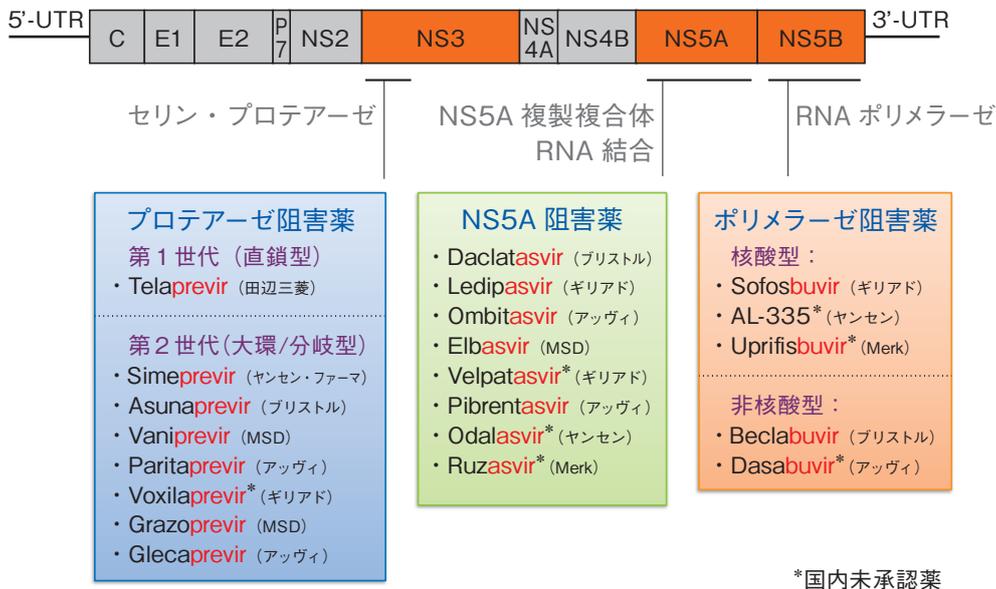


図1. HCV ゲノムと直接作用型抗 HCV 薬

耐性ウイルスが存在すると効果が減弱することと、治療が不成功に終わった場合には、さらなる耐性ウイルスが生じる危険がある。DAAsを単剤で投与すると、容易に耐性ウイルスを生じるため、インターフェロン・フリー治療では必ず他のクラスのDAAsと、またはリバビリンと併用して用いる。どのDAAsをどのように組み合わせて治療するかは、種々の宿主因子・ウイルス因子を考慮して決める必要があり、肝機能や肝硬変の有無、腎機能や合併症の有無、治療歴、HCVのゲノタイプ、耐性変異ウイルスの有無、常用併用薬剤の種類、さらに肝発癌リスクなどを考慮して、総合的・専門的に決定される。インターフェロン・フリー治療では、従来のインターフェロンを基盤とした治療法と比較して、インターフェロン特有の副作用を回避できるうえ、より短期間でより高いHCV排除率が達成可能である。一方、現時点で抗ウイルス療法による発癌抑制効果、および生命予後改善効果に対して十分なエビデンスが示されているのは、インターフェロンを基盤とした治療法のみであるため、このことが治療方針の決定に考慮されることがある。

C型肝炎の治療方針の決定には、日本肝臓学会編の「C型肝炎治療ガイドライン」が参考になり、学会のホームページに公開されているが、新薬の開発に応じて頻りに改訂されているので、常に最新版を参照する必要がある。

### Ⅲ. 各 DAAs の作用機序と特徴

#### 1. NS3/4A プロテアーゼ阻害薬

HCVのNS3/4AプロテアーゼはHCV増殖に必須

のHCV蛋白で、自己のHCVポリプロテインを切断し、ウイルス増殖に必要な非構造蛋白を生成する。したがって、NS3/4Aプロテアーゼが阻害されると、HCV増殖に必須な非構造蛋白の産生が抑制される。NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬は、薬剤名の語尾が“—previr”で終わるように命名されており、その構造から直鎖型と大環・分岐型との2群に分類され、それぞれ耐性プロファイルや副作用の種類や頻度も異なる。前者は、いわゆる第1世代プロテアーゼ阻害薬で、テラプレビルがその代表であり、もっとも早く臨床応用されたDAAであるが、1日3回の投与が必要であり、皮疹や貧血などの副作用も少なくなかった。これに対し大環・分岐型の分子構造をとるプロテアーゼ阻害薬は、1日1~2回の経口投与で効果を発現し、貧血・皮疹などの副作用も少ない。わが国ではシメプレビル、バニプレビル(製造中止)、アスナプレビル、パリタプレビル、グラゾプレビル、およびグレカプレビルが臨床にすでに導入され、海外ではvoxilaprevirの開発もすすんでいる。

#### 2. NS5A 阻害薬

HCV NS5A蛋白はN末端に膜貫通ドメインをもつ小胞体局在蛋白であり、酵素活性はない。NS5A蛋白は他の蛋白と複製複合体を形成するが、NS5A阻害薬はNS5A蛋白のドメイン1に結合することでHCV増殖抑制効果を発揮する。それぞれの薬剤名の語尾が“—asvir”で終わるように命名されている。わが国ではダクラタスビル、レジパスビル、オムビタスビル、エルバスビル、およびピブレンタスビルがすでに臨床に導入されており、今後、velpatasvirの導入も期待

されている。

### 3. NS5B ポリメラーゼ阻害薬

NS5B 阻害薬は、HCV の NS5B 遺伝子にコードされる RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを標的とした薬剤で、非核酸型と核酸型に分類される。NS5B 阻害薬は、それぞれの薬剤名の語尾が“—buvir”で終わるように命名されている。非核酸型は NS5B の触媒ドメインに結合しポリメラーゼ活性を阻害し、わが国ではベクラブビルがアスナプレビルとダクラタスビルとの配合剤として承認されている。一方、核酸型はウイルス RNA 合成の基質として直接 NS5B ポリメラーゼに取り込まれ、chain termination を起こすことにより HCV ゲノムの複製を阻害する。核酸型は薬剤耐性を生じにくく、複数の HCV ゲノタイプに対し活性を有するという特徴があり、わが国ではソホスブビルが臨床に導入されている。ソホスブビルは、ほかの DAAs と異なり肝代謝を受けず腎排泄である点も特徴である。

## Ⅳ. 各インターフェロン・フリー治療 (図 2) の治療成績

### 1. ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法

わが国ではじめて承認されたインターフェロン・フリー治療で、NS5A 阻害薬であるダクラタスビルと大環型プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルとを組み合わせた 24 週間の経口 2 剤の治療である。本治療はインターフェロンを用いないため、宿主のインターフェロンの治療効果を規定する因子の有無に影響されることなく良好な治療成績が期待でき、またインターフェロン自体の副作用も回避できるためインターフェロン投与が不適格な症例でも治療可能であるというメリットがあった。実際にわが国における第Ⅲ相臨床試験では、HCV ゲノタイプ 1b 型における前治療無効例の SVR 率は 81%、インターフェロン不適応・不耐例で SVR 率 87% と報告された<sup>2)</sup>。本治療はインターフェロン・ベース治療とは異なり、肝硬変 (ただし Child A の代償性肝硬変に限る) にも適用があるため、線維化進展例や高齢者など、より発癌リスクが高い症例に対しても施行され、多くの症例が治療を受けた。

しかし、①治療前に薬剤耐性ウイルスが存在すると治療成績が大きく低下すること、②SVR が得られず治療が不成功となった場合には、さらなる薬剤耐性ウイルスを生じる危険があることが問題点として指摘されていた。実際、ダクラタスビルに対する NS5A 耐性ウイルスは未治療例の約 18% の症例に存在し、このような症例では本治療の SVR 率は 41% に低下し、

さらに治療後には NS3/4 プロテアーゼ領域と NS5A 領域の複数のアミノ酸部位に変異を有する耐性ウイルスが生じることが報告されている。現在、本治療で SVR が得られなかった症例に対するレスキュー治療を、どのようにするかが大きな課題となっている。

### 2. ソホスブビル/レジパスビル併用療法

核酸型 NS5B 阻害薬であるソホスブビルと NS5A 阻害薬であるレジパスビルの配合錠を用いた治療であり、わが国では 2015 年 6 月に本配合錠を用いた 12 週治療がゲノタイプ 1 型に対して承認された。国内第Ⅲ相試験におけるゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変の初回治療例での SVR 率は、100% (83/83) であり、既治療例でも 100% (88/88) であった<sup>3)</sup>。また、本レジメンには NS5A 阻害薬が用いられているが、治療前に NS5A 耐性ウイルスが存在しても全体として 99% (75/76) の SVR 率が得られたと報告され、本レジメンにおいては、自然に存在する NS5A 耐性ウイルスの影響は少ないと考えられている。しかし、ダクラタスビルなど NS5A 阻害薬を含む治療の不成功例に対しては、60~70% の SVR 率であったとする報告が多く、いまだ十分な成績とはいえない。国内第Ⅲ相試験では、有害事象による投与中止は認めなかったが、抗不整脈薬であるアミオダロンとの併用例において死亡例を含む重篤な有害事象が海外から報告されているので注意が必要である。さらに、ソホスブビルは腎排泄であるため、重度の腎障害例 (eGFR 30 ml/分/1.73m<sup>2</sup> 未満または透析を必要とする腎不全例) では投与禁忌である。

### 3. オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法

NS5A 阻害薬であるオムビタスビルとプロテアーゼ阻害薬であるパリタプレビル (リトナビルをブースターとして用いる) との配合錠による治療で、わが国では 2015 年 9 月に本配合錠を用いた 12 週治療がゲノタイプ 1 型に対して承認された。国内第Ⅲ相臨床試験は、ゲノタイプ 1b 型の慢性肝炎または代償性肝硬変例を対象として行われ、SVR 率は全体で 95% (204/215) であった<sup>4)</sup>。本療法は治療前の NS5A 阻害剤に対する耐性ウイルスの有無に治療効果が影響され、耐性ウイルスが検出されないと 99% (301/304) ときわめて高い SVR 率であったが、検出されると 83% (39/47) と報告されている。したがって、本治療の適用を検討する際には、治療前に NS5A 耐性ウイルスの有無を測定し、耐性ウイルスが存在しない症例に対して本治療は推奨される。主な副作用は、末梢性浮腫、頭痛、

悪心、搔痒症、口内炎などで、まれではあるが、ALTの上昇、ビリルビンの上昇などの肝機能障害も認められた。ほかのDAAs同様、非代償性肝硬変に対する安全性は確認されておらず、本剤はChild-Pugh BおよびC症例への投与は禁忌である。なお、本配合錠にはパリタプレビルの血中濃度を上昇させるために、CYP3A4の阻害剤であるリトナビルがブースターとして配合されているため、CYP3A4で代謝される多くの薬剤が併用禁忌または併用注意となっているので、薬剤相互作用に十分注意して用いる。とくに、アゼルニジピンやトリアゾラムは併用禁忌となっており、そのほかのカルシウム拮抗薬も併用注意となっている。

なお、ゲノタイプ2型に対しても、本配合錠はリバビリンと併用した16週治療が承認されている（ただし、肝硬変例は適用外）。国内第Ⅲ相臨床試験では、非肝硬変患者におけるSVR率は、16週投与で85%（68/80）であった。サブゲノタイプ別にみると、ゲノタイプ2aに対するSVR率は、未治療例では93.9%、既治療例では93.8%であったのに対し、ゲノタイプ2bに対してはそれぞれ85.7%、56.3%と低下していた。したがって、ゲノタイプ2型の慢性肝炎に対して本配合錠を用いた治療を行う場合には、セロタイプのみならずサブゲノタイプを測定して、ゲノタイプ2a型に対して用いることが推奨される。

#### 4. エルバスビル+グラゾプレビル併用療法

NS5A阻害薬であるエルバスビルとプロテアーゼ阻害薬であるグラゾプレビルを併用する治療で、わが国では2016年9月に12週治療がゲノタイプ1型に対して承認された。国内臨床試験では、慢性肝炎例全体のSVR率は96.5%（219/227）、代償性肝硬変例では97.1%（34/35）と報告されており、治療歴の有無、性別、年齢、IL28B遺伝子多型は治療効果に関係しないという結果であった。一方、NS5A領域Y93変異（Y93C/H/N/S）の有無については、変異が存在しなかった症例におけるSVR率が98.6%（273/277）であったのに対し、変異が存在した症例においては93.2%（41/44）であったが、両者には有意差はなかった。したがって、現時点では、本治療の適用を考慮する際に治療前のNS5A耐性を測定する必要性は積極的にはないとされているが、市販後のデータの集積が待たれるところである。また、本治療は、海外でchronic kidney disease（CKD）ステージ4~5（eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害・透析患者を対象とした大規模なプラセボ対照二重盲検試験（C-SURFER）において、良好な治療成績が報告されているが、わが

国の国内臨床試験ではクレアチニンクリアランス50ml/分未満の腎機能障害患者は対象から除外されていたため、CKDステージ4~5の症例に対する国内での使用経験はなく、市販後のデータの集積が期待される。

#### 5. ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル併用療法

ダクラタスビル、アスナプレビル、および非核酸型のポリメラーゼ阻害薬であるベクラブビルを加えた3剤の配合錠による治療で、わが国では2016年12月に本配合錠を用いた12週治療がゲノタイプ1型に対して承認された。国内臨床試験における、ゲノタイプ1b型・未治療例におけるSVR率は全体で96.0%（143/149）で、慢性肝炎では95.9%（118/123）、代償性肝硬変では96.1%（25/26）と報告されている。また、既治療例においても全体で96.8%（62/64）のSVR率が得られ、慢性肝炎で97.7%（43/44）、代償性肝硬変で95.0%（19/20）という結果であった。国内第Ⅲ相試験では、治療前にNS5A領域のL31またはY93耐性変異が存在した症例は212例中39例（18.4%）存在したが、SVR率は92.3%（36/39）であったと報告されている。しかし、本試験においてはダクラタスビル+アスナプレビル併用療法不成功例の組み入れはなされていなかったため、これらの症例に対する有効性は明らかではない。

一方、国内第Ⅲ相試験においては、腹水、高度黄疸を伴う重度の肝機能障害にいたり、血漿交換を要した症例がみられたため、本配合錠投与中は毎週肝機能検査を実施することが必須であり、肝機能の悪化を認めた場合には、より頻回の検査や投与中止を検討するなど適切な対処が必要である。

#### 6. ソホスブビル+リバビリン併用療法

ソホスブビルとリバビリンを併用する治療で、わが国では2015年3月に12週治療がゲノタイプ2型に対して承認された。それまで開発されていた多くのDAAsはゲノタイプ1型に対して高い抗ウイルス活性を示していたが、核酸型のNS5Bポリメラーゼ阻害薬であるソホスブビルはゲノタイプ1型以外のHCVに対しても良好な抗ウイルス活性を有している。わが国の臨床試験では、12週間の投与で95~98%のSVR率が得られたと報告されており、現在ゲノタイプ2型に対する第一選択の治療法となっている。しかし、リバビリンによる溶血性貧血が生じることや<sup>5)</sup>、ソホスブビル、リバビリン両剤とも、重度腎機能障害例では禁忌であることが問題点として指摘されている。

なお、長らくわが国では、ゲノタイプ1, 2型以外に適用のあるインターフェロン・フリー治療はなかったが、2017年3月ソホスブビルとリバビリンを併用した24週治療がゲノタイプ1, 2型以外の症例に適応拡大された。国外における臨床試験では、ゲノタイプ3型において全体で84~85%のSVR率が得られたが、慢性肝炎患者では86.5~90.5%のSVR率だったのに対し、代償性肝硬変患者では68.3~78.6%と、代償性肝硬変患者ではやや治療成績が低下していた。

## 7. 最近承認あるいは今後承認が期待されるその他のインターフェロン・フリー治療

### a. グレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法

わが国では、これまでの薬剤より抗ウイルス活性が良好な新世代のDAAsであるNS5A阻害薬のピブレンタスビルとNS3/4A阻害薬のグレカプレビルとの配合錠の承認申請が行われ2017年11月に薬価収載となった。本配合錠を用いる治療に期待されている点としては、①DAAs未治療のゲノタイプ1型または2型の非肝硬変例に対するこれまでより短い8週間での治療、②DAAs既治療例における再治療としての治療、③ゲノタイプ1型または2型以外の症例に対する治療などがあげられる。わが国の第Ⅲ相臨床試験では、DAAs未治療のゲノタイプ1型または2型の非肝硬変例に対する本配合錠を用いた8週治療において、従来の治療（オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法）に対する非劣性が示され、SVR率は98~100%と報告され、高度腎機能障害例に対しても良好な成績であった。また、DAAs未治療例の代償性肝硬変に対しては12週の投与が行われ、100%のSVR率が得られた。さらに、DAAs既治療例に対するSVR率は94% (31/33) と報告され、ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法不成功例に対する再治療法として期待される。

一方、HCVのゲノタイプは、1~6型に分類され、世界における地域および人種によりその分布が異なり、抗ウイルス療法に対する反応性や病態も異なる。わが国においてはゲノタイプ1b型が約70%を占め、2a型が約20%、2b型が約10%という頻度であるが、世界においてはそのほかのゲノタイプも多数存在し多様である。たとえば、南アジア地域に高頻度に認められるゲノタイプ3型は高率に肝脂肪化を伴い、線維化の進展も速く、また肝細胞癌のリスクも高い。さらに、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果が不良であり、既存のDAAsが効きにくいといった特徴がある。わが国ではゲノタイプ3型の患者はごく少数であるが、血液製剤によるHCV感染者では

15%程度にみられ、有効なインターフェロン・フリー治療の開発が望まれている。これまでDAAsの開発は主にゲノタイプ1に対して行われてきたが、グレカプレビルとピブレンタスビルはすべてのゲノタイプに良好な抗ウイルス効果を示す、いわゆる pangenotypic な DAAs として開発された。わが国の第Ⅲ相臨床試験では、本配合錠におけるゲノタイプ3型のSVR率は83% (10/12) と報告され期待されている。

### b. ソホスブビル/velpatasvir ± リバビリン併用療法

海外ではやはり pangenotypic な治療法として、ソホスブビルと velpatasvir の配合錠を用いた臨床試験が行われ、すべてのゲノタイプにおいてきわめて高いSVR率が報告されている<sup>6~8)</sup>。わが国においても、とくにDAAs既治療例と非代償性肝硬変例において臨床試験が進行中である。ほとんどのインターフェロン・フリー治療は代償性肝硬変にも適用はあるが、もっとも生命予後が不良である非代償性肝硬変に対しては、現在わが国において適用のある抗ウイルス療法は存在しない。海外におけるデータでは、非代償性肝硬変に対する本治療により、Child-Pugh分類やMELDスコアの改善が示されており、わが国においても非代償性肝硬変に対する本治療の導入開発が期待される。

## V. どの治療法を選択すべきか

### 1. ゲノタイプ1型C型慢性肝炎

DAAs投与歴のない症例では、ソホスブビル/レジバスビル併用12週療法（ただし、重度の腎障害がない症例）、エルバスビル+グラゾプレビル併用12週療法、およびグレカプレビル/ピブレンタスビル併用8週療法のいずれかが第一選択となる。また、毎週の肝機能検査が必須であるが、ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビルも適応となる。

### 2. ゲノタイプ2型C型慢性肝炎

第一選択は、ソホスブビル+リバビリン併用12週療法、およびグレカプレビル/ピブレンタスビル併用8週療法のいずれかが第一選択である（ただし、重度の腎障害がない症例）。

### 3. C型代償性肝硬変

ゲノタイプ1型の症例では、ゲノタイプ1型C型慢性肝炎と同様のインターフェロン・フリー治療が第一選択となる。ただしグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法の治療期間は12週である。

また、ゲノタイプ2型の症例に対しては、ソホスブビル+リバビリン併用療法（ただし、重度の腎障害が

	NS3			NS4A	NS4B	NS5A		NS5B		3'-UTR
	NS3	NS3	NS3	NS4A	NS4B	NS5A	NS5B	NS5B	NS5B	
	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT1b, NS5ARAS (-), 24W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT1b, NS5ARAS (-), 12W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT1, 12W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT1, 12W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT1, 12W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT2, 12W (GT3-6も適用)	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT2a, 16W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
GT2, 12W (未承認)	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
Pangen, 8W	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル
Pangen, 12~24W (未承認) Decomp. LC, DAA failure	アスナプレビル			パリタプレビル	グラゾプレビル	アスナプレビル	ダクラタスビル	レジパスビル	ソホスブビル	ベクラブビル

図2. C型肝炎に対するインターフェロン・フリー治療のラインナップ (未承認薬を含む)

ない症例), およびグレカプレビル/ピブレンタスビル併用療法のいずれかが第一選択であり, いずれも治療期間は12週である。

なお, 現時点では非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法は禁忌または適用外である。

## VI. DAAs 治療における耐性ウイルスの問題

わが国ではインターフェロン・フリーの治療として, 第2世代プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルとNS5A阻害薬であるダクラタスビルを組み合わせた経口2剤の治療が最初に承認され広く用いられた。しかし, 治療不成功例では, NS3プロテアーゼ領域のD168アミノ酸の変異やNS5A領域のL31およびY93アミノ酸の変異が高率に生じるのみならず, P32アミノ酸の欠失やA92アミノ酸の変異などの複雑な耐性変異が生じることが報告されている。われわれの *in vitro* における検討では, これらの治療不成功例で出現した変異ウイルスは, NS5A阻害剤であるダクラタスビルおよびレジパスビルに対して高度耐性を示すのみならず, ウイルス粒子形成能も野生型ウイルスに比し高いことが判明し<sup>9)</sup>, 本治療不成功によって生じた高度耐性ウイルスは, 治療後も長期にわたり残存し続けることが示唆された。したがって, ゲノタイプ1型に対して現在開発されているインターフェロン・フリー治療のすべてがNS5A阻害薬を含んでいることを考えると(図2), 交叉耐性の問題からアスナプレビ

ル+ダクラタスビル併用療法の非SVR例に対する再治療が大きな課題となり, 現在使用可能な治療によりレスキューできるかどうかの問題となっている。

実際, ソホスブビル/レジパスビル併用療法を用いてレスキュー治療をした場合のSVR率はおおむね60~70%と報告されており, いまだ十分な成績とはいえない。さらに, ソホスブビル/レジパスビル併用療法によるレスキュー治療によって不成功となった場合に生じる耐性変異がいかなるもので, その後の治療に対してどのように影響を及ぼすかについてはいまだ不明である。したがって, 現時点でソホスブビル/レジパスビル併用療法をレスキュー治療として考慮する際には, 個々の症例において, 発癌リスクや, 期待されるSVR率, および治療不成功時に懸念される複雑な薬剤耐性変異の出現の可能性を考慮し, NS5A領域の高度・多重耐性変異が存在しないことを確認したうえで選択されることが望ましい。一方, 前述のグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠における国内第III相臨床試験では, DAAs非著効例に対して94%(31/33)のSVR率が得られたと報告されており, 実臨床での検証が期待されている。また, DAAs治療の非著効例を対象としてソホスブビル/velpatasvir+リバビリン併用療法の有効性を検証する臨床試験が国内で進行中であり, NS5A領域の変異の種類によっては再治療を待機することも選択肢となる。

このように, ダクラタスビル+アスナプレビル治療の非著効例への対応には, 専門的かつ総合的な判断を

要するため、その治療方針の決定には肝臓専門医あるいはウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師によって検討されるべきと考えられる。

## VII. 抗ウイルス療法による肝発癌抑止効果

C型肝炎の治療目標は、HCV持続感染によって惹起される肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することである。したがって、これまで述べてきたHCVを排除する抗ウイルス療法は、その目標を達成するために行われているのであって、SVRを得ること自体は短期的目標にすぎず、あくまでも発癌抑止が最終目標である。C型肝炎に対する抗ウイルス療法により、果たして肝発癌が抑止できるか否かについては、これまでインターフェロン・ベース治療についてわが国を中心に多数検討されてきた。これら多くの研究では、インターフェロン・ベース治療により、SVRまたはALTの持続正常化が得られると肝発癌の抑制と肝線維化の改善が示されており、C型肝炎に対してインターフェロン・ベース治療を推奨する大きな根拠となっている<sup>10)</sup>。しかし、インターフェロン・ベース治療とインターフェロン・フリー治療とは、それぞれの治療により達成されたSVR患者の背景因子が大きく異なり、とくにわが国ではインターフェロン・フリー治療でSVRが得られた患者の発癌リスクはインターフェロン・ベース治療のそれに比べて有意に高い。自験例約2,000例のコホートにおいてインターフェロン治療後の発癌リスクを検討すると、高齢、線維化進展、肝脂肪化など多くの因子がインターフェロンの治療効果を規定する因子と一致した<sup>11)</sup>。このことは、これまでのインターフェロン・ベースの治療では、もともと発癌リスクの低い症例がSVRとなっていたことを意味しており、HCV排除により得られる真の発癌抑制効果は厳密には不明である。インターフェロン・ベース治療による発癌抑制機序としては、ウイルス排除で得られる直接の抗腫瘍作用とともに、インターフェロンの有する増殖抑制作用や抗腫瘍免疫の誘導を介した腫瘍抑制作用の関与が考えられている。一方、それ自体に明らかな抗腫瘍作用や抗炎症作用を有さないDAAsのみを用いたインターフェロン・フリー治療においても、以前とまったく同様の発癌抑制効果が得られるかは不明であり、エビデンスの構築が大きな課題となっている。

## VIII. インターフェロン・フリー治療による発癌抑制効果

インターフェロン・フリー治療による発癌抑制効果

については、治療後の観察期間がまだ短く症例の集積も十分でないために報告がほとんどなかった。そこで、筆者らはインターフェロン・フリー治療を行った669例を解析し、SVRが得られた症例では、得られなかった症例に比し有意に累積発癌率が低く、傾向スコアを用いて年齢、性別、Fib-4 indexをマッチさせインターフェロン・フリー治療とインターフェロン・ベース治療におけるSVR症例の累積発癌率の差異を検討したところ、両治療間に有意差を認めず同等であることを示した<sup>12)</sup>(図3)。したがって、インターフェロン・フリー治療によりSVRが得られると、従来のインターフェロン・ベース治療と同様に発癌抑制効果が得られると現時点では考えられる。

## IX. SVR後の発癌とリスク因子

前述のとおりインターフェロン・ベース治療によりSVRが達成されると発癌リスクは有意に低減するが、SVR後も肝発癌リスクは完全には消失せず、SVR後の5年、10年の発癌率は、それぞれ2.3~8.8%、3.1~11.1%と報告されている。これらSVR後の発癌は、SVR後5年以降も観察されており、C型肝炎患者では、ウイルスが排除されても健常者に比し発癌リスクの高い状態が長期間残存することを示唆するものである。したがって、そのリスク因子の同定が重要である。SVR後の発癌リスク因子についてのデータもわが国を中心に集積されてきており、もっとも明確なリスク因子は肝線維化とされ、SVR後発癌のリスク評価やスクリーニングには、今後超音波エラストグラフィや血清などを用いた非侵襲的線維化検査法の確立がきわめて重要である。そのほかのSVR後の発癌リスク因子としては、高齢、男性、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病などが重要である。さらに最近では、SVR後発癌を予測するインターフェロン・ベース治療後のバイオマーカーに関する検討もなされており、筆者らは上述の治療前因子に加え、治療後のALT高値やAFP高値、およびM2BPGi高値が発癌の高リスク因子であることを報告している<sup>11~13)</sup>。したがって、SVR後であっても、高齢、男性、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病、治療後ALT高値、AFP高値、M2BPGi高値例などでは、定期的な肝臓スクリーニングを継続することが重要である。

一方、近年ではインターフェロン・フリー治療により高齢者や線維化進展例に代表される高発癌リスク症例においてもSVRが達成されるようになり、その患者数は増加すると考えられる。したがって、インターフェロン・フリー治療によるSVR後発癌のリスク因

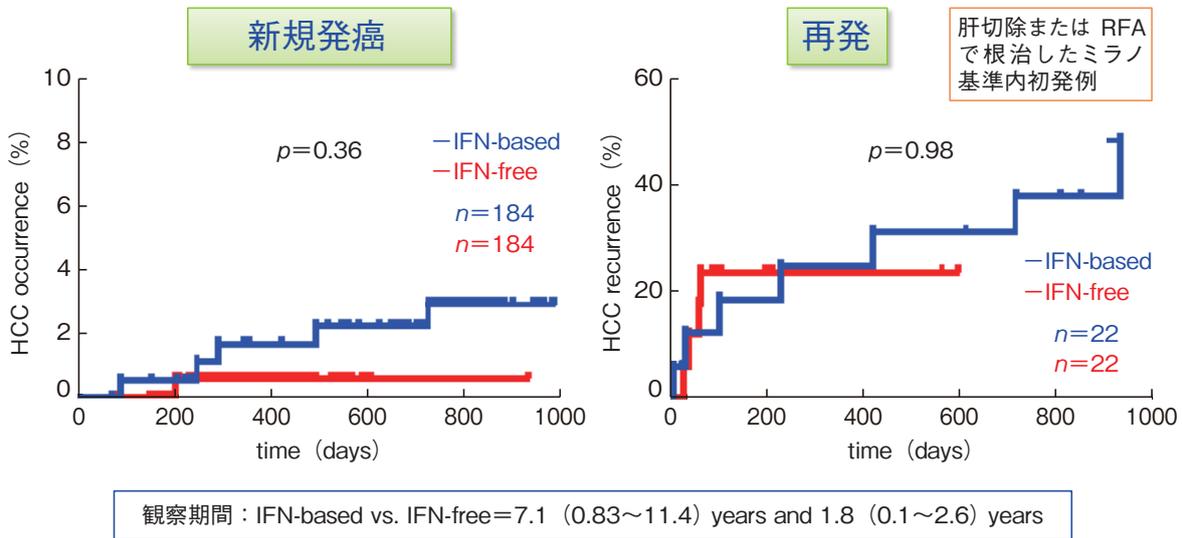


図3. 新規発癌および肝癌根治後の再発抑制・抑制効果.

傾向スコアでマッチしたインターフェロン・フリー治療とインターフェロン・ベース治療の比較 (文献 12 より引用改変)

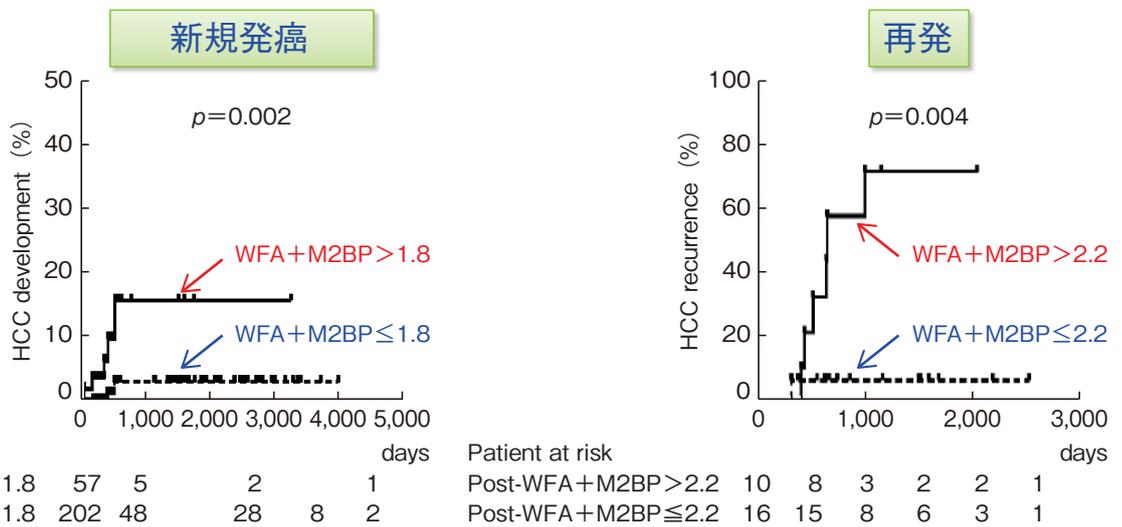


図4. 抗ウイルス療法後の M2BPGi で層別した新規発癌率と肝癌再発率 (文献 12 より引用改変)

子のさらなる同定と、それに基づくサーベイランス・システムの構築が必要である。そこで、インターフェロン・フリー治療を施行した自験例において検討すると、IL28B 遺伝子近傍の SNP が nonTT type であることと、SVR 後の血清糖鎖マーカーである M2BPGi 高値が独立したリスク因子として抽出された<sup>12)</sup>。M2BPGi における ROC 解析では、AUROC が 0.909 と AFP と比べてきわめて高い predictability が示され、M2BPGi のカットオフ値は 1.8 COI と同定された (図4)。したがって M2BPGi をモニタリングすることは、インターフェロン・フリー治療後の発癌リスクの評価に重要であると考えられた。

## X. 肝癌根治後の再発抑制効果

インターフェロン・フリー治療は、インターフェロンの副作用を回避することができるうえに、より短期間で SVR が期待でき、代償性肝硬変にも適用があるために、肝癌根治後に適用される場合が多い。しかし、肝癌根治後のインターフェロン・フリー治療により、肝癌再発が抑制できるか否かについては、十分なエビデンスは存在しない。

これまで、肝癌根治後における抗ウイルス療法による肝癌再発抑制効果に関しては、インターフェロン・ベース治療について検討され、最近のメタアナリシスにおいても、インターフェロン・ベース治療が肝癌再発を有意に抑制し生命予後を改善させることが示されており、肝癌根治後のインターフェロン治療による肝

癌再発抑制効果と生命予後改善効果についてはエビデンスがあるといえる。

しかし、インターフェロン・フリー治療による再発抑制効果については、現在議論の多い状態である。議論の発端となったのは、スペインの Reig らの報告で、肝癌根治後にインターフェロン・フリー治療を行った 58 例を中央値 5.7 ヶ月経過観察したところ、中央値 3.5 ヶ月の間に 27.6% の症例で肝癌再発を認め、予測以上に高率であったとしている<sup>14)</sup>。同論文の筆者らは、この原因として免疫賦活作用のない DAAs 治療により宿主の免疫能が低下したためであると推測し、懸念を表明している。また、米国の Yang らは HCC における肝移植例を検討し、治療前に DAAs 治療を受けていた症例の癌再発率は 27.7% と、DAAs 治療を受けていなかった症例の 9.5% に対してきわめて高率であったことを報告した<sup>15)</sup>。これに対して、Pol は肝癌根治後に DAAs を投与した C 型慢性肝炎患者 189 例と肝硬変患者 13 例を、投与しなかったそれぞれ 78 例と 66 例と比較し、DAAs 投与の有無による肝癌再発率には差はなかったと反論している<sup>16)</sup>。しかし、いずれの研究も症例数が少なく観察期間も十分でないうえ、コントロール・スタディではないため、明確な結論についてはいまだ確定的ではない。そこで筆者らは、ミラノ基準内初発肝癌に対して肝切除またはラジオ波焼灼術により根治が得られた症例を対象として、肝癌根治後にインターフェロン・フリー治療を施行した症例と、インターフェロン・ベース治療を施行した症例において、傾向スコアを用いて年齢、性別、Fib-4 index をマッチさせた 2 群間で比較したところ、インターフェロン・フリー治療とインターフェロン・ベース治療の間に肝癌再発率に差はないことを示した(図 3)、また、抗ウイルス療法後の M2BPGi 値が肝癌再発に関連していることも明らかとなった(図 4)<sup>12)</sup>。したがって、本研究の結果からは、インターフェロン・フリー治療が肝癌再発率を増加させているという懸念は少ないと考えられる。しかし一方で、DAAs 治療後に予想外に進展した状態での肝癌再発を経験したとする報告も散見され、今後、肝内転移や *de novo* 再発をより厳密に区別した検討や、再発様式や再発時の分化度など生物学的悪性度を加味した詳細な検討とエビデンスの集積が必要である。

## XI. おわりに

C 型肝炎治療は DAAs によるインターフェロン・フリー時代に突入し、飛躍的に治療成績が向上するとともに、治療適用も広がり、HCV 持続感染の完全制

圧が期待される。インターフェロン・フリー治療は、これまで治療が困難であった症例にも SVR が期待できるため、これを契機に C 型肝炎患者を放置することなく、専門医による受療を促進することと、新規の HCV 感染者の拾い上げが大切となる。

一方、インターフェロン・フリー治療では、多剤耐性ウイルスや薬剤相互作用の問題、およびインターフェロン・ベース治療と同等の発癌抑止効果が得られるかなど、さらなる検討課題も多い。非代償性肝硬変における安全で有効な抗 HCV 療法の開発も急務である。また、今後 SVR が得られる患者が増加すると予測されるために、SVR 後発癌の問題も大きくクローズアップされている。C 型肝炎診療を取り巻く状況は、今後もダイナミックに変化すると考えられ、それに伴い専門医の果たさなければならない役割はますます大きくなると考えられる。

## 文 献

- 1) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N et al : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52 : 518-527, 2010.
- 2) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59 : 2083-2091, 2014.
- 3) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T et al : Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 15 : 645-653, 2015.
- 4) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr et al : Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 62 : 1037-1046, 2015.
- 5) Murakawa M, Asahina Y, Nagata H et al : ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin. *Hepatology* 2017 Jan 27. doi : 10.1002/hep.228675.
- 6) Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al : Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 373 : 2608-2617, 2015.
- 7) Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C et al : Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 373 : 2599-2607, 2015.
- 8) Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al : Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 373 : 2618-2628, 2015.

- 9) Nitta S, Asahina Y, Matsuda M et al : Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. *Sci Rep* **6** : 34652., doi : 10.1038/srep34652. 2016.
- 10) Morgan RL, Baack B, Smith BD et al : Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma ; a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* **158** : 329–337, 2013.
- 11) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T et al :  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **58** : 1253–1262, 2013.
- 12) Nagata N, Nakagawa M, Asahina Y et al : Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* **67** : 933–939, 2017.
- 13) Nagata H, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y et al : Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. *Hepatol Int* **10** : 956–964, 2016.
- 14) Reig M, Mariño Z, Perelló C et al : Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* **65** : 719–726, 2016.
- 15) Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S et al : Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **65** : 859–860, 2016.
- 16) ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma : Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma ; data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* **65** : 734–740, 2016.

# Progress of anti-viral therapy and future perspective in chronic hepatitis C viral infection

Yasuhiro Asahina, MD, PhD

Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Department of Liver Disease Control,  
Tokyo Medical and Dental University

## Summary

Hepatitis C virus (HCV) infection is a global epidemic that currently affects 130–170 million people worldwide. HCV infection is a common cause of chronic hepatitis, which can progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) in many patients. During the last two decades, a greater advance in understanding of the HCV life cycle has enabled to lead to the development of direct-acting antivirals (DAAs). Because DAAs strongly inhibit HCV replication, the rate of HCV eradication will achieve almost 100% by interferon (IFN) -free combination of multiple DAAs. However, HCC occurrence (initial HCC development in patients who have no history of HCC) and recurrence (HCC development after locally curative HCC treatment) could not be completely suppressed even after achieving HCV eradication. Therefore, identification of the risk factors associated with occurrence or recurrence of HCC and establishment of surveillance program for screening for HCC after HCV eradication are mandatory. In our cohort, which consists of patients treated with IFN-based or IFN-free therapy, propensity score-matched analysis showed no significant difference in rate of novel HCC occurrence or HCC recurrence between groups treated with IFN-based and IFN-free therapy. In multivariate analysis, severe liver fibrosis, post-treatment levels of AFP and post-treatment levels of WFA<sup>+</sup>M2BP, which is novel non-invasive biomarker, were independently associated with HCC occurrence after viral eradication. Similarly, post-treatment levels of AFP and WFA<sup>+</sup>M2BP were significantly associated with HCC recurrence, both in univariate and multivariate analyses. Cutoff values of WFA<sup>+</sup>M2BP for predicting HCC occurrence and recurrence were 2.2 and 1.8 C. O. I., respectively. Our data indicated that the risk of HCC occurrence and recurrence after viral eradication had no difference between IFN-based and IFN-free therapy. Post-treatment levels of AFP and WFA<sup>+</sup>M2BP could be a helpful screening marker for assessing the risk of HCC after IFN-free therapy for chronic hepatitis C patients. Because the number of patients with viral eradication will increase, screening for HCC development by using such markers will be important even after achieving HCV eradication.

Keywords : hepatitis C, DAAs, hepatocarcinogenesis



## MiR-634 はミトコンドリア由来アポトーシス経路を活性化させ、化学療法の効果を増強する

藤原直人<sup>1,2</sup>, 井上 純<sup>2,3</sup>, 稲澤譲治<sup>2,3</sup>

草加市立病院 外科<sup>1</sup>

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝分野<sup>2</sup>

東京医科歯科大学疾患バイオリソースセンター<sup>3</sup>

要旨：われわれは機能的スクリーニングを通じて、強い抗腫瘍効果をもたらす *miR-634* を同定した。さまざまな癌細胞株を用いた検討により、*miR-634* はミトコンドリア関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子、酸化ストレス関連遺伝子などを直接の標的とし、ミトコンドリア由来の内因性アポトーシス経路を活性化させていることが判明した。また、*miR-634* は、これらの経路にかかわる化学療法薬の治療効果を増強させ、その治療耐性を解除することがわかった。マウスを用いた治療実験では、*miR-634* がとくにシスプラチンとの併用によって、強い抗腫瘍効果を示すことが証明された。今後、*miR-634* は癌治療に応用できる可能性が示唆され、効率のよい担体の開発などが期待される。

**Key words** : マイクロ RNA, ミトコンドリア, アポトーシス, 酸化ストレス, 化学療法

### I. はじめに

本稿では、最初に第 29 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（後に平成 28 年度東京都医師会医学研究賞奨励賞を受賞）である、「*miR-634* Activates the Mitochondrial Apoptosis Pathway and Enhances Chemotherapy-Induced Cytotoxicity. *Cancer Research*, 2015」について論文を紹介し、その後の研究の進捗について報告する。

マイクロ RNA（以下 miRNA）は内在性の小分子 RNA であり、標的遺伝子の 3'-UTR (untranslated region) に存在するシード配列を介して結合し、その遺伝子の働きを負に制御することが知られている<sup>1,2)</sup>。また miRNA は small interfering RNA（以下 siRNA）と異なり、一つの miRNA が同時に複数の遺伝子を標的とすることが知られている。癌細胞は自身の生存のため、上皮間葉転換（EMT: epithelial-mesenchymal transition）を誘導したり、血管新生やアポトーシス、酸化ストレス耐性にかかわる遺伝子の異常を獲得した

りしているが<sup>3,4)</sup>、このような癌細胞が生存のために依存している遺伝子を標的とする miRNA（腫瘍抑制性 miRNA: tumor-suppressor miRNA, TS-miRNA）を同定できれば、癌治療における新たな治療法の開発へつながる可能性がある（図 1）。実際に、腫瘍抑制性 miRNA は、その発現低下が癌の増大、浸潤、転移に寄与していることがさまざまな癌において報告され、注目されている。

われわれは過去に、機能的スクリーニングを通じて、さまざまな腫瘍抑制性 miRNA を同定してきた。とくに、当教室前准教授の小崎（2014 年より岡山大学大学院歯科薬理学教授）は、2008 年に DNA のメチル化により silencing を受けた腫瘍抑制性 miRNA についてはじめて報告しており<sup>5)</sup>（*Cancer Research*, 2008）、その引用回数は現時点で実に 540 回を超えている。以後、小崎先生の研究をもとに、当教室では口腔癌、子宮体癌、肝細胞癌、食道癌などにおいて、さまざまな腫瘍抑制性 miRNA を同定し、また腫瘍の悪性化にかかわる EMT 関連 miRNA を含め、癌関連 miRNA として多数報告してきた<sup>5-15)</sup>（表 1）。残念ながら、小崎先生は病に倒れ、2016 年 5 月に志半ばで帰らぬ人となったが、本研究も含め、先生の成果および指導は以後の研究の礎となっている。ここに感謝の

連絡先：藤原 直人 fujisrg1@tmd.ac.jp

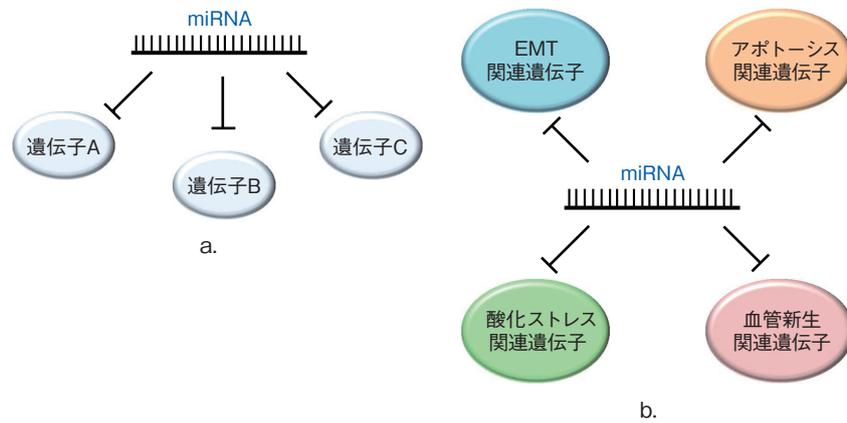


図 1. miRNA の特徴

- a : 一つの miRNA は同時に複数の遺伝子を負に制御する可能性がある。  
 b : 癌細胞が生存のために依存しているさまざまな経路を抑制することで、  
 癌治療に応用できる可能性がある。

表 1. 当教室で同定した癌関連 miRNA

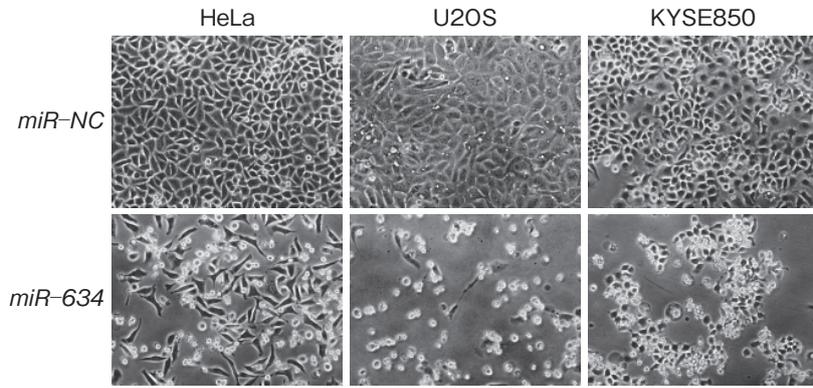
TS-miRs identified	Cancer	Regulation	Journal	Year
<i>miR-137, miR-193a</i>	OSCC	Cell cycle/	Cancer Res	2008
<i>miR-218, miR-585</i>	OSCC	Cell cycle/ Cell death	Cancer Res	2011
<i>miR-152</i>	Endometrial ca.	Cell cycle/ Cell death	Cancer Res	2011
<i>miR-596</i>	OSCC	Cell growth	Carcinogenesis	2013
<i>miR-195, miR-497</i>	HCC	Cell cycle	PLoS One	2013
<i>miR-507, miR-634</i> <i>miR-450a, miR-129-5p</i>	ESCC	Oxidative stress/ Cell death	Molec Cancer Res	2014
<i>miR-634</i>	ESCC	Oxidative stress/ Cell death	Cancer Res	2015
EMT-related miRs				
<i>miR-124, miR-203</i>	HCC	Cell cycle/EMT	Carcinogenesis	2010
<i>miR-655</i>	Panc. Ca.	EMT	PLoS One	2013
<i>miR-544a</i>	Gastric ca.	EMT	Carcinogenesis	2015
<i>miR-1246, miR-342-3p</i>	OSCC (Exosomal)	invasion & motility	Scientific Rep	2016
<i>miR-509-5p, miR-1243</i>	Panc. Ca.	EMT/Chemo. Resist.	Scientific Rep	2017

意を表したい。

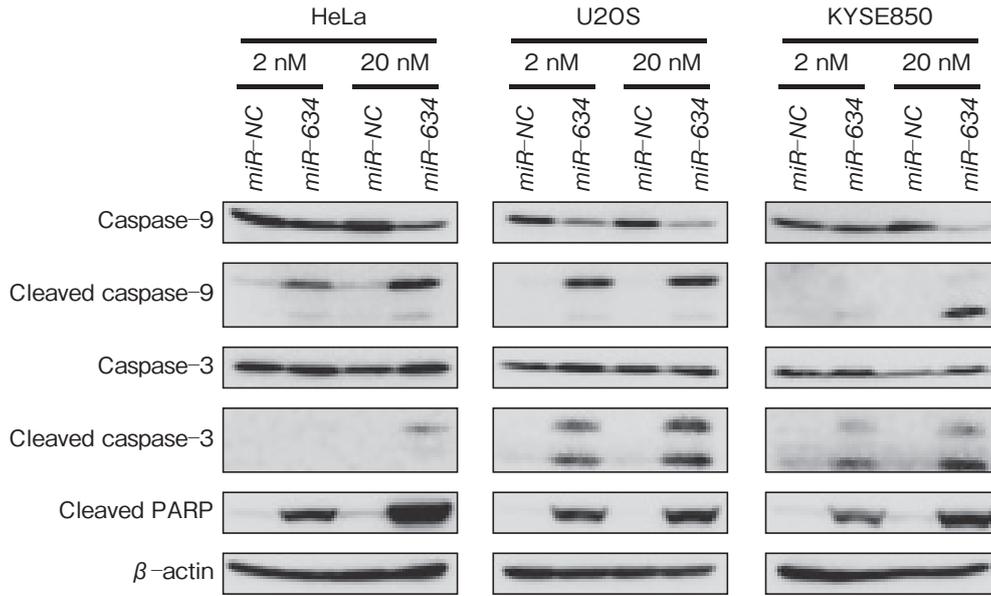
## II. NRF2 を制御する miRNA

癌細胞は、低酸素や乏血状態といったストレス環境下においても自身の生存に有利な環境を獲得し、増殖することが知られている。そのメカニズムとして、酸化ストレス耐性にかかわる遺伝子の異常が指摘されてきた。NRF2 はその代表的な遺伝子であるが、定常状態において NRF2 は KEAP1 と結合し速やかに分解されている。しかしいったん細胞に酸化ストレスが加わると、KEAP1 の結合はずれ、安定化した NRF2 は核内へ移行して、酸化ストレス耐性にかかわるさらなる下流の遺伝子の発現を促すとされている。これにより、活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) を除去

するなどして、細胞は酸化ストレスから守られることとなる。しかしながら、前述のように常にストレス環境下にさらされている癌細胞においては、NRF2 自体の遺伝子変異や、これと結合する KEAP1 の遺伝子変異などにより、NRF2 がしばしば恒常的に安定化していることが知られている。これにより、癌細胞が強い酸化ストレス耐性を獲得し、癌の増殖・浸潤に発展していくと考えられている。つまり、NRF2 を抑制することで癌細胞が依存している生存経路を遮断できる可能性があり、このような観点から、われわれは NRF2 を負に制御する miRNA の同定を試みた。山本らは、機能的スクリーニングを通じて、NRF2 を負に制御する 4 つの miRNA を同定してきた<sup>10)</sup>。この中で、*miR-634* が *in vitro* の実験系において、強い抗腫瘍効果を示すことがわかり、そのメカニズムおよび



a.



b.

図 2. *miR-634* はカスパーゼ依存性の細胞死を誘導する

a: 投与後 48 時間の位相差像. 下段 (*miR-634* 投与) では細胞のアポトーシス様変化と細胞数減少がみられる.

b: 投与後 48 時間の Western blotting 像. *miR-634* 投与により, cleaved caspase, cleaved PARP の上昇がみられる.

臨床応用への可能性について検証してきた.

### Ⅲ. *miR-634* の抗腫瘍効果

まず, *in vitro* の実験系で, *miR-634* の抗腫瘍効果について検討した. 3 種の癌細胞株 (HeLa: 子宮頸癌, U2OS: 骨肉腫, KYSE850: 食道扁平上皮癌<sup>16-18</sup>) に対し, *miR-634* を投与すると, 投与後 36 時間前後を境に細胞死が誘導され, 投与後 48 時間では control 群 (*miR-NC* 投与群) と比較し有意な細胞数の減少が生じた (図 2a). また, 細胞死のメカニズムとしては, カスパーゼ依存性のアポトーシスであることが判明した (図 2b).

しかし, *miR-634* の既知の標的遺伝子である *NRF2* を単独でノックダウンしても, このような細胞

死は惹起されない. そこで, *NRF2* 以外にも重要な標的遺伝子が存在すると仮定し, その同定を試みた. まず網羅的遺伝子発現解析と, miRNA のターゲット予測サイトの情報を組み合わせ, 標的遺伝子の絞り込みを行った. 次に, IPA および gene ontology 解析といった *in silico* の解析を併用することで, 候補遺伝子の中にミトコンドリア関連の遺伝子や, アポトーシスに拮抗する作用をもつ遺伝子が数多く含まれていることが判明した. 実際に reporter assay および Western blotting を用いて, これらが直接の標的遺伝子であるかどうかの検証を行い, ミトコンドリアの恒常性維持に重要な遺伝子である *OPA1*, *TFAM*, 抗アポトーシス作用をもつ *XIAP*, *BIRC5*, *APIP*, リソソーム関連遺伝子である *LAMP2* を, *miR-634* の直接の標的遺伝子として同定した. つまり, *miR-634* が

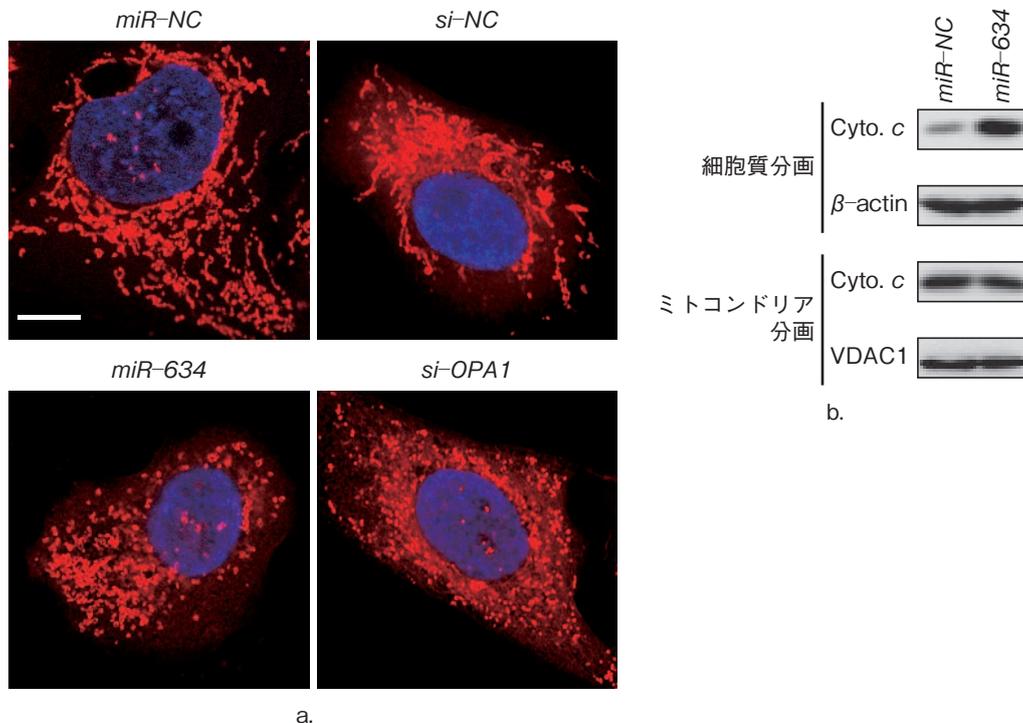


図3. ミトコンドリア障害とアポトーシス経路の活性化

a : U2OS 細胞株に各種 miRNA/siRNA 投与後の蛍光免疫染色像 (MitoTracker Red<sup>®</sup>). *miR-634* 投与により, *OPA1* をノックダウンした際と同様なミトコンドリアの断片化が観察された。  
 b : U2OS 細胞株に *miR-NC*/*miR-634* 投与後の Western blotting 像. ミトコンドリアから細胞質への cytochrome c (Cyto. c) の放出が示されている。

強い抗腫瘍効果をもたらす背景として, ミトコンドリア由来の内因性アポトーシス経路といった, 細胞生存にかかわる基本経路を標的としていることが示唆された。

#### IV. 個々の標的遺伝子の役割

次に, *miR-634* がもたらす細胞死に, 個々の標的遺伝子がどのように関与しているのかを検討した。*OPA1* は, ミトコンドリアの融合にかかわる遺伝子であり, siRNA でノックダウンした際, 蛍光免疫染色ではミトコンドリアの断片化が観察される<sup>19)</sup>。同様の変化が *miR-634* の投与によっても再現されており, *miR-634* が *OPA1* の抑制を介してミトコンドリアの形態異常を引き起こしていることが示唆された (図 3a)。また, ミトコンドリア障害を意味する膜電位の脱分極は, *TFAM* をノックダウンした際にみられるが, 同様に *miR-634* の投与によっても再現されており, *miR-634* がこれらの標的遺伝子を介してミトコンドリア障害を惹起していることが想定された。障害を受けたミトコンドリアは一般的に, cytochrome *c* を細胞質に放出することで, 下流のアポトーシスカスケードを活性化するが, 実際に *miR-634* の投与によってこのことが再現されている (図 3b)。

さらに, *miR-634* の投与により細胞内の ROS が増加し, また LC3B, p62 の細胞内蓄積を引き起こすことから, *miR-634* はオートファジー障害にもかかわっていることが示唆された。

すなわち, *miR-634* の作用機序として以下のように考えている (図 4)。まず上流で *OPA1*, *TFAM* といったミトコンドリア関連遺伝子を抑制することによりミトコンドリア障害を惹起する。障害を受けた細胞内のミトコンドリアは, 通常オートファジーの一種であるマイトファジーによって除去されるが<sup>20)</sup>, おそらく *LAMP2* の抑制などを介してこの経路も障害されているものと考えられる。これにより, 細胞内には異常なミトコンドリアが蓄積し, 細胞内の ROS が増加するが, 通常このような酸化ストレス下で働く *NRF2* も抑制されているため, さらに細胞の障害は進行する。そして, カスパーゼ依存性アポトーシス経路が動き出す, 下流でこれに拮抗する *XIAP*, *APIP*, *BIRC5* が抑制されているため, そのまま細胞はアポトーシスへといたるのではないかと考えている。

これらは当然, 正常細胞においても重要な経路であると考えられるが, 線維芽細胞株, 正常リンパ球細胞株に対し *miR-634* を投与しても, それほど強い細胞死は認められない。この機序として興味深いことに,

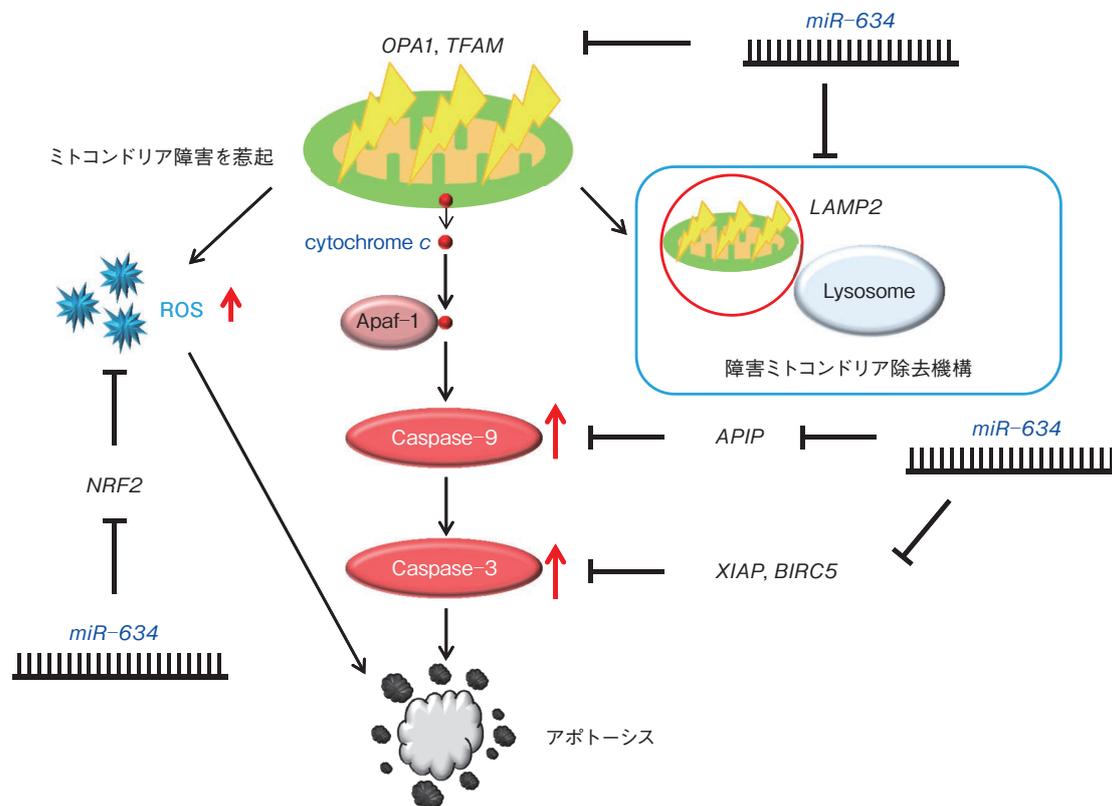


図 4. miR-634 による細胞死誘導機構

癌細胞では正常細胞に比べ、これらの標的遺伝子、とくに *NRF2*, *BIRC5* の発現が高い傾向にあることが判明した。このことは、従来の化学療法薬においても重要な概念である、癌細胞を正常細胞と差別化して攻撃できる可能性を秘めており、今後有用な治療薬となりうる可能性がある」と期待している。

## V. 化学療法薬の増強効果

現在、癌治療においてはさまざまな分子標的薬が台頭し、臨床応用されているが、慢性骨髄性白血病に用いられるイマチニブのように単独で十分な治療効果を示す薬剤は少なく、通常は古典的な化学療法薬との併用で用いられるケースが多い。後述するように、*miR-634* についても、*in vivo* の実験系で 20nM という比較的高濃度の容量下では単独でも強い抗腫瘍効果を示すものの、実際に生体内でそのような状況を再現することはむずかしい。そこで、古典的な化学療法薬であるシスプラチン（以下 CDDP）を用いて、*miR-634* との併用効果について検討を行った。

食道癌細胞株を用いて、CDDP と *miR-634* の同時投与を行った。この際、*miR-634* を 0.2nM という比較的低濃度で投与したところ、*miR-634* 単独、CDDP 単独では十分な抗腫瘍効果を示さなかったものの、併用群においては有意に高い抗腫瘍効果が確認

できた。

また一方、癌治療における重要な課題として、治療中に薬剤に対する治療耐性が生じることがあげられる<sup>21)</sup>。今回、食道癌細胞株を用い、徐々に高い CDDP 濃度下に暴露して長期間培養することで、CDDP 耐性株を樹立した<sup>22)</sup>。これら CDDP 耐性株に対し、CDDP と *miR-634* を併用投与したところ、同様な抗腫瘍効果を得るために必要な CDDP の量を減少させることができた。興味深いことに、CDDP 耐性株においては、*miR-634* の標的遺伝子、とくに *NRF2*, *BIRC5* の発現が高くなっており、*miR-634* がこれらを抑制することによって CDDP 耐性を解除している可能性が考えられた。

元来、CDDP は細胞のミトコンドリア由来アポトーシス経路に参与する化学療法薬であることが知られており<sup>23,24)</sup>、上記の結果は、*miR-634* が CDDP との併用によって相加相乗効果をもたらす可能性を示している。CDDP は現在も多くの癌種において key drug の一つであり、とくに難治性の消化器癌である食道癌においては現在も 1st line として用いられる化学療法薬である。実際に、有効な化学療法薬に限られる食道癌において、CDDP への耐性獲得は重要な課題となっており、*miR-634* はこの問題を解決する手立ての一つとして期待される。

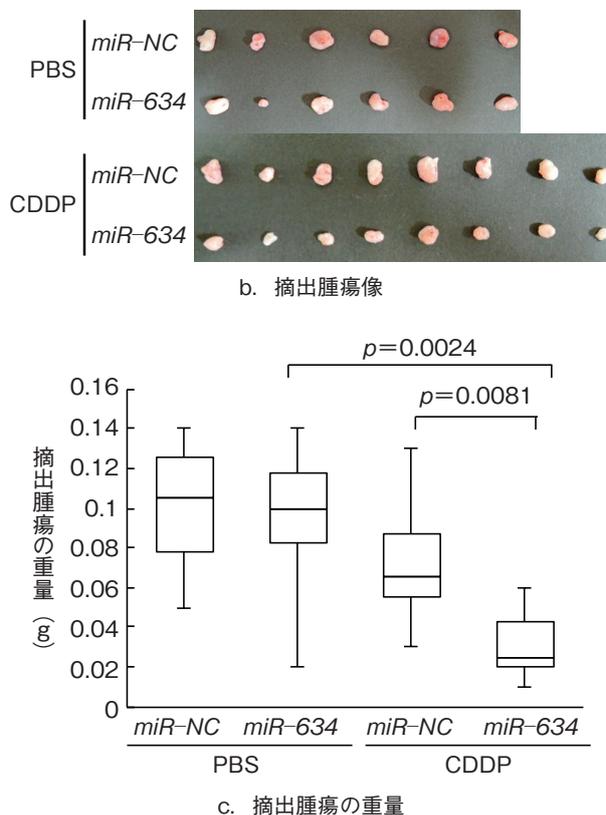
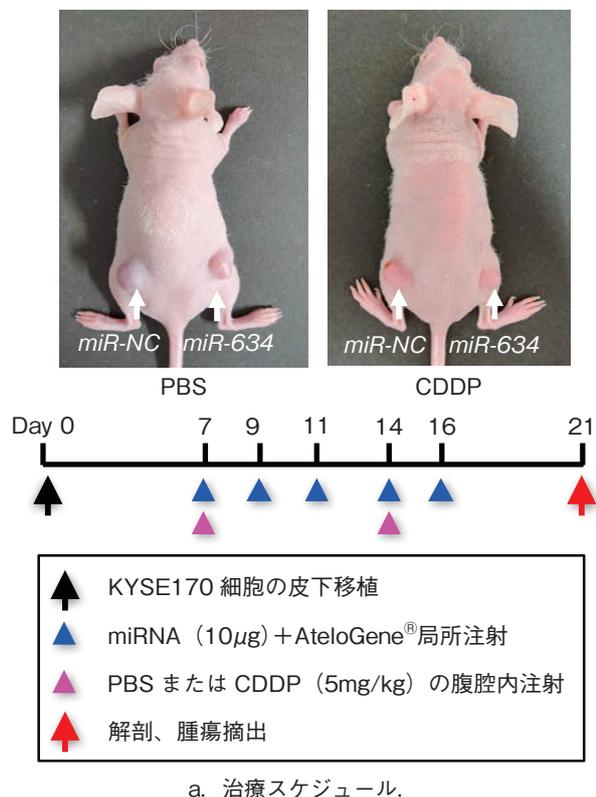


図5. マウスにおける治療実験

## VI. マウスにおける治療実験

最後に、*miR-634* の生体における治療効果を検討するため、ヌードマウスの背部皮下に食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE170) を移植し、治療実験を行った (図5)。癌細胞株を移植後1週間で、左右の背部皮下に同等径の腫瘍が形成されたことを確認後、片側に *miR-634* を、反対側にコントロール (*miR-NC*) を局所投与する。この際、miRNA を生体に投与する媒介としてはアテロコラーゲン®を用い、腫瘍周辺に局所注射する形で計5回投与した。またCDDPの併用群では、週1回CDDPの腹腔内投与を行った。治療開始後2週間で腫瘍を摘出し、腫瘍重量の差について検討を行った。

その結果、*miR-634* の単独投与では有意な腫瘍抑制効果は認められなかったが、CDDPと*miR-634*の併用群では有意な腫瘍抑制効果が示された。また、摘出した腫瘍の免疫組織化学染色では、標的遺伝子である *OPA1*, *BIRC5*, *NRF2* などの発現が *miR-634* 投与によって低下しており、*in vivo* においても *in vitro* と同様な分子機序で *miR-634* による抗腫瘍効果が誘導されていることが示唆された。*miR-634* の単独投与では有意な腫瘍縮小効果が得られなかった理由として、腫瘍細胞に対する相対的なmiRNAの量が、*in vivo* のように高容量ではなかった可能性が考えられ

る。実際に生体内投与を考えるうえでは、CDDPなどの他剤と併用することで、*miR-634* が低い用量下でも効果を発揮できる環境を考慮する必要があると考えられる。

## VII. 今後の展望

今回、われわれは新たに抗腫瘍効果を示すmiRNAとして*miR-634*を同定し、その機序について解明をすすめてきた。近年、siRNAはさまざまな治療に応用されつつあり、癌治療においても海外を中心に治験がすすめられている。また、前述のように、miRNAはsiRNAと異なり複数の遺伝子を同時に標的とすることから、治療薬としての開発がむずかしいという側面があるが、裏を返せば、一つのパスウェイにかかわる複数の遺伝子を同時に制御することで、強力な作用を期待できる場合もあると考えられる。*miR-634*は、ミトコンドリア由来の内因性アポトーシス経路にかかわる複数の遺伝子を標的としており、これらの経路に依存して生存している癌細胞に対しては有用であると考えられる。また、CDDPの抗腫瘍効果を増強させるなど、*miR-634*には癌治療におけるmodulatorの役割も期待できると考える。

しかし、内在性の*miR-634*が生体内においてどのような役割を果たしているのかはいまだ不明であり、

われわれの検討では細胞内の内在性の *miR-634* は通常非常に低いレベルに発現が抑えられていることがわかっている。おそらく、細胞死にかかわる分子であるがゆえに発現が抑制されているものと推察されるが、その生物学的な意義はわかっていない。食道癌患者の切除検体を用いた解析では、癌部組織における *miR-634* の発現が、正常組織における発現の半分に以下に抑制されていた症例が62.5%にみられ、発現が低下している症例では、有意差は認めなかったものの無再発生存期間が短い傾向がみられた。つまり、*miR-634* の発現が癌部で低下している予後不良な症例に対し、*miR-634* の補充投与が予後を改善させる可能性があるのではないかと考えている。東京医科歯科大学には、2012年に疾患バイオリソースセンターが設立され、以来、食道癌も含め、さまざまな疾患において臨床情報を含めた良質なバイオリソースを収集保管してきている。臨床検体を用いた解析は、基礎実験の臨床へのフィードバックに欠かせない重要なプロセスであり、また今後、新規治療薬の個別化治療への応用においても、重要な役割を果たしていくものと考えられる。

今回の研究をもとに、今後の治療応用を考えるにあたっては、miRNAにおいては標的臓器へ運ぶための担体 (drug delivery system : DDS) が開発途上であるといった問題があげられる。今回われわれが治療実験に用いたアテロコラーゲン<sup>®</sup>は、安全性の問題から生体への投与は禁止されており、実際に海外で臨床試験が行われている *miR-34a* は、リポソームという脂質二重膜を模した複合体に核酸を内包する形で、生体投与を行っている<sup>25-27)</sup>。また、われわれが検討したような局所投与という方法は、たとえば消化器癌においては術中もしくは内視鏡下の投与や、超音波ガイド下穿刺、血管造影下での投与といった方法にも応用が可能と考えられる。しかし、食道癌も含め、多くの難治性癌においては多発転移が問題となるケースが多く、全身投与が望ましい状況が多いと考えられ、適切なDDSの開発が望まれている。現在、当教室ではAMED次世代がん医療創生事業で、「がんの特性を制御するマイクロRNAの探索と核酸抗がん薬DDSの開発 (研究代表者 稲澤譲治)」の研究課題をすすめている。また、今後のmiRNAの治療応用へ向けて、発明名称「マイクロRNAの測定方法、並びに、がん治療剤及びこれを含有するがん治療のための医療組成物」(国内P170013888, 国際JP2014053594, 出願人国立大学法人東京医科歯科大学)として特許申請を行っている。今後、標的に対し効率的に移行しとどまるDDSの開発がすすみ、miRNAの治療応用が加速することが期待される。

## 文 献

- 1) Ambros V : The functions of animal microRNAs. *Nature* **431** : 350-355, 2004.
- 2) Lewis BP, Burge CB, Bartel DP : Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* **120** : 15-20, 2005.
- 3) Igney FH, Krammer PH : Death and anti-death ; tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* **2** : 277-288, 2002.
- 4) Gorrini C, Harris IS, Mak TW : Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov* **12** : 931-947, 2013.
- 5) Kozaki K, Imoto I, Mogi S et al : Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res* **68** : 2094-2105, 2008.
- 6) Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T et al : The tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. *Cancer Res* **71** : 5765-5778, 2011.
- 7) Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A et al : miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res* **71** : 6450-6462, 2011.
- 8) Endo H, Muramatsu T, Furuta M et al : Potential of tumor-suppressive miR-596 targeting LGALS3BP as a therapeutic agent in oral cancer. *Carcinogenesis* **34** : 560-569, 2013.
- 9) Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K et al : The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* **8** : e60155, 2013.
- 10) Yamamoto S, Inoue J, Kawano T et al : The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. *Mol Cancer Res* **12** : 58-68, 2014.
- 11) Furuta M, Kozaki K, Tanaka S et al : miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* **31** : 766-776, 2010.
- 12) Harazono Y, Muramatsu T, Endo H et al : miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. *PLoS One* **8** : e62757, 2013.
- 13) Yanaka Y, Muramatsu T, Uetake H et al : miR-544a induces epithelial-mesenchymal transition through the activation of WNT signaling pathway in gastric cancer. *Carcinogenesis* **36** : 1363-1371, 2015.
- 14) Sakha S, Muramatsu T, Ueda K et al : Exosomal microRNA miR-1246 induces cell motility and invasion through the regulation of DENND2D in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* **6** : 38750, 2016.
- 15) Hiramoto H, Muramatsu T, Ichikawa D et al :

- miR-509-5p and miR-1243 increase the sensitivity to gemcitabine by inhibiting epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Sci Rep* **7** : 4002, 2017.
- 16) Shimada Y, Imamura M, Wagata T et al : Characterization of twenty one newly established esophageal cancer cell lines. *Cancer* **69** : 277-284, 1992.
  - 17) Tanaka H, Shibagaki I, Shimada Y et al : Characterization of p53 gene mutations in esophageal squamous cell carcinoma cell lines ; increased frequency and different spectrum of mutations from primary tumors. *Int J Cancer* **65** : 372-376, 1996.
  - 18) Tanaka H, Shimada Y, Imamura M et al : Multiple types of aberrations in the p16 (INK4a) and the p15 (INK4b) genes in 30 esophageal squamous-cell-carcinoma cell lines. *Int J Cancer* **70** : 437-442, 1997.
  - 19) Olichon A, Baricault L, Gas N et al : Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem* **278** : 7743-7746, 2003.
  - 20) Green DR, Levine B : To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell* **157** : 65-75, 2014.
  - 21) Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB et al : Cancer drug resistance ; an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer* **13** : 714-726, 2013.
  - 22) Takashima N, Ishiguro H, Kuwabara Y et al : Gene expression profiling of the response of esophageal carcinoma cells to cisplatin. *Dis Esophagus* **21** : 230-235, 2008.
  - 23) Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A et al : Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *Biomed Res Int* **2014** ; 2014 : 150845.
  - 24) Czabotar PE, Lessene G, Strasser A et al : Control of apoptosis by the BCL-2 protein family ; implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* **15** : 49-63, 2014.
  - 25) Hayer J, Peruzzi PP, Lawler S : MicroRNAs in cancer ; biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med* **20** : 460-469, 2014.
  - 26) Rothschild SI : microRNA therapies in cancer. *Mol Cell Ther* **2** : 7, 2014.
  - 27) Bader AG : miR-34 ; a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. *Front Genet* **3** : 120, 2012.

# *MiR-634* activates the mitochondrial apoptosis pathway and enforces chemotherapy-induced cytotoxic effect

Naoto Fujiwara<sup>1,2</sup>, Jun Inoue<sup>2,3</sup>, Johji Inazawa<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Soka Municipal Hospital

<sup>2</sup>Department of Molecular Cytogenetics, Medical Research Institute and Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University

<sup>3</sup>Bioresource Research Center, Tokyo Medical and Dental University

## Summary

We identified *miR-634* as a novel tumor-suppressive microRNA via function-based screening. Further examinations using many cancer cell lines revealed that *miR-634* activates the mitochondrial apoptotic pathway by direct targeting of genes associated with mitochondrial homeostasis, anti-apoptosis, antioxidant ability. Importantly, *miR-634* enforced chemotherapy-induced cytotoxic effect, and attenuated resistance to chemotherapy. *In vivo* experiments showed that combination therapy of *miR-634* and cisplatin was more effective to reduce tumor bulk. Although further studies on drug delivery system are required, *miR-634* might be a potential agent of cancer therapy in the future.

Key words : microRNA, mitochondria, apoptosis, oxidative stress, chemotherapy



## 集学的治療により長期生存が得られた進行胃粘液癌の1例

樋口京子<sup>1</sup>, 井ノ口幹人<sup>1</sup>, 富井知春<sup>1</sup>, 油谷知毅<sup>1</sup>, 藤森喜毅<sup>1</sup>, 大槻 将<sup>1</sup>, 小嶋一幸<sup>2</sup>, 河野辰幸<sup>1</sup>

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科消化管外科学<sup>1</sup>, 低侵襲医歯学研究センター<sup>2</sup>

要旨：39歳・男性。2003年12月に健診の上部消化管造影検査にて異常を指摘され、精査にて胃癌と診断された。2004年2月、幽門側胃切除術D2を施行し病理診断はstage III Bであった。2005年5月、残胃に断端再発を確認、同年7月に残胃全摘術を施行した。2008年3月、CTにて肝左葉外側辺縁に低吸収域を認めたが、精査において転移と判断しがたく経過観察とした。その後も病変は増大して腹膜播種再発と診断、2010年11月、再手術を施行した。2012年9月には多発性肺転移の診断で左肺部分切除術を施行した。いずれも病理診断は粘液胃癌の転移で矛盾しなかった。また、肺転移術前のCTで2カ所の腹膜播種結節を認めており、切除する方針であったが同意を得られず、S-1+CDDPの化学療法を6コース施行した。現在は経過観察中である。

胃粘液癌は、規約では一般型に属してはいるものの比較的まれな組織型であり、一般的に予後不良である。本例は再発を繰り返してはいるが、手術により長期生存が得られている1例である。

**Key words** : 粘液胃癌, mucinous adenocarcinoma, 長期生存, 若年胃癌

## I. 緒 言

胃粘液癌は胃癌取り扱い規約において一般型に属してはいるものの<sup>1)</sup>、胃癌全体の2.4~4.9%と比較的まれな組織像である<sup>2,3)</sup>。非粘液癌と比較して若年者や女性に多い傾向があると報告されており<sup>2,4)</sup>、またリンパ節転移や腹膜播種を生じやすく予後不良といわれている<sup>2)</sup>。今回われわれは39歳という比較的若年で発症し、長期生存を得ている胃粘液癌の1例を経験したので報告する。

## II. 症例提示

【症 例】39歳、男性。

主 訴：健診の上部消化管造影検査での異常陰影。

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：特記すべきことはない。

現病歴：2003年12月、健診において異常を指摘された。2004年1月、当院紹介受診し胃体下部の3型胃

癌と診断された。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体下部に大彎主体、亜全周性の3型胃癌を認めた。潰瘍底には厚い粘液様白苔が付着していた(図1)。

上部消化管造影検査：胃体下部大彎に亜全周性の3型病変を認めた(図2)。

胸腹部CT：明らかな遠隔転移は認められなかった。

経 過：胃癌取り扱い規約第13版に基づき術前診断LM, Gre/Post, Type 3, cT3 (SE), cN1, cH0, cP0, cM0, cStage IIIAとし、2004年2月、開腹幽門側胃切除D2 Billroth-II再建術施行となった。最終診断はpT3 (SE), pN2 (15/35), sH0, cP0, cM0, Stage IIIB, 病理診断は110×105mm, muc>>tub2, por2, pSE, med, ly3, v3, PM0, DM0であった。術後経過は良好で、第4病日より経口摂取開始、第10病日に軽快退院となった。術後は、補助化学療法としてS-1を内服開始とするものの、患者希望により中止となった。2005年5月、上部消化管内視鏡検査において残胃の断端再発を認め、同年7月、残胃全摘+脾臓摘出術を施行した。その後、約3年にわたり再発なく経過したが、2008年3月、腹部CTにおいて肝左葉外側辺縁に22×16mmの淡い低吸収域を認めた。2009年12月、CTで緩徐な増大を認め、血管

連絡先：樋口 京子 kyoko\_higuchi@mac.com

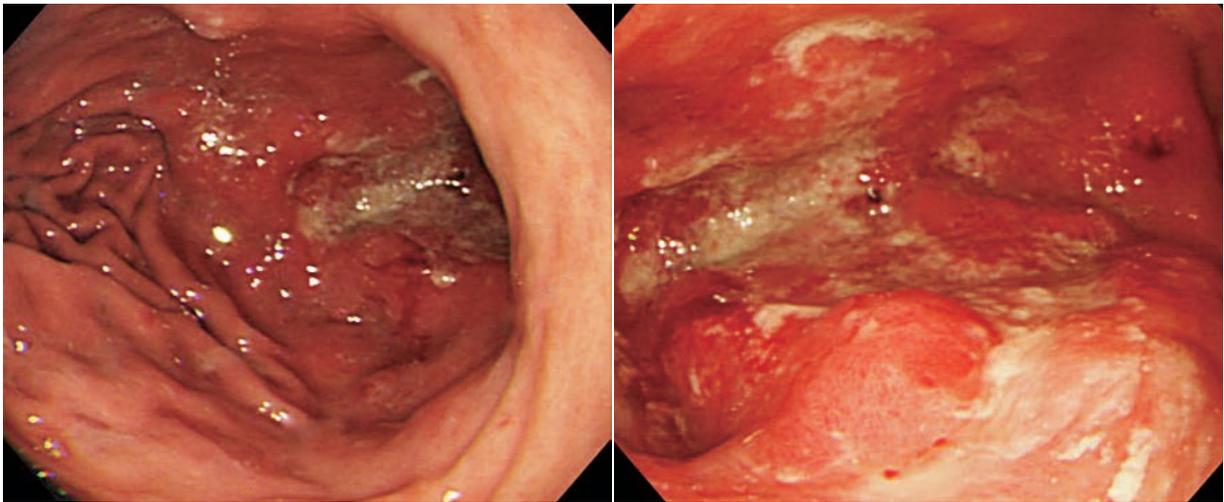


図1. 初回上部消化管内視鏡検査像

胃体下部に大彎主体，垂全周性の3型胃癌を認める。潰瘍底には厚い粘液様白苔が付着している。

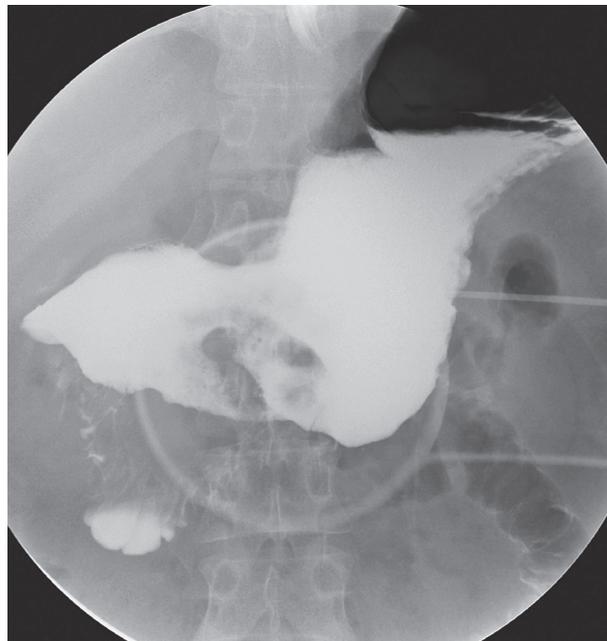


図2. 上部消化管造影検査

胃体下部大彎に垂全周性の3型胃癌を認める。

造影検査を施行したものの，再発との診断にはいたらず経過観察となった。その後も腹部CTにおいて約33×24mmまでさらなる増大を認め，腹膜播種再発と診断（図3），2010年11月，肝外側区域部分切除+挙上空腸部分切除，横行結腸部分切除，食道空腸再吻合術を施行した。その後2011年3月，CTで左肺に複数の小結節，左横隔膜と左側腹部にも腹膜播種結節を認めた。再発を疑いPET-CTを施行した。異常集積は認めなかったものの，多発肺転移と腹膜播種を強く疑い，手術あるいは化学療法をすすめたが本人の同意

を得ることができず経過観察となった。2012年9月，CTで病変は緩徐な増大を認めた。左肺転移巣切除術施行（5カ所），1カ所は肋骨合併切除とした。まず胸腔鏡を行い肺病変はすべて切除可能と判断し，5カ所の肺転移巣を切除した。うち1カ所は肋骨合併切除を行った（図4）。切除標本はいずれも病理診断は粘液胃癌の転移で，矛盾しない所見であった（図6,7）。肺転移がすべて切除できれば，その後に改めて腹膜播種巣切除を予定していたが，患者が手術，化学療法とも希望されず経過観察となった。2012年12月，左横隔

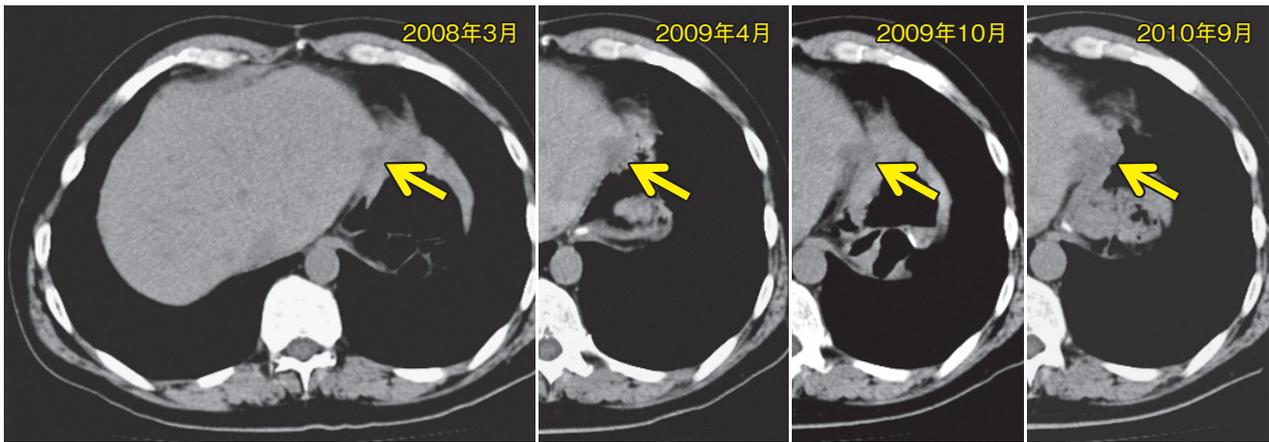


図 3. 肝左葉外側辺縁の腹膜播種再発巣の経時変化

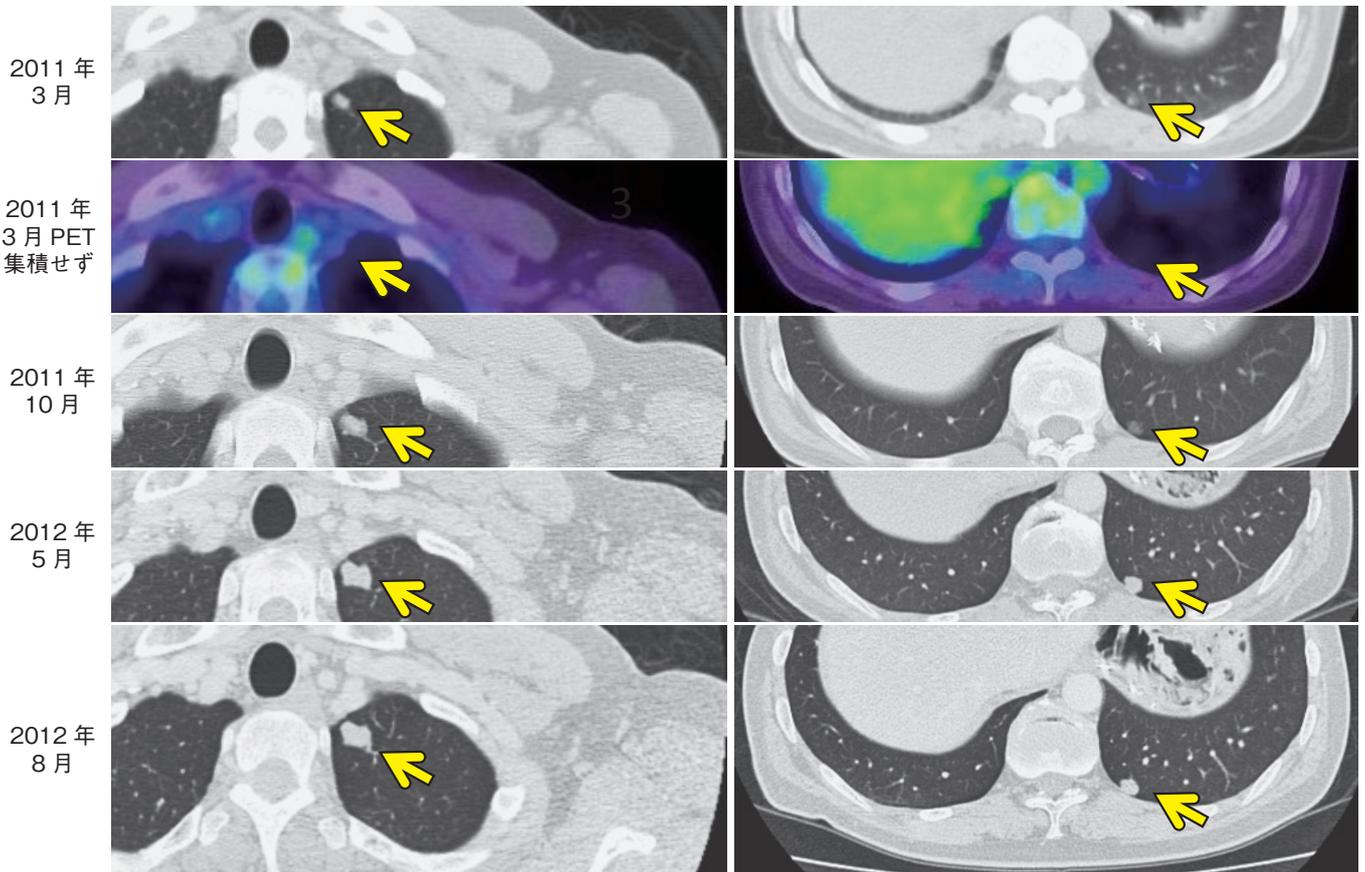


図 4. 肺転移巣の経時変化

一般的な粘液癌と同様、PET での FDG 集積は認められない。

膜下に腹膜播種結節の増大を認め (図 8), S-1+ CDDP の化学療法を開始した。最良効果は SD であったが 6 クール施行後, grade1 の末梢神経障害があり,

患者の希望で中止した。その後も腹膜播種は緩徐に増大しているが (図 9), 治療は希望されず, 経過観察中である。2015 年 9 月現在, 新病変は認めていない。

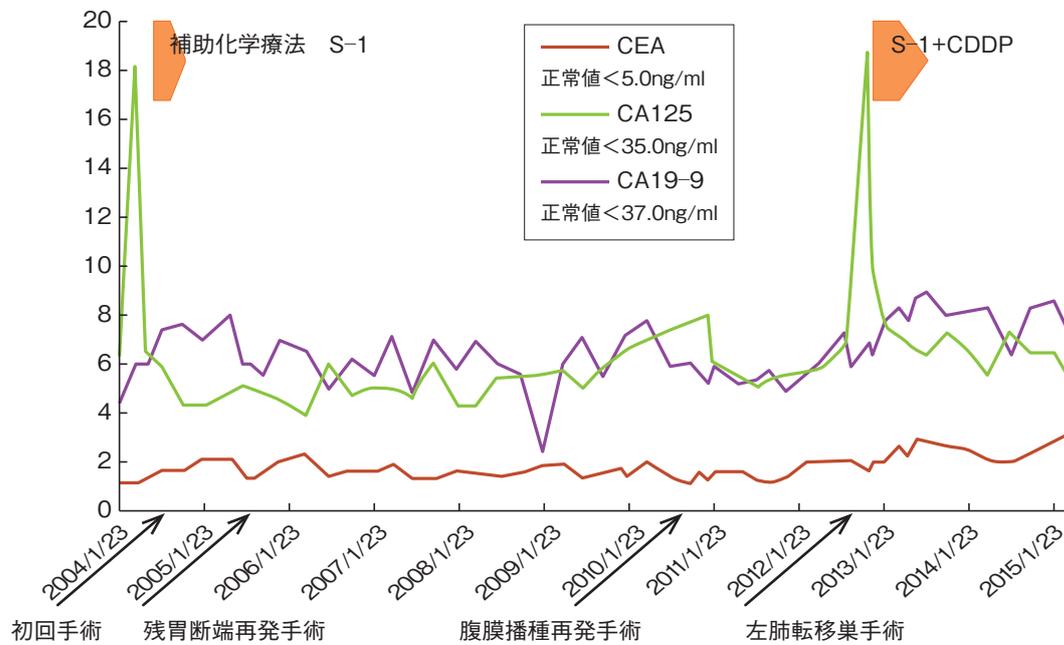


図5. 腫瘍マーカー推移

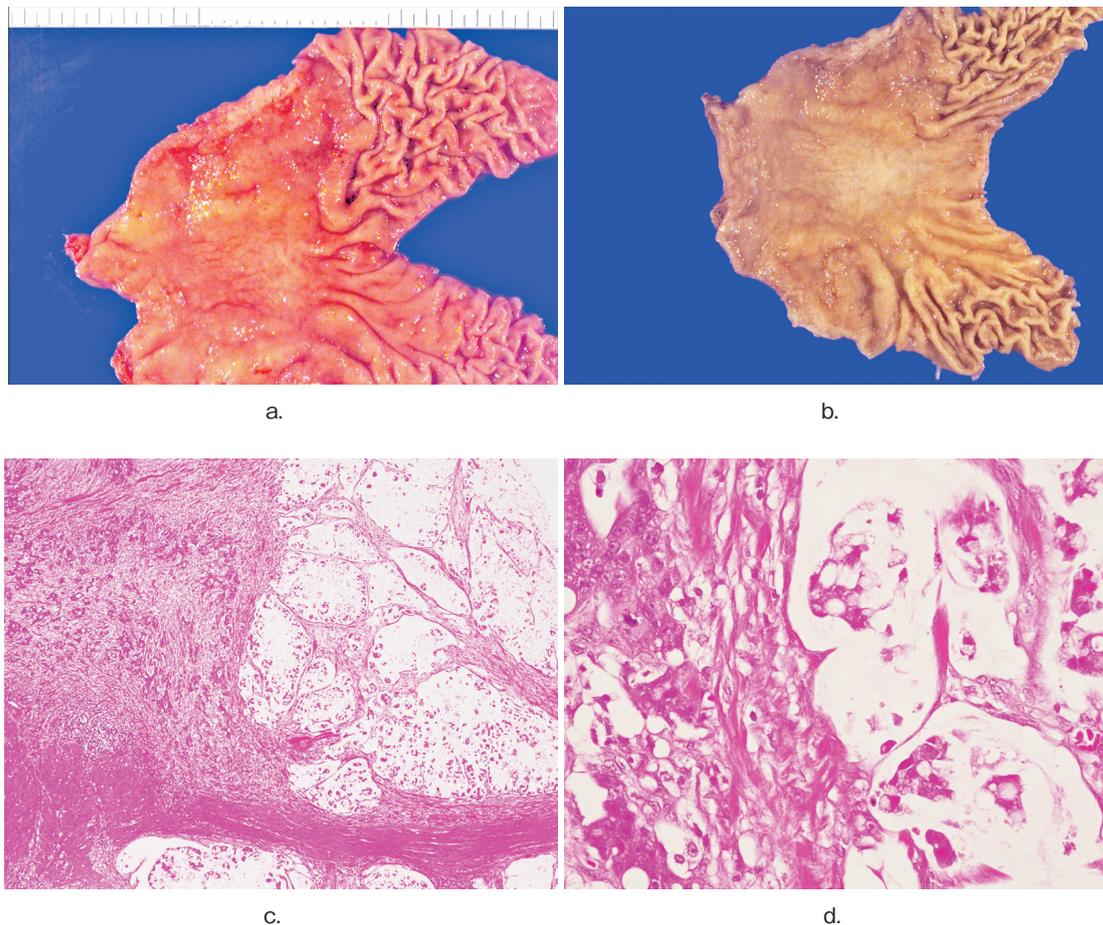


図6. 原発巣標本

a, b: 原発巣摘出肉眼標本.

c: 原発巣 (弱拡大). 主組織型は粘液結節内に癌胞巣を有する粘液癌であるが, 隣接して中分化管状腺癌を認める.

d: 原発巣 (強拡大). 粘液結節内部の癌胞巣の一部は中分化程度の腺管構造を有するが, 低分化腺癌や印環細胞癌が混在する.

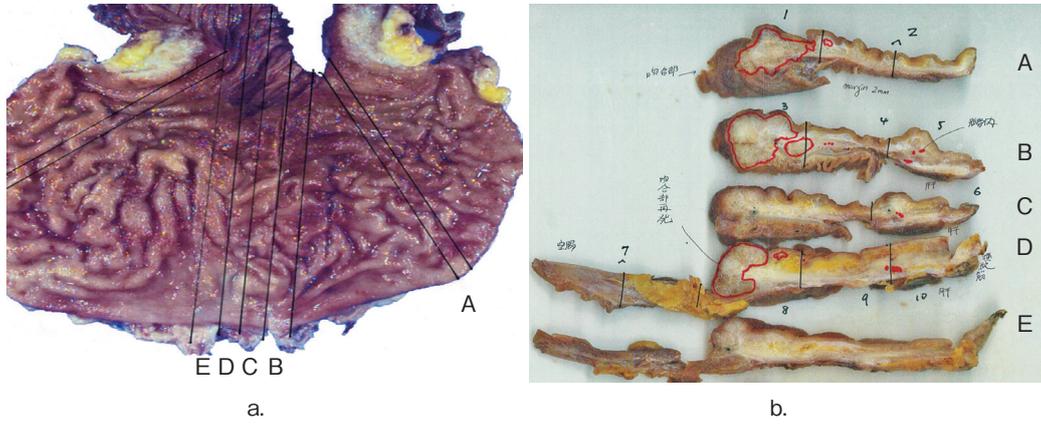


図7. 残胃再発巣

a, b: 残胃再発巣摘出肉眼標本.  
 c: 残胃再発巣 (弱拡大). 原発巣同様に粘液結節内部に癌巣を認め、一部は中分化型程度の腺管構造を有する.  
 d: 残胃再発巣 (強拡大). 粘液結節内に低分化腺癌や印環細胞癌が混在する

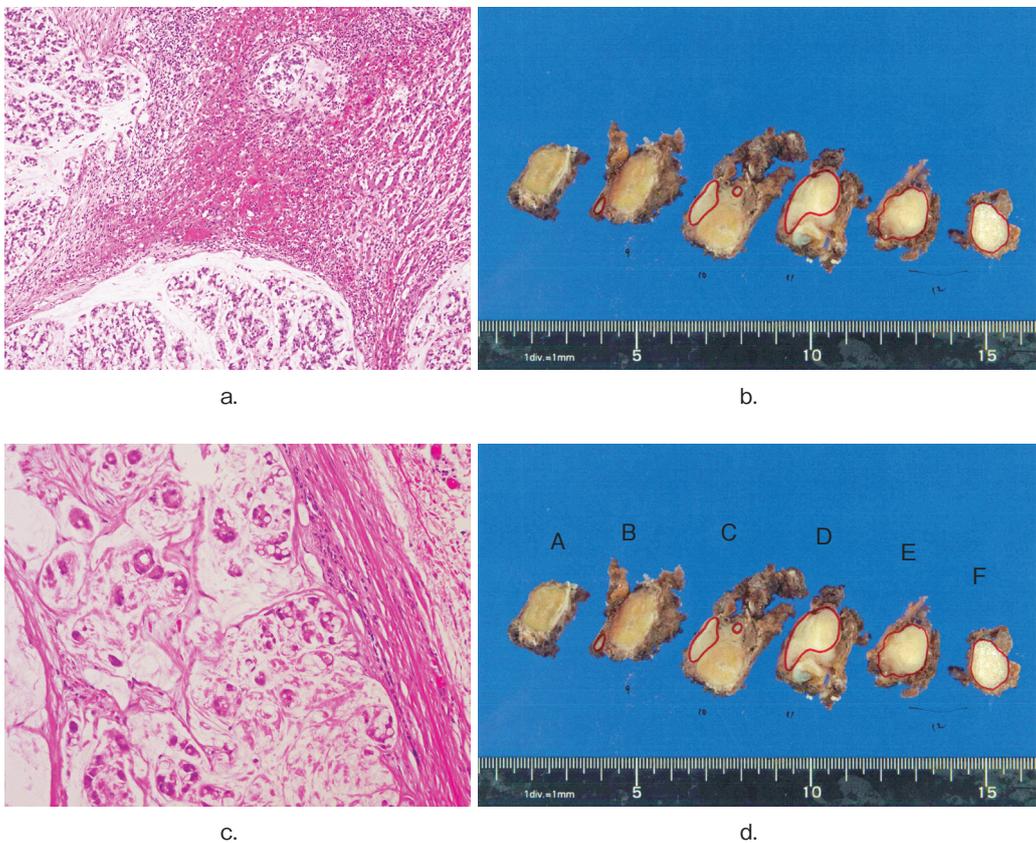


図8. 局所再発巣

a, b: 局所再発巣. 肝臓実質に粘液癌を認め、粘液結節内に中分化から低分化の癌巣を認める.  
 c, d: 肺転移巣. 粘液結節内部に中分化から低分化の癌巣を認める.

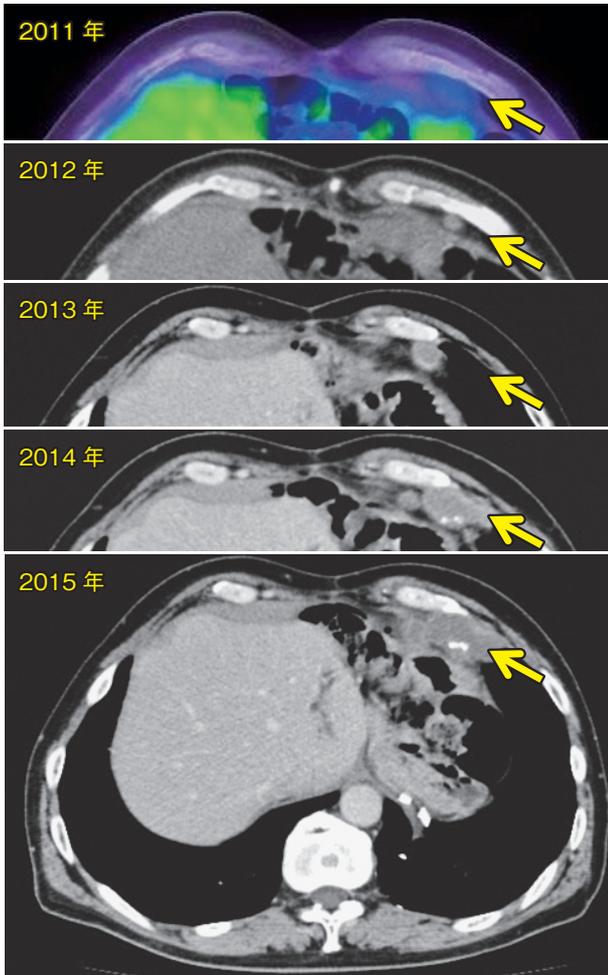


図9. 左横隔膜下の腹膜播種結節の経時変化  
緩徐な増大を認める。PET でFDG集積は認めなかった。

### Ⅲ. 考 察

胃粘液癌はその発生の由来と粘膜内進展部や粘液湖の先進部の組織型から低分化群と分化群に大別され、低分化群が半数以上を占める(61%)とされる<sup>5,6)</sup>。また、分化度の低いものほど女性に多く、若年傾向もあるといわれており、通常の未分化型癌と一致している<sup>6,7)</sup>。分化群であれば、若年者であっても予後は必ずしもわるくはなく、若年者の予後不良の原因は、低分化群が多いということと関係があると考えられている<sup>8)</sup>。粘液癌の5年生存率は24.4~48.7%と報告されており<sup>12)</sup>、近年の胃癌全体の5年生存率が60%前後であることを考えると、かなり予後は不良である。しかしこの結果は、診断時にすでに進行している症例が多いことが原因とも考えられている<sup>2,3,7)</sup>。stage別の比較だとstage I, IIでは非粘液癌と有意差がないとの報告もあり<sup>7)</sup>、これは粘液癌であっても早期発見ができれば、予後の向上が望めると考えることができるかもしれない。内視鏡所見においては、“腫瘍表面を被う厚い粘液様白苔”と“腫瘍辺縁のゆるやかな粘膜

下様隆起”が特徴とされている。肉眼型は早期ではII a+ II c, I + II c型が多く、粘膜下層において粘液結節を伴って増大し<sup>12)</sup>、進行すると本例と同様に、体下部に3型をきたすことが多いといわれている<sup>2)</sup>。NBI拡大観察においては、不整な顆粒・乳頭状の表面構造を示す早期胃癌内に円形の大小不同の白色物質を認めた場合、癌腺管群の深層から管腔側に排出された粘液を観察している可能性があり、粘液癌の存在を念頭におくべきである<sup>9)</sup>。

本例は若年発症の粘液癌であるが、一部に中分化型腺癌の成分も認められていることから、分化群由来の粘液癌であり、再発を繰り返しながらも長期生存が得られているものと考えられる。

現時点において胃粘液癌に対する特異的な腫瘍マーカーはなく、PETにおけるFDG集積も乏しい症例が多いといわれている。本例におけるCA125の上昇が病的意義をもつかは今後の経過を追いつつ、さらなる検討を行う必要があるが(図5)、当面のfollow upは定期的なCTが有用と考えている。本例の腫瘍増殖は再発を繰り返してはいるものの、局所再発にとどまり、進行は緩徐であった。

また近年注目されている担癌患者の予後予測因子として、好中球/リンパ球比や、炎症と栄養状態(CRP値とアルブミン値)によってスコア化されたGlasgow prognostic score (GPS)が報告されている<sup>10,11)</sup>。本例はいずれの値も術前術後ともに予後良好群に分類されたものの、今後も慎重に経過を追っていきたい。

### Ⅳ. 結 語

再発を繰り返しながらも、手術により長期生存を得ている胃粘液癌の1例を報告した。

### 文 献

- 1) 日本胃癌学会：胃癌取扱い規約，14版，金原出版，東京，2010。
- 2) Kawamura H：A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 4：83-86, 2001。
- 3) Yin C：Clinicopathologic features prognosis analysis of mucinous gastric carcinoma. *Med Oncol* 29：864-870, 2012。
- 4) 五十嵐誠治，小林美穂：未分化型癌。胃と腸 48：1820-1829, 2013。
- 5) 芹澤昌史：陥凹型を呈した早期胃粘液癌の1例。ENDOSC FORUM digest dis 30：27-31, 2014。
- 6) 中村恭一：胃癌の構造，3版，p.193-210，医学書院，東京，1982。
- 7) 河村正敏：胃膠様腺癌の臨床病理学的検討—亜分類

- と組織型別 AgNORs の比較. 日消外会誌 27 : 10-16, 1994.
- 8) 佐々英達 : 胃粘液癌と大腸粘液癌との比較研究. 日消化器病会誌 76 : 659-667, 1979.
- 9) 小澤俊文 : 早期胃粘液癌の術前診断における NBI 拡大内視鏡観察の有用性. Gastroenterol Endosc 55 : 2175-2182, 2013.
- 10) Shimada H : High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. Gastric Cancer 13 : 170-176, 2010.
- 11) Kubota T : Significance of the inflammation-based Glasgow prognostic score for short- and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer. J Gastrointest Surg 16 : 2037-2044, 2012.
- 12) 由良昌大, 中村理恵子, 高橋常浩ほか : 短期間で形態変化とリンパ節転移を認めた早期胃粘液癌の 1 例. Prog Dig Endosc 87 : 118-119, 2015.

# A case of advanced mucinous gastric cancer with long-term survival by multi disciplinary treatment

Kyoko Higuchi<sup>1</sup>, Mikito Inokuchi<sup>1</sup>, Chiharu Tomii<sup>1</sup>, Tomoki Aburatani<sup>1</sup>, Yoshitaka Fujimori<sup>1</sup>,  
Sho Otsuki<sup>1</sup>, Kazuyuki Kojima<sup>2</sup>, Tatsuyuki Kawano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Tokyo Medical and Dental University

<sup>2</sup>Center for minimally Invasive Surgery, Tokyo Medical and Dental University

## Summary

In December 2003, a 39-year-old man was found to have abnormalities on an upper gastrointestinal series conducted during a routine medical checkup. Detailed examination yielded a diagnosis of gastric cancer. In February 2004, distal gastrectomy (D2) was performed. The pathological diagnosis was stage IIIB. In May 2005, recurrence was noted in the gastric remnant, which was totally removed in July 2005. In March 2008, computed tomography (CT) showed a low-density area in the outer margin of the left hepatic lobe. However, we had difficulty identifying this area as a metastasis despite detailed examinations and we followed his clinical course. The lesion thereafter enlarged, and he was then diagnosed with recurrence. In November 2010, he underwent surgery again. In September 2012, he was diagnosed with multiple lung metastases and underwent partial resection of the left lung. The pathological diagnosis was consistent with recurrence of mucinous gastric cancer. Prior to the surgery for lung metastases, CT showed two peritoneal disseminated nodules. We advocated resection of both nodules but the patient refused. He received six courses of chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP). We are presently observing his clinical course. Mucinous gastric cancer, which is classified into general types in the Japanese Classification of Gastric Carcinoma, is a relatively rare histological type and generally has a poor prognosis. In the present case, long-term survival was achieved with surgery although repeated recurrences have developed.

Key words : mucinous gastric cancer, mucinous adenocarcinoma, long-term survival, juvenile gastric cancer

## 腸腰筋膿瘍による感染性総腸骨動脈瘤の1例

野谷啓之, 茂原富美, 金本栄美, 藤原直人, 川村 徹, 佐藤 康, 中嶋 昭

日産厚生会玉川病院外科

**要旨:** 症例は71歳・男性で, 左腰背部痛, 発熱および血尿を主訴に来院, 腹部CTにて腸腰筋膿瘍による感染性総腸骨動脈瘤を疑われ, 同日緊急手術を実施した. 手術は, まず開腹し瘤壁の切除と洗浄ドレナージを行い閉腹し, 続いてfemorofemoral cross-over bypass (F-Fバイパス)を追加した. 術後は断端破綻などの合併症を生ずることなく第27病日に軽快退院, 術後約3年が経過した現在まで感染再燃徴候などを認めず, 外来にて経過観察中である.

**Key words:** 感染性総腸骨動脈瘤, 腸腰筋膿瘍, 腎盂腎炎, 非解剖学的血行再建術

### I. 緒 言

感染性腹部大動脈瘤ならびに腸骨動脈瘤は, 重篤な病態となりうるまれで致死率の高い疾患であり, 手術を含めた迅速な対応を必要とする<sup>1,2)</sup>. 今回われわれは, 腸腰筋膿瘍に伴う左感染性総腸骨動脈瘤に対し, 瘤切除および非解剖学的血行再建術を行い, 長期にわたり良好な経過を得た症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

**【症 例】:** 71歳, 男性.

**主 訴:** 発熱, 左腰背部痛, 血尿.

**家族歴:** 特記すべきことはない.

**既往歴:** 腎盂腎炎にて治療歴あり.

**現病歴:** 約3週間前より左腰背部痛および39℃台の発熱を認め, 近医にて抗生物質の投与を受けたが症状は軽快せず, 当院泌尿器科を受診した. 当院初診時の体温は38.4℃, 左腰背部痛のため歩行も困難であり, 血尿を認め, 尿検査にて尿中白血球(卍)より腎盂腎炎が疑われた. 腹部CTを実施したところ左総腸骨動脈に径3cmを超える動脈瘤を認め, これと隣接して腸腰筋膿瘍が存在し, 腸腰筋膿瘍に伴う左感染性総腸骨動脈瘤と診断された. 同日当科紹介初診, 緊急手術目的に入院となった.

**入院時現症:** 血圧175/88mmHg, 脈拍86/分, 整,

体温38.4℃, 左腰背部および左下腹部に圧痛を認めるが, 腹部に拍動性の腫瘍は触知しなかった.

**血液生化学検査所見:** WBC 20,500/ $\mu$ l, CRP 13.75と炎症反応高値, BUN 20.2, Cre 1.68と腎機能障害を認めた.

**腹部・骨盤CT:** 腎機能障害のため造影剤の投与は行わず, 単純CTにて評価した. 腎動脈下腹部大動脈に径36mmの腹部大動脈瘤および左総腸骨動脈に径32mmの総腸骨動脈瘤を認め, さらに総腸骨動脈瘤と隣接する腸腰筋の腫大および内部に低吸収域を認め膿瘍が疑われた(図1).

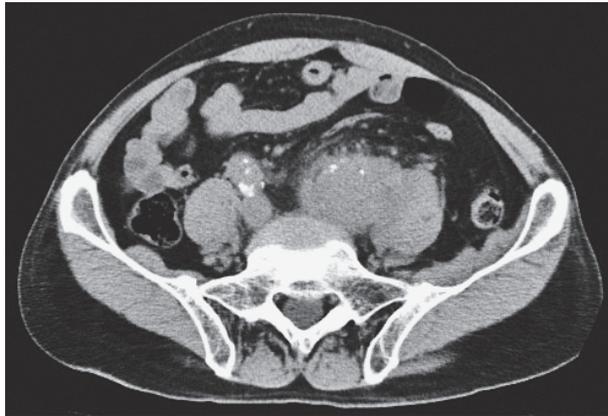
以上より腸腰筋膿瘍による左感染性総腸骨動脈瘤と診断し, 同日緊急手術を行った.

**手術所見:** 腹部正中切開にて開腹, 左外腸骨動脈, 左総腸骨動脈根部を剝離露出し左総腸骨動脈瘤に到達, 瘤頭側には膿瘍が存在し瘤壁は菲薄化しており, 感染性動脈瘤であることから, 解剖学的血行再建術は断念した.

左総腸骨動脈を根部で四重に結紮, 左外腸骨動脈を二重結紮, 瘤壁を切開し内腔より左内腸骨動脈を同定し, これを三重結紮し動脈瘤を切除した. 瘤壁からの膿汁流出などは認めなかった. 腸腰筋膿瘍腔を十分に開放し生理食塩水10,000mlにて洗浄, 大網が脆弱で膿瘍腔内への充填は断念し, ドレーンを挿入して閉腹した.

続いて手術器械をすべて清潔な器械と交換し消毒もやり直したうえで, femorofemoral cross-over bypass (F-Fバイパス)をおいて非解剖学的血行再建術を実

連絡先: 野谷 啓之 notani.srg1@tmd.ac.jp



a. 水平断



b. 冠状断

図1. 当院初診時の単純CT

a: 水平断. 左総腸骨動脈に径32mmの動脈瘤を指摘, さらに瘤に接する形で腸腰筋の腫大および内部に低吸収域を認め, 腸腰筋膿瘍が疑われた.

b: 冠状断. 動脈瘤の周囲には炎症所見が目立ち, 感染性動脈瘤が疑われた.

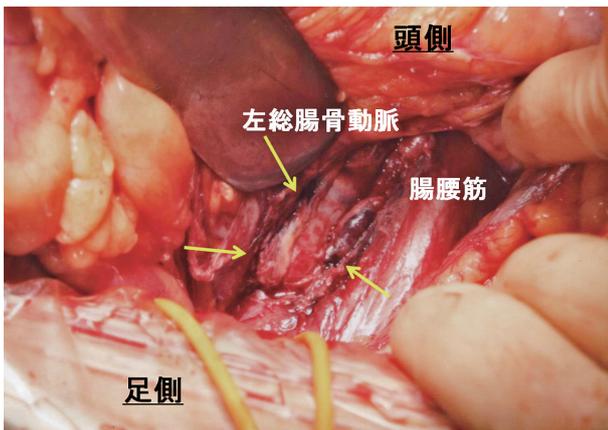


図2. 術中像

左外腸骨動脈を露出した後, 頭側に向けて剥離をすすめると, 左腸腰筋膿瘍が存在した. 膿瘍を可及的に除去すると(左総腸骨動脈左前側面に膿瘍壁や白苔がみえている), 左総腸骨動脈は瘤化し, 動脈壁は菲薄化していた(矢印).

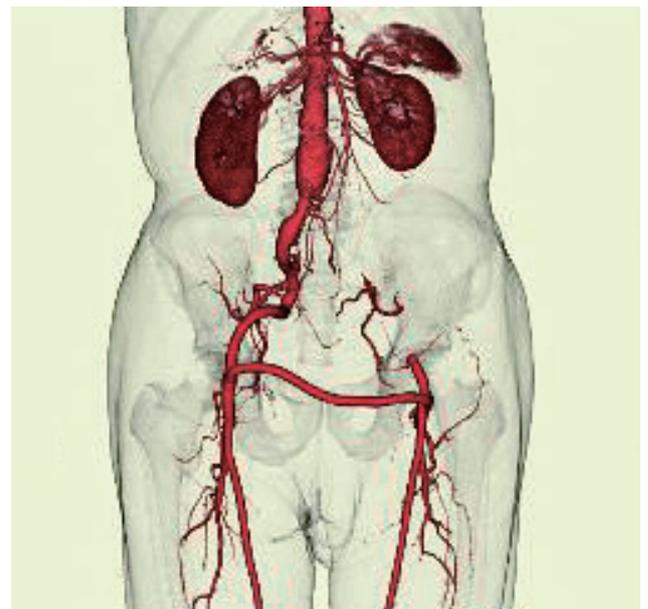


図3. 術後1年の造影CT (3D画像)

感染性動脈瘤切除後の動脈断端の瘤化や破綻を認めなかった. またF-Fバイパス吻合部の狭窄や瘤化を認めず, グラフト血流は良好であった.

施した. 術後両下肢とも膝窩動脈の拍動を良好に触知した(図2).

**病理組織学的所見:** 主として外膜側に好中球主体の膿瘍様の炎症像が存在し, 炎症は中膜~内膜に波及し, 動脈内腔に好中球の集簇像を認めた. 動脈瘤内の血栓からは少量の *Streptococcus dysgalactiae* が検出された.

**術後経過:** 第3病日より離床, 第5病日より経口摂

取を開始した. 術中膿汁の培養検査では *Streptococcus dysgalactiae* が検出された. 第5病日まで経静脈的にカルバペネム系抗菌薬 (MEPM) を全身投与, その後はニューキノロン系抗菌薬 (LVFX) の内服に切り替えて術後6週間投与を継続した. 白血球数, CRP 値ともに正常化し, 感染徴候もみられず, 第27病日に退院となった. 退院後は外来にて経過観察を行い, 術後3年が経過した現在まで感染再燃徴候を認め

表 1. 感染性動脈瘤から *Streptococcus dysgalactiae* が検出された 3 例 (自験例含む)

[症例 1: Chwan-Yau Luo ら<sup>7)</sup>, 症例 2: 乗松<sup>8)</sup>, 症例 3: 自験例]

症 例	年 齢	性 別	主 症 状	既往症・併存疾患	動脈瘤の存在部位	手 術	合併症
1	59	F	発熱, 胸痛, 嚔声	糖尿病, 高血圧症	胸部下行大動脈	パッチ形成, 左鎖骨 下動脈結紮術	嚔声
2	86	M	発熱, 頭痛, 敗血症 性ショック	高血圧症, 脂質代謝 異常症, 冠動脈バイ パス手術, 腹部大動 脈瘤手術 (EVAR)	腹部大動脈	瘤切除, 右腋窩動脈 -両側大腿動脈バイ パス術, ステントグ ラフト抜去術	腎機能障害
3	71	M	発熱, 左腰部痛, 血尿	慢性腎臓病	左総腸骨動脈	瘤切除, 大腿-大腿 動脈交叉バイパス術	腎機能障害

ず, 長期にわたり良好に経過している. 術後 1 年の CT 所見を示す (図 3).

## II. 考 察

感染性大動脈瘤は全大動脈瘤の 0.7~3% とまれな疾患であり<sup>1,2)</sup>, なかでも本例のように腸腰筋膿瘍に伴う感染性動脈瘤は, 感染性動脈瘤の中でも約 4% と非常にまれで<sup>3)</sup>, 致死率の高い疾患である. 動脈壁への感染はそのルートにより 4 つに大別できるとされ<sup>4)</sup>, ①感染性心内膜炎由来の感染, ②隣接する感染巣からの感染の波及, ③傷害された内膜への血中からの菌感染, ④外傷由来の感染に分けられる. ③における感染性動脈瘤の起原菌としてはサルモネラ菌やブドウ球菌の頻度が高く, 糖尿病や長期ステロイド投与例など免疫能の低下した易感染状態における発生例が多いとされる. 本例においては易感染状態になく, 感染性動脈瘤に隣接して腸腰筋膿瘍が存在したこと, および検出された起原菌や病理組織学的所見より, 隣接する感染巣からの感染の波及と考えられた. また動脈壁にはアテローム性変化もみられたことより, もともと動脈瘤が存在した可能性も示唆された.

腸腰筋膿瘍は抗生物質の発達した現在では比較的まれな疾患とされ, 病因別に原発性と続発性に分類されるが, 最近の報告では続発性が大部分である. 原発性は感染源が明らかでなく, 潜在的な感染源からの血行性あるいはリンパ行性感染の波及したものと考えられ, やはり易感染状態に多く発症する<sup>5)</sup>. これに対し続発性は近隣臓器から直接炎症が波及したものであり, 憩室炎や虫垂炎, 大腸癌といった消化器疾患, 脊椎炎などの整形外科疾患, 腎盂腎炎などの泌尿器科疾患, 局所注射に伴う医原性のものなど原因疾患は多岐にわたる. 本例において検出された *Streptococcus dysgalactiae* は, 高齢者においては尿路感染症や敗血症の起原菌となりうるものであり, 腎盂腎炎の既往があることや, 初診から約 3 週間の経過中に症状や炎症所見の改善がみられていないことより, 腎盂腎炎からの炎症の

波及により腸腰筋膿瘍を合併し, 隣接する左総腸骨動脈に感染性動脈瘤を形成したものと考えられた.

左総腸骨動脈にもともと動脈瘤が存在したか否かに関しては, 前記のように動脈壁にアテローム性変化がみられたこと, 大動脈瘤が併存していることから, もともと存在した総腸骨動脈瘤に腸腰筋膿瘍からの感染が波及し, 感染性動脈瘤を形成した可能性が高いと考えられた. また急激に瘤径が拡大した総腸骨動脈瘤の 1 例では, 瘤径の拡大に伴い鼠径部痛や水腎症などの臨床症状がみられたとの報告がある<sup>6)</sup> が, 本例では 3 週間の経過中に歩行が困難になるほどの腰部痛の増悪は認められたものの, 水腎症や拍動性腫瘍の増大などの急激な瘤径の拡大を示唆する臨床症状には乏しかった.

医学中央雑誌にて「*Streptococcus dysgalactiae*」と「感染性動脈瘤」の二つをキーワードに検索したところ, *Streptococcus dysgalactiae* を起原菌とした感染性動脈瘤の報告はわずかに 2 例のみであり, いずれも腎盂腎炎を契機として発症したものではない (表 1)<sup>7,8)</sup>. また同様に「腎盂腎炎」と「腸腰筋膿瘍」の二つをキーワードに検索した結果, 腎盂腎炎から腸腰筋膿瘍を併発した報告は 23 例認めた (会議録は除く) が, さらに感染性動脈瘤を合併し手術にいたった報告はない. 本例は腎盂腎炎から腸腰筋膿瘍を併発し, さらに感染性動脈瘤を形成したきわめてまれな病態と考えられた.

感染性動脈瘤に対する外科治療としては, 瘤切除ならびに感染巣のデブリドマン, さらに血行再建術が行われる. 感染性動脈瘤の場合, 瘤壁が脆弱で急激な拡大傾向を示し破裂にいたることがあるため, 積極的に早期に手術を実施すべきとされる. 再建術式としては解剖学的あるいは非解剖学的血行再建術で議論の分かれるところではあるが, その優位性についてはいまだ結論は出ていない. 長期開存が得られ, 大動脈断端閉鎖部の破裂の危険性がないという面では前者が望ましいものの, 感染巣にグラフト血管 (とくに人工血管) をおくために, グラフト感染あるいは吻合部仮性瘤の形成などの合併症の危険性は高くなることが予想される. 田淵らは, 感染性腹部大動脈瘤に対して非解剖学

的血行再建術を行った7例の遠隔成績を報告している<sup>9)</sup>。その中で追跡可能な5例のうち1例で人工血管閉塞をきたし、術後12ヵ月目に再度バイパス術を追加する必要があったが、遠隔期に大動脈断端閉鎖部の破裂などをきたした症例はなかったと報告した。

自家浅大腿静脈グラフトを用いた *in situ* 血行再建術の報告<sup>10)</sup> や、あるいは大網を用いた人工血管被覆の有用性の指摘などから、本例において解剖学的血行再建術の選択も検討の余地はあった。しかしながら菌の検出された膿汁を伴う腸腰筋膿瘍が動脈瘤と接する形で存在したことや、これに伴い瘤壁が菲薄化し癒着が高度であったこと、さらには大網が充填や人工血管の被覆に使用できなかったことなどから、非解剖学的血行再建術が妥当であったと考えられた。

### Ⅲ. 結 語

腎盂腎炎を契機として発症した腸腰筋膿瘍に伴う左感染性総腸骨動脈瘤は非常にまれな疾患であり、これに対し瘤切除および感染巣のドレナージと非解剖学的血行再建術により、長期にわたる良好な経過を得たので報告した。

### 文 献

1) Gomes MN, Choyke PL, Wallace RB : Infected aortic aneurysms ; a changing entity. *Ann Surg*

215 : 435-442, 1992.  
2) Oderich GS, Panneton JM, Bower TC et al : Infected aortic aneurysms ; aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J Vasc Surg* 34 : 900-908, 2001.  
3) Macedo TA, Stanson AW, Oderich GS et al : Infected aortic aneurysms ; imaging findings. *Radiology* 231 : 250-257, 2004.  
4) 宮田哲郎 : 感染性動脈瘤の成因. *心臓* 41 : 509-513, 2009.  
5) 大川 豊, 長部敬一, 関川秀隆 : 非定型的な臨床経過をとった腸腰筋膿瘍の1例. *新潟整外研会誌* 14 : 25-27, 1998.  
6) 奥村 悟, 林田恭子, 川瀬鉄典 : 血管内治療後急速に拡大した総腸骨動脈瘤の1例. *J Jpn Coll Angiol* 53 : 117-120, 2013.  
7) Chwan-Yau Luo, Wen-Chien Ko, Chung-Dann Kan et al : In situ reconstruction of septic aortic pseudoaneurysm due to Salmonella or Streptococcus microbial aortitis ; long-term follow-up. *J Vasc Surg* 38 : 975-982, 2003.  
8) 乗松東吾 : 急性転帰をたどった敗血症患者. *Therapeutic Research* 36 : 705-712, 2015.  
9) 田淵 篤, 正木久男, 柚木靖弘他 : 感染性腹部大動脈瘤に対する非解剖学的血行再建術の遠隔成績. *日血外会誌* 16 : 653-659, 2007.  
10) 吉田正人, 志田 力, 向原伸彦ほか : 腸腰筋膿瘍を合併した感染性腸骨動脈瘤に対する自家浅大腿静脈を用いた *in situ* 血行再建術の経験. *日心外会誌* 32 : 112-115, 2003.

# A case of infectious aneurysm of the common iliac artery caused by iliopsoas muscle abscess

Hiroyuki Notani, Fumi Shigehara, Emi Kanemoto, Naoto Fujiwara, Toru Kawamura,  
Yasushi Sato, Akira Nakashima

Department of Surgery, Nissan Tamagawa Hospital

## Summary

The subject was a 71-year-old male patient who visited the hospital with the chief complaints of left lumbar backache, fever and hematuria. Infectious aneurysm of the common iliac artery caused by iliopsoas muscle abscess was suspected following abdominal CT, and thus he immediately underwent emergency surgery. During the laparotomy, resection of the aneurysm wall and cleansing drainage were performed prior to abdominal closure, and femorofemoral cross-over bypass (F-F bypass) was then added. After the surgery, no complications, i. e., rupture of the stump, were observed, and the patient subsequently improved and was discharged from the hospital on postoperative day 27th. At present, about 3 years after the surgery, no signs of recurrent infection have been confirmed, and he continues to undergo follow-up observation on an outpatient basis.

Infectious abdominal/common iliac arterial aneurysm is likely to cause serious symptoms and, while it is a rare disease, it is also highly fatal, and thus requires immediate treatment including surgery. Herein, we report our experience of a case in which favorable results were obtained after resection of infectious aneurysm of the left common iliac artery caused by iliopsoas muscle abscess, and non-anatomical revascularization, with some discussion of the relevant literature.

Key words : infectious aneurysm of the common iliac artery, iliopsoas muscle abscess, pyelonephritis, non-anatomical revascularization



# 剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

## 剖検症例 No.225~234

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。

## 症例 No. 225 慢性骨髄性白血病の急性転化により死にいたった症例

剖検依頼科：血液内科

**【概要】**慢性骨髄性白血病（CML）の治療に難渋し、急性転化した後に呼吸不全を呈して死亡した65歳・女性である。剖検では、脾臓、肺、心臓を主体に多臓器に白血病細胞の浸潤を認めた。また肺には両側上葉を主体に器質化肺炎が広い範囲で認められ、白血病細胞の肺浸潤および多量の胸水貯留とともに死因と考えられた。

**【症例】**65歳、女性。

主訴：なし（健康診断で検査値異常指摘）。

家族歴：父は脳梗塞（62歳）、母はくも膜下出血（90歳）。

既往歴：橋本病（29歳～2年間内服、以降は異常なし）、脂質異常症（50歳ころ）、血尿（45歳ころから、原因不明）。

生活歴：飲酒は機会飲酒、喫煙（-）、輸血（+）、アレルギー（-）。

**【臨床経過】**

死亡4年前：健康診断で白血球と血小板の増加傾向を指摘されたが精査はしなかった。

3年1ヵ月前：WBC 53,100/ $\mu$ l, Plt 122万/ $\mu$ l, BCR-ABL RNA 定量陽性、骨髄にて各成熟段階の顆粒球増加があり、CMLの慢性期と診断した（図4）。ニロチニブの内服を開始し改善がみられたが、Pltの減少が強く、休薬と再開を繰り返した。

2年1ヵ月前：ダサチニブ内服に変更し病状は改善したが、Plt減少による休薬と再開を繰り返した。

6ヵ月前：芽球が13.8%と上昇し、CML移行期と診断され、ボスチニブ内服に変更した。

4ヵ月前：発熱あり。ボスチニブによる薬剤性間質肺炎が疑われ、ステロイドハーフパルスで改善した。

77日前：臍帯血移植に向けて化学放射線療法を開始した。

70日前：発熱のため抗生物質を開始し、以降変更を繰り返しつつ継続した。

66日前：臍帯血移植を施行し、免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェテル、タクロリムス）の内服を開始した。

36日前：FISHで生着不全と診断され、末梢血に芽球が出現し、急性転化と判断した。

26日前：頭痛と見当識障害出現。CTで両側硬膜下血腫および右頭頂葉皮下血腫を認めた（図1）。またMRI Flairで結節性信号変化と橋の高信号域を認め、可逆性白質脳症（PRES）と考えタクロリムスを中止し、頭痛は改善した。

21日前：酸素化不良となり、胸部CTで両肺野にびまん性スリガラス影が出現した（図2）。移植後の急性肺傷害と診断し、ステロイドハーフパルスを施行したが改善に乏しく、酸素化が徐々に悪化して死亡した（図3）。全経過4年。

**【検索希望事項】**

1. CMLの状態。
2. 腹水の原因、性状。
3. 呼吸不全の原因。
4. 頭蓋内病変の状態。
5. 死因となりうるその他病変の有無。

**【剖検診断】**

慢性骨髄性白血病急性転化、両側器質化肺炎、多発皮下膿瘍、両側前頭部硬膜下血腫、右頭頂部皮下血腫。

**【剖検所見】**

A. 慢性骨髄性白血病急性転化

1. 右大腿骨骨髄（図5）

混合髄で、肉眼的に髄様である。C:F>10:1の過形成性骨髄で、M:E>10:1と顆粒球が著増している。顆粒球の核は核形不整や大小不同を伴い、芽球の増生が目立つ。赤芽球島は形成不良である。巨核球はほとんどみられない（1個以下/ $\text{mm}^2$ ）。ヘモジデリン沈着あり。免疫染色で、増生する芽球はCD33（+）、c-kit（-）、CD68（-）、CD34（+）、TdT（-）となり、急性骨髄性白血病の所見である。

2. 白血病細胞の多臓器浸潤

脾臓には白血病細胞がびまん性に浸潤する。心臓では右室後壁～房室間の右冠動脈近傍に、9.6×1cm大の白色充実性結節がみられ、白血病細胞の充実性増殖がみられる。白血病細胞は心筋内、心外膜、冠静脈にも少量浸潤する。両側肺では臓側胸膜面や肺内に径1～3mm大の白色調小結節が散在性に認められ、白血病細胞の浸潤巣がみられる（図6）。そのほか、腎臓、肝臓、胃粘膜下層、膵臓、甲状腺、舌、皮膚、膀胱、腋窩リンパ節にも白血病細胞の浸潤がみられる。

3. 胸水（左600/右1,100ml）、腹水（1,500ml）：ともに白血病細胞を多量に認める（図7）。

B. 両肺器質化肺炎

両上葉を主体に、腔内器質化を伴う器質化肺炎が巣状に散在して認められる。肺炎像には白血病細胞の浸潤を伴う。一部にフィブリンが析出した硝子膜様の構造がみられる（図8）。検体中に明らかな細菌塊や真菌塊はない。

C. 多発皮下膿瘍

左大腿内側膝上に径1.5cm大の皮下硬結がある。組織学的にはepidermal cystが真皮内に認められ、囊胞壁の一部が破綻し周囲に膿瘍が形成されている。近傍には白血病細胞の浸潤もみられる。細菌塊・真菌塊はない。

D. 両側前頭部硬膜下血腫、右頭頂部皮下血腫

大脳（固定後1,100g）の両側前頭部に硬膜下血腫がみられる（図9）。剖面では出血や壊死、結節性病変は認められない。萎縮は目立たない。硬膜下血腫附着部では皮質のgliosisが目立つが、細胞脱落はほとんどない。ほかはいずれの部位も皮質の組織構築はおおむね保たれている。頭頂葉～後頭葉の白質に軽度のmyelin pallorがある。神経原線維変化や老人斑はほとんどない。

**【病理所見まとめ】**

1. CMLについては大腿骨髄で芽球の割合が8割程度に著増しており、急性転化として矛盾しない。白血病細胞は多臓器に浸潤しており、脾臓、肺、心臓でより目立つ。
2. 肺には上葉優位に器質化肺炎が比較的広い範囲で認められ、白血病細胞の浸潤を伴っている。高度の胸水貯留と白血病細胞の肺浸潤によって、呼吸不全を呈したと考えられる。
3. 脳には硬膜下血腫附着部の皮質に反応性変化を認めるが、実質の障害は目立たない。脳出血はない。頭頂～後頭葉の白質にmyelin pallorがみられ、PRESに伴う変化の可能性が疑われる。
4. 直接死因としては、器質化肺炎および白血病細胞の浸潤により生じた呼吸不全がもっとも考えられる。器質化肺炎の原因としては感染症や骨髄移植のほかに、白血病に伴うものも報告されている。本例においては免疫不全に伴う感染、臍帯血移植、薬剤など複数の要因が鑑別にあがり、原因の特定は困難であるが、器質化肺炎像に白血病細胞の浸潤を伴っており、白血病に伴って生じた可能性は疑われる。

## 臨床画像



図1. 死亡26日の前頭部CT. 前頭葉に硬膜下血腫を認める(矢印).



図2. 死亡21日前の胸部CT. 両肺野にびまん性スリガラス影を認める.



図3. 死亡3日前の胸部X線像. 肺野の透過性低下, 胸水貯留.

## 病理画像

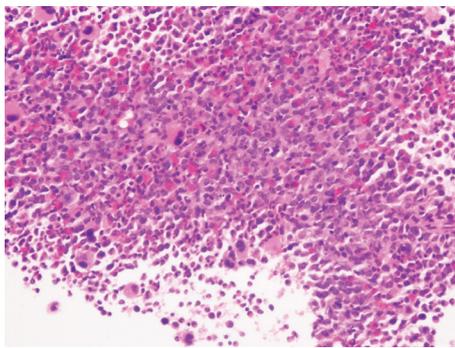


図4. 病理組織像(1). 死亡3年前の骨髄(HE染色). 著明な顆粒球過形成を認めるが, 成熟傾向は保たれる.

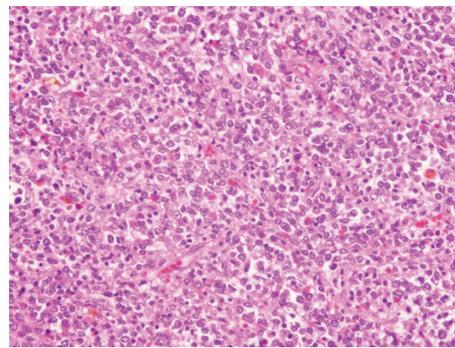


図5. 病理組織像(2). 解剖時大腿骨髄(HE染色). 著明な過形成性骨髄で, 芽球の増殖が目立つ.

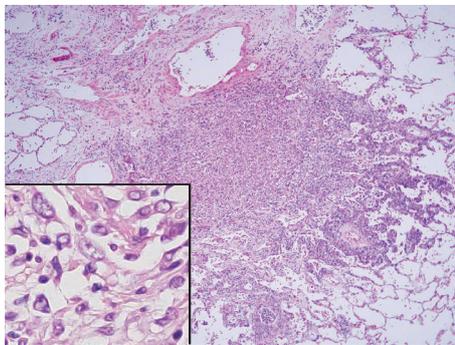


図6. 病理組織像(3). 肺(HE染色). 白血球細胞の結節状浸潤を認める(左下囲み: 拡大).

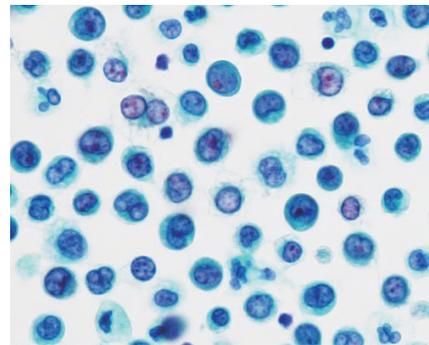


図7. 病理組織像(4). 胸水細胞診(パパンニコウ染色). ほとんどが白血球細胞からなる.

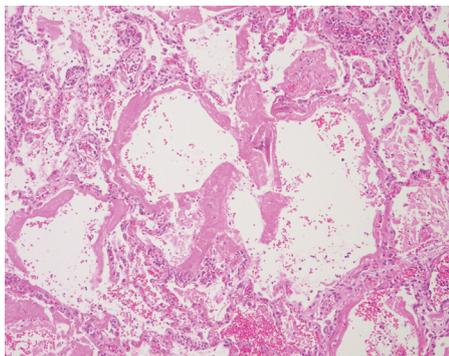


図8. 病理組織像(5). 肺(HE染色). フィブリン析出を認める.

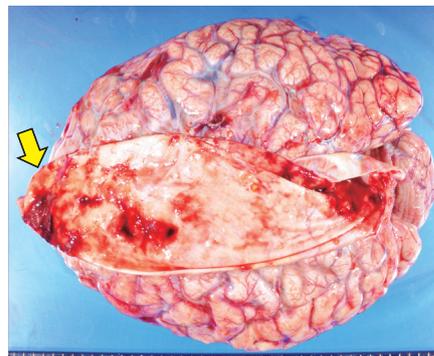


図9. 摘出肉眼標本(1). 大脳(固定前). 前頭部に硬膜下血腫を認める(矢印).

## 症例 No. 226 IgG4 関連疾患で内服治療中に胸痛を繰り返し、肺炎を発症し死亡した症例

剖検依頼科：膠原病リウマチ内科

**【概要】** IgG4 関連疾患と診断され内服治療されていた男性である。死亡 2 ヶ月から胸痛が出現し、IgG4 関連疾患による大動脈炎疑いでステロイド増量後、肺炎を発症し死亡した。直接死因は肺炎による呼吸不全であり、死亡直前に認めた胸痛の原因は胸膜炎を考える。また、2 ヶ月間にわたり間欠的に認めた胸痛に関しては、胸壁の虚血による可能性が示唆される。

**【症例】** 73 歳、男性。

主 訴：胸痛。

既往歴：IgG4 関連疾患、慢性腎疾患 G4A1、胸部・腎動脈下大動脈瘤、左総腸骨動脈瘤、両側内腸骨動脈瘤、ステロイド性糖尿病、左後頭葉出血後、心筋梗塞後（冠動脈バイパス術後、ステント留置術後）、高血圧。

生活歴：喫煙 40 本×40 年間（31~71 歳）、飲酒はお湯割り 10 杯×30 年間。

### 【臨床経過】

死亡 7 年前：頤下リンパ節腫大。生検にて反応性リンパ節腫大と診断される。

2 年前：頸部・骨盤リンパ節腫脹、発熱が出現した。頸部リンパ節生検施行。血清 IgG4 高値および組織にて IgG4/IgG 比高値であったため IgG4 関連疾患と診断した。ステロイドを開始し、その後症状に合わせてステロイドと免疫抑制剤で経過観察とした。

2 ヶ月前：間欠的な前胸部痛出現。トイレ時に意識消失と痙攣が出現し、緊急入院となる。心カテーテルにて有意狭窄はなく、CT でも肺病変はない。IgG4 関連疾患の大動脈炎による胸痛と考え、ステロイド増量と免疫抑制剤追加で症状軽快のため退院となる。

10 日前：白色喀痰、咳が出現。胸痛が増強し、吸気時により増強する。

4 日前：CT にて左下肺背側に肺炎を認め、入院治療となる（図 1）。セフトリアキソン（CTRX）開始。β-D グルカンの上昇はない。

2 日前：病変中心部に low density area 出現（図 2）。肺膿瘍を疑い、抗生物質をピペラシリン/タゾバクタム（PIPC/TAZ）+バンコマイシン（VCM）へ変更。

死亡前日：頻呼吸と意識状態の変動があり、敗血症性ショック状態。抗生物質をメロペネム（MEPM）へ変更した。

死亡日：除脈出現。午後死亡した。

### 【検査希望事項】

肺炎の原因、胸痛の原因、汎血球減少の原因（敗血症性ショック以外の可能性はあるか）。

### 【剖検診断】

1. 両側融合性巣状肺炎、胸膜炎、左化膿性胸膜炎。
2. 大動脈粥状硬化症および粥状硬化性胸腹部大動脈瘤、両側内腸骨動脈瘤。
3. 陳旧性心筋梗塞（冠動脈バイパス術およびステント挿入後）。
4. 良性腎硬化症

### 【剖検所見】

A. 両側融合性巣状肺炎、胸膜炎、左化膿性胸膜炎（右 775/左 1,230g）

左肺下葉は全体に硬度が増す。色調は下葉背側を主体に白色～淡褐色調を呈し、下葉背部では 30mm 大の膿瘍がみられる（図 3）。病変は左上葉の一部や右上・中葉にも広がる。左肺上葉には白色調を呈する胸膜肥厚がある（図 4）。下行大動脈に膿の付着がみられる（図 6）。組織学的には、肺胞内に好中球を多く混ざる炎症細胞浸潤が高度にみられ、部分的に硝子膜が形成される（図 5）。左肺上葉の胸膜肥厚部では、胸膜表面に炎症細胞浸潤や炎症性滲出物の付着を伴った結合組織がみられる。

B. 大動脈粥状硬化症および粥状硬化性胸腹部大動脈瘤、両側内腸骨動脈瘤

大動脈は全長にわたり拡張し、全長性の大動脈瘤の状態である。また、両側内腸骨動脈の一部にも径の拡張がみられ、紡錘形動脈瘤に相当する。瘤の内腔は血栓により閉塞する。大動脈およびその主要分枝（両側総頸動脈、両側総・外・内腸骨動脈）は、広範囲にわたり弾性軟で、内腔は黄色調を呈する（図 7）。組織学的には、コレステリン裂隙が目立つ粥腫が形成されており、内膜は肥厚する。中膜の弾性線維はびまん性に菲薄化し、巣状の断裂もみられる。外膜に線維化はない（図 8）。高度な粥腫形成により、胸部大動脈から肋間動脈への分岐部において閉塞を疑う領域を複数認める（図 9）。血管壁に線維化や形質細胞浸潤は認められない。

C. 陳旧性心筋梗塞（冠動脈バイパス術およびステント挿入後）[心臓 500g]

バイパス術後（左内胸動脈-左前下行枝・右内胸動脈-第 1 対角枝・大伏在静脈-後下降枝・橈骨動脈-後側壁枝）である。冠動脈狭窄は左前下行枝：100%、回旋枝：0%、右冠動脈：80%（ステントあり）。グラフト狭窄は左内胸動脈：70%、右内胸動脈：10%、大伏在静脈：80%、橈骨動脈：10% 程度。左室の肥大がある。後壁～側壁に点状の陳旧性梗塞巣がある。

D. 良性腎硬化症（右 90/左 90g）

両側ともに萎縮する。皮質直下を主体に全節性硬化糸球体が見られ、硬化糸球体は全体の半数以上を占める。細動脈には内膜の線維性肥厚、コレステリン裂隙が散見され、閉塞後の再疎通像も認める。線維化や形質細胞浸潤は認められない。

E. その他の所見

右肺門リンパ節に 2cm 大の石灰化があり、陳旧性結核を疑う変化である。頸部、腋窩、腹腔、鼠径、骨盤リンパ節の腫大はみられない。組織学的にも、濾胞・傍濾胞領域の過形成や線維化はない。形質細胞浸潤も目立たない。

### 【病理所見まとめ】

1. 肺炎は左肺下葉～上葉の一部、右上・中葉に広がる。左肺下葉では膿瘍が形成される。培養にて十分な量の菌は検出されず、起炎菌の確定にはいたらない。直接死因は肺炎による呼吸不全を第一に考える。死因には敗血症性ショックも寄与していた可能性があるが、敗血症性ショックの存在を証明する明らかな所見は見出せなかった。
2. 下行大動脈には膿が付着し、肺炎から波及した化膿性胸膜炎を認める。最後の入院時に認めた胸痛は胸膜炎によるものとして矛盾しない。間欠的に認めた胸痛に関しては、両側内腸骨動脈が冠動脈バイパスに使用されていたこと、肋間動脈への分岐部に閉塞を疑う箇所を複数認めたことから、胸壁の組織が虚血に陥り胸痛の原因になった可能性を考える。
3. 病理既往のリンパ節生検材料をレビューしたところ、IgG4 関連疾患や Castleman 病も鑑別にあがる組織像であったが、剖検時には線維化や炎症所見に乏しく、大動脈およびそのほかにおいても IgG4 関連疾患の所見はみられない。
4. 骨髄は正形成性で変化に乏しく、血液疾患や免疫抑制剤による骨髄抑制を示唆する所見はみられない。汎血球減少は高度な肺炎（および敗血症）に伴う変化として矛盾しない。

## 臨床画像

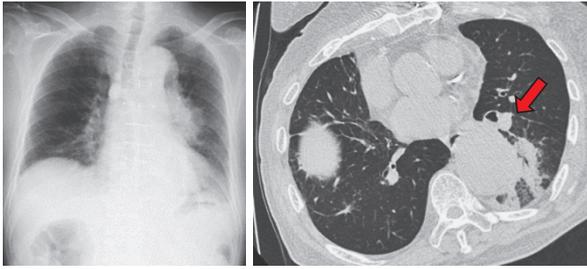


図1. 死亡4日前の胸部X線像, CT. 左下葉に浸潤影がある. 胸部下行大動脈の最大短径46 mmの紡錘状拡張がある (矢印).

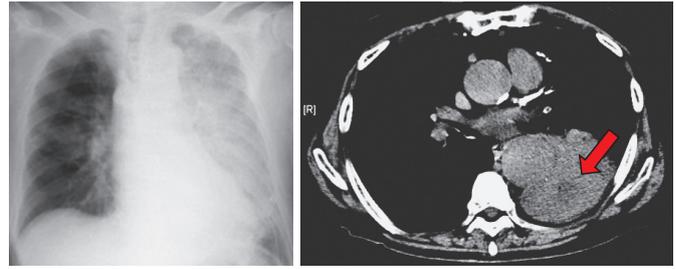


図2. 死亡2日前の胸部X線像, CT. X線像では左肺野全体に透過性低下がある. CTでは浸潤影の内部に液状の低吸収域が出現し, 膿瘍の可能性がある (矢印).

## 病理画像



図3. 摘出肉眼標本 (1). 左肺固定後, 下葉背側に3cm大の膿瘍がある (矢印).

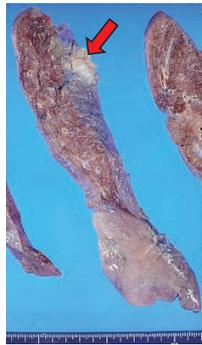


図4. 摘出肉眼標本 (2). 左肺固定後, 左肺上葉には白色調を呈する胸膜肥厚がある (矢印).

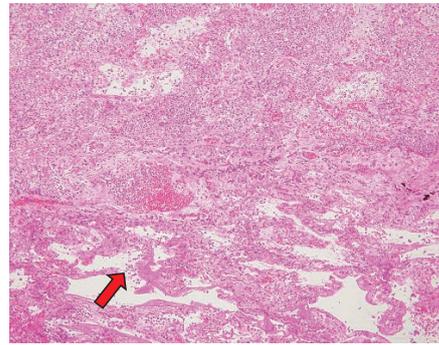


図5. 病理組織像 (1). 肺 (HE染色). 肺胞内に好中球主体の炎症細胞浸潤がみられ, 一部硝子膜 (矢印) が形成される.

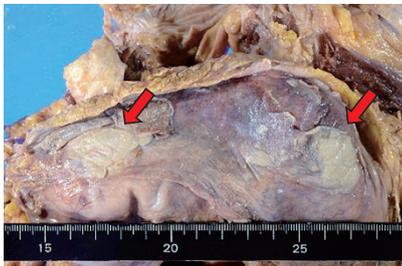


図6. 摘出肉眼標本 (3). 下行大動脈固定後, 外膜側に白苔の付着がある (矢印).



図7. 摘出肉眼標本 (4). 下行大動脈内腔固定後, 動脈径は拡張する. 高度な粥状硬化がある.

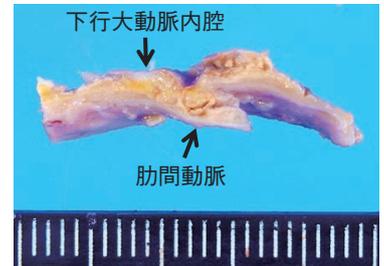


図9. 摘出肉眼標本 (5). 下行大動脈固定後断面. 肋間動脈への分岐部は粥腫形成による閉塞を疑う (矢印).

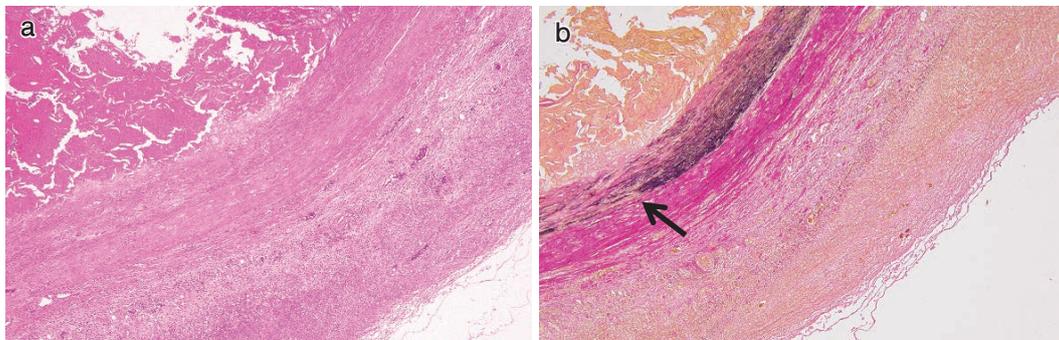


図8. 病理組織像 (2) 図6, 7の組織像 (a: HE染色, b: EVG染色). 内膜に粥腫形成がある. 中膜の弾性線維は一部断裂する (b: 矢印). 外膜には好中球浸潤と核破砕物を認め, 肺炎の波及がある. 外膜に線維化はみられず, IgG4関連疾患を示唆する所見はみられない.

## 症例 No. 227 肺・腎にアスペルギルス侵襲のみられた血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) の症例

依頼科：血液内科

**【概要】** 10 年前に、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) を発症後、2 度の再発を認めた 1 剖検例である。剖検時、リンパ腫は大動脈周囲リンパ節などのリンパ節や大腿骨髄、脾臓、左副腎へ広がっており、肺と腎臓には真菌 (アスペルギルス) の侵襲が認められた。原疾患 AITL の再発および、免疫力の低下によるアスペルギルス感染が死因と考えられた。

**【症例】** 80 歳代、男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：胃癌 (幽門側胃切除、胆嚢摘出)、腹部大動脈瘤 (瘤切除 + 人工血管置換)、心房細動、肺中葉舌区症候群 (詳細不明)。

生活歴：喫煙歴 20 本/日 (20~75 歳、55 年)、飲酒歴はない (昔は大量)。

### 【臨床経過】

10 年前：AITL (stage IVB) 発症、CHOP 療法、寛解後 2 ヶ月で AITL 再発。

8 年前：緩徐に血小板減少が進行する。

死亡 5 ヶ月前：血小板減少 (Plt2.4 万)、治療関連 MDS と診断される。

2 ヶ月前：発熱、全身倦怠感が出現し、発熱性好中球減少症 (FN) と診断される。

1 ヶ月前：CT にてリンパ節腫大、脾腫、胸水貯留を認める (図 1)。sIL2：4,050、紅斑が出現し、AITL の再燃疑いにより入院となる。

6 日前：腰痛と全身倦怠感で体動困難。

死亡日：血圧低下、徐脈となり死亡。

### 【検索希望事項】

AITL 浸潤の程度、MDS の状態。

### 【剖検診断】

1. 悪性リンパ腫 (血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫)、化学療法後再発。
2. 侵襲性アスペルギルス症。
3. 胃癌術後再発なし；幽門側胃切除、Billroth I 法再建・胆嚢摘出。
4. 腹部大動脈瘤切除後。
5. 腎硬化症

### 【剖検所見】

A. 悪性リンパ腫 (血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫)

1. リンパ節：腹部大動脈周囲リンパ節/肺門部リンパ節/膝周囲リンパ節/頸部リンパ節 (Virchow、傍頸動脈、鎖骨下)/甲状腺周囲リンパ節。組織学的に、小型～中型が主体で一部に大型リンパ腫細胞と毛細血管増生を認める。免疫染色にてリンパ腫細胞は、CD3 (+)、CD5 (+)、PD-1 (+)、EBER-ISH (一部+)、CD10 (-)、CD20 (-) を示す (図 2)。CD21 にて濾胞樹状細胞の増加がある。AITL の所見である。

2. 節外浸潤

左副腎 (4.75g) と大腿骨髄にリンパ腫細胞の巣状浸潤を認める。脾臓 (330g)：脾腫、脾梗塞がある (図 3)。組織学的にリンパ腫細胞浸潤があり、また被膜側優位に好中球浸潤、脾柱の疎開が目立つ。脾炎がある。

B. 侵襲性アスペルギルス症

1. 肺 (左 375/右 325g)

左肺上下葉と右肺上葉の肺実質内に出血を伴う mass (最大 25mm) を散見する (図 4a)。組織学的に膿瘍形成とアスペルギルス菌塊よりなる (図 4b, c)。

2. 腎臓：左腎に膿瘍形成とアスペルギルスの菌塊、右尿管上皮にアスペルギルス菌塊の付着を認める。

C. 胃癌術後再発なし；幽門側胃切除、Billroth I 法再建後。胆嚢摘出後：下部胆管に拡張がある。

D. 腹部大動脈瘤切除後：腹部～総腸骨分岐部に Y 字グラフトあり。腹部・胸部大動脈の粥状硬化は高度である。

E. 腎硬化症 (左 110/右 115g)：腎内の動脈内膜に線維性肥厚を伴う血管内腔狭窄が目立つ。動脈硬化性腎硬化症を考える。糸球体には全節性糸球体硬化を 20% 程度認める。

F. 骨髄：大腿骨髄、胸骨骨髄、腰椎骨髄のいずれにも形態異常は明らかでない。

### 【病理所見まとめ】

1. 腹部大動脈周囲リンパ節、膝周囲リンパ節、頸部リンパ節などの多数のリンパ節のほか、左副腎、大腿骨髄、脾臓にもリンパ腫細胞の浸潤が認められた。
2. 両肺にアスペルギルスの侵襲が高度に認められ、侵襲は両側腎にも及んでいた。
3. 直接死因としては、リンパ腫再発と免疫低下による肺アスペルギルス症の関与を考える。解剖時には、明らかな骨髄異形成症候群を指摘できる像は認められない。

## 臨床画像

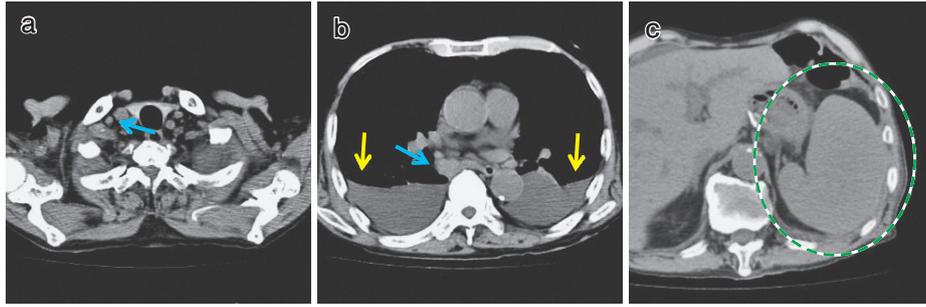


図1. 2度目のリンパ腫再発時のCT. a: 右鎖骨上リンパ節 (短径 8mm), b: 傍大動脈リンパ節 (短径 16mm) に腫大を認める (青矢印). c: 脾臓に著明な腫大がある (横断像で 114×23mm 大) [破線]. 両側胸水が増加している (b: 黄矢印).

## 病理画像

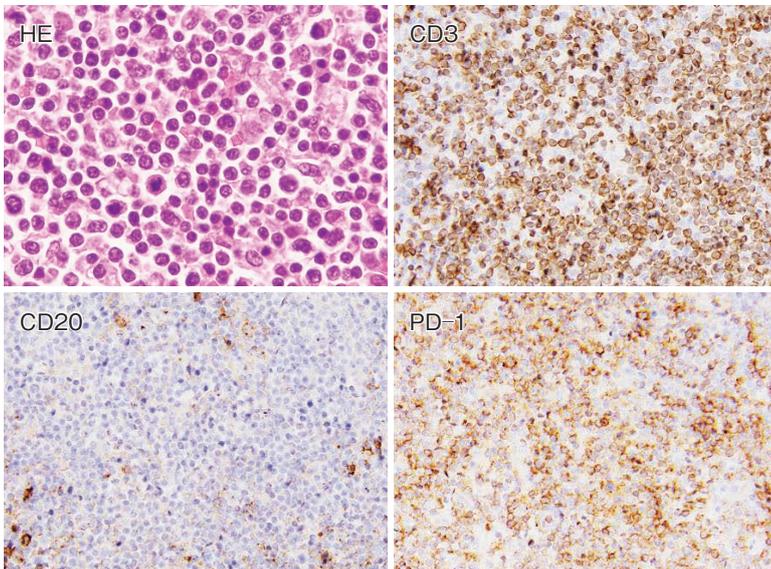


図2. 病理組織像 (1). リンパ節 (HE 染色および免疫染色). HE 染色にて, 小型～中型主体の異型リンパ球がみられる. CD3 と AITL に特異度が高い PD-1 に陽性を示す. CD20 は陰性となる.

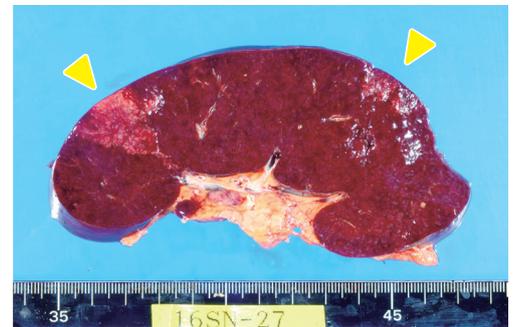


図3. 摘出肉眼標本 (1). 脾臓 (固定前). うっ血と軟化がみられる. 脾門部寄りから被膜側に楔状に広がる梗塞巣がある (矢頭).

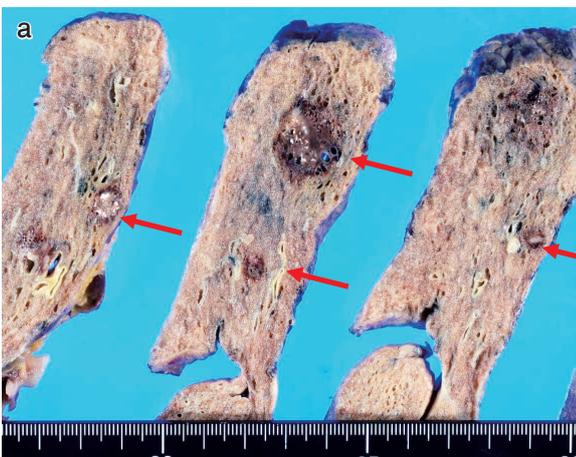


図4. 摘出肉眼標本 (2). 右肺上葉固定後. 暗褐色調を示す小型～大型の mass を多数認める (矢印).

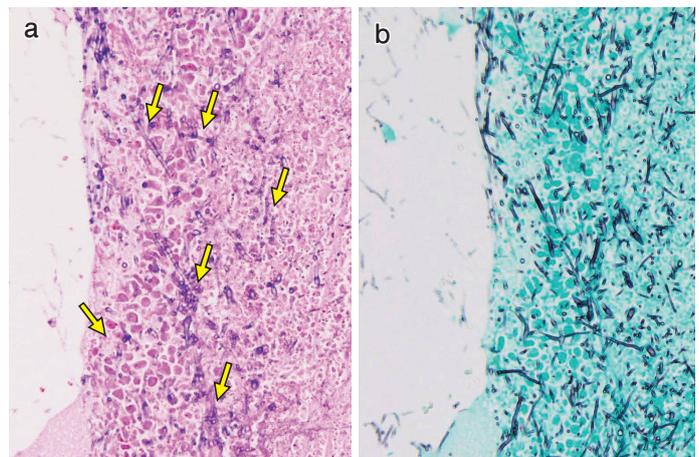


図5. 病理組織像 (2). 肺 (a: HE 染色, b: Grocott 染色). a: 壊死に陥った肺組織中に, 多数の菌糸を認める (矢印). b: 菌糸は Grocott 染色陽性であり, 隔壁と Y 字分岐がみられる.

## 症例 No. 228 心筋梗塞に対して補助人工心臓を装着後、出血性脳梗塞を生じ死亡した症例

剖検依頼科：心臓外科

【概要】死亡する13ヵ月前に急性心筋梗塞を発症し、ステント留置術施行およびバイパス術を施行したが、重症心不全のために死亡する8ヵ月前体外型補助人工心臓を装着した。補助人工心臓を装着したが血栓形成傾向へのコントロールに難渋し、死亡する3ヵ月前に植え込み型人工心臓に入れ替えを行った。死亡する4日前、発語不良、痙攣がみられたため頭部CTを施行したところ、左頭頂葉に脳室穿破を伴う出血を認め、その後呼吸状態が悪化し死亡した。解剖時には（心臓のみの局所解剖）、冠動脈は、右冠動脈が起始部～末梢まで再疎通像を伴う90～100%の閉塞を認めるが、冠動脈の動脈硬化性の変化は乏しく、血栓形成による冠動脈の閉塞が考えられた。また左室、補助人工心臓、人工血管内に新鮮な血栓がみられ、脳出血の原因は心原性脳塞栓症が考えられた。

【症例】42歳、女性。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

### 【臨床経過】

死亡13ヵ月前：胸背部痛にて救急要請となり救急車で心肺停止状態となる。カテーテル検査で、#6完全閉塞であり、同部位にステント留置。右冠動脈は慢性完全閉塞の状態であった。

9ヵ月前：重症心不全に対する治療で当院入院。胸部X線像で心拡大がある（図1a）。

8ヵ月前：心不全に対してニプロ体外型左心補助人工心臓を装着した。

3ヵ月前：人工心臓を植え込み型（Jarvik）に入れ替えた。

4～3日前：発語不良、痙攣がみられたため頭部CTを施行、左頭頂葉に脳室穿破を伴う出血を認めた（図2）。

死亡当日：その後徐々に呼吸状態が悪化し死亡した。

### 【検査希望事項】

心筋梗塞の原因。

### 【剖検診断】

1. 陳旧性心筋梗塞。
2. 左冠動脈（#5～6）ステント留置後、人工心臓植え込み後。
3. 鈍縁枝/後下行枝（伏在静脈）バイパス後。

### 【剖検所見】心臓のみの局所解剖

#### A. 既往検体

1. 左室心尖部心筋部分切除標本：心内膜下、一部心外膜直下に線維化がある。心筋梗塞に伴う虚血性変化として矛盾しない所見である。
2. 左室壁部分切除標本：心筋壁の中心部を中心に領域性の線維化がある。外膜側には瘢痕状の線維化および異物反応もみられる。虚血による変化に既往の手術による変化が加わった像の所見である。

#### B. 解剖検体

1. 心尖部に人工心臓が挿入されており、人工心臓から上行大動脈に人工血管がつながっている。人工心臓の先端部、左室内、人工血管内の一部に器質化を伴う新鮮な血栓の形成を認めた（図3, 7）。冠動脈に関しては、右冠動脈は起始部～末梢まで90～100%の狭窄・閉塞を認め、再疎通像を伴う（図6）。血管内の一部にヘモジデリンの沈着がある。明らかな粥腫の形成はない。左冠動脈に関しては、セグメント5～6にかけてステントが挿入されている。ステントより末梢の回旋枝および前下行枝では血管の狭窄率は10%程度である。動脈硬化性の変化は目立たない。バイパスと鈍縁枝、後下行枝との吻合部に狭窄や吻合不全はみられない。
2. 心筋は、前壁、中隔、後壁、下壁に広範な線維化を認め、陳旧性心筋梗塞の所見である（図4, 5a）。側壁には線維化は比較的目立たない。右室壁の線維化は目立たないが、部分的に壁は菲薄化（<1mm）する。心内膜側、心外膜側を主体に心筋、小動脈の石灰化を認める。石灰化はおおむね1mm以下であり、心筋の個細胞性の石灰化も比較的目立つ（図5c）。単核球を主体とした巣状の炎症細胞浸潤が散見される。一部に好中球を混じる。ヘモジデリン沈着があり、心筋の肥大、核の大小不同がある（図5b）。

### 【病理所見まとめ】

1. 心筋は、回旋枝・右冠動脈の支配領域である前壁、中隔、後壁、下壁に広範な陳旧性心筋梗塞を認めた。
2. 冠動脈は、右冠動脈が起始部～末梢まで90～100%の狭窄・閉塞を呈していたが、冠動脈に動脈硬化性の変化はみられず、血栓性の狭窄、閉塞と考えられた。心筋梗塞が生じる前より、血栓形成傾向にあったと考えられたが、臨床的にも組織学的にも血栓形成傾向を生じる原因の特定はできず、血栓形成傾向の原因は不明であった。左室、補助人工心臓、人工血管内の一部に器質化を伴う血栓の形成を認め、脳出血の原因としては心原性の出血性脳塞栓症として矛盾しないと考えられた。
3. 心内膜側、心外膜側を主体に微小な石灰化を広く認め、代謝異常に伴うmetastaticな石灰化と考えられた。3ヵ月前に提出された検体には石灰化がみられないことから、死亡する前の比較的短期間に生じた可能性を考える。

## 臨床画像



図1. 入院時の胸部X線像。  
心拡大を認める。

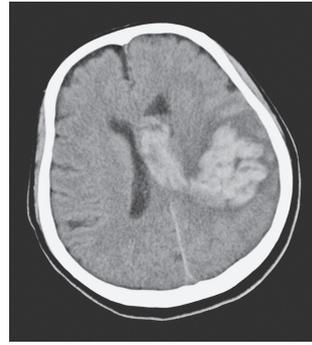


図2. 死亡3日前の頭部CT. 左前頭葉～頭頂葉に血腫がみられる。脳室へと穿破する。

## 病理画像

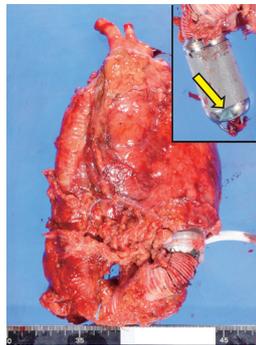


図3. 摘出肉眼標本 (1). 心臓 (固定前). 補助人工心臓の先端部に新鮮な血栓の形成を認める (矢印).

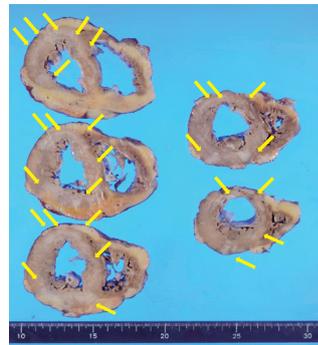


図4. 摘出肉眼標本 (2). 心臓 (固定後割面). 前壁, 後壁, 中隔, 下壁に線維化がある (矢印).

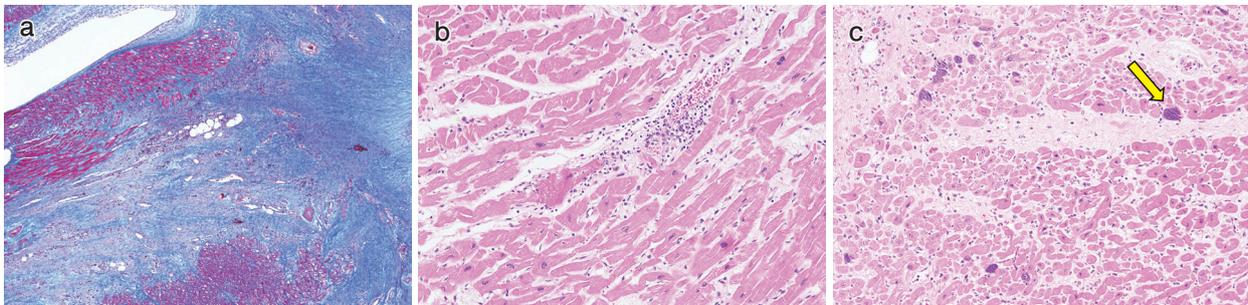


図5. 病理組織像 (1). 心臓 (a: Masson trichrome 染色, b, c: HE 染色). a: 肉眼的に淡褐色調を呈した領域とおおむね一致して線維化を認める. b: 心筋細胞はやや肥大し, 軽度核の大小不同がみられる. 単核球主体の軽度炎症細胞の浸潤がある. c: 微小な石灰化を認める (矢印).

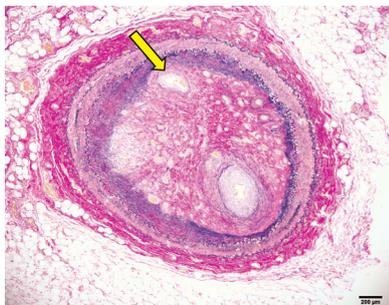


図6. 病理組織像 (2). 右回旋枝 (EVG 染色). 90~100% 閉塞する. 再疎通像を伴う (矢印).

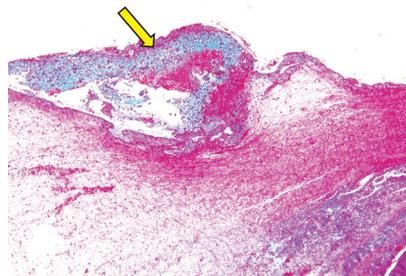


図7. 病理組織像 (3). 人工血管内血栓 (Masson trichrome 染色). 大部分は赤血球とフィブリンからなるが, 一部に器質化を認める (矢印).

## 症例 No. 229 大動脈解離に対する人工血管留置・生体弁置換後、心タンポナーデをきたし死亡した症例

剖検依頼科：内科

**【概要】** 死亡する3ヵ月前に胸背部痛により受診し、上行大動脈解離と診断され、人工血管・ステント留置、生体弁置換が行われた。死亡する2ヵ月前には原因不明の心停止を認めた。死亡する20日前、菌血症に対し抗生物質投与を行った。死亡する4日前、クロストリジウム腸炎（CD腸炎）に対してバンコマイシンを投与した。死亡当日は意識清明であったが、見回り時に心停止で死亡しているのが発見された。解剖では、人工血管縫合部近傍で、Valsalva洞に5mm大の裂け目を認め、心嚢内に血液貯留がみられ、心嚢内に血液が流入したことで、心タンポナーデとなって死亡したと考えられた。Valsalva洞にはごく軽度の炎症細胞浸潤がみられたが、明らかな感染性心内膜炎の所見はみられなかった。Valsalva洞が裂けた原因の特定は困難であった。

**【症例】** 67歳、女性。

主訴：背部痛。

既往歴：脳動脈瘤、右冠動脈瘤、両側白内障。

### 【臨床経過】

26年前よりSLEに伴うループス腎炎に対してステロイド投与。

死亡3ヵ月前：胸背部痛にて受診。上行大動脈解離と診断され、上行大動脈解離に対して人工血管・ステント留置、生体弁置換が行われた（図1）。

死亡45日前：原因不明の心停止に対し蘇生術を行い回復した。CTでは心嚢液貯留がある（図2，3）。

死亡20日前：発熱あり。血液培養を行ったところセラチアが検出された。菌血症に対して抗生物質を投与した。

死亡4日前：下痢を起こし、CD toxin陽性であったためCD腸炎に対してバンコマイシン投与開始。

死亡当日：CD腸炎によるものと考えられる発熱があり（37.8℃）。心停止して死亡しているのが確認された。死亡する直前まで意識清明であった。

### 【検索希望事項】

死因の検索。

### 【部検診断】

1. 心タンポナーデ（心嚢内血液貯留）/上行大動脈解離に対してステント、人工血管留置、生体弁置換後。
2. 敗血症疑い。
3. SLE関連所見（ループス腎炎、間質性肺炎/胸膜炎）。
4. 亜急性膵炎。
5. 外陰部尖圭コンジローマ。

### 【剖検所見】

- A. 心タンポナーデ（心嚢内血液貯留）/上行大動脈解離に対してステント、人工血管留置、生体弁置換後  
心嚢内に約200mlの血液の貯留を認める。大動脈は、上行大動脈から11cm長の人工血管に置換されている（図4）。腕頭動脈～右総頸動脈の全長にわたり解離を認める（図6）。左総頸動脈には吻合部から3cm程度の解離がある。左鎖骨下動脈の一部に解離がある。人工血管周囲にフィブリンを伴った凝血塊を認め、心臓と人工血管の吻合部に向かうに従い、凝血塊の量は増える。大動脈弁は生体弁に置換されており、縫合不全はみられないが、無冠尖にあたる弁の一部に5mm程度の裂け目が認められる。心外膜にフィブリン、血液成分の付着がある（図5）。ヘモジデリンの沈着も目立つ。心筋においては、数mm大までの小梗塞巣が見られる。径28mm大の右冠動脈瘤を認める（図7）。動脈瘤の破綻はない。冠動脈の閉塞は認められない。
- B. 敗血症疑い  
死後血液培養：① *Staphylococcus aureus* 以外の *Staphylococcus sp.*、② *Corynebacterium sp.*。
- C. SLE関連所見（ループス腎炎・間質性肺炎/胸膜炎）  
ループス腎炎：左210/右165g、大部分の糸球体にメサンギウム細胞の増生がある（図8）。部分的には上皮免疫沈着物を認める。上皮免疫沈着物は電子顕微鏡でも認められる。ループス腎炎 class V の所見である。
- D. 亜急性膵炎  
膵臓に散在性に径1～2cm程度の壊死を多数認める。膵尾部で壊死は顕著である。組織学的には、一部に軽度石灰化を伴う脂肪壊死を認め、脂肪壊死周囲には少数の好中球を混じる、リンパ球、形質細胞主体の中等度炎症細胞浸潤を認める。ヘモジデリンの沈着が目立つ。残存する膵実質ではLangerhans島はよく保たれており、アミロイドーシスはみられない。
- E. 外陰部尖圭コンジローマ  
最大径55mmまでの乳頭状病変を10個程度認める。組織学的には、表皮の外方向性の増生がみられ、コイロサイトーシスを伴う。

### 【病理所見まとめ】

1. 心嚢内に200mlの血液の貯留がみられ、死因としては心タンポナーデが考えられた。
2. 人工血管の縫合部近傍、生体弁の無冠尖にあたる弁の直上のValsalva洞に5mm大の裂け目がみられ、同部位から心嚢内への血液の流入が疑われた。Valsalva洞の裂け目の部分における炎症はごく軽度であり、Valsalva洞に裂け目が生じた原因の特定は困難であったが、ステロイドが長期投与されている患者であり、ステロイドの影響により、縫合部位近傍の組織が脆弱化した可能性は考えられた。
3. 死亡当日の発熱の原因としては、偽膜性腸炎の所見はみられず、*Corynebacterium jeikeium* による敗血症あるいは亜急性膵炎によるものが疑われた。

## 臨床画像

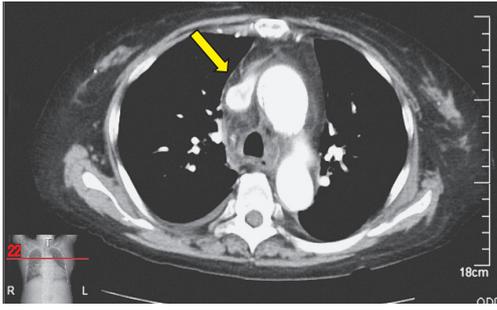


図 1. 入院時の胸部造影 CT. 上行大動脈に解離による疑腔の形成がある (矢印).

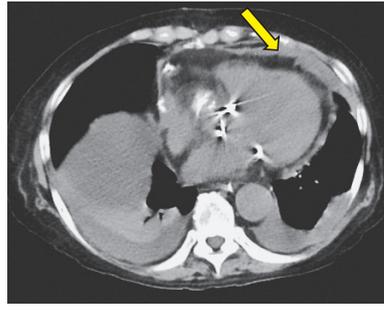


図 2. 死亡 45 日前の胸部 CT. 心嚢内に少量の心嚢液が疑われる (矢印).

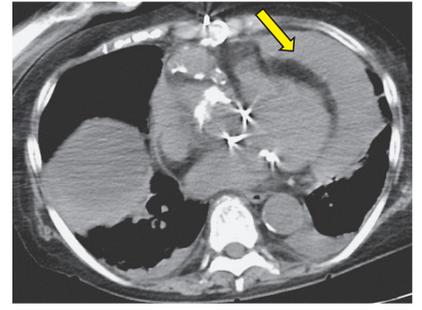


図 3. 死亡 40 日前の胸部 CT. 心嚢内に血液貯留を認める (矢印).

## 病理画像



図 4. 摘出肉眼標本 (1). 人工血管と Valsalva 洞吻合部. 生体弁の無冠尖にあたる弁の直上に 5mm 大の裂け目を認める (矢印).

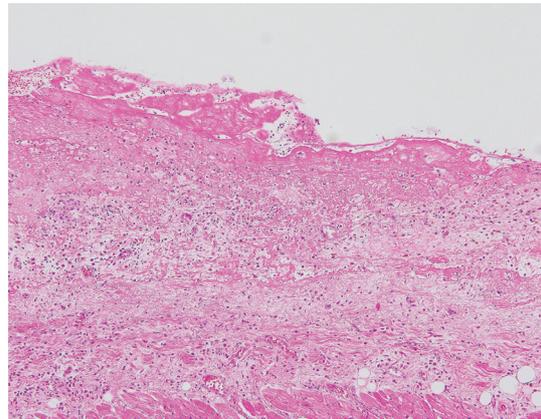


図 5. 病理組織像 (1). 心外膜 (HE 染色). 心外膜にはフィブリンの析出が目立つ.

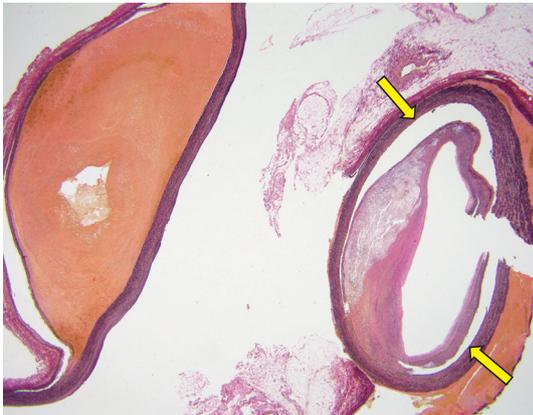


図 6. 病理組織像 (2). 右総頸動脈 (EVG 染色). 中膜が裂け (矢印), 偽腔の形成を認める.

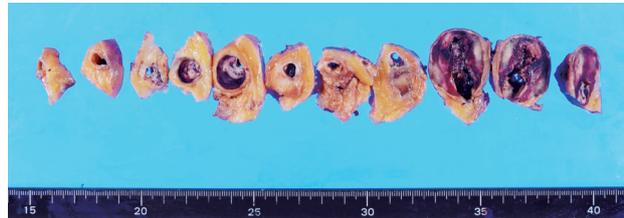


図 7. 摘出肉眼標本 (2). 右冠動脈瘤. 径 28mm 程度の拡張がある.



図 8. 病理組織像 (3). 腎 (PAS 染色). 糸球体メサンギウム細胞の増生 (矢印) を認める.

## 症例 No. 230 蜂窩織炎治療後、呼吸不全・肺胞出血が出現し死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院総合診療科 石塚晃介先生/濱田 治先生

【概要】ADLの自立していた95歳・男性である。来院3日前からの急性経過で増悪する呼吸困難、喘鳴で来院し、急性心不全、肺炎の診断で入院となる。蜂窩織炎に対し1ヵ月以内の抗菌薬の使用がある。肺炎と診断し抗生物質により治療を開始したが、血痰と腎機能低下のため血管炎が疑われ、血漿交換・ステロイドパルスを施行したが呼吸不全の改善がなく、入院1週間で死亡した。解剖時肺はびまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）の状態であり、それに伴って肺胞出血も認めた。血管炎を示唆する所見はなく、死因はDADによる呼吸不全であった。

【症例】95歳、男性。

主 訴：呼吸困難。

既往歴：高血圧、高尿酸血症、喘息はない。

生活歴：喫煙・飲酒なし。

### 【臨床経過】

死亡2週間前：右足背の蜂窩織炎のため抗生物質の内服治療を開始した。

9日前：頻呼吸が出現した。

6日前：頻呼吸増悪、呼吸困難感も出現し、救急外来を受診した。X線撮影、CTにて右肺浸潤影、心拡大、胸水貯留を認めた（図1、2）。肺炎心不全の治療目的で入院となる。リザーバーマスク、抗生物質で治療開始。

3日前：症状の改善はなく、血痰、肺胞出血が出現し、ICUで挿管管理となった。ANCA関連血管炎の可能性を考え、血漿交換、ステロイドパルスを施行した（抗核抗体やANCA陰性）。結核PCRは陰性。

死亡日：肺の画像所見は改善なく（図3）、腎不全も出現した。呼吸不全のため18時52分死亡した。全経過9日。

### 【検査希望事項】

肺胞出血の原因（ANCA関連血管炎の可能性）、肺炎の起炎菌、心不全の原因、腎不全の原因

### 【剖検診断】

1. 間質性肺炎急性増悪（通常型間質性肺炎、びまん性肺胞傷害）、右室拡大。
2. 胃癌（ラテント瘤）。
3. 右足背蜂窩織炎抗生物質治療後。

### 【剖検所見】

A. 間質性肺炎急性増悪（通常型間質性肺炎、びまん性肺胞傷害）、右室拡大

1. 肺（右950/左980g、右胸水淡血性300ml/左胸水淡血性250ml）

左肺は上葉を主体に胸膜との癒着が強い。気管支では血性喀痰貯留と軽度出血がある。剖面にて両肺ともびまん性に赤色調～黒色調を呈する。含気は低下し、硬化を伴う（図4）。両側とも胸膜直下に蜂巣肺を認め、下葉でやや目立つ。組織学的には、両肺ともほぼびまん性に肺胞内に硝子膜の形成を認める（図5）。巣状に線維化を伴った器質化も2～3割ほど混在し出血を伴う。器質化は右葉でより目立つ。組織球や単核球浸潤が高度にみられ、散在性に肺胞内の出血が目立つ（図6）。下葉の胸膜下を主体に肺胞の虚脱線維化や気管支上皮化生、肺胞壁内での平滑筋の増生がある。小型の骨化や扁平上皮化生も少量ある。以上より、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia：UIP）を背景とし、びまん性肺胞傷害（滲出期が主体で一部器質化期あり）を呈する像で、急性増悪を考える。肺胞内に好中球浸潤は目立たない。小血管内に新鮮な血栓が散見されるが、血管炎や肉芽腫形成はみられず、ANCA関連血管炎を示唆する所見はない（図7）。肺動脈の内膜肥厚も目立たない。両肺組織培養：Gram-negative rod（ブドウ糖非発酵菌）10個、血液培養：Gram-negative rod（ブドウ糖非発酵菌）、*Staphylococcus aureus* 以外の *Staphylococcus*。

2. 心臓（505g）

右室腔は直径6cmと高度な拡大を示す。左室にも軽度の拡大を認めるが、両側とも肥大はない。右室拡大は間質性肺炎の急性増悪に伴った右心負荷の影響と考える。

B. 胃癌（ラテント瘤）

胃体下部小弯～前壁において27×23mm大の0-II a型病変がある（図8）。組織学的には、部分的に癒合傾向のある乳頭腺管構造を呈する腺癌がある（図9）。

[規約事項] L, Less-Ant, 0-II a型, 27×23mm, Adenocarcinoma (tub1>tub2>pap), pT1b2 (2mm), ly0, v0。

C. 右足背蜂窩織炎抗生物質治療後

右足背に5cm大の色素沈着がある。組織学的には、真皮全体に癬痕形成がある。皮下脂肪組織では線維化はごく軽度である。真皮乳頭層の血管周囲に単核球浸潤をごく軽度認めるのみで、炎症は目立たない。蜂窩織炎の治療後として矛盾しない。

### 【病理所見まとめ】

1. 肺はUIPの急性増悪により肺胞出血を伴ったDADにいたったと考える。DADは滲出期が主体であるが一部器質化期もみられ、頻呼吸が出現した時期からDADであったと考える。急性増悪の原因は感染性肺炎の可能性も考えられるが、抗生物質投与の影響もあり、菌塊は観察されなかった。剖検時には培養結果も併せて感染性肺炎の所見はない。臨床経過を併せると蜂窩織炎によるストレスや抗生物質内服が急性増悪の原因となった可能性がある。感染性肺炎が疑われていた右葉上葉では器質化がより目立ち、器質化肺炎も鑑別にはあがるが、左葉にも滲出期～器質化期相当のDADの所見がほぼびまん性に広がっていることや、肺胞構造の乱れも伴っていることから器質化肺炎の診断にはいたらない。
2. 全身、とくに腎臓に血管炎はみられず、治療の影響を考慮してもANCA関連血管炎を示唆する所見は認められない。臨床的に指摘されていた肺胞出血はDADに伴った強い炎症や凝固異常が原因と考える。
3. 右室拡大は、今回のDADによって右心負荷がかかった影響による急性の変化によるものと考えられる。
4. 肉眼にて腎の表面は細顆粒状の変化が目立ち、腎不全は加齢性変化を第一に考える。
5. 直接死因はDADによる呼吸不全であるが、右心負荷による右心不全も死因に寄与している。

## 臨床画像



図1. 入院時の胸部X線像。  
右全肺野透過性低下，心拡大があり，両側 CPA dull.



図2. 入院時のCT. 右上葉・下葉優位に浸潤影を認める. 右側優位に軽度の胸水貯留がある.



図3. 死亡直前の胸部X線像. 左肺野の透過性も低下している.

## 病理画像

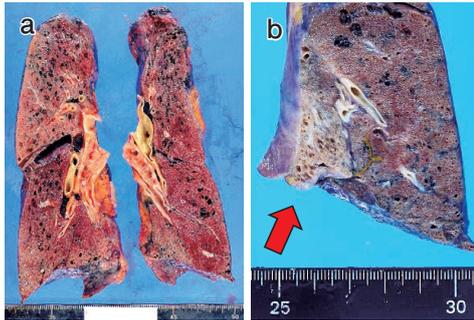


図4. 摘出肉眼標本 (1). 肺 (a: 固定前, b: 固定後). びまん性に赤色調～黒色調を呈する. 胸膜直下に蜂巢肺を認め，下葉でやや目立つ (b: 矢印).

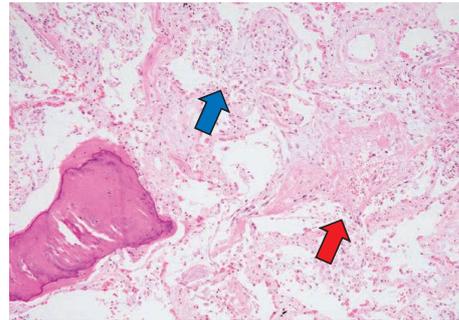


図5. 病理組織像 (1). 肺 (HE 染色). 肺胞内に硝子膜の形成がある (赤矢印). 部分的に器質化を伴う (青矢印). 骨化が少量ある.

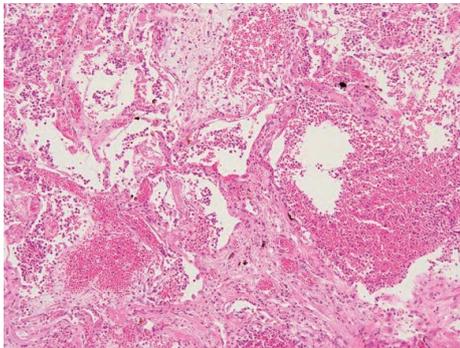


図6. 病理組織像 (2). 肺 (HE 染色). 部分的に肺胞内に出血が目立つ.

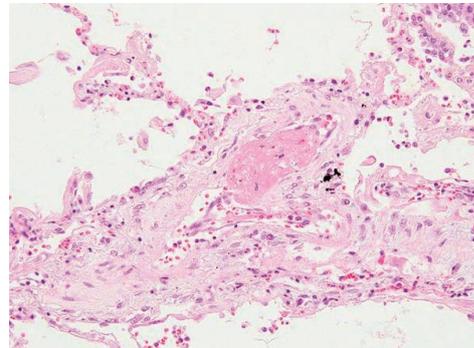


図7. 病理組織像 (3). 肺 (HE 染色). 肺では小動脈に新鮮な血栓を散見するが，血管炎はない.

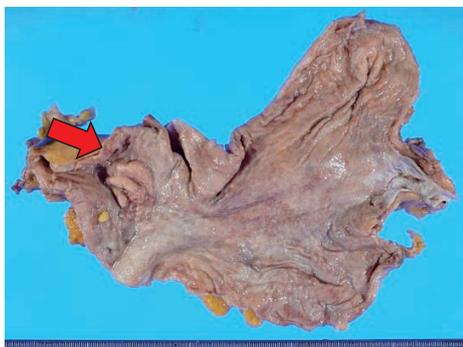


図8. 摘出肉眼標本 (2). 胃. 胃体下部小弯～前壁において 27×23mm 大の 0-IIa 型病変がある (矢印).

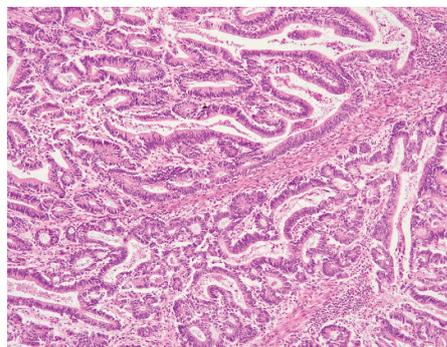


図9. 病理組織像 (4). 胃癌 (HE 染色). 組織学的には，部分的に癒合傾向のある乳頭腺管構造を呈する腺癌がある.

## 症例 No. 231 間質性肺炎による呼吸状態悪化に対しステロイドパルス療法を施行したが、感染症を併発し死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院 総合診療科 近藤信幸先生

**【概要】** 間質性肺炎による呼吸状態増悪に対し、ステロイドパルス療法を施行したが改善せず、その経過中に *E. cloacae* 菌血症、サイトメガロウイルス感染症を併発し、死亡した1剖検例である。組織学的には、比較的時間の経過した間質性肺炎を背景に、びまん性肺胞傷害を併発していると考えられた。また、両肺、胃潰瘍部、腸管では核内封入体を有する細胞を散見し、サイトメガロウイルス感染を支持する所見が認められた。直接死因は、びまん性肺胞傷害による呼吸不全と考えられた。

**【症例】** 73歳、女性。

主訴：呼吸困難感。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：高血圧症。

生活歴：喫煙・飲酒歴はない。アレルギー歴は、そば、桃、キウイ、りんご。

内服薬：タケキャブ10mg、半夏瀉心湯5g、フォルテオ、フルイトラン1mg、ベリチーム1g、ビオフェルミン1g、アテレック10mg、ソラナックス0.4mg。

### 【臨床経過】

死亡3ヵ月前：近医にて内視鏡検査を施行したところ、逆流性食道炎の診断となり、プロトンポンプ阻害薬と半夏瀉心湯の内服を開始した。その後、労作時呼吸困難感が出現したが内服を継続した。

1ヵ月前：労作時呼吸困難感の増悪を認め、練馬光が丘病院初診。胸部X線像(図1)、CT(図2)にて両肺びまん性のすりガラス状陰影を認める。間質性肺炎を疑いステロイドパルス療法を施行した。

1ヵ月前：病態はやや改善し、呼吸状態は横ばい(鼻カヌラ3L)で経過した。経過中に縦隔気腫と胃潰瘍による吐血があった。

12日前：呼吸状態の増悪を認める。非侵襲的陽圧換気療法を施行するがCO<sub>2</sub>貯留の改善はなく、翌日には挿管、人工呼吸器管理となる。ステロイドパルス療法を施行した。

4日前：汎血球減少が進行し、血圧低下を認める。血液培養検査より *E. cloacae* が検出され、CMV アンチゲネミアも陽性となる。

死亡3日前：換気不全が進行し、緩和の方針となる。その後も呼吸状態は改善せず死亡した。全経過約2ヵ月。

### 【検索希望事項】

肺障害はびまん性肺胞傷害として矛盾しないか？ *E. cloacae* の侵入門戸となる病変は？サイトメガロウイルスの他臓器病変の評価。

### 【剖検診断】

1. 間質性肺炎・びまん性肺胞傷害(急性期～器質化期)、菌血症。
2. サイトメガロウイルス感染症(肺炎、胃潰瘍、腸炎疑い)。

### 【剖検所見】

A. 間質性肺炎・びまん性肺胞傷害(急性期～器質化期)、菌血症

両肺とも表面性状は鮫肌状を呈し、剖面はうっ血調でぬめりを伴う(図3)。組織学的には、間質における線維性肥厚が目立ち、肺胞は大小に開大する(図4)。ごく一部では蜂窩状の変化を呈する局面を認めるが、両肺とも比較的均一に病変が広がる。間質ではリンパ球や形質細胞主体の軽度～中等度の炎症細胞浸潤を認める。部分的に軽度の硝子膜形成を散見する。比較的時間の経過した間質性肺炎を背景に、びまん性肺胞傷害(器質化期が主体であり一部で滲出期を示す)を併発していると考えられる。病変の広がり是非特異的間質性肺炎パターン以外の病態であり、臨床経過と併せて薬剤性肺炎としても矛盾はしないと考えられる。真菌感染は認められない(Grocott染色)。

[剖検時細菌培養検査結果] 両側肺：陰性、心腔内血液：*Enterobacter cloacae*。

B. サイトメガロウイルス感染症

1. CMV肺炎

組織学的に、間質性肺炎を背景にびまん性肺胞傷害の像を示す肺組織の随所で、好酸性の核内封入体を有した細胞を散見する(図5)。この細胞はCMV染色に陽性を示す。間質では多核巨細胞や泡沫状マクロファージの出現を伴う。

2. 胃潰瘍

肉眼的に、胃体上部小彎に20×15mm大の潰瘍を認める(図6)。明らかな穿孔はない。組織学的には、表層に滲出物の付着を伴い固有筋層まで達する潰瘍を認める。随所にCMV染色陽性を示す核内封入体を有する細胞が認められ、サイトメガロウイルス感染に付随した胃潰瘍と考えられる。*H. pylori* 様桿菌(-)。

3. 腸炎疑い

組織学的に、粘膜固有層に軽度の単核球浸潤を伴う。CMV染色陽性の核内封入体を有した細胞がごく少数認められ、サイトメガロウイルス感染を疑う。

### 【病理所見まとめ】

1. 肺病変について：剖検時、両肺とも表面性状は鮫肌状で、剖面において軽度硬度を増していた。組織学的には、比較的時間の経過した間質性肺炎を背景に、びまん性肺胞傷害(器質化期>急性期)を発症した病態と考える。なお、間質性肺炎に関しては両肺において時相や病変が均一に広がる非特異的パターンを示しており、臨床経過を加味すると薬剤性肺炎としても矛盾はしない。
2. *E. cloacae* の侵入門戸について：両肺と胃において軽度～中等度の炎症所見を認めるのみであるが、そのほかの臓器では明らかな炎症所見は認められないため、侵入門戸としては肺か胃のいずれかが考えやすい。
3. サイトメガロウイルス関連病変について：肺、胃潰瘍部においてCMV染色陽性を示す核内封入体を有した細胞を散見し、サイトメガロウイルス感染を考える。回腸においても核内封入体を伴う細胞をごくわずかに認めるが、炎症は軽微であり、感染は疑いとどまる。
4. 直接死因：びまん性肺胞傷害による呼吸不全を考える。

## 臨床画像



図1. 初診時の胸部X線像。  
両肺にすりガラス状陰影を認める。

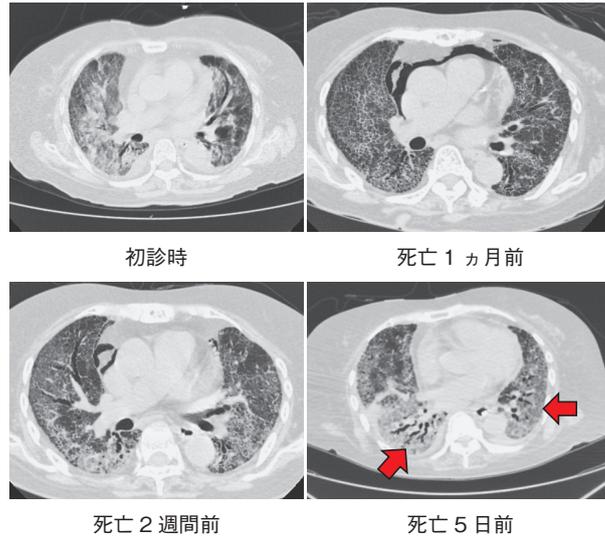


図2. 初診時～死亡5日前の胸部CT. いったんは改善するが(右上), それ以後は継続的にびまん性のすりガラス状陰影が増悪している. 牽引性の気管支拡張も認められる(矢印).

## 病理画像

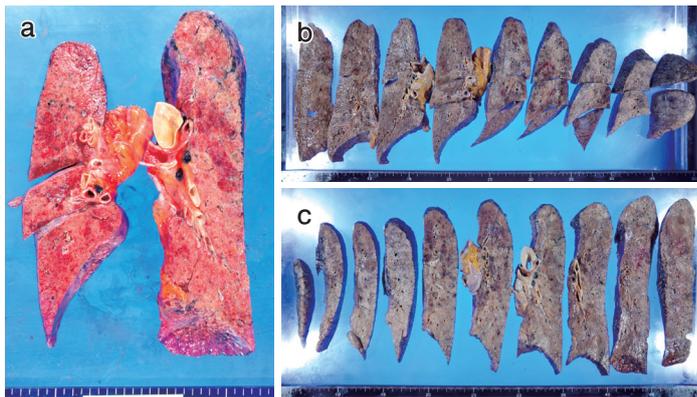


図3. 摘出肉眼標本(1). 肺. a: 摘出時の両肺剖面. 全体的にうっ血調を呈し, ややぬめりを伴う. b: 固定後の右肺剖面(右側から前方→後方), c: 固定後の左肺剖面(左側から前方→後方). 病変は左右上下の変化なく比較的均一に広がる.

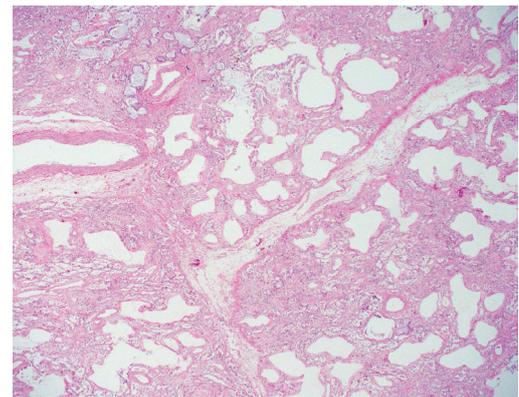


図4. 病理組織像(1). 肺(H&E染色). 間質の線維性肥厚が目立ち, 肺泡が大小に開大する.

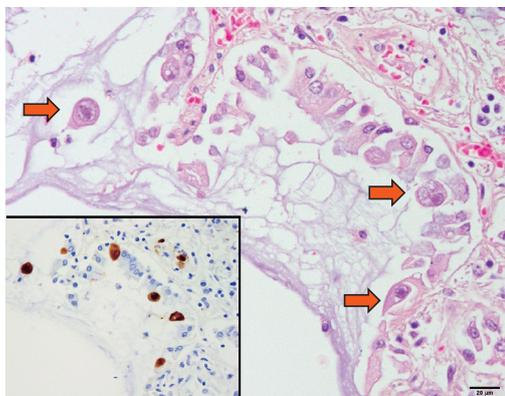


図5: 病理組織像(2). 肺(H&E染色). 核内封入体を有する細胞(矢印)を認める. 左下囲み(CMV染色): CMV陽性を示す細胞を散見する.

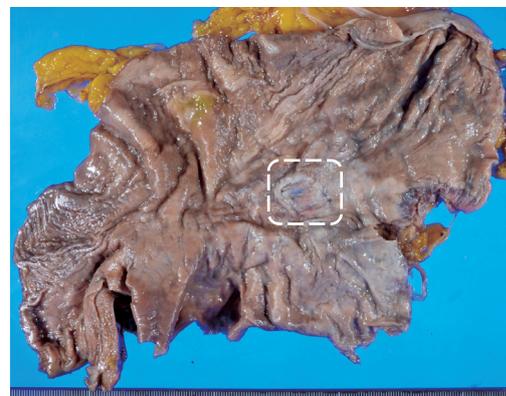


図6. 摘出肉眼標本(2). 胃潰瘍. 胃体上部小彎に潰瘍を認める(点線内).

## 症例 No. 232 多発転移を伴う膵頭部膵癌に急性出血性膵炎や腹膜炎を合併した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院総合診療科 近藤信幸先生

【概要】 膵頭部膵癌による閉塞性黄疸と急性膵炎と胆管炎の診断のもとにドレナージによる管理を行ったが、原疾患の増悪により死亡した55歳・男性の1剖検例である。

【症例】 55歳、男性。

主訴：腹部膨満感、上腹部痛。  
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。

### 【臨床経過】

死亡5ヵ月前：腹部膨満感、上腹部痛がある。  
3ヵ月前：前医を受診し、WBC 25, 100, CRP 7.9, T-Bil 9.1. 非造影CTで膵頭部に腫瘤（図1）、膵管拡張がある。膵癌による閉塞性黄疸が疑われ、死亡3ヵ月前に閉塞性黄疸の治療目的で練馬光が丘病院消化器内科紹介を受診した。受診時に急性膵炎と胆管炎の合併を認めた。同日、胆管ステント挿入、翌日に胸腹水と膵仮性嚢胞が出現した。  
2ヵ月前：出血性ショックをきたし、胃壁内仮性嚢胞からの出血と判断した。IVRでは止血困難であったが、翌日にCT下にドレナージチューブを挿入し、経過観察となる。  
2ヵ月前：胆管ステントを再交換し留置した。翌日に reticulocyte index (RI) 高値、出血疑い、輸血（濃厚赤血球）2U（死亡までに合計18U）。  
1ヵ月前：腹腔内ドレーンを留置した。排液は胆汁であった。  
3週間前：胃瘻チューブ周囲に潰瘍を認める（体中部大彎）。  
死亡1週間前：CTにて膵頭部腫瘍、肝多発結節、脾動脈瘤様腫瘍を認める。その後、全身状態悪化にて死亡した。

### 【検索希望事項】

直接死因、膵臓癌で矛盾ないか、癌の広がり（とくに肝転移）、胃潰瘍の原因。

### 【剖検診断】

1. 浸潤性膵管癌（肝、脾、右副腎、肺、骨転移/領域外リンパ節転移/胸膜播種/腹膜播種）。
2. 急性出血性膵炎/腹膜炎。
3. 胃潰瘍。
4. 脾血腫。

### 【剖検所見】

- A. 浸潤性膵管癌  
[膵癌取扱い規約（第7版）] Phb, TS4 (71mm), 結節型, invasive ductal carcinoma, por>mod, pT3 (CH1, DUO1, S1, RP1, PV1, A0, PL1, OO0), int, INFb, ly3, v3, ne2, mpd0, pN1, M1 (肝、脾、右副腎、肺、椎骨、大腿骨), stage IV.
1. 原発巣：膵頭部主体に7.1×5.5×4.7cm大の腫瘤を認める（図2）。組織学的には、小型腺管状～小索状、充実性増殖を呈する低分化～中分化型浸潤性膵管癌の所見である（invasive ductal carcinoma, por>mod）（図3）。腫瘍内には広汎な壊死を認める。静脈侵襲が目立つ。膵内を走行する総胆管への浸潤を認め、膵内の総胆管と主膵管は途絶している。腫瘍は膵前後の結合組織へと浸潤し、前方では、Vater乳頭部において十二指腸粘膜面に露出し、20mm大の結節を形成する。後方では、膵外神経叢と膵後方を走る門脈中膜に直接浸潤がある。
  2. 血行性転移：肝（12mm大まで多数）、脾（5mm大まで複数）、右副腎（3mm大）に転移を認める。肺（550/775g）は両肺に肉眼では指摘できない3mm大までの転移巣を複数認める。リンパ管侵襲も認められる。脊椎はTh11～S1にかけて8mm大までの多発骨転移がある。大腿骨髄（2mm大）に転移がある。
  3. リンパ行性転移：膵周囲LN、肝門部LN、Virchow LN、傍大動脈LN、左右肺門部LNに転移がある。
  4. 播種：両側の臓側胸膜に2mm大までの播種結節を複数認める。胸水は黄色透明であり、左1.350ml、右150ml。肉眼的に腹膜播種を多数認める。胆嚢漿膜面に3mm大、直腸-膀胱窩には4mm大の播種結節を認める。
- B. 急性出血性膵炎/腹膜炎
1. 急性出血性膵炎：肉眼的に膵尾部は黒色調・泥状を呈する。膵辺縁部および周囲脂肪組織には黄白色調の変化を認める（図2）。組織学的には、膵実質～膵周囲脂肪織にかけて線維化や単核球・好中球浸潤と胆汁沈着を認め、一部には器質化を伴った血腫を認める（図4）。周囲脂肪組織に脂肪壊死を認める。急性出血性膵炎の所見である。
  2. 腹膜炎：膀胱-直腸窩には単核球を主体とした中等度炎症細胞浸潤とヘモジデリン沈着を認める。腹水は3,450ml、黄色軽度混濁である。腹膜炎の所見である。
  3. 脾血腫（150g）：肉眼的に脾門部近傍に4cm大の嚢胞状病変を認める。組織学的には、辺縁部は緻密な線維組織からなり、脈管構造は認められない。内部にはフィブリンの析出を伴った赤血球の貯留を認め、血腫の所見である（図5）。
- C. 胃潰瘍：胃上部大彎に5×2.3cm大の潰瘍を認め、粘膜下層に単核球浸潤とヘモジデリン沈着がある。潰瘍と腹腔、膵との連続性は認められない。胃中部後壁には粘膜下層に限局した癒痕化とヘモジデリン沈着を認める。

### 【病理所見まとめ】

1. 直接死因としては急性出血性膵炎や腹膜炎、多発転移を伴う膵頭部膵癌による消耗が考えられる。
2. 膵頭部～膵尾部にかけて低分化～中分化型浸潤性膵管癌の所見を認める。
3. 膵癌の大きさは7.1×5.5×4.7cmであり、十二指腸乳頭部の粘膜上皮、膵外神経叢、門脈の外膜への直接浸潤を認める。肝・脾・右副腎・肺・骨への多発転移や、領域外リンパ節転移、胸膜播種、腹膜播種を認める。
4. 胃中部後壁には粘膜下層に限局した癒痕化とヘモジデリン沈着を認め、同部に仮性嚢胞が存在した可能性はあるが、確定はむずかしい。胃中部大彎には潰瘍を認める。粘膜下層にヘモジデリン沈着を伴った時間の経過した出血巣の所見であり、死亡の3週間前に胃潰瘍を認めた臨床経過とは矛盾しない。仮性嚢胞を疑う個所や腹膜炎との連続性は認められず、肉眼所見および組織所見から潰瘍形成の原因は明らかでない。

## 臨床画像

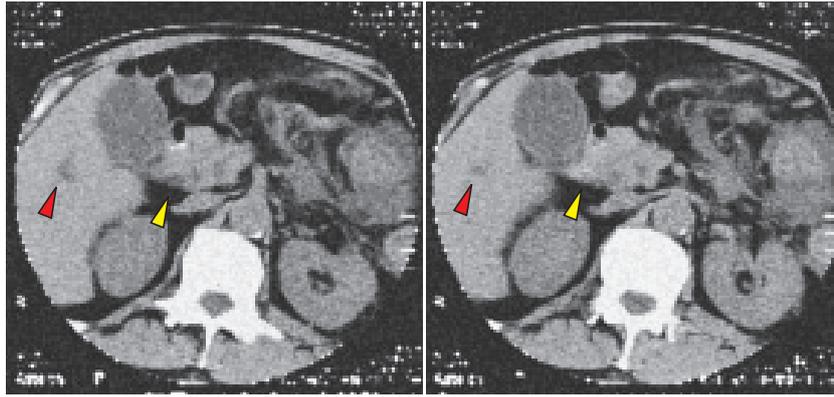


図1. 入院時の非造影 CT. 膵頭部に腫瘍を認める (黄矢頭). 肝内の病変 (赤矢頭) は, この時点では嚢胞か腫瘍かの鑑別が困難であった.

## 病理画像

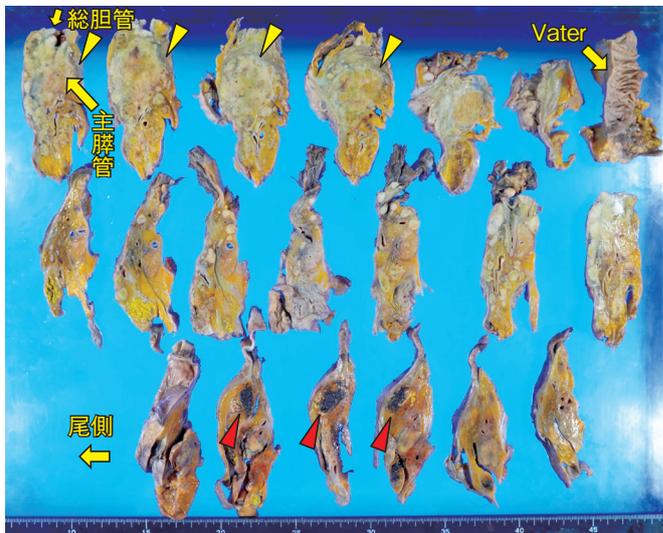


図2. 摘出肉眼標本 (1). 矢状断で全割した膵臓全長. 肉眼的に, 膵頭部主体に  $7.1 \times 5.5 \times 4.7$  cm 大の腫瘍を認める (黄矢頭). 膵内の総胆管と主膵管は途絶している. 膵尾部は黒色調・泥状を呈し (赤矢頭), 膵辺縁部と周囲脂肪組織には黄白色調の変化を認める.

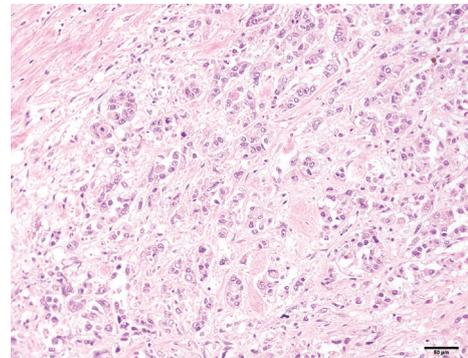


図3. 病理組織像 (1). 膵腫瘍 (HE 染色). 小型腺管状~小索状, 充実性増殖を呈する低分化~中分化型浸潤性膵管癌の所見である (Invasive ductal carcinoma, poor/mod).

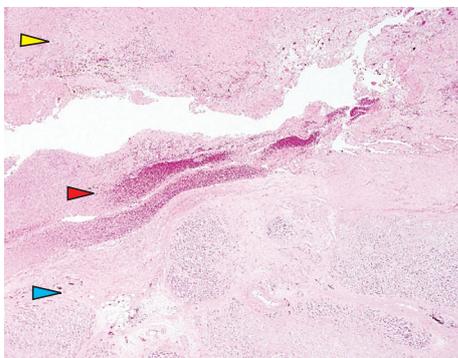


図4. 病理組織像 (2). 急性出血性膵炎 (HE 染色). 膵实质 (青矢頭)~膵周囲脂肪織 (黄矢頭) にかけて線維化や単核球・好中球浸潤を認め, 一部には器質化を伴った血腫 (赤矢頭) を認める.



図5. 脾血腫. 摘出肉眼標本 (2), 病理組織像 (3) [EVG 染色]. a: 脾門部近傍に 4cm 大の嚢胞状病変を認める (矢頭). b: 組織学的には, 緻密な線維組織からなり, 脈管構造は認められない.

## 症例 No. 233 右頸動脈～頭蓋内動脈に広がる血栓塞栓に対し、治療が奏功せず全経過 17 日で死亡した症例

依頼科：血管内治療科 三木一徳先生

【概要】 加齢に伴う心房細動があり、抗凝固薬内服でコントロール良好であった 70 代・女性である。安静時に右総頸動脈膨大部～内頸動脈分岐部まで連続した血栓性閉塞により脳梗塞を発症した。形成された血栓は回収不能な状態で、梗塞は全脳・脳幹に広がり死亡した。塞栓源としては、心原性が第一に考えられたが、アテローム血栓塞栓の可能性も否定できないと思われた。今回は初発であったにもかかわらず血栓は硬く回収不能であった点や、塞栓源が争点となった。

【症例】 70 歳代，女性。

主 訴：意識障害。

既往歴：高血圧，心房細動，腰部脊柱管狭窄，右橈骨遠位端骨折，白内障（右眼術後）。

生活歴：喫煙歴，飲酒歴，アレルギーはない。

### 【臨床経過】

死亡 17 日前：自宅で倒れているのを家族に発見される。左片麻痺，意識障害を認め，CT，CTA にて脳梗塞を認める（図 1）。右総頸動脈膨大部～内頸動脈分岐部まで連続する血栓性塞栓に対する吸引除去は困難で，血栓の一部のみ回収した（図 2）。意識は回復せず，人工呼吸器管理とした。

16 日前：脳 CT で右内頸動脈領域に大きな梗塞巣を認める。

14 日前：尿崩症，ショック状態から心室性頻脈状態となる。

12 日前：脳 CT にて全脳・脳幹に著明な浮腫がみられる。徐々に血圧低下（収縮期血圧が 130→80→50mmHg と推移），多臓器不全が進行した。

死亡日：収縮期血圧は 30mmHg 台となり心停止，死亡した。全経過 17 日。

### 【検索希望事項】

心臓内および全身の塞栓源精査，右内頸動脈閉塞の状態精査。

### 【剖検診断】

1. 右頸動脈血栓塞栓・右頸静脈血栓塞栓，頭蓋内動脈血栓塞栓。
2. respirator brain.

### 【剖検所見】

A. 右頸動脈血栓塞栓・右頸静脈血栓塞栓，頭蓋内動脈血栓塞栓

1. 右頸動静脈血栓塞栓：剖検時に右内頸静脈起始部から 11cm 以上にわたる赤色調血栓を確認し（図 3），固定後の剖面では，動静脈に血栓塞栓物を認める。組織学的に，右総頸動脈起始部～膨大部には粥状硬化性の変化がみられ，内頸動脈に限局性した動脈解離を疑う像が認められた（図 4）。

2. 頭蓋内動脈血栓塞栓：組織学的に，左右の前大脳動脈，中大脳動脈，後大脳動脈と脳底動脈の内腔には，フィブリン網内に白血球などの細胞成分破砕や一部で紡錘形細胞の出現を伴う器質性血栓を認めた。

B. respirator brain

脳（1,170g），脳下垂体（1g）：ほぼ全脳にわたり脳実質は高度に軟化融解した状態である（図 5）。組織学的に，硬膜～くも膜～軟膜の領域には好中球を混じた炎症細胞が浸潤し，軟膜側では神経細胞の変性と層構造の不明瞭な大脳皮質がみられた。残存した脳実質成分（小脳）では，白質に髄鞘の減少と出血を認めた。下垂体は凝固壊死に陥った状態である。

C. その他の臓器所見

1. 心臓（325g）：心内血液量 125ml。卵円孔閉鎖，左室軽度肥大，左房軽度拡張，右室拡張がある。三尖弁輪，僧帽弁輪に拡張がある。冠動脈の走行はバランス型で 3 枝とも細いが，有意な狭窄はない。剖面にて心筋は均一な褐色調である。組織学的に，左心耳・右心耳の内腔壁辺縁領域を中心に，心筋細胞の脂肪化が散見される。明らかな壁在血栓はない（図 6，7）。僧帽弁基部に結節状の石灰化がある。刺激伝導障害を支持する所見はない。

2. 肺（左 260/右 330g）：胸水は黄色透明（左 250/右 200ml），胸膜癒着はない。炭粉沈着は軽度である。組織学的に，左肺下葉（V8）と右肺上葉の小血管に比較的新鮮な血栓があり，背景肺に感染や肺障害を示唆する所見ない。

### 【病理所見まとめ】

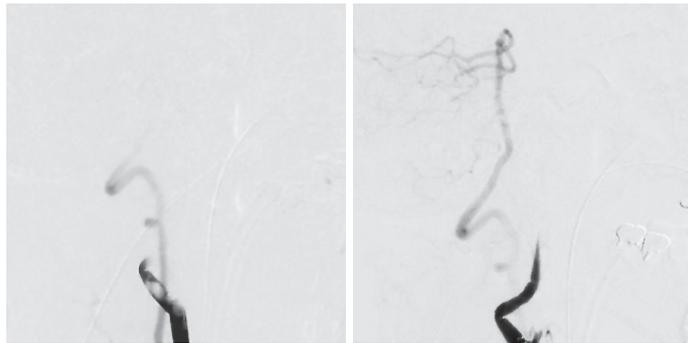
1. 剖検にて，右頸動脈・右頸静脈および頭蓋内動脈に広く器質性血栓を認めた。心臓では組織学的に，右心耳・左心耳に血栓形成は認められなかったが，心筋線維に高度な変性がみられ，慢性的な血流異常が示唆される。加齢性変化と非弁膜症性心房細動を考える。剖検にて心臓内に塞栓源を同定できなかった。

2. 死因としては，心原性脳梗塞を契機とした全脳・脳幹に及ぶ虚血と軟化腫脹による脳ヘルニアの可能性を第一に考える。両側肺に認めた比較的新鮮な血栓は，死亡直前に形成されたと考えられ，死因への関与は考えにくい。脳，心臓以外の主要臓器に致死病的病変は認められない。

## 臨床画像



図1. 救急搬送時の脳CT. 中大脳動脈領域に広範に皮髄境界の不明瞭な領域がある(矢印). 超早期の梗塞を考える.



a. 術前

b. 術後

図2. 脳血管造影像(選択的脳血栓回収術). 吸引除去を3回施行し、開始時よりもdistalに血流はみられるようになったが、中大脳動脈、前大脳動脈以遠の再開通は得られなかった.

## 病理画像

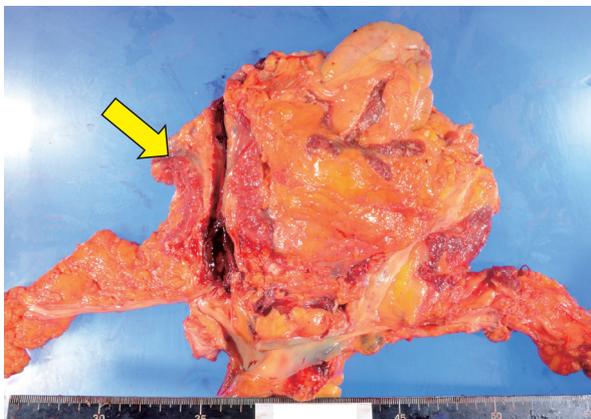


図3. 摘出肉眼標本(1). 頸部(剖検時). 右頸静脈内に、大きな閉塞性血栓の形成を認める(矢印).

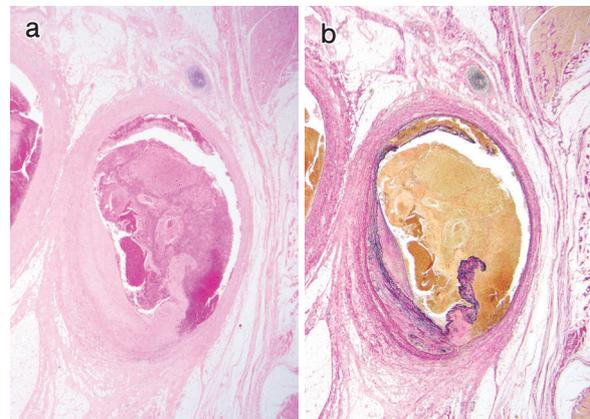


図4. 病理組織像(1)内頸動脈に認めた解離(a: HE染色, b: EVG染色). 内頸動脈起始部近傍に動脈解離を認めたが、限局した変化であり、広範囲に及ぶ血栓形成の原因とはしがたい.

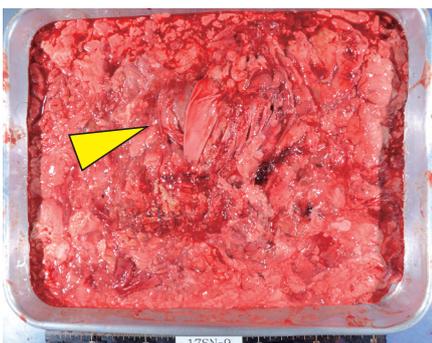


図5. 摘出肉眼標本(2). 脳(剖検時). 脳はほとんど原型をとどめていなかった. 中央に硬膜が確認される(矢頭).

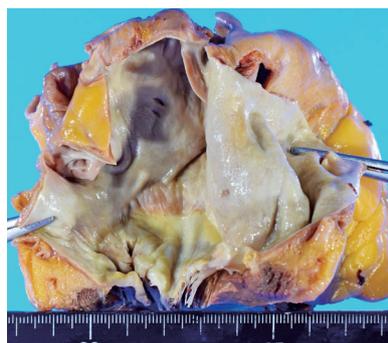


図6. 摘出肉眼標本(3). 右心房(固定後). 壁に血栓の付着は認められない.

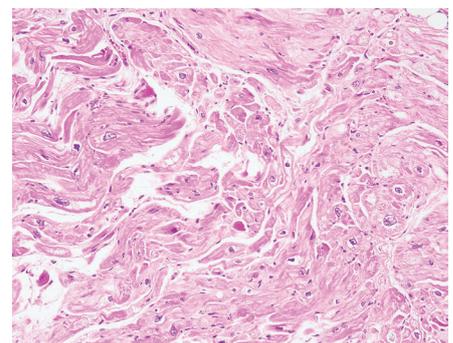


図7. 病理組織像(2). 心筋(HE染色). 心筋細胞に変性が目立つ.

## 症例 No. 234 肺癌の高度肝転移により肝不全となり死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】肺癌の肝転移，多発骨転移，リンパ節転移を認めた1剖検例である。解剖時，右上葉に2cm大の原発巣と考えられる黄白色調腫瘍を認めた。高度の肝転移により肝臓には大小の白色結節が多数認められ，肉眼的に正常にみえる肝組織にも微小な門脈腫瘍塞栓が多数認められた。肝転移巣の増大による肝不全が死因に関与したと考えられる。

【症例】72歳，男性。

主訴：腰痛。

家族歴：父は認知症，母は脳梗塞，妹は胃痛。

既往歴：連合弁膜症（41歳時に手術），心房細動，出血性胃潰瘍。

生活歴：喫煙歴は30～40本×6年，機会飲酒。

### 【臨床経過】

死亡3ヵ月前：少量の血痰が出現した。

2ヵ月前：突然腰痛を自覚した。

1ヵ月前：胸部異常陰影を指摘され当科紹介となった。食欲の減退，黒色嘔吐があり救急受診し，入院となった。入院時の上部消化管内視鏡検査では胃内の拡張毛細血管からのoozingが認められ，保存的治療の方針となった。同日施行したCTで右肺S3内側に腫瘤影，左第3～5肋骨に溶骨性腫瘤，肝臓に多発腫瘤を認めた（図1，2）。

2週間前：全身状態は悪化し，播種性血管内凝固を併発し，また肝不全も進行した。

1週間前：緩和医療/best supportive careの方針となる。

死亡前日：呼吸不全が進行し，死亡した。

### 【剖検診断】

原発性肺癌，肝転移，多発骨転移，リンパ節転移，連合弁膜症。

### 【検索希望事項】

1. 原発巣および腫瘍の広がり の検索。
2. 弁置換術後の状態。

### 【剖検所見】

#### A. 原発性肺癌

1. 肺（左310/右635g）：右肺と心膜は線維性に癒着を認める。右肺S3に20×20×17mmの黄白色調充実性腫瘍を認める（図3，4）。組織学的には腫瘍細胞が充実性の胞巣状構造や乳頭状構造をとり，増殖する像を認める。胞巣中には，不明瞭な腺腔構造がみられる。辺縁では微小乳頭状構造が目立つ（図5）。免疫染色で腫瘍細胞は以下の形質を示す。CD56（10%弱に+），クロモグラニンA（-），シナプトフィジン（-），TTF-1（部分的に+），napsin A（+）（図6）。一部に神経内分泌系の分化を伴うadenocarcinoma（solid>pap）に相当する所見である。癌は右房周囲結合組織へ浸潤するが，右房には達しない。肋間神経浸潤があり，右肺上葉，左肺上葉，左下葉動脈には腫瘍塞栓や転移がある。

#### 2. 転移巣

肝臓（1,710g）：著明に腫大し，6cm大までの多発白色結節を認める。肝臓は緑色調で高度の黄疸がみられる（図7）。組織学的には同様の癌細胞が小胞巣状構造をとり増殖する。肉眼的に癌がはっきりしない部分においても，門脈腫瘍塞栓を多数認める（図8）。背景肝にはzone3を主体とする出血と肝細胞の変性が認められ，胆汁うっ滞を高度に伴う。

胸椎，腰椎：多発骨転移を認める。左第3肋骨に10mm大の転移がある。

リンパ節転移：Wirchowリンパ節，胃No.1リンパ節，傍大動脈周囲リンパ節に転移がある。

#### B. 連合弁膜症

1. 心臓（610g）：大動脈弁置換＋僧帽弁置換＋三尖弁形成術/置換術後。弁尖には軽度の不整がみられるが，明らかな血栓や疣贅の付着はない。左心，右心肥大ならびに左房，右房拡張がある。組織学的には，心筋にはpathyな線維化がみられるが，明らかな新鮮・陳旧性梗塞はない。冠動脈は左前下行枝で70%，回旋枝で30%，右冠動脈で50%程度までの狭窄がみられる。

#### C. 誤嚥性肺炎

右肺は重量を増しており，下葉主体に出血を伴う硬化巣がみられる。組織学的には，肺胞腔内に高度の好中球浸潤がみられる。異物がある。多核巨細胞の出現があり，誤嚥性肺炎の所見である。右肺中葉には一部器質化もみられる。

### 【病理所見まとめ】

1. 原発性肺癌の肝臓，骨への血行性転移およびリンパ節転移を認める。肝臓には多数の腫瘍結節がみられる。肉眼的には認識できないレベルの肝門脈域にも多数の微小な腫瘍塞栓が認められ，肝不全の原因となったと考えられる。
2. 弁膜症の状態としては，大動脈弁，僧帽弁，三尖弁は弁置換術後であり，病理学的には明らかな機能不全とする所見はみられなかった。

## 臨床画像

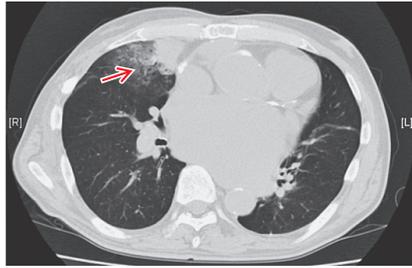


図1. 胸部単純CT. S3に腫瘤影を認める(矢印).

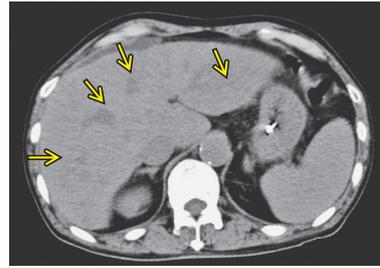


図2. 腹部単純CT. 肝に多発する腫瘤を認める(矢印).

## 病理画像

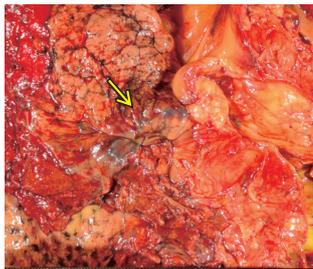


図3. 摘出肉眼標本(1). 右肺(固定前). S3に腫瘍を認める. 胸膜のひきつれを伴い心膜に線維性に癒着する.



図4. 摘出肉眼標本(2). 右肺断面(固定前). 2cm大の境界やや不明瞭な黄白色調の充実性腫瘍を認める(矢印).

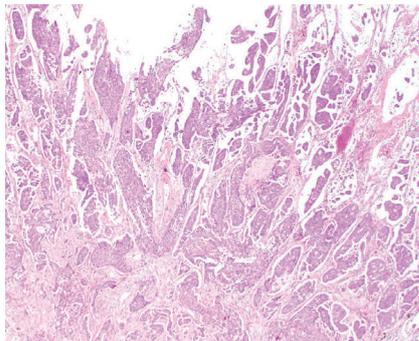


図5. 病理組織像(1). 肺腫瘍(HE染色). 腫瘍細胞が充実性の胞巣状構造や乳頭状構造をとり, 増殖する像を認める.

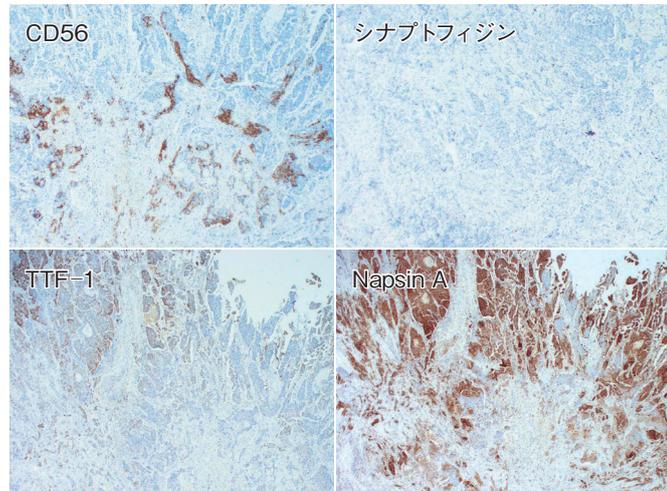


図6. 病理組織像(2). 腫瘍免疫染色.

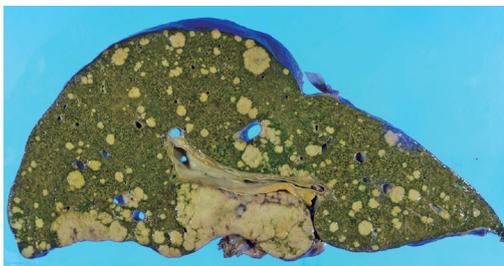


図7. 摘出肉眼標本(3). 肝(固定後). 白色結節が多発する. 背景肝は緑色調を呈し, 胆汁うっ滞が高度にみられる.

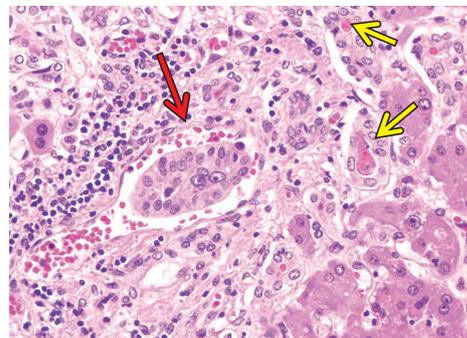


図8. 病理組織像(3). 肝門脈域(HE染色). 門脈腫瘍塞栓を認める(赤矢印). 胆汁うっ滞がみられる(黄矢印).



**中山 菜央** 博士 (医学) Nao Nakayama

学位記番号 / 甲第 2310 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) / 全人的医療開発学系 (心療・緩和医療学) 専攻

学位論文 / Factors associated with posttraumatic growth among parents of children with cancer  
(小児がん患者の親の心的外傷後成長に関連する要因の検討)  
Psycho-Oncology 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 三宅 智 副査: 森尾 友宏 副査: 田上 美千佳

(論文要旨)

[目的] 小児がん患者の親に心理的なつらさがあることが報告されているが、一方で、心的外傷後成長 (posttraumatic growth, PTG) を経験することが報告されている。本研究では、治療中と治療後の小児がん患者の親の PTG に関連する要因を検討することを目的とした。

[方法] 小児がん患者の親を対象とし自己記入式質問紙を用いた調査を行った。最終的には 119 名の小児がん患者の親 (母親 71 名, 父親 48 名) を分析対象者とした。質問紙は Posttraumatic Growth Inventory (PTGI), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Impact of Event Scale-Revised (IES-R) を用いた。人口統計学的データと子どもの臨床的データも収集した。重回帰分析を用いて PTG に関連する要因の検討が行われた。

[結果] 参加者の平均年齢は 41.4±6 歳であった。小児がん患者の親のより高い PTG と関連がみられた要因は、親のより低い特性不安、親の性別 (女性)、子どもの治療状況 (治療中と比較して治療後 12 か月以内)、手術を経験している、晩期合併症がある、であった。

[結論] 小児がん患者の親の PTG には、子どもの臨床的特徴や、親の性別や不安が関連していた。小児がん患者の親の PTG を扱う際には、親の心理的特徴や、子どもの臨床的特徴を考慮する必要があることが示唆された。特に、特性不安の高い親に対しては、PTG を扱う前に不安に対処することが大切であることが示唆された。

**渡辺 雄一郎** 博士 (医学) Yuichiro Watanabe

学位記番号 / 乙第 1772 号 学位授与 / 平成 29 年 2 月 15 日

研究科専攻なし

学位論文 / Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63  
(オートファジーは Cep63 を介して中心体数を制御する)  
Nature Communications 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 吉村 亮一 副査: 植竹 宏之 副査: 田邊 稔

(論文要旨)

中心体数は、染色体分配や、ゲノム安定性に非常に重要な意味をもっている。これまで、中心体数の制御は、ユビキチン-プロテアソーム系の蛋白分解システムが行っていると考えられてきた。本研究において我々は、オートファジー欠損細胞が過剰な数の中心体を有していることを見出し、オートファジーも中心体数の制御に関わっていることを発見した。オートファジーによる中心体数の制御は、中心体構成タンパクの 1 つである Cep63 の分解を介して行われており、野生型細胞ではオートファジーによって余剰な Cep63 が分解されている。しかしながら、オートファジー欠乏細胞では Cep63 が細胞質に蓄積し、その結果、中心体複製に異常をきたし中心体数が過剰になる。さらに、Cep63 は選択的オートファジーの基質認識分子である p62 と結合することも明らかにした。生体内においても、オートファジー欠損マウスや p62 欠損マウスの血球系細胞で中心体数の増加を認めた。これらの結果は、オートファジーが Cep63 を介して中心体の数を制御していることを示している。

**西澤 真人** 博士 (医学) Masato Nishizawa

学位記番号 / 乙第 1773 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 1 日

研究科専攻なし

学位論文 / A COMPARISON OF THE REGIONAL CIRCULATION IN THE FEET BETWEEN DIALYSIS AND NON-DIALYSIS PATIENTS USING INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY  
(インドシアニングリーンを用いた透析患者と非透析患者の足部局所循環の比較に関する研究)  
Scandinavian Journal of Surgery 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員/主査: 磯部 光章 副査: 下門 顕太郎 副査: 吉田 雅幸

(論文要旨)

末梢動脈疾患を合併した透析患者において、インドシアニングリーン血管撮影検査 (indocyanine green angiography; ICGA) を用いた足部局所循環を評価するための定量的指標の確立と、この検査法の有用性について検討した。対象は当科で 2012 年 11 月から 2014 年 3 月までに末梢動脈疾患に対する血行再建前に ICGA を施行した 62 例で、そのうち透析患者 20 例、非透析患者 42 例であった。検査方法は足部より 20cm 離れた箇所に CCD カメラ (Photodynamic Eye™, Hamamatsu Photonics K. K., Hamamatsu, Japan) を設置し、肘静脈より 0.1mg/kg の ICG 溶液を静脈注射した後、約 5 分間にわたって観察、録画した。この画像をもとに関心領域 (region of interest; ROI) を設定し、ショパール関節部 (ROI1)、リスフラン関節部 (ROI2)、第 1 趾基節骨部 (ROI3) に設定した。定

量的指標としては、ICG 最大輝度 (Imax), ICG 蛍光開始から最大輝度までの到達時間 (Tmax), 最大輝度の半分までに ICG が蛍光するまでの時間 (T1/2), 最大輝度から最大輝度の 90% に低下するまでの時間 (Td90%) を設定した。重症虚血肢 (critical limb ischemia : CLI) 群と間歇性跛行 (intermittent claudication : IC) 群の比較では全ての ROI において Tmax と Td90% で有意差を認め、ROI2 と ROI3 の T1/2 に有意差を認めた。CLI 群をさらに Rutherford 4 と 5+6 に分けて比較したが、どの ROI でも有意差は認めなかった。透析、非透析症例での比較では ROI1 において Td90%, ROI3 において Tmax, T1/2, Td90% で有意差を認めた。

本研究では、透析症例においても、T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>, Td90% が末梢動脈疾患の重症度の判定に有用であると考えられた。

## 森丘 千夏子 博士 (医学) Chikako Morioka

学位記番号 / 甲第 2322 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 (発生発達病態学) 専攻

学位論文 / Neuroprotective effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on periventricular leukomalacia-like brain injury in neonatal rats  
(脳室周囲白質軟化症に対するヒト臍帯由来間葉系幹細胞の神経保護効果)  
Inflammation and Regeneration 第 37 巻第 1 号 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 田賀 哲也 副査: 岡澤 均 副査: 寺田 純雄

### 〈論文要旨〉

脳室周囲白質軟化症 (PVL) は早産児に認められる合併症であり、脳性麻痺の原因となる。本研究では、炎症による実験的脳室周囲白質損傷モデルに対して臍帯由来間葉系幹細胞 (MSC) とその培養上清 (MSC-CM) の効果を検討した。まず日齢 4 の新生仔ラットに LPS を腹腔内投与し白質損傷モデルを作製した。次に白質損傷ラットに MSC, MSC-CM を腹腔内投与し、培地のみを投与したコントロールと比較した。脳室周囲白質量は脳切片の Myelin Basic Protein (MBP) 免疫組織染色を定量し、脳組織の炎症性サイトカインレベルは RT-PCR 法にて測定した。MBP 陽性領域は、LPS 投与により有意に減少し、MSC 投与により改善が認められたが、MSC-CM 投与では改善を認めなかった。脳の IL-1 $\beta$  は LPS 投与により有意に上昇し、MSC 投与により有意に低下した。また、新生仔ラットの血清中で上昇していた IFN- $\gamma$  に着目し、IFN- $\gamma$  で刺激した MSC-CM を投与したところ、白質量の改善が認められた。in vitro の実験において、MSC への IFN- $\gamma$  投与により TNF-stimulated gene 6 (TSG-6), indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) の発現が上昇し、抗炎症作用が増強すると考えられた。

## 岩田 乃理子 博士 (医学) Noriko Iwata

学位記番号 / 甲第 2323 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 / Clinical Significance of Methylation and Reduced Expression of the Quaking Gene in Colorectal Cancer  
(大腸癌における QKI (RNA Binding Protein Quaking) の発現およびメチル化とその臨床病理学的特徴について)  
ANTICANCER RESEARCH 第 37 巻第 2 号 489-498 頁 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員/主査: 田中 真二 副査: 石野 史敏 副査: 明石 巧

### 〈論文要旨〉

DNA メチル化は癌抑制遺伝子の不活性化に関与し、大腸癌においてもその役割は大きいことが知られている。我々はマイクロアレイ網羅的解析手法を用いて DNA メチル化により発現低下していると思われる候補遺伝子を抽出した。その中で、複数の癌種で発現低下が報告され癌抑制遺伝子と考えられている QKI (RNA-binding protein quaking) に着目した。大腸癌患者 156 例において QKI メチル化と遺伝子発現、またその臨床病理学的特徴について調べた。

大腸癌患者の 32.1% に QKI メチル化を認め、メチル化が見られた症例において正常組織と比較し癌組織の mRNA の発現低下を認めた (p=0.049)。

また、免疫染色を用いて大腸癌における QKI の発現を調べたところ、47.7% が QKI 低発現であった。臨床病理学的因子との相関を調べたところ、低発現群で有意に術後再発が多いことが分かった。(p=0.004) さらに、多変量解析を行ったところ Stage I-III において QKI 低発現は術後再発の独立した危険因子であった。また高発現群と比較し低発現群は Relapse-free survival (p=0.007) および Overall survival (p=0.042) とともに有意に予後不良であった。Stage II-III でも同様の結果であった。

QKI 低発現は術後再発を予測する上で有用なバイオマーカーとなりうることを示唆された。

## 陳 悦 博士 (医学) Yue Chen

学位記番号 / 甲第 2324 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 (皮膚科学) 専攻

学位論文 / Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium  
(更年期モデルとしての卵巣摘出マウスにおける角質の構造的および機能的変化とエストロゲンによる回復)  
Experimental Dermatology 平成 28 年 9 月 published online

論文審査委員/主査: 西村 栄美 副査: 小川 佳宏 副査: 尾林 聡

### 〈論文要旨〉

閉経期以降に皮膚の「乾燥」が生じることは広く知られ、ホルモン補充療法で回復するためエストロゲンの欠乏が閉経期以降の乾燥症の原因と考えられている。しかし、エストロゲンの欠乏によって「乾燥」が生じるメカニズムはほとんど明らかにされていない。我々は、閉経期モデルとして卵巣摘出マウスを用い、乾燥症に関連する表皮の角質機能として角質水分量、皮膚バリア機能回復能、角

質強度を検討した。卵巣摘出マウスでは角質水分量、皮膚バリア機能回復能、角質強度のいずれも悪化し、刺激性皮膚炎が増強することが明らかになった。卵巣摘出に伴うこれらの異常はエストロゲン投与により回復した。閉経期以降の「乾燥」と認識されている変化は、表皮においては単純な乾燥ではなく、角質の機能異常として認識する必要がある。更年期での掻痒や被刺激性亢進を誘導していると考えられる。また、卵巣摘出やエストロゲンの投与は真皮の細胞外マトリックスの増減と関連し、表皮、特に角質の構造および機能的な変化と連動して、皮膚の「乾燥」を印象づけると考えられる。

## 鈴木 一史 博士 (医学) Kazuhito Suzuki

学位記番号 / 甲第 2325 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 (包括病理学) 専攻

学位論文 / Antimyeloma activity of bromodomain inhibitors on the human myeloma cell line U266 by downregulation of MYCL (ヒト骨髄腫細胞株 U266 に対する MYCL の発現制御を介したプロモドメイン阻害薬の抗腫瘍効果) Anti-Cancer Drugs 第 27 巻第 8 号 756-765 頁 平成 28 年 9 月発表

論文審査委員/主査: 西村 栄美 副査: 小川 佳宏 副査: 尾林 聡

### (論文要旨)

プロモドメイン阻害薬は c-MYC を発現制御することで抗腫瘍効果を発揮することが知られている。ヒト骨髄腫細胞株 U266 は MYC ファミリーのうち c-MYC ではなく主に MYCL を発現している。そこで、MYCL を高発現する U266 細胞におけるプロモドメイン阻害薬の有効性と作用機序を解明する目的で以下の実験を行った。まず、U266 細胞に対して 2 種類のプロモドメイン阻害薬である I-BET151, JQ1 を暴露したところ、MTS 分析にて細胞増殖を抑制することがわかった。フローサイトメトリーによる細胞周期の解析では、G1 停止を認めたがアポトーシスの誘導は認められなかった。U266 細胞に対して I-BET151 を暴露した細胞と非暴露の細胞集団から抽出した RNA を試料としてマイクロアレイ解析、及び定量リアルタイム PCR による比較検討を行ったところ、I-BET151 暴露により MYCL1 遺伝子の発現が減少することが明らかとなった。c-MYC 遺伝子は I-BET151 の暴露の有無によらず低発現であった。遺伝子セット濃縮分析では MYC 遺伝子セットの発現が有意に減少した。パスウェイ解析では、細胞周期に関連する経路に関する遺伝子群の発現低下を認めた。これらの結果は、c-MYC を高発現するヒト骨髄腫細胞株 KMS11 に I-BET151 を暴露した場合と同様の結果であった。以上より、プロモドメイン阻害薬は c-MYC ではなく MYCL を高発現するヒト骨髄腫細胞株 U266 に対しても、MYCL の発現制御を介して G1 停止を誘導することで抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。このことは、MYCL を高発現する種々の固形腫瘍に対してもプロモドメイン阻害薬が抗腫瘍効果を持つ可能性を示唆しており、有意義な知見と考えられた。

## 木原 淳 博士 (医学) Atsushi Kihara

学位記番号 / 甲第 2326 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (包括病理学) 専攻

学位論文 / SLUG expression is an indicator of tumour recurrence in high-grade endometrial carcinomas (SLUG の発現は高悪性度子宮体癌の再発指標となる) Histopathology 第 69 巻第 3 号 374-382 頁 平成 28 年 9 月発表

論文審査委員/主査: 宮坂 尚幸 副査: 沢辺 元司 副査: 田中 真二

### (論文要旨)

高悪性度子宮体癌 (Grade 3 類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌) における上皮間葉移行誘導因子の SLUG および SNAIL の意義を明らかにするため、それらの発現と臨床病理学的特徴や予後との関連性を検討した。高悪性度子宮体癌 52 例の手術材料を用いて免疫組織化学を行ったところ、SLUG は 13 例 (25%) で高発現 (50% を越える癌細胞に陽性) を示した。SNAIL は全例で低発現だった。SLUG 高発現は再発 ( $P=0.020$ ) および p53 の aberrant expression ( $P<0.001$ ) と有意に関連していた。遺残なき切除例を対象とする単変量解析では、全例 ( $n=46$ )、FIGO III/IV 期例 ( $n=14$ )、術後補助療法施行例 ( $n=28$ ) の各解析で SLUG 高発現群が無再発生存期間の有意な短縮を示した (各々  $P=0.003$ ,  $P=0.015$ ,  $P<0.001$ )。多変量解析では、SLUG 高発現 (ハザード比 5.94, 95% 信頼区間 1.25-28.2,  $P=0.025$ ) と FIGO III/IV 期が無再発生存の独立因子であった。以上より、高悪性度子宮体癌においては SLUG 発現と TP53 遺伝子変異の関与が示唆された。SLUG の発現は高悪性度子宮体癌の治療後再発の指標となり、再発や治療抵抗性に関与している可能性がある。

## 戚 鈺 博士 (医学) Yu Qi

学位記番号 / 甲第 2327 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (心肺統御麻酔学) 専攻

学位論文 / Perioperative Elevation in Cell-Free DNA Levels in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Possible Contribution of Neutrophil Extracellular Traps to Perioperative Renal Dysfunction (心臓手術患者における周術期血清二重鎖 DNA 濃度変化: 好中球細胞外トラップ形成と急性腎障害の関連性) Anesthesiology Research and Practice 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 荒井 裕国 副査: 内田 信一 副査: 森尾 友宏

### (論文要旨)

炎症により好中球が活性化されると、DNA 成分を好中球エラストラーゼやミエロペルオキシダーゼとともに細胞外に放出し、バクテリアなどの外敵を捕捉し、攻撃する自然免疫機構を好中球細胞外トラップという。本研究では、心臓手術を受ける患者で好中球細胞トラップが形成されるとの仮説をたて、好中球細胞外トラップの定量的ための指標として、血清細胞外 2 重鎖 DNA 量を定量し、周術期の臓器障害との関係について検討した。

研究方法として、2008年2月から2009年7月までに心臓手術（オンポン手術51例／オフポン手術29例）におけるI型肺上皮傷害のバイオマーカーに関する検討で集められた血清サンプル80検体を再検討する形で、血清細胞外2重鎖DNA濃度を定量し、(1)血清細胞外2重鎖DNA濃度の周術期を通じての変化(2)血清細胞外2重鎖DNA濃度とS100A12（好中球活性化のバイオマーカー）やDNase活性との相関(3)血清クレアチニン値の変化と血清細胞外2重鎖DNA濃度の相関について検討を行った。

結果の概要としては、①術直後にはDNase活性が低下し、血清細胞外2重鎖DNA濃度が上昇する②血清細胞外2重鎖DNA濃度と好中球活性化の指標であるS100A12濃度は有意に相関する③血清細胞外2重鎖DNA濃度と術前から術後1日目のクレアチニンの上昇度の間に有意な相関関係が明らかになった。今後、前向き観察研究等のデザインで、心臓手術における急性腎障害の発生メカニズムの機序に、血清細胞外2重鎖DNA濃度の上昇がどのようにかかわっているかを検討する一つのきっかけとして位置づけられると考えられた。

---

**兵頭 甲子太郎** 博士（医学） Kashitaro Hyodo

---

学位記番号 / 甲第2328号 学位授与 / 平成29年3月23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） / 老化制御学系（リハビリテーション医学）専攻

---

学位論文 / Hip, knee, and ankle kinematics during activities of daily living : a cross-sectional study  
(日常生活動作における股関節、膝関節、足関節の関節角度測定)  
Brazilian Journal of Physical Therapy 平成29年発表

---

論文審査委員/主査：宗田 大 副査：秋田 恵一 副査：柳下 和慶

〈論文要旨〉

動作中の関節角度データは、リハビリテーションにおける患者への介入や日常生活動作の指導を行う上で重要である。これらのデータが得られることにより、客観的な基準値を用いて、関節角度の目標値設定や人工股関節置換術後の患者など動作制限を強いられる患者への指導が行える。そこで、今回は3次元位置・角度測定装置を使用し、26名の健康成人を対象として動作中の下肢3関節の最大関節角度の平均値と股関節最大屈曲時の内・外転、内・外旋角度の平均値を算出した。計測を行った動作は、更衣動作7種類、トイレ動作2種類、入浴動作10種類、床の物を拾う動作2種類、しゃがみ込んだ肢位での体幹回旋動作の計22種類の動作とした。計測の結果、動作中の最大関節角度の平均値は股関節屈曲では101°（しゃがみ込んだ肢位での体幹回旋動作）、膝関節屈曲では149°（しゃがみ込んだ肢位での体幹回旋動作）、足関節では背屈28°（しゃがみ込んだ肢位での体幹回旋動作、利き足での浴槽からの立ち上がり動作）であった。また、人工股関節置換術後の脱臼の危険があるとされる過屈曲時の内転・内旋運動は生じていないという結果となった。これらの結果は、患者の予後や関節角度の目標値の設定、動作指導の再考を行う上での客観的なデータとなりうる。

---

**木村 遥** 博士（医学） Haruka Kimura

---

学位記番号 / 甲第2329号 学位授与 / 平成29年3月23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） / 歯学系（法医学）専攻

---

学位論文 / Increased MFG-E8 expression and its implications in the vascular pathophysiology of cocaine abuse  
(コカイン曝露時の平滑筋細胞のMFG-E8の増加とその病態生理学的意義)  
Journal of Toxicologic Pathology 第29巻第2号131-138頁 平成28年1月発表

---

論文審査委員/主査：清水 重臣 副査：安原 真人 副査：吉田 雅幸

〈論文要旨〉

コカインの毒性が人体の心血管系に及ぼす様々な影響については既に多数の報告がある一方、細胞毒性についての詳細な分子機構に関してはまだ理解が乏しい。平滑筋にはリモデリングという機構があり、短期的にはストレス環境下で細胞保護的に働くが、長期に及ぶと血管障害を起こす可能性が指摘されている。コカイン曝露時の平滑筋細胞においてリモデリングが起きている可能性を検討し、更にリモデリング制御に関係があるとされるオートファジーと増殖因子MFG-E8 (Milk Fat Globular protein EGF-8)の変動を調べ、相関性を検証した。

ラット大動脈平滑筋由来細胞A7r5を用いて、高濃度・短期間(3mM, 24h)および低濃度・長期間(0.3mM, ~7 days)のコカイン曝露による細胞への影響を形態観察・ウェスタンブロット等により検討した。その結果、高濃度・短期間曝露では核の凝縮やカスパーゼ3活性化を認め、アポトーシスが起きていることを確認できた。その一方で、低濃度・長期間曝露ではMFG-E8の増加を確認でき、また、同条件でリモデリングの特徴である細胞増殖能の亢進も確認できた。オートファジー機構に関しては活性マーカー(LC3-II)の減少を認め、予想に反しコカイン曝露により障害されていることが明らかとなった。コカイン低濃度曝露によるこれらの結果は、コカイン投与ラット(50mg/kg, 2日間, 腹腔内投与)の心臓・胸部大動脈での検証でも同様であった。

以上から、コカイン曝露によりin vivo・in vitroいずれにおいてもMFG-E8を介した平滑筋細胞のリモデリングが起きていることが示唆された。その一方でオートファジーの誘導は見られず、むしろ抑制されていた。これらの変化が平滑筋におけるコカイン毒性に関与していると考えられる。

## 山口 徹雄 博士 (医学) Tetsuo Yamaguchi

学位記番号 / 甲第 2330 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia  
(健康な日本人超高齢者における徐脈に対するペースメーカー植込み後の予後に関する研究)  
Journal of Cardiology 平成 28 年 10 月発表

論文審査委員 / 主査: 古川 哲史 副査: 下門 顕太郎 副査: 木村 彰方

### (論文要旨)

高齢化に伴いペースメーカー植込み術を施行される 85 歳以上の超高齢者は増加しているが、その予後については明らかではない。今回 2011 年 1 月 1 日から 2013 年 6 月 30 日までに武蔵野赤十字病院にて徐脈性不整脈に対し初回のペースメーカー植込みを行った患者 894 名のうち、自立歩行が可能で植込み時に 1 年以上の余命が見込まれた 868 名に対し、超高齢群 (85 歳以上, 201 名) と若年群 (85 歳未満, 667 名) の 2 群間比較を行った。中央値で 1285 日の経過観察後、累積死亡率は 2 群間で有意差を認めなかった。植込みの原因となった疾患名・洞調律か否か・ペーシングモードやペーシングの位置によって死亡率に差は見られなかった。多変量解析では高血圧・糖尿病・心筋梗塞の既往・脳梗塞の既往が独立した予後規定因子であった。以上より、健康な日本人超高齢ペースメーカー植込み患者の予後は若年者と同等であった。予後は原因疾患や植込み手技によらず、もともとの合併疾患によって規定されることが示された。

## 山邊 将史 博士 (医学) Masafumi Yamabe

学位記番号 / 甲第 2331 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (国際環境寄生虫病学) 専攻

学位論文 / Novel synthetic compounds with endoperoxide structure damage juvenile stage of *Schistosoma mansoni* by targeting lysosome-like organelles  
(環状過酸化構造を有する新規合成化合物はリソソーム様オルガネラを標的とし、幼虫期のマンソン住血吸虫を傷害する)  
Parasitology International 第 66 巻第 1 号 917-924 頁 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 清水 重臣 副査: 安原 真人 副査: 北川 昌伸

### (論文要旨)

新規合成化合物 N-89 は抗マラリア候補物質であり、幼虫期の住血吸虫に対しても殺虫効果を持っている。N-89 がどの様に虫体を殺滅するのか調べるため、同様の抗マラリア活性を持ち、蛍光標識が可能な N-89 の誘導体である N-251 を実験に用いた。N-251 は *in vitro* の実験下において、幼虫期のマンソン住血吸虫に対し強い殺虫効果を示した。また、電子顕微鏡による N-251 処理虫体の超微細形態解析を行い、リソソーム様オルガネラと穿刺腺 (acetabular gland) の崩壊が虫体内で生じ、細胞質溶解が引き起こされることを観察した。加えて、ローダミンを標識した N-251 とオルガネラマーカを用いて、N-251 が酸性オルガネラに集積することも観察した。最後に、N-251 処理を行った虫体において、酸性オルガネラを染色する LysoTracker のシグナルが経時的に減少し、リソソーム特異的なカテプシン B の活性も同様に減少することを確認した。これらの結果より、本研究で用いた新規合成化合物はリソソーム様オルガネラの機能不全・崩壊を誘導し、虫体を殺滅したと考えられる。

## 西川路 武人 博士 (医学) Taketo Nishikawaji

学位記番号 / 甲第 2332 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (分子腫瘍医学) 専攻

学位論文 / Oncogenic roles of the SETDB2 histone methyltransferase in gastric cancer  
(胃がんにおけるヒストンメチル化酵素 SETDB2 のがん促進的役割)  
Oncotarget 第 7 巻第 41 号 67251-67265 頁 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員 / 主査: 石川 俊平 副査: 三宅 智 副査: 北川 昌伸

### (論文要旨)

ヒストン H3 の 9 番目のリジン (K) をメチル化する SETDB2 は遺伝子の発現抑制に関与しているが、SETDB2 とがん発症の関連は知られていない。本研究では胃がんにおける SETDB2 の発現異常と機能解析を行った。免疫組織化学染色法を用いて胃がん組織の SETDB2 タンパク質の発現を調べた結果、72 症例中 30 症例 (41.7%) で高発現が観察された。更に、進行胃がんにおける SETDB2 の発現は早期胃がんよりも高く ( $P < 0.05$ )、予後不良であった ( $P < 0.05$ )。胃がん細胞株を用いて SETDB2 のノックダウンおよび強制発現を行った結果、SETDB2 は細胞増殖、遊走能および浸潤能を促進することが示唆された ( $P < 0.05$ )。また SETDB2 の発現抑制により、H3K9 のトリメチル化 (H3K9me3) レベルが減少した。SETDB2 の発現抑制後のマイクロアレイ解析では、がん抑制遺伝子 *WWOX* と *CADMI* の発現亢進が認められた。クロマチン免疫沈降解析の結果、*WWOX* と *CADMI* のプロモーター領域の H3K9me3 レベルは SETDB2 の発現を抑制すると減少し、過剰発現させると増加していた。さらに、これらプロモーター領域に SETDB2 タンパク質がリクルートされることが明らかになった。以上より、胃がんにおいて SETDB2 は *WWOX* と *CADMI* の発現を負に制御しており、SETDB2 の過剰発現は胃がんの進行に関与していることが示唆された。

---

## 孫 忠良 博士 (医学) Zhongliang Sun

---

学位記番号 / 甲第 2333 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (心肺統御麻醉学) 専攻

学位論文 / Inhibiting NADPH oxidase protects against long-term memory impairment induced by neonatal sevoflurane exposure in mice

(幼若マウスのセボフルラン麻酔による長期記憶への影響に対する NADPH oxidase 阻害薬の保護効果)  
British Journal of Anaesthesia 第 117 巻第 1 号 80-86 頁 平成 28 年 5 月発表

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〉

背景: 全身麻酔において汎用されているセボフルランの投与により脳神経細胞のアポトーシスおよび成長後の記憶障害, 学習障害が引き起こされることが報告されている。近年の研究により, 抗酸化剤により超酸化物 (superoxide) を除けば発達期の脳への吸入麻酔薬の影響が抑えられる可能性が示唆される。そこで我々は活性酸素の元の一つである NADPH oxidase に注目した。

方法: 6 日齢の C57BL/6 マウスを 3% セボフルランに 6 時間曝露, 治療として麻酔前 30 分に NADPH oxidase 阻害薬 apocynin (50 mg kg<sup>-1</sup>) を腹腔内注射した。セボフルラン曝露した後, 脳内の超酸化物, ミトコンドリア機能, アポトーシスと NADPH oxidase サブユニットを分析した。さらに, 長期記憶を評価するため, 麻酔曝露後, 成獣になってから恐怖条件付け学習テストを行った。

結果: 対照群と比較してセボフルラン群においては脳内の超酸化物, NADPH oxidase サブユニット p22phox の発現, ミトコンドリア障害のマーカー cytochrome c 発現とアポトーシスが有意に増加していることを確認した。Apocynin の前投与によりセボフルラン曝露により引き起こされる超酸化物の増加, ミトコンドリア障害, NADPH oxidase サブユニット p22phox の発現増強およびアポトーシスを抑制できることを認めた。

また, 長期記憶を評価するための恐怖条件付け学習テストにおいて, セボフルラン曝露により引き起こされる長期記憶障害も apocynin の前投与により改善できた。

結論: 以上の結果により, NADPH oxidase 阻害により, 幼若期マウスの脳に対するセボフルランの神経毒性, 及び成長後の長期記憶障害が予防できることを確認した。

---

## 藤原 立樹 博士 (医学) Tatsuki Fujiwara

---

学位記番号 / 甲第 2334 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (心臓血管外科学) 専攻

学位論文 / Optical Dynamic Analysis of Thrombus Inside a Centrifugal Blood Pump During Extracorporeal Mechanical Circulatory Support in a Porcine Model

(体外循環中の遠心血液ポンプ内血栓の光学的動態解析動物実験における検証)  
Artificial Organs 平成 29 年 11 月発表予定

論文審査委員 / 主査: 大友 康裕 副査: 古川 哲史 副査: 井上 芳徳

---

### 〈論文要旨〉

重症心不全および呼吸不全の患者に対する ECMO や VAD といった体外補助循環は近年目覚ましい進歩を遂げている。しかし, 体外循環で懸念される重篤な合併症のひとつは血栓塞栓症であり, それを回避するために抗凝固療法が行われるが, 過剰な抗凝固療法は出血合併症の原因となる。

臨床現場における血栓モニタリングの現状は, 医療従事者がポンプ・人工肺・回路チューブなどに光を当てて目視で血栓を観察し, 音や振動の違い, 遊離ヘモグロビン (Hb), LDH, D-dimer, TAT など採血検査によるデータの推移, ポンプの流量や消費電力等を確認し, 血栓の有無・回路の安全性を判断している。しかし回路チューブや人工肺などは表面からの観察が可能であるが, ポンプ内部は観察が難しい。

勿論, これまでに数多くのポンプ内血栓形成を推測する手法が試みられてきたが, 依然としてポンプ内血栓のリアルタイムモニタリングはいまだに達成されていない。

我々はポンプ内血栓のリアルタイムモニタリングの達成を目標に研究を行ってきた。そしてポンプ内の血液凝固状態を観察可能な可視近赤外分光イメージング装置を開発し, 模擬回路実験ではポンプ内血栓検出に成功した。

しかし実臨床で生じている現象をよりリアルに捉えるには, 大型動物実験で検証する必要がある。本研究の目的は, 開発した血栓イメージング装置を用いて, 生体と接続した体外循環中のポンプ内で血栓が形成される過程を詳細に観察することである。これまで誰も達成できていない, ポンプ内血栓のリアルタイムモニタリングを試みた。

## 藤井 祐介 博士 (医学) Yusuke Fujii

学位記番号 / 甲第 2335 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 / Hydrogen sulfide donor NaHS induces death of alveolar epithelial L2 cells that is associated with cellular shrinkage, transgelin expression and myosin phosphorylation  
(肺胞上皮由来 L2 細胞における硫化水素ドナー NaHS による細胞収縮, トランスゲリン発現およびミオシンリン酸化を伴う細胞死誘導)

The Journal of Toxicological Sciences 第 41 巻第 5 号 645-654 頁 平成 28 年発表

論文審査委員/主査: 畑 裕 副査: 北川 昌伸 副査: 稲瀬 直彦

### (論文要旨)

硫化水素 ( $H_2S$ ) は高濃度曝露されると死に至る有毒な気体である。 $H_2S$  は肺胞上皮および他の組織を介して体内に吸収される。本研究の目的は、高濃度  $H_2S$  吸入により引き起こされる急性肺傷害の分子機構を解明することである。ラット肺胞上皮由来 L2 細胞を  $H_2S$  ドナー NaHS に 2~4mM で 1~6 時間曝露したところ、カスパーゼ活性化を伴わずに細胞の収縮および細胞死が引き起こされた。NaHS 応答タンパク質を検索したところ、アクチン結合タンパク質トランスゲリンが同定された。NaHS はミオシン軽鎖リン酸化を増加させ、細胞の収縮性/運動性が NaHS 曝露後に増加した。更に、ミオシン軽鎖キナーゼ阻害剤 ML-7 の投与は NaHS 曝露による細胞死を促進した。以上の観察から、NaHS 曝露に反応するミオシン軽鎖リン酸化の増加は NaHS に対する細胞保護反応であると結論づけた。トランスゲリンの発現およびアクチン/ミオシンの収縮性/運動性のような平滑筋細胞特性の NaHS による増強は、NaHS 曝露後の細胞生存に寄与していると推察された。

## Kaung Si Thu 博士 (医学) Si Thu Kaung

学位記番号 / 甲第 2336 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 / Association of polymorphisms of the transporter associated with antigen processing (TAP2) gene with pulmonary tuberculosis in an elderly Japanese population  
(TAP2 遺伝子多型と肺結核症の関連研究)

APMIS (Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica) 第 124 巻第 8 号 成 28 年 6 月発表

論文審査委員/主査: 木村 彰方 副査: 田中 敏博 副査: 稲瀬 直彦

### (論文要旨)

Transporter associated with antigen processing gene 2 (TAP2) は抗原提示反応を司る細胞内パスウェイを構成することにより、結核菌の免疫反応に関連していることが知られている。TAP2 の遺伝子多型が結核と関連している報告が、インド、コロンビア、韓国からあるが、日本ではまだない。本研究では、(都)健康長寿医療センターが運営している JG-SNP にある連続剖検例 (n=1850) のデータベース及びサンプルを用いて調べた。剖検時の結核肉芽種を持つものは 289 人、持たないものは 1529 人いた。TAP2 領域の単一塩基多型 (SNP) を 24 個の DNA チップ法 (イルミナ Human Exome Beads Chip Array) で解析したデータを用いた。24 個の SNP のうち rs4148871, rs4148876 (R651C), および rs2857103 が粗解析で有意な相関を認め、優性モデルにおいて、性・年齢・喫煙の有無で調整後も有意を認めた。ハプロタイプ解析を行ったところ、TAP2\* 0103 アレルは肺結核のリスクを上げ (OR=1.48, 95%CI, p=0.0008) TAP2\*0201 アレルは肺結核のリスクを下げる (OR=0.73, 95%CI, p=0.0007) ことが解った。以上のことより TAP2 遺伝子多型は日本人の肺結核と関連していることが示された。

## 飯塚 真 博士 (医学) Makoto Iizuka

学位記番号 / 甲第 2337 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (生殖機能協同学) 専攻

学位論文 / Is there a differential impact of parity on factors regulating maternal peripheral resistance?  
(妊娠中の末梢血管抵抗調節因子における妊娠経験の有無による差異について)

Hypertension Research 第 39 巻第 10 号 737-743 頁 平成 28 年 10 月発表

論文審査委員/主査: 吉田 雅幸 副査: 平尾 見三 副査: 下門 顕太郎

### (論文要旨)

周産期管理において初産婦は経産婦より妊娠合併症発症リスクが高い。妊娠経験の有無により妊娠中の循環動態に違いがあるとの報告がある一方で、末梢血管抵抗調節因子それぞれについて妊娠経験による差異はほとんど検討されていない。本研究では末梢血管抵抗調節に影響する合併症や投薬がない妊産婦 127 人 (初産婦 78 人, 経産婦 49 人) に対し、妊娠中の循環動態、血管内皮機能 (m-FMD; modified flow-mediated dilation), 血管硬性 (Arterial compliance, Brachial artery pulse wave velocity (bPWV)) 自律神経活動 (heart rate variability, power spectral, DFA; detrended fluctuation analysis) を妊娠経験の有無で時期ごとに評価した。正常婦妊婦同士の比較であっても、妊娠中の拡張期血圧は初産婦で経産婦に比べ有意に高値であり、それは妊娠後期 (28-40 週) において特に顕著であった (初産: 59.7 mmHg vs 経産: 56.9 mmHg,  $P < 0.05$ )。また自律神経活動も初産婦と経産婦で異なっており、副交感神経活動を示す HF; high-frequency power は妊娠経過とともに低下し妊娠後期では経産婦が初産婦より有意に低値であった (初産: 2.15ms<sup>2</sup> vs. 経産: 1.84ms<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ )。一方、交感神経活動を示す LF/HF ratio は妊娠経過とともに上昇していく傾向を認めたが、妊娠経験による差異は認めなかった。また DFA value,  $\alpha 2$  は、初産婦では経産婦より有意に低値であった (初産: 1.02 vs. 経産: 1.22,  $p < 0.05$ )。他方、m-FMD 及び血管硬性に妊娠経験による差異は認めなかった。妊娠中の循環動態は妊娠経験の有無によ

り異なり、調節因子として自律神経活動に有意な差異を認めた。初産婦と経産婦では妊娠という特殊な循環動態状態に対しての自律神経活動順応が異なる可能性が示唆された。

## 田村 夏子 博士 (医学) Natsuko Tamura

学位記番号 / 甲第 2338 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients : Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity

(高安動脈炎患者における血清サイトカインの動態 : 高安動脈炎の病勢を反映しうるバイオマーカーとしての検討)

Journal of Cardiology 平成 29 年発表

論文審査委員 / 主査 : 上阪 等 副査 : 吉田 雅幸 副査 : 神奈木 真理

### 〈論文要旨〉

背景 : 高安動脈炎は原因不明の全身性血管炎である。非特異的炎症マーカーである CRP や ESR が病勢を反映する指標として古くから用いられているが、再発を繰り返す症例が多く、非特異的炎症性マーカーでは病勢の判断が困難であることも多いため、病勢を反映する新たな指標が求められている。そこで我々は当院通院中の 21 名の高安動脈炎の患者において、治療前後で CRP、ESR に加えて TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12、IL-23 の 4 つのサイトカインを測定し、比較検討した。

方法と結果 : 17 名の高安動脈炎の患者において、発症時または再燃時の活動期と治療後症状改善時の非活動期に CRP、ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12、IL-23 を測定した。活動期には CRP、ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6 の平均値は正常値より上昇していたが、IL-12 と IL-23 の平均値は基準値内であった。非活動期では CRP、ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6 の平均値は活動期と比較して有意差を持って低下していた。一方で、IL-12、IL-23 は非活動期も変化せず、いずれも基準値内であった。

結語 : TNF- $\alpha$ 、IL-6 は CRP や ESR と同様に高安動脈炎の病勢を反映するのに有用である。

## 鈴木 雅仁 博士 (医学) Masahito Suzuki

学位記番号 / 甲第 2339 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / The Efficacy of Isochronal 3D Mapping-Based Ablation of Ventricular Arrhythmia Running head : isochronal mapping, ablation

(心室性不整脈に対する等時線表示を用いた 3 次元マッピングによるアブレーションの有用性)

International Heart Journal 第 58 巻第 4 号 平成 29 年 7 月発表予定

論文審査委員 / 主査 : 古川 哲史 副査 : 吉田 雅幸 副査 : 荒井 裕国

### 〈論文要旨〉

心室性不整脈、特に心室性期外収縮のアブレーション治療では心室最早期興奮部位の焼灼を行うことにより根治可能であるが、その成功通電部位における心電図の QRS onset からの局所電位の先行度は症例によって異なり、先行度の良い部位での焼灼でも治療できない症例がある。心室性期外収縮の起源が心筋深部にある場合、カテーテル先端にまで到達する時間は遅くなり、同時相で興奮する領域は大きくなることが推定される。我々は先行度を等時線で表記し、その最早期興奮部位から 5ms 遅れた領域までの面積を測定することにより、その面積がアブレーションによる心室性不整脈治療成功指標となりえるかを検討した。今回の研究ではその面積が 0.7cm<sup>2</sup> 以下である場合、感度 87.5%、特異度 85.6% でアブレーションによる心室性不整脈治療成功指標となることが明らかになった。心室性不整脈に対するアブレーションの成功指標に、等時線表示を用いた 3 次元マッピングによる面積測定が、局所電位の先行度以外の指標として有用と考えられた。

## 柳下 敦彦 博士 (医学) Atsuhiko Yagishita

学位記番号 / 甲第 2340 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Improvement in the Quality of Life and Exercise Performance in Relation to the Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level After Catheter Ablation in Patients With Asymptomatic Persistent Atrial Fibrillation

(無症候性心房細動患者におけるカテーテルアブレーション後の BNP 値と関連した QoL と運動耐容能の改善)

Circulation Journal 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査 : 荒井 裕国 副査 : 古川 哲史 副査 : 吉田 雅幸

### 〈論文要旨〉

心房細動 (Atrial fibrillation / AF) 患者に対する、肺静脈電気的隔離術 (Pulmonary vein isolation / PVI) をはじめとしたカテーテルアブレーション (経皮的カテーテル心筋焼灼術) 治療は症候性の患者において有効であることは知られており、ガイドラインでも推奨されている一方で、無症候性の持続性 AF (1 週間以上 AF が持続している) 患者における効果については十分な検討がなされていない。本研究において、我々は無症候性の持続性 AF の患者に対して、PVI を行う前後で Quality of life (QOL)、運動耐容能 (Exercise performance : EP)、さらに血中 BNP 値を評価した。

無症候性の持続性 AF を有する 34 名の連続症例 (男性 27 名、平均年齢 60 歳、1 年以上の長期持続例 15 名) において、アブレーションの前後 (術前と 6 ヶ月後) で、QOL は包括的 QOL 評価法 (Short Form-36 : SF-36) と心房細動特異的 QOL 評価法 (Atrial Fibrillation Quality of Life Questionnaire : AFQLQ) を用いて評価を行い、トレッドミル検査 (Bruce 法) によって EP を評価し、BNP 値の関連を検討した。その結果、術後再発なく洞調律を維持した 30 名 (88%) において、術後は術前よりも、SF-36 の 8 項目中

5項目、AFQLQの3項目すべてにおいて有意な改善を示した。一方、再発を認めた4名の患者ではいずれの項目においても改善は認めなかった。再発なく経過した患者では、運動強度 ( $10.2 \pm 2.3$  から  $11.6 \pm 2.3$  METs,  $P < 0.0001$ ), また最大運動時間 ( $476 \pm 144$  から  $605 \pm 143$  秒,  $P < 0.0001$ ), 更に血中BNP値の低下 ( $146.6 \pm 124.3$  から  $33.8 \pm 35.6$  pg/dl,  $P < 0.0001$ ) を認め、運動時間の改善と血中BNP値の低下との間に相関が認められた ( $R = 0.620$ ,  $P < 0.0001$ )。

この結果から、無症候性AFに対してのカテーテルアブレーション後に洞調律を維持することでQOL, EP, 血中BNP値は改善し得るため、今後こうした患者においてもカテーテルアブレーションは選択肢となり得る。

---

## 高畑 辰郎 博士 (医学) Tatsuro Takahata

---

学位記番号 / 甲第 2341 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (免疫治療学) 専攻

学位論文 / Critical Contribution of Tyr15 in the HIV-1 Integrase (IN) in Facilitating IN Assembly and Nonenzymatic Function through the IN Precursor Form with Reverse Transcriptase  
(HIV-1 インテグラーゼの15番目のチロシンの逆転写酵素とインテグラーゼの前駆体を介した多量体形成促進と非酵素的機能における寄与)  
Journal of Virology 第91巻第1号 平成29年1月発表

論文審査委員/主査: 山岡 昇司 副査: 石野 史敏 副査: 玉村 啓和

---

### (論文要旨)

インテグラーゼ (IN) は、ヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-1) を始めとしたレトロウイルスの感染過程において、逆転写酵素 (RT) によって合成された二本鎖 DNA を感染細胞の染色体に組み込む役割を持つウイルス酵素タンパク質である。IN は組み込みを行う酵素であるが、IN に特定の点変異を導入すると、ウイルス感染過程の組み込み以外の部分に異常をきたし、致命的な影響を及ぼす事が以前より我々および他の複数のグループより報告されてきた。また、近年 Allosteric integrase inhibitor (ALLINI) と呼ばれる新規の HIV 感染を阻害する低分子化合物が報告された。この化合物は IN に結合し、組み込みのみならずウイルス粒子形成に影響を与え、ウイルスの感染能を著しく損なわせる事が報告されている。これらの事から、IN にはその酵素活性に依存しない何らかの重要な機能、非酵素的機能がウイルス感染過程において存在する事が示唆されてきた。

HIV-1 IN は全長 288 アミノ酸から成り、構造上 N terminal domain (NTD), Central catalytic domain (CCD), C terminal domain (CTD) の三つのドメインから成る。我々は NTD に存在する高度に保存された 15 番目のチロシン (Y15) の点変異がウイルス感染過程において逆転写産物の著しい減少を引き起こすという事を発見していた。本研究では、この Y15 残基に着目し、IN の逆転写反応以前の役割における構造と機能の相関のより詳細な解明を試みた。

Y15 をアラニン (A)、ヒスチジン (H)、フェニルアラニン (F)、トリプトファン (W) に置換した変異体を用いて解析を行った結果、F に置換した変異体以外のウイルスの感染性は損なわれ、逆転写産物の著しい減少が観察された。この事から F 置換変異体以外では非酵素的機能が損なわれていると考えられた。これら変異体 IN の組み換えタンパク質を用いて解析を行った結果、逆転写産物の減少が確認された変異体では IN の多量体化能に影響が生じている事が分かった。F に置換した変異体では WT との差はなく、Y15 側鎖はベンゼン環を有する芳香族アミノ酸である事が非酵素的機能上重要である事が示唆された。

また、RT と IN を欠損したウイルスに対して Vpr と RT もしくは IN、RT-IN の融合タンパク質を用いた complementation アッセイでは、IN と RT は融合した前駆体タンパク質の形で非酵素的機能に寄与している事を示唆する結果を得た。

これらの結果および既存の知見から、RT-IN 前駆体タンパク質にはウイルス粒子形成過程でウイルス RNA との相互作用があると推測され、ウイルス RNA をコア内に正常に配置するという、正常なウイルス粒子形成に寄与していると考えられる。

本研究は IN の Y15 残基の非酵素的機能への関与を示すとともに、RT-IN 前駆体の多量体化が非酵素的機能へ関与する事を示唆し、新たな HIV-1 複製阻害剤開発において新たな知見を示すものである。

---

## 吉崎 幸 博士 (医学) Yuki Yoshizaki

---

学位記番号 / 甲第 2342 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 / Impaired degradation of WNK by Akt and PKA phosphorylation of KLHL3  
(PKA と Akt による KLHL3 リン酸化が WNK4 との結合を制御する)  
Biochemical and Biophysical Research Communications 第 467 巻第 2 号 229-234 頁 平成 27 年 11 月発表

論文審査委員/主査: 澁谷 浩司 副査: 畑 裕 副査: 中西 啓

---

### (論文要旨)

WNK1, WNK4, KLHL3, Cullin3 の変異は偽性低アルドステロン症 II 型 (PHA II) の原因遺伝子である。WNK4 は NCC を活性化し、腎臓での Na 再吸収を増加させる。KLHL3 は Cullin3-based E3 ユビキチンリガーゼのアダプター蛋白であり、近年 WNK と結合し分解することがわかった。インスリンやバソプレッシンは WNK シグナルを強力に活性化することがわかっているが、今回我々は、インスリンやバソプレッシンの下流である Akt と PKA の、KLHL3 に対する働きについて研究した。質量分析で KLHL3 の S433 がリン酸化することを同定し、リン酸化特異的抗体を用いてリン酸化 KLHL3 と WNK4 の結合が外れることを証明した。S433 は Akt と PKA のリン酸化モチーフであり、in vitro kinase assay で Akt と PKA が KLHL3 S433 をリン酸化することがわかった。HEK293T 細胞では、PKA 活性化剤であるフォルスコリンを作用させると KLHL3 S433 のリン酸化が起こり、WNK4 との結合が阻害され WNK4 の蛋白発現量が増加した。インスリンはまた、mpkDCT 細胞上で KLHL3 S433 をリン酸化した。

## 三宅 健介 博士 (医学) Kensuke Miyake

学位記番号 / 甲第 2343 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (免疫アレルギー学) 専攻

学位論文 / Trogocytosis of peptide-MHC class II complexes from dendritic cells confers antigen-presenting ability on basophils

(好塩基球は樹状細胞よりペプチド・MHC クラス II 複合体をトロゴサイトーシスにより獲得し、抗原提示能を発揮する)

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 第 114 巻 第 5 号 1111-1116 頁  
平成 29 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 木村 彰方 副査: 樗木 俊聡 副査: 上阪 等

### 〈論文要旨〉

Th2 型免疫応答は寄生虫感染に対する防御やアレルギーの誘導に重要な役割を果たしている。しかしながら、どのような細胞が Th2 細胞への分化に関わっているのかについては、不明な点が数多く残されている。好塩基球は Th2 分化を誘導するサイトカインである IL-4 を刺激に応じて大量に産生することで知られる。さらに、好塩基球は IL-4 の産生だけでなく、MHC クラス II (MHC-II) を発現して抗原提示を行うことで Th2 分化を導くことが報告されている。しかしその後、これと相反する結果も報告されており、好塩基球が Th2 分化の際に抗原提示細胞として働かうのかについては、一定の結論は得られていない。本研究では好塩基球の MHC-II の発現メカニズムを検証する目的で、様々なサイトカイン刺激下で好塩基球の MHC-II の発現を解析した。その結果、好塩基球はタンパク質レベルでは MHC-II を発現するが、転写レベルでは発現は認められないことを発見した。さらなる解析により好塩基球は樹状細胞とのトロゴサイトーシスによって、樹状細胞表面からペプチド・MHC-II 複合体を獲得することを見出した。さらに、樹状細胞よりペプチド・MHC-II 複合体を獲得した好塩基球が抗原提示を行うことで、抗原特異的な T 細胞の増殖と Th2 細胞分化を導くことが示された。以上から、好塩基球は樹状細胞とのトロゴサイトーシスにより抗原提示能を獲得することが明らかになった。

## Khin Thet Thet Zaw 博士 (医学) Khin Thet Thet Zaw

学位記番号 / 甲第 2344 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (分子疫学) 専攻

学位論文 / Association of ZFH3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: An autopsy study

(ZFH3 遺伝子多型と心房細動、脳梗塞、肺塞栓との関連研究: 高齢者連続剖検例による解析)

Journal of Cardiology 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 田中 敏博 副査: 北川 昌伸 副査: 吉田 雅幸

### 〈論文要旨〉

ZFH3 遺伝子の SNP rs2106261 は心房細動のリスク多型としてゲノムワイド関連解析 (GWAS) により見出された。本研究ではこの SNP の再現性及びフェノーム解析を、高齢者連続剖検例である JG-SNP データベース及びサンプルを用いて行った。タイピングは DNA チップを用い、年齢・性・喫煙等を調整因子とし、多重ロジスティック解析を行った。その結果、rs2106261 と心房細動との関連の再現性を確認する事が出来た (OR=1.51, 95%CI: 1.16~1.97, p=0.02)。さらに 42 の病理診断及び 26 の臨床診断を用いたフェノーム解析においては、80 歳未満の脳梗塞 (OR=1.57, 95%CI: 1.09~2.26, p=0.01)、及び全年齢における肺塞栓 (OR=1.99, 95%CI: 1.31~3.01, p=0.001) との関連を新たに見出した。心房細動は脳梗塞の原因として良く知られている一方、肺塞栓は心房細動の稀な原因として報告されている。今回、統計モデルによる因果解析を行ったところ、この三つの形質はいずれも独立して遺伝子多型と関連していることが示唆された。ZFH3 が免疫細胞の転写因子パスウェイ上にあることを考えると、三つの形質に共通した炎症性の基盤がある可能性が考えられた。今後さらに ZFH3 及び心房細動、脳梗塞、肺塞栓の関連を研究する必要がある。

## 福島 啓文 博士 (医学) Hirofumi Fukushima

学位記番号 / 甲第 2345 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (頭頸部外科学) 専攻

学位論文 / Indwelling Voice Prosthesis Insertion After Total Pharyngolaryngectomy With Free Jejunal Reconstruction

(咽頭喉頭全摘後の遊離空腸再建症例に対する留置型ボイスプロテーゼによるシャント発声の研究)

Laryngoscope Investigative Otolaryngology 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員/主査: 堤 剛 副査: 岡崎 睦 副査: 原田 浩之

### 〈論文要旨〉

咽頭喉頭全摘、遊離空腸再建術は、下咽頭癌症例でしばしばおこなわれている術式である。治療後は失声となり、QOL を著しく低下させる要因となる。今回の研究では、遊離空腸再建後のボイスプロテーゼによるシャント発声 130 例の効果と安全性について検討した。下方まで癌の切除を十分おこない、放射線治療をおこなった症例でもボイスプロテーゼによる音声の獲得は可能であった。遊離空腸再建症例においてボイスプロテーゼを用いた音声獲得は有効であることが示唆された。

## 北澤 萌恵 博士 (医学) Moe Kitazawa

学位記番号 / 甲第 2346 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (統合エビゲノミクス) 専攻

学位論文 / Severe damage to the placental fetal capillary network causes mid- to late fetal lethality and reduction in placental size in Peg11/Rtl1 KO mice

(Peg11/Rtl1 KO マウスにおける胎盤の胎仔毛細血管内皮細胞の深刻な損傷は胎生中期から後期致死と胎盤の重量低下を引き起こす)

Genes to Cells 第 22 巻第 2 号 174-188 頁 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 宮坂 尚幸 副査: 金井 正美 副査: 沢辺 元司

### 〈論文要旨〉

*Peg11/Rtl1* KO マウスは胎生中期から後期にかけて致死を示すか、胎生後期から成長遅延を引き起こし新生仔致死となる。致死の表現型は遺伝背景 (ジェネティックバックグラウンド) に依存し、C57BL/6 (B6) に戻し交配するにつれて重篤となる。以前、私たちはこの致死と成長遅延の原因が胎盤ラビリンス層の胎仔毛細血管の深刻な欠損であることを示唆した。今回、KO 胎仔と胎盤を再解析することで、胎仔毛細血管の深刻な目詰まりが胎仔の胎生中期から内出血を伴った致死に関連していることを確認した。さらに、胎仔毛細血管の中でも、根元 (臍帯) 側の方がより損傷が大きく、これらは胎生後期に起こる、ラビリンス層の拡張の阻害や胎盤の過少形成を導くと考えられる。また、マイクロアレイ解析を行うと、*Tmem100*, *Meox2*, *Lyve1* の発現が減少していることから、これらの遺伝子が胎仔の発生時期において *Peg11/Rtl1* とともに胎仔毛細血管の維持に関わっていると考えられる。

## 中村 玲奈 博士 (医学) Rena Nakamura

学位記番号 / 甲第 2347 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Life-Threatening Ventricular Arrhythmia and Brugada-Type ST-Segment Elevation Associated With Acute Ischemia of the Right Ventricular Outflow Tract

(右室流出路の急性虚血による Brugada 型 ST 上昇と致死性心室性不整脈との関連性)

Circulation Journal 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 古川 哲史 副査: 荒井 裕国 副査: 吉田 雅幸

### 〈論文要旨〉

右室流出路の急性虚血により、Brugada 型心電図へ変化することが動物実験で示されているが、臨床的には症例報告のみであり、心室性不整脈の出現との関連性は明らかとされていない。今回、当院で 10 年間に心臓カテーテル検査中に右室流出路の急性虚血をきたした 13 症例を対象として、心電図変化や不整脈出現の要因について検討した。結果は、13 例中 9 例に Brugada 型心電図を認め、特に男性に有意に好発した。また 9 例中、検査前から右室流出路の血流低下 (虚血) を認めなかった 4 例に致死的心室性不整脈が出現した。

男性に高率に認めたことは  $I_{to}$  の性差が影響していると考えられ、また右室流出路の虚血に対する preconditioning の有無がその後の心室性不整脈の出現に関係していることが示唆された。

## 王 文茜 博士 (医学) Wenqian Wang

学位記番号 / 甲第 2348 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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) 専攻

学位論文 / Enhancement of 5-aminolevulinic acid-based fluorescence detection of side population-defined glioma stem cells by iron chelation

(5-アミノレブリン酸を用いた side population 法で定義されるグリオーマ幹細胞の検出に対する鉄キレート剤による向上効果)

Scientific Reports 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 西村 栄美 副査: 前原 健寿 副査: 畑 裕

### 〈論文要旨〉

癌幹細胞は化学療法や放射線療法に抵抗性を有することから、外科手術後に残存する癌幹細胞は再発の原因となる。それ故、癌幹細胞を高効率に検出し、除去することが癌の根治にとって重要である。5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は細胞内で代謝・生成される赤色蛍光産物プロトポルフィリン IX (PpIX) が腫瘍細胞で特異的に蓄積することから、悪性脳腫瘍などの外科手術時における光線力学的診断 (PDD) 薬として頻用されている。しかしながら、癌幹細胞の検出における 5-ALA の有用性は十分に検討されていない。本研究は悪性神経腫瘍 (グリオーマ) 細胞株 C6 を用いて、5-ALA 処理時の PpIX 蓄積が癌幹細胞で低いことを見出した。免疫不全マウスの脳内移植実験では、特に低い PpIX 蛍光を有する癌幹細胞が高い腫瘍形成能を有することが確認された。また、癌幹細胞における PpIX の蓄積が鉄キレート剤デフェロキサミン (DFO) の処理によって劇的に亢進することを見出し、さらに癌幹細胞では細胞内 5-ALA 代謝経路のうち PpIX からヘムへの変換後に位置するヘム分解酵素 HO-1 の遺伝子発現が高いことが明らかとなった。以上の結果は、癌幹細胞が 5-ALA による PDD を回避して外科的切除を免れていること、および鉄キレート剤や HO-1 阻害によってその検出が可能となることを示唆しており、5-ALA による悪性脳腫瘍の PDD 効率の向上と根治に大きく貢献するものと考えられる。

## 宇都宮 雅子 博士 (医学) Masako Utsunomiya

学位記番号 / 甲第 2349 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 / Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of Pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases : results from a non-blinded, randomized controlled trial  
(全身性のリウマチ性疾患患者におけるニューモシス肺炎の予防としてのスルファメトキサゾール・トリメトプリムの理想的な投与方法・投与量 : 非盲検ランダム化比較試験の結果より)  
Arthritis Research & Therapy 第 19 巻第 7 号 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査 : 稲瀬 直彦 副査 : 窪田 哲朗 副査 : 安原 真人

### (論文要旨)

背景 : スルファメトキサゾール・トリメトプリム (SMX/TMP) は、全身性リウマチ疾患の治療におけるニューモシス肺炎 (PJP) 予防の標準薬である。我々は同薬の有効かつ中断率の低い投与方法・投与量を検討するべく、52 週間にわたる非盲検ランダム化比較試験を実施した。

方法 : 全身性リウマチ性疾患に対してプレドニゾン (PSL) 換算 0.6mg/kg/日以上を開始した成人患者を、通常量 single strength 群 (SS, SMX/TMP 400/80mg/日)、半量 half strength 群 (HS, 200/40mg/日)、および漸増群 (ES, 40/8mg/日で開始、200/40mg/日まで段階的に漸増) に無作為に割付した。主要エンドポイントは、24 週目の PJP の非発症率とし、24 週までのデータを解析した。

結果 : 上記 3 群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた 183 例のうち、SS58 例、HS59 例、ES55 例が SMX/TMP を開始した。24 週まで PJP は発症しなかったが、exact confidence interval を用いた post-hoc 解析にて 200/40mg で開始または同量まで漸増した患者群 (HS+ES) の 24 週までの PJP の推定非発症率は 96.8-100% であった。全薬剤中止率は HS で SS と比較し有意に低かった ( $p=0.007$ )。有害事象による中止率は SS と比較し HS ( $p=0.006$ ) および ES ( $p=0.004$ ) で有意に低かった。SMX/TMP の減量を要した有害事象 ( $p=0.009$ ) および今回特に注目した有害事象 ( $p=0.003$ ) において 3 群間で有意差を認め、SS 群が他の 2 群よりも高かった。

結論 : PJP の発生例は認めなかったが、通常量の半量を内服する HS 群と ES 群を合わせた PJP の非発症率は十分に高く、両群とも SS と比較し安全性に優れていた。実現可能性および薬物中止率の観点から、全身性リウマチ疾患の患者における PJP の予防において通常量の半量が最適である可能性が示唆された。

## 外山 扇雅 博士 (医学) Sumika Toyama

学位記番号 / 甲第 2350 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 / Human eosinophils constitutively express a unique serine protease, PRSS33  
(ヒト好酸球に PRSS33 は恒常的に発現する)  
Allergology International 平成 29 年発表

論文審査委員 / 主査 : 横関 博雄 副査 : 東 みゆき 副査 : 神奈木 真理

### (論文要旨)

好酸球はアレルギー性炎症反応の最も重要な細胞の一つであり、中でも気道リモデリングにおいて様々な顆粒タンパクやサイトカイン、ケモカインやプロテアーゼを産生することで重要な役割を果たしていることが知られている。しかしながら、好酸球におけるプロテアーゼ産生に関しては不明な部分が多く残されている。そこで本研究では、好酸球特異的なプロテアーゼの産生をトランスクリプトーム解析により調べた。その結果、ヒト好酸球は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 25 やディスインテグリンメタロプロテアーゼ (ADAM) 8, ADAM10, ADAM19, セリンプロテアーゼ 33 (PRSS33) を高発現していることが明らかとなった。この中でも PRSS33 は最も好酸球特異的に高発現し、局在は顆粒膜内であった。またこの発現は好酸球活性化サイトカインの刺激でも変化せず、好酸球脱顆粒時にも放出されなかったが、細胞表面の発現が増加した。ヒト線維芽細胞をリコンビナント PRSS33 で刺激をすると、PAR-2 を介し、コラーゲンやフィブロネクチン等の発現が増加した。以上のことから、好酸球の活性化により細胞表面に発現した PRSS33 が、PAR-2 を介して線維芽細胞の細胞外マトリックスたんぱく合成を誘導し、気道リモデリングに関与する可能性が示唆された。

## 片桐 健太 博士 (医学) Kenta Katagiri

学位記番号 / 甲第 2351 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (応用再生医学) 専攻

学位論文 / Fibrous Synovium Releases Higher Numbers of Mesenchymal Stem Cells Than Adipose Synovium in a Suspended Synovium Culture Model  
(浮遊滑膜培養モデルにおいて、線維性滑膜は脂肪性滑膜と比較し、より多くの間葉系幹細胞を動員する)  
Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査 : 田賀 哲也 副査 : 浅原 弘嗣 副査 : 上阪 等

### (論文要旨)

変形性膝関節症、前十字靭帯損傷、半月板損傷患者の関節液中には滑膜間葉系幹細胞と類似する間葉系幹細胞が、正常膝よりも多い。また滑膜組織を自己関節液で組織培養すると、間葉系幹細胞を増殖させることが可能である。これらは、関節内組織損傷時に滑膜から関節液中に滑膜由来間葉系幹細胞が動員されることを示唆するが、滑膜から関節液中に間葉系幹細胞が動員される現象は証明されてい

ない。また間葉系幹細胞の関節液中への動員に線維性滑膜と脂肪性滑膜で違いがある可能性がある。本研究では膝関節内を模倣したモデルを作成し解析を行った。

34人の変形性膝関節症患者の全人工膝関節置換術後に得られる滑膜を利用した。①浮遊滑膜モデルの作成：滅菌ボトル内に培養用ディッシュを置き、培養液で満たし約1gの滑膜をディッシュに接触しないように浮遊させ、7日間培養器内で維持し、ディッシュ内の細胞を解析した。②2種の滑膜の比較：膝蓋上囊滑膜（線維性滑膜）と膝蓋下脂肪体（脂肪性滑膜）を浮遊させ、7日後に比較した。

①28人の滑膜組織を用いて解析を試みて、すべての滑膜から、紡錘形の細胞から構成される多数のコロニーをボトル内のディッシュ上に認めた。このコロニー形成細胞はCD44 (+) 73 (+) 90 (+) 105 (+) であり、軟骨・骨・脂肪分化能を有した。②6人のドナーすべてで、膝蓋上囊滑膜（線維性滑膜）は、膝蓋下脂肪体（脂肪性滑膜）よりも、多くのコロニーを形成した ( $p < 0.05$  by Wilcoxon signed rank test)。

浮遊滑膜モデルにより、滑膜から関節液中に間葉系幹細胞が直接動員される可能性を初めて示した。このモデルでは、線維性滑膜は脂肪性滑膜よりも多くの間葉系幹細胞を動員することが示された。

## SARKAR Aradhan 博士 (医学) Aradhan Sarkar

学位記番号 / 甲第 2352 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 / Domain analysis of Ras-association domain family member 6 upon interaction with MDM2 (腫瘍抑制分子 RASSF6 と MDM2 の相互作用に関する研究) FEBS Letters 第 591 巻第 2 号 260-272 頁 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 田中 真二 副査: 仁科 博史 副査: 三木 義男

### (論文要旨)

腫瘍抑制分子 RASSF6 は分子の中央部分に Ras 結合領域を、C 末端に SARAH 領域と呼ばれる蛋白相互作用領域を持つ。RASSF6 の腫瘍抑制機能の分子機序に関して、私の所属研究室は、RASSF6 が MDM2 に結合して MDM2 による p53 の分解を抑制し、細胞周期を止め細胞死を引き起こすことを明らかにした。しかし、RASSF6 と MDM2 がどのように相互作用するかの詳細は未解明だった。本研究で RASSF6 の N 末端が MDM2 の中央部分に、RA 領域が MDM2 の E3 リガーゼ領域に、SARAH 領域が MDM2 の N 末端と中央部分にまたがる領域に結合することを確認した。RASSF6 の RA 領域は MDM2 による p53 分解を抑制し、p53 依存的に細胞死、細胞老化を起こすことも確認した。SARAH 領域は分子内で RA 領域に結合して、RA 領域の MDM2 に対する作用を抑制するが、活性型 Ras の存在下では、SARAH 領域による抑制作用が解消され p53 分解が再び抑制されることも明らかにした。本研究を通じて、ヒトがんで発現抑制が観察され、がんの臨床予後に重要な影響を与える RASSF6 の腫瘍抑制機能の分子機序の一端が解明された。

## 中筋 貴史 博士 (医学) Takashi Nakasuji

学位記番号 / 甲第 2353 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (生殖機能協同学) 専攻

学位論文 / Complementary Critical Functions of Zfy1 and Zfy2 in Mouse Spermatogenesis and Reproduction (Zfy1 と Zfy2 はマウス精子形成を相補的に制御する) PLoS Genetics 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 金井 正美 副査: 石野 史敏 副査: 藤井 靖久

### (論文要旨)

Y 染色体は精子形成において重要な役割を担っていると考えられているが、その構造上の特殊性から、従来の相同組み換えを用いた方法ではノックアウトマウスの作製が困難であり、個々の遺伝子機能解析が十分に進んでいない。我々は近年注目されているゲノム編集技術の一つである CRISPR/Cas9 system を用いてマウス Y 染色体短腕に存在する Zfy1, 2 を標的とし Zfy1-ノックアウト (KO), Zfy2-KO, Zfy1/2-ダブルノックアウト (DKO) マウスを作製しその表現型を観察した。Zfy1-KO, Zfy2-KO マウスは妊孕性を有していたが、Zfy1/2-DKO マウスは不妊であった。Zfy1/2-DKO マウスは精子頭部、鞭毛、精子運動率、capacitation、先体反応、卵活性化、染色体の断片化など様々な異常を認めた。これらの結果から Zfy1, 2 は redundant な機能を持ち Zfy1, 2 が精子形成のさまざまな段階に関与することが示された。

## 董 曉書 博士 (医学) Xiaoshu Dong

学位記番号 / 甲第 2354 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 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 (脳神経機能外科学) 専攻

学位論文 / LPTM4B-35 is a novel prognostic factor for glioblastoma (LPTM4B-35 は膠芽腫の新規予後因子である) Journal of Neuro-Oncology 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 稲澤 謙治 副査: 横田 隆徳 副査: 田中 真二

### (論文要旨)

Lysosome-associated protein transmembrane-4 beta (LPTM4B)-35 は、乳癌、肺癌および肝細胞癌などの多くの悪性腫瘍で過剰発現していることが報告されている。しかし、膠芽腫における LPTM4B-35 の役割は明らかにされていなかった。そこで本研究では、膠芽腫における LPTM4B-35 の発現と予後との関連を解析した。東京医科歯科大学で手術を行った 77 名の初発神経膠腫 (Grade II 18 例, Grade III 16 例, Grade IV 43 例) において、LPTM4B-35 の免疫組織染色を施行したところ、Grade II 神経膠腫の LPTM4B-35 の発現は、Grade III, Grade IV 神経膠腫と比較し有意に低かった ( $p < 0.05$ ) が、Grade III と Grade IV の間には有意差を認

めなかった。43例の膠芽腫 (=Grade IV 神経膠腫) のうち LAPTM4B-35 が高発現である症例は 27 例 (62.8%) で、LAPTM4B-35 高発現は p-Akt の高発現と腫瘍血管の高密度と相関していた。膠芽腫における LAPTM4B-35 高発現群の無増悪生存期間中央値は 5.13 ヶ月であり、LAPTM4B-35 低発現群の無増悪生存期間中央値 12.0 ヶ月と比較して有意に短かった ( $p < 0.0001$ )。また、膠芽腫における LAPTM4B-35 高発現群の全生存期間中央値は 12.5 ヶ月であり、LAPTM4B-35 低発現群の全生存期間中央値 29.6 ヶ月と比較して有意に短かった ( $p < 0.0001$ )。多変量解析を行い、LAPTM4B-35 は膠芽腫の独立した予後因子であることを示した。膠芽腫における LAPTM4B-35 の高発現は、腫瘍細胞の増殖、腫瘍血管の増生、予後不良と強く相関していた。以上より、LAPTM4B-35 が、膠芽腫患者の予後予測因子となりうる可能性が示唆された。

---

## 山本 桂 博士 (医学) Katsura Yamamoto

---

学位記番号 / 甲第 2355 号 学位授与 / 平成 2016 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 (耳鼻咽喉科学) 専攻

学位論文 / Brain activity in patients with unilateral sensorineural hearing loss during auditory perception in noisy environments (一側性高度感音難聴患者の騒音環境下での語音聴取における脳活動)  
Journal of Medical and Dental Sciences 第 64 巻 19-26 頁 平成 29 年発表予定

論文審査委員/主査: 立石 宇貴秀 副査: 杉原 泉 副査: 成相 直

---

### 〈論文要旨〉

後天的に一側性難聴 (UHL) になった患者は、騒音下で良聴耳に雑音が入る環境において、言葉の聞き取りづらさをしばしば訴える。言葉の聞き取り困難さは生活の質に密接につながると考えられる。

近年、UHL 患者の生活の質について、いくつかの研究がおこなわれている。厚生労働省研究班は、UHL 患者の生活の質を調査するため、UHL 患者に対して調査をおこなった。その結果、UHL 患者においては心理的な苦痛が多いという結果を示した。そしてその心理的苦痛の原因として、騒音下での会話の困難や騒音下での不快がおおいに影響を及ぼしていることを報告している。

また、心理的社会的障害やハンディーキャップについての過去の調査においても、UHL 患者の生活上での問題点は騒音下での言語の理解と、音源定位であるとされている。

Welsh らは、50dB の大きさの単語音を使用して騒音環境下での一側性の聾患者の言葉の聞き取り能力について調べている。その結果、一側は聾、一側は健耳の患者の誤聴率は 4%~40% であり、一側は聾、一側は難聴の患者の誤聴率は 4%~72% で、一側が健耳、難聴にかかわらず、誤聴率の成績はばらついていて、この結果は、騒音環境下においては、聾患者の健耳が聾耳の機能を補っているとは言えないことを示している。したがって、UHL 患者においても同様に、騒音環境下においては、健耳が必ずしも難聴耳の機能を補っていない可能性があり、これが騒音環境下における UHL 患者の聞き取りづらさの原因であることを示唆している。しかし、アンケートや聴力検査は被験者の聞き取りづらさを示す指標ではあるが、主観的要素が多く含まれるため、現行の検査では客観的評価が困難であるので、聞き取りづらさを客観的に示すための指標が求められている。

近年発達した functional magnetic resonance imaging (fMRI) に代表される neuroimaging 手法を用いて、聴覚においても音処理に関与する脳領域についての研究が行われてきた。

Neuroimaging を使用した研究として、Propst らは UHL の子供たちの脳活動を調べるために、narrowband noise と speech in noise をもちいて、それぞれ音刺激の脳活動を調べ、narrowband noise の刺激では聴覚野の活動は見られるが、二次聴覚野の活動はなく、その一方で、speech in noise の刺激では、UHL の子供たちで二次聴覚野に活動あることを報告している。

単耳刺激での聴覚情報処理研究が以前はないことを受けて、Suzuki らは臨床にて語音弁別機能検査で使用される語音を用いて、語音を一側ずつ聴取しているときの UHL 患者の脳活動を調べた。

その結果、UHL 患者においても難聴耳からの語音の刺激で、一次聴覚野と二次聴覚野の活動が見られたと報告している。

これらの fMRI 研究結果は、UHL 患者の音刺激による聴覚野の活動領域が健常者の活動領域と類似していることを示している。

そこで、語音弁別機能検査に使用されている語音と、純音聴力検査にて使用されている純音を使用して、両耳から 2 種類の音刺激を与え、UHL 患者と健常者との脳活動の違いをみることで聞き取りづらさを考察したいと考えた。

---

## 大庭 篤志 博士 (医学) Atsushi Oba

---

学位記番号 / 甲第 2356 号 学位授与 / 平成 2016 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 / ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells (ヒト肝癌細胞において ARID2 は DNA 損傷応答を調整する)  
Journal of Hepatology 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員/主査: 石川 俊平 副査: 稲澤 譲治 副査: 渡邊 守

---

### 〈論文要旨〉

近年のゲノム研究は肝癌で SWI/SNF 複合体のサブユニットである ARID2 の変異頻度が高いことを示しているが、ARID2 の癌に關する分子メカニズムについては明らかにされていない。今回我々は Crisp/Cas9 システムを用いてヒト肝癌細胞株の ARID2 ノックアウト安定株 (ARID2-KO 株) を作製し、ARID2 機能欠損によって高い造腫瘍性を獲得することを示した。さらに遺伝子発現解析で ARID2 機能欠損によって紫外線 (UV) 応答に関わる遺伝子が抑制的に調節されることを明らかにした。ARID2-KO 株では UV 照射や肝発癌物質のベンゾ [a] ピレン、FeCl<sub>3</sub> 暴露による DNA 損傷部位でのヌクレオチド除去修復機構 (NER) の破綻を認めたが、これは NER の過程で重要な役割を担う XPG のリクルートが ARID2 機能欠損により抑制されたためであることが分かった。肝癌臨床検体のパブリックデータを用いた解析によって、肝癌を含む複数の癌で ARID2 変異症例は ARID2-KO 株と同様の分子生物学的変化を認め、また、ARID2 正常症例と比べて体細胞変異の数が有意に多くなっていることが明らかとなった。今回の発見により NER 破綻や体細胞高頻度突然変異をターゲットとした ARID2 変異癌の特異的な治療が確立されることが期待される。

## 曾我 一將 博士 (医学) Kazumasa Soga

学位記番号 / 甲第 2357 号 学位授与 / 平成 2016 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 (脳神経病態学) 専攻

学位論文 / Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes : A clinical and neuropathological study  
(脊髄小脳失調症 6 型ホモ接合体における遺伝子量効果の臨床的、神経病理学的研究)  
Journal of the Neurological Sciences 第 373 巻 321-328 頁 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 田邊 勉 副査: 岡澤 均 副査: 渡瀬 啓

### (論文要旨)

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) は、常染色体優性遺伝性の小脳失調を主徴とする神経変性疾患の 1 つで、電位依存性カルシウムチャネル  $\alpha 1A$  サブユニット遺伝子 (CACNA1A) における CAG リピートの 20 以上への伸長が原因である。SCA6 は伸長したポリグタミン (polyQ) を有する  $\alpha 1A$  サブユニット蛋白 (Ca<sub>v</sub>2.1) が凝集体を形成し、ポリグタミン病の 1 つとされる。SCA6 ホモ接合体は、ヘテロ接合体より発症年齢が早くなるという遺伝子量効果の報告があるが、これを否定する報告もある。本研究の目的はホモ接合体 4 例を含む 120 例という単一施設では最大規模の SCA6 コホートにおいて遺伝子量効果があるかを明らかにすることである。ホモ接合体 4 例は両親の発症がはっきりせず、SCA6 の CAG リピート数は安定して世代間で伝達されることが知られており、ホモ接合体になることで発症していると考えた。しかし、多数例のヘテロ接合体における発症年齢と CAG リピート数の間の相関関係の分布の 95% 信頼区間に含まれ、統計学的には遺伝子量効果は確認できなかった。ただ、同じ伸長 CAG リピート数の群において発症年齢に大きなばらつきがあり、例数の多い 21 および 22CAG リピート数のそれぞれの群の中では、ホモ接合体の発症年齢が早い傾向がみられた。また、22CAG リピート数のヘテロ接合体の群では、発症年齢と対側アレルの CAG リピート数との間に有意な弱い負の相関を認め、20/22CAG リピートを有するホモ接合体はその分布に従った。多様な修飾因子が発症年齢に影響し、遺伝子量効果は弱いと考えられた。神経症状の進行は、ホモ接合体 4 例中 2 例で車いす使用になるまでの年数が 9-10 年であり、これはヘテロ接合体の先行研究の報告より早く、ホモ接合体では進行が早い可能性が考えられた。SCA6 ホモ接合体の剖検例を Ca<sub>v</sub>2.1 凝集体形成含め神経病理学的解析を行った。ホモ接合体では、小脳以外に胸髄クラーク柱や淡蒼球内節において神経細胞脱落が見られた。また、ヘテロ接合体同様小脳プルキンエ細胞に凝集体を形成するが、小脳プルキンエ細胞以外にも弱い染色性の凝集体形成がみられた。今後より多数例で発症年齢に対する対側アレルの CAG リピート数の影響、症状の進行や病理学的変化に対する遺伝子量効果について検討する必要がある。

## 齋藤 龍佑 博士 (医学) Ryusuke Saito

学位記番号 / 甲第 2359 号 学位授与 / 平成 2016 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 / Strenuous running exacerbates knee cartilage erosion induced by low amount of mono-iodoacetate in rats  
(ラット MIA モデルに強制走行を付加することで OA 進行は加速する)  
BMC Musculoskeletal Disorders 第 18 巻 第 36 号 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 大川 淳 副査: 上阪 等 副査: 浅原 弘嗣

### (論文要旨)

変形性膝関節症 (OA) 動物モデルとして半月板逸脱、前十字靭帯切離など手術モデルが広く用いられているが、これらは外傷後の二次性 OA を模倣し一次性 OA とは異なる。ラット強制走行モデルはメカニカルストレスによる OA モデルだが、走行中の観察を要し脱落例も多く時間と労力を要する。Mono-iodoacetate (MIA) によるラット関節炎モデルは、関節炎重症度が用量依存性であり、軽微な炎症を生じさせることが可能である。OA の発症・進行にはメカニカルストレスと炎症の両方が関与することが示されているが、炎症期における強制走行はラット膝関節に対し有害か有益か統一した見解は得られていない。本研究はラット OA モデルとして手術操作を要さず、強制走行のみで安全に軟骨変性を生じる新しい OA モデルを作製する目的で行った。強制走行のみで OA を発症させる際の脱落率を明らかにし、MIA 少量関節内投与による炎症とメカニカルストレスを組み合わせることで相加的に軟骨変性が進行することを示した。

## 沼沢 祥行 博士 (医学) Yoshiyuki Numasawa

学位記番号 / 甲第 2360 号 学位授与 / 平成 2016 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 (脳神経病態学) 専攻

学位論文 / Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction  
(うつは脳幹梗塞患者における縫線核病変と関連している可能性がある)  
Journal of Affective Disorders 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 西川 徹 副査: 立石 宇貴秀 副査: 田中 光一

### (論文要旨)

うつは脳卒中後に良く見られる症候であるが、その神経基盤は明らかでない。一方、上行性セロトニン (5-HT) 作動性神経系は、中脳の背側縫線核 (DRN) と橋上部の正中縫線核 (MRN) に由来する。我々は中脳もしくは橋にのみ病巣を持つ初発脳幹梗塞患者を 19 例集積し、うつを Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) で評価した。また、拡散テンソル画像 (DTI) とプロトン密度強調画像 (PDWI) を用いて DRN, MRN を同定し、梗塞巣により DRN, MRN の障害がある群 (6 例) とない群 (13 例) に分けた。DSM-5 に基づいたうつの頻度と MADRS スコアを 2 群で比較し、脳幹梗塞後のうつの頻度は縫線核の障害がある群で有意に高く (83% vs. 15%;  $P=0.01$ )、MADRS スコアも有意に高かった (mean  $\pm$  1 SD, 17.5  $\pm$  7.9 vs. 7.0  $\pm$  4.4;  $P=0.002$ )。本研究により、脳幹梗塞後のうつは縫線核の障害と関連することが示唆され、5-HT 作動性神経の機能障害が原因と考えられた。

## 日熊 麻耶 博士 (医学) Maya Higuma

学位記番号 / 甲第 2361 号 学位授与 / 平成 2016 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 / Whole-Day Gait Monitoring in Patients with Alzheimer's Disease : A Relationship between Attention and Gait Cycle (アルツハイマー病患者における 1 日歩行解析 : 注意力と歩行周期の関連について) Journal of Alzheimer's Disease 平成 29 年発表予定

論文審査委員 / 主査 : 下門 顕太郎 副査 : 西川 徹 副査 : 杉原 泉

### (論文要旨)

アルツハイマー病患者の歩行異常に関しては、特定の認知機能との関連に関する研究は多数行われているが、日常生活における歩行解析を解析した報告は少ない。今回我々は携帯歩行計を用いて、24 名のアルツハイマー病患者 (AD 群) と 9 名のコントロール (HC 群) の 24 時間の歩行を記録し、1 日の平均歩行周期および歩行加速度 (床反力) と認知機能検査結果との関連性を解析した。平均歩行周期、歩行加速度とも AD 群と HC 群の間で有意差を認めなかったが、AD 患者の認知機能と歩行の関連においては、注意集中度と歩行周期に相関を認めた。注意集中度の高低で AD 患者を 2 群に分けると、健常者程度に保たれている AD 患者群は健常者よりもゆっくりな歩行周期を示すが、注意集中度が低下した AD 患者群では健常者と同じ歩行周期であった。これは過去の検査室内での歩行解析から予測される結果とは異なっており、注意集中度が低下した患者は、日常環境では周囲の環境や自身の歩行の不安定性に注意が向けられていない可能性が考えられる。

## 野本 英嗣 博士 (医学) Hidetsugu Nomoto

学位記番号 / 甲第 2362 号 学位授与 / 平成 2017 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Mechanisms of Diuresis for Acute Decompensated Heart Failure by Tolvaptan : Assessment by Bioelectrical Impedance Analysis (生体電気インピーダンスを用いて評価した急性非代償性心不全に対するトルバプタンの作用機序に関する臨床研究) International Heart Journal 平成 29 年発表予定

論文審査委員 / 主査 : 古川 哲史 副査 : 荒井 裕国 副査 : 蘇原 映誠

### (論文要旨)

パソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、急性非代償性心不全 (acute decompensated heart failure ; ADHF) 患者の治療において腎血流を低下させず、腎機能の増悪 (worsening renal function ; WRF) を引き起こさない。生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis ; BIA) は細胞外液 (extracellular water ; ECW) と細胞内液 (intracellular water ; ICW) の比を測定することにより血管内容量を評価できる。BIA によってトルバプタンの利尿作用機序を評価した報告はなく、今回我々は検討した。

2013 年 4 月から 2016 年 5 月の間に ADHF で当院に入院した患者のうち、治療前後に BIA を測定された 29 名を対象とした。15 名は既存の利尿薬による治療に加えてトルバプタンによる治療を行われ (トルバプタン群)、14 名は既存の利尿薬のみで治療された (対照群)。対照群では血清クレアチニン値 (Cre) は有意に上昇し、ECW/ICW は有意に低下した。さらに、治療前後の Cre と ECW/ICW の差は負の相関を認めた。

今回の検討により、WRF は血管内容量の低下によって引き起こされ、トルバプタンは血管内容量を保ちつつ余剰な体液を減少させることが示唆された。

## 近江 哲生 博士 (医学) Tetsuo Oumi

学位記番号 / 甲第 2363 号 学位授与 / 平成 2017 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 / Malondialdehyde-Modified Low Density Lipoprotein as Oxidative-Stress Marker in Vasospastic Angina Patients : Based on Guideline of Japanese Circulation Society (日本循環器学会ガイドラインに基づいた冠攣縮性狭心症における酸化ストレスマーカーとしての MDA-LDL の意義) International Heart Journal 平成 29 年発表予定

論文審査委員 / 主査 : 木村 彰方 副査 : 荒井 裕国 副査 : 下門 顕太郎

### (論文要旨)

背景 : 冠攣縮性狭心症 (VSA) は内皮細胞機能障害および血管平滑筋細胞の過収縮に起因する。酸化ストレスが内皮細胞機能障害を惹起するものの、冠攣縮性狭心症と酸化ストレスマーカーとしての Malondialdehyde-Modified Low Density Lipoprotein (MDA-LDL) との関連は未だ不明瞭である。目的 : 今回我々は血清 MDA-LDL を冠攣縮性狭心症が疑われた患者において評価した。安静時胸痛主訴に搬送された 84 名を解析の対象とした。各々を日本循環器学会ガイドラインに基づいて VSA 確定群、VSA 疑い群、VSA 否定群の 3 群に分けた。さらに VSA 確定群と VSA 疑い群を「臨床的 VSA」とした。

結果 : VSA 確定群は 40 例、VSA 疑い群は 35 例、VSA 否定群は 9 例となり、臨床的 VSA は 75 例であった。臨床的 VSA 群では血清 MDA-LDL 値が VSA 否定群に比して有意に高値であった。また血清 MD-LDL 値は T-chol, LDL-C, TG そして FBS と正の相関が見られた。多変量解析では血清 MDA-LDL 値は臨床的 VSA の診断におけるもっとも優れた予測因子であった。冠攣縮性狭心症の確定診断で行われるアセチルコリン負荷試験では MDA-LDL 値が低い群と比して有意に高値であった群で ECG 変化の陽性率が高値であった。

結論：血清 MDA-LDL 値は VSA 診断における有力なバイオマーカーとなりうる。

## 結城 新 博士 (医学) Arata Yuuki

学位記番号 / 甲第 2364 号 学位授与 / 平成 2017 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 生体支持組織学系 (運動器外科学) 専攻

学位論文 / Associated lateral/medial knee instability and its relevant factors in anterior cruciate ligament-injured knees (前十字靭帯損傷膝における膝内外反不安定性およびそれに関連する因子の検討)  
Journal of Orthopaedic Science 第 22 巻第 2 号 300-305 頁 平成 29 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 大川 淳 副査: 秋田 恵一 副査: 神野 哲也

### (論文要旨)

膝前十字靭帯 (anterior cruciate ligament: ACL) 再建術は整形外科手術の中で最も一般的に行われている手術の一つである。ACL 再建術は良好な短期成績が報告されている一方、長期的な臨床成績は約 11-30% で比較的良くないという結果が報告されており、いまだ改善の余地が多い。

ACL 再建術の術後成績には様々な因子が関与しているといえる。近年 ACL 再建術の術後膝安定性に影響を与える因子として、secondary restraint の重要性が注目されている。ACL 損傷に伴う膝内側部損傷に関しては多くの研究がある一方で、膝外側部損傷に関する報告はほとんどみうけられない。ACL 再建術に加えて膝外側の関節外再建術を行うと回旋不安定性が改善するという先行研究や、前外側靭帯 (anterior lateral ligament: ALL) の回旋不安定性に対する重要性が報告されているが、それらの研究でも内反不安定性に関する検討は行われていない。内反不安定性の first restraint は外側側副靭帯 (lateral collateral ligament: LCL) であるが、LCL と ALL は近接しており、膝外側部損傷は内反不安定性と回旋不安定性の両方に影響を与える可能性があると考えられる。

本研究の目的は、ACL 損傷膝における前後/回旋不安定性と内外反不安定性との関連を検討すること、および ACL 損傷膝における内外反不安定性に関連する因子を解明することである。

## 前屋舗 千明 博士 (医学) Chiaki Maeyashiki

学位記番号 / 甲第 2365 号 学位授与 / 平成 2017 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 (消化器病態学) 専攻

学位論文 / HADHA, the alpha subunit of the mitochondrial trifunctional protein, is involved in long-chain fatty acid-induced autophagy in intestinal epithelial cells (ミトコンドリア三頭蛋白のアルファサブユニットである HADHA は腸上皮細胞における長鎖脂肪酸誘導性オートファジーに関わっている)  
Biochemical and Biophysical Research Communications 第 484 巻第 3 号 636-641 頁 平成 29 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 清水 重臣 副査: 稲澤 譲治 副査: 吉本 貴宣

### (論文要旨)

オートファジーはリソソームを分解の場とする細胞内の主要分解システムである。近年 GWAS (ゲノムワイド関連解析) による研究で炎症性腸疾患 (IBD) の疾患感受性遺伝子にオートファジー関連遺伝子が含まれていることが明らかになったが、オートファジーの制御因子が治療標的となり得るのかは未だ不明である。我々はオートファジーに関わる新規分子を同定するため、オートファジーモニターマウスとして広く使われている GFP-LC3 トランスジェニックマウス (以下 GFP-LC3 マウス) を用いた。GFP-LC3 マウスの小腸ではパネート細胞に LC3 が多く発現していることを確認し、GFP-LC3 マウスの腸上皮を用いた質量分析により HADHA (ミトコンドリア三頭蛋白 (MTP) の  $\alpha$  サブユニット) を LC3 結合タンパクとして同定した。HADHA は長鎖脂肪酸のミトコンドリア  $\beta$  酸化を触媒することから、我々は長鎖脂肪酸が腸上皮においてオートファジーを誘導する可能性を検討した。その結果、代表的な長鎖脂肪酸であるパルミチン酸が腸上皮細胞株においてオートファジーを誘導することを見いだした。また、MTP をコードする HADHA がミトコンドリア分画だけでなく細胞質にも発現していることを見出した。細胞免疫染色で HADHA がミトコンドリア以外でパルミチン酸刺激誘導性に LC3 と結合している可能性が示唆され、HADHA がミトコンドリア以外で機能している可能性が見出された。さらに、パルミチン酸が腸上皮において細胞死を誘導し、オートファジー阻害剤により細胞死が増強することも明らかにした。このことから、パルミチン酸誘導性オートファジーが腸上皮のパルミチン酸誘導性細胞死を回避する方向で機能している可能性が示唆された。以上より、今回我々は、HADHA が腸上皮において長鎖脂肪酸誘導性オートファジーに関わっていることを見出し、炎症性腸疾患の病態解明や治療標的につながる新たな知見を見出した。

## 三上 さおり 博士 (医学) Saori Mikami

学位記番号 / 甲第 2366 号 学位授与 / 平成 2017 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 / Discrete roles of intracellular phospholipases A2 in human neutrophil cytotoxicity (ヒト好中球の細胞毒性における細胞内ホスホリパーゼ A2 の個々の役割について)  
Journal of Trauma and Acute Care Surgery 第 79 巻第 2 号 238-246 頁 平成 27 年 8 月発表

論文審査委員/主査: 森尾 友宏 副査: 横関 博雄 副査: 清水 重臣

### (論文要旨)

ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> は細胞膜リン脂質の sn-2 を加水分解して脂肪酸とリゾリン脂質を遊離する酵素で、30 種類以上が存在する。構造学および触媒的な特徴から、cytosolic PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>)、secretory PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>)、Ca<sub>2+</sub>-independent PLA<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>)、platelet-activating factor acetylhydrolase、lysosomal PLA<sub>2</sub> の 5 つの主要な酵素に分類される。カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>

(iPLA<sub>2</sub>) は生体の様々な細胞に分布し、細胞膜のリモデリング、アラキドン酸やエイコサノイドの産生など多様な機能が考えられているが、急性炎症反応への役割は未だ明らかではない。iPLA<sub>2</sub> は好中球の細胞毒性への関与が報告されているが、どのアイソザイムが関与しているかは十分に検討されていない。好中球の細胞毒性は、cPLA<sub>2</sub> の活性化によって細胞膜リン脂質から遊離したアラキドン酸が主要な役割を果たしていると考えられているが、我々は、iPLA<sub>2</sub> はヒト好中球の細胞毒性の発現に対する主要な酵素であると仮定した。本研究の目的は、iPLA<sub>2</sub> の2種類のアイソザイムである iPLA<sub>2</sub> $\beta$  と iPLA<sub>2</sub> $\gamma$  の特異的阻害剤である S-BEL, R-BEL と、cPLA<sub>2</sub> 特異的阻害剤である pyrrophenone を用いて細胞内に局在する iPLA<sub>2</sub> と cPLA<sub>2</sub> の役割を明確にし、ヒト好中球の細胞毒性を誘導するアラキドン酸以外のシグナル伝達物質が存在する可能性を示すことである。

## 畑 伸秀 博士 (医学) Nobuhide Hata

学位記番号 / 甲第 2367 号 学位授与 / 平成 2017 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 (国際環境寄生虫病学) 専攻

学位論文 / Comparative analysis of knowledge on Schistosomiasis japonica in the local people in the former endemic area in Yamanashi Prefecture, Japan : comparisons among the background of age and occupation  
(人獣共通感染症としての日本住血吸虫病に関する疾病認知度の世代および職業専門性に基づく集団間の比較研究)  
Journal of Veterinary Medical Science 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 中村 桂子 副査: 藤原 武男 副査: 伏見 清秀

### 〈論文要旨〉

山梨県は 1996 年度に日本住血吸虫症の流行終息宣言を行い、2001 年度をもって流行監視事業も終了した。しかし、山梨県は過去 100 年以上前から官民挙げての流行対策事業を進め、他の地域に例を見ないような住民の本症への認知度と予防対策の知識が住民の間に蓄積していた。本研究では流行終息宣言から 20 年を経て、日本住血吸虫症の旧流行地である山梨県の住民を対象に日本住血吸虫症の認知度をアンケート調査し、これを中学生および成人集団について過去の状況と比較解析し、流行地自治体主体で進められてきた日本住血吸虫症対策の知識と経験がどのように継承されているかを調査した。その結果、中学生集団では日本住血吸虫に関する認知度はほぼゼロに近くなっていたが、成人集団のうち、実際に本症流行を経験した高齢層では過去と比べてほぼ同等の認知度が維持されていた。しかし、若年齢層では義務教育期間に予防対策の授業を受けていたにもかかわらず、認知度は著しく低下していた。一方、獣医師集団を対象とした調査では、本症に関する認知度について一般成人集団と比べて有意に高い認知度であったが、実体験をもつ高齢層に比べて若年齢層獣医師では認知度に質的な差異が認められた。日本住血吸虫症対策で推進された感染予防の知識と行動は、今後起こりうる新たな感染症流行にも応用可能なことであり、そのための知識を獲得している獣医師集団には、感染症流行に一定の貢献が期待されることが確認できた。

## 佐藤 弘典 博士 (医学) Hironori Sato

学位記番号 / 甲第 2368 号 学位授与 / 平成 2017 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 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Electrocardiogram Characteristics that Distinguish Perimitral Reentry from Other Atrial Tachycardias after Atrial Fibrillation Ablation  
(心房細動アブレーション後に出現した心房頻拍のうち、僧帽弁輪旋回型マクロリエントリー性心房頻拍を識別する体表 12 誘導心電図の特徴)  
Journal of Heart and Cardiology 第 3 巻第 1 号頁 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員 / 主査: 古川 哲史 副査: 木村 彰方 副査: 吉田 雅幸

### 〈論文要旨〉

心房細動に対するカテーテルアブレーション後に新たに出現した心房頻拍のうち、僧帽弁輪旋回型マクロリエントリー性心房頻拍は出現頻度が高いメカニズムであるが、体表 12 誘導心電図を用いて鑑別・診断する方法はまだ確立していない。今回、心房細動アブレーション後に出現した計 30 個の心房頻拍 (僧帽弁輪旋回型マクロリエントリー性心房頻拍は 15 個、その他のメカニズムによる心房頻拍は 15 個) の 12 誘導心電図の P 波の極性を調べ、僧帽弁輪旋回型心房頻拍とその他の心房頻拍とを比較したところ、胸部誘導において① V1 誘導の P 波が陽性、② V2-V6 誘導のどれかで平坦 P 波が出現する、③ V2-V6 誘導では陰性や二相性の P 波が出現しない、の 3 点が僧帽弁輪旋回型心房頻拍に特徴的であった。この 3 つの特徴を持つことが僧帽弁輪旋回型心房頻拍であると診断するアルゴリズムを作成し、別の 31 個の心房頻拍を用いて作成したアルゴリズムの有用性を確認したところ、81% (25 個) の心房頻拍において僧帽弁輪旋回型心房頻拍であるか否かの鑑別を正しく行うことができた。この結果より、心房細動アブレーション後心房頻拍において 12 誘導心電図における胸部誘導の P 波の極性を用いて、僧帽弁輪旋回型心房頻拍を診断しうると考えられる。

## 木幡 一博 博士 (医学) Kazuhiro Kohata

学位記番号 / 甲第 2369 号 学位授与 / 平成 2017 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 (無機材料学) 専攻

学位論文 / Influences of osteoarthritis and osteoporosis on the electrical properties of human bones as in vivo electrets produced due to Wolff's law  
(Wolff の法則により生ずる生体電池としての人骨電気学的特性に変形性関節症と骨粗鬆症がおよぼす影響)  
Bio-Medical Materials and Engineering 平成 29 年発表予定

論文審査委員 / 主査: 大川 淳 副査: 関矢 一郎 副査: 神野 哲也

### (論文要旨)

力学的ストレスが骨に加わると電位が誘発される。圧迫力が加わる骨領域は陰極となり、牽引力の加わる領域は陽極となる。この現象はコラーゲンによって生じる圧電特性であり、骨を形成するコラーゲン線維が変位することにより電位が生じると考えられている。これは人の骨内にも分極領域が存在することを示唆し、無機物の結晶がコラーゲンとともに骨の圧電特性に影響をおよぼすと考えられる。共著者の山下らは、疑似体液中に置かれた分極処理水酸アパタイトの陰極上で骨類似結晶体が加速度的に成長することを初めて報告した。また、水酸アパタイトセラミックの電気分極処理により、陽子が移動して表面電位を生じることを報告した。さらに、電気分極した水酸アパタイトの生体移植実験により、陰極表面で骨形成が促進されることを確認している。電気分極した連通孔を持つ水酸アパタイトセラミックの生体移植では、水酸アパタイトと蓄積電荷の協調的相互作用によりセラミックス中央部の骨孔内にまで骨が形成されていた。これらの実験結果から、人骨を分極処理できれば人骨の 3 次元構造と組成を持つ理想的な自家骨の代替物として同種骨の移植が期待できる。セラミックスの電気分極処理はこれまで高温で行われていたが、我々は生体骨を室温環境で分極する技術を開発し、有機物と無機物の構成物質が協調的に働き人骨の電気的特性を形成すること報告した。

高齢化が進み、変形性関節症と骨粗鬆症が社会的問題となっている。変形性関節症では軟骨-軟骨下骨に変性を生じ、レントゲン上で関節裂隙の狭小化と骨硬化、骨棘と骨嚢胞の形成が見られ、長期間にわたる過荷重の結果である。したがって、骨密度は増加するが、骨のミネラル成分は減少して類骨を多く含み、軟骨下骨の微小構造が変化する。骨粗鬆症は全身の骨代謝が更新し、骨芽細胞による骨形成が追いつかず、ミネラル成分が減少し骨塩密度 (bone mineral density: BMD) が低下して、骨の微小構造が変化する。進行期変形性股関節症で股関節痛が強く、日常生活の活動度が妨げられる場合には、人工股関節全置換術が行われる。一方、骨粗鬆症に伴う代表的脆弱性骨折の一つである大腿骨頸部骨折には人工骨頭置換術が施行される。いずれの手術でも大腿骨頭は術後廃棄される。今回の研究では、これらの術後骨試料を用いて、分極前後における人骨の電気的特性の変化を比較し、骨構成成分であるコラーゲン等の有機物と水酸アパタイトや炭酸アパタイト等の無機物が骨の電気特性に及ぼす役割を検討した。

## 宗次 太吉 博士 (医学) Takichi Munetsugu

学位記番号 / 甲第 2370 号 学位授与 / 平成 2017 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 (皮膚科学) 専攻

学位論文 / Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores  
(特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の QOL と重症度の相関に関する検討)  
Journal of Dermatology 平成 29 年発表

論文審査委員 / 主査: 西川 徹 副査: 三宅 智 副査: 西村 栄美

### (論文要旨)

特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために、うつ熱や熱中症を生じる疾患である。またコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活に与える影響が大きい。その実態は十分把握されていない。そこで今回我々は登録された 3 施設において入院検査によって AIGA と診断した患者 44 名に対し、重症度評価と患者自己記入方式による DLQI 調査を実施した。AIGA の重症度と DLQI の相関関係、DLQI の下位尺度別の障害度を評価した。

調査の結果、重症度が高いほど DLQI は強く障害されており、DLQI の下位尺度では、特にレジャー (社会活動、スポーツ) の障害が強かった。他の皮膚疾患との比較では、AIGA 患者の QOL はアトピー性皮膚炎患者と同等かそれ以上に障害されている可能性が考えられた。AIGA の重症度が高いほど DLQI は強く障害され、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが明らかとなった。

## 鄭 鐘浩 (日山 鐘浩) 博士 (医学) Jongho Chung

学位記番号 / 甲第 2371 号 学位授与 / 平成 29 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 / Meniscal Regeneration After Resection of the Anterior Half of the Medial Meniscus in Mice  
(マウス内側半月板 1/2 前方切除モデルにおける半月板再生過程の評価)  
Journal of Orthopaedic Research 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員 / 主査: 大川 淳 副査: 秋田 恵一 副査: 浅原 弘嗣

### (論文要旨)

膝半月板の変性や切除により、膝関節軟骨の変性が生じることは多数の動物実験で報告されている。膝関節ホメオスタシスの維持や、変形性関節症予防の観点からも、半月板の機能は非常に重要であるが、半月板損傷や切除後の再生過程に関する詳細な報告はこれまでにほとんど報告がない。我々はマウスの膝関節内側半月板切除後の再生過程を調査したのでこれを報告する。対象は C57Bl/6J マ

ウスで、左膝内側半月版前方1/2切除を施行し、術後3日目、2週後、4週後、6週後に再生半月板および膝関節軟骨の肉眼的、組織学的評価を行った。切除後3日にて、切除後周辺組織の滑膜にマクロファージの浸潤を認め、切除後2週にて同領域に非常に旺盛な線維芽細胞の増殖、滑膜増生を認め、4週にて線維芽細胞は軟骨基質産生能を有する細胞へと分化した。切除後6週にて正常半月板とほぼ同等の組織へと再生が見られた。切除した半月板に接する脛骨関節面軟骨は術後2週から4週にかけて著しい変性を認めたが、4週から6週にかけては軽度の変性しか進まなかった。このことは、半月板再生と軟骨ホメオスタシスに関連性がある事を示唆している。

---

## 前田 裕子 博士 (医学) Yuko Maeda

---

学位記番号 / 甲第 2372 号 学位授与 / 平成 29 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 (分子疫学) 専攻

学位論文 / Association of non-synonymous variants in WIPF3 and LIPA genes with abdominal aortic aneurysm : an autopsy study  
(腹部大動脈瘤は WIPF3 及び LIPA 遺伝子の非同義置換変異と関連する : 高齢者連続剖検例を用いた研究)  
Journal of Geriatric Cardiology 第 13 巻 960-967 頁 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員/主査: 北川 昌伸 副査: 田中 敏博 副査: 吉田 雅幸

---

### (論文要旨)

腹部大動脈瘤は、加齢、性別、高血圧や喫煙等の非遺伝的要因の他に遺伝的要因の強い関与が報告されている多因子疾患である。これまでも一塩基変異 (single nucleotide variant : SNV) を用いた遺伝子関連研究が実施され、腹部大動脈瘤と有意な関連を示す SNV が報告されている。その多くは細胞外マトリックスや心血管系に関連する候補遺伝子から同定されてきたものがあるが、これらが腹部大動脈瘤の発生や進行にどのように寄与しているかについては未解明な点も多い。本研究では、高齢者連続剖検例を対象とし、エクソームの SNV を網羅的に解析にすることにより、腹部大動脈瘤に関連する遺伝子の同定を試みた。その結果、新たな関連候補遺伝子として WIPF3 及び LIPA を同定した。これらの遺伝子からコードされるタンパクでは、いずれも共通して泡沫化マクロファージと関係していることが報告されている。腹部大動脈瘤の発生には中膜変性硬化による病理学的変化の関与が考えられているが、本研究結果から、マクロファージの変化による腹部大動脈瘤への寄与の可能性が示唆された。今後、これらの SNV と泡沫化マクロファージの関連をさらに検討していくことで、腹部大動脈瘤の発生機序について新たな知見を得ることが期待される。

---

## 坂東 倫行 博士 (医学) Tomoyuki Bando

---

学位記番号 / 甲第 2373 号 学位授与 / 平成 29 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 (免疫アレルギー学) 専攻

学位論文 / Differential usage of COX-1 and COX-2 in prostaglandin production by mast cells and basophils  
(好塩基球は肥満細胞とは異なる COX アイソフォームを使用してプロスタグランジン産生を制御する)  
Biochemistry and Biophysics Reports 第 10 巻 82-87 頁 平成 29 年 3 月発表

論文審査委員/主査: 横関 博雄 副査: 神奈木 真理 副査: 樗木 俊聡

---

### (論文要旨)

好塩基球は肥満細胞と類似したいくつかの特徴を有しており、肥満細胞様の細胞と考えられてきた。しかし、近年、生体防御やアレルギー反応において好塩基球が独自の生理機能を有することが分かっている。一方、脂質メディエーターを含め、好塩基球のエフェクター分子については不明な点が多い。我々は、LC-MS/MS を用いた分離定量系により、IgE 抗原架橋刺激をした際の好塩基球と肥満細胞が産生する複数の脂質メディエーターを即時相 (刺激後 0.5 時間)、遅延相 (刺激後 6 時間) に分けて定量した。ロイコトリエン B4 (LTB4) や 5-HETE 等の 5-lipoxygenase (5-LOX) 代謝物については、好塩基球、肥満細胞共に即時相で多く遊離した。肥満細胞は好塩基球と比較して多量の LTB4、5-HETE を産生したが、これは 5-LOX 遺伝子の発現量の差に起因するものと考えられた。一方、Cyclooxygenase (COX) 代謝物については、肥満細胞では即時相、好塩基球では遅延相で産生量のピークが認められた。この産生タイミングの違いについて、遺伝子発現変動及び COX-1、COX-2 それぞれの選択的阻害剤を用いた検討により明らかにした。即ち、肥満細胞では、刺激前より COX-1 が優位に発現しており、刺激後即座に COX-1 を介して代謝物を産生している。一方、好塩基球では、刺激に応じて COX-2 の発現が誘導され、その後に COX-2 を介して代謝物を産生していた。

このことからプロスタグランジン等の COX 代謝物の産生は、好塩基球と肥満細胞において異なるメカニズムで制御されていることが明らかとなった。

---

## 村上 悠二 博士 (医学) Yuji Murakami

---

学位記番号 / 甲第 2374 号 学位授与 / 平成 29 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 (免疫治療学) 専攻

学位論文 / A novel mother-to-child human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) transmission model for investigating the role of maternal anti-HTLV-1 antibodies using orally infected mother rats  
(HTLV- 経口感染母ラットを用いた新規母子感染モデルの作製と母子感染における移行抗体の役割に関する検討)  
Journal of General Virology 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員/主査: 宮坂 尚幸 副査: 山岡 昇司 副査: 安達 貴弘

---

### (論文要旨)

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) を引き起こす。主な感染経路は母乳を介した母子感染であり、ATL 発症危険因子の 1 つとして考えられている。母子感染率には、感染母体の持続感染量 (PVL) や抗 HTLV-1 抗

体価、授乳期間が関連していることが示唆されているが、母子感染のメカニズムに関して未だ不明な点が多い。本研究では、抗 HTLV-1 抗体応答が誘導されない経口感染ラットを用いて、母子感染率が高く、抗 HTLV-1 移行抗体のない母子感染モデルを確立した。さらに、抗 HTLV-1 Env gp46 中和モノクローナル抗体 (LAT-27) を非感染ラット及び感染母ラットへ受動免疫した結果、LAT-27 抗体は新規腹腔感染を抑制したが、新規経口感染や母子感染を抑制できないことがわかった。これらの知見は、この母子感染モデルが母子感染メカニズムだけではなく、抗 HTLV-1 抗体の母子感染における役割を解明できる有用なモデルになりうることを示唆している。また、ヒトでの HTLV-1 母子感染を阻止する新たな予防法の確立をする上で、抗 HTLV-1 移行抗体の母子感染における役割に関する情報を提供できると考えられる。

## 宮地 康高 博士 (医学) Yasutaka Miyachi

学位記番号 / 甲第 2375 号 学位授与 / 平成 29 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 (分子内分泌代謝学) 専攻

学位論文 / Roles for Cell-Cell Adhesion and Contact in Obesity-Induced Hepatic Myeloid Cell Accumulation and Glucose Intolerance  
(肥満に伴う肝臓への骨髄系細胞の集積と耐糖能異常における細胞間接着と細胞間接触の役割)  
Cell Reports 第 18 巻第 11 号 2766-2779 頁 平成 29 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査: 仁科 博史 副査: 渡邊 守 副査: 藍 真澄

### (論文要旨)

肥満に伴い肝臓には白血球が浸潤し糖代謝異常を引き起こす。白血球が肝実質へ浸潤する際には肝類洞内皮細胞 (LSEC: liver sinusoidal endothelial cell) のバリアを通過する必要がある。今回、肥満マウス由来の LSEC において細胞接着因子 VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) とそのリガンド VLA-4 (very late antigen-4) を介した単球細胞株との細胞接着が亢進していることを示した。食餌誘導性肥満マウスに抗 VLA-4 中和抗体を 6 週間反復投与すると、フローサイトメトリー解析により肝臓への好中球・単球浸潤が減少し、糖新生促進酵素 G6Pase (glucose 6-phosphatase) の遺伝子発現の低下および耐糖能異常の改善が認められた。抗 VLA-4 中和抗体を投与したマウス由来の肝細胞のマイクロアレイ解析により、細胞接触シグナルである Notch シグナルの活性化が示唆された。肝内白血球と初代培養肝細胞の接触共培養により、Notch シグナル依存的に G6Pase の遺伝子発現が上昇した。以上から、白血球と LSEC の細胞接着、浸潤白血球と肝細胞の細胞接触は肥満に伴う糖代謝異常を惹起することが示唆された。

## 上田 浩樹 博士 (医学) Hiroki Ueda

学位記番号 / 甲第 2376 号 学位授与 / 平成 29 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 / Refractory Long-Term Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Study  
(膵頭十二指腸切除術後の長期間にわたる難治性胆管炎についての検討: 後方視的研究)  
World Journal of Surgery 平成 29 年 2 月発表

論文審査委員 / 主査: 植竹 宏之 副査: 北川 昌伸 副査: 荒木 昭博

### (論文要旨)

背景: 術後胆管炎は膵頭十二指腸切除術 (Pancreaticoduodenectomy; PD) 後の重要な晩期合併症の一つであり、とりわけ反復する胆管炎は患者の QOL に大きく影響するが、これまで報告が少ない。本研究の目的は PD 後胆管炎の臨床的特徴を明らかにすることである。

方法: 2007 年 1 月から 2013 年 12 月まで当科で PD を施行した連続する 155 例の患者の中、術後 1 年以上経過観察出来た 113 例を後方視的に検討した。再発による胆管炎は除外した。胆管炎の診断は改訂された東京ガイドライン 2013 の急性胆管炎の診断基準に従い、3 回以上繰り返す胆管炎を難治性胆管炎と定義した。

結果: 難治性胆管炎は 21 人 (18.6%) に発症した。うち 17 人が初回の胆管炎を術後 1 年以内に発症していた。10 人の患者が胆道狭窄を伴っていた。これらの患者は狭窄に対して平均 2 回のインターベンションまたは内視鏡的拡張術を要したが寛解した。一方胆道狭窄を伴わない患者は多くは抗生剤を中心とする保存的治療で軽快したが、寛解に至らず治療後も繰り返した。胆道狭窄を伴う群で胆管炎による緊急入院は多かった ( $p=0.004$ ) が、胆管炎の発症する間隔は狭窄を伴わない群で短かった (平均 5.3 カ月 vs 8.3 カ月)。難治性胆管炎の 2 年累積発症率は 18.9% であった。多変量解析の結果、難治性胆管炎のリスク因子は良性疾患 (OR 比 18.52;  $p=0.001$ )、長時間手術 (同 18.73;  $p=0.002$ )、術後 CRP 高値 (同 6.55;  $p=0.014$ )、術後外来 ALP 高値 (同 6.03;  $p=0.018$ )、術後胆道気腫 (同 28.81;  $p=0.009$ ) であった。

結語: PD 後胆管炎は通常 1 年以内に発症する。約半数の患者に胆道狭窄を認め、これらの患者には積極的な拡張術が有用である。



## お茶の水医学会にご寄附をいただいた法人、団体

◎一般社団法人 東京医科歯科大学医科同窓会

◎公益財団法人 薬力学研究会

## お詫びと訂正

本誌 65 巻 2 号 (2017) の総説「糖尿病と膵癌」(著者: 江川直人先生) におきまして誤りがありました。お詫び申し上げますとともに訂正いたします。

編集委員会

	誤	正
頁・行		
174 頁左 ↑ 2	培養 <u>上清</u> み	培養 <u>上清</u>
176 頁右 ↓ 9	スーパーオキシドジ <u>ム</u> スターゼ	スーパーオキシドジ <u>ス</u> ムスターゼ
180 頁 図 3 説明 d	病理組織 <u>後</u>	病理組織 <u>像</u>
182 頁 文献 44)	<u>His</u> A	<u>Hsi</u> A
49)	Met <u>f</u> romin	Met <u>f</u> ormin

## 編集後記

新しい1年が始まりました。毎年この時期は、『お茶の水医学雑誌』を総合医学雑誌としてさらに前進させたいとの気持ちを新たにします。季節は移り日常業務をこなしながらも、その思いが揺らぐことのないよう、気持ちを緩めず、今年も本誌を発行してゆく所存です。

本号も今までの新生『お茶の水医学雑誌』同様、発行以来財政面でのサポートをいただいている一般財団法人和同会、雑誌発行を財政的にも実務作業的にも支えてくださっている一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会、各方面からのご助成の窓口となり、法律的な手続きのサポートをしてくださっている学内の公益財団法人薬力学研究会ほかのご助成により刊行することができました。この場をお借りして編集委員一同心より御礼を申し上げます。

新しい号を発行した後は、多方面の読者の方々よりご意見、ご苦言をいただきますが、昨年7月の初夏号から採用した情報の伝達時間の短縮化については、好評価をいただいております。時間の歩調を速めた編集はこれからも雑誌制作のコアの一つとして継続してまいります。8月には、製薬医学を知っていただく良い内容とのことで、総説論文の一つの、「ある Pharmaceutical Physician の足取り」を日本製薬学会のウェブページでご紹介いただくことになりました。ご執筆の永田 傳先生（医 26 回生，塩野義製薬チーフメディカルオフィサー）、日本製薬学会評議員 今村恭子先生、橋渡しをくださった津谷喜一郎先生（医 27 回生，東京大学客員教授）には心より御礼を申し上げます。

新生『お茶の水医学雑誌』がはじめて世に出た2012年（平成24年）2月当時の学部1年生は、すでに卒業し、研修医としての経験を積みながら医療の現場で学んでいます。本誌も当時の新入生が毎日の勉学の積み重ねを通して成長していったように、この6年間、成長と進化を続けてきました。学外で活躍の卒業生から、医局や研修医の控室に本誌をおいておき、実際に手に取ってもらい情報の活用をしているとの話をしばしば伺います。また、自宅に届いた本誌を職場で一緒に仕事をする先生方とともに読んでいらっしゃるとも聞き及んでいます。このように広く総合医学情報雑誌として利用いただいていることは、編集委員冥利につきます。これも皆様からのご助言のお陰と、編集委員一同、感謝の念に堪えません。

本号は掲載されている総説論文が2編となっています。ご執筆の先生方はお忙しい日常の業務時間の合間を縫って執筆いただいておりますので、お引き受けいただいた後にさまざまな事情が発生することがあります。万全の態勢でご執筆いただくことが大切と考えておりますので、論文数の数合わせはせず、雑誌全体を考慮して発行してまいりたいと思っております。

一見すると相反するようですが、これからも、雑誌としての進化と媒体としての若さを保つための努力をさらに重ねてまいります所存です。

平成30年1月 お茶の水医学雑誌 編集委員長  
江石義信

## お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る。
  2. 日本語で書かれた学位申請論文、および総説、原著論文、症例（事例）報告、資料、教室研究業績等を受け付ける。
  3. 論文の採否は編集委員会が決定する。掲載は採択順とする。特別掲載については別途考慮する。
  4. 原稿は、A4の用紙を用い、ワードプロセッサを用いて作成する。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

明石 巧 秋田 恵一

植竹 宏之 沢辺 元司

古川 哲史 三宅 智

宮崎 泰成

**Editorial Committee**

Editor in chief

Yoshinobu Eishi

Editors

Takumi Akashi

Keiichi Akita

Hiroyuki Uetake

Motoji Sawabe

Tetsushi Furukawa

Satoshi Miyake

Yasunari Miyazaki

---

お茶の水医学雑誌 第66巻 第1号

---

発行 2018年1月20日

編集権  
発行 お茶の水医学会  
会長 江石 義信

〒113-8519

東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学

人体病理学分野研究室内

TEL:03-5803-5172

ochamed.aps@tmd.ac.jp

印刷 理想社

---