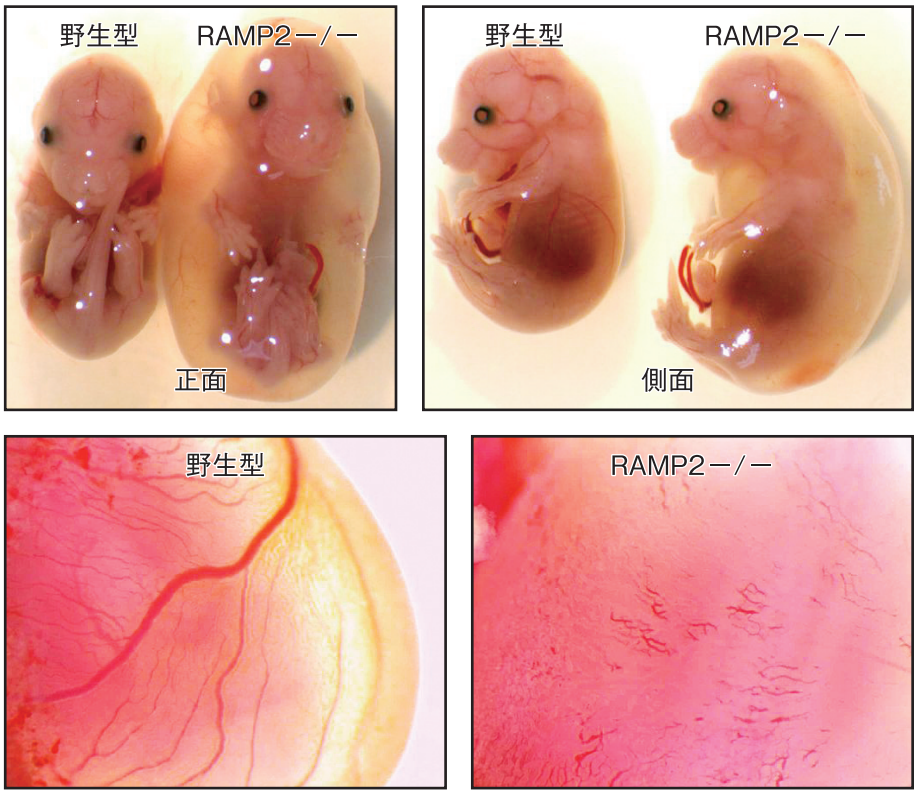
Vol.63

お茶の水醫學雜誌

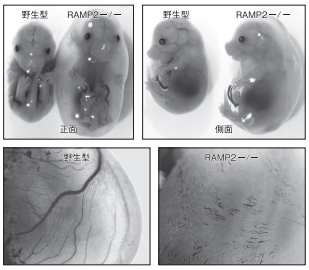
Ochanomizu igaku zasshi

第 63 巻　第 2 号　2015 年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

表紙の図



RAMP2 ホモノックアウトマウス（RAMP2ー/ー）と野生型マウス胎仔の比較

RAMP2ー/ーは胎生中期に致死であり，全身性の著明な浮腫（上段），卵膜上を走る卵黄動脈の発達障害（下段）を認め，電顕による観察では，卵黄動脈の血管内皮細胞の基底膜からの剝離や，大動脈血管壁の菲薄化と層状構造の異常を認めた．以上の所見から，RAMP2 は血管の発生や，血管構築維持に必須の因子であることが明らかとなった．

（「アドレノメデュリン–RAMP2 系の病態・生理学的意義」333頁，新藤優佳先生提供）

目　次

総 説

外科学第二講座から消化機能再建学分野を経て腫瘍外科学分野までの歩み …… 杉原　健一　221

ぶどう膜炎研究の軌跡 …… 望月　學　237

私立精神科病院における多職種チームアプローチの実際 …… 浅井　邦彦　249

日本を元気にするために――社会保障ニューディール政策 …… 櫻井　充　263

急性肺塞栓症の早期治療に向けて …… 丹羽　明博　279

原 著

感情知性理論を用いた看護基礎教育の展開による
援助関係形成力の獲得プロセス …… 岡村　典子　289

プレスリリース研究

肥大型心筋症の新規原因遺伝子の発見
―― CARP 遺伝子（*ANKRD1*）の変異は家族性心筋症の原因となる …… 木村　彰方　307

イブニングセミナー

わが国の肝移植の現状 …… 田邉　稔 他　321

第 23 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞受賞研究

アドレノメデュリン–RAMP2 系の病態生理学的意義 …… 新藤　優佳 他　331

第 28 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞，第 16 回田中道子臨床医学研究奨励賞，第 17 回福岡臨床研究奨励賞選考について …… 339

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.142～157 …… 345

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 …… 379

寄付一覧 …… 396

編集後記 …… 397

お茶の水醫學雑誌投稿規程 …… 398

Contents

Review article

Research and clinical activities of the department of surgical oncology, Tokyo Medical and Dental University ····· Kenichi Sugihara 221

Overview of our research in uveitis ····· Manabu Mochizuki 237

Fact of multidisciplinary team approach in private psychiatric hospital ····· Kunihiko Asai 249

New-deal programs for the social security and welfare system ····· Mitsuru Sakurai 263

The importance of early treatments for acute pulmonary embolism ····· Akihiro Niwa 279

Original article

The process of acquisition of the ability to form supportive relationships through the development of basic nursing education that utilizes Emotional Intelligence theory ····· Noriko Okamura 289

Press release research

Identification of a novel disease gene for hypertrophic cardiomyopathy ; *ANKRD1* mutations cause familial cardiomyopathy ····· Akinori Kimura 307

Evening seminar

Present state of liver transplantation in Japan ····· Minoru Tanabe, et al 321

Research Promotion Award 2009 From TMDU Medical Alumm Association

Pathophysiological roles of adrenomedullin–RAMP2 system ····· Yuka Ichikawa-Shindo, et al 331

Research Promotion Award 2014 From TMDU Medical Alumm Association, Michiko Tanaka Cancer Research Promotion Award 2014 From TMDU Medical Alumm Association, Fukuoka Clinical Research Promotion Award 2014 From TMDU Medical Alumm Association

····· 339

Brief autopsy reports

Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases : No.142～157 ····· 345

TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine ····· 379

List of donations to the journal ····· 396

外科学第二講座から消化機能再建学分野を経て腫瘍外科学分野までの歩み

杉原　健一　　光仁会 第一病院院長
東京医科歯科大学特任教授

要旨：1997 年 3 月に東京医科歯科大学医学部外科学第二講座教授として赴任し，2014 年 3 月に東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授として退官するまでの 17 年間の教室における研究・臨床における活動を概説する．大学における外科学教室の使命として，臨床に応用できる研究を行い，論理的思考・科学的思考に基づいた臨床が行える外科医の養成に尽力した．臨床に応用できる研究として，COX–2 阻害剤や脱メチル化剤の臨床応用に向けた基礎研究や，5–FU の効果・副作用予測因子，大腸癌・胃癌・乳癌を対象とした増殖・転移に関連する遺伝子の検索を行ってきた．医学部附属病院では大腸肛門外科，胃外科，乳腺外科を担当し，大腸癌，胃癌，乳癌の手術・化学療法を積極的に行い，各疾患とも手術件数は 2〜3 倍に増えた．これらの研究・臨床業績は多くの先生方，研究助手の方，秘書の方々のご協力でなされたものであり，ここに深謝する．

Key words：大腸癌，胃癌，乳癌，手術，化学療法，臨床試験，トランスレーショナルリサーチ

Ⅰ．はじめに

1928 年に東京高等歯科医学校として開設された本校は，1943 年に外科学講座が設置された．翌年に医学科が並置されて，それに伴い名称が東京医歯専門校に変更された．戦後になり，東京医科歯科大学（旧制）を経て，1949 年の学制改革により東京医科歯科大学（新制）が誕生した．外科学第二講座は 1954 年に開設され，初代教授として浜口栄祐先生が国立東京第一病院から赴任された．それまでの外科講座は外科学第一講座となり，二つの外科講座が外科に関する教育・研究・臨床を分担することになった．外科学第二講座の二代目教授は心臓外科の浅野献一先生が，三代目教授は血管外科の三島好雄先生が就任された．

筆者は四代目の外科学第二講座の教授として，国立がんセンター中央病院から 1997 年 3 月に異動した．赴任したときにはすでに大学院大学化の準備がすすめられていて，1949 年の学制改革以来約 50 年にわたり続いてきた新制大学としての制度が変更され，2000 年に大学院大学となったことから，“東京医科歯科大学医学部外科学第二講座”は“東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科器官システム制御学系消化代謝病学講座消化機能再建学分野”という，非常に長い，かつ内容がよく把握できない名称に変更になった．従来，二つの外科学講座は総合外科学講座として重複していくつもの診療科を担当しており，胃外科，大腸肛門外科，乳腺外科，肝胆膵外科，血管外科は両方の講座にあった．しかし，2001 年に大学病院において診療科再編が行われ，“血流・血管応用外科学分野（旧外科学第一講座，現食道・一般外科学分野）”は食道外科と血管外科，“消化機能再建学分野（旧外科学第二講座，現腫瘍外科学分野）は胃外科，大腸肛門外科，乳腺外科を，2000 年に新設された“分子外科治療学分野（現肝胆膵・総合外科学分野）”は肝胆膵外科を担当することになった．従来，大学での教育研究機関としての名称である“外科学第二講座”と附属病院での診療科の名称である“第二外科”が区別されることなく混同して用いられていたが，診療科再編により分野名と診療科名がきちんと分けて使われるようになった．2004 年に国立大学は独立行政法人となり，また初期研修の義務化が始まった．一方，この年に分野名の変更が許されたことから，“消化機能再建学分野”から研究や診療内容がわかりやすい“腫瘍外科学分野”に

連絡先：杉原　健一　k-sugi.srg2@tmd.ac.jp

表 1．Academic surgeon の養成

1）腫瘍外科医として臨床に応用できる研究の遂行	
臨床での問題点を抽出	再発・予後不良群の同定
⇩	
原因の解明	再発・予後不良因子の同定
⇩	
問題点の解決	同定された因子への対応
2）論理的思考・科学的思考をもった腫瘍外科医に	
欧米の臨床試験の結果を批判的に検討	
日本での臨床試験の推進	
理論的・合理的な治療方針の確立	

名称を改めた．このように大学および大学病院において，それまでにないような大変革が行われた時期に主宰者として教室の運営にあたったことは，大学での在籍期間が短く，それまでの古いしきたりを知らない筆者にとっては，むしろ幸いだったのではないかと思う．

この誌面を借りて，筆者が運営してきた 17 年間における当教室での研究成果と臨床における活動をご紹介したいと思う．

Ⅱ．目指すもの

大学における外科学教室として，とくに悪性腫瘍の診療に携わる外科医として，臨床に応用できる研究を行い，論理的思考・科学的思考に基づいた診療を行える academic surgeon を養成することを目指した（表 1）．

Ⅲ．研 究 業 績

腫瘍外科医が行う研究は，その成果が“臨床に役に立つ，つまり個々の患者の予後の改善や QOL の向上に利用できる，または，医療者の負担の軽減に資する”ことであり，いわゆる“translational research”であると思う．“がん”を治療の対象としている腫瘍外科学分野での研究の大きな柱として，①がんの増殖や転移・再発に関与する因子の同定，②抗がん剤の感受性・副作用予測因子の同定を設定した．①において，がんの増殖や転移に強くかかわっている因子を同定することにより，それらを抑制する新規抗がん剤の開発へつながる．①での再発ハイリスク群の同定により，補助化学療法の適否を判断でき，②での抗がん剤の感受性因子や副作用に関連する因子の同定は，適切な抗がん剤の選択，つまり個々の患者に応じた化学療法の選択が可能になり，個別化医療へとつながる（表 2）．

表 2．腫瘍外科学分野における研究の目的

ゴールは“研究成果の臨床応用”	
・増殖・転移に関与する因子の同定	⟶ 新規抗がん剤の開発
・再発予測因子の同定 ・抗がん剤感受性因子，副作用発現因子の同定	個別化治療

1．COX-2 阻害剤の臨床への応用

まず，COX-2 阻害剤の臨床への応用を試みた．NSAIDs（non-steroidal anti-inflammatory drugs：アスピリン，インドメサシン，スリンダックなど）が大腸腫瘍の発生を予防する可能性を最初に報告したのが Kudo，Narisawa ら[1] のラットの実験であり，プロスタグランディン産生を抑えるインドメサシンの投与により methylnitrsourea による大腸腫瘍の発生を抑えた報告であった．その後，“アスピリンの定期的服用者では大腸癌の頻度が有意に低い”ことが報告され[2]，また，“スリンダックの投与が家族性大腸腺腫症の腺腫の発生を抑えた”報告もなされた[3]．Cyclo-oxygenase（COX）はアラキドン酸をプロスタグランディンにかえる酵素で，COX-1 と COX-2 から構成されている．COX-1 は細胞にもともと備わった酵素であり，COX-2 は後天的に獲得された酵素である．プロスタグランディンはさらに代謝され，細胞のアポトーシスや血管新生に関与する（図 1）．NSAIDs は COX の作用を阻害し，アラキドン酸からプロスタグランディンへの変換を抑えることにより抗腫瘍効果を発現する．ただし，問題は NSAIDs の長期使用により消化性潰瘍が発生することである．この消化性潰瘍は，主として COX-1 の作用を阻害することにより発生することが明らかになったことから，COX-1 の作用を阻害しないで COX-2 の作用だけを阻害することによって，NSAIDs と同様の抗腫瘍効果が得られるか否かを明らかにすることが重要な問題であった．これに関しては，動物実験で，小腸・大腸に腫瘍を自然発生する APC ノックアウトマウスにおいて COX-2 をノックアウトすると小腸腺腫の発生が抑えられることも明らかになった．

そこで，COX-2 阻害剤の抗がん剤としての臨床応用に向けて，大腸癌において COX-2 が増殖・転移に関与しているのかを確認し，次に，COX-2 阻害剤が腫瘍の増殖・転移を抑制するか否かを動物実験で明らかにし，最後に臨床で，COX-2 阻害剤の効果を評価する計画を立てた（図 2）．まず，大腸癌の手術標本を用いて，大腸癌では COX-2 の mRNA 発現は腫瘍径と壁深達度に相関していること，一方，性，部位，リンパ節転移，血行性転移とは相関しなかったことを

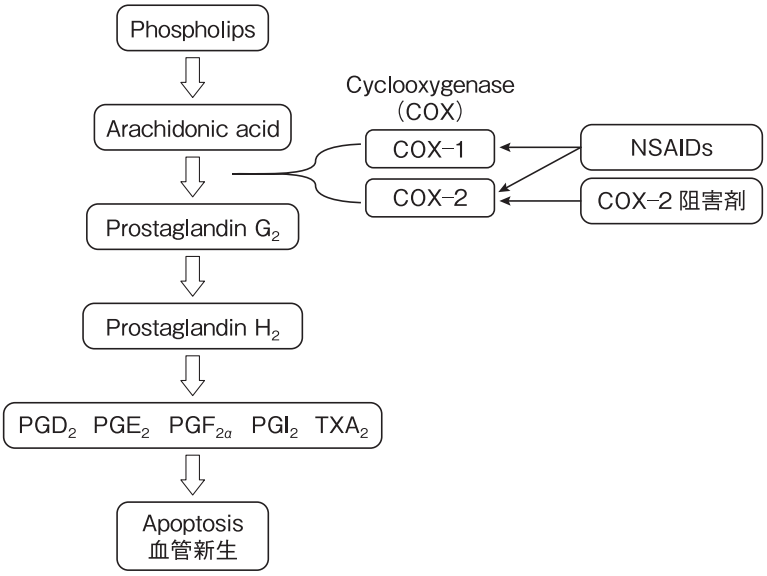


図 1. アラキドン酸の代謝経路と cyclooxygenase の作用

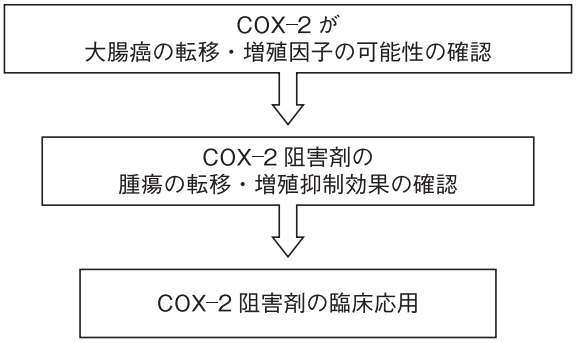


図 2. COX-2 阻害剤の抗がん剤としての臨床応用に向けて

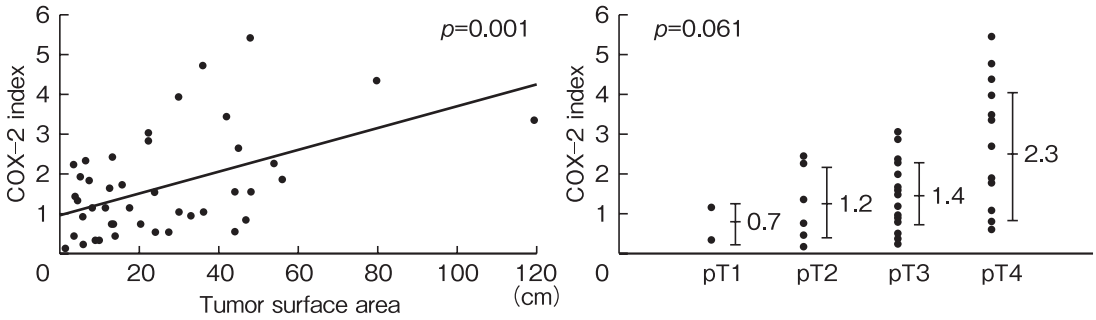


図 3. 大腸癌の COX-2mRNA の発現は腫瘍径と壁浸潤度に相関する.

明らかにした[4]（図 3）. 大腸癌の前癌病変である腺腫においても COX-2 蛋白が発現していることを確認し，腺腫では COX-2mRNA・蛋白の発現と dysplasia の程度・大きさが相関していることを示した[5,6]（図 4）. また，大腸癌症例を対象として，COX-2 蛋白が高発現している癌では予後不良であることを明らかにした[7]（図 5）.

これらの研究と並行して，ヒト大腸癌細胞をマウスに移植して COX-2 阻害剤の腫瘍増殖抑制効果を調べた結果，COX-2 阻害剤は用量依存性に皮下腫瘍，肝転移腫瘍，肺転移腫瘍の増大を抑えることがわかった. 肺転移腫瘍の実験では，電顕で腫瘍血管の形態と腫瘍径を観察し，腫瘍増大抑制は腫瘍血管の増殖を抑えることによるとの仮説を立てた[8,9]（図 6）. 一方，これらの実験から，COX-2 阻害剤は転移個数を抑制することは認められなかった. これまでの研究成果から，COX-2 は腫瘍の増大に深く関与しているが，転移の成立過程には関与しないことが明らかにされた. また，

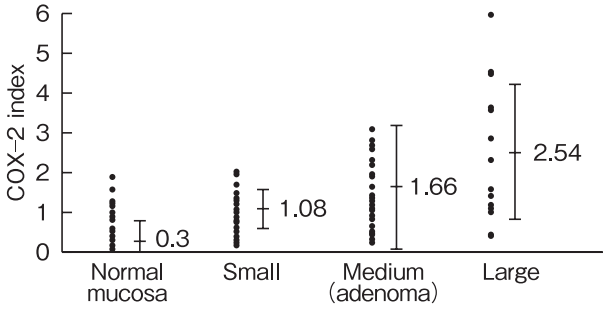


図 4. 大腸腺腫では COX-2 蛋白の発現と dysplasia の程度・大きさが相関する

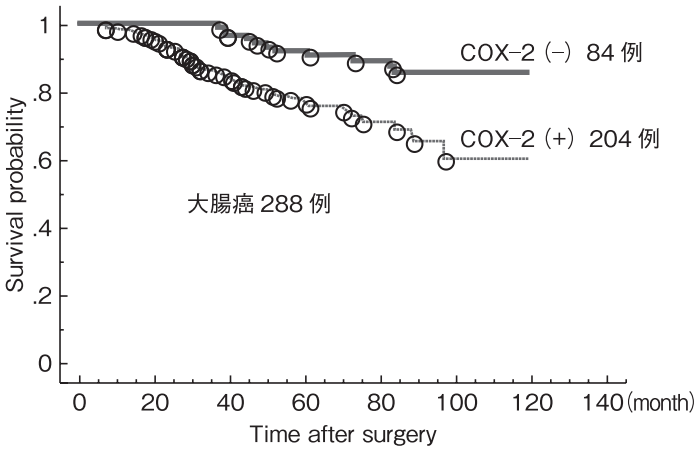
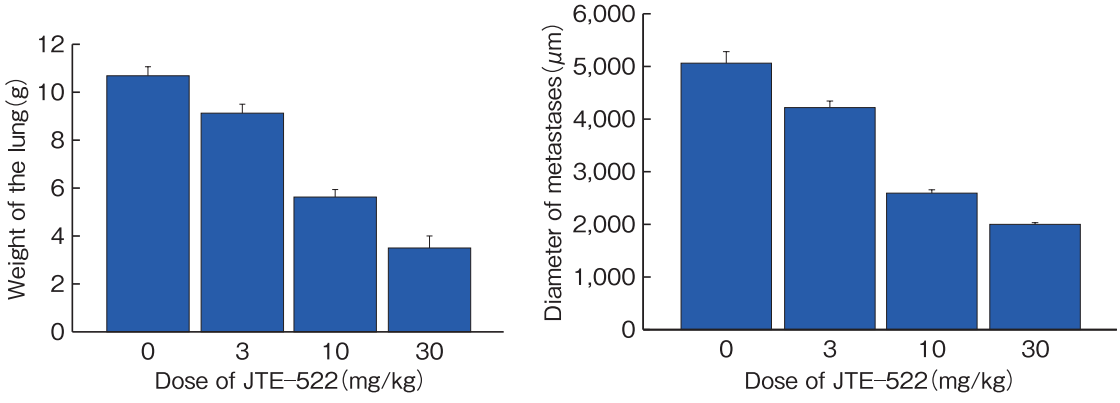


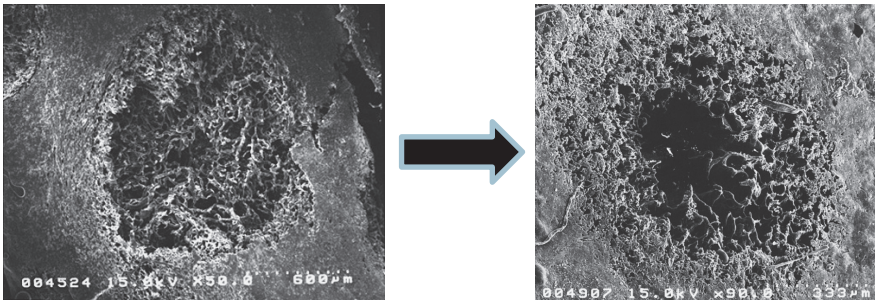
図 5. COX-2 蛋白の発現の高い大腸癌は予後が不良である

大腸癌だけでなく胃癌や乳癌においても COX-2 の発現を調べ，胃癌では COX-2mRNA の発現と壁深達度が相関すること[10]を，乳癌では COX-2 蛋白がスキルス癌，grade 3，高度構造異型に強く発現していること[11]を示した．

COX-2 阻害剤を臨床応用する第 1 段階として，家族性大腸腺腫症の腺腫に対する COX-2 阻害剤の効果を二重盲検化ランダム化比較試験で検証し，COX-2 阻害剤は腺腫の大きさを有意差をもって縮小させることを明らかにした[12]（図 7）．次のステップは大腸癌患者を対象にして，COX-2 阻害剤が抗がん剤として有効か否かを検討する予定であった．しかし，2000 年に始まった COX-2 阻害剤の腺腫の抑制効果を検証するランダム化比較試験において，COX-2 阻害剤が腺腫の再発を有意に減少させた一方，有害事象が有意に多く発生し，とくに心筋梗塞の発症は 2 倍であったことから[13]，世界的大製薬会社である Merk は，COX-2 阻害剤を市場から撤退させた．これにより，大腸腫瘍に対する COX-2 阻害剤の研究は世界的に下火になった．Merk の臨床試験の失敗の原因は，COX-2 阻害剤を腺腫の再発抑制を目的として 3 年間という長期投与を行ったことにあると考える．抗がん剤として用いれば投与期間が短いことから，有害事象の発生も抑えられると思われる．しかし，その後も大腸癌治療におけるアスピリンの有用性に関する研究が報告

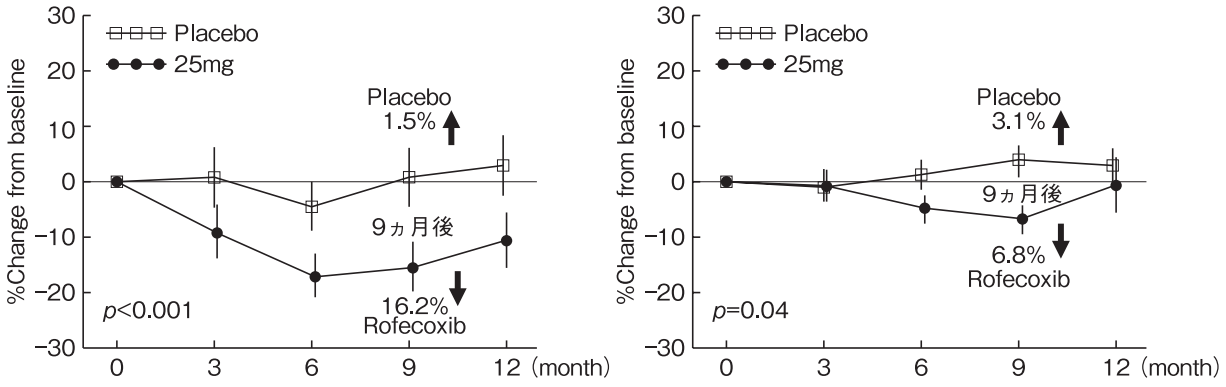


a. 肺湿重量　　b. 転移巣最大径



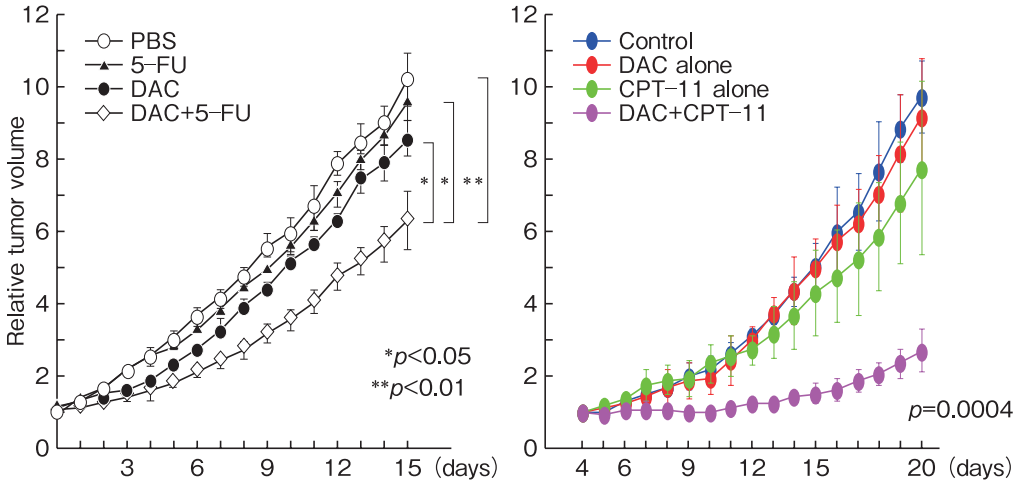
c. 転移巣の腫瘍血管

図 6. COX-2 阻害剤は肺転移巣の増大と腫瘍血管の増殖を抑える



a. 腺腫の大きさ　　b. 腺腫の数

図 7. COX-2 阻害剤は家族性大腸腺腫症の腺腫の数や大きさを抑える



a. 5-FU と脱メチル化剤の併用　　b. CPT-11 と脱メチル化剤の併用

図 8. 抗がん剤と脱メチル化剤の併用は皮下腫瘍の増大を抑える

され[14]，NSAIDs が見直され始めている．

2. 脱 DNA メチル化と細胞増殖の抑制

癌細胞における DNA メチル化は，癌の発育・進展に抑制的に働く蛋白発現を抑制することで癌の増殖に関与している．そのメチル化は，薬剤により脱メチル化が可能な可逆的変化であることが知られている．まず，DNA メチル化が胃癌や大腸癌において予後不良因子であることを確認した[15~17]．次に，脱メチル化剤と抗がん剤との併用による腫瘍増殖抑制効果を検討した．大腸癌細胞株をマウス皮下に移植し，低用量の脱メチル化剤と 5-FU または CPT-11 との併用が皮下腫瘍の増殖を抑制するか否かの実験を行い，いずれの抗がん剤も脱メチル化剤との併用で相乗的な腫瘍増大抑制効果が得られることを明らかにした[18,19]（図 8）．しかし，欧米で行われた脱メチル化剤単剤の前臨床試験における副作用の強さから，脱メチル化剤はいまだ臨床応用にはいたっていないのが現状である．

3. 増殖・転移および再発に関与する因子の同定

胃癌，大腸癌，乳癌の根治手術後も一定の割合で再発する．再発のほとんどは術前に診断できなかった微小転移によるものであり，転移に関与する遺伝子が同定できれば，その遺伝子を有する腫瘍を再発高危険群として選別し，その群には術後補助化学療法を行い，それ以外には補助化学療法を行わないとの治療方針を立てることができる．これは個別化医療の一つであり，また，その遺伝子を標的とした新しい分子標的治療薬の開発にもつながる．

DNA コピー数異常や mRNA 発現の網羅的解析，また脱メチル化剤投与前後の mRNA 発現の比較データを組み合わせることにより，大腸癌における増殖・転移に関与する遺伝子として BNIP3，MUC12，osteoprotegerin，UNC5B を発見した[16,20~22]．胃癌に関しては，チロシンキナーゼレセプターやそのシグナル伝達経路に着目し，再発・予後予測因子として HER3，mTOR，RKIP，ERK をみつけた[23~25]（図 9）．

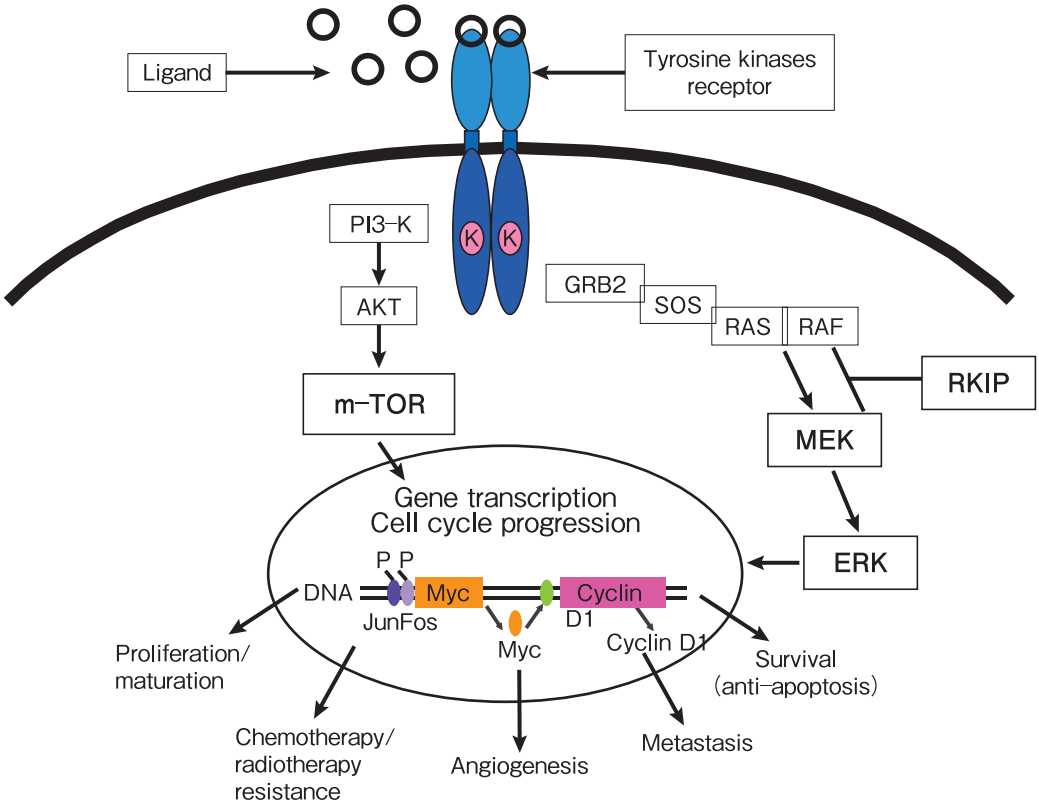


図 9. 胃癌の再発・予後はチロシンキナーゼレセプターおよびそのシグナル系が関与している

4. 抗がん剤感受性・副作用予測因子の同定

固形癌に対する化学療法のコアとなる薬剤は 5-FU である．5-FU はその効果を発揮するまでに TP，OPRT，UP などさまざまな酵素が関与し，また DPD により分解される（図 10）．これらの酵素の発現には個人差があり，腫瘍によっても違いがある．したがって，個々の腫瘍に対する 5-FU の効果を予測するため，5-FU の作用・代謝経路に関連する遺伝子・蛋白の発現の研究を行ってきた．腫瘍の DPD と TS の発現が低いほど，また OPRT は発現が高いほど 5-FU の効果が高いことを明らかにした[26,27]（図 11）．一方，大腸癌では原発巣の遺伝子検索は可能であるが，化学療法の対象となるのは転移巣であり，転移巣での遺伝子発現を検討する必要がある．しかし，転移巣の組織を得ることは通常困難である．そこで，原発巣と肝転移巣の両方の組織から標本が得られた症例において，それぞれの病巣での遺伝子発現を比較した．DPD と TP では原発巣と肝転移巣での発現は相関したが，TS では相関しないことがわかった[28]（図 12）．また，レーザーキャプチャーマイクロダイセクションで癌細胞だけを切り抜いて，癌細胞と癌組織間質での遺伝子発現を検討し，その発現が異なることを明らかにし[29]（図 13），5-FU の効果は癌細胞の TS の発現に相関することを示した[30]（図 14）．これら研究をもとにして，大腸癌化学療法における個別化治療を検討する目的で，筆者が研究責任者を務める大腸癌術後補助化学療法に関する大規模臨床試験・前向きコホート試験（SACURA 試験，ACTS-CC 試験，B-CAST 研究）において，各種経口 5-FU 系抗がん剤における治療効果および副作用と 5-FU 代謝関連酵素との関連の解明を重要な課題として，研究内容に組み入れた（図 15）．近い将来その成果が明らかになると思われる．

このような研究から 69 名が医学博士号を取得し，また英文原著論文数も 261 編にあがった．

Ⅳ. 臨 床 業 績

腫瘍外科分野は，東京医科歯科大学医学部附属病院において，大腸・肛門外科，胃外科，乳腺外科の三つの診療科を担当している．いわゆる 5 大癌のうちの三つを当教室が担当していることになる．手術件数は，赴任当時は年間 130～150 件であったが，年を追うごとに増加し，2002 年には 300 件を，2005 年には 500 件を超え，2007 年以降は 550～600 件の間を推移している（図 16）．癌の手術だけをみると，最近では年間，大腸癌は約 160 件，胃癌は約 90 件，乳癌は約 130 件であった（図 17）．この手術件数の増加は，各診療科の努力・研鑽により専門性を高めたことから，他施設からの紹介患者数が増加したことが主な理由と思われるが，2004 年の大学の独法化により病院のシステム

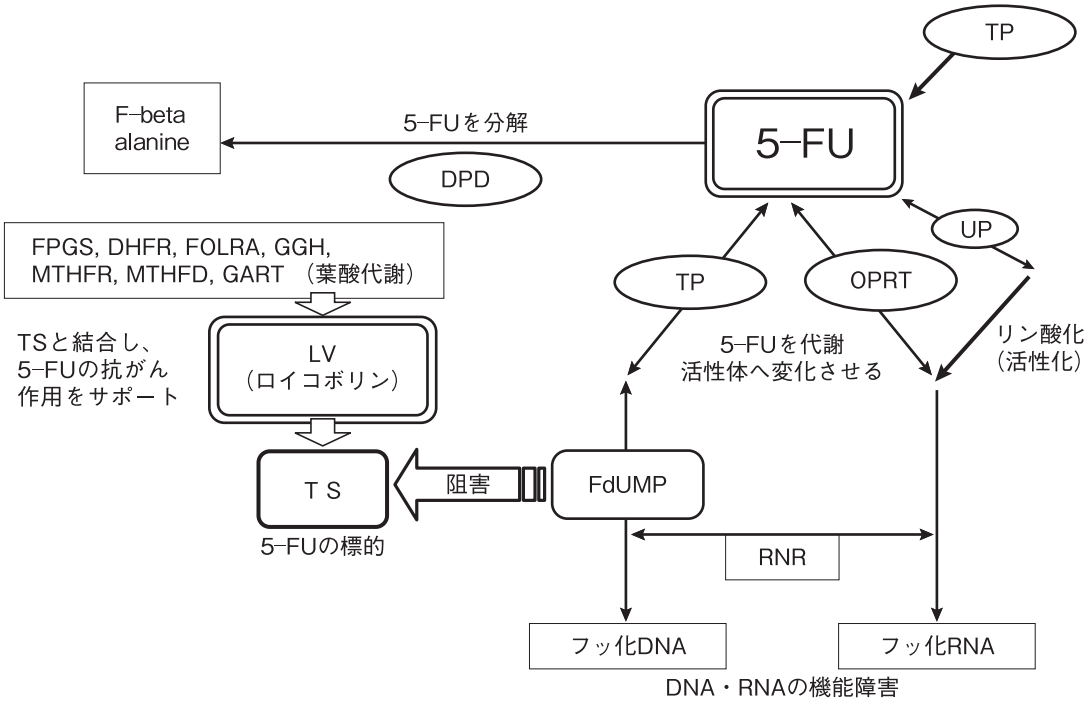


図 10.　5–FU の代謝・作用経路と関連する酵素

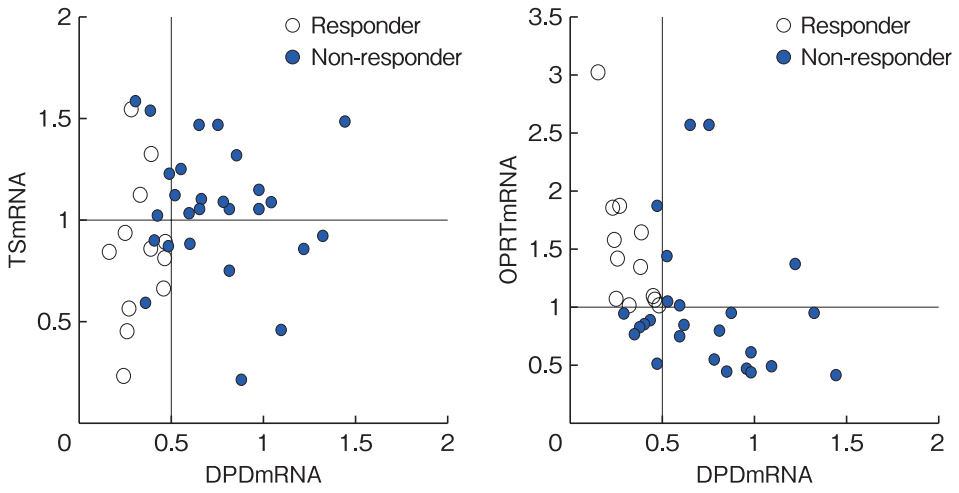


図 11.　TS 発現と DPD 発現が低く，OPRT 発現が高いほど 5–FU の治療効果が高い

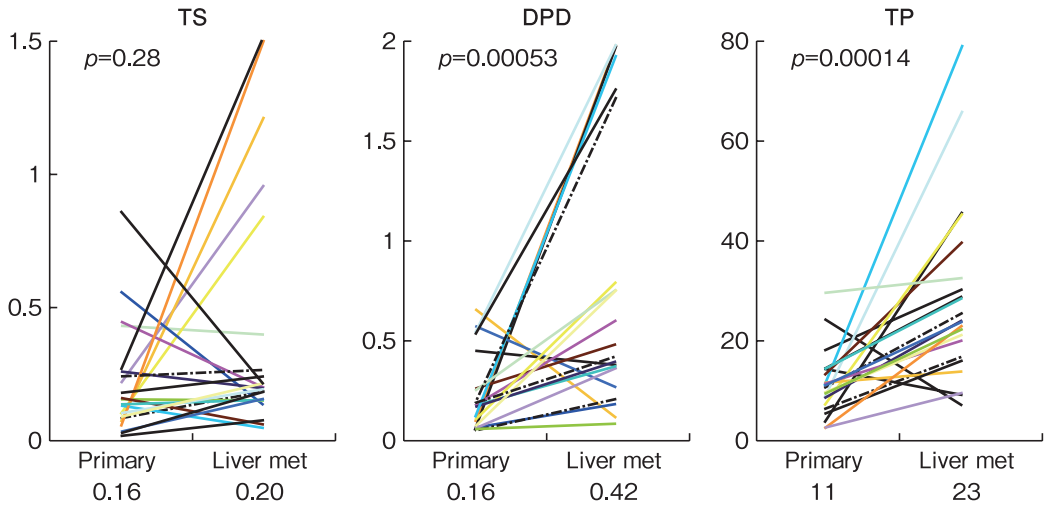


図 12.　原発巣と肝転移巣では DPD と TP の発現は相関するが，TS の発現は相関しない

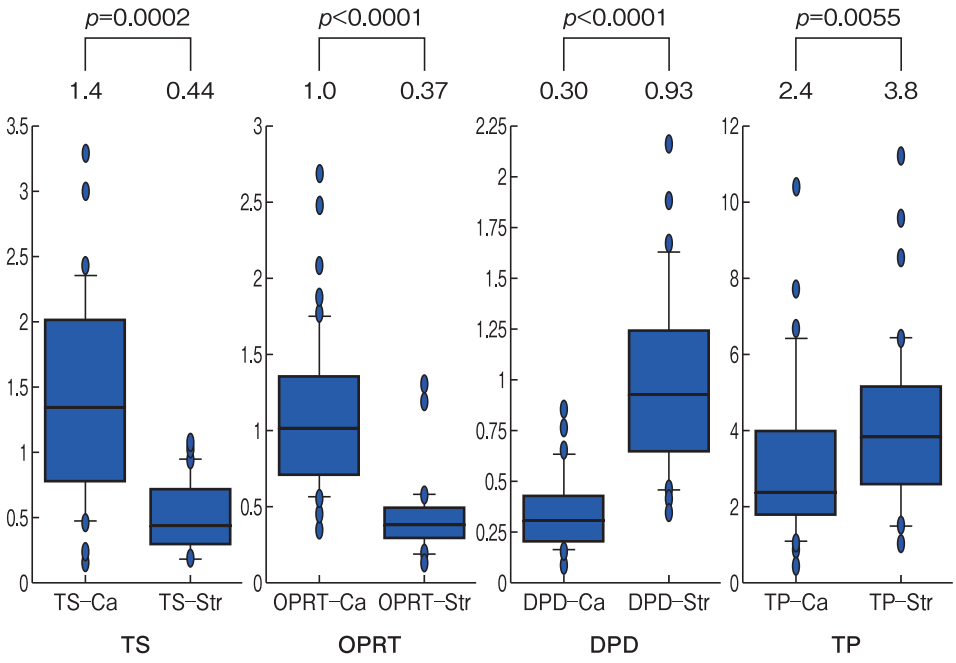


図 13. 遺伝子発現は癌細胞と間質細胞で異なっている

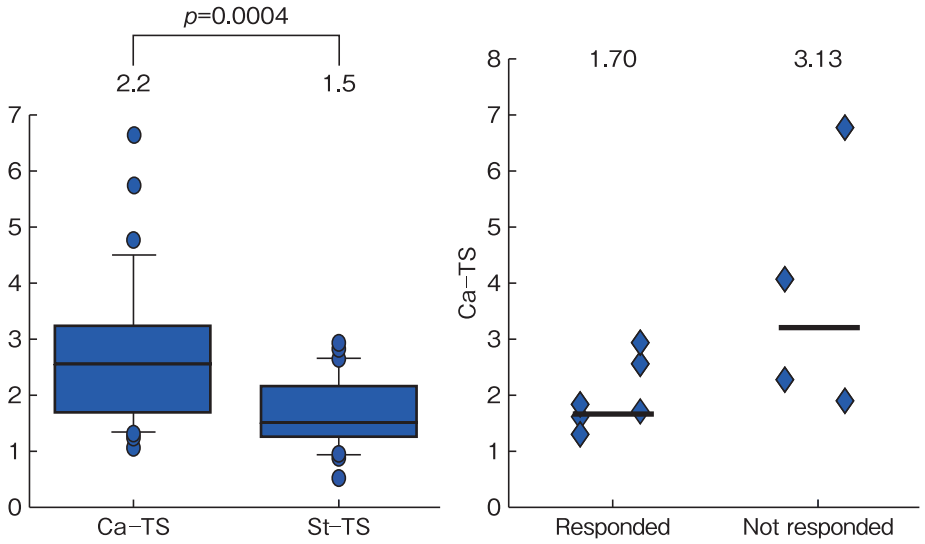


図 14. TS の発現は癌間質よりも癌細胞に高く，5–FU の効果は癌細胞の TS 発現に相関する

がより効率的に改善されたことも寄与していると思われる．しかし，人的およびシステム上の制約からこれ以上の手術数の増加は望めそうにない．

当教室では，早期から大腸癌や胃癌に対する腹腔鏡手術を取り入れており，それぞれの領域では全国のリーダー的存在となっている．ただし技術的に腹腔鏡手術が可能であれば適応とするのではなく，腫瘍学的な安全性を十分に考慮して適応を決めている．

1. 大腸・肛門外科

大腸・肛門外科では臨床および臨床研究のほとんどが大腸癌を対象としている．前任地の国立がんセンター中央病院時代から，大腸癌手術では，腸管の受動は筋膜間の解剖学的剥離層に沿って剥離することを主張していた[31,32]（図 18）．従来，日本では大腸癌手術において拡大リンパ節郭清が主流であったことから，解剖学的剥離層より外側での剥離が一般的であった．しかし，リンパ管は臓器を仕切っている筋膜を貫くことはなく，リンパ節郭清では臓器間を隔てている筋膜に沿って剥離受動することが理にかなっている．

また，この剥離層を維持すれば，骨盤内に分布する自律神経系は自然に温存される．さらに，この解剖学的剥離層によるリンパ節郭清は，当時注目され始めた腹腔鏡手術における腸管受動に非常に適した方法であった．適切な剥離層をいったんみつけると，出血もほとんどなく鈍的に剥離することができるからである．

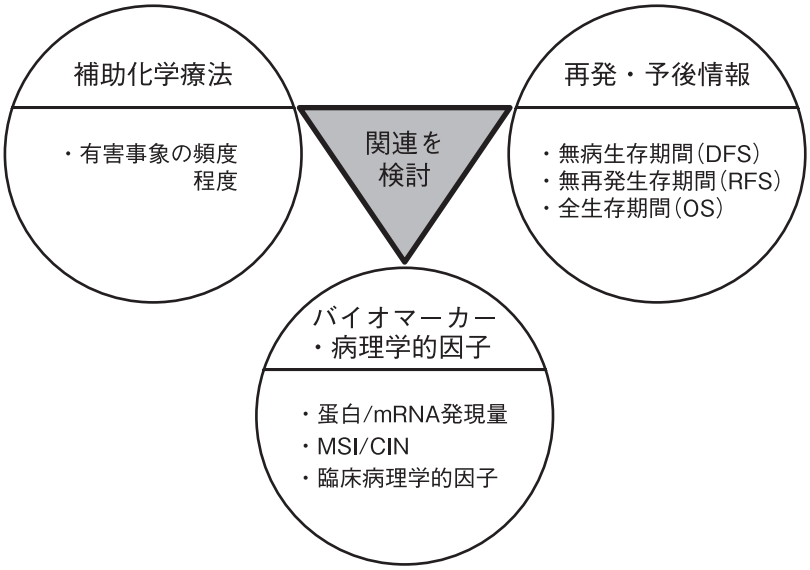


図 15. 大規模第Ⅲ相臨床試験・前向きコホート研究において，各種経口 5-FU 抗がん剤の治療効果や有害事象と 5-FU 関連遺伝子の発現や病理学的因子との関連を検討している

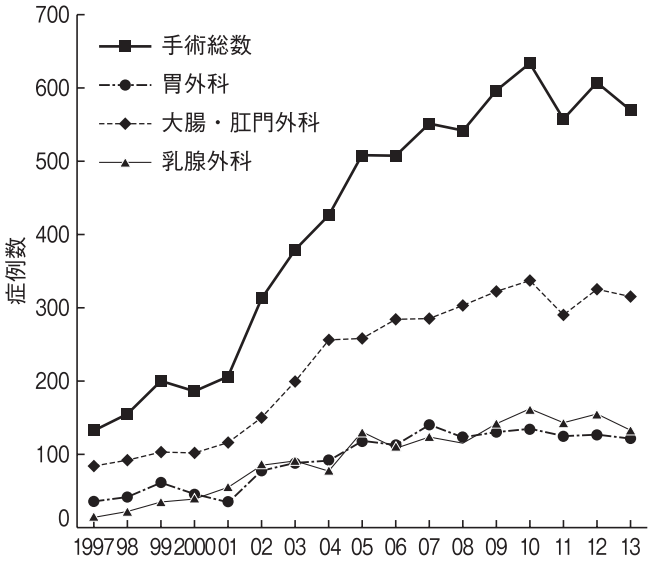


図 16. 各診療科における手術件数の推移

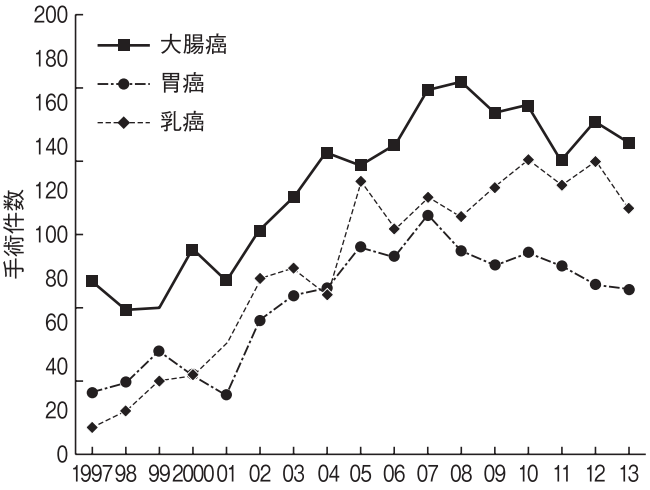


図 17. 大腸癌，胃癌，乳癌の手術件数の推移

当科でも早くから大腸癌に対する腹腔鏡手術を導入した．腹腔鏡手術の特徴は創が小さいことと拡大視効果である．創が小さいことにより，①痛みが少ない，②回復が早い，③入院期間が短い，④社会復帰が早い，⑤整容性に優れている，⑥漿膜損傷が少なくイレウスになりにくいなどの利点がある．また，拡大視効果により適切な剥離層を維持でき，出血量が少ないことも利点である．しかし，技術習得に時間がかかり，手術時間も長くなる．また，腹腔鏡手術では腹腔内に二酸化炭素を注入して作業空間をつくって手術を行うので，漿膜に露出した癌では，ガスの対流に伴う癌細胞の腹腔内への散布が懸念される．このリスクを避けるために腹腔鏡手術の適応を T1～T3 とし，T4 は適応からはずすのが理論的であると判断したが，問題は術前深達度診断の精度であった．CT，MRI の深達度診断の精度は期待するほど高くないので，大腸内視鏡検査での環周率に着目した．217 例をレトロスペクティブに検討し，環周率が 1/2 以下であれば pT4 例は 1 例もなかったので，腹腔鏡手術の適応を環周率 1/2 以下とした．結腸癌 299 例のプロスペクティブな検討では，環周率が 1/2 以下である場合，pT3 までである sensitivity は 31.1%，specificity は 84.4% であり，pT4 を適応から除外するには満足な値であった（図 19）．また，フォローアップにて（追跡期間の中央値 27 ヵ月），pT4 例で腹膜再発した症例は開腹手術では 4% であったが，腹腔鏡手術では 17% であった．この問題点を含めて腹腔鏡手術が結腸癌に対する手術としての妥当性を検証するために，T3 と T4 結腸癌を対象とし

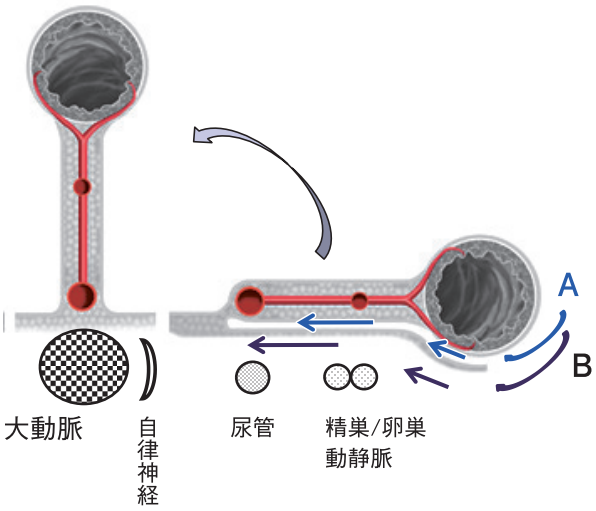


図 18. 大腸癌手術では筋膜間の解剖学的剝離層の剝離（A）により，腸管を胎生期の状態にする．従来の剝離層（B）では精巣（卵巣）動静脈や尿管が露出し，自律神経を損傷する

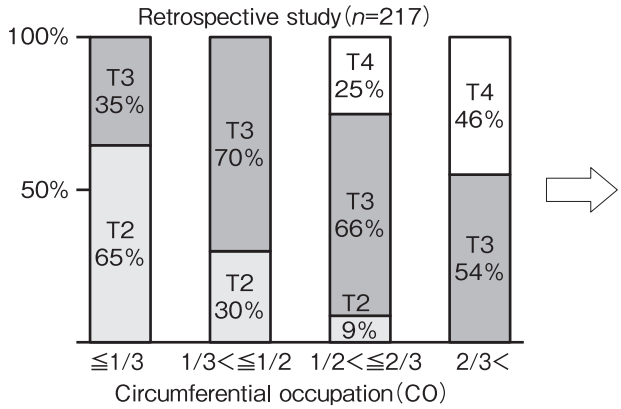
て腹腔鏡手術の開腹手術に対する非劣性試験が行われている（JCOG0404 試験）．現在最終解析が行われており，2014 年中に腹腔鏡手術が結腸癌に対する適切な手術法であるのかが判明する．

最近の 15 年で著しく進歩した大腸癌の化学療法にも，植竹宏之先生を中心にかなり力を入れてきた．切除不能大腸癌患者に対する化学療法は年間 100 例以上に行っている．さらに，化学療法と手術を組み合わせて，大腸癌肝転移に対して新たな治療方針の確立を模索した．大腸癌肝転移のうち切除不能ないしは切除しても予後のわるい H2，H3 を対象として，mFOLFOX+bevacitsmab を施行後に肝切除を行うことの有効性と安全性を検討する P-Ⅱ試験を行った．2 年 6 ヵ月の間に 46 例が登録され，有効性と安全性が確認された（Ann Surg Oncol, in press）．また，高度進行肝転移例に対しては，全身化学療法が適応にならず肝不全に移行する可能性が高い場合，肝転移巣の縮小効果が高い肝動注療法をまず施行して，肝機能を改善させてから全身化学療法を導入する試みも行っている．

一方，筆者は，大腸癌の化学療法に関する 9 つの全国規模の多施設共同臨床試験や臨床研究の主任研究者ないしは試験調整委員長を務め，そのうち 5 つの臨床試験・研究で東京医科歯科大学腫瘍外科学分野が研究事務局を担当している（表 3）．それらの研究のうち，切除不能大腸癌の一次治療に関するランダム化第Ⅲ相試験（SOFT 試験）[33]，二次治療に関するランダム化第Ⅲ相試験（FIRIS 試験）[34] は，切除不能進行再発大腸癌に関する日本初の大規模ランダム化第Ⅲ相試験（それぞれ 512 例，426 例）であり，いずれの研究成果も「Lancet Oncology」に掲載された [33, 34]．

2. 胃外科

胃外科では，早期から胃癌に対する腹腔鏡手術にとくに力を入れており，胃癌手術の約 60% に腹腔鏡手術を行っている（図 20）．腹腔鏡手術を導入した当初は剝離法や吻合法の手技の確立が主なテーマであったが，小嶋一幸先生を中心にさまざまな試行錯誤を繰り返し 2〜3 年後には安定したものになった．大腸癌や胃癌における腹腔鏡手術が発展・向上してきたのには，外科医の経験の積み重ねや改善への努力のみでなく，企業による医療機器の開発・改良が大きく寄与している．臨床現場での不具合や問題点を拾い上げ，それを



Prospective study（*n*=299）[2001 年 3 月〜2006 年 1 月]

	pT3（%）	pT4（%）
腹腔鏡（*n*=75）	57（76）	18（24）
開腹（*n*=224）	126（57）	98（43）

Specificity：84.4%（98/116），Sencitivity：31.1%（57/183）

T4 症例の再発（追跡期間：27 ヵ月）

	肝転移（%）	腹膜播種（%）
腹腔鏡（*n*=18）	0	3（17）
開腹（*n*=98）	6（6）	4（4）
	NS（*p*=0.59）	NS（*p*=0.14）

図 19. 深達度 T3 までが結腸癌の腹腔鏡手術の適応となり，環周率 1/2 までは pT4 が少ない

表 3. 主任研究者ないしは試験調整委員長を務めた臨床試験・臨床研究

臨床試験・臨床研究	登録期間	登録症例数	内　容
SACURA trial	2006 年 10 月～2010 年 7 月	2,024	Stage Ⅱ大腸癌に対する術後補助化学療法に関する研究：第Ⅲ相臨床試験
ACTS-CC trial	2008 年 4 月～2009 年 6 月	1,535	Stage Ⅲ結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての UFT/LV 療法と TS-1 療法の第Ⅲ相比較臨床試験および遺伝子発現に基づく効果予測因子の探索的研究
ACTS-CC02 trial	2010 年 4 月～登録中（2013 年 12 月現在）		Stage Ⅲ b 大腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての UFT/ LV 療法と TS-1/oxaliplatin 療法のランダム化比較第Ⅲ相試験
TRICC0808	2009 年 4 月～2011 年 10 月	46	大腸癌肝転移（H2, H3）に対する mFOLFOX+BV（bevacizumab）療法施行後の肝切除の有効性と安全性の検討：第Ⅱ相臨床試験
SOFT study	2009 年 2 月～2011 年 3 月	512	切除不能大腸癌に対する 5-FU/l-LV/oxaliplatin＋bevacizumab と TS-1/oxaliplatin（SOX）＋bevacizumab とのランダム化比較第Ⅲ相臨床試験
FIRIS study	2006 年 1 月～2008 年 1 月	426	切除不能大腸癌の二次治療例に対する CPT-11＋5-FU＋l-LV（FOLFIRI）療法と CPT-11＋TS-1（IRIS）療法との第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験
PaFF-J	2011 年 5 月～2013 年 3 月	170	切除不能進行再発大腸癌に対する一次治療としての FOLFOX または FOLFIRI＋panitumumab 併用療法の有効性・安全性に関する検討：第Ⅱ相試験
B-CAST	2009 年 4 月～2012 年 3 月	2,128	治癒切除結腸癌（Stage Ⅲ）を対象としたフッ化ピリミジン系薬剤を用いた術後補助化学療法の個別化治療に関するコホート研究
KRAS 観察研究	2009 年 10 月～2010 年 3 月	5,880	大腸癌の KRAS 遺伝子変異率に関する観察研究

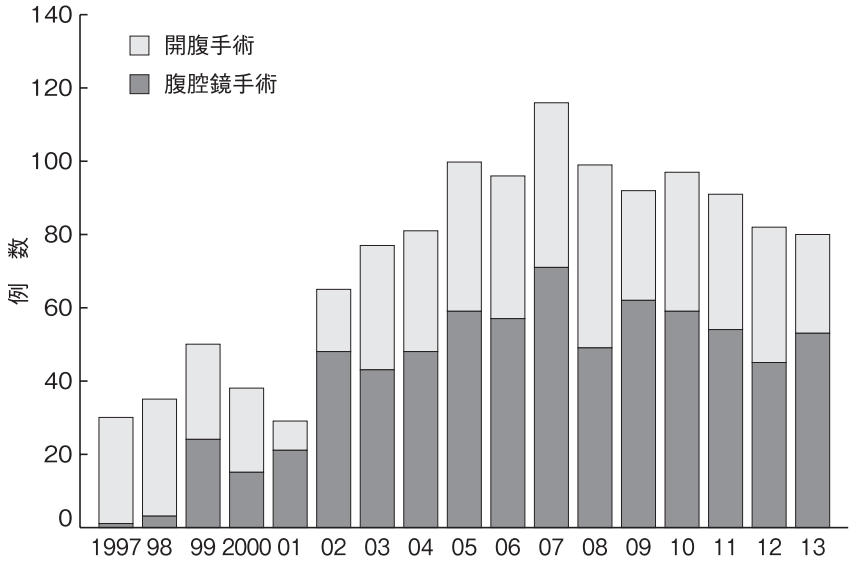


図 20. 胃外科では早期から腹腔鏡手術を導入した

解決することの繰り返しが腹腔鏡手術の急速な進歩につながっている．胃外科では東京工業大学と共同で，胃全摘術において胃切除後の機械吻合を容易にするために腹腔内組立式タバコ縫合器（Detachable ENDO-PSI）（図 21）やヘッドマウンティン型の 3-D ディスプレーを開発した[35]．また，腹腔鏡下幽門側胃切除術では吻合法として Rouex-en-Y を採用するとともに，自律神経温存を積極的に行うことによりダンピング症状が有意に減少したことを報告した[36, 37]．

3. 乳腺外科

乳腺外科では，乳癌手術において形成外科と共同して 1998 年から一期的乳房再建を行っており，経年的に増加している（図 22）．初期は，対側の健常乳房のボリュームに応じて広背筋皮弁や腹直筋皮弁による再建を行っていたが，2008 年からは腹直筋皮弁にかわり，より整容性の高い深下腹壁動脈穿通枝皮弁（DIEP）による再建を行っている．また，組織拡張器による再建は一時増加したが，乳房温存術の整容性が

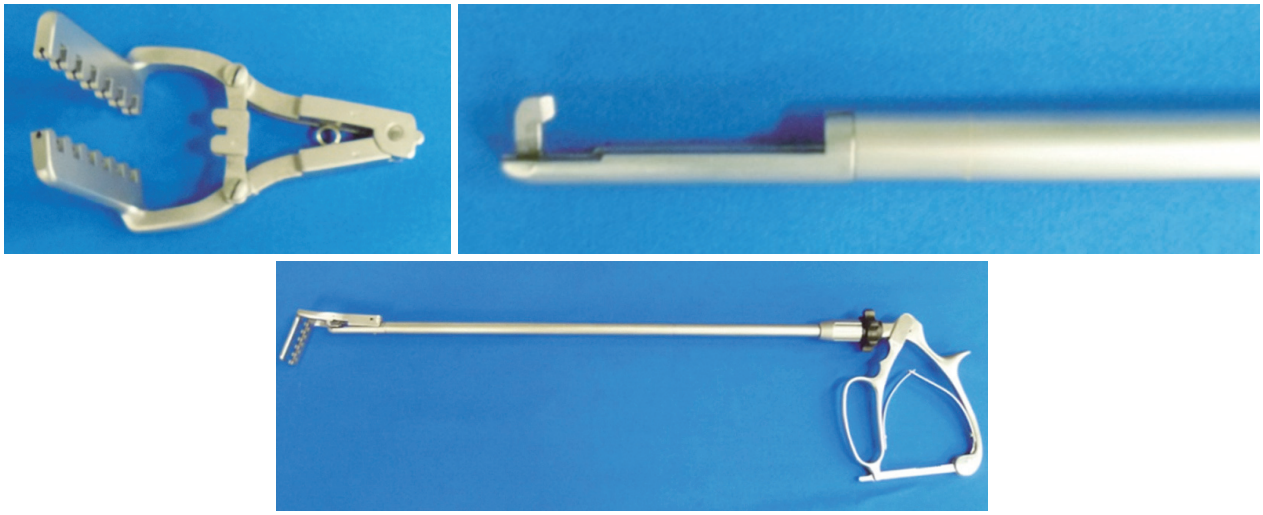


図 21. 東京工業大学と共同で開発した組立式たばこ縫合器 Detachable ENDO-PSI

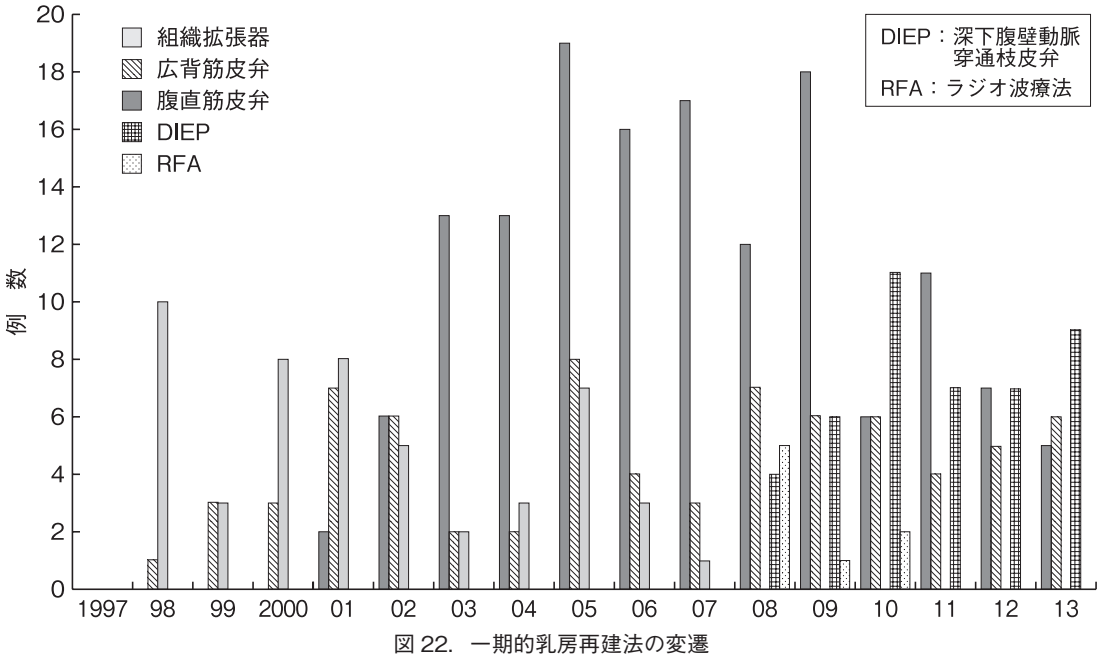


図 22. 一期的乳房再建法の変遷

高くなったことからここ数年は減少している.

V. おわりに

この 17 年間に外科学第二講座・消化機能再建学分野・腫瘍外科学分野として行ってきた活動を概説した.

稿を終えるにあたり，これらの研究や臨床における教室の活動を支えていただいた多くの先生方，実験助手の方々，秘書の方々に深謝する.

文 献

1) Kudo T, Narisawa T, Abo S：Antitumor activity of indomethacin on methylazoxymethanor-induced large bowel tumors in rats. Gann **71**：260–264, 1980.
2) Thun MI, Namboodini MM, Heath CJ：Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med **325**：1593–1596, 1991.
3) Waddell W, Ganster G, Cerise E et al：Sulindac for polyposis of the colon. Am J Surg **157**：175–179, 1989.
4) Fujita T, Matsui M, Takaku K et al：Size and invasion-depend increase in cyclooxygenase 2 levels in human colorectal carcinomas. Cancer Res **58**：4823–4826, 1998.
5) Hasegawa K, Ichikawa W, Fujita T et al：Expression of cyclooxygenase-2（COX-2）mRNA in human colorectal adenomas. Eur J Cancer **37**：1469–1474, 2001
6) Sato T, Yoshinaga K, Okabe S et al：Cyclooxygenase-2 expression in colorectal adenomas. Dis Colon Rectum 46：786–792, 2003.
7) Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T et al：Cyclo-

oxygenase-2 expression ; a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. Clin Cancer Res **10** : 8465-8471, 2004.
8) Kobayashi H, Gonda T, Uetake H et al : JTE-522, a selective COX-2 inhibitor, interferes with the growth of lung metastases from colorectal cancer in rats due to inhibition of neovascularization ; a vascular cast model study. Int J Cancer **112** : 920-926, 2004.
9) Kobayashi H, Uetake H, Higuchi T et al : JTE-522, a selective COX-2 inhibitor, inhibits growth of pulmonary metastases of colorectal cancer in rats. BMC Cancer **5** : 1-8, 2005.
10) Ohno R, Yoshinaga K, Fujita T et al : Depth of invasion parallels increased cyclooxygenase-2 level in patients with gastric carcinoma. Cancer **91** : 1876-1881, 2001.
11) Takeshita E, Osanai T, Huguchi T et al : Elevated cyclooxygenase-2 expression is associated with histrogical grade in invasive ductal breast carcinoma. J Med Dent Science **52** : 189-193, 2005.
12) Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K et al : A randomized, double blind, placebo-controlled trial of the effect of Rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. Clin Cancer Res **9** : 4756-4760, 2003.
13) Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS et al : A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. Gastroenterology 31 : 1674-1682, 2006.
14) Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al : Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancersurvival. N Engl J Med 367 : 1596-1606, 2012.
15) Kato K, Iida S, Takagi Y et al : Methylated TMS1 and DAPK genes predictive prognosis and response to chemotherapy in gastric cancer. Int J Cancer **122** : 603-608, 2008.
16) Shimizu S, Iida S, Ishiguro M et al : Methylated BNIP3 genes in colorectal cancer prognosis. Oncol Lett **1** : 865-872, 2010.
17) Aoyagi H, Iida S, Uetake H et al : Effect of classification based on combination of mutation and methylation in colorectal cancer prognosis. Oncol Rep **25** : 1235-1242, 2011.
18) Morita S, Iida S, Kato K et al : The synergistic effect of 5-axa-2′-deoxycytidine and 5-fluorouracil on drug-resistant tumors. Oncology **71** : 437-445, 2006.
19) Ishiguro M, Iida S, Uetaka H et al : Effect of combined therapy with 5-axa-2′-deoxycytidine and irrinotecan on colon cancer cell line HCT-15. Ann Surg Oncol **14** : 1752-1762, 2007.
20) Matsuyama T, Ishikawa T, Mogushi K et al : MUC12mRNA expression is an independent marker of prognosis in stage II and stage III colorectal cancer. Int J Cancer **127** : 1192-2299, 2010.
21) Tsukamoto S, Ishikawa T, Iida S et al : Clinical significance of osteoprotegrin expression in human colorectal cancer. Clin Cancer Res **17** : 2444-2450, 2011.
22) Okazaki S, Ishikawa T, Iida S et al : Clinical significance of UNC5B expression in colorectal cancer. Int J Oncol **40** : 209-216, 2012.
23) Hayashi M, Inokuchi M, Takagi Y et al : High expression of HER3 is associated with a decreased survival in gastric cancer. Clin Cancer Res **14** : 7843-7849, 2008.
24) Murayama T, Inokuchi M, Takagi Y et al : Relationship between outcomes and localization of p-mTOR expression in gastric cancer. Br J Cancer **100** : 782-788, 2009.
25) Fujimori Y, Inokuchi M, Takagi Y et al : Prognostic value of RKIP and p-ERK in gastric cancer. J Experimental Clin Can Res **31** : 30, 2012.
26) Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y et al : Both gene expression for orate phosphoribosyltransferase and its ratio to dehydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Br J Cancer **89** : 1486-1492, 2003.
27) Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y et al : Combination of dehydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expression in primary tumors as predictive parameters for the efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res **9** : 786-791, 2003.
28) Inokuchi M, Uetaka H, Shirota Y et al : Gene expression of 5-fluorouracil metabolic enzymes in primary colorectal cancer and corresponding liver metastasis. Cancer Chemoth Pharm **53** : 391-396, 2004.
29) Makino H, Uetake H, Danenberg K et al : Efficacy of laser capture microdissection plus RT-PCR technique in analyzing gene expression level in human gastric cancer and colon cancer. BMC Cancer **8** : 210, 2008.
30) Kakimoto M, Uetake H, Osanai T et al : Thymidylate synthase and dehydropyrimidine dehydrogenase gene expression in breast cancer predicts 5-FU sensitivity by a histocultural drug sensitivity test. Cancer Lett **223** : 103-111, 2005.
31) 杉原健一：私の研究歴．外科 **60** : 808-814, 1998.
32) 杉原健一：自律神経全温存低位前方切除術．消化器外科 **22** : 133-141, 1999.
33) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H et al : Leucovorin, fliorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT) ; an open-label, non-inferiority,

randomized phase 3 trial. Lancet Oncol **14**：1278–1286, 2013.
34) Muro K, Boku N, Shimada Y et al：Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer；a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). Lancet Oncol **11**：853–860, 2011.
35) Kihara K, Fujii Y, Masuda H et al：New three-dimensional head-mounted display system. TM-DU-S-3D system, for minimally invasive surgery application；procedures for gasless single-port radical nephrectomy. Int J Urol 19：886–889, 2012.
36) Yamada H, Kojima K, Inokuchi M et al：Efficacy of branch preservation in Roux-en-Y reconstruction after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. Surgery **149**：22–28, 2011.
37) Inokuchi M, Kojima K, Yamada H et al：Long-term outcomes of Rouex-en-Y and Billroth-I reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy. Gastric Cancer **16**：67–73：2012.

Research and clinical activities of the department of surgical oncology, Tokyo Medical and Dental University

Kenichi Sugihara

President, Koujinkai Daiichibyouin
Professor, Tokyo Medical and Dental University

In this paper, research and clinical activities of the Department of Surgical Oncology, Tokyo Medical and Dental University during the17 years when I was a professor of the department are presented. The mission of a professor of the surgical department of the university is to educate and train young surgeons both to do clinical practice under rational and scientific consideration and to study translational researches including selective COX II inhibitors, de-methyl drugs, biomarkers of 5–FU and identification of new predictive genes of metastases of cancers. In the University Hospital, we did radical surgeries and intensive chemotherapies for colorectal cancers, gastric cancers and breast cancers, and the number of surgeries has increased up to three times during this period. I thank many young surgeons, laboratory assistants and secretaries who supported and helped the research and clinical activities.

Key words：colorectal cancer, gastric cancer, breast cancer, clinical trial, translational research.

ぶどう膜炎研究の軌跡

望月　學　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム神経医学講座
認知行動医学系眼科学分野名誉教授

要旨：ぶどう膜炎は自己免疫機序，感染などにより生じる眼内炎症である．教室では，ぶどう膜炎に関する以下の研究課題に取り組み，その研究成果は国際的に評価された：①ぶどう膜炎の治療法の開発と発症分子機構の解明，②眼の免疫特権（immune privilege）の分子機構の解析，③眼サルコイドーシスの国際診断基準の確立とその評価，④感染性ぶどう膜炎に対する眼内液を用いた網羅的 PCR 診断システムの開発と臨床応用診断，⑤眼内リンパ腫の診断法と治療法の開発である．本稿は，これらの研究課題に関して眼科学教室で過去 14 年間にわたり行われた研究を総説したものである．

Key words：ぶどう膜炎，発症分子機構，診断基準，網羅的 PCR 診断，生物製剤，眼局所免疫機構，制御性 T 細胞

Ⅰ．緒　　言

1998 年に東京医科歯科大学に赴任してから 14 年の歳月が経ち，この間に多くの大学院生，若手の眼科医，そしてスタッフとともに，筆者の専門分野であるぶどう膜炎と眼免疫学の研究に邁進してきた．このたび，「お茶の水醫學雑誌」に総説を書く機会を与えられたので，われわれが本学で行ったぶどう膜炎の研究の軌跡をまとめさせていただく．

Ⅱ．どう膜炎とは

ぶどう膜炎は，虹彩，毛様体，前房，硝子体，網膜，脈絡膜，視神経などの眼内組織に生じる炎症に起因する病態であり，炎症細胞の浸潤と組織破壊により視機能が障害され失明にいたる疾患である．その病因は，感染性（15〜20 %），自己免疫性（40〜50 %），そして特発性（30〜40 %）の三つに大別され，さらに，炎症疾患ではないが，ぶどう膜炎にきわめて類似した症状を呈する眼内リンパ腫が，ぶどう膜炎と診断される患者の約 2.5 % にある[1]．これらの疾患は視覚予後あるいは生命予後が不良であり，正確な診断を行い適切な治療を発病早期から開始することが求められる．

連絡先：望月　學　m.manabu.oph@tmd.ac.jp

その治療は，感染性ぶどう膜炎であれば感受性の高い抗菌薬，抗真菌薬，抗ウイルス薬，一方，自己免疫性であれば副腎皮質ステロイド薬（以下，ステロイド）や各種の免疫抑制薬が用いられ，最近では抗 TNF–α モノクローナル抗体などの生物製剤も用いられる．ぶどう膜炎ではさまざまな眼合併症（併発白内障，続発緑内障，黄斑浮腫，網膜変性，網膜剝離など）が生じ，これに対する治療も良好な視覚を保つのにきわめて重要となる．

このようなぶどう膜炎の診療には，自己免疫性ぶどう膜炎に関してはその発症機序，とくに分子機構の理解，ならびに感染性ぶどう膜炎に関しては，迅速かつ正確な病原微生物の同定が不可欠である．

以下に，これらの諸点に関するわれわれの研究について述べる．

Ⅲ．自己免疫性ぶどう膜炎

1．発症分子機構と制御機構

交感性眼炎は，穿孔性眼外傷の数ヵ月〜数年後に非外傷眼にも炎症が生じ，さらに髄膜炎，内耳炎，脱毛，白髪，皮膚白斑などの全身症状も伴う特徴ある疾患で，古くから自己免疫性ぶどう膜炎として知られている．外傷の既往がなくて同様の眼症状と全身症状を生じる Vogt–小柳–原田病（以下，原田病）も代表的な自己免疫疾患と考えられている．そのほかに Beçhet 病，

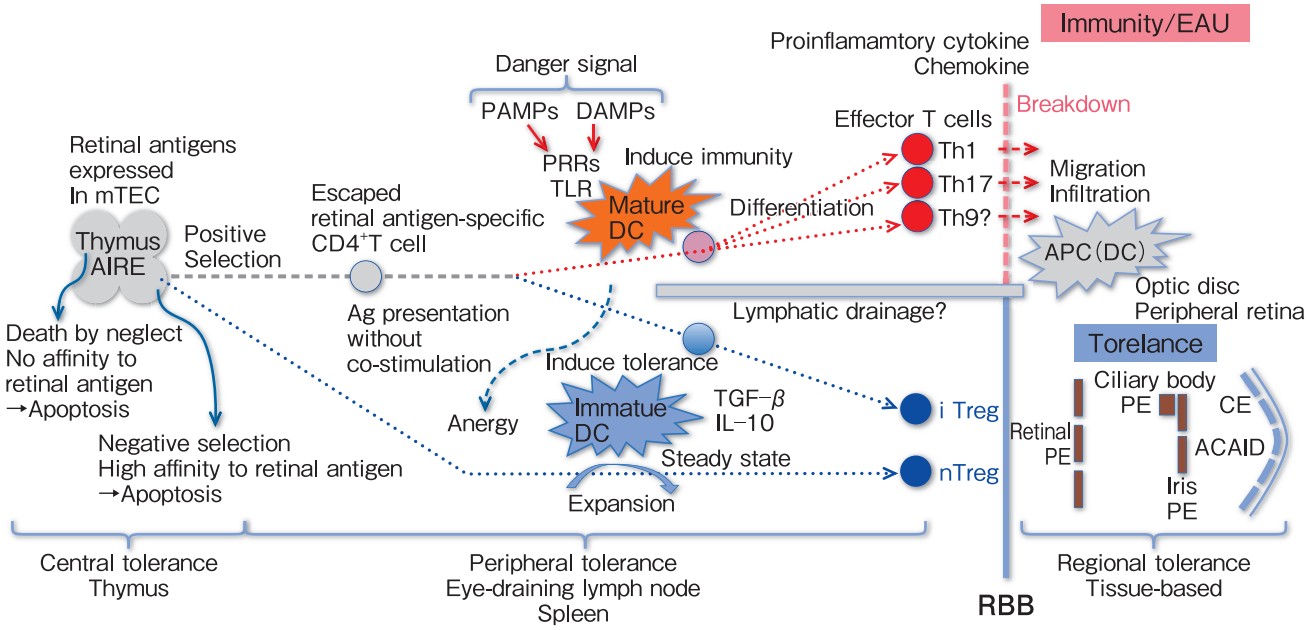


図 1．自己免疫性ぶどう膜炎の発症分子機構（文献 3 より引用）

central，peripheral，regional の $CD4^+$T リンパ球分化機構を図式化する．

mTEC：thymic medullary epithelial cell，AIRE：autoimmune regulator，DC：dendritic cell，PAMPs：pathogen-associated molecular patterns，DAMPs：damager-associated molecular patterns，PRRs：pattern recognition receptors，TLR：toll like receptor，APC：antigen presenting cell，Th：T helper cell，Treg：regulatory T cell，BOB：blood-ocular barrier，EAU：experimental autoimmune uveoretinitis，PE：pigment epithelium，CE：corneal epithelium，ACAID：anterior chamber associated immune deviation

サルコイドーシスなど多くの自己免疫疾患に伴いぶどう膜炎が生じる．

これらの自己免疫性ぶどう膜炎の発症分子機構を解明することは，分子標的治療の開発につながる重要な研究課題である．自己免疫性ぶどう膜炎の発症機構の研究は，1970 年代に Wacker ら[2]により網膜可溶性分画から抽出された自己抗原（retinal S antigen：S 抗原）の発見により飛躍的に発展した．ラット，マウスなどの実験動物の足蹠に，S 抗原を完全フロイトアジュバントとともに免疫すると，その約 2 週間後に両眼性に網膜を中心とした眼内炎症が生じる．これは臓器特異的自己免疫疾患モデルで，自己免疫性ぶどう膜網膜炎（EAU）と呼ばれる．このモデルと遺伝子改変マウスを用い，自己免疫性ぶどう膜炎の発症分子機構が解明されてきている．その概要を図 1[3]に示す．発症機構の主役は自己抗原（S 抗原）に感作された $CD4^+$T 細胞であり，central tolerance，peripheral tolerance を免れた $CD4^+$感作 T 細胞が danger signal により活性化したマクロファージなどの樹状細胞の刺激を受けて Th1 細胞，Th17 細胞へと分化し，これらの effector 細胞が blood-ocular barrier（BOB）や blood-retinal barrier（BRB）の破綻した眼内に侵入し，網膜に存在する自己抗原に反応して炎症性サイトカインなどを分泌して眼内炎症を生じると理解されている．一方，眼内には，解剖学的にこのような有害な細胞や病原体が侵入しないように解剖学的バリアー（RBB，BOB）が存在するとともに，眼内には局所免疫防御機構が存在して，眼内の炎症反応を抑制し恒常性を維持することも，最近のわれわれの研究[3~26]で明らかになった．

EAU 発症の主役である $CD4^+$T 細胞を選択的に抑制するシクロスポリンを，Behçet 病を中心とするさまざまな自己免疫性ぶどう膜炎の治療に用いた最初の報告[27]は 1985 年である．その後，上記のような自己免疫性ぶどう膜炎の分子機構が明らかにされるにつれて，炎症性サイトカインの特異抗体，とくに TNF-α モノクローナル抗体などの生物製剤がぶどう膜炎の治療に用いられ，非常に優れた臨床効果のあることが判明し，広く用いられている．

一方，眼内局所免疫機構の研究から，blood-ocular barrier に位置する眼内の resident cells（角膜内皮細胞，虹彩色素上皮細胞，網膜色素上皮細胞など）は，種々の分子を発現あるいは分泌して，眼内に浸潤した活性化 T 細胞を直接抑制し，あるいは $Foxp3^+$の制御性 T 細胞（regulatory T cell）へと誘導して免疫・炎症反応を抑制する機能があることが明らかにされた．しかも，その抑制の分子機構は，眼内の微小環境に応じて異なることが明らかになった．すなわち，虹彩色

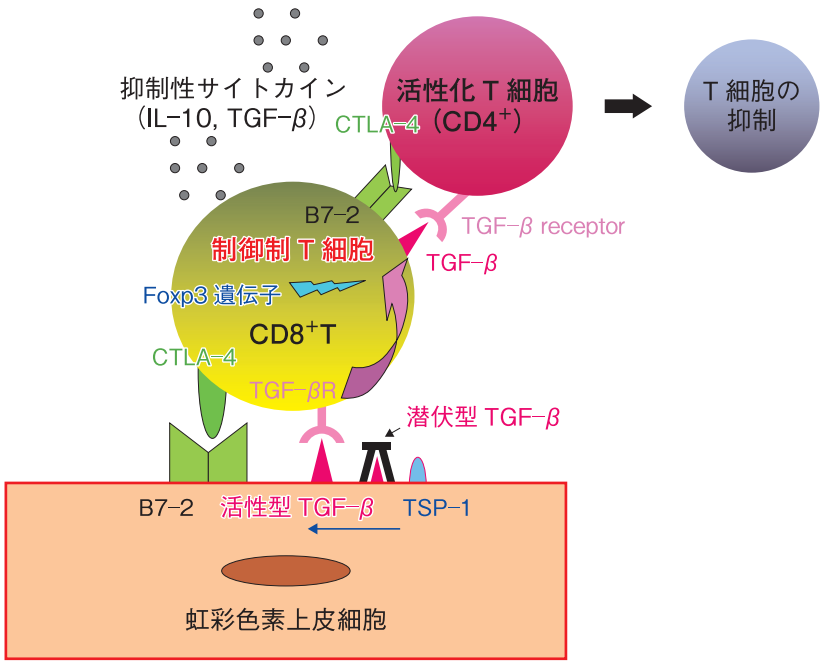


図 2. 虹彩色素上皮細胞による制御性 T 細胞誘導の分子機構（文献 4 より引用）

虹彩色素上皮細胞表面の B7-2 と $CD8^+$T リンパ球表面の CTLA-4 分子が結合することで虹彩色素上皮と T リンパ球が細胞接触する．そして，T リンパ球の TSP-1 が潜伏型 TGF-β を膜結合型の活性化 TGF-β に変化させ，$CD8^+$T リンパ球表面の TGF-β 受容体に抑制シグナルを送ることで，$CD8^+$T リンパ球に Fox3 遺伝子が発現し制御性 T 細胞へと誘導される．

TSP-1：thrombospondin-1，TGF-β：形質転換増殖因子-β，TGF-βR：TGF-β受容体，CTLA-4：cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4

素上皮細胞と角膜内皮細胞は前眼部に位置し房水で囲まれているので，可溶性分子は房水に希釈されるために細胞接触（resident cell と活性化 T 細胞が直接接触）により，細胞表面に発現した B7-2，CTLA-4，TGF-β などの機能分子が働いて T 細胞の抑制と制御性 T 細胞の誘導が行われる（図 2）．一方，後眼部に位置し細胞が密に分布する網膜色素上皮細胞は，細胞接触ではなくて可溶性分子（可溶性 TGF-β，CTLA-2α）を分泌して活性化 T 細胞の抑制と制御性 T 細胞の誘導が行われる（図 3）．

これらの抑制分子，あるいは制御性 T 細胞とその誘導に関与する分子はぶどう膜炎の動物モデルの EAU を抑制する．これらの分子あるいは細胞は，近い将来に自己免疫性ぶどう膜炎の治療に応用されることが期待される．

2. 本邦の三大ぶどう膜炎

わが国のぶどう膜炎の三大原因疾患はサルコイドーシス，原田病，Behçet 病などの自己免疫性ぶどう膜炎である[1]．これらの疾患の診断，治療あるいは発症機構にわれわれが取り組んだ研究の概要を紹介する．

a. Vogt-小柳-原田病（原田病）の発症分子機構

本症は，1906 年にスイスの皮膚科医 Alfred Vogt[28] により，ぶどう膜炎を伴う奇異な白髪と皮膚白斑の症例報告として最初に記載され，次いで 2 人のわが国の眼科医・小柳美三[29]（1914 年）と原田永之助[30]（1926 年）により，眼症状の詳しい報告がなされた自己免疫性ぶどう膜炎の代表的かつ古典的疾患である．両眼性のぶどう膜炎（脈絡膜炎）と髄膜炎（頭痛，髄液中リンパ球増多），内耳炎（耳鳴り，難聴）を急性期の主徴として発症し，数ヵ月後には脱毛，白髪，皮膚白斑，夕焼け状眼底などの全身と眼内の脱色素現象を生じる．白人にはまれな疾患で，日本人など有色人種に患者が多い．その臨床的特徴から，本症は色素細胞に対する自己免疫疾患と古くから考えられ，ステロイドと免疫抑制薬が治療に有効である．しかし，本症を起こす自己抗原がなにか，なぜこのような病態が生じるのかは長い間謎であった．先に述べた S 抗原は網膜由来の自己抗原で，それにより引き起こされる EAU は網膜に炎症の主座があり，脈絡膜に炎症の主座がある原田病とは明らかに異なる．

Yamaki ら[31,32] は，色素細胞に存在しメラニン合成に関与する tyrosinase という蛋白を免疫すること

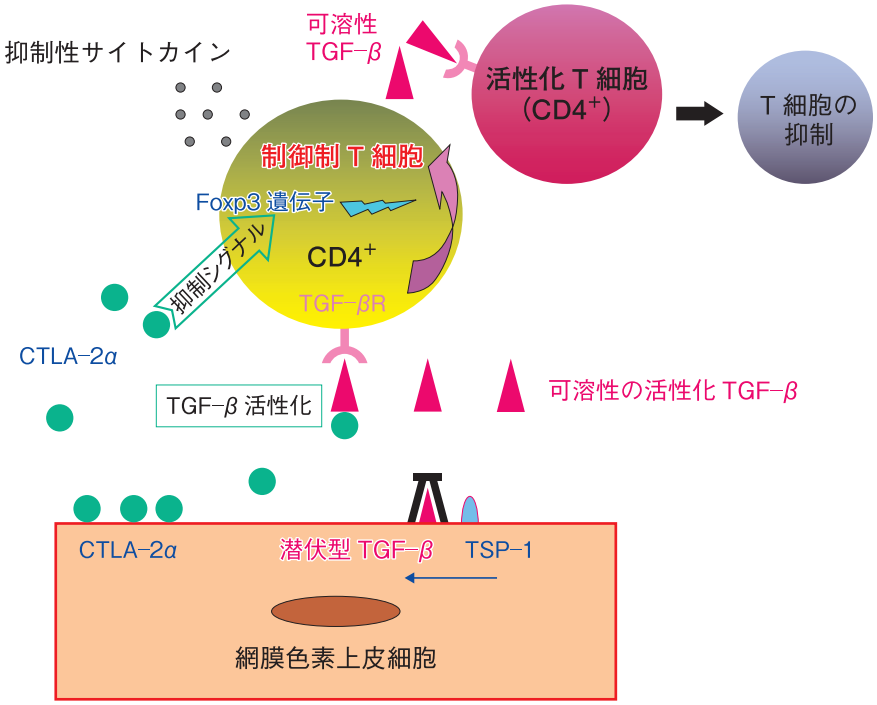


図 3. 網膜色素上皮細胞により制御性 T 細胞誘導の分子機構（文献 4 より引用）
網膜色素上皮細胞の TSP–1 刺激により潜伏型 TGF–β は活性型 TGF–β となり分泌され，$CD4^+$T リンパ球表面の TGF–β 受容体と結合する．CTLA–2α も網膜色素上皮細胞から分泌され $CD4^+$T リンパ球に抑制シグナルが入る．これらの刺激により $CD4^+$T リンパ球は Fox3 遺伝子を発現して制御性 T 細胞へと変化する．この制御性 T 細胞は，さらに可溶性 TGF–βやほかの抑制性サイトカインを分泌してレスポンダー T 細胞（活性化 T 細胞）を抑制する．
CTLA–2α：cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 2α

で，両眼性の脈絡膜炎，皮膚の炎症と脱色素など原田病の動物モデルをつくることに成功した．われわれは，原田病患者の末梢血リンパ球，ならびに眼内浸潤リンパ球から樹立した T 細胞クローンを用いて一連の解析を行った[33]．その結果，原田病の末梢血リンパ球と眼内浸潤リンパ球は tyrosinase に反応して活性化するが，コントロールの抗原には反応しないこと，また Behçet 病やサルコイドーシスなどほかのぶどう膜炎疾患では，このような tyrosinase への特異的な反応はみられないことなどから，原田病の発症にかかわる自己抗原が tyrosinase であることを明らかにした．しかし，どのような機序で体内に普遍的に存在する tyrosinase に一部のヒト（原田病患者）が感作され発病するかは謎であった．そこで，なんらかの外来抗原が tyrosinase と構造的な類似性をもち，その抗原に感作されたリンパ球が眼の脈絡膜や髄膜，皮膚に存在する tyrosinase と免疫学的交差反応を生じるのではないかとの仮説を立てて，解析をすすめた．GeneBank のデータ解析の結果，サイトメガロウイルスのエンヴェロープ抗原ペプチド（$CMV\text{–}egH_{290\text{–}302}$）が tyrosinase の病原性のあるペプチド（$tyrosinase_{450\text{–}462}$）と構造的類似性のあることが判明した．さらに，原田病患者の末梢血ならびに眼内浸潤リンパ球は，tyrosinase のみならず $CMV\text{–}egH_{290\text{–}302}$ にも反応して炎症性サイトカインを分泌することが判明した．以上から，サイトメガロウイルスに感染し感作したリンパ球が，メラノサイトのある組織（眼，皮膚，髄膜，皮膚）の tyrosinase と免疫学的交差反応を起こして本症が発症するものと考えられる（図 4）．

b. Behçet 病の治療

筆者が研修医のころのわが国では，Behçet 病がぶどう膜炎の原因疾患の首位を占め，発病から 5 年以内に患者の約半数が矯正視力 0.1 以下となり，成人の中途失明の第 1 位の原因であった．当時は，ステロイドとシクロホスファミドなどの免疫抑制薬が治療の中心であったが，1990 年代に入りシクロスポリンが治療に用いられるようになり，Behçet 病の視力予後はかなり改善した[34,35]．しかし，シクロスポリン無効例や中枢神経症状や腎機能障害などの副作用のために中止せざるをえない患者が多々あり，その多くは失明にいたっていた．

2007 年に，厚労省により抗 TNF–α キメラ型モノクローナル抗体のインフリキシマブが Behçet 病に伴う網膜ぶどう膜炎の治療に承認され，2012 年 4 月ま

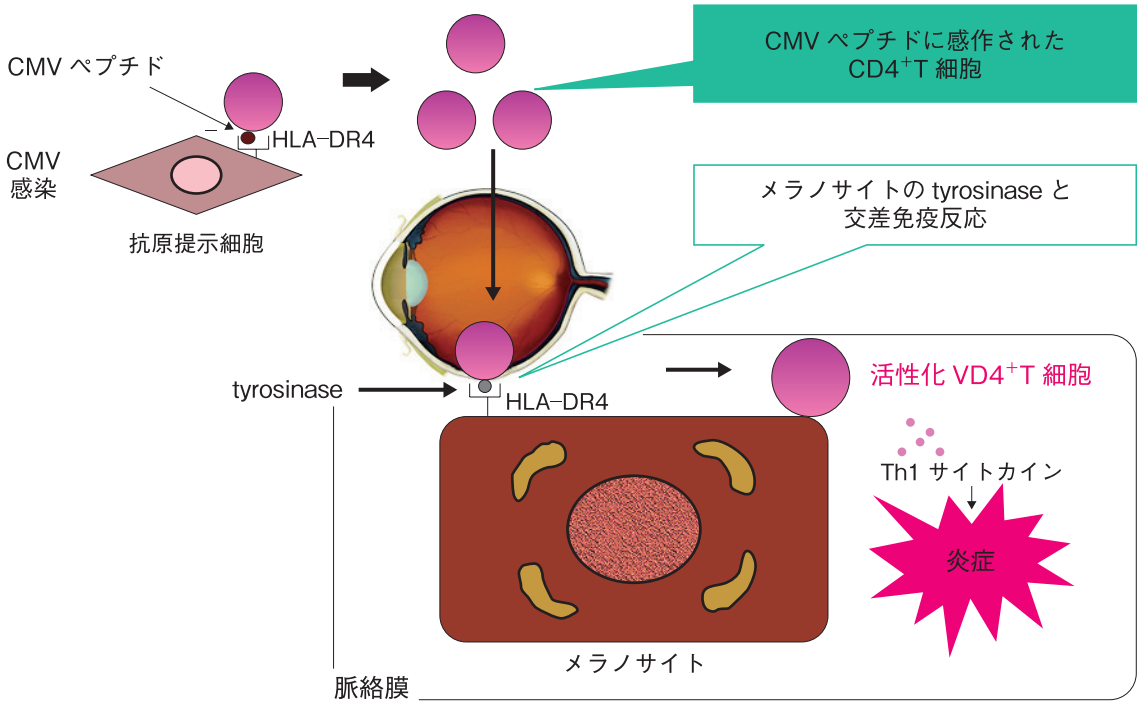


図 4. 原田病の発症機構の仮説（文献 4 より引用）

サイトメガロウイルス（CMV）の潜伏感染状態で，CMV 感作 $CD4^+$T リンパ球が末梢血中に循環している．網膜などに存在するメラノサイト上の tyrosinase ペプチドの構造類似性のために，眼内や内耳，髄膜などに存在するメラノサイト上の tyrosinase を認識して，免疫学的交差反応を起こしてサイトカインなどを生じ炎症が生じる．

でに全国で 1,100 人に用いられ，本症の視力予後が著しく改善されてきた．われわれは，インフリキシマブの臨床効果ならびに免疫薬理作用について一連の研究[36~43]を行い，以下のことが明らかになった．

シクロスポリン無効 37 例に 1 年以上インフリキシマブで治療したわれわれの成績はきわめて良好で，19 例（51 %）が眼炎症発作の完全寛解が得られ，14 例（38 %）が改善（眼発作頻度減少もしくは軽症化），4 例（11 %）が無効であった．このように，インフリキシマブは従来の免疫抑制薬無効例の約 90% に有効であり，その半数以上が Behçet 病特有の反復する眼炎症発作が皆無になるほどの有効性を示したが，依然として 10% の患者はインフリキシマブが無効である．なにゆえ，このように著効する症例と無効例があるのかを解明するために免疫薬理学的解析を行った．その結果，有効例はすべてインフリキシマブの血中トラフ値が 1.0 μg/m*l* 以上であったが，無効例の半数は血中トラフ値が非常に低く，残りの半数は血中トラフ値が高いにもかかわらず無効であった．トラフ値が低い症例はインフリキシマブを増量するか，投与間隔（通常は 8 週間ごとに点滴静注）を短縮することで効果を得ることができることが判明した．一方，十分な血中トラフ値があるにもかかわらず無効な症例があることに関して，インフリキシマブの免疫活性を解析した．その結果，インフリキシマブの制御性 T 細胞誘導作用と関係することが明らかになった．すなわち，①インフリキシマブ治療により Behçet 病患者末梢血 $CD4^+$ リンパ球中の $Foxp3^+$ 制御性 T 細胞は上昇するが，シクロスポリンやコルヒチンなど，ほかの免疫抑制薬には制御性 T 細胞を誘導する作用はない，②シクロスポリンからインフリキシマブに変更したすべての Behçet 病患者において，シクロスポリン投与中に比べてインフリキシマブへの変更後の制御性 T 細胞が増加する，③ぶどう膜炎に対するインフリキシマブの治療効果が良好な患者では，制御性 T 細胞が高い，④一方，ぶどう膜炎へのインフリキシマブの治療効果が不良な症例は，制御性 T 細胞が低い，⑤インフリキシマブ血中濃度が高いにもかかわらず，ぶどう膜炎に無効であった患者の末梢血制御性 T 細胞は低いレベルであった．これらのことから，インフリキシマブは制御性 T 細胞を誘導し，誘導された制御性 T 細胞はぶどう膜炎の抑制に作用すると考えられる．

このように新たしい分子標的治療は，失明原因の主要疾患であった Behçet 病の治療を大きく変貌させ，今や新たに発症する Behçet 病で失明をきたす患者はきわめて少数となっている．

c. 眼サルコイドーシスの国際診断基準

先の述べたごとく，かつて Behçet 病が本邦のぶど

表 1．Ccular sarcoidosis の国際診断基準―眼所見
（文献 46 より引用）

1. Mutton-fat KPs（large or small）and/or iris nodules at pupillary margin（Koeppe）or in stroma（Bussacca）
2. Trabecular meshwork nodules and/or tent-shaped peripheral anterior synechia
3. Snowballs/string of pearls vitreous opacities
4. Multiple chorioretinal peripheral lesions（active & atrophic）
5. Nodular and/or segmental peri-phrebitis（＋/－ candle-wax drippings）and/or macroaneurism in an inflamed eye
6. Optic disc nodules and/or solitary choroidal nodule
7. Bilaterality

表 2．Ccular sarcoidosis の国際診断基準―検査所見
（文献 46 より引用）

1. Negative tuberculin skin test in a BCG-vaccinated patient or having had positive PPD（or Mantoux）skin test previously
2. Elevated serum angiotensin converting enzyme（ACE）and/or elevated serum lysozyme in a patient treated with ACE inhibitors
3. Chest x-ray：look for bilateral bilateral hilar lymphoadenopathy（BHL）
4. Abnormal liver enzymes tests（any two of alcaline phosphatase，ASAT，ALAT，LDH，or γ-GT）
5. Chest CT scan in patients with negative chest x-ray

表 3．Ccular sarcoidosis の国際診断基準―分類
（文献 46 より引用）

1. Definite ocular sarcoidosis：biopsy-supported diagnosis with a compatible uveitis
2. Presumed ocular sarcoidosis：biopsy not done，presence of bilateral hilar lymphadenopathy（BHL）with a compatible uveitis
3. Probable ocular sarcoidosis：biopsy not done and BHL negative；presence of three of the suggestive intraocular signs and two positive investigational tests
4. Possible ocular sarcoidosis：lung biopsy negative，four of the suggestive intraocular signs and two of the investigational tests are positive

う膜炎の原因としてもっとも患者が多かったが，現在ではサルコイドーシスがぶどう膜炎の 10～13 % を占め原因疾患の第 1 位となっている[1]．諸外国におけるサルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の頻度はわが国ほどでないが，ぶどう膜炎の主要原因疾患と位置づけられているが，国際診断基準がなく診断は統一されていない．わが国では日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会による診断基準[44]が作成され，サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎の診断にも用いられている．しかし，英語原著がなく，国際学術誌に掲載されてないために，海外の眼科医にはまったく用いられていない．

そこで，国際的に広く眼科医に受け入れられる“サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎：ocular sarcoidosis”の国際診断基準をつくることを目的として，2006 年 10 月 27～28 日に東京において第 1 回「国際眼サルコイドーシス・ワークショップ」を開催した．アジア，ヨーロッパ，アメリカ，アフリカの 4 大陸 12 ヵ国から 24 名のぶどう膜炎専門家，ならびに 2 名の内科医を招き，専門家の臨床経験，ならびに予備調査[45]のデータに基づいて，眼サルコイドーシスを示唆する 7 つの眼所見（表 1）と 5 つの全身検査所見（表 2）を採択し，さらにこれらの組み合わせにより診断の確かさを 4 段階（表 3）に分類した．この診断基準は 2009 年に眼科領域の国際学術誌に掲載され[46]，現在，全世界の眼科領域で広く使われている．その後，この国際診断基準の評価を本学のサルコイドーシスとそのほかのぶどう膜炎患者を対象に行ったが，感度，特異度，positive predictive value，negative predictive value がそれぞれ 100 %，95.6 %，78.1 %，100 % と非常に高いことが示された[47]．現在，本診断基準の評価を行うために，前向き国際多施設協同臨床試験が本邦を含め 12 ヵ国 19 施設において進行中である．

Ⅳ．感染性ぶどう膜炎

角膜や結膜など眼表面組織の疾患は病巣組織を採取して，感染症の診断と病原微生物の同定が容易に行える．一方，眼内の炎症病変の場合，網膜や脈絡膜など眼底組織の生検はきわめて危険で通常は行われない．比較的安全に採取できる眼内組織は前房水であるが，採取可能な量はわずか 0.1 m*l* であり，多くの項目を十分に検査することができない．そのために診断が遅れて失明にいたることがしばしばある．眼内炎症疾患を対象とするぶどう膜炎の診療において，この問題を解決することは大変に重要な課題であり，ごく微量の眼内液試料でウイルス，細菌，真菌，寄生虫の同定を網羅的に行える検査診断法を確立することが筆者の長年の夢であった．

われわれはこの課題に取り組み，本学ウイルス学教室の清水則夫博士，細胞治療学の森尾友宏博士らとの一連の協同研究[48～58]を行い，「眼内液を用いた網羅的 PCR 診断システム」[58]を開発した（図 5）．この方法は，患者の前房水あるいは硝子体液中の浸潤細胞から DNA を抽出し，ウイルス，細菌，真菌，寄生虫の genomic DNA を PCR 法で検出するものである．この方法の利点は，0.1 m*l* 程度の微量な眼内液で下記の検査を網羅的にすべて行うことが可能で，検査に要する時間も 24 時間以下ときわめて迅速なことである．

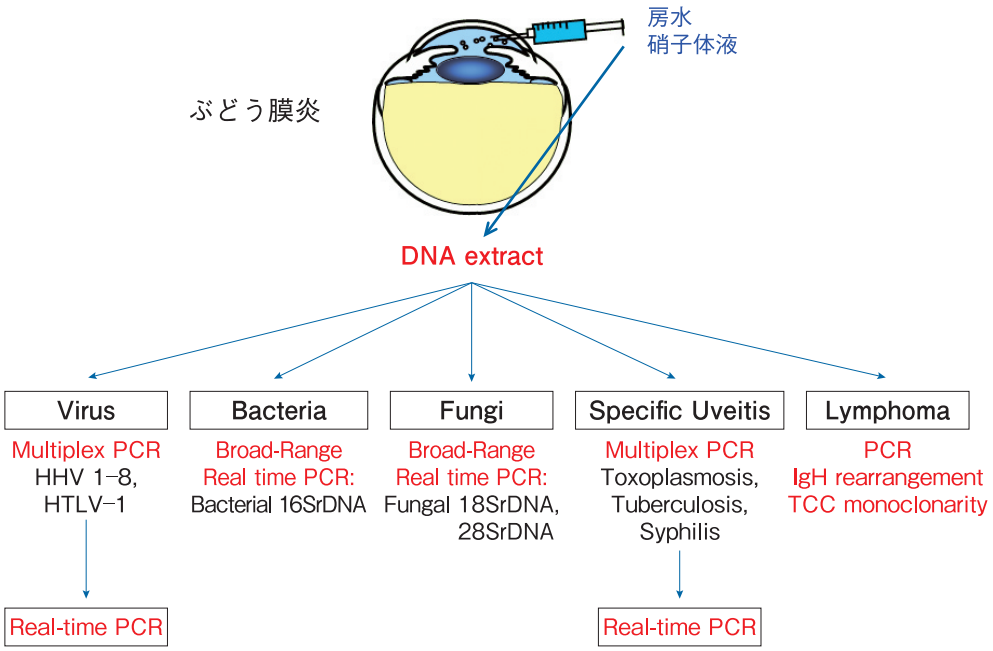


図 5. 眼内液を用いた網羅的 PCR 診断システム

感染性ぶどう膜炎あるいは眼内リンパ腫が疑われる患者の眼内液（前房水，硝子体液）を採取し，浸潤細胞から DNA を抽出する．抽出した genomic DNA を必要に応じて，①ウイルス（ヒトヘルペスウイルス（HHV）1〜8 型（multiplex PCR と real time PCR），HTLV–1（real time PCR），②細菌（broad range real time PCR；bacterial 16SrDNA），③真菌（broad range real time PCR；fungal 18S または 28SrDNA），④特殊なぶどう膜炎（トキソプラズマ：multiplex PCR と real time PCR，結核，猫ひっかき病），⑤眼内リンパ腫（B 細胞リンパ腫：IgH rearrangement，T 細胞リンパ腫：TCC rearrangement）の 5 セットの PCR を組み合わせて検査する診断システムで，すべての PCR を眼内液 0.1 m/ で行うことも可能である．multiplex PCR はキャピラリー PCR で行い，ヘルペスウイルス 1〜8 型とトキソプラズマを定性的にスクリーニングするように設計し，陽性の DNA をさらに real time PCR により DNA 量の定量を行う．

①ウイルス：現在，ヒトに眼内炎症病変を生じるウイルスは，ヘルペスウイルス 1〜8 型が知られている．そこで，眼内液から抽出した genomic DNA を用いて，キャピラリー法により multiplex PCR で定性的にスクリーニングし，陽性のものに対しては real time PCR 法で DNA 量を定量し，診断的意義を確認する[50]．

②細菌：多くの細菌の保存されている細菌 26S ribosomal DNA（rDNA）領域を標的とした broad range real time PCR を行い，眼内液の genomic bacterial DNA を測定する．この方法では起炎菌の菌種同定はできないが，細菌 genomic DNA の有無を知ることにより，眼内に細菌感染があるかないかを迅速に診断できる．予備的な研究で，眼内炎の起炎菌として知られている 16 種類の細菌を培養し，その抽出 DNA がこの PCR で同定可能かを検討したところ，ごく微量の菌体数で 16 種類すべての細菌を検出できることが確認された[55]．

③真菌：同様に，多くの真菌に保存されている真菌 18SrDNA，あるいは 28SrDNA をターゲットとした broad range real time PCR を行う[56]．

④寄生虫・原虫：人畜共通感染症の代表的疾患である眼トキソプラズマ症は，ヨーロッパ，南米などではぶどう膜炎の主要な原因疾患であり，失明率もきわめて高い．*Toxoplasma gondii* に対する PCR を multiplex PCR で定性スクリーニングし，次いで real time PCR で定量する[53]．

この方法により，ヘルペスウイルスの場合は，1〜8 型のどのウイルスであるかの同定とウイルス量の定量ができる．細菌と真菌の場合は，菌種の同定はできないが，細菌感染か真菌感染かの診断が可能となる．これにより，迅速に眼内の炎症が感染症か否かの診断，感染症であればウイルス感染，細菌感染，真菌感染の診断が行え，適切な治療を早期に開始することが可能となった．

この検査診断システムは厚労省科学研究費の助成を受け，その診断法の有用性を本邦の多施設で前向き協同研究を実施し，眼内感染症に対する感度は 91.3%，特異度は 98.8 % ときわめて診断に有用であることが確認された[58]．その結果に基づいて，本学附属病院から筆者の在任中に先進医療に申請し，2014 年 4 月に正式に先進医療として承認公示され，実際の医療の

現場で使用される運びとなっている．

Ⅴ．眼内リンパ腫

眼内リンパ腫は眼・中枢神経系リンパ腫であり，生命予後がきわめて不良な悪性腫瘍であるが，眼症状はぶどう膜炎と非常に似ている．中枢神経リンパ腫の患者に眼病変が発症した場合は比較的容易に診断できるが，眼病変が先行して発病し，種々の検査でも中枢神経病変がない場合（原発性眼内リンパ腫：PIOL）は，原因不明のぶどう膜炎と診断・治療され，そのうちに中枢神経病変を発病し予後不良の転帰をとる症例が非常に多い．しかも，眼内リンパ腫は眼科臨床上決してまれなものではなく，最近の全国ぶどう膜炎疫学調査[1]によると，眼内リンパ腫はぶどう膜炎と診断された患者の2.5％を占めている．したがって，ぶどう膜炎様症状を呈する発病早期の眼内リンパ腫を正確に診断し，治療することは眼科にとって非常に重要な課題である．

われわれは眼内リンパ腫の診断に免疫学的・分子生物学的診断法を導入し[59]，原発性眼内リンパ腫の発病早期の診断を可能にした．悪性腫瘍診断のゴールドスタンダードは，いうまでもなく病理組織診断による悪性腫瘍細胞の同定である．しかし，眼内リンパ腫の病巣は網膜あるいは硝子体混濁に存在し，生検がきわめて困難であり，われわれの病理細胞診の陽性率は20％ときわめて低い．1990年代後半に，眼内リンパ腫の診断に眼内インターロイキン10（IL-10）測定[60]，あるいはPCR法による免疫グロブリンのモノクロナリティーを同定する診断法が報告され[61]，われわれもその有用性を検討した[59]．眼内リンパ腫の大半はB細胞リンパ腫であり，B細胞が産生するIL-10の硝子体中濃度は眼内リンパ腫患者では高く，その陽性率は87％であった．一方，ぶどう膜炎患者では炎症性サイトカインであるIL-6が高く，IL-10は低い．PCR法によるIgHの遺伝子再構成もわれわれの眼内リンパ腫患者では79％の陽性率であった．このような結果に基づき，われわれはこれらの検査と眼科臨床症状を組み合わせて眼内リンパ腫の診断基準をつくり，眼内リンパ腫患者の早期診断に努めている．次の問題は，その視力予後と生命予後に関する治療である．

眼内リンパ腫の眼内病変に対しては，かつては眼球への放射線照射療法が行われていた．しかし，1996年にメトトレキサート（MTX）の硝子体内注射が有用であることが報告[62]されて以来，眼内病変に対してはMTX注射が用いられるようになった．しかし，このような局所療法で眼内病変の寛解は得られても，中枢神経系病変の発病を防ぐことはできない．われわれは本学血液内科の新井文子博士らとの協同研究を行い，中枢病変のある眼内リンパ腫患者に対して，MTXの全身静脈注射と眼局所硝子体注射の併用療法が有効であることを報告した[63]．さらに，中枢神経系にリンパ腫病変を発病していない原発性眼内リンパ腫に対して，予防的な全身MTX静脈注射が中枢神経病変の発病予防と生命予後改善に有効であるかを検討する，前向き臨床試験を本学倫理委員会の承認を得て開始した．その長期成績の結果はまだ時間を要するが，治療後観察期間平均19ヵ月での成績はきわめて良好であり，今後の成果が期待される．

Ⅵ．結　　語

東京医科歯科大学眼科学分野に奉職した14年間に，ぶどう膜炎という地味なテーマの研究に邁進し，その成果を実際の診療に応用し，多くのぶどう膜炎の患者の診断と治療に役立てることができた．そして，その成果は多くの国際学術誌に掲載され，内外の研究者に高い評価を得ることができた．これは，ひとえに教室員の努力と本学の多くの協同研究者の先生方の協力の賜物であり，本学でこのような研究生活を送ることができた幸運に心から感謝している．

文　献

1) Ohguro N, Sonoda K, Takeuchi M et al：The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol **56**：432–435, 2012.
2) Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM et al：Experimental allergic uveitis；isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. J Immunol **119**：1949–1958, 1977.
3) Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K：Immunological homeostasis of the eye. Prog Retin Eye Res **33**：10–27, 2013.
4) 望月　學：第112回日本眼科学会総会特別講演―眼内炎症と恒常性維持．日眼会誌 **113**：344–378, 2009.
5) Mochizuki M：Regional immunity of the eye. Acta Ophthalmol **88**：292–299, 2010.
6) Sugita S, Keino H, Futagami et al：B7$^+$ iris pigment epithelial cells convert T cells into CTLA-4$^+$, B7-expressing CD8$^+$ regulatory T cells. Invest Ophthalmol Vis Sci **47**：5376–5384, 2006.
7) Sugita S, Futagami S, Smith B et al：Retinal and ciliary body pigment epithelium suppress activation of T lymphocytes via transforming growth factor beta. Exp Eye Res **83**：1459–1471, 2006.
8) Futagami Y, Sugita S, Vega J et al：Role of

thrombospondin-1 in T cell response to ocular pigment epithelial cells. J Immunol **178**：6994–7005，2007.
9) Sugita S，Takase H，Taguchi C et al：The role of soluble TNF receptors for TNF-α in uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci **48**：3246–3252，2007.
10) Sugita S，Taguchi C，Takase H et al：Soluble Fas ligand and soluble Fas in ocular fluid of patients with uveitis. Br J Ophthalmol **84**：1130–1134，2000.
11) Takase H，Sugita S，Rhee DJ et al：The presence of macrophage migration inhibitory factor in human trabecular meshwork and its upregulatory effects on the T helper 1 cytokine. Invest Ophthalmol Vis Sci **43**：2691–2696，2002.
12) Sugita S，Horie S，Nakamura O et al：Retinal pigment epithelium-derived CTLA-2α induces TGFβ-producing T regulatory cells. J Immunol **181**：7525–7536，2008.
13) Sugita S，Futagami Y，Horie S et al：Transforming growth factor β-producing Foxp3$^+$CD8$^+$ CD25$^+$ T cells induced by iris pigment epithelial cells display regulatory phenotype and acquire regulatory functions. Exp Eye Res **85**：626–636，2007
14) Sugita S，Horie S，Nakamura O et al：Acquisition of T cells by eye-derived CTLA-2α during inflammatory conditions. J Immunol **183**：5013–5022，2009.
15) Sugita S，Usui Y，Horie S et al：T-cell suppression by programmed cell death 1 ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions. Invest Ophthalmol Vis Sci **50**：2862–2870，2009.
16) Horie S，Sugita S，Futagami Y et al：Human iris pigment epithelium suppresses activation of bystander T cells via TGFβ-TGFβ receptor interaction. Exp Eye Res **88**：1033–1042，2009.
17) Sugita S，Usui Y，Horie S et al：Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1（PD-L1）suppress PD-1$^+$ T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci **50**：263–272，2009.
18) Yamada Y，Sugita S，Horie S et al：Mechanisms of immune suppression for CD8$^+$ T cells by human corneal endothelial cells via membrane-bound TGF β. Invest Ophthalmol Vis Sci **51**：2548–2557，2010.
19) Sugita S，Horie S，Yamada Y et al：Suppression of bystander T helper 1 cells by iris pigment epithelium-inducing regulatory T cells via negative costimulatory signals. Invest Ophthalmol Vis Sci **51**：2529–2536，2010. 2010.
20) Sugita S，Horie S，Yamada Y et al：Inhibition of B cell activation by retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci **51**：5783–5788，2010.
21) Horie S，Sugita S，Futagami Y et al：Human retinal pigment epithelium-induced CD4$^+$CD25$^+$ regulatory T cells suppress activation of intraocular effector T cells. Clin Immunol **136**：83–95，2010.
22) Sugita S，Kawazoe Y，Yamada Y et al：Inhibitory effect of corneal endothelial cells on IL-17-producing Th17 cells. Br J Ophthalmol **96**：293–299，2011.
23) Sugita S，Yamada Y，Horie S et al：Induction of T regulatory cells by cytotoxic T-lymphocyte antigen-2 alpha on corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci **52**：2598–605，2011.
24) Sugita S，Horie S，Yamada Y et al：Suppression of interleukin-17-producing T-helper 17 cells by retinal pigment epithelial cells. Jpn J Ophthalmol **55**：565–575，2011.
25) Imai A，Sugita S，Kawazoe Y et al：Immunosuppressive properties of regulatory T cells generated by incubation of peripheral blood mononuclear cells with supernatants of human RPE cells. Invest Ophthalmol Vis Sci **53**：7299–7309，2012.
26) Kawazoe Y，Sugita S，Keino H et al：Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. Exp Eye Res **94**：32–40，2012.
27) Nussenblatt RB，Palestine AG，Chan CC et al：Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. Arthritis Rheum **28**：671–679，1985.
28) Vogt A：Fruhzeitiges ergrauen der Zillen und Bemerkungen uber den sogenannten potzlichen Eintritt dieser Veranderung. K Monatsbl Augenhk **44**：228–242，1906.
29) 小柳美三：葡萄膜炎ニ伴フ毛髪ノ脱落白變ニ就イテ. 日眼会誌 **18**：1183–1193，1914.
30) 原田永之助：非化膿性脈絡膜炎ノ臨床知見補遺（急性瀰漫性脈絡膜炎ニ就イテ）. 日眼会誌 **30**：356–378，1926.
31) Yamaki K，Kondo I，Nakamura H et al：Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. Exp Eye Res **71**：361–369，2000
32) Yamaki K，Gocho K，Hayakawa K et al：Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt–Koyanagi–Harada disease. J Immunol **165**：7232–7329，2000.
33) Sugita S，Takase H，Taguchi C et al：Ocular infiltrating CD4$^+$ T cells from patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease recognize human melanocyte antigens. Invest Ophthalmol Vis Sci **47**：2547–2554，2006.
34) 望月 學：第 96 回日本眼科学会総会宿題報告；免疫と眼―眼科領域における免疫療法. 日眼会誌 **96**：1608–1634，1992.
35) Mochizuki M，de Smet M：Use of immunosuppressive agents in ocular diseases. Prog Ret Eye Res **13**：479–450，1994.
36) 田中宏幸，杉田 直，山田由季子ほか：Behçet 病に伴う難治性網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療の有効性と安全性. 日眼会誌 **114**：87–95，2010.
37) Yamada Y，Sugita S，Tanaka H et al：Timing of recurrent uveitis in patients with Behçet's disease

on infliximab therapy. Br J Ophthalmol **95**：205–208, 2010.
38) Yamada Y, Sugita S, Tanaka H et al：Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. Br J Ophthalmol **94**：284–288, 2010.
39) Sugita S, Yamada Y, Kaneko S et al：Induction of regulatory T cells by infliximab in Behçet's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci **52**：476–484, 2011.
40) Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M：Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behçet's disease. Br J Ophthalmol **95**：549–552, 2011.
41) Yamada Y, Sugita S, Tanaka H et al：Timing of recurrent uveitis in patients with Behçet's disease on infliximab therapy. Br J Ophthalmol **95**：205–208, 2011.
42) Kawazoe Y, Sugita S, Yamada Y et al：Psoriasis triggered by infliximab in a patient with Behçet's disease, Jpn J Ophthalmol **57**：95–97, 2013.
43) Sugita S, Kawazoe Y, Imai A et al：Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease. Arthritis Res Ther **14**：R99, 2012.
44) サルコイドーシス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 **27**：89–102, 2007.
45) Kawaguchi T, Hanada A, Horie S et al：Evaluation of characteristic ocular signs and systemic investigations in ocular sarcoidosis patients. Jpn J Ophthalmol **51**：121–126, 2007.
46) Herbort CP, Mochizuki M, Rao NA：International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis；results of the first international workshop on ocular sarcoidosis (IWOS). Ocul Immunol Inflamm **17**：160–169, 2009.
47) Takase T, Shimizu K, Yamada Y et al：Validation of international criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis proposed by the first international workshop on ocular sarcoidosis. Jpn J Ophthalmol **54**：529–536, 2010.
48) Sugita S, Shimizu N, Kawaguchi T et al：Identification of human herpesvirus 6 in a patient with severe unilateral panuveitis. Arch Ophthalmol **125**：1426–1427, 2007.
49) Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y et al：Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of epstein-barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. Jpn J Ophthalmol **52**：463–476, 2008.
50) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K et al：Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. Br J Ophthalmol **92**：928–932. 2008.
51) Kido S, Sugita S, Horie S et al：Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete. Br J Ophthalmol **92**：505–508, 2008.
52) Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N et al：A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. Br J Ophthalmol **94**：336–340, 2010.
53) Sugita S, Ogawa M, Inoue S et al：Diagnosis of ocular toxoplasmosis by two polymerase chain reaction (PCR) examinations；qualitative multiplex PCR and quantitative real-time PCR. Jpn J Ophthalmol **55**：495–501, 2011.
54) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K et al：Virological analysis in patients with human herpes virus 6 (HHV-6) -associated ocular inflammatory disorders. Invest Ophthalmol Vis Sci **53**：4692–4698, 2012.
55) Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al：Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples of infectious endophthalmitis. Jpn J Ophthalmol **56**：529–535, 2012.
56) Ogawa M, Sugita S, Watanabe K et al：Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **250**：1877–1883, 2012.
57) Sugita S, Kamoi K, Ogawa M et al：Detection of Candida and Aspergillus species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **250**：391–398, 2012.
58) Sugita S, Ogawa M, Shimizu N et al：Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases. Ophthalmology **120**：1761–1768, 2013.
59) Sugita S, Takase H, Sugamoto Y et al：Diagnosis of intraocular lymphoma by polymerase chain reaction analysis and cytokine profiling of the vitreous fluid. Jpn J Ophthalmol **53**：209–214, 2009.
60) Chan CC, Whitcup SM, Solomon D：Interleukin -10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. Am J Ophthalmol **120**：671–673, 1995.
61) Shen DF, Zhuang Z, LeHoang P et al：Utility of microdissection and polymerase chain reaction for the detection in primary intraocular lymphoma. Ophthalmology **105**：1664–1669, 1998.
62) De Smet MD：Management of non Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. Bull Soc Belge Ophthalmol **279**：91–95, 2001.
63) Nakauchi Y, Takase H, Sugita S et al：Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methodrezate for intraocular lymphoma with central nervous system involvement. Int Hematol **92**：179–185, 2010.

Overview of our research in uveitis

Manabu Mochizuki

Summary
Uneitis is intaroular inflammatory disorder caused by autoimmune mechanisms or infection. We focused on the following research projects : (1) treatments and molecular mechanisms of immunopathogenesis of autoimmune uveitis, such as Behçet disease and Vogt Koyanagi–Harada disease, (2) molecular mechanisms of immune privilege of the eye to protect harmful immune reactions in the eye, (3) establishment and validation of international criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis, (4) development and clinical application of comprehensive polymerase chain reaction (PCR) using intraocular fluids for infectious uveitis, (5) development of molecular and immunological diagnosis of intraocular lymphoma and therapy. This article reviews these studies carried out in our department in the past 14 yeare.

Key words : uveitis, molecular mechanisms, diagnostic criteria, sarcoidosis, Behçet disease, Yogt–Koyanagi–Harada disease, infectious uveitis, comprehensive PCR system, biologics, immune privilege of the eye, regulatory T cells

私立精神科病院における多職種チームアプローチの実際

浅井　邦彦　医療法人静和会 浅井病院 名誉院長

要旨：わが国の精神科医療は，精神保健法制定以来，精神障害者の人権の擁護と社会復帰の促進という方向が着実にすすめられてきている．精神保健福祉法では，病院における入院医療から社会復帰施設へ，そしてさらに地域生活へという方向がはっきりと示されてはいるが，これを現実にすすめていくには，チームアプローチが着実に実施されないとむずかしい．こうした背景のもとに，精神科チーム医療はますます重要となり，精神科病院および地域ケアにおいて，ユーザーのニーズに応えるサービスの提供が求められるようになってきている．

Key words：専門職種チームアプローチ，チーム医療，精神科リハビリテーション，障害者プラン，ケアマネジメント，精神保健福祉法

Ⅰ．はじめに

わが国の精神科医療は，「精神保健法」制定（1987［昭和 62］年）以来，精神障害者の人権の擁護と社会復帰の促進という方向が着実にすすめられてきている．

1999（平成 11）年，「精神保健福祉法」が改正され（施行は 2000［平成 12］年 4 月 1 日から），“精神障害者の人権に配慮しつつその適正な医療及び保護を確保し，精神障害者の社会復帰の一層の推進を図るため，精神保健指定医の職務を適正なものとし，精神医療審査会の機能を強化するとともに，在宅の精神障害者に対する福祉事業（ホームヘルプサービス，ショートステイ，グループホーム）を市町村を中心として推進する体制を整備する等の措置を講ずる”とし，身近な地域でのコミュニティケアを推進する方向が示された．今後，マンパワーの養成をはじめとした準備が重要である[6~8]．

1997（平成 9）年 12 月に「精神保健福祉士法」が成立し，1998（平成 10）年 4 月から施行され，1999 年 4 月には，国家試験に合格した「精神保健福祉士」が 4,338 名誕生した．2014（平成 26）年 3 月末日現在，登録者数は 62,883 名である．

連絡先：浅井　邦彦　kunihiko-asai@asaihospital.com

こうした背景のもとに，精神科チーム医療はますます重要となり，精神科病院および地域ケアにおいて，ユーザーのニーズに応えるサービスの提供が求められるようになってきている．

Ⅱ．精神科病院における多専門職種チームアプローチ[11, 25, 29, 30]

わが国における精神科チーム医療を担う専門職は，精神科医師（とくに精神保健指定医の役割は重要），看護師，精神保健福祉士（従来 PSW と呼ばれていた人たちで国家資格を有するもの），臨床心理士（CP），作業療法士（OTR），薬剤師，栄養士，臨床検査技師などである．このほかにレクリエーション療法に携わる専門のセラピストとして，運動療法専門家，音楽療法専門家，絵画療法・陶芸などの芸術療法専門家，ダンス・セラピストなどがいる．また，文化活動として，華道・茶道の講師，書道の講師，手話の講師，英会話の講師など，さまざまなプログラムを入院患者のレクリエーション療法やデイケア・プログラムなどに導入して，院外から専門家を非常勤で依頼する場合が多い．これらのスタッフのコーディネーションもチーム医療では重要である．

APA（米国精神医学会）ガイドラインでは，精神科医とコメディカルスタッフの関係を次のように整理している．① consultative relationship（相談関係），

② collaborative relationship（協同関係），③ supervisory relationship（スーパーバイザー関係）．

スタッフがチーム医療を行う場合，通常はそれぞれのコメディカルスタッフの専門職としてのアイデンティティを尊重した相談関係でよいが，最終的には患者の医療・ケア責任は精神科医が負うことを考えるべきであると述べている．

わが国では，精神保健福祉士がもっとも新しい国家資格であるが，法ではこの資格が名称独占であること，そして“業務を行うにあたり，主治医の指導を受ける”ことを規定している．

精神科医療においては，チーム医療を行ううえで，精神科医はスタッフの連携が円滑に行われるようコーディネートする役割が期待される．とくに精神科入院医療においては精神障害者の行動制限などを行う精神保健指定医の責任が大きく，強制入院中の処遇については，その指示のもとで行わなければならない．精神科医とりわけ精神保健指定医は，患者に対しての医療行為の責任者としての重い業務がある．

1. 精神科チーム医療のスタッフ

a. 精神科医

医師には，チーム医療のリーダーとしての役割が期待されているが，わが国の 80 大学医学部精神科における卒後研修では，コメディカルスタッフとの協同作業の経験を積むことは困難である．したがって大学での初期研修の後，大学を離れて関連の国公立病院または民間病院で常勤医として勤務して，はじめてコメディカルスタッフとのチーム医療のトレーニングを受けることになる．しかし，指定医になるまでの後期研修でも，チーム医療に関するガイドラインなどはなく，各病院にまかされているのが現状である．

とくにコミュニティケアの経験を積むことにより，ユーザーである精神障害者が疾病と障害を併せもち，種々の社会的不利（ハンディキャップ）を有する人たちであることを真に理解できるようになる．ユーザーのニーズを把握して，チームとしてコメディカルスタッフと協同して治療とリハビリテーションをいかにすすめていくのかについての経験を積むことが重要である．そのためには，ケース・マネジメントについての理解を深め，実践経験を積むことが求められる[11, 32]．

b. 看護師

精神科入院医療では，看護師がもっとも日常的に精神障害者に接し，ケアにあたっている．急性期治療における医師と看護師の協同作業はもっとも重要な部分を占める．また，亜急性期における治療とリハビリテーション療法，さらに慢性期における社会復帰を目指しケース・マネジメントの手法を用いて行われるリハビリテーション療法においても，ほかのコメディカルスタッフとともに看護師のはたす役割は重要である．また，精神科看護に関する実践的教育も必要であり，日本精神科病院協会などが長年実施している通信教育（スクーリングを含んだカリキュラム）が重要であり，さらに精神科専門看護師を目指した教育も行われている（日本精神科病院協会，日本看護協会など）[1, 12, 13, 30]．

c. 精神保健福祉士（PSW）

精神保健福祉士法第 2 条には“精神保健福祉士の名称を用いて，精神障害者の保健及び福祉に関する専門的知識及び技術をもって，精神病院，その他の医療施設において精神障害の医療を受け，または精神障害者の社会復帰の促進を図ることを目的とする施設を利用している者の社会復帰に関する相談に応じ，助言，指導，日常生活への適応のために必要な訓練その他の援助を行うことを業とする者”とされている．これまで，精神科ソーシャルワーカー（PSW）は，国家資格がなかったにもかかわらず，精神障害者の受療援助，入退院援助，療養上の問題調整，家族問題の調整，経済問題の調整，就労・教育・住宅（または居住）問題などの調整，日常生活援助，地域サポート，自助グループ活動などの援助の業務を中心に行ってきた．

今回の国家資格化のもつ意義は大きく，現任者への経過措置がとられるこの 5 年間で 1 万人程度の有資格者が誕生するようになると，精神科医療・福祉も大きくかわるインパクトとなるであろうし，診療報酬上の評価も明確になるものと思われる[15, 29, 30]．

d. 臨床心理士（CP）

国家資格化へ向けての検討がすすめられているが，乗り越えるべきバリアが多く，時間がかかるものと思われる．精神科医療において，臨床心理士のはたす役割は重要である．心理検査，心理治療（個人カウンセリング，集団療法），SST（生活技能訓練），家族教育，患者教育，デイケア，地域生活支援活動などでは，CP 抜きには考えられない業務がある．国家資格化へ向けての検討がすすめられることを期待したい．

CP は，チーム医療の中では，ほかの職種にない独自の立場で精神障害者のニーズの把握や心理的背景の理解やカウンセリングなど，多くの情報を他のコメディカルスタッフと共有して活動する場面が多い[29, 31]．

e. 作業療法士（OTR）

精神科専門療法としての作業療法（OT）を通して精神障害者を援助する専門職（国家資格）である．OTR は，精神科医の処方箋に基づいて OT 面接を行って患者のニーズや残存能力を把握して OT プランを患者とともに作成し，PSW，CP，看護師からの情

報と併せてOT計画を立てて作業療法を実施する．OTRが作業療法を通して得た情報は，リハビリテーションをすすめていくうえでも非常に重要であり，チーム医療の中で，他のコメディカルスタッフとデータを共有し，有効に活用することが求められている．

また，部分入院としての精神科デイケア，デイ・ナイトケアでも必須の人員であり，PSW，CP，看護師などのスタッフとチーム医療の一員として専門性を発揮することが期待されている．

精神科作業療法は，集団（マス）としてのグループ療法としての評価（診療報酬上）しかされていないが，理学療法でもすでに認められているように，個別の作業療法（ケース・マネジメントに基づいた）も新設すべきであることはいうまでもない[11,33]．

f. 薬剤師

精神科医療において薬剤師がはたす役割は，近年非常に重要である．入院医療においては，「薬剤管理指導料」が診療報酬上位置づけられてから全国各地の病院で普及してきている，いわゆる「服薬指導」は，患者教育の中でももっとも重要な位置を占めており，病棟に薬剤師が出向いて薬物の作用や副作用について積極的に説明（集団または個別に）が行われ，コンプライアンスを高めるなどの成果をあげている．チーム医療のメンバーとして，病棟などでのケース・カンファレンスに薬剤師が参加して，専門的立場から発言し，他のスタッフと患者の情報を共有することは大切なことである．また外来診療においても，服薬指導（薬の作用，副作用の説明）が多くの病院で行われている．とくに包括病棟（精神科急性期治療病棟，精神療養病棟）において薬剤管理指導料が認められていないのは不合理であり，これは早急に是正すべきである．これらはインフォームドコンセントの実践として，もっと評価（診療報酬上）されるべきである．

g. 栄養士

精神科病院に入院中の患者にとって“食事”の占める楽しみは大きい．最近は適温・適時は当然であり，複数選択メニューを取り入れている病院も多い．チーム医療のメンバーとして，栄養士は患者の嗜好の把握や，献立についての話し合いなど，看護師はじめ他のコメディカルスタッフとの協同作業が重要となっている．また入院患者の“料理教室”やデイケアやデイ・ナイトケアでの“料理指導”も，地域生活を居住施設やアパートで生活している患者たちにとって，QOLを高める重要な生活技術のトレーニングの場となっている．一人暮らしの精神障害者の再発要因の上位を占めるのは，食事の問題であることは周知のことである．他のコメディカルスタッフとともに，地域生活支援にも積極的に携わってほしい．

h. レクリエーション療法に携わる人たち

専門療法のセラピストが重要な位置を占めているのは，絵画療法，音楽療法，陶芸，手工芸，書道，華道（生け花）や茶道の講師などによる芸術療法である．また，運動療法，ダンス，ヨガなどの講師，文化活動としての英会話，手話などの講師も非常勤スタッフとして活躍している．これらの専門家スタッフの参加するリハビリテーション・プログラムをコーディネーションするのがチーム医療を担っている「リハビリテーション療法部（または科）」の部長（または科長）であり，担当医師との連携をとりながら，リハビリテーション計画（プログラム）を立てていくことが大切である．今後は，こうした専門講師についても，なんらかの形で診療報酬上の評価が行われることが必要である．

Ⅲ．精神科病院におけるチーム医療の必要性

わが国の精神科病院の入院患者の60～70％は統合失調症が占め，精神科デイケアなども主として統合失調症を対象としている．精神障害とりわけ統合失調症では，疾病と障害が共存しているからこそ，疾病に対する治療と，障害に対するリハビリテーションが同時並行的にすすめられなければならないことはいうまでもない．また，能力障害（disability）および社会的不利（handicap）に対して福祉的なアプローチが必要であり，精神障害者の主観的な障害に対しては“障害の受容”にいたるまで心理療法的アプローチが大切である[3,4]．

蜂矢の指摘[14]するように，精神障害では症状と機能障害の間にも，機能障害と能力障害の間にも明確な線が引きにくい．精神科病院で行われている社会生活技能訓練（social skills training：以下SST）は，能力障害への対応のみならず，機能障害および社会的不利に対するアプローチでもある．またOTRが行う作業療法は，作業能力障害の回復のための手段ではあるが，同時に心理（精神）療法的なアプローチでもある．また，デイケア・プログラムでは，生活能力改善を目指すことを目標としている内容が多いが，統合失調症特有の機能障害を改善する効果も期待されている[9]．

精神科リハビリテーションではコメディカルスタッフによるチームアプローチが有効に行われることが求められているが，多くの精神科病院では，医師–看護師–患者関係の中に，他のコメディカルスタッフを積極的に受け入れようとしないセクショナリズムの体質がチーム医療の阻害要因であると指摘されてきた[25]．

表 1．人員配置基準の比較（人）

	精神科デイケア		精神科ナイトケア	精神科デイ・ナイトケア	精神科作業療法	集団精神療法（入院・外来）	入院生活技能訓練（SST）
	大規模	小規模					
OTR 経験を有する看護師	1	1	1	1	1		1 あるいは看護師
CP（臨床心理士） PSW 看護師 栄養士	1 1	1 *1	1	1		1 以上	1 あるいは看護助手*2
精神科医（非専従）	1	1	1	1		1 以上	
計	4	2	3	3	1	2 以上	2

	生活訓練施設（20 人）	地域生活支援センター	福祉ホーム（10 人）	授産施設（20 人）	福祉工場（40 人）	グループホーム	福祉ホーム B 型（20 人）
PSW	1	1		1 以上	1		
看護師					1		
栄養士					1		
施設長	1			1	1		
管理人・世話人			1（管理人）			1（世話人）	1（管理人）
専任職員	3	1（ほか非常勤 2 人）		1			
指導員				1 以上	2		3
指導員助手				1	2		
顧問医	1		1	1	1		
計	6	4	2	6 以上	9	1	4

*1 精神科デイケアの経験を有しているのが望ましい．

*2 専門機関などによる生活技能訓練，生活療法または作業療法に関する研修を修了したもの（日本精神科病院協会が実施している通信教育修了者）．

精神科リハビリテーションでは，多専門職種メンバーがチームとして連携して，精神障害者一人ひとりが示す症状，障害やハンディキャップに対して対応していかなければならない．しかし，チームの中での個々のメンバー（専門職）の役割分担の不明確さから，さまざまな問題が生じることがある．リハビリテーション部のメンバーは，それぞれの専門職のトレーニング背景の差から異なる価値観をもつための対立や誤解を生じ，専門職種ごとのセクショナリズムのためにチームアプローチがうまく機能しなくなることもある．とくにリハビリテーションについての理念や共通の目標が不明確であったりすると，チームメンバーの中でフラストレーションを起こしたりすることになる．またリハビリテーションの成果があがらないと，バーンアウト（燃え尽き症候群）やアイデンティティーの喪失による失望状態に陥ることもある[2, 22, 32]．

リハビリテーション部のチームメンバー相互の研鑽やスーパービジョンも重要であり，自分たちの仕事をまとめ，評価し合ったり，研究会などで発表することも大切である．当院では，毎月行われる“院内研究会”に，各職場から 3 題ずつの発表やシンポジウムが組まれている．医局，リハビリテーション部，看護などのスタッフが企画，運営にあたっており，活発なディスカッションと意見交換が行われ，日常の臨床活動に反映されている．また，各学会への発表や，研修会への出席を積極的にすすめている．リハビリテーション・チームメンバーのやる気とチームワークを高めていくためにも，病院外での研修会や学会に参加して，いろいろな交流をして刺激を受けることも大切である[9]．

表 1 に示すように，入院医療では，有資格職種は必要人員として診療報酬で評価されているが，無資格者では，臨床心理士のみが集団精神療法，SST で必要配置人員とされている．精神保健福祉士は，1998 年 4 月に国家資格化されたが，現在，入院料に関連して，①精神科救急入院料，精神科急性期治療病棟入院料および精神科救急・合併症入院料における院内標準診療計画加算の要員，②精神療養病棟入院料における退院調整加算および精神保健福祉配置加算の要員，精神科専門療養に関連して，③精神科継続外来支援・指導料における療養生活環境整備支援加算の要員，④入院生活技能訓練療法における準要員，⑤精神科デイケア等

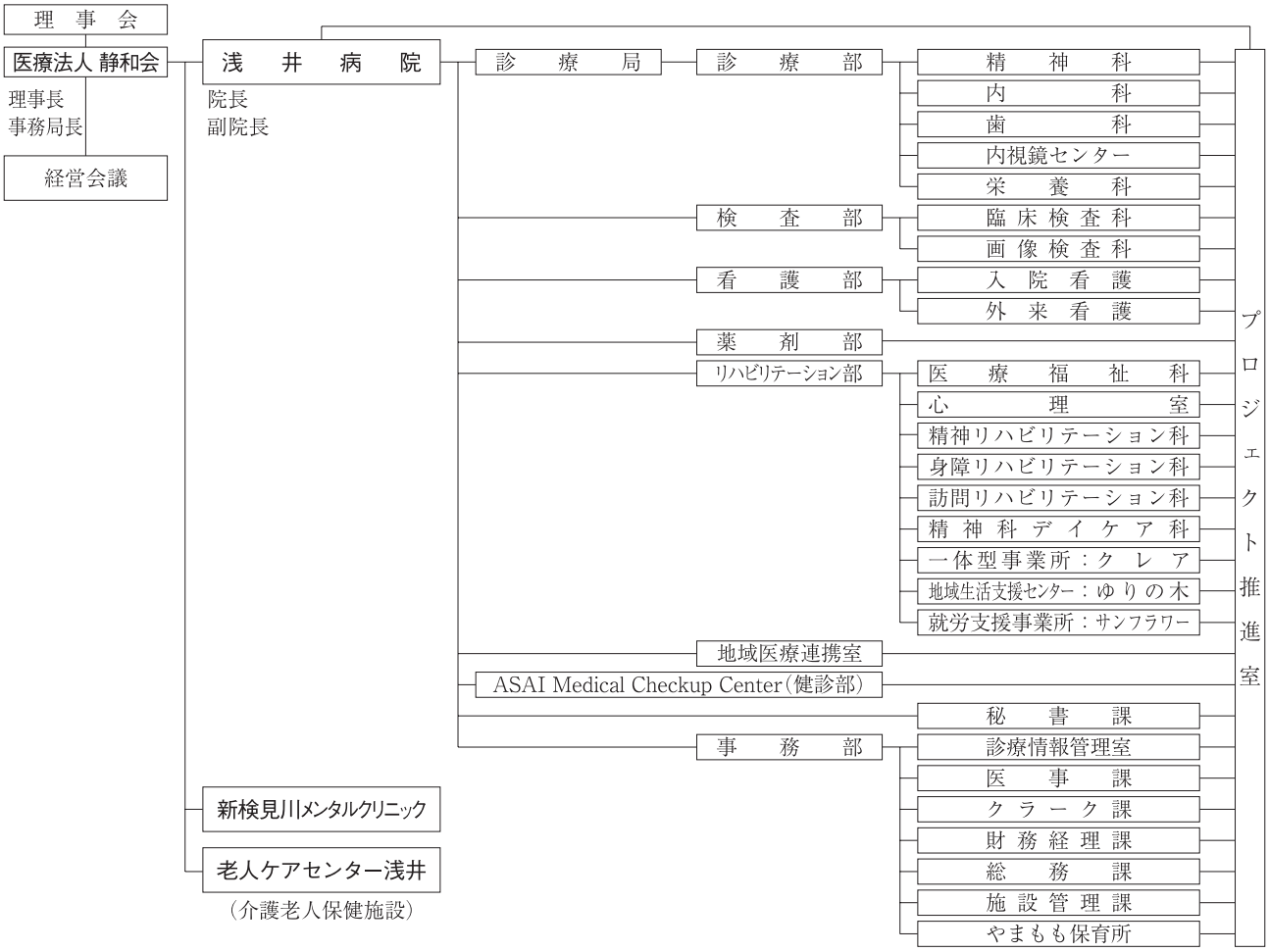


図 1．医療法人静和会 浅井病院組織図

における準要員，⑥精神科退院指導料および精神科地域移行支援加算における要員，⑦精神科退院前訪問指導料における要員，⑧精神科訪問看護・指導料における要員，⑨精神科重症患者早期集中支援管理料における要員として診療報酬上，認められている．

精神科デイケア，デイ・ナイトケアでは，コメディカルスタッフの配置がもっとも具体的に示されている．OTR が有資格者として必要であったが，精神科デイケアの経験を有する看護師でもよいことになり，看護師のほか，CP または PSW のチームで対応することになっている[21, 26, 34]．

一方，精神保健福祉法で定められた社会復帰施設では，ほとんどが国家資格などを有する人員配置基準ではなく，今後，精神保健福祉士が一定数に達した時点で，中心となる有資格・必要人員となるのではないかと思われる．

Ⅳ．浅井病院におけるチーム医療の実践[9]

医療法人静和会 浅井病院の組織は，図 1 に示すように①診療部（精神科，内科，歯科，内視鏡センター，栄養科），②検査部（臨床検査科，画像検査科），③看護部（入院，外来），④薬剤部，⑤リハビリテーション部，⑥事務部（診療情報管理室，医事課，クラーク課，財務経理課，総務課，施設管理課，やまもも保育所）の 6 つの部と，地域医療連携室，ASAI Medical Checkup Center（健診部）からなる．

リハビリテーション部は 91 名のスタッフを擁しており，OTR14 名，RPT（理学療法士）9 名，ST（言語聴覚士）2 名，CP5 名，PSW20 名（うち 7 名は社会福祉士の資格取得），OTA（作業療法助手）4 名，看護師 5 名，准看護師 1 名，一体型事業世話人 8 名，就労支援事業所指導員 5 名，地域生活支援センター支援員 2 名，鍼灸・あんまマッサージ師 2 名，非常勤講師 14 名（運動療法士 4 名，音楽療法 4 名，華・茶道 2 名，ヨガ 1 名，ダンス 1 名，陶芸 1 名，絵画 1 名）の大世帯である．リハビリテーション部は，①医療福祉科，②心理室，③精神リハビリテーション科，④身障リハビリテーション科，④訪問リハビリテーション科，精神科デイケア科，⑤一体型事業所：クレア，⑥地域生活支援センター：ゆりの木，⑦就労支援事業所：サンフラワーにより構成されている．リハビリテ

ーション部長は心理士であるが，精神保健福祉士の資格も取得しているベテラン女性である．

1. 外来診療

2013（平成25）年の1日平均外来患者は304名（精神科171名，内科93名，歯科40名）である．外来待合室の入り口には外来案内カウンターがあり，PSWが1名常駐（交代勤務）し，とくに新患（1日平均精神科6.3名，内科11名）の案内およびインテークとトリアージュを行っており，久し振りの再来患者などの相談や主治医との連絡も行っている．当院の外来はすべて予約制であり，8診ある外来診察室はいつも主治医が使用し満杯である．午後は専門外来もあり，たとえば児童・思春期の診療やカウンセリングなども心理士も含めて行っている．薬剤師は主治医と連携をとりながら，服薬指導を外来窓口で積極的に実施している．

2. 入院治療とリハビリテーション[4,7,9]

外来担当医の診察で入院が決定（任意または医療保護または措置入院）すると，“家族面接”が入院病棟担当看護師とリハビリテーション部スタッフによって行われている．入院リハビリテーション・グループに所属するリハビリテーション・スタッフは各病棟に職種を超えてペアで配属されている．病棟では病棟担当医と主治医（当院では，外来，入院を通して，一貫して患者主治医制をとっている），そして看護スタッフがカンファレンスを行って，治療計画，看護計画，リハビリテーション計画を互いに共有した患者理解と目標を立てて，治療とケアが行われている．当院独自で作成した“精神科看護度”を使用しているが，一人ひとりの看護目標と看護基準を決定することにより，患者自身に看護度に基づいた行動範囲や治療，リハビリテーション・プログラムなどが具体的に説明される[1]．

年間の新入院患者（2013年は506名/病床数374床，病床利用率96.3%）の92.1%は精神科急性期治療病棟（60床）に入院している．急性期治療においては，医師，看護師はじめCP，PSW，OTRらが緊密なチームワークで治療とケアにあたっている．ケースによっては，入院早期からのリハビリテーション・プログラムが治療と並行して行われる．集団精神療法，SST，患者教育プログラムなどもケースによっては比較的早期に行われることもある．精神科療養病棟群（5病棟，264床）では，必要なケースには，本人の同意に基づいてケース・マネジメントを行っている．主治医を交えたチーム医療は，とくに慢性患者の社会復帰をすすめていくうえで非常に重要である．とくにケア会議，病棟でのケース・カンファレンスなどのはたす役割は大きい．

当院では毎朝9時から，診療部，看護部，薬剤部，リハビリテーション部，事務部，地域医療連携室，健診部などが一堂に会し，“病院機能向上ミーティング”が行われている．ここでは，病床管理のほかに，事故報告，指示検討事項が確認されている．緊急な対応については，会議終了後，関係スタッフが集まり迅速な対応に努めている．

リハビリテーション部では，リハビリテーション部の入院時ミーティングを開き，退院後もリハビリテーション部でのかかわりが必要なケースに対しては，ケアマネージャーをつけ，入院中から退院後まで担当するようにしている．ケアマネージャーとして受けもったケースについては，病棟の入院時・入院中・退院時のカンファレンスはもちろん，退院後のリハビリテーション部の地域ミーティングに参加するなど一貫した対応をしている．

当院でのリハビリテーション・プログラムは，急性精神病状態離脱直後の早期から，主治医のリハビリテーション指示箋に基づいて，リハビリテーション部担当者（OTRが多いが）による患者面接（残存能力，ニーズ把握ケアアセスメント）の後，リハビリテーション計画（週間プログラム）が立てられ，リハビリテーション療法がスタートし，評価が行われる．リハビリテーション・プログラムの実施（OT活動プログラムなど）はOTRを中心とした多職種がチームとしてかかわり，プログラムは小グループで行われるものが多い．

手工芸（A～Dまで，種々の内容の手工芸プログラムがグループごとに用意されている），七宝焼，陶芸，クラフト，新聞作成，写真，編物クラブ，料理，農耕，書道，絵画，手話，共同OT，華道クラブ，茶道クラブ，SST（4グループ），運動療法（6グループ），ヨガ（2グループ）など多くのプログラムが主としてOT・リハビリテーション棟で2～5グループが並行して実施されている．

各病棟でのリハビリテーション活動は，病棟看護スタッフとリハビリテーション部担当者が中心に行っているが，OTRはリハビリ企画段階からコーディネーターとしてかかわり，プログラムによっては，直接担当もする．とくに長期入院患者を対象としたリハビリテーション病棟群では，これらのプログラムのほかに，SST，患者教育，社会訓練（バスハイク，社会見学，スーパーなどへの買物外出），病棟レクリエーション活動（多彩なプログラムが病棟内外で季節に応じて組まれている）が積極的に実施されている．

病院全体の行事（レクリエーションなど）はOTRが中心となり，リハビリテーション部で企画し，コメディカルスタッフがチームとして実施にあたっている．毎年5月の第3日曜日に開催される「はんてん木まつり」は，今年で29回を数え，地域の人たちや家族など4,000名以上が参加し，舞台上でのパフォーマンス，模擬店，作品展示，バザーが行われ地域交流を深めている．さらに11月に2日間開催される文化祭は，今年で37回を数え，ふれあいコンサート，作品展示会とバザー，講演会などを行い，市民啓発と精神障害者に対する理解を深め，偏見を除去するのに役立っている．

全体行事としてのスポーツ大会，運動会，ゲーム大会，納涼会（盆踊り，屋台など），クリスマス会，餅つき会など，リハビリテーション部が企画し毎年工夫をこらして行われている．

3. 精神科デイケア，デイ・ナイトケア[21, 26, 34]

当院では，部分入院機能としてのデイケアの位置づけを重視し，1979（昭和54）年からデイケアをスタートし（民間病院としては2番目に認可された），1995（平成7）年よりデイ・ナイトケアを実施している．現在では，大規模デイケア2単位，デイ・ナイトケア1単位が認可されている．また，2004（平成16）年から精神科デイケアの新しいカテゴリーとしてSTEP（高齢者能力維持・予防プログラム：soft training and educational program for aged）を創設した．STEPでは，軽度・認知障害・認知症の初期症状をもつ高齢者に対して知的能力の維持を図り，治療的・教育的プログラムを中心とした予防的医療を提供し，認知能力の低下に伴う意欲の低下や軽度の抑うつ状態に対して，それらを改善・予防することを目指している．

デイケア，デイ・ナイトケア・プログラムは表2に示したが，参加メンバーも多く，小グループでのプログラムが3〜5コマ，同時並行的に実施されている．デイケアに参加しているメンバーは，生活支援群，就労準備群，回復援助群の大きく3グループに分けられている．

当院デイケアの運用のポリシーは，①いつでも来られて居られる場所，②プログラムの階層化，柔軟性，③危機介入で再入院防止，④通所継続のための努力，⑤なにかをするデイケアから居るだけでいいデイケア，⑥いつまでも居られる保障である．デイケア，デイ・ナイトケアの場こそがチーム医療の成果がもっとも発揮される場である．

しかし，現在のデイケア施設基準（スタッフ，専従者）では，精神科医師以外のコメディカルはOTRまたはデイケア専門看護師1名，看護師1名，PSWまたはCP1名の3人となっている（大規模）．しかし，このメンバーで50名をケアするのは実際には困難で，多くのデイケアではさらに1〜2名のスタッフを加配しているのが実情である．精神保健福祉士は，デイケアにおける構成要員としては認められているものの，加配した場合のPSW加算（仮）はまだ評価されておらず，加配した場合には，その人件費に見合った診療報酬を加算できるように改正することがクオリティーの向上にもなるので，実現へ向けての検討をぜひすすめてほしい．

障害者プランの設置目標は1,000ヵ所となっているが，通所圏域を考えると，2,000ヵ所は必要であり，目標数値の上乗せ修正が必要である．部分入院機能が発揮されれば，24時間入院の代替となりうることは欧米で検証されている．

4. 一体型事業「クレア」（グループホーム，ケアホーム）

共同住居「ところ荘」（2棟）は1986（昭和61）年開設し，1992（平成4）年グループホーム（男性6名，女性5名の2棟）として認可された．その後，1998（平成10）年に，「メゾンやまもも」（男女5名）を開設し，1994（平成6）年11月には，生活訓練施設「ゆりの木荘」（定員20名，ショートステイ1名分）を開設した．さらに2011（平成23）年には「ゆい」（男子6名），「さくら」（女子6名）を開設した．

2006（平成18）年の「障害者自立支援法」の施行に伴い，2012（平成24）年4月から既存の精神障害者の社会復帰施設を「一体型指定共同生活介護事業所」（グループホーム：共同生活援助とケアホーム：共同生活介護）に移行することとなり，「ゆりの木荘」（男女12名），「メゾンやまもも」（男女6名），「ゆい」（男子6名），「さくら」（女子6人）をまとめて「クレア」が誕生した．また，同時に短期入所事業「ラ・ソスタ」（定員3名）も開設された．

「クレア」は，2013（平成25）年12月31日現在，入所者数は27名（男子16名，女子11名）で，疾患名別では統合失調症が23名（85.2%）ともっとも多く，また年齢では60歳代が15名で55.6%を占めている．

2013年の「ラ・ソスタ」利用者は227件（実人数43名）であり，緊急避難，刺激回避，休息入所といった柔らかい危機介入（ソフト・クライシス・インターベンション）機能をはたし，再入院防止の役割は大きい．

表 2. デイケア，デイ・ナイトケア・プログラム

デイケアプログラム（A・C グループ）

	月	火	水	木	金	土
9：30	ミ　ー　テ　ィ　ン　グ					
10：00 12：00	運　動 軽作業　A 軽作業　B パン・菓子作り	運　動 軽作業　A 軽作業　B 基礎料理　A 陶　芸	運　動 軽作業　A 軽作業　B おとこの料理 手工芸 囲碁・将棋 切り絵	運　動 軽作業　A 軽作業　B オープン料理 SST 写　真	運　動 軽作業　A 軽作業　B 基礎料理　B 藤工芸 囲碁・将棋	運　動 パソコン開放
	昼　食　・　休　憩					
13：00 15：00	軽作業　A 軽作業　B ダンス パソコン教室 卓上ゲーム	軽作業　A 軽作業　B 卓　球 手工芸 フットサル	軽作業　A 軽作業　B カラオケ 手工芸 パソコン教室 卓上ゲーム	軽作業　A 軽作業　B 合唱（第 1･3･5） ヨガ（第 2･4） ソフトボール	軽作業　A 軽作業　B 華道（第 1･3） 茶道（第 2･4） 弓　道 パソコン開放 卓上ゲーム ドッチビー	カラオケ パソコン開放 ソフトバレー
15：30	ミ　ー　テ　ィ　ン　グ					

デイケアプログラム（B グループ）

	月	火	水	木	金	土
9：30	ミ　ー　テ　ィ　ン　グ					
10：00 12：00	料　理	SST	創　作	レクリエーション	手工芸	運　動 パソコン開放
	昼　食　・　休　憩					
13：00 15：00	運　動	お茶会	健康教室	創　作	カラオケ 運　動	カラオケ パソコン開放 ソフトバレー
15：30	ミ　ー　テ　ィ　ン　グ					

ナイトケアプログラム

	月	火	水	木	金	土
16：00	ミ　ー　テ　ィ　ン　グ					
	自主活動	買い物グループ 2	料理グループ	買い物グループ 1	オープン料理	自主活動
19：30	ミ　ー　テ　ィ　ン　グ					

精神保健福祉士などのスタッフは，病院のリハビリテーション部のスタッフとの連携やサポートを受けながら活動している．とりわけ，多くのメンバーが通所しているデイ・ナイトケア・スタッフとのメンバーの情報の共有とカンファレンスは重要である．ケース・マネジメントがもっとも必要な場であり，その効果が発揮されている．

5. 地域生活支援センター「ゆりの木」

地域生活支援センター「ゆりの木」（以下，ゆりの木）は，1996（平成 8）年 10 月から，精神保健福祉法の社会復帰施設として生活訓練施設「ゆりの木荘」に併設スタートした．2001（平成 13）年 11 月，東金市の街中に地域に住む精神障害をもつ方々が幅広く活用できるようにサテライトをオープンした．2006（平成 18）年，障害者の自立支援に向けての法律「障害者自立支援法」の施設として，ゆりの木は地域生活支援事業の一つである「地域活動支援センターⅠ型事業」を山武郡市（3 市 3 町）から受託し活動を行ってきた．2013（平成 25）年 4 月には法律も「障害者の

日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律（以下，障害者総合支援法）」とかわり，10月就労支援事業所「サンフラワー」の開所に伴い，その2階に事務所を移し，新しいスタートを切った．

ゆりの木は，障害者総合支援法，市町村事業である地域活動支援センターⅠ型事業・相談支援事業，指定特定相談支援事業（福祉サービス利用のためのケア計画の策定事業所），指定一般相談支援事業所［地域相談支援事業（地域移行支援事業・地域定着支援事業）］，千葉県委託事業「千葉県精神障害者地域移行支援事業」，山武市相談支援強化事業「山武市WaiWai事業」（以下，WaiWai事業）の受託事業所としての活動を行っている．

地域活動支援センターⅠ型事業所は，常勤2名，非常勤1名で行うプログラムを中心とした地域活動支援センター事業と，専門職（社会福祉士または精神保健福祉士）を1名配置することで相談支援事業を行うことができる相談支援事業がある．

2014（平成26）年12月31日現在，登録者数は428名，男女比では男性213名，女性215名．年齢別にみると10〜80代まで幅広い層となっている．住所別にみると市内が185名ともっとも多く，医療機関別も当院が279名ともっとも多い．

障害者プランでは，2002（平成14）年までに精神障害者地域生活支援センターは，全国で650ヵ所（人口約30万人を単位とする障害保健福祉圏域に2ヵ所ずつ）設置することとしたが，精神障害者の自立と社会参加を促進するキー・ステーションとしてきわめて重要な役割をはたす場となる．とりわけ，病院，診療所，保健所，市町村，デイケア，社会復帰施設との連絡調整（コーディネーション）を行う機関として，重要な位置づけがなされている[7]．

6. ケアマネジメント・精神障害者介護等サービス試行的事業[19, 23]

厚生労働省は，「障害者介護保険」を実現することを目指して，1995（平成7）年から3年間，精神障害者ケアガイドライン検討委員会（筆者もメンバー）をスタートさせ，「精神障害者ケアガイドライン」をまとめた．1998（平成10）年度には「精神障害者ケアプラン」のモデル事業として全国レベルでのケアマネージャー養成研修会をスタートさせ，1999（平成11）年度には，全国47都道府県でのモデル事業を実施している．これは地域で生活する精神障害者のニーズを汲み上げて，当事者参加のもとにケアマネージャーがアセスメントを行って，チームとケア会議を開いてケアプランを作成し，計画に従ってケアを実施していき，そのアセスメントを行っていくものである．

当院では，援護寮などの入所者を選定し，地域ケアをすすめていくうえで，この“ケース・マネジメント”の手法をチーム医療の手段として実行してきていたが，今回のケアマネジメントのパイロット・スタディ，モデル事業などには，当院リハビリテーション部スタッフが積極的にかかわって経験を積んでいる．

介護保険制度のスタート後には「障害者ケアプラン」が3障害，同時に実施されていくことになるが，これこそ障害者の生活する身近な市町村が，障害者に保健福祉サービスを提供していく際に行われる重要な事業であるとはいえ，地域生活支援センターがそのキー・ステーションとなっていくものと思われる．

7. 精神障害者社会適応訓練事業

いわゆる職親として当院の協力事業所は40ヵ所（そのうち県通院リハビリテーション事業所の認定を受けているのは33ヵ所）であり，今までに通院リハビリテーション事業から雇用（パートを含む）されたものが9事業所13人，現在訓練のため2事業所に2人が通所している．なお，院内から，職親に通所中のものは2事業所3人である．職親への訪問などはリハビリテーション部のスタッフ（PSW2人）が定期的（各事業所を1ヵ月に1回以上）に行い，チームとして個人の情報を共有し，活用している．

8. ライブショップ九十九里浜

1995（平成7）年，小規模作業所が地域家族会（のぞみ会）によって設立された．当院のリハビリテーション部のスタッフが，設立にあたって積極的にサポートし，現在は国と県から補助金を受け運営されている．メンバーの中には，当院の社会復帰施設から通所しているものも多く，リハビリテーション部スタッフが絶えず訪問している．

生活訓練施設のすぐ近くにあることから，スタッフ，メンバーの交流も行われ，病院の「はんてん木まつり」や文化祭のバザーでは，小規模作業所からの出品や職親からの製品，グループホーム・メンバーの作品，病院のOTRらの作品は，人気があってほとんど買い上げられ，メンバーに還元されている．

Ⅴ．厚生労働科学研究「長期入院患者に対する精神科リハビリテーション病棟に関する研究」（平成9〜11年度）[4, 5, 7, 8, 10, 18]

長期在院を防止するためには，患者のニーズに沿った個別的なマネジメントを通した医学的リハビリテーションを提供することが重要である．このような観点

から，精神疾患の急性期状態を脱した亜急性期から慢性期にいたる患者に対し，個人のニーズに則してマネージされたリハビリテーションを行う場として，筆者らは「精神科リハビリテーション病棟」を提案している．患者のニーズを把握し，患者の残存能力に焦点をあて，個別のケース・マネジメントを行い，チーム医療として精神科リハビリテーション療法を行う場が精神科リハビリテーション病棟である．

統合失調症では急性期治療の終結しつつある段階で，陽性症状の遷延と陰性症状の進展によっては生活障害が強く現れてくる場合が多い．疾病に対する治療と障害に対するリハビリテーションが同時に並行的にすすめられて，退院にいたることが望ましい．

全国の日本精神科病院協会会員病院 10 病院において，リハビリテーションを中心に行っている病棟を特定し，その病棟に入院している統合失調症患者（ICD–10 で診断）のうち，入院期間が 1 年半以上で，60 歳未満という基準を満たした患者を全員登録した．コントローラーが登録した患者をランダムに 2 群に分け，1 群はコントロール群（98 人）として従来のリハビリテーションを継続して行い，もう 1 群の対象群（111 人）に対しては，医師，看護師，PSW，OTR，CP，薬剤師，栄養士など多職種からなるチームを編成し，選任されたケアマネージャーを中心に患者ごとのケース・マネジメントを行い，マネジメントの結果として必要なリハビリテーションを提供することとした．リハビリテーションの内容は，各施設が各患者ごとにリハビリテーションプランを立て，働きかけを行うことが重要であるため，一定の方式は定めなかった．

一般的なケース・マネジメントに従い，インフォームドコンセントに基づいて患者のさまざまな属性とニーズの把握に始まり，そのニーズの達成のために患者に合ったリハビリテーションプランを作成し，それを実行した．観察期間は 1 年間とし，開始時，3 ヵ月後，6 ヵ月後，12 ヵ月後に精神症状を BPRS（brief phychiatric rating scale：簡易精神症状評価尺度）で，生活障害の判定を LASMI（life assessment scale for the mentally ill：精神障害者社会生活評価尺度）で，リハビリテーションの効果判定を REHAB（rehabilitation evaluation hall and baker：精神科リハビリテーション行動評価尺度）で評価した．

① BPRS 総得点の平均値は，リハビリテーション対象群では開始時に比較して 3 ヵ月目，6 ヵ月目ともに有意な改善を認め，コントロール群と比較したとき，3 ヵ月目では有意な変化はなかったが，6 ヵ月目では有意な症状の改善を示した．

②生活障害の程度を判定するための LASMI の評価項目のうち，I/対人関係では，3 ヵ月および 6 ヵ月目で対象群はコントロール群と比較して有意な改善を示し，W/労働または課題の遂行では開始前と比較して 3 ヵ月目，6 ヵ月目で，またコントロール群と比較して 6 ヵ月目で有意な改善を認めた．

③リハビリテーションの効果判定を示す REHAB の評価項目のうち，社会的活動において対象群は開始時より有意傾向はあったが，3 ヵ月目，6 ヵ月目において有意な変化をみせた．

このように，ケース・マネジメントを行い，患者と職員のモチベーションを高めながら，患者のニーズを把握して，積極的なリハビリテーション療法を継続して行えば，一定の確実な効果を長期在院の統合失調症患者にもたらすという点は画期的成果といえよう．

しかし，参加した職員数と時間は膨大なものであり，これらのパラメーターを用いて診療報酬上での位置づけを確立すべくデータのとりまとめを行っている．ケース・マネジメントの手法を用いた“精神科リハビリテーション療法”を新しい専門療法として高い評価を与えるべきである．

Ⅵ. おわりに

わが国の精神保健福祉は，1993（平成 5）年に「障害者施策に関する新長期計画」が策定され，「障害者基本法」が成立し，1995（平成 7）年には新長期計画の重点施策実施計画である「障害者プラン―ノーマライゼーション 7 ヶ年戦略」が策定された．さらに 2003（平成 15）年には，「重点施策実施 5 ヶ年計画（新障害者プラン）」が策定され，新たな社会復帰推進施策がスタートしている．厚生労働省の計画では，7 年間で約 3 万人が精神科病院から退院し，16,000 人を居住施設（生活訓練施設，福祉ホーム，グループホーム，入所授産施設）へ移す計画である（人口 1 万対 1.4 床）．病院における入院医療から社会復帰施設へ，そしてさらに地域生活へという方向が，はっきりと示されてはいるが，これを現実にすすめていくには，チームアプローチが着実に実施されないとむずかしい．現在の 5,000 人分（利用率 80％）の社会復帰施設（生活訓練施設，福祉ホーム，入所授産施設，グループホーム）から，再入院する利用者は平均 30％ という現実をかえていかなければならない．コミュニティケア・チームにおけるケアマネージャーが必要な理由がここにある[7, 8, 11, 16]．

1997（平成 9）年 9 月に厚生労働省は「長期入院患者の療養のあり方に関する検討会」（保崎秀夫座長，筆者も 10 人のメンバーの 1 人）をスタートさせ，

1999（平成 11）年 3 月まで 10 回の会合を開き，長期入院患者に対するリハビリテーションを必要とする病棟の整備，医療と福祉の中間的施設，福祉的居住施設，多様な福祉施設などのメニューの検討，および医療法上における病棟の機能分化についての検討がすすめられ，政策として具体化されてきた．これらのメニューでは，まさにチーム医療またはチームアプローチがもっとも必要とされている[17, 20, 24, 27, 28]．

2013（平成 25）年 10 月，筆者は院長職を辞し，秀野武彦が病院長に就任した．2015（平成 27）年 4 月，筆者は理事長を辞し名誉院長に就任し，浅井慎之が理事長に，儘田　孝が副院長に就任した．

文　献

1）阿部哲夫，浅井邦彦：入院治療の開放化と精神科看護度．分裂病の病院リハビリテーション，江畑敬介，浅井邦彦（編），p230–242，医学書院，東京，1995.
2）秋元波留夫，調　一興，藤井克徳（編）：精神障害者のリハビリテーションと福祉．中央法規出版，東京，1999.
3）浅井邦彦：精神保健福祉法と病院の対応・社会復帰．病院 **55**：484–489，1996.
4）浅井邦彦，植田清一郎，五十嵐良雄ほか：特集精神科医療におけるリハビリテーションとは．日精協誌 **16**：6–46，1997.
5）浅井邦彦，五十嵐良雄，植田清一郎：新たな社会復帰施設を目指して―平成 8 年度厚生労働科学研究「精神病院における長期在院患者への対策」報告．日精協誌 **16**：64–72，1997.
6）浅井邦彦：第 94 回日本精神神経学会総会シンポジウム―精神保健福祉法改正に向けて「精神科医療・福祉と法改正」．精神経誌 **100**：1039–1055，1998.
7）浅井邦彦：病院精神医療―歴史と現況そして将来．最新精神医 **3**：411–423，1998.
8）浅井邦彦：日本の精神科医療の過去・現在・未来―諸外国と比較して．精神医学レビュー，No.29，日本の精神科医療―国際的視点から，浅井邦彦（編集企画），p5–26，ライフ・サイエンス，東京，1998.
9）浅井邦彦：民間病院はいま―21 世紀への展開・8．浅井病院・医療も，看護も，介護も，患者さんごとにふさわしく．病院 **57**：842–846，1998.
10）第 3 次精神保健懇話会報告書：21 世紀を前に着実な改革の一歩を―精神保健福祉新時代をめざして 5 つの提言，日本精神科病院協会，1997.
11）江畑敬介，浅井邦彦（編）：分裂病の病院リハビリテーション，医学書院，東京，1995.
12）藤野ヤヨイ：看護者の役割．分裂病の病院リハビリテーション，p221–229，医学書院，東京，1995.
13）藤野邦夫：看護教育の立場から描く地域精神保健の展開と近未来への視点．最新精神医 **4**：169–176，1999.
14）蜂矢英彦：精神分裂病のリハビリテーション概説．精神医学レビュー，No.15，精神分裂病のリハビリテーション，蜂矢英彦（編），p5–14，ライフ・サイエンス，東京，1995.
15）広江　仁：PSW の発展の方向性を探る．最新精神医 **4**：121–128，1999.
16）広田伊蘇夫（監訳），国際法律家委員会（編）：精神障害者の人権―国際法律家委員会レポート，明石書店，東京，1996.
17）平成 8 年度厚生労働科学研究総括研究報告書：精神病院における長期在院患者への対策に関する研究．精神保健医療制度に関する研究（主任研究者：仙波恒雄，分担研究者：浅井邦彦），p69–95，1997.
18）平成 9 年度厚生労働科学研究総括研究報告書：精神科リハビリテーション病棟に関する研究．適正な医療の供給に関する研究（主任研究者：野崎貞彦，分担研究者：浅井邦彦），p55–73，1998.
19）厚生労働省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課・精神障害者ケアガイドライン検討委員会（編）：精神障害者ケアガイドライン，1998.
20）厚生労働省大臣官房障害保健福祉部精神保健福祉課（監）：我が国の精神保健福祉―精神保健福祉ハンドブック，平成 23 年度版，太陽美術出版部，東京，2011.
21）村田信男，浅井邦彦（編）：精神科デイケア，医学書院，東京，1996.
22）Ekdawi MY，Conning AM（著），東　雄司，岩橋正人，岩橋多加寿（訳）：Psychiatric Rehabilitation；A Practical Guide（1994）：精神科リハビリテーション実践ガイド，星和書店，東京，1998.
23）野中　猛：精神保健領域におけるケースマネジメント．精神医学レビュー，No.15，p50–59，ライフ・サイエンス，東京，1995.
24）日本精神科病院協会：日本精神科病院協会総合調査，平成 8 年，1997.
25）小渡　敬：精神科チーム医療論の展開．最新精神医学 **3**：453–460，1998.
26）恩田　禎，安井利子，浅井邦彦：デイホスピタル（昼間病院）．分裂病の病院リハビリテーション，p203–220，医学書院．東京，1995.
27）高橋正和，荒木邦治，川口陽太郎ほか（医療政策委員会）：特集精神病院在院患者実態調査報告―精神病院の再構築をめぐって．日精協誌 **12**：5–49，1993.
28）高橋正和，荒木邦治，川口陽太郎ほか（医療政策委員会）：特集精神医療・21 世紀へ向けて―マスタープラン基礎調査報告（Ⅱ）．日精協誌 **13**：6–31，1994.
29）谷野亮爾：チーム医療．分裂病の病院リハビリテーション，p243–257，医学書院，東京，1995.
30）谷野亮爾，三村孝一：精神科チーム医療―看護・コメディカル委員会の中間意見．日精協誌 **11**：37–52，1992.
31）手林佳正：臨床心理の発展の方向性を探る．最新精神医 **4**：137–144，1999.
32）Anthony W，Cohen M，Farkas M（著），高橋　亨，浅井邦彦，高橋真美子（訳）：Psychiatric Rehabilitation；精神科リハビリテーション，マイン，秦野，1993.

33）山根　寛：原点に回帰する近未来の作業療法．最新精神医学 4：129–136，1999.
34）安井利子：部分入院機能―デイホスピタル，デイ・ナイトホスピタル．最新精神医学 3：461–470，1998.

Fact of multidisciplinary team approach in private psychiatric hospital

Kunihiko Asai

Asai Hospital

Summary
Mental health legislation since, psychiatric care in Japan, has been promoted steadily direction of promotion of rehabilitation and protection of human rights of persons with mental disabilities.
Direction referred to in the Mental Health Act, and to community life further from the hospitalization in a hospital, and, to a rehabilitation facility, which is shown clearly, but to proceed in reality this team approach is steadily it is difficult if they are not implemented.
On the basis of this background, psychiatric medical team becomes increasingly important, in community care and psychiatric hospitals, the provision of services to meet the needs of users have come to be required.

Key words：professional rank team approach, team medical care, psychiatric rehabilitatuin, disability plan, care management, mental health and welfare law

日本を元気にするために――社会保障ニューディール政策

櫻井　充　　医師・参議院議員

要旨：日本は失われた 10 年から失われた 20 年といわれるようになった．では，この 20 年間でなにがかわったのであろうか．

筆者は医療を産業ととらえ，発展させていくことで，この状況を打開できると考えている．国民の最大の悩みである社会保障に対する将来不安を解消させることは，個人消費の活性化につながる．

Key words：失われた 20 年，個人消費，生産年齢人口，所得再配分，アベノミクス

Ⅰ．失われた 20 年

日本は“失われた 10 年”から“失われた 20 年”といわれるようになった．では，この 20 年間でなにがかわったのか，20 年前と現在を比較してみたいと思う（表 1）．

まず，経済の指標である 1 人当たりの名目 GDP であるが，1990 年が 364 万円で，2011 年が 366 万円であり，ほとんど経済が成長していないということがわかる．次に物価であるが，2005 年を 100 として，1990 年が 94.5，2011 年は 99.7 となっている．20 年前と比較して物価は若干上がっているが，2005 年と比較すると，物価は下落しており，デフレであることがわかる．ちなみに，1990 年は対前年比で 3 % 物価が上がっていたのであるが，2011 年は－0.28 % でデフレが続いている．

次に平均年収であるが，1990 年には 429 万円であったが，2011 年には 412 万円に下落している．物価は少し上がってきているのにもかかわらず，賃金が下がっているわけであり，国民の生活が苦しくなるのは当然のことと思われる．人口は 20 年前と比較してほとんど増えていない．ところが，国と地方の借金だけは増加しており，1990 年には 13% であったが，2011 年には 127 % となっている．いつも国と地方との借金の割合は約 200% といわれているが，今回は国と地方の借金から純資産を引いたネットという指標を用いているので，このような数字になっている．

表 1．20 年でなにがかわったのか

	1990 年	2011 年
名目 GDP（兆円）	449.385	468.442
1 人当たり名目 GDP（円）	3,640,556	3,664,899
消費者物価指数	94.5	99.717
消費者物価指数前年比（%）	3.035	－0.283
失業率（%）	2.102	4.549
平均年収（万円）	425.2	412.0*
人口（百万人）	123.438	127.819
公債残高（ネット対 GDP 比%）	13.242	126.631

*平均年収は 2010 年.

出典：IMF「World Economic Outlook Database 2012」，財務省.

総括してみると，経済の指標である GDP はほとんどかわらず，最近はデフレであるが，物価は少し上がっている．しかし，給与が下がっているので，国民の生活は苦しくなり，さらに，国と地方の借金は大幅に増えている．要するに，失われた 20 年といわれるのは経済が成長していないからである．では，経済成長をとげられなかった原因はどこにあるのだろうか．

Ⅱ．経済成長をとげることができないのは先進国の特徴ではない

表 1 に示ししたように，この 20 年間で，日本はほとんど経済成長をとげていない．では，これは先進国の特徴かというと，実は違っている（図 1）．現地通貨ベースで比較してみると，日本は 1.01 倍でほとんど増えていない．ちなみに，米国は 2.09 倍，英国は 2.42 倍，ドイツは 1.95 倍，フランスは 1.73 倍，そし

連絡先：櫻井　充　mitsuru@clr sakurai.jp

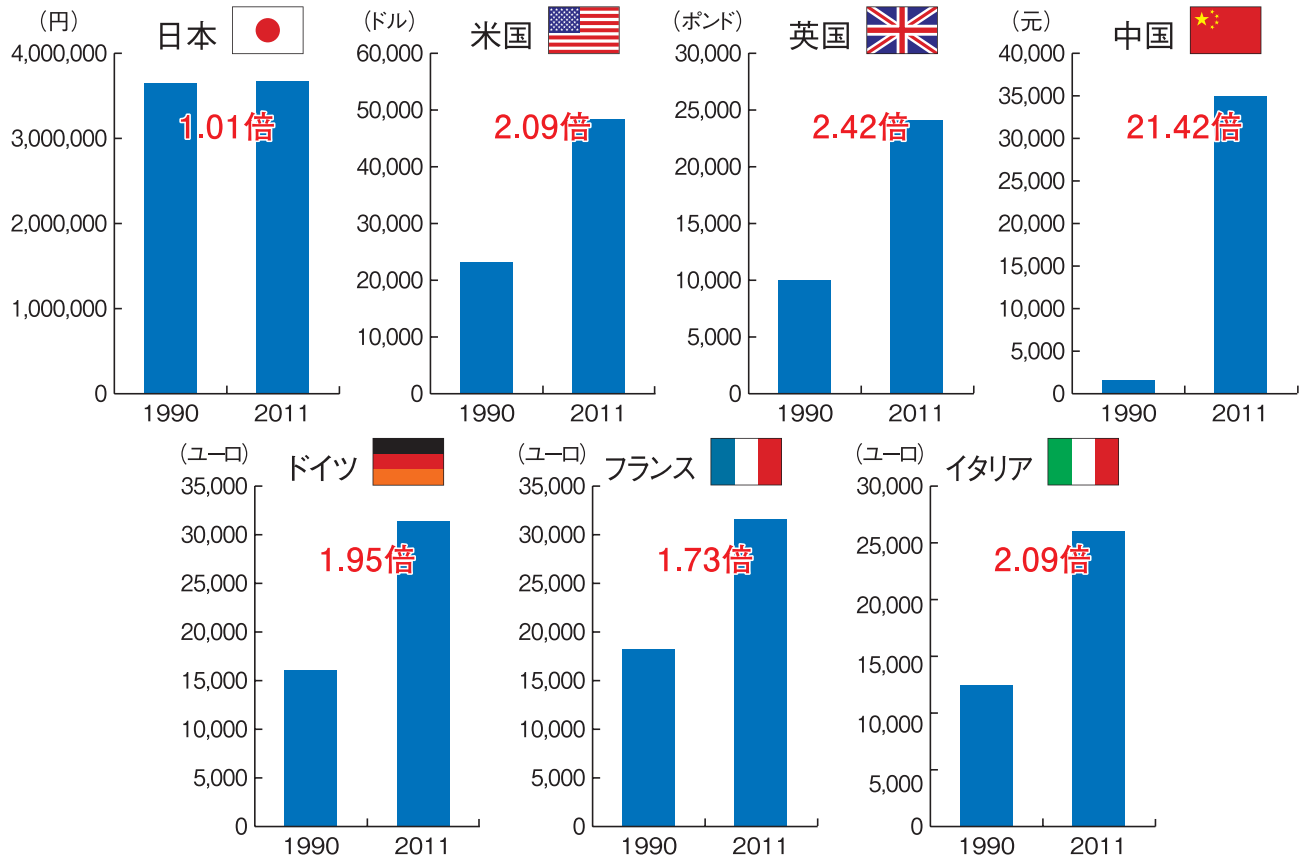


図 1．1 人当たり名目 GDP：1990 年と 2011 年の比較（現地通貨ベース）

てイタリアは 2.09 倍であり，世界の先進国は 2 倍程度の経済成長をとげている．要するに，日本一国だけ自国建て通貨だと，経済成長できていないことになる．ここでわかったことは，GDP が伸びないということは，先進国の共通した事象ではなく，日本にしかあてはまらないということである．

よく，成熟社会は買うものがなく，消費が落ちているのだから，経済成長をとげられないのは当たり前だという方がいるが，日本以外の先進国は経済成長をとげているので，原因は別のところにあることがわかる．

日本の GDP は戦後一貫して伸びてきた．1990 年にバブルが崩壊したが，それでも 1997 年までは GDP は伸び続けた（図 2）．このため，飲食関係の方に話を伺うと，バブルが崩壊してもすぐには景気がわるくなったという実感がなかったそうである．

1997 年を境に，若干の上下はあるものの，トレンドとしては，GDP は下がり続けている．GDP を構成する要素はいくつかあるが，もっとも重要な構成要素は個人消費であり，それは GDP の 60% を占めているからである．この個人消費であるが，1995 年以降横這いになっている．要するに，個人消費の低迷が経済成長をとげられない最大の原因であることがわかる．

ではなぜ個人消費が落ち込んでいるのであろうか．その原因は，藻谷浩介氏が「デフレの正体」に書いているように，生産年齢人口あるいは消費者人口でもよいのであるが，この世代の人口が減少していることにあると考えている．

このグラフと人口動態を比較してみたいと思う（図 3）．このグラフからわかるとおり，生産年齢人口は 1995 年をピークに減少に転じている．ただし，生産年齢人口と比較して消費量は少ないものの，高齢者人口は増えていたので，生産年齢人口の落ち込みほど，個人消費は落ちていない．その結果，GDP も生産年齢人口の減少ほどは落ち込んでいない．問題は 2010 年以降である．2010 年をピークに全体の人口も落ち込んできている．高齢者人口はほとんど変化がないから，その減少の大半が生産年齢人口の減少によるものであり，今後個人消費は大きく落ち込むことが予想される．

以上のように，GDP と生産年齢人口には大きな関係があることがわかる．生産年齢人口で GDP が決まってしまうということになると，経済対策はなんの意味もなくなってしまう．そこで，このような人口構成であっても，経済成長をとげることができる政策が必要になってくる．

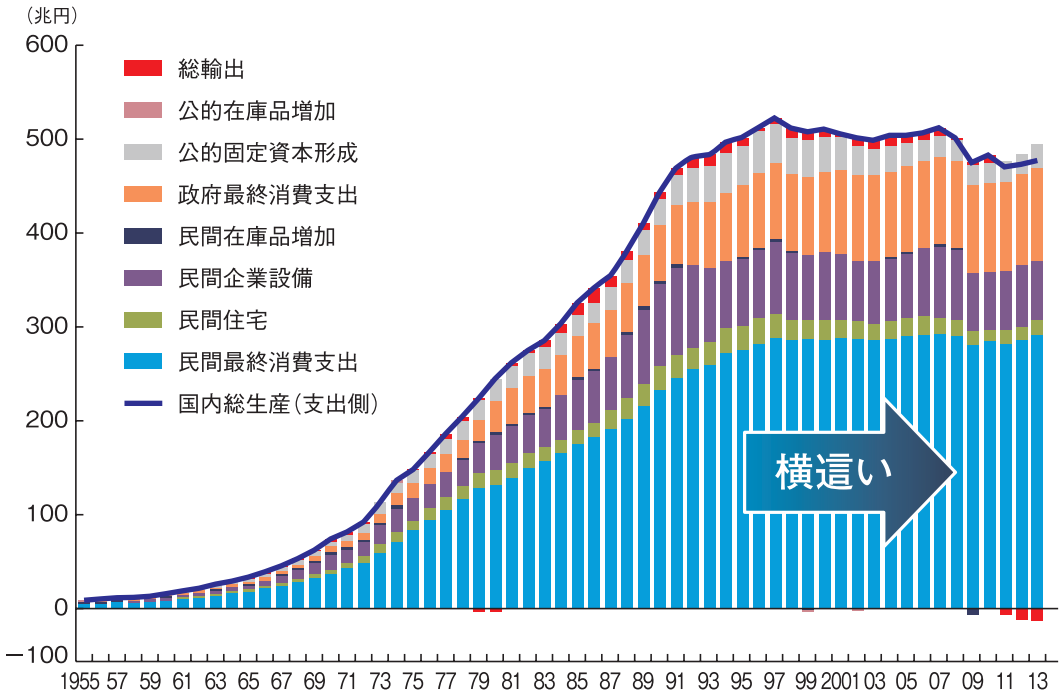


図 2. GDP の需要項目別内訳の推移

出典：内閣府「国民経済計算」より桜井充事務所作成.

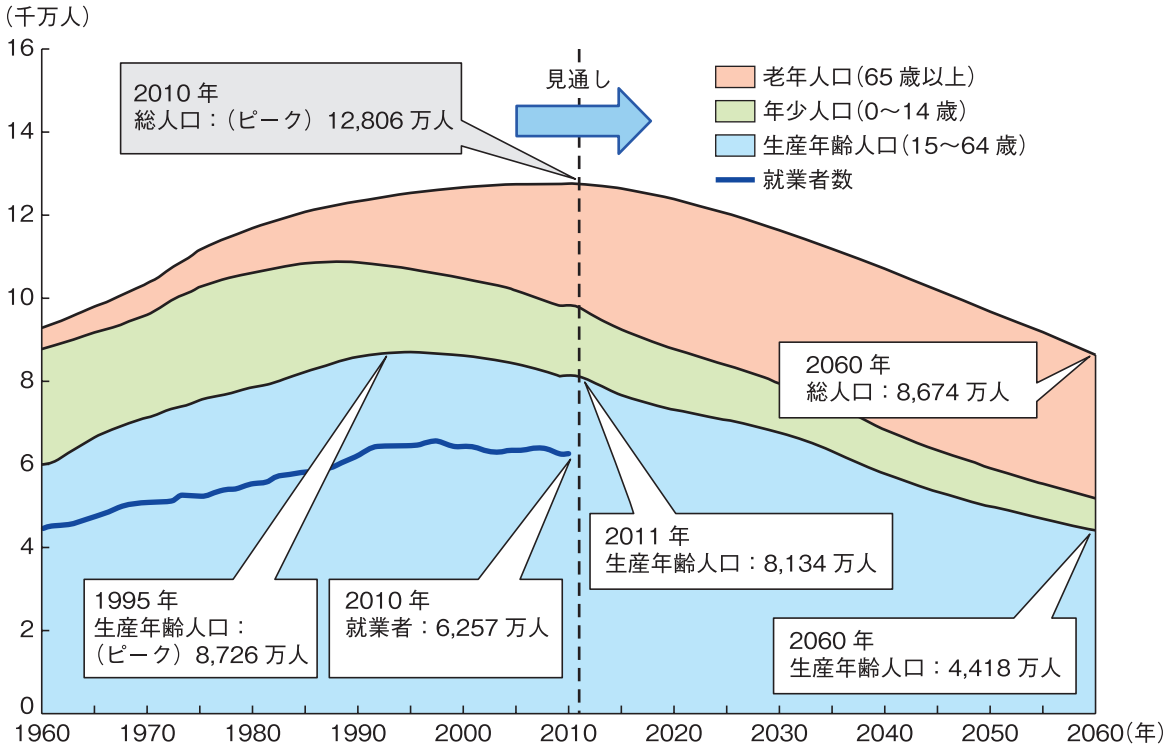


図 3. 日本の人口

注：2011 年までは「人口推計」，2012 年以降は「日本の将来推計人口」（出生中位・死亡中位）.

出典：総務省「人口推計」，「労働力調査」，国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」.

Ⅲ. 経済成長をとげるために

根本的な治療としては，人口を増加させることに尽きるわけである．しかし，今すぐ少子化対策が功を奏して，人口が増加したとしても，生産年齢人口に達するまでは 15 年の歳月を要することになる．そこで，現在の状態を改善して，新しいビジネスモデルを構築して，経済成長をとげることが重要になってくる．

そのためには，生産年齢世代の可処分所得を増やす必要がある．なぜならば，この層の人たちは消費した

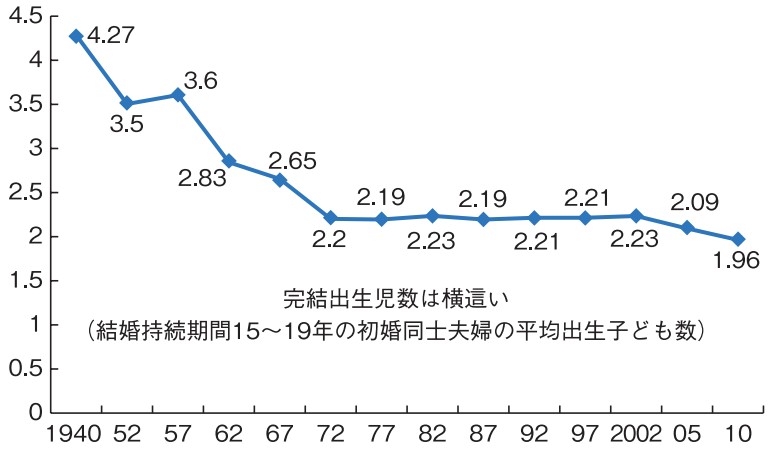


図 4. 非婚が出生率低下の大きな原因
出典：国立社会保障・人口問題研究所「出生動向基本調査」.

いと思っても，賃金が低いために，消費できないからである．根本的にかえていくためには，賃金が上がる政策を打っていかなければならないし，税や社会保障政策を見直し，再配分の仕組みをかえることにより，可処分所得を増やす必要があると考えている．このことを実現することにより，生産年齢世代の消費を増やしていける．

次に高齢者への対策が必要になる．高齢者の中には，金融資産をもっている人たちがいるが，それを使うことなく亡くなられる方が大半である．その理由は，将来への不安があるからであり，この点を解決していく必要がある．

Ⅳ．結婚できる社会をつくる

前述したように，根本的に経済を発展させるためには，人口を増やすことが必要である．わが国は，少子化問題というと，子育てを行う環境がクローズアップされているが，本質的には結婚する人たちが減ってきていることに，大きな問題があると感じている．

図 4 は結婚した人たちの子供の数を示している．1940 年のように，“産めよ，増やせよ”の時代は別として，最近は 2 人程度を維持している．つまり，結婚している人たちの子供の数にはあまり変化はないのである．

ということは結婚している人たちが減っていることになる．図 5 は 35～39 歳の人たちの結婚している割合を示している．最近は男性の 35 % 以上が結婚しておらず，女性は約 23% 結婚していない．1950（昭和 25）年当時は，男性も女性も結婚していない割合は 3% 程度であったから，いかに増えたかおわかりいただけると思う．このように，結婚していない人の割合が増えているのであるから，少子化に拍車がかかっていることは当然のことであると思う．

では，なぜ結婚しなくなっているのであろうか．筆者は大きく三つに分類されると考えている．第一に，筆者は心療内科の医者として診療にあたっているが，引きこもりや摂食障害の患者の結婚する割合は低いと思われる．要するに，心の悩みを抱えていると，なかなか結婚できないのである．

第二に，独身生活でなにも不自由を感じていない，あるいは独身生活を謳歌しているような人は，結婚したいと思わないようである．いわゆるパラサイトシングルといわれる人たちである．

そして第三に，労働環境や所得によって，結婚している人の割合が違ってきている．政治としては，この点がきわめて重要だと考えている．

図 6 は男性の所得と結婚している割合を示している．35～39 歳の男性の場合，600 万円台の所得があると約 8 割が結婚している．次に 400 万円台の人たちであると，6 割くらいが結婚している．ところが，“ワーキングプア”といわれる 150～199 万円台の人であると，36% しか結婚していない．当たり前かもしれないが，男性の所得が低ければ低いほど結婚できなくなっている．

それでは，雇用形態ではどうであろうか（図 7）．このグラフからわかるとおり，正規社員の人たちは 60% くらい結婚している．ところが，非正規社員になると 30% くらいまで低下し，さらにフリーターといわれる人たちになると，さらにその半分の 16.8 % の人しか結婚していない．なぜこのような結果になるのかといえば，非正規社員の場合は正規社員と比較して給料が低くなっているからで，このように，労働環境の改善は格差の拡大を防ぐためだけではなく，少子化対策にも有効なのである．

それでは，現在の雇用情勢を調べてみよう（図 8）．

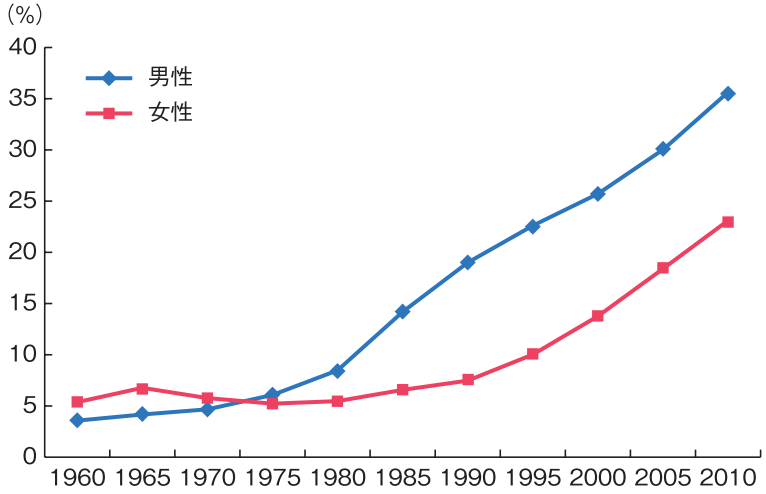


図 5. 35〜39 歳における未婚率の推移
出典：総務省「国勢調査」をもとに桜井充事務所作成.

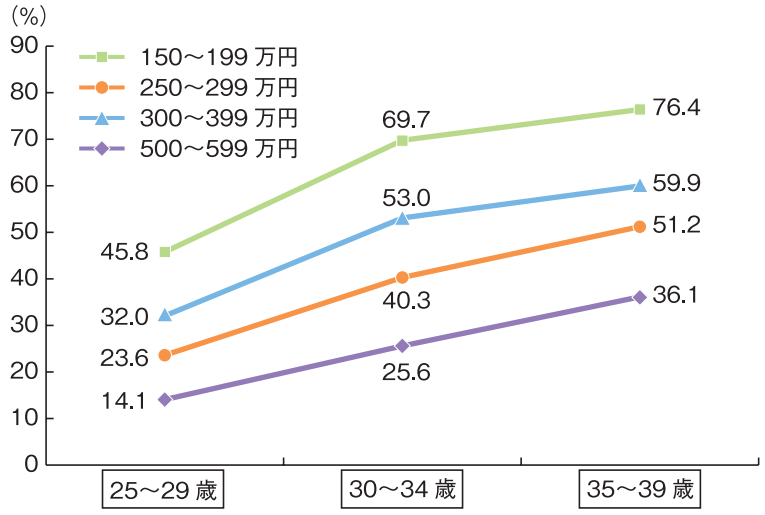


図 6. 年収別配偶者のいる割合（男性）
出典：「平成 24 年度国土交通白書」，内閣府「平成 22 年度結婚・家族形成に関する調査報告書」より国土交通省作成.
注 1：“既婚”は，結婚 3 年以内である.
注 2：内閣府「平成 22 年度結婚・家族形成に関する調査報告書」は 20〜30 代未婚男女と 20〜30 代結婚 3 年以内の男女 10,000 万人を対象としたインターネットによるアンケート調査．調査結果はウエイトバック後の数値.

このグラフからわかるように，規制緩和の流れの中で，派遣労働者も含めてであるが，非正規雇用の人たちが急激に増えており，現在 1/3 を超えるまでになった．“雇用の流動性を高めたほうが個人の能力を発揮できるのだ”とアメリカにいわれて，雇用の規制緩和を進めていった．その結果，非正規雇用者が増え，雇用が不安定になるだけではなく，賃金が下がってきた．この非正規雇用者が増えていることについて，格差が拡大するといわれているが，実際は，低所得者が増え続けている（図 9）.

1995 年当時，賃金で一番多い割合を占めていたのが，所得が 400〜800 万円のいわゆる中流層といわれる人たちであった．しかし，最近は所得が 200〜400 万円の，いわゆる下流層といわれる人たちが増えて，現在ではこの層が一番多い割合を占めている．このグラフ上，もう一点大事なポイントがあり，それは所得が 100〜200 万円の，いわゆる貧困層といわれる人たちが増えていることである．これだけ所得の低い人たちが増えているのであるから，結婚できない人たちが増えることは当然の結果のように思われる．日本の少子高齢社会の原因の一つがここにあると思っている.

このことからわかるように，雇用の安定と所得の増

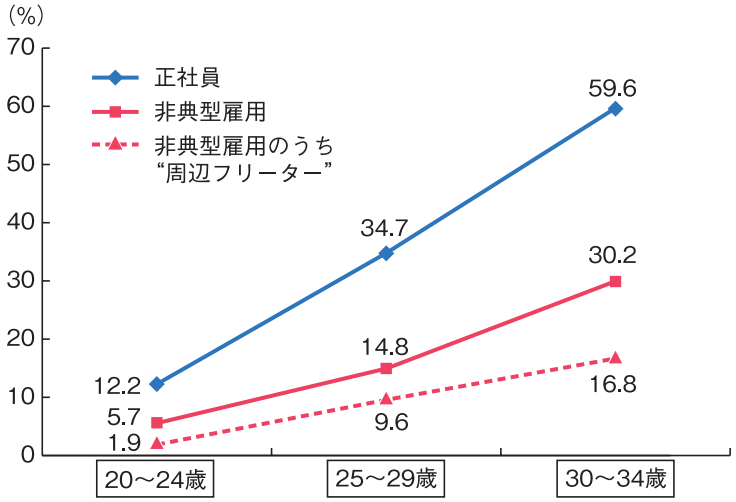


図 7. 男性の就労形態別配偶者のいる割合（2002 年）

注：“周辺フリーター”とはアルバイトまたはパートのうち，学生でも主婦でもなく，かつ，年間就業日数が 99 日以下または週労働時間が 21 時間以下のもの.

資料：労働政策研究・研修機構「若者就業支援の現状と課題」（2005 年）

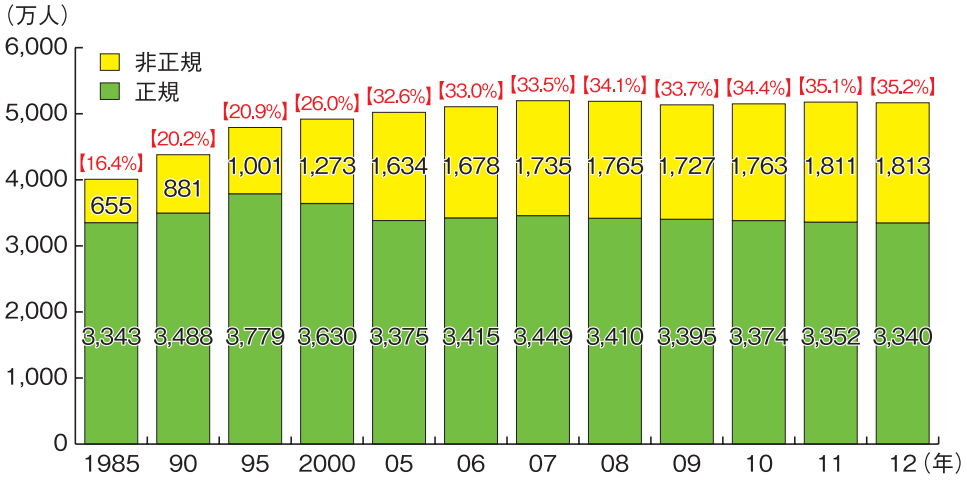


図 8. 正規雇用と非正規雇用の労働者の推移

非正規雇用は，95～05 年までの間に増加（労働者全体の 35.2%）．なお，直近（2013 年 7 月現在）では 1,879 万人（36.2%）．正規雇用は 95～05 年までの間に減少し，以降その数はほぼ横這い状態.

総務省「労働力調査（基本集計）」（7 月分）．なお，月単位の公表は同年 1 月から開始．季節的変動があるため留意が必要．2000 年までは総務省「労働力調査（特別調査）」（2 月調査），2005 年以降は総務省「労働力調査（詳細集計）」（年平均）による.

注 1：2005 年以降の実数および割合は 2010 年国勢調査の確定人口に基づく推計人口（新基準）に切替え集計した値.

注 2：2011 年の数，割合および前年差は，被災 3 県の補完推計値を用いて計算した値.

加が重要になるのであるが，現在政府で議論されている内容はまったく逆で，たとえば，ホワイトカラーエグゼプションのように，残業代を無料にして給料を下げようとしているし，限定正社員のように，雇用を不安定にするような議論が行われている.

さて，賃金を引き上げることは重要なことであるが，これは基本的には労使関係で決められることなので，政治がこのことに口出しするべきではない．となると政治が行うべきことは，雇用の安定を図るために非正規雇用者を減らすことや，仮に非正規社員であっても，正社員と同じような処遇を受けられるようにするために，“同一価値労働同一賃金”を目指すことが重要になる.

さらに大切なことは，再配分所得を増やしていくこ

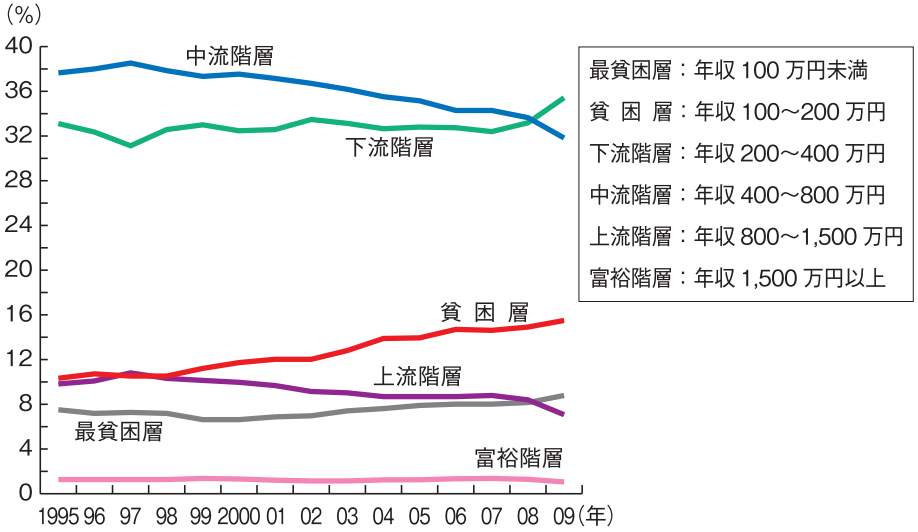


図 9. 年収階層別分布（構成比率）の 1990 年代後半からの推移

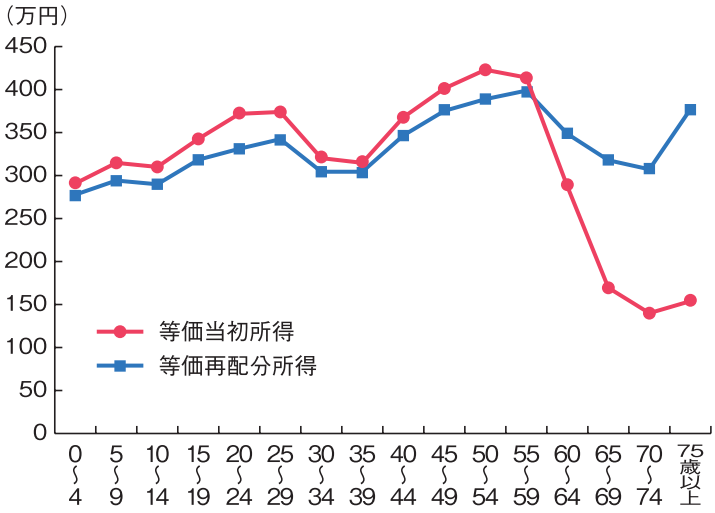


図 10. 年齢階級別の等価所得（当初所得，再配分所得）

資料：厚生労働省「平成 20 年所得再配分調査」より桜井充事務所作成.

とである．再配分所得とは，個人所得のうちから税や社会保障費を差し引き，さらに年金や医療介護，子育てのための手当の給付を受けた，実質的な所得のことを意味する．この再配分所得は，政治の判断で高齢者に手厚くすることもできるし，子育て世代に手厚くすることも可能である．

図 10 は現在の再配分所得を年代別に示したグラフである．横軸が年齢で，0 歳でも所得があるが，このグラフのモデルは，4 人家族で子供が 2 人いて，親の所得の 1/6 が子供に所得移転されているからである．

さて，当初所得と再配分された所得を比較してみると，現役世代は医療や子育てのための手当を支給されているが，税や社会保障費の負担のほうが重いために，再配分された所得が低くなっている．一方，高齢者は，医療や介護の現物給付や年金を支給されているので，再配分された所得が高くなっている．再配分された結果，一番低いのは 30 代であり，子育て世代であることがわかる．高校の無償化や子ども手当が“ばら撒き”と批判を受けたが，この世代の再配分所得を増やすという考え方に立てば，決して間違っていないと考えている．いずれにせよ大切なことは，若い世代の賃金が増えないのであれば，政治の判断で，再配分所得を増やし購買力をつけることが，経済の活性化にもつながっていくということである．

V．安定した社会保障政策が経済を活性化させる

日本人はお金をもっていないかというと，決してそうではない．図 11 に示したように，2009 年には約 1,450 兆円の金融資産をもっていた．1990 年には約

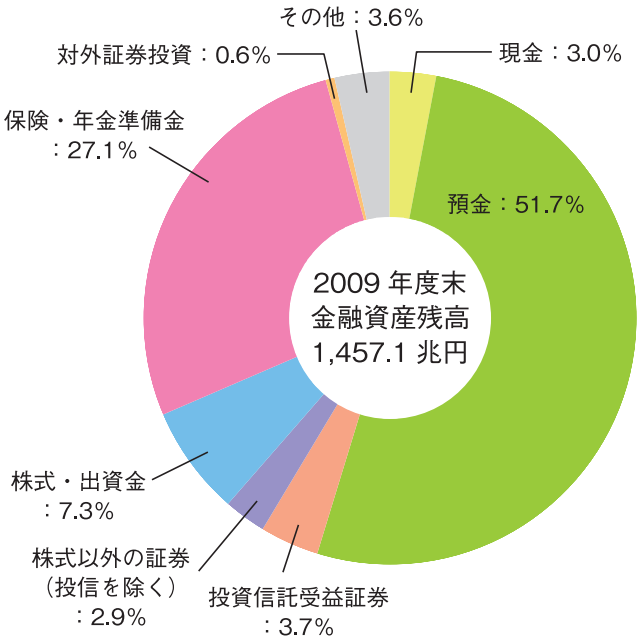


図 11．家計の金融資産と種類別構成比
出典：日本銀行「資金循環統計」により作成．
注：株式以外の証券とは，国債・財融債，地方債，政府関係機関債，金融債，事業債，信託受益権，抵当証券を含む．

1,000 兆円であったので，約 20 年の間に，約 450 兆円の金融資産を積み増ししている．

次に，誰がこの金融資産をもっているのかというと，図 12 に示したように，75 歳以上の人たちが 200 兆円を超える資産をもっている．この人たちは，この金融資産を使い切る前に亡くなり，60〜64 歳の人たちに所得移転されている．そうしてみると，55 歳以上で約 1,000 兆円の金融資産をもっていて，この世代でグルグル回っているので，金融資産が市場にはほとんど出ることがなく，経済は活性化しない．しかし，この金融資産が国債を買い支えているので，国債の金利は上がらないですんでいるという，皮肉な結果にはなっている．では，なぜこの人たちがお金を使わないのだろうか．実は理由は二つしかない．

図 13 は結婚している家庭の貯蓄の理由を調査したグラフである．貯蓄をしている 1 番の理由は“病気や不時の災害への備え”であり，2 番目は“老後の生活への資金”となっている．この二つの項目が 60% を超えている．一方，結婚している世代では，子供の教育費のために貯蓄している人たちは 30% 程度となっている．

次に独身世帯であるが（図 14），60 代の人たちは 1 番が“老後の生活資金”であり，2 番は“病気や不時の災害への備え”となっており，順番は逆転しているが，社会保障に不安を感じていて，貯蓄していることがわかる．このことから，経済を活性化させるためには，社会保障への信頼性を確保することが重要であることがわかる．

筆者らが政権を担っていた時代，今は評判がわるいが，“コンクリートから人へ”という政策に方向転換し，この 3 年間の予算で自公政権時代 100 だった公共事業を 68 にまで引き下げ，そのかわりに社会保障費を 100 から 116 に増やし，教育関係費を 100 から 109 に増額した．要するに筆者らは人への投資を重視した．

話はかわるが，竹中平蔵氏は，「医療費を増やしたら，国家財政はわるくなるのだ」といいい続けた．このため，社会保障費の自然増を 2,200 億円抑制した結果，地域医療は崩壊し，小児科や産婦人科が廃止に追い込まれた．しかし本当に医療費を増やすと国家財政がわるくなるのであろうか．

図 15 は国家の財政を比較したグラフである．対 GDP 比で比較してみると，先進国の中では日本が 1

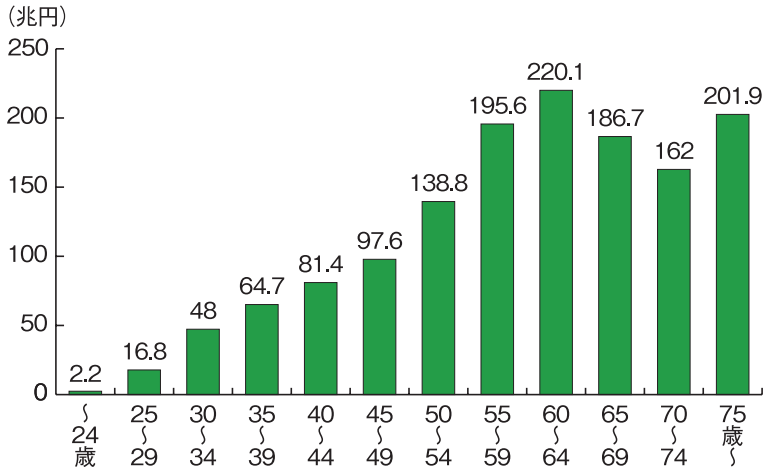


図 12．円台別個人金融資産残高（2004 年度末）
出典：団塊マネーの追跡，高齢者貯蓄の行方．第一生命経済研究所 Financial Trends，2005.

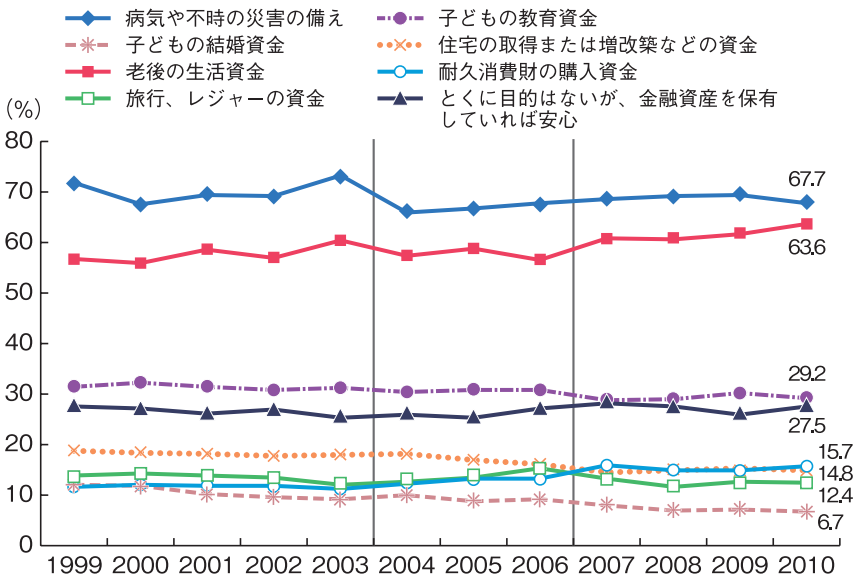


図 13. 金融資産の保有目的（三つまでの複数回答）［金融資産保有世帯］
注：グラフ内の破線は，データが不連続となっている時期を示す．
出典：平成 22 年度金融広報中央委員会「家計の金融行動に関する世論調査」（2 人以上世帯調査）

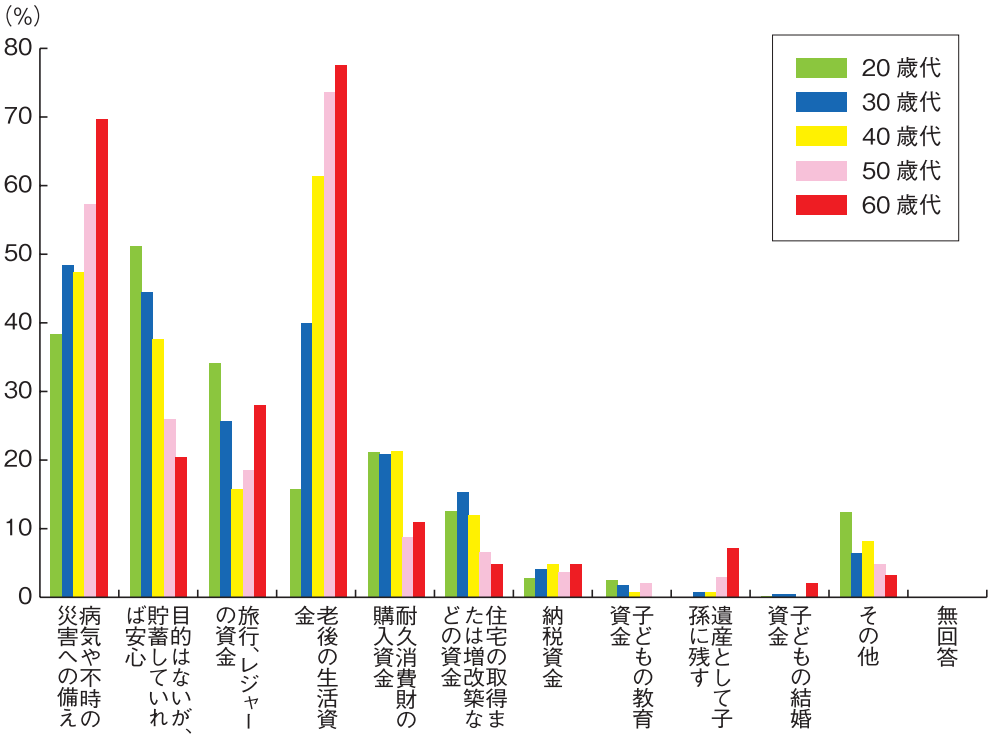


図 14. 金融資産の保有目的（三つまでの複数回答）［世帯主の年齢別，金融資産保有世帯のみ］
出典：平成 22 年度金融広報中央委員会「家計の金融行動に関する世論調査」（単身世帯調査）

番わるく，200% を超えている．では，日本は医療費が本当に多いのかというと，日本は対 GDP 比でもっとも低く（表 2），8.5 % でしかない．しかもこの数字は，介護保険を含めてである．一方，米国は 17.5% で第 1 位であるが，国家財政は日本ほどわるくはない．ほかの先進国も日本より医療費が多いのであるが，国家財政はわるくはない．このことからわかるように，竹中氏の説明は根本的に間違っており，医療費が多いから国家財政がわるくなるということではない．

もう一つの根拠を示す．英国において，ブレア政権の誕生には医療の問題が大きく関与していた．サッチャー政権で医療費が大幅に削減された結果，入院待ちの患者が約 100 万人となり，さらに癌と診断されて手術するまで半年待たされるのが当たり前になった．そ

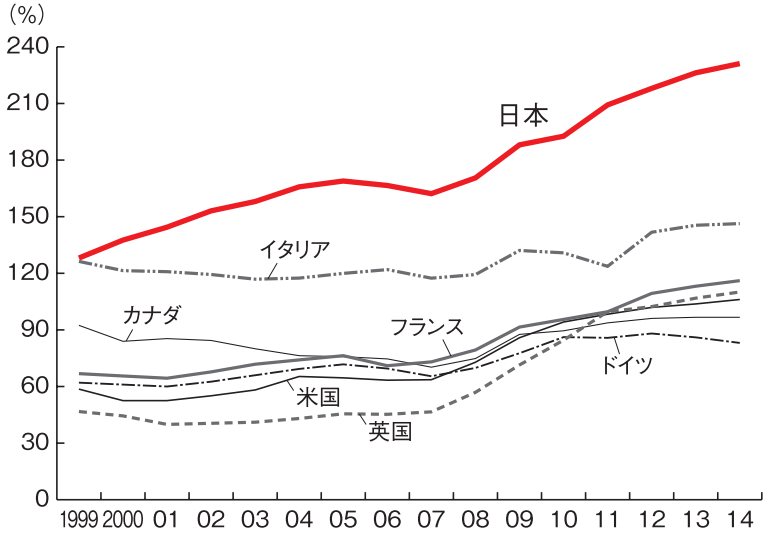


図 15. 債務残高の国際比較

出典：財務省.

表 2. OECD 加盟国の医療費の状況（2009 年）

国　名	総医療費の対 GDP 比（%）		1 人当たり医療費（ドル）	
米　国	17.4	1 位	7,960	1 位
フランス	11.8	3 位	3,978	10 位
ドイツ	11.6	4 位	4,218	9 位
カナダ	11.4	6 位	4,363	6 位
英　国	9.8	13 位	3,487	15 位
スペイン	9.5	17 位	3,069	19 位
イタリア	9.5	17 位	3,137	18 位
日　本	8.5	24 位	2,878	21 位

出典：OECD「HEALTH DATA 2011」.

のため政権交代が起こり，ブレア政権になってから，医療の分野に対する税金の投入額を大幅に増やした（図 16）．竹中氏の理論とおりであれば，国家財政が悪化するはずであるが，現実は横這いかむしろ改善している（図 17）．医療の再建は，将来への不安を取り除いたこと，さらにこの分野での雇用が増えたという点で，財政再建に貢献したと考えている．

日本も社会保障関連で，この 10 年間で約 200 万人も雇用が増えている（図 18a）．自民党政権時には社会保障費の伸びを 2,200 億円抑制し，民主党政権でこれを撤廃した結果，この 2 年間で，医療は介護の分野において 70 万人も雇用が増加した（図 18b）．製造業や建設業では失業者が生まれているが，それを補っていたので，失業率がほとんど上がらなかった．

ただし問題点が一つだけある．それは平均賃金が違うことである．製造業や建設業の平均賃金が 450 万円くらいであるのに対して，介護職員の場合は 300 万程度でしかない．そのため職はあるが，結果的には賃金が下がることになり，デフレを加速させてしまうので，介護職員の賃金をある程度上げなければならないと考えている．

Ⅵ. コストプッシュ型のわるい物価上昇

先進国の消費者物価指数の比較をしてみると（図 19），自国通貨建では日本は 1.06 倍でしかない．一方，他国の物価上昇率は，米国 1.7 倍，英国 1.7 倍，ドイツ 1.5 倍，フランス 1.5 倍，そしてイタリアは 1.9 倍であり，物価が上がらないのは先進国の特徴ではなく，日本の特徴であることがわかる．ちなみに中国は 2.6 倍になっている．

では，物価下落の原因はどこにあるのだろうか．基本的に物価は需要と供給の関係で決まる．筆者は，需要の落ち込みは，生産年齢人口の減少，賃金の低下そして将来不安にあると考えており，その対策が必要だと思う．ところが，安倍総理は日銀の金融緩和が不十分であると考え，日銀の金融緩和に踏み切った．日銀の黒田総裁は，物価が上がる三つのルートを示している．その中の一つが円安によって輸入物価が上昇し，物価が上昇するというものであるが．これは経済学的にいうと，コストプッシュ型といわれるわるい物価上昇なのである．

コストプッシュ型の物価上昇はどこに問題があるのだろうか．図 20 を示す．円安によって輸入物価が上昇する．そうなるには，大きく二つのルートが考えられる．一つは輸入物価の上昇分を価格に転嫁する場合で，この場合は物価も上がるし，利益率はかわらない．そして，賃金も上げることは可能だと思う．ただし，物価上昇分以上に賃金が上がらなければ，経済がよくなることはありえない．

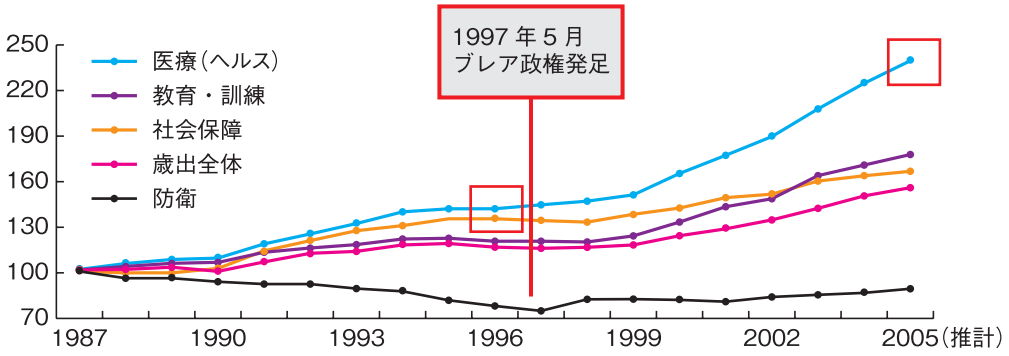


図 16. 英国における近年の医療費支出の推移（1987 年度＝100）
（守宏一郎：イギリスの医療制度（NHS）改革. 日医総研ワーキングペーパー **140**, 2007 より改変引用）

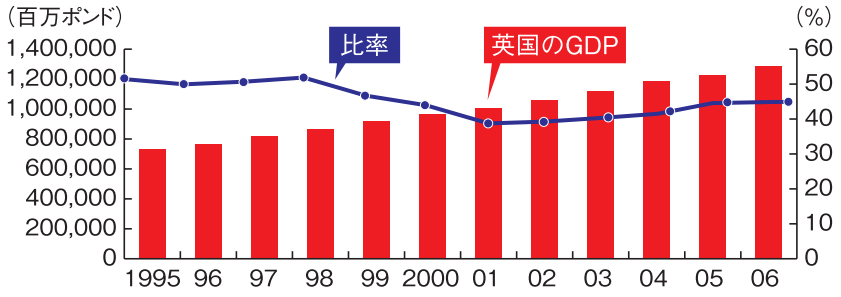
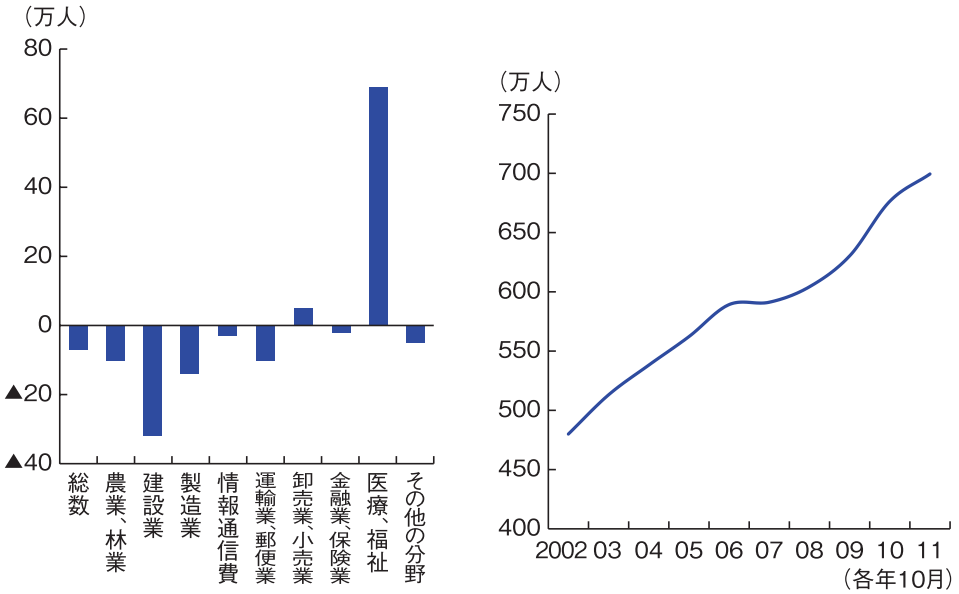


図 17. 英国の GDP，一般政府債務残高の対名目 GDP 比率の推移
出典：桜井充事務所作成.



a. 主な産業別就業者数の増加数
（2009 年 10 月 ～ 2011 年 10 月）

b. 医療・福祉産業就業者数の推移

図 18. 日本における社会保障関連による雇用の増加
政府最終消費支出には医療・介護サービスなどの現物社会給付が含まれているが，医療・福祉の分野において近年，より多くの雇用が生み出されている.
出典：総務省労働力調査.

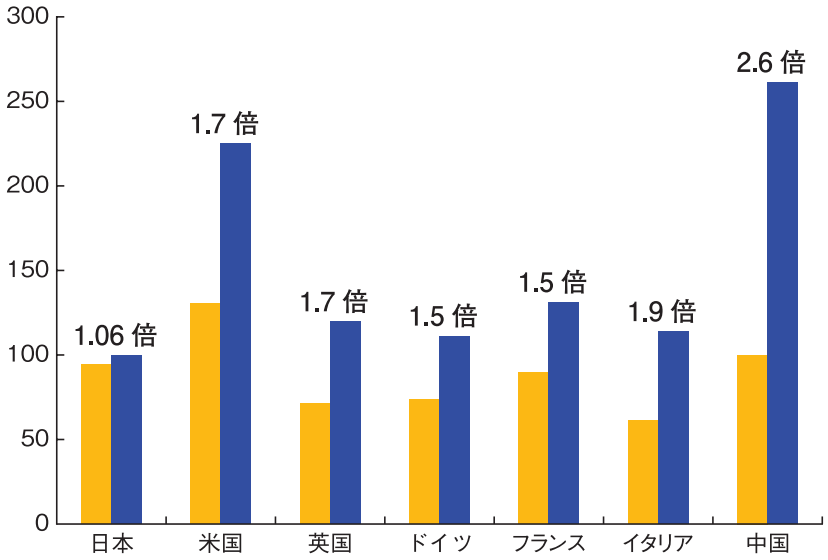


図 19. 消費者物価指数の比較（1990 年と 2011 年）
注：日本，英国，ドイツ，イタリアは 2005 年を，フランスは 1995 年を，中国は 1990 年を，米国は 1982～1984 年の平均を 100 としている．
出典：IMF「World Economic Outlook Database, April 2012」.

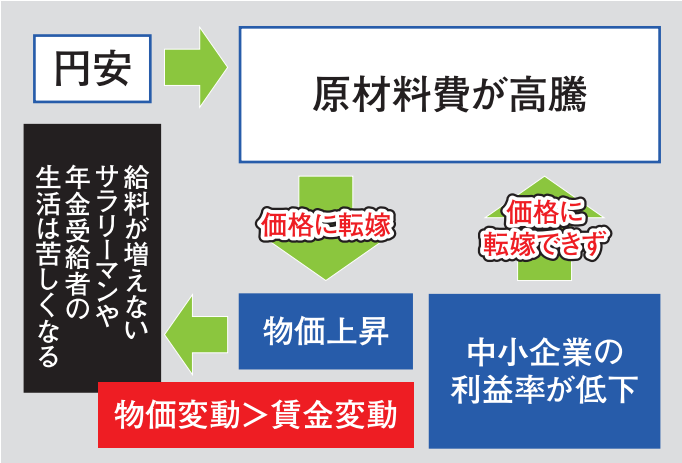


図 20. コストプッシュ型の物価上昇
出典：桜井充事務所作成.

問題は二つ目のルートで，輸入物価の上昇分を価格に転嫁できない場合であり，この場合は企業の利益率は低下し，賃金を引き下げなければならなくなってしまう場合も生じてくる．この議論の最大のポイントは，輸入物価の上昇分を価格転嫁できるのか，そして物価上昇に見合った賃金の上昇が行われるのかにある．

では現在，円安でどのような状態になっているのであろうか．円安になって，値上がりした商品などをまとめてみた（表 3）．原油価格が上がったので，ガソリンの値段が上がり，灯油も値上がりした．さらに，石油が関連する電力料金も値上がりし，石油を原材料としている食品のラップも値上がりした．多くは企業間取引になるが，ペットボトルのようなプラスチック関連の値段も全部上がってくることになりる．

また小麦の価格も約 10% 値上がりした．そのため，小麦を原料としたパンやパスタ，さらにうどんも値上がりすることになる．それだけではなく，ウッドチップの多くを輸入に頼っている製紙会社も同様で，トイレットペーパーやティッシュペーパーは 2013 年 4 月から 10～15% 程度値上がりした．

このように，“円安”によって，“輸入価格の上昇”が“物価が上昇”につながってくる．繰り返しになるが，ここでの最大のポイントは“賃金が上がってくれないと，国民生活は苦しくなる”ということである．

それでは実際の賃金はどうなっているのであろうか．2012 年は，輸出産業で大幅に利益を出しているトヨタでも，ボーナスはアップしたが，賃金はほとんど増えなかった．利益を出している企業が賃金を引き上げ，

この人たちが買い物の量を増やし，需要を拡大するというのが“アベノミクス”のシナリオであるが，実際はこのシナリオ通りにはすすんでいない．

実は，問題はサラリーマンだけではなく．年金生活者はもっと深刻である．なぜならば，年金制度では，物価スライドと賃金スライドがあり，この二つの上昇分のうち，低いほうに合わせて，年金の給付額を決めるからである．たとえば，物価が 2% 上昇し，賃金が 1% しか上昇しなかった場合，年金の給付額は 1% しか上がらず，このため，賃金が上がらなければ相対的にみて，実質上年金の給付の切り下げになってしまう．これでは，年金生活者の暮らしは，よくなるどころか，苦しくなるのは当然のことである．大事な点は，物価が上がっても，賃金が上がらなければ，年金の給付額は増えないということで，賃金の上昇はサラリーマンだけではなく，年金生活者にも大きな影響を及ぼすのである．

表 3. 生活必需品の値上げ例

- ガソリン（全国平均店頭価格，レギュラー）
  2013 年 4 月第 4 週から 154.1 円/l へ（12 月最終週比 6.1 円上昇）
- 電気料金（東京電力）
  6 月から月 7,804 円へ（2 月比 531 円高）［標準家庭］
- ガス料金（東京ガス）
  6 月から月 5,722 円へ（2 月比 350 円高）（標準家庭，東京地区）
- 家庭紙（大手製紙会社）
  4 月 1 日出荷分から卸値を 10〜15 % 値上げ→トイレットペーパー，ティッシュペーパーにも波及
- 食品包装用ラップフィルム（大手化学会社）
  4 月 21 日出荷分から 10 % 以上値上げ
- 輸入小麦（5 銘柄加重平均の政府売渡価格）
  4 月から 54,990 円/t へ値上げ（半年前比 9.7 %）→パンやうどんにも波及
- 家庭用食用油
  4 月から 30 円/kg 以上値上げ（家庭向け 10〜15 % 値上げ）

出典：週刊東洋経済ほか各紙より桜井充事務所作成．

Ⅶ. ディマンドプル型の物価上昇

ディマンドプル型の物価上昇はコストプッシュ型と異なり，よい物価上昇といわれている．これは，需要が増えることにより，物価が上昇することであり，この場合は企業が設備投資を行ったり，賃金の上昇を伴うので購買力が増え，経済活動が活性化されていく（図 21）．具体的例を示す．

筆者の地元は宮城県で，震災からの復興に取り組んでるが，復興需要により，建設業界を中心に景気がよくなっている．復興需要のために，公共事業が増え，要するに需要が増加している．この需要が大幅に増えたために，供給が追いつかなくなっている．

たとえば，生コンが大幅に不足しており，供給不足のために，建設会社は高いお金を払ってまで，生コンを確保しようとしている．震災前は，生コンは $1m^3$ 7,000 円程度であったが，現在は 15,000 円ぐらいまで上がっている．建設作業員も同様で，大幅に人手不足になっているので，建設作業員の人件費も震災前は 1 日 8,000 円であったものが，現在は 16,000 円くらいまで上がっており，特別な技術者はもっと高くなっている．

このように，今まで低い賃金で生活していた人の賃金が上がれば，生活に余裕ができるので，その分を消費に回すことができるようになる．企業も同様で，同じ商品の価格が上がるので，大幅に利益を出すことができるようになる．その結果，その企業で働いている人の賃金が上がるので，その分を消費に回すことがで

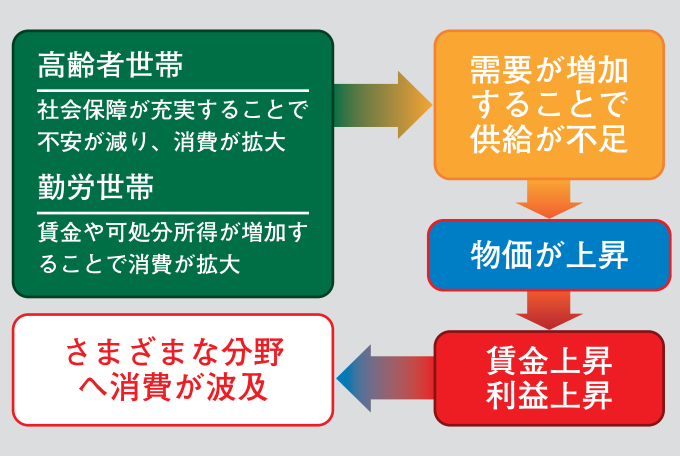


図 21. ディマンドプル型物価上昇（よい物価上昇）
出典：桜井充事務所作成．

きるようになる．

この好循環は消費者だけではなく，企業も利益を出すことができるので，需要が持続的に増えるのであれば，設備投資を行うことになる．このように，ディマンドプル型の物価上昇であれば，企業の業績が上がる，あるいは賃金も上昇するので，経済波及効果が起こり，経済は活性化していくことになる．たとえば，仙台市内の繁華街の国分町は，震災前より活気づいているが．それは，前述したように所得が増えているので，繁華街での消費が増えているからである．ゴルフ場も震災前よりは来場者が増えているとのことである．

このようにディマンドプル型の物価上昇ならば，物価が上昇するだけではなく，景気はよくなる．しかし，金融緩和だけでむりやり物価上昇を起こそうとすると，大きな副作用が生まれ，結果的には経済は悪化することになる．これが“アベノミクス”である．

Ⅷ．おわりに

現在の日本はきわめて大きな局面を迎えている．失われた 20 年から脱却できるかは政治の舵取りにかかっているといっても過言ではない．政治が行うべきことは，医療の現場で医師が患者を治療することとまったく同じで，原因を突きとめ，それに合った治療を行うということである．

政治の世界に入り，医療と大きく違う点は，きちんとした現状分析ができていないことであると思っている．このため治療法が間違ってしまっている．野党に転落したが，これからも適切な分析を行い，政策提言を行っていきたいと思っている．

New-deal programs for the social security and welfare system

Mitsuru Sakurai

Physician, Member of House of Councilors

Summary
Japan's long term econmic stagnation had been referred to as the-lost-decade, but now it has become the-lost-two-decades.
Speically, I view a field of healthcare as a growing industry. Therefore, I believe that by nurturing development of this industry we can break out of the current stagnant condition.
By removing anxieties towards prospects of the social security system and the healthcare services, which is the largest concern into the future for Japanese people, it will increase consumer spending and stimulate economy as a whole.

Key words：lost-to-decades, consumer spending, working-age population, income redistribution, "Abenomics"

急性肺塞栓症の早期治療に向けて

丹羽明博　　平塚共済病院

要旨：急性肺塞栓症の診療においては早期診断・早期治療が重要である．発症1時間以内に死にいたる症例も少なくなく，CTや肺動脈造影による確定診断にいたる前に治療を開始しなければならないこともある．一方で適切な治療により，多くの症例は後遺症なく回復することが多い．そのためには発症状況，身体所見，心電図，心エコーなどから，本症を評価できる診療技術を身につけることが必要となる．また，心不全，呼吸不全，虚血性心疾患が否定されたとき，異常なしと判断する前に，一度は本症を疑うことが診断力を高めることにつながる．治療の原則は全症例に対する抗凝固療法であり，それに加えて重症度により線溶療法，カテーテル治療，手術治療が行われる．これらについて解説するとともに，D–dimerを指標とする長期管理について私見を述べる．

Key words：急性肺塞栓症，早期診断，早期治療，抗凝固療法，線溶療法，下大静脈フィルター，D–dimer

Ⅰ．はじめに

急性肺塞栓症（acute pulmonary embolism：APE）はその緊急性や重篤性を鑑みて，急性心筋梗塞や急性大動脈解離と並んで循環器三大緊急疾患として認識されるようになってきた．循環器医師が経験する頻度は心筋梗塞や大動脈解離に比して高くはないが，APEはすべての診療科において経験する疾患であり，しかも，重症例ほど循環器医や救急医が関与しなければ救命困難なことが多く，診療科間の連携がきわめて重要である．また，看護師を含めすべての医療者が本症を意識することにより，予期しない院内急死も防止できる可能性がある．一方で，肺は肺動静脈系と気管支動静脈系から二重支配を受けており，組織壊死が生じにくい臓器であるため，早期発見して早期治療が適切になされれば，後遺症を残さずに回復し，APE発症前のADLに戻ることが期待できる．

APEの分野では大規模臨床試験は乏しく，明確なエビデンスは不足している．早期治療を行うにはAPEの病態を理解し臨床上の特徴を把握し，個々の事例に沿って素早く対応していく必要がある．本稿ではAPEの早期診断と早期治療に向けて，その病態や特徴および診断・治療について解説を加える．

連絡先：丹羽　明博
niwa-a@kkr.hiratsuka.kanagawa.jp

Ⅱ．静脈血栓症に関する病名

APEはその90%以上が下腿の深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）に由来するため，一連の疾患群と考えられており，肺塞栓症とDVTを併せて静脈血栓症と総称される．また，肺塞栓症は治療法の異なる急性と慢性に分類される．APEは抗凝固療法や線溶療法が主体となるが，慢性肺塞栓症は，これまで肺動脈血栓内膜摘除術が基本治療法であったが，近年，各種の薬物療法やバルーン肺動脈形成術が開発され注目されている．

Ⅲ．APEの病態

APEはDVTが静脈壁から剝がれ，肺動脈を閉塞した病態である．肺動脈が突然閉塞することにより，急速に右心系に血液うっ滞が生じるため，右室圧が上昇し右室が拡大してくる．そのため左室流入血液量が低下すると同時に，右室拡大による左室の圧排が起こり，前方拍出量の低下が助長されてショックに陥る．右心室の壁は薄く，急激な圧負荷には耐えられないため，これらの変化が急速に進行する．重症死亡例の多くは発症1時間以内に死亡する[1]ことが知られているが，瞬間死例を経験することも少なくない．

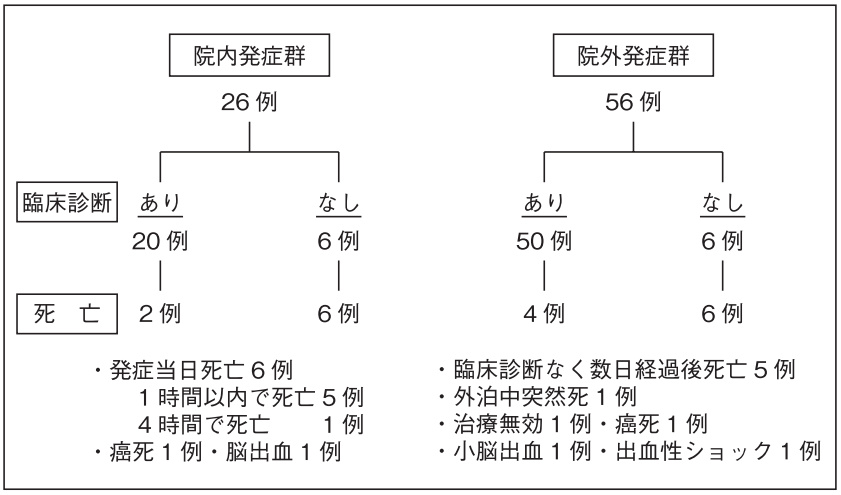


図 1．院内発症と院外発症の急性期死亡（文献 2 より引用改変）
院内発症では APE 自体による短時間での死亡が主体で，院外発症では診断の遅れによる数日後の死亡が多い．

1．院内発症と院外発症

院内発症の APE は安静を要する検査後や手術後に発症しやすく，かつ急死するため訴訟になりやすい疾患としても認識されている．院内発症してからの治療では救命困難なことが多いため，予防が重要であるとして 2004 年には肺塞栓症予防管理料が保険収載された．

自験例について院内発症例と院外発症例に分けて検討[2]すると，前者では発症から 1 時間前後の死亡が主体であるが，後者では早期診断できずに数日経過してからの死亡が多くみられた（図 1）．すなわち，院内発症例の病態の展開はきわめて早いことを理解して対応する必要がある．また，院外発症突然死例の検討から，呂らは，これまで一般外来では予見困難と考えられていた APE 急死例の多くが，1 回発症型ではなく慢性反復性の肺塞栓症であることを，東京都監察医務院の解剖結果から明らかにし[3,4]，救命のためには非特異的な初期症状の段階で受診率を上げる必要があることと，初期対応医師の診断力の向上が不可欠と指摘している．

Ⅳ．診断と重症度分類

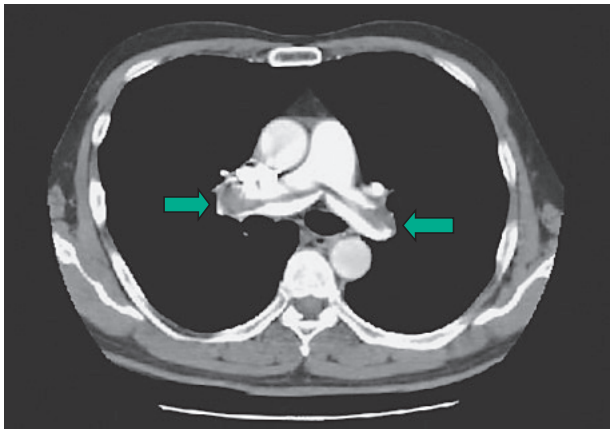
APE の症状は無症状から動悸，息切れ，めまい，呼吸困難などさまざまであるが，症状として本疾患に特徴的なものはなく，頻度の高い心不全，呼吸不全，重症不整脈などの症状と類似している．多忙な日常診療の中ではこれらが否定されると，問題なしとして見逃され重症化して再受診することも少なくない．診断率を高めるには APE の存在を意識することが肝要である．元気な人の突然死にも本症が関与していることが知られるようになり，以前に比して社会や医療現場において，APE の予防がより意識されるようになってきたことも，診断の向上につながっていると考えられる．

1．身体所見・検査所見

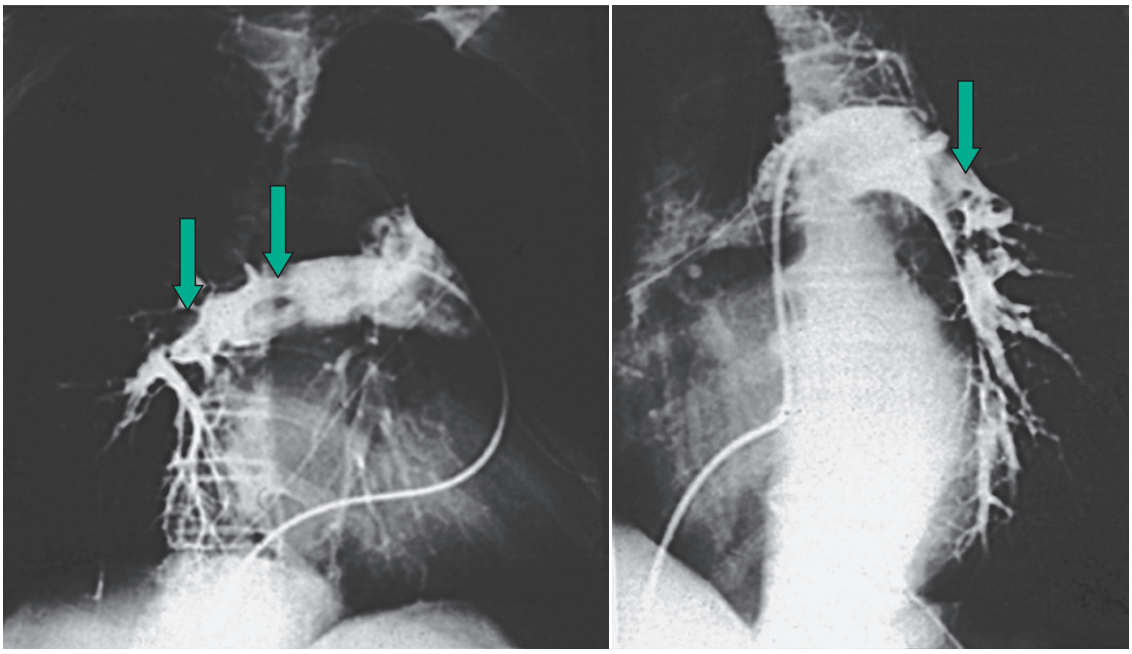
臨床の場では安静解除後の突然の発症や長時間旅行などの発症状況，表 1 に示すような心電図や心エコーの所見，酸素飽和度の低下などで APE を疑い，CT や肺動脈造影などで診断を確定（図 2）している．自験例における心電図所見の発現率は，V1～3 の陰性 T 波が 41%，S_IQ_{III} 44%，右脚ブロック 28% であり，これらを 1 項目以上でも認めたものは 71% と高率であった（表 2）．また，心エコー上の右心拡大は 61%（表 3）に認めた．APE においては病態の悪化や改善の変化は早いため，これら心電図や心エコーの陽性所見は発症早期に記録するほど高率にみられると考えら

表 1．APE で重視すべき検査所見

1．診断の参考にする所見
心電図：頻脈，S_IQ_{III}，（不）完全右脚ブロック，aVR の r' 波，V6 の s 波，V1～2 の ST 上昇，V1～3 の陰性 T 波などの急性右心負荷所見
動脈血液ガス：PO_2 低下，PCO_2 低下，（経皮モニターで酸素飽和度低下）
心エコー：右心拡大，左室狭小化，心室中隔の左室方向への圧排，右室圧上昇，下大静脈の拡大と呼吸性変動の消失
D-dimer：高値（正常なら APE は否定的）
2．確定診断法
MDCT：肺動脈内血栓の描出
肺動脈造影：造影欠損（filling defect），血流途絶（cut off）
心エコー：肺動脈内血栓や心内血栓の描出



a. MDCT



b. 肺動脈造影

図 2. APE の確定診断

確定診断は CT（a）や肺動脈造影（b）の陰影欠損像による．矢印は肺動脈血栓による陰影欠損を示す．

れる．

本症の診断を効率的にすすめるために，複数の項目をスコア化した Wells スコア[5] や改訂 Geneva スコア[6] が提唱され（表 4），確定診断にいたる試みが行われている．また，医療経済効率を考え不要な検査を行わない試み（PERC ルール）[7] も提唱されている．これは臨床的に APE の可能性が低く，8 項目（50 歳未満，脈拍数 100 未満，室内気で SpO_2 が 95% 以上，血痰なし，estrogen を使用していない，静脈血栓症の既往なし，4 週間以内の手術や外傷による入院がない，片側性の下肢腫脹なし）に該当していれば，APE の確率は 2% 以下であり，CT は施行しなくてもよいとするものである．

表 2. 心電図所見の陽性率（256 例：1986 年 1 月～2010 年 12 月）

心電図所見	例数（%）
陰性 T 波（V1～3）	106（41.4）
RBBB	71（27.7）
S_IQ_{III}	113（44.1）
上記いずれか一つ以上	181（70.7）
ST 上昇（V1～2）	22 （8.6）

武蔵野赤十字病院・尾林徹副院長の提供による．

表 3. 心エコー所見の陽性率（198 例：1989 年 3 月～2010 年 12 月）

心エコー所見	例数（%）
右心拡大	121（61.1）
うち	
D-shaped LV	82
右心内血栓	7
三尖弁閉鎖不全	73

武蔵野赤十字病院・尾林徹副院長の提供による．

表 4. Wells スコアと改訂 Geneva スコア

Wells スコア		改訂 Geneva スコア	
静脈血栓症の既往	＋1.5	静脈血栓症の既往	＋3
4 週以内の手術ないし長期臥床	＋1.5	1 ヵ月以内の全麻手術ないし下肢骨折	＋2
血痰	＋1	血痰	＋2
悪性疾患	＋1	悪性疾患	＋2
心拍数＞100 bpm	＋1.5	年齢＞65 歳	＋1
深部静脈血栓の臨床所見	＋3	心拍数	
（下肢腫脹や深部静脈触診時の痛み）		75～94 bpm	＋3
肺塞栓以外に考えがたい	＋3	95 bpm 以上	＋5
low ＜2		片側性の下肢痛	＋3
moderate 2～6		深部静脈触診時の痛みと片側性浮腫	＋4
high ＞6		low ＜4	
		moderate 4～10	
		high ＞10	

丹羽明博：内科 **105**：1185，2010 より引用.

表 5. APE の重症度分類と基本治療方針

重症度	病　態	治療法
Collapse（循環虚脱型）	心停止および類似病態	心肺蘇生，PCPS，抗凝固・線溶療法，カテーテル・手術治療
Massive（広汎型）	ショックないし持続性低血圧	（PCPS），抗凝固・線溶療法，カテーテル・手術的治療
Submassive（亜広汎型）	血圧正常，右心負荷あり	抗凝固療法，（線溶療法）
Non-massive（非広汎型）	血圧正常，右心負荷なし	抗凝固療法

丹羽明博：内科 **105**:1185，2010 より引用.

2. 早期診断のコツ

実臨床において早期診断をすすめるためもっとも重要なことは，急性心不全，呼吸器疾患，虚血性心疾患などが否定されたとき，「異常はありません」という前に，本症を想起できるかという点である．院内発症例ではまず APE を疑い，それが否定できれば他疾患を考えることも必要になる．

身体所見で役に立つのは，頻呼吸で肺ラ音がないこと，重症例ほど肺高血圧になるためⅡ音が亢進すること，collapse でなければほとんどの APE において頻脈となることは，早期診断をすすめるうえで重要な所見となる．また，DVT を疑うために Homans 徴候（足首の背屈により下腿痛出現）や Lowenberg 徴候（腓腹筋の圧迫により疼痛出現）は有用である．SpO_2 の低下も早期であるほど認められることが多い．これらは特別な医療器具を要しないため，どこにいても素早くチェックしうる項目である．

これら身体所見と平行して心電図や心エコーを記録することで，確定診断前に抗凝固薬を使うか否かの判断を行う．典型的な急性右心負荷所見は S_IQ_{III} であるが，S_IQ_{III}，aVR の r′ 波，V6 の s 波，超急性期の V1～2 の ST 上昇も右心負荷所見として理解していれば，見逃しは少なくなる．前壁虚血と判断されやすい V1～3 の陰性 T 波は急性右心負荷の表現であることも意識すべきである．また，心エコーにより右室拡大を描出することで右心不全の確認となる．右心不全と判断されれば，その時点で後述するヘパリン 5,000 単位を静注することがすすめられる．

3. 重症度分類

APE は重症度により生命予後や再発率が異なるため，患者の血行動態と心エコーによる右心負荷の有無により，心停止を含む Collapse，Massive，Submassive，Non-massive に分類[8]される（表 5）．

APE の病状の進行はきわめて早いが，血行動態が破綻する前に治療が開始できれば，救命率は 90% 以上となる．これに対して発症時すでに重篤であったり，診断が遅れて心停止や collapse に陥ると，病態の悪化速度に治療効果が追いつかず救命率は 50% 前後となるため，早期診断は重要である．

Ⅴ．治　　療

右心室に容量負荷や圧負荷が加わると，容易に，またきわめて急速に右心負荷が進行する．そのため可及的すみやかに治療を開始しなければならない．場合によっては，確定診断の前に治療を開始しないと救命できない症例も経験する．

APE 治療の基本は抗凝固療法であり，1960 年に行われた無作為比較試験[9]では，抗凝固薬使用群 16 例中に再発や死亡を認めなかったのに対し，非使用群ではそれぞれ 4 例ずつみられ，倫理的見地から試験は途中で中止されている．その後，無作為比較試験は行われていないが，現在では APE と診断されたら，全例で抗凝固療法を行うべきとされている．術直後や出血性疾患合併例などの抗凝固薬使用が躊躇される場合には，抗凝固薬を減量してでも使用する方法を模索すべきであるが，抗凝固薬を使用せず下大静脈フィルター（inferior vena cava filter：IVCF）を一時留置する方法も考慮される．

1．治療の原則

重症度ごとの治療法の原則（表 5）は，Collapse 群では心肺蘇生が最優先され，適宜 PCPS を用いて体循環を確保することも行われる．肺動脈内血栓自体に対しては抗凝固療法に加えて線溶療法，カテーテル治療，手術治療のうち，各施設で習熟している治療法をすみやかに行わなければ救命はむずかしい．Massive 群における血栓に対する治療は心停止/Collapse 群と同様である．Submassive 群では原則として抗凝固療法を行う．線溶療法の使用[10,11]は急性期における早期の病態改善には有用である一方，出血が多いと考えられており，その使用意義についてはいまだ結論にはいたっていない．Non-massive 群では抗凝固療法のみがすすめられ，線溶療法は推奨されていない．

カテーテル治療[12,13]と手術治療[14,15]については，技術のある複数の医師，施設設備，また治療に向けての準備時間などが必要であり，いつでも，どの施設でも，誰でも施行できる方法ではない．本稿では，もっとも早期にどの施設でも対応可能な治療法である薬物療法を中心に述べる．

2．薬剤の使い方

2015 年 4 月現在，静脈血栓症に関して使用認可されている抗凝固薬は，注射薬として未分画ヘパリン，エノキサパリン，フォンダパリヌクスがあり，経口薬はワルファリンとエドキサバンである（ダビガトランとリバーロキサバン，アピキサバンは心房細動への適応のみ）．APE に対して保険収載されている血栓溶解薬は tPA のモンテプラーゼのみである．ウロキナーゼは末梢静脈閉塞に 24 万単位/日が認められている．

a．抗凝固薬

未分画ヘパリンの投与方法は，APE が確定されなくとも疑われた段階で 5,000 単位を静注し，診断確定後 1,400 単位/時の持続静注を開始する．ヘパリン量は APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）で管理し，その値がコントロール値の 1.5〜2.5 倍に調節するのが基本である[8]．フォンダパリヌクスは体重により 5〜10 mg を 1 日 1 回皮下投与する．効果発現が早く，モニタリングが不要という利点があるが，Ccr30 m*l*/分未満の患者への投与は禁忌とされている．

急性期の抗凝固薬は注射薬から開始し，内服が可能な状態になり次第，経口抗凝固薬が併用される．ワルファリンは 2〜5 mg/日から開始して PT-INR が 1.5〜2.5 になった段階で注射薬は中止し，経口薬に切り替えて外来管理へと移行する．経口の新規抗凝固薬についてはエドキサバンが 2014 年 9 月に保険認可された．1 日 1 回 30 mg を経口投与するが，Ccr15 m*l*/分未満では禁忌である．注射薬から本剤への切り換えは，持続静注中止 4 時間後に内服開始するのが原則である．

b．血栓溶解薬

重症例では抗凝固療法に加えて線溶療法の併用が推奨される[16]．本邦で保険承認されているモンテプラーゼの使用法は，13,750〜27,500 IU/kg を 2 分間かけて静脈内投与する方法である．実際の医療現場では穿刺部出血や採血部出血を避けるべく，緊急時には 80 万単位が使用されることも少なくない．本邦における tPA の全例調査報告[17]では，規定量以下の 13,750 IU/kg 未満が 719 例中 191 例（26.6%）と比較的高率に使用されており，27,500 IU/kg を超える使用例は 719 例中 48 例（6.7%）と少数であった．

3．下大静脈フィルター（IVCF）

APE の急性期治療では，再発予防策が抗血栓療法とともに重要である．予防の原則は，筋肉ポンプを利用して静脈血流速度を増すための早期離床と抗凝固薬の使用であるが，静脈エコーや MDCT で DVT が検出された場合には非永久留置型（retrievable ないし temporary type）IVCF の使用がすすめられる．永久留置型は長期的にみると，慢性期合併症として IVCF 自体の破損や移動・穿孔，また高率に静脈血栓症を発現するため，2011 年には厚労省から ICVF は抜去することが望ましいとの安全性情報[18]が出されている．離床できて再発リスクが低下した段階では IVCF は原則不要となり，極力抜去すべきである．実臨床では数

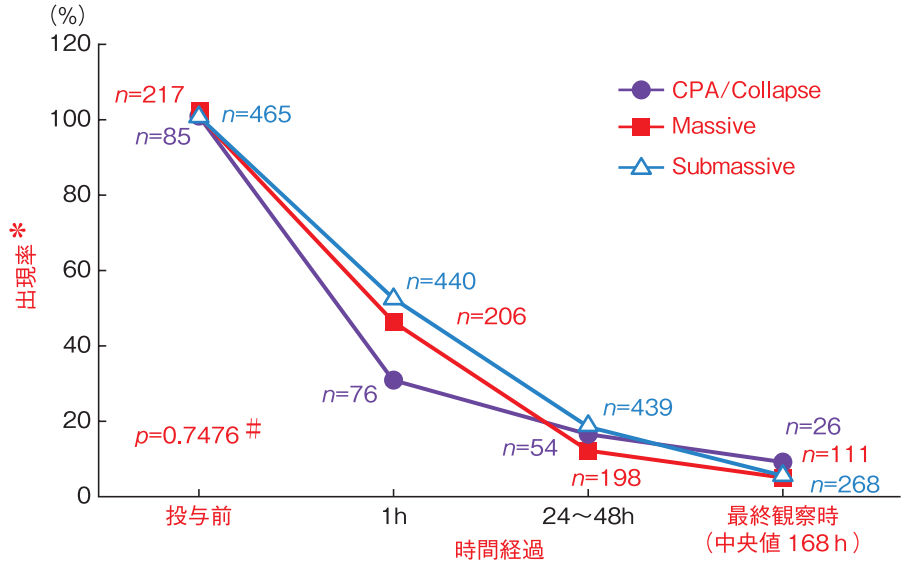


図 3. 症状（呼吸困難・息苦しさ）の重症度別改善経過（文献 17 より引用改変）
症状は重症度にかかわらず tPA 投与 1 時間後には 50% 以上の症例で，24〜48 時間後には 80% 以上で改善している．
*投与前の発現率を 100% とした各時点での出現率，#generalized estimating equation approach.

ヵ月以上にわたり IVCF を必要とする症例に遭遇することはまれであり，永久留置の適応は，抗凝固療法が禁忌の病態が長期間続く場合，長期間臥床が余儀なくされる場合，および，本人ないし家族が内服薬管理できない場合と考えている．IVCF と生命予後に関する無作為比較試験は行われていないが，IVCF を使用した症例の生命予後は非使用例より良好との報告[17, 19]が散見される．重篤例では IVCF 挿入が間に合わず死亡すると考えられるが，重症例ほど早期使用を心掛けるべきということもできる．

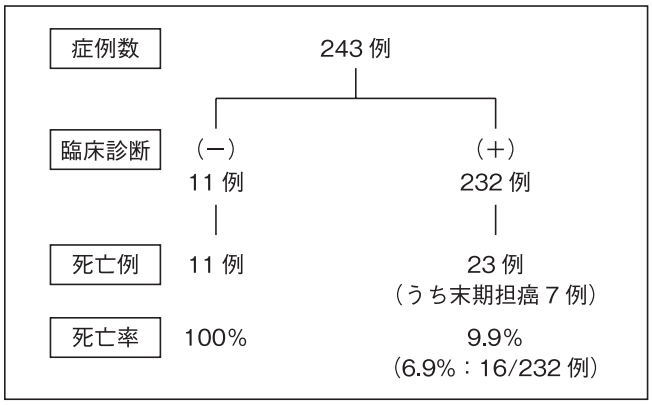


図 4. 急性期診断と院内死亡率（自験例）
臨床診断例の全死亡率は 9.9%，悪性腫瘍による死亡を除いた死亡率は 6.9%．

4. 治療成績

筆者の APE に対する治療方針は，APE を疑った時点で大動脈解離や出血性疾患がないことを確かめて，ヘパリン 5,000 単位を静注する．DVT が否定できなければ，非永久留置型 IVCF を留置したうえで抗凝固薬の持続静注を行い，病状が許せば第 1 病日からでも離床をすすめている．DVT が否定でき，かつ血行動態が安定していれば IVCF は使用せず，救急現場の簡便法として基本的にヘパリン 2 万単位/日で持続点滴を開始し，経口摂取可能となればワルファリンを併用する．Submassive 以上の病態であれば，早期の病態改善を意図して線溶療法を追加している．

tPA の全例調査では，薬剤投与開始後の症状改善の早さをみると 1 時間後には 50% 以上の症例で，1〜2 日後には 80% の症例で重症度にかかわらず症状の改善が認められた[17]（図 3）．

1985 年 1 月〜2010 年 12 月の間に臨床診断しえた自験例連続 232 例のうち，入院中の死亡は 23 例 9.9% であった．このうち 7 例は APE の治療完了後，基礎疾患である悪性腫瘍により死亡しており，それを除くと 6.9% の死亡率であった（図 4）．東京 CCU ネットワークの集計では，Submassive 以上の死亡率は 193 例中 27 例（14.0%）であり，内訳は Collapse 群で 45.2%（19/42），Massive＋Submassive 群で 5.3%（8/151）であった[20]．肺塞栓症研究会で行った全国アンケート調査 456 例の死亡率は，心肺停止群 52.4%，ショック群 15.6%，Submassive 群 2.7%，Non-massive 群 0.8% であった[21]．tPA の全例調査における 30 日生存率は全体で 89.2%，心停止/Collapse 群で 41.2%，Massive 群で 93.0%，Submassive 群で 96.3% であった[17]．

Ⅵ. D-dimer を用いた長期管理に関する一考察

抗凝固療法継続期間についてガイドラインでは，可逆的な危険因子を有する場合は3ヵ月間，先天性凝固異常症や特発性肺血栓塞栓症では少なくとも3ヵ月以上，癌患者や静脈血栓症再発例ではより長期間継続すべき[8]とされている．

抗凝固療法継続期間に関する無作為比較試験では，長期間継続使用するほど再発は減少するとの報告[22,23]が多い．また，抗凝固療法継続中は再発予防効果はあるが，中止後はその効果は持続しないとする報告[23,24]もある．一方で，長期投与は再発抑制の意義が少なく，出血リスクが高くなるとの報告[25]もあり，現在のところ，いかなる症例に，いつまで凝固薬を継続すべきかについて，一定の見解は得られていない．APE 例には高齢者も多く，再発は防止したい一方で，無期限に抗凝固薬を使用したくないと考える臨床医は少なくない．

そこで筆者は，正常であれば APE は否定的とされている D-dimer を利用して，APE を含めた静脈血栓症の長期管理を試みている．D-dimer は二次線溶の敏感な指標で，体内血栓量に左右される[26]といわれる．臨床的に意義のある静脈血栓症においては，静脈壁は動脈に比して著しく進展性が高いため，静脈内に存在する血栓量は大量となり，D-dimer は高値になると考えられる．Palareti ら[27]はワルファリンを3ヵ月以上投与した例において，中止後1ヵ月して D-dimer をチェックした結果，高値を呈した223例を無作為にワルファリン再開群と中止継続群に分けて検討し，イベント発生は明らかに後者に多い（2.9 % vs 15.0 %，$p=0.02$）と報告している．したがって，APE の長期管理の目標としては，D-dimer が正常範囲という二次線溶が起こっていない状態を維持できれば，臨床上問題となる APE 再発は生じがたいと考えて管理を行っている．

すなわち，D-dimer が安定的に正常化して1年後まで抗凝固療法を継続し，その後少しずつ抗凝固薬を減量している．減量過程で D-dimer 値が上昇しなければ，臨床上問題となる二次線溶が生じていないと想定されるため，減量を継続し数ヵ月かけて抗凝固薬を中止する．減量中 D-dimer 値が再上昇すれば，生体内でなんらかの血栓形成機序が動き出したものと考え，上昇する前の PT-INR 値まで抗凝固薬を増量して D-dimer 値の正常化を図る．静脈エコーなどで DVT が認められても D-dimer 値が正常であれば，二次線溶がないため静脈血栓は安定化しており，静脈壁から剝がれないものと考えられる．D-dimer が上昇しない範囲の最低量の抗凝固薬で維持できれば，APE 再発はきわめて少なく，かつ，出血性合併症のリスクは大きく低下すると考えられる．

Ⅶ. ま と め

APE 自験例を中心に病態，早期診断・治療について解説した．早期治療ができれば多くの APE は後遺症を残さないで回復するが，治療が遅れて，いったん病態が悪化すると急速に死にいたることは少なくない．本病態はすべての診療科で発症しうるものであり，診療に携わる多くの職種の人々が APE を念頭において患者に接することにより，救命できる APE は増加するものと考えている．

文 献

1) Wood KE：Major pulmonary embolism；Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest **121**：877–905，2002.
2) 丹羽明博，新田順一，呉　正次ほか：急性肺血栓塞栓症院内発症例の病態と対策．静脈学 **13**：29–33，2002.
3) Ro A，Kageyama N，Tanifuji T et al：Autopsy-proven untreated previous pulmonary thromboembolism；frequency and distribution in the pulmonary artery and corretation with patients' clinical characteristics. J Thrombosis Hoemost **9**：922–927，2011.
4) 呂　彩子，景山則正，谷藤隆信ほか：急性広範性肺血栓塞栓症の臨床経過と病理所見の対比．脈管学 **44**：241–246，2004.
5) Wells PS，Anderson DR，Rodger M et al：Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism；increasing the models utility with the SimpliRED D–dimer. Thromb Haemost **83**：416，2000.
6) Le Gal G，Righini M，Roy PM et al：Prediction of pulmonary embolism in the emergency department；the revised Geneva score. Ann Intern Med **144**：16，2006.
7) KIine JA，Courtney DM. Kabrhel C et al；Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. J Thromb Haemost **6**：772–780，2008.
8) 2008 年度合同研究班報告：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）〈http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf〉
9) Barritt DW，Jordan SC：Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism；a controlled trial. Lancet **1**：1309–1312，1960.

10) Meyer G, Vicaut E, Danays T et al：Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med **370**：1402–1411, 2014.
11) Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I et al：Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage；a meta-analysis. JAMA **311**：2414–2421 2014.
12) 田島廣之，村田　智，中澤　賢ほか：急性肺血栓塞栓症に対するカテーテル治療．心臓 **40**：822–827, 2008.
13) Kuo WT, van den Bosch MA, Hofman LV et al：Catheter-directed emborectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. Chest **134**：250–254, 2008.
14) 福田幾夫：最近の急性肺血栓塞栓症の外科治療．Med Sci Digest **33**：983–986, 2007.
15) Stein PD, Alnas M, Beemath A et al：Outcome of pulmonary embolectomy. Am J Cardiol **99**：421–423, 2007.
16) British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group：British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax **58**：470–484, 2003.
17) Niwa A, Nakamura M, Harada N et al：Observational investigation of thrombolysis with the tissue；type plasminogen activator monteplase for acute pulmonary embolism in Japan. Circ J **76**：2471–2480, 2012.
18) 厚生労働省医薬食品局医薬品・医療機器等安全性情報 No. 278, p. 3–4, 2011〈http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI278.pdf〉
19) Kucher N, Rossi E, De Rosa M et al：Massive pulmonary embolism. Circulation **113**：577–582, 2006.
20) Tokyo CCU Network Scientific Committee：Latest management and outcomes of major pulmonary embolism in the cardiovascular desease early transport system；Tokyo CCU Network. Circ J **74**：289–293, 2010.
21) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N et al：Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. Circ J **68**：816–821, 2004.
22) Kearon C, Gent M, Hirsh J et al：A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med **340**：901–907, 1999.
23) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al：A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med **332**：1661–1665, 1995.
24) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al：Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep veinous thrombosis. N Engl J Med **345**：165–169, 2001.
25) Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ et al：Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both；randomised trial. Br Med J **334**：674–680, 2007.
26) Frost SD, Brotman DJ, Michota FA：Rational use of D–dimer mesurement to exclude acute venous thromboembolic disease. Mayo Clin Proc **78**：1385–1391, 2003.
27) Palareti G, Cosmi B, Lagnani C et al：PROLONG Investigators；D–dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med **355**：1780–1789, 2006.

The importance of early treatments for acute pulmonary embolism

Akihiro Niwa

Hiratsuka Kyosai Hospital

Summary

Since acute pulmonary embolism（APE）presents a high mortality, early diagnosis and treatments are essential. Physicians may have experienced patients with APE who undergo a rapid hemodynamic deterioration, especially in cases of in-hospital onset. In such cases, anticoagulation and/or a certain intervention must be started before confirming the diagnosis of APE by CT or pulmonary arteriography.

On the other hand, many cases can be recovered without any sequelae if suitable treatments are applied. To improve the diagnostic skill of APE, it is important to suspect APE from symptoms and situation at the occurrence, physical findings, an electrocardiogram, a cardiac echo and so on. Also it is important to suspect APE in patients with chest discomfort when heart failure, respiratory failure, and ischemic heart disease are unlikely.

The cornerstone treatment of APE is an anticoagulant therapy which all cases should be received. Additionally, fibrinolytic therapy, catheter intervention, and emergent operation are performed on serious cases.

In this paper, the importance of early diagnosis and treatments as well as the long-term management of APE under the guidance of D−dimer level were discussed.

Key words：acute pulmonary embolism, early diagnosis, early treatment, anticoagulation, thrombolysis, IVC filter, D−dimer

感情知性理論を用いた看護基礎教育の展開による援助関係形成力の獲得プロセス

岡村　典子　　公立大学法人 新潟県立看護大学

要旨：本研究の目的は，看護基礎教育にて感情知性理論を用いた教育プログラムを導入することによる援助関係形成力の獲得のプロセスを明らかにするとともに，展開した教育内容の効果を検討することである．看護学生31名を対象に，1年次後期～基礎看護学実習終了まで約1年間にわたる教育プログラムの展開過程を5段階に分け，情動知能尺度（以下，EQS）による量的評価と，学びや気づきに関する自由記述から得たデータの質的分析により検討した．その結果，プログラム実施後の対象者のEQS得点は，自己対応，対人対応，状況対応の3領域のうち，状況対応で有意な上昇が認められた．また，質的分析から，対象者は自己・対人・状況対応に関する洞察を深めながら感情活用能力を習得・向上させ，援助関係形成力の獲得にいたっていたことがわかった．これらの結果から，感情知性理論を用いた教育プログラムが，援助関係形成力の獲得に寄与しうることが示唆された．

Key words：感情知性，感情活用能力，援助関係，看護基礎教育

Ⅰ．緒　　言

近年，看護界では看護系の学部や大学院の急速な増加による高学歴化がすすみ，質の高い看護サービス提供への社会的な期待が高まっている．その半面，看護現場においては新卒看護師の実践能力不足が指摘され，厚生労働省も卒業直後の看護師の能力と臨床現場が期待している能力との乖離が大きくなっているとの問題提起を行っている[1,2]．そして，看護師に必要な実践能力の基盤として，対象者との援助的な関係を築くためのコミュニケーション能力が重要とされ[2,3]，看護職を目指す学生には早くからこの能力の獲得が求められる．

しかし，精神的・社会的自立が不十分なこの年代に，このような能力を身につけることは容易ではないため[4]，現実と自分とのギャップに悩み続けた末に学校不適応に陥る学生も少なくない[5,6]．こうしたことから，看護基礎教育の中で，援助的なコミュニケーション能力を身につけるための適切な機会や場が提供され，指導内容や方法に工夫が加えられれば，学生のつまづきを防止するだけでなく，その後の学習活動への可能性を大きく広げることができると考える．

コミュニケーション能力については，1996年のカリキュラム改正により，看護基礎教育において「人間関係論」，「対人関係援助技術」といった科目の中で習得が目指されるようになった[7]．しかし，2002年，千葉大学看護学部研究班が調査した「看護系大学を卒業した看護職者の活用・育成に対する看護管理者意識」の報告書[8]では，コミュニケーション能力が他の技術能力と同様に劣っている能力の一つとしてあげられている．この報告からも，コミュニケーション能力の向上が看護基礎教育の重要目標に掲げられるようになったものの，実践に応用できる水準には達していないということが示唆されている．さらに，近年においても，看護師教育の教育内容のうち，状況を見極め的確に判断する能力，そしてコミュニケーション能力と対人関係能力の育成は，強化すべき教育内容であると厚生労働省は報告している[9]．

看護実践におけるコミュニケーション能力の重要性は，看護の対象となる人間をより深く理解するため，1950年代における人間関係論，相互作用論を根拠理論とした看護理論家たちの提言から始まっている．看護理論に人間関係の視点を取り入れたPeplau，Or-

連絡先：岡村　典子　norio@niigata-cn.ac.jp

landoらは，看護師と患者の人間関係が発展し援助関係が成立するためには，両者の間に生じている相互作用の綿密な検討が不可欠であると指摘している[10,11]．

Peplauは，精神医学者Sullivanの“精神科医は，患者の精神内構造よりも対人関係に注目すべきである”[12]という考えに沿って，看護師と患者との具体的なやりとりの場面を連続的に取り上げ，その過程における看護師自身の感情や思考の過程に詳細な分析を加えるためのツールとしてプロセスレコードを考案した．さらに，Orlandoは，患者との人間関係の中で看護師の内面に生じていることに注目し，看護師は自らの知覚，感情，思考に基づく表現を意味する自己一致の態度を身につけるべきだとした[10,11]．この自己一致とは，自身が感じた不快な感情と向き合いながら，その感じた思いをやりすごさずに，相手との関係を損ねない範囲で，適切に表現して相手に返すこととされている[13]．

Orlandoは，看護師が患者とやりとりする中で，自分の中に湧いてきた考えや感情を患者に投げ返し，それに対する患者の反応を観察することによって的確なアセスメントができると考え，とりわけ否定的な感情の率直な投げ返しを重視した[10,11]．

一方，クライエント中心療法の創始者であるRogersは，Orlandoに先立ち，患者に対して疑問や不信感が湧き，共感や受容が困難なときは，その気持ちを自覚的に患者に告げる，すなわち自己一致によって患者とのより深い共感と受容が可能になる[14,15]と精神療法の基本的原則について説明している．OrlandoもRogersも，自己一致というキーワードによって，援助者が体験している感情の自覚的な表現が，援助関係の形成には欠かせないことを指摘している．看護は，患者と看護師との人間関係を基盤としているため，援助関係形成力を育てることは看護基礎教育において重要な課題[7,16]である．援助関係形成力を育成するためには，カウンセリング技術を含めたコミュニケーション技術は必須[17]とされているが，日本では看護師も臨床心理家も，共感と受容に比べ，自己一致を取り上げてこなかった経緯がある[18~20]という指摘もある．

近年，実践的なコミュニケーション理論として注目されているのが，Mayerら[21]が提唱した“emotional intelligence（以下，感情知性）”理論である．感情知性は，“自分や他者の感情を理解し調整できる能力”と定義され，emotional literacy（以下，感情活用能力）も同義の概念として用いられている．感情活用能力は，感情の察知，識別，理解，表現という段階をたどって短時間に発揮される能力であり，先天的な要素が少なく，教育や学習を通して改善・習得されるものである[22,23]ことから，ビジネス研修や初等教育に活用されつつある．さらには，感情活用能力の向上によって，人間関係の改善に加え，課題解決能力が高まり，心身の健康も増進されることが確かめられている[24]．Mayerらは，Rogersの著作に言及していないが，感情活用能力の概念は，自己一致を支える能力として，また，あらゆる人間関係の形成に必要な能力を一般化したものとして位置づけることができると考えられる．

看護基礎教育におけるコミュニケーション研究は，大きくコミュニケーションのスキルアップや教育方法に関する取り組みと，実習場面における患者と学生の援助関係の形成に焦点をあてた取り組みの二つに分けることができる．前者の取り組みには，看護基礎教育におけるコミュニケーション技術評価スケールの開発[17,25]，ロールプレイングを取り入れた演習の検討[26,27]，看護技術試験に模擬患者（SP）を活用した効果[28~30]などがある．また，感情について取り上げている研究もみられ，精神科および産科での入院経験がある対象者や家族がそのときの体験を語る授業[31]や，模擬患者から抱えていた思いを表出された技術演習[32]において，感情の揺さぶりや感情との向き合いが学生に起きていたことが報告されている．そのほか，看護学生の感情活用能力と看護の遂行能力の関係を調査した報告[33]がみられた．

後者の実習場面における患者と学生の関係形成に焦点をあてた取り組みには，基礎看護学実習でのコミュニケーションに関する学びの検討[34,35]やプロセスレコードによる患者と学生の関係性の検討[36,37]に関する報告のほか，成人，精神といったすべての看護学実習においてコミュニケーションに関する学びや患者との関係形成における困難などが取り上げられていた．

このように，看護基礎教育におけるコミュニケーション研究には，スキル向上のための取り組みや実習での患者とのかかわりに関する報告が多くみられるものの，感情に焦点をあてて取り組んだ研究の数は限られている．また，こうした状況から，感情に関する理論を用いた教育の取り組みが看護基礎教育において普及しているとはいえず，かつそうした教育の効果や，効果に影響を与える要因についても明らかにはされていないといえる．よって，感情活用能力を高めるための教育を行うことは，Peplauから始まった感情への注目と，分析，表現を重視するOrlandoの提唱を発展させるものとして，きわめて有意義であると考える．

臨床現場では，それまでに身につけたことでは対応できない新たな事態に対し，自分の課題意識や感性などによって総合的に状況を判断する能力が求められている．そして，そのような能力を身につけるためには，

思考・判断・解決方法などに加え，その人らしい感性・感情，独自の経験・思考方法などを生かして解決していくための感情活用能力を育成していく必要があるとされている[38]．また感情活用能力は，教育や学習によって習得・向上させることができることから[23,39]，スキル習得を目指した早期の教育が重要といえる．

これらのことから，看護基礎教育の早期の段階で感情活用能力を高めることは，患者との援助関係形成力の獲得につながることはもちろんのこと，安定的で建設的な対人関係を築き，多職種によって構成されるチームや組織による活動に適応していくことにも結びつくと期待できる．

Ⅱ．目　　的

本研究は，看護基礎教育において感情知性理論を用いた教育プログラムを導入することによる援助関係形成力の獲得のプロセスを明らかにするとともに，展開した教育プログラムの効果，および展開した教育内容・方法が能力の習得にどう影響したかを検討することを目的とする．

Ⅲ．研究方法

1．研究デザイン

本研究では，教育プログラムの展開によって対象者に起こっている変化を，感情知性理論についての学びや気づきに関する自由記述の内容をデータとする質的アプローチによって明らかにすることを主としている．また，教育内容の効果を検討するため，教育プログラムの前後に質問紙（emotional intelligence scale：情動知能尺度，以下 EQS）による量的調査を組み入れた方法論間トライアンギュレーション[40,41]を採用した．

2．用語の定義

a．援助関係

“被援助者が期待した援助と，必要な援助や援助者が提供できる援助の間のずれを明確にしながら，よい方向に向かうための合意に基づく共同作業が成立した関係”とする．

b．感情活用能力

Mayer ら[21]の定義に基づいて，“相互理解を深めるために，自分や他者の感情を理解し調整できる能力”とする．

3．研究対象者

Z 大学看護学部において，1 年次後期～2 年次前期までの約 1 年間に実施される基礎看護学における看護技術関連の授業に臨む学生で，研究協力への同意が得られたものとした．

4．調査期間

2006 年 10 月～2007 年 9 月．

5．方法および調査内容

a．調査方法

本研究では，事前調査を行った後，教育プログラム開始後は各段階後に調査を行い，終了時に事後調査を実施した．

事前調査では，対象者の感情活用能力の実態を把握するため，コミュニケーションの定義と課題としていることに関する自由記述式調査と EQS による事前調査を実施した．教育プログラムは 5 段階に分けて行い，各段階の教育実施後に，実施した学習内容を通して学んだこと・気づいたこと，および感情知性理論について考えたこと・気づいたことに関する自由記述式調査を行った．事後調査では，再度 EQS を実施した．

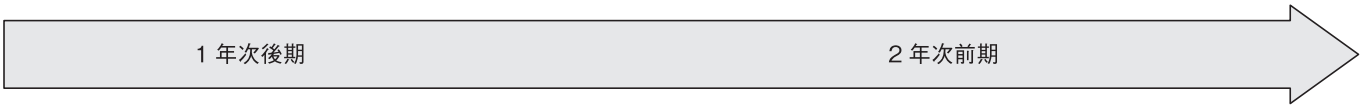
教育プログラムの内容は，事前調査の結果を受けて，対象者の感情活用能力の育成と向上，そしてこの能力を基盤にした援助関係形成力の獲得に向けた教育内容・方法を設定した．

b．教育プログラムの概要

本研究における教育プログラムは，既存のカリキュラム，およびシラバスに提示されている看護技術関連の授業を展開するにあたり，感情知性理論を用いた教育を行うという点が新たな取り組みである．具体的には，感情知性理論に基づいた教育を継続して展開すること，異和感の対自化によって感情活用能力を育成すること，看護基礎教育課程の早期の段階で援助関係形成力の習得を目指すことの 3 点を意識して取り組んだ．この教育プログラムは，1 年次後期に行われるコミュニケーションに関する講義を第 1 段階，2 年次前期の最後に実施される基礎看護学実習を最終段階とする 5 段階の設定とした（図 1）．

まず，第 1 段階では，感情知性理論，感情活用能力を講義で取り上げ，対象者と援助関係を形成するためには自己・対人・状況の理解に着目していく必要があることを伝えた．演習では，自己の傾向に目を向ける内容や，対象者だけでなく自己の感情にも注目することを促すものを実施した．

第 2 段階では，否定的感情を体験した場面を取り上げ，その場面についてプロセスレコードの作成，およ



教育概要		第1段階 コミュニケーション・感情知性理論に関する講義・演習	第2段階 プロセスレコードの作成，異和感の対自化の記載	第3段階 事例設定演習（場面のイメージ化，声掛けの思考）	第4段階 事例展開演習（状況把握の必要性，看護問題解決への思考）	第5段階 基礎看護学実習（看護問題解決への取り組み，援助関係形成の実施）	
教育目標		①コミュニケーションにおける感情の影響を理解する ②自己の傾向を知り肯定的感情に目を向け表現できる ③相手を理解するためのコミュニケーションスキルを習得する	否定的感情を体験した場面のプロセスレコード，異和感の対自化の記載を通して， ①自身の感情を自覚し活用する ②相手理解を深める力を高める ③①，②の前提として状況へと視野を広げる	①自身の感情を認識し表現する力を高める ②状況が事象に与えている影響を理解する ③援助関係形成や援助の展開における感情活用の必要性を理解する	①感情知性理論の構成要素をもとに，援助計画の立案・実施・評価までのプロセスを展開する ②身につけた感情活用能力を活用して援助関係の形成に取り組む	①感情活用能力を活用しながら患者との援助関係形成を図る ②援助関係の形成を基盤にして援助計画を立案し看護を展開する	
教育内容・方法		・講義：コミュニケーション理論，感情知性理論，援助関係の形成過程（90分） ・演習：コミュニケーションスキル，感情のやりとりのワーク（120分）	・課題：否定的感情を体験した場面のプロセスレコード（Orlandoの様式）と異和感の対自化の記載 異和感の対自化は，場面や自身の感情の識別など8つの項目を順番に書き込む	・事例設定演習：2事例について，5〜6人のグループで意見交換し，ロールプレイングを実施（180分） ・実技試験：看護師役の学生が患者役の学生に対して援助を実施する（180分）	・事例展開演習：第3段階より複雑な模擬事例（ビデオ教材）を設定し，看護過程のプロセスをたどりながら展開（360分） ・主に5〜6人のグループでの作業とした	・基礎看護学実習：受け持ち患者を1人担当し，援助関係の形成を図りながら看護過程を展開し，援助の実施・評価までを行う	
調査内容と実施した段階	事前調査 ● ◆	◆	◆	◆	◆	◆	事後調査 ●

●：EQS，◆：学びや気づきに関する自由記述.

図1．教育プログラムと調査の概要

び異和感の対自化[42]の記載を行った．単にコミュニケーション場面の振り返りにとどめず，自己および相手の感情に注目するとともに，そのときの状況にも目を向けるよう促した．異和感の対自化において，振り返る際の視点となる自己・対人・状況の理解，相互理解は，感情活用能力の構成要素と同様であることから，感情活用能力を高めるためのツールとして用いた．

第3段階における事例設定演習では，設定した事例の援助を考える際に，自己・対人・状況を理解しながら検討するよう説明した．5〜6人のグループで，考えられる援助内容について意見交換を行った後，実際にその援助内容をロールプレイングにより実施した．ロールプレイング後は全体で意見交換を行い，看護師役だけでなく患者役の体験を通して得られた声掛けや援助内容についての学びを共有した．さらに実技試験では，病室に見立てた状況設定の中で，看護師役の学生が実際に声掛けも含めた援助を，患者役の学生に対して実施する形で展開した．

第4段階での事例展開演習では，第3段階の事例設定演習より複雑な模擬事例を設定し，おおむねグループでの作業を中心に，看護過程のプロセスをたどる演習とした．事例は，日常生活への援助が中心に設定されているビデオ教材[43]を活用した．ここでは，感情活用能力の三つの構成要素である自己対応，対人対応，状況対応に関する理解をもとに，援助計画の立案・実施・評価までを展開すること，そして，感情活用能力を対象者との援助関係形成に活用するよう教授した．

第5段階での基礎看護学実習では，二つの目的とそ

れに附随する５つの目標が立っており，目標の一つには，権利ある存在として患者を尊重した援助関係を形成する，が設定されている．実習では，受け持ち患者を１人担当し，援助関係の形成を図るとともに，受け持ち患者の看護過程を展開した．

基礎看護技術を担当する４名の教員には，本研究の計画段階から説明を行い，研究の目的，援助関係形成力の育成に向けたプログラムの展開と教育方法について説明し了解を得て行った．今回のプログラムのうち，第1〜4段階までは，筆者が講義・演習の主担当となり実施した．

c. 調査内容

1）EQS：感情活用能力は，学習を通した向上が可能であり，また向上が困難な因子があっても，そのことが自覚できていれば，ほかで補う知恵につながるとされている[39]．そこで，本研究では，感情活用能力の経時的変化を客観的に把握するための指標としてEQSを事前，事後に実施した．EQSは，内山らにより日本独自の情動知能尺度として開発され，信頼性・妥当性が確認されている[39]．EQSは，自己対応，対人対応，状況対応の３領域から構成され，各領域は三つの対応因子で構成されている．三つの対応因子は，それぞれ，認知における洞察，態度における動機づけ，行動における表現行動を表している．

９つの対応因子，三つの領域は，それぞれで合計得点を算出でき，これらの得点を情動知能得点として評価することができる．本研究においても，合計得点を算出し分析に用いた．

2）事前調査および教育実施後の自由記述式調査：教育プログラムの実施前，各段階後に以下の内容について自由記述による調査を行った．実施前は，コミュニケーションの定義と課題としていることについて自由記述による調査を行った．プログラムを開始してからは，第１段階では，コミュニケーション・感情知性理論に関する講義，演習を受けての学びや気づき，第２段階では，自身の感情について振り返る作業を通しての学びや気づき，第３段階では，事例設定演習と実技試験を通しての学びや気づき，第４段階では，第３段階より複雑な模擬事例の演習を通しての学びや気づき，第５段階では，受け持ち患者を１人担当する基礎看護学実習を通しての学びや気づきについて自由記述による調査を行った．併せて，すべての段階において，自己・対人・状況の理解について考えたこと，気づいたことに関する自由記述による調査を行った．調査は，すべて無記名で実施した．

6. 分析方法

a. EQSの分析

EQSの結果は，統計ソフトSPSS19.0Jを用いて集計および分析を行った．EQSの３領域，９対応因子すべてについて前後比較を行い，分析はWilcoxonの符号付順位和検定により行った．統計的有意水準は，両側検定で5% 未満とした．

b. 自由記述内容の分析

自由記述の内容は，“記載内容の外面的意味に限定し，そこになにが書いてあるのかをカテゴリシステムとして体系的に表す方法”であるBerelsonの内容分析の手法[44〜47]に基づき，事前および各段階ごとに以下の内容に関する記述に焦点をあて，質的帰納的に分析を行った．事前調査ではコミュニケーションの定義と課題としていることに関する記述，各段階後の自由記述については，実施した学習内容を通して学んだこと・気づいたことに関する記述に焦点をあてた．併せて，すべての段階において自己・対人・状況の理解について考えたこと・気づいたことに関する記述に焦点をあてて抽出した．

まず，対象者の記載内容全体を文脈単位とし，記載内容のうち上記の内容を表す単語，句，文章を記録単位とした．また，文章の場合は主語と述語からなる一区切りを記録単位とした．そして，個々の記録単位の文脈を歪めないように配慮しながら抽象化し，コードとして抽出した．抽出したコードを意味内容の類似性に従って分類し，その分類を忠実に反映したサブカテゴリー名をつけた．さらに，各サブカテゴリーを意味内容の類似性に従って分類し，抽象度を高めてカテゴリー名をつけた．

次に，抽出されたサブカテゴリー，およびカテゴリーを構成するコード数を計数し，さらに，各カテゴリーを構成するコード数が当該段階の総コード数に対して占める割合を算出し，出現頻度を明らかにした．

続いて，段階ごとに抽出されたカテゴリーを，感情活用能力の三つの構成要素，自己対応，対人対応，状況対応別に整理した．さらに，援助関係形成力の獲得プロセスを明らかにするため，三つの構成要素別に整理された各段階のカテゴリーを概観し，対象者の学びや気づきの特徴を反映したテーマを段階ごとに抽出した．

また，展開した教育内容・方法が援助関係形成力の習得にどう影響したのかについては，各段階における出現頻度の高いカテゴリーが，その段階の重視すべき学習内容や気づき，および感情活用能力に関する理解内容を反映していると解釈し，これらを取り上げて検討することとした．その際，構成要素別に整理された

表 1．対象者の概要（n=31）

	平均±SD／n（%）
年齢（歳）	18.7±0.8
性　別	
男性	5 名（16.1%）
女性	26 名（83.9%）
最終卒業校	
高等学校	30 名（96.8%）
大学	1 名　（3.2%）
人間関係に関する研修会への参加	
有	4 名（12.9%）
無	26 名（83.9%）
（無回答）	（1 名）（3.2%）

カテゴリーのうち，自己・対人・状況対応の中でもっとも割合が高かったものを出現頻度の高いカテゴリーとして扱った．

c. 信頼性・妥当性の確保

量的調査に関しては，統計的手法による標準化を経て信頼性と妥当性が確認されている EQS を用いて行った．また，EQS を本研究に適用することの妥当性については，感情に焦点をあてた研究の専門家，および量的研究を専門とする研究者に確認をしたうえで実施した．

質的データの抽出過程においては，質的研究に携わった経験のある研究者 2 名と検討を重ねながら分析をすすめるとともに，一定期間をおいた後，再度カテゴリー名，サブカテゴリー名の確認を行った．また，カテゴリーの信頼性を確保するため，看護学分野の研究者 1 名に再分析を依頼した．再分析では，研究者が異なっても，抽出されたカテゴリーに分析対象となった記録単位が再度分類されたかどうかを確かめるため，分類の一致の程度を示す一致率を Scott の計算式 [44, 48] に基づいて算出した．その際，信頼性を確保しているかどうかの判断の基準は，一致率 70% 以上 [44, 48] とした．再分析を依頼した研究者は，内容分析あるいは質的データを用いた研究の経験があること，また看護基礎教育課程における教育に携わっていること，の二つの条件を備えたものとした．

また，研究全般において，感情活用に関する看護専門家からスーパービジョンを受けながら分析内容の妥当性確保を図った．

7. 倫理的配慮

研究対象者へは，①研究の趣旨，②調査内容，③個人のプライバシーの保護（匿名性，守秘義務の遵守），④研究参加意思の自由および中止により不利益をこうむらないこと，⑤研究参加への利益および不利益とその対策について，文書および口頭により説明を行い，同意書の提出によって研究参加の意思を確認した．また，調査用紙は研究以外では使用しないことについても文書および口頭により説明した．

なお，本研究は，筆者が所属する機関の倫理審査委員会の承認（2006 年 10 月 3 日）を得て実施した．

Ⅳ．結　　果

1. 対象者の属性

対象者は，Z 大学看護学部の 2006 年度 1 年次学生 92 名のうち同意の得られた 31 名である．対象者の平均年齢は 18.7 ± 0.8 歳，性別は男性 5 名（16.1%），女性 26 名（83.9%）であった．最終卒業校は，高等学校が 30 名（96.8%），大学が 1 名（3.2%），教育機関における講義や演習以外に，人間関係に関する研修会や体験学習への参加経験があるものが 4 名（12.9%）であった（表 1）．

2. 教育プログラム実施前後の EQS の結果

教育プログラムの実施前後において，EQS のそれぞれの得点に差があるかどうか検定を行った（表 2）．

その結果，対応因子では，“h. リーダーシップ”（p=0.031），“i. 状況コントロール”（p=0.010）の 2 因子が有意に高くなっていた．

領域では，3 領域のうち，“状況対応”（p=0.026）のみが有意に高くなっていた．

3. 事前調査・各段階における自由記述式調査の結果と援助関係形成力の獲得プロセス

事前調査および各段階後の自由記述の内容を分析し，段階ごとにサブカテゴリー，カテゴリーを抽出した．また，援助関係形成力の獲得のプロセスを明らかにするため，各段階のカテゴリーを感情活用能力の三つの構成要素である，自己対応，対人対応，状況対応別に整理した（図 2）．事前調査を除く各段階ごとに配置されたカテゴリーから，対象者の学びや気づきの特徴を表す 5 つのテーマを導いた．

以下，テーマは〈　〉，カテゴリーは【　】，サブカテゴリーは〔　〕，コードは『　』，原文は「　」で示す．なお，カテゴリー最尾の（　）内には，そのカテゴリーを構成するコード数と，そのコード数が当該段階の総コード数に対して占める割合を示している．

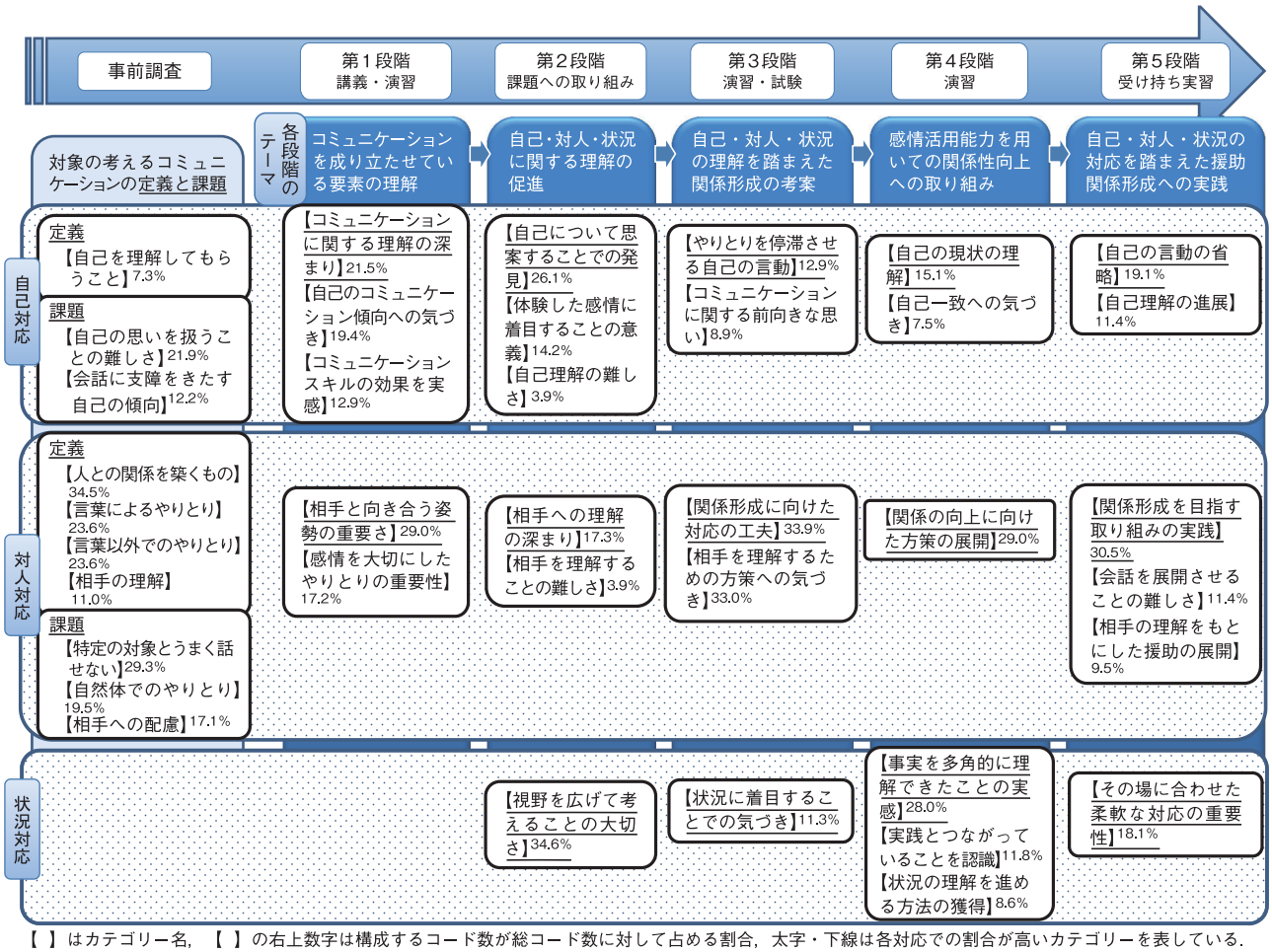
a. 事前調査

教育プログラムの開始にあたり，対象者のコミュニケーションの定義と課題としていることの 2 点について事前調査を行った．その結果，事前調査では 96 コードを分析対象とした．そのうち，コミュニケーショ

表 2. EQS 得点の教育プログラム前後の比較（n=31）

対応因子	中央値–四分位範囲		p 値	領域	中央値–四分位範囲		p 値
	教育前	教育後			教育前	教育後	
a. 自己洞察	14–5	15–3	0.551				
b. 自己動機づけ	16–4	17–6	0.282	自己対応	50–16	50–14	0.181
c. 自己コントロール	18–6	21–7	0.079				
d. 共感性	17–6	18–7	0.970				
e. 愛他心	18–5	19–5	0.283	対人対応	55–12	56–20	0.348
f. 対人コントロール	18–10	19–9	0.252				
g. 状況洞察	19–6	19–6	0.148				
h. リーダーシップ	9–8	10–6	0.031*	状況対応	41–17	46–15	0.026*
i. 状況コントロール	12–8	15–7	0.010*				

*p<.0.05.



【 】はカテゴリー名，【 】の右上数字は構成するコード数が総コード数に対して占める割合，太字・下線は各対応での割合が高いカテゴリーを表している．

図 2. 学生の援助関係形成力の獲得までのプロセス

ンの定義については 55 コードが対象となり，12 サブカテゴリー，5 カテゴリーが抽出された．コミュニケーションで課題にしていることについては，41 コードが対象となり，11 サブカテゴリー，5 カテゴリーが抽出された．

カテゴリーは，自己対応に 3 カテゴリー，対人対応に 7 カテゴリーが配置された．自己対応には，コミュニケーションの定義として【自己を理解してもらうこと】（4：7.3%）が，また，コミュニケーションの課題として【自己の思いを扱うことの難しさ】（9：21.9%），【会話に支障をきたす自己の傾向】（5：12.2%）の 2 カテゴリーが配置された．

対人対応には，コミュニケーションの定義として【人との関係を築くもの】（19：34.5%），【言葉によるやりとり】（13：23.6%），【言葉以外でのやりとり】（13：23.6%），【相手の理解】（6：11.0%）の 4 カテゴリーが，コミュニケーションの課題として，【特定の対象とうまく話せない】（12：29.3%），【自然体での

やりとり】（8：19.5%），【相手への配慮】（7：17.1%）の3カテゴリーが配置され，状況対応に関する記載はみられなかった．

対象者の多くは，コミュニケーションを【人との関係を築くもの】ととらえていた．これは，『人と人がつながりを持つための手段』といった〔人と人をつなぐもの〕や，〔人との関係を形成するもの〕，〔人との関わり合い〕の3サブカテゴリーから構成された．

また，コミュニケーションの課題として，【特定の対象とうまく話せない】ことが多く記載されており，とくに〔初対面の人とうまく話せない〕ことについて取り上げていた．

b. 第1段階〈コミュニケーションを成り立たせている要素の理解〉

第1段階では，コミュニケーション・感情知性理論に関する講義，演習を行った．この講義，演習を受けての学びや気づき，そして自己・対人・状況の理解に関して考えたこと，気づいたことについて記載してもらった．その結果，93コードから14サブカテゴリー，5カテゴリーが抽出された．5つのカテゴリーは，自己対応に3カテゴリー，対人対応に2カテゴリーが配置された．それぞれ出現頻度の高い順に，自己対応では【コミュニケーションに関する理解の深まり】（20：21.5%），次いで【自己のコミュニケーション傾向への気づき】（18：19.4%），【コミュニケーションスキルの効果を実感】（12：12.9%）が，対人対応では，【相手と向き合う姿勢の重要さ】（27：29.0%），【感情を大切にしたやりとりの重要性】（16：17.2%）が配置された．

この段階では，“状況対応”に関する記載はみられなかったものの，対象者は，講義・演習を通して，『コミュニケーションは言葉以外に，身ぶり手ぶりや表情，動作なども関係し印象がかわる』と〔非言語が与える影響への気づき〕や，〔きくことの意義の実感〕について記載しており，【相手と向き合う姿勢の重要さ】を学んでいた．また，〔コミュニケーションについての新たな知識の獲得〕といった【コミュニケーションに関する理解の深まり】について記載するとともに，【自己のコミュニケーション傾向への気づき】として，〔話を展開できないことによる会話の停滞〕といった自己に関する認識を深めていた．さらに，『自分の感情を伝えるとともに，相手の感情を汲み取るためには相手と向き合う姿勢が必要である』といった【感情を大切にしたやりとりの重要性】についての記載がみられ，感情知性理論を含む〈コミュニケーションを成り立たせている要素の理解〉を得ていた．

c. 第2段階〈自己・対人・状況に関する理解の促進〉

第2段階では，否定的感情を体験した場面のプロセスレコードの作成と異和感の対自化の記載を行った．自身の感情について振り返る作業を通しての学びや気づき，また自己・対人・状況の理解について考えたこと，気づいたことを記載してもらった．その結果，ここでは127コードを分析対象とし，15サブカテゴリー，6カテゴリーが抽出された．カテゴリーは，自己対応に3カテゴリー，対人対応に2カテゴリー，状況対応に1カテゴリーが配置された．それぞれ出現頻度の高い順に，自己対応では，【自己について思案することでの発見】（33：26.1%），次いで【体験した感情に着目することの意義】（18：14.2%），【自己理解の難しさ】（5：3.9%）が，対人対応では【相手への理解の深まり】（22：17.3%），次に【相手を理解することの難しさ】（5：3.9%）が，状況対応では【視野を広げて考えることの大切さ】（44：34.6%）がそれぞれ配置された．

対象者は，【視野を広げて考えることの大切さ】として，『客観的な立場からみることができた』といった〔客観的な視点からの見直し〕や，『たいしたことではないと思った』といった〔ささいな場面との気づき〕を得ていた．また，〔自分の落ち度への気づき〕，〔自己の傾向を自覚〕といった【自己について思案することでの発見】や，〔相手の気持ちへの考慮〕といった【相手への理解の深まり】から，対象者は感情と向き合う過程を通して，自分や相手の言動について意味をさらに理解しようとする洞察力を得る体験をしていた．そして，〔感情を整理することでの気持ちの鎮静〕により，【体験した感情に着目することの意義】に気づくことができていた．

これらの内容から，感情活用能力の構成要素である〈自己・対人・状況に関する理解の促進〉がこの段階で起こっていた．

d. 第3段階〈自己・対人・状況の理解を踏まえた関係形成の考案〉

第3段階では，感情活用能力の三つの構成要素から援助内容を検討し，検討した援助をロールプレイングにて実施する事例設定演習と，模擬事例に対して援助を実施する実技試験を行った．これらの演習，そして実技試験を通しての学びや気づき，自己・対人・状況の理解に関して考えたこと，気づいたことについて記載してもらった．その結果，ここでは124コードを分析対象とし，16サブカテゴリー，5カテゴリーが抽出された．カテゴリーは，自己対応に2カテゴリー，対人対応に2カテゴリー，状況対応に1カテゴリーが配

置された．それぞれ出現頻度の高い順に，自己対応では【やりとりを停滞させる自己の言動】（16：12.9%），次いで【コミュニケーションに関する前向きな思い】（11：8.9%）が，対人対応では【関係形成に向けた対応の工夫】（42：33.9%），【相手を理解するための方策への気づき】（41：33.0%）が，状況対応では【状況に着目することでの気づき】（14：11.3%）が配置された．

対象者は，ロールプレイングや実技試験でのやりとりの体験を通して，『相手の目をしっかりみて話そうと心がけた』と〔非言語面からのアプローチ〕や，〔聞き手になって話を聞く姿勢への心がけ〕といった【関係形成に向けた対応の工夫】を展開していた．また，「相手がどんな気持ちか考えることができた」といった〔相手のことを考えるようになったことの実感〕から，【相手を理解するための方策への気づき】を得ていた．さらに，対象者は，その人がおかれている〔状況に合わせた対応の大切さ〕や，「床頭台にあるものからその人の関心あることを推測できる」といった〔状況の理解が相手の理解につながることへの気づき〕をあげており，【状況に着目することでの気づき】を得ていた．一方で，〔緊張によって言葉が出てこない〕や，ケアに集中し〔援助にばかり気をとられた実践〕といった【やりとりを停滞させる自己の言動】にも気づいていた．

これらの内容から，対象者は〈自己・対人・状況の理解を踏まえた関係形成の考案〉に取り組んでいた．

e. 第4段階 〈感情活用能力を用いての関係性向上への取り組み〉

第4段階は，第3段階より複雑な模擬事例に対して援助を計画・実施・評価までを展開し，計画した援助をロールプレイングにて実施する内容であった．この演習を通しての学びや気づき，また自己・対人・状況の理解に関して考えたこと，気づいたことについて記載してもらった．その結果，ここでは93コードから19サブカテゴリー，6カテゴリーが抽出された．カテゴリーは，自己対応に2カテゴリー，対人対応に1カテゴリー，状況対応に3カテゴリーが配置された．それぞれ出現頻度の高い順に，自己対応では【自己の現状の理解】（14：15.1%），【自己一致への気づき】（7：7.5%）が，対人対応では【関係性の向上に向けた方策の展開】（27：29.0%）が，状況対応では【事象を多角的に理解できたことの実感】（26：28.0%），次いで【実践とつながっていることを認識】（11：11.8%），【状況の理解を進める方法の獲得】（8：8.6%）が配置された．

この段階では，【関係性の向上に向けた方策の展開】についての記載が多く，対象者は〔対象者とのやりとりによる理解促進〕や〔対象者の立場に立って考えることへの気づき〕といった，実際に看護者役，患者役になった体験から学びや気づきを得ていた．

また，グループワークを通して『患者について，ほかの人と話し合いながら考えていくのはとても役に立つ』といった〔意見をやりとりすることでの理解の深まり〕に気づいており，【事象を多角的に理解できたことの実感】を得ていた．そのほか，対象者は関係を形成していくために，〔相手とのズレをなくしていく大切さ〕といった【自己一致への気づき】についても記載していた．

これらの内容から，対象者は，感情活用能力の三つの構成要素に関する学びや気づきをもとに，〈感情活用能力を用いての関係性向上への取り組み〉に臨んでいた．

f. 第5段階〈自己・対人・状況の対応を踏まえた援助関係形成への実践〉

第5段階での基礎看護学実習では，受け持ち患者を1人担当し，援助関係の形成を図りながら看護過程を展開し，援助の実施・評価までを行った．この実習を通しての学びや気づき，また自己・対人・状況の理解に関して考えたこと，気づいたことについて記載してもらった．その結果，ここでは105コードを分析対象とし，22サブカテゴリー，6カテゴリーが抽出された．カテゴリーは，自己対応に2カテゴリー，対人対応に3カテゴリー，状況対応に1カテゴリーが配置された．それぞれ出現頻度の高い順に，自己対応では【自己の言動の省察】（20：19.1%），【自己理解の進展】（12：11.4%）が，対人対応では【関係形成を目指す取り組みの実践】（32：30.5%），次いで【会話を展開させることの難しさ】（12：11.4%），【相手の理解をもとにした援助の展開】（10：9.5%）が，状況対応では【その場に合わせた柔軟な対応の重要性】（19：18.1%）が配置された．

実際の臨床現場において，〔自分の言動が対象者に与えた影響を懸念〕するなど，【自己の言動の省察】を行っていた．また，〔多様なコミュニケーション方法の実施〕や〔相手を尊重した対応〕といった，受け持ち患者との【関係形成を目指す取り組みの実践】については多くの記載がみられた．そして，「患者は毎日どのように過ごしているのか，なにに苦労しているのか，今なにが必要なのかについて考えることができた」といった〔対象者のニーズに重点をおいた対応〕や〔生活リズムを考慮したかかわり〕，〔前向きな気持ちへの働きかけ〕といった【相手の理解をもとにした援助の展開】を行っていた．ほかには，〔状況に合わ

せた対応の理解〕,〔沈黙という対応の意義〕といった【その場に合わせた柔軟な対応の重要性】を学んでいた.

これらの内容から,対象者は,自己・対人・状況の理解を踏まえながら,【相手の理解をもとにした援助の展開】を行っており,〈自己・対人・状況の対応を踏まえた援助関係形成への実践〉に取り組んでいた.

g. カテゴリーの信頼性

看護学研究者1名に各段階のカテゴリーの再分析を依頼し,カテゴリー分類の一致率をScottの計算式に基づき算出した.その結果,事前調査のコミュニケーションの定義については70.7%,コミュニケーションの課題については79.0%,第1段階は79.0%,第2〜5段階はそれぞれ100%であり,抽出されたカテゴリーが信頼性を確保していることを示した.

V. 考　　察

看護基礎教育の早期の段階で,感情知性理論を用いた教育プログラムを展開した結果,EQS得点の分析からは,状況対応に関する能力の向上が明らかになった.また,自由記述の内容の分析から,対象者の自己・対人・状況の3領域に関する理解は,第1段階の【コミュニケーションに関する理解の深まり】から始まり,第2段階の【相手への理解の深まり】,【視野を広げて考えることの大切さ】へと,相互に関連し合いながら深まっていったと考えられる.さらに,第3段階の【状況に着目することでの気づき】から,第4段階の【自己の現状の理解】,【関係の向上に向けた方策の展開】を経て,第5段階においては【関係形成を目指す取り組みの実践】というカテゴリーが得られたことから,3領域における能力が連動しながら向上していったと考えることができる.このことについて,実施経過に沿いながら,展開した教育プログラムの効果,および実施した教育内容・方法が援助関係形成力の習得にどう影響したのかについて考察する.

1. 感情知性理論を用いた教育プログラムの効果

対象者が,援助関係形成力の獲得にいたったのは,感情知性理論を用いた教育プログラムを体験するプロセスの中で,援助関係の形成に必要となる力を一つひとつ習得し,積み重ねていったことにあると考える.対象者は,まず自己や周囲への洞察を深めた後,看護を展開するうえで重要となる問題解決の力,そして対人関係を適切に維持するための力を培いながら,そのプロセスでおりおりに,自己の言動について客観的に振り返る内省に取り組んでいた.こうした学習のプロセスにとって,本教育プログラムがどのように効果的であったかについて,ここでは考察していく.

まず,教育プログラムの第1,2段階で,対象者は自己・対人・状況の3領域それぞれに関して,客観的な視点から吟味する体験を重ねながら洞察を深めていくことができたと考える.洞察力については,厚生労働省の看護基礎教育のあり方に関する懇談会でも,看護職に必要な能力として取り上げられている[49].そして,感情知性理論において,洞察力は,感情の動揺を引き起こした原因に対処していくために,物事を多角的にとらえ,情報を見極め,冷静に判断する力とされている[50].対象者は,自己対応に関して【自己のコミュニケーション傾向への気づき】や【自己について思案することでの発見】により自身を見つめ直す洞察をすすめるとともに,【体験した感情に着目することの意義】への気づきから,自身の感情理解を深める動機づけの機会を得ていたといえる.自分自身の感情を認識する力は,感情知性の一番大切な基礎[50]であるが,本プログラムでは早期の段階で基礎作りができたと考える.対人対応については,【感情を大切にしたやりとりの重要性】を認識することによって,【相手への理解の深まり】がもたらされることを学んでおり,相手の感情状態を察知することで,その立場をわかろうとする理解の広がりが得られたといえる.さらに,状況対応に関しては,『用紙の流れに従って書くことで,そのときの状況がみえてきて,対応策を考えることができた』との記載から,状況の意味を理解し適切に対応する力[39]である状況洞察の視点を獲得したことがわかる.

続いての第3,4段階では,先の段階で深めた洞察の視点に基づく〈自己・対人・状況の理解を踏まえた関係形成の考案〉や,〈感情活用能力を用いての関係性向上への取り組み〉によって,看護場面で生じている問題解決への力を高めていた.対象者は,「その人がおかれている状況を理解して,声かけができた」と,手探りながらも状況の理解を糸口としたかかわりの手がかりを得ることができていた.これは,対象者が,第1,2段階で深めた洞察と,他者との関係を適切に維持・調整する力である対人コントロール[39]の力とを結びつけ,看護過程の展開に活用できたことを意味しており,感情活用能力の習得が問題解決能力の向上につながる[38]ことが示唆されたと考える.また,対象者は,グループワークの中で〔意見をやりとりすることでの理解の深まり〕を体験し,多角的な視点から状況を把握することが可能になっていた.このことは,他者の発言を自分の中に取り込むことによって,状況を冷静かつ適切に判断する力が養われたことを示して

いると考える．問題が複雑な場合は，多様な視点から適切に状況判断を行うとともに，自分の感情を適切にコントロールし，他者との協働による創造的な問題解決思考や，知的なマネージメント能力を発揮することが求められる[50]とされている．事後調査のEQSで“h.リーダーシップ”と“i.状況コントロール”の2因子が有意に向上しているという結果は，グループワークにおけるメンバー間のやりとりが，対象者の状況洞察とともに状況対応の力を高めたことを示していると考えられる．

第5段階で対象者は，前段階までに培ってきた感情活用能力を，実際の臨床場面における〈自己・対人・状況の対応を踏まえた援助関係形成への実践〉につなぐことができていた．対象者は，これまで習得してきた力を行使し，その結果に手応えを感じながら，相手との援助関係形成を図り，援助行為を実施したと考える．臨地実習では，そのとき，その場に相応しい技術を現実に即して適用する柔軟性や応用力・判断力[51]，さらには，そのときどきの状況の意味を悟り，自らがとるべきふるまいをすみやかに決定し，柔軟に調整する力が必要とされている[52]．対象者は【その場に合わせた柔軟な対応の重要性】に気づくとともに，〔対象者のニーズに重点をおいた対応〕を実行していく力を習得したと考える．さらに，〔生活リズムを考慮したかかわり〕や〔前向きな気持ちへの働きかけ〕といった相手がもっている力を引き出すための手がかりを探りながら援助関係を形成し，援助を展開することができたと推測する．EQSで“状況対応”が事前に比べて有意に上昇したという結果は，こうした柔軟な対応力の習得を裏づけていると考える．

以上述べてきたように，感情知性理論を用いた教育プログラムは，自己・対人・状況の各領域に関する洞察の深まりとともに，問題解決の力も向上させたと考える．そして，プログラムを通して習得した感情活用能力は，人間関係形成能力に波及効果を及ぼし，患者のニーズ理解をもとにした援助関係形成力への獲得につながったといえる．

そして，もう一つの効果として，教育プログラムを通した対象者の成長があげられる．対象者の自己についての気づきは，今まで気づかなかった傾向や避けてきた課題と向き合うことを強いるため，葛藤を生じさせるが，その克服によって自己洞察を深化させることができる．そして，他者との間に援助関係を形成していく過程を経験したことによる充実感や達成感は，対人援助職として看護に携わっていくうえで今後につながる重要な基盤[6]になると考える．プログラムのすべての段階において，対象者は自己に関する気づきについて記載していることから，教育プログラムの展開を介して，自分自身を振り返る内省的思考[50]が働いていたと考えることができる．第3段階で【やりとりを停滞させる自己の言動】につまずきながらも，続く第4段階で【自己一致への気づき】がもたらされ，第5段階では【自己理解の進展】が起きていたことから，「自己の特徴や限界の認識」，「適切な自己表現/主張」，「自己の可能性に対する信念」といった感情知性を支える諸側面[50]の順次獲得がされていたと考えられる．

感情知性理論を用いた教育により，感情活用能力の習得・向上が可能となり，さらに看護に関する問題解決能力の向上，グループメンバーとの円滑な人間関係の形成，そして対象者の成長にいたったことから，看護職を目指すものにとって感情知性理論を活用した教育プログラムは有意義であることが示唆されたと考える．

2. 教育プログラムによる援助関係形成力の獲得への影響と課題

援助関係形成力のより確実な習得を目指すためには，教育内容・方法の精選が重要となる．そこで，出現頻度の高いカテゴリーから，展開した教育内容・方法の援助関係形成力への影響と教員とのかかわりを含めた課題を検討し，援助関係形成力の獲得に向けた教育・教員の役割と能力の獲得に影響する学生の学びや気づきに対する示唆をまとめ，図示した（図3）．以降，上記をまとめるための考察の過程について説明する．

教育プログラムを実施するにあたっては，個々の学生が看護教育を受ける以前に，これまでの生活体験の中で身につけてきた感情活用の程度を考慮し，個人特性や状況に見合った教育内容・方法の工夫，そして教員のかかわりが重要になってくる．多くの学生を対象とする講義や演習の中で，個々の学生に配慮した対応を行うことは容易ではないが，学生に，自身の感情活用能力を自己評価するよう促すことによって，課題を明確にする機会を設けることは可能であると考える．その前提として，コミュニケーションに関する講義を開始する際に，自身のコミュニケーションに関する理解と自己課題の設定を求めることが重要である．本研究では，事前調査として対象者に自己の状況を振り返ってもらったが，こうした現状認識の機会提供が，第1段階における【コミュニケーションに関する理解の深まり】や【相手と向き合う姿勢の重要さ】につながったと考える．これら二つのカテゴリーのコード数は，第1段階における総コード数の約半数を占めていたことから，講義・演習がコミュニケーションへの関心や重要となる点への気づきを引き出したと推察する．こ

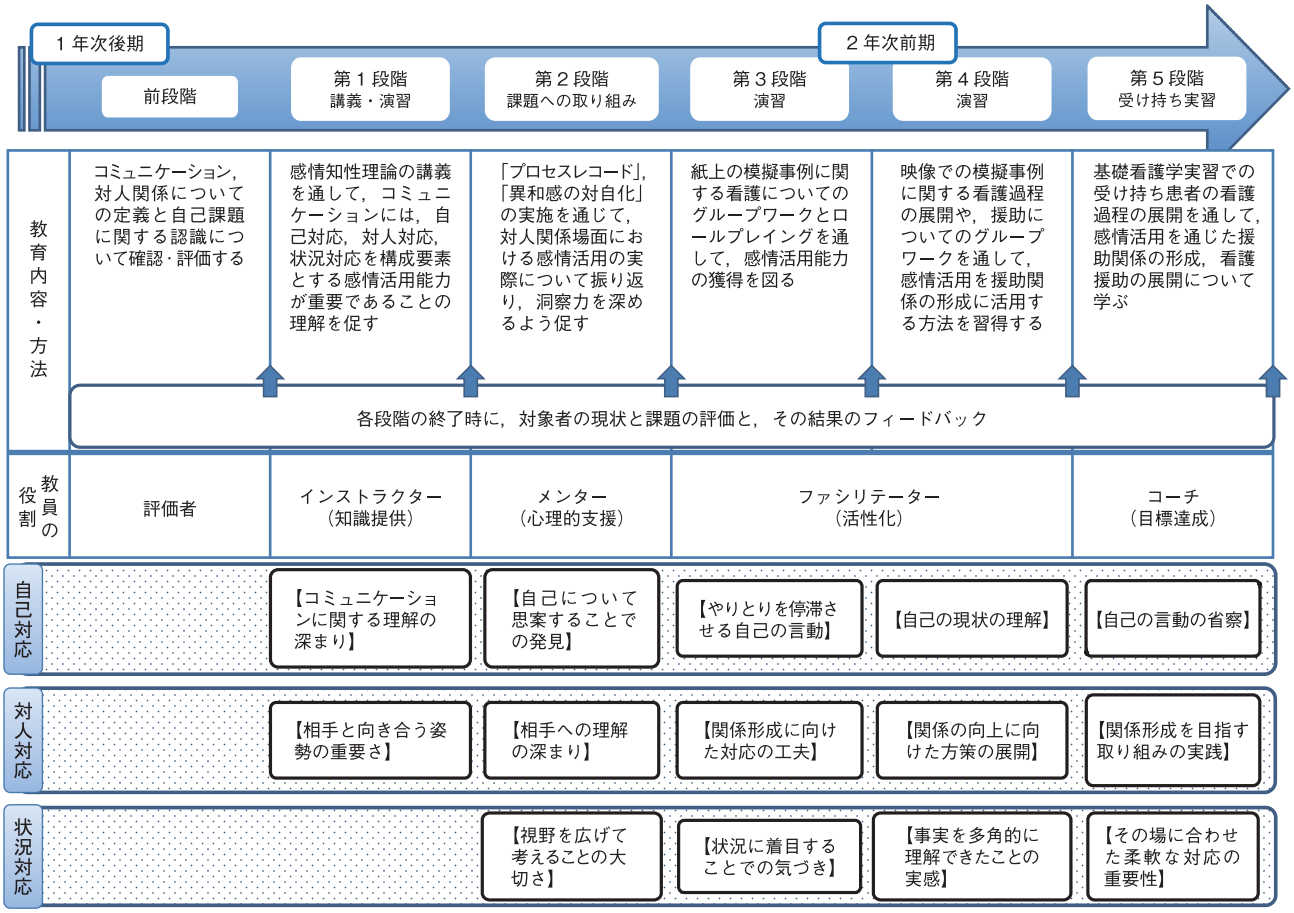


図 3. 援助関係形成力の獲得に向けた教育・教員の役割と，能力の獲得に影響する学生の学びや気づき

こでの教員のかかわりは，対象者の能力，およびもっている情報や知識を適正に評価・活用しながら[53]，コミュニケーションおよび感情知性理論に関する内容に長けているものとしてインストラクターの役割を担い，正確な知識を提供し学習を支援していくことであると考える．今回，第1段階でコミュニケーション理論と感情知性理論に関する知識を押さえた講義・演習を展開したことが，学生に不足している知識や理解を明確化することにつながったといえる．

知識を習得した後に，第2段階でプロセスレコードと異和感の対自化を用いて自身の感情体験を吟味したことは，感情活用能力の現状と課題を明確にする契機になったと考える．第2段階では，【自己について思案することでの発見】や【相手への理解の深まり】の出現頻度が高く，対象者は，〔自分の落ち度への気づき〕，〔自己の傾向を自覚〕といった自己に関しての理解を深めるとともに，〔相手の気持ちへの考慮〕といった相手の気持ちを尊重する姿勢を習得していたと考える．また，この段階では状況対応に配置された【視野を広げて考えることの大切さ】がもっとも出現頻度が高く，広い視野からの状況把握が可能になったことがわかる．これらのことから，対象者は，感情活用能力の3領域それぞれの自己洞察，共感性，状況洞察に関する理解を深めたことが考えられ，本段階の教育が自己・対人・状況対応の洞察に関する力の習得に影響を及ぼしたといえる．また，こうした3領域に関する認識の深まりが，次に続く段階への基盤となり，援助関係形成力の習得にも大きな影響を与えたと推測される．ただし，客観的な視点から自己を振り返る体験が，自信を喪失させる体験となるか，自身の課題の明確化と自己動機づけの向上を促進させる体験となるかについては，周囲のきめこまやかなサポート体制が重要となる．ここでの自己に関する振り返りは，自己の考え方，感じ方，性格の特徴，自分が他者にどのような影響を及ぼしているかについて気づき，自分自身を客観視することを意味する[54~56]内省と同義であると考える．多くの場合，内省には揺らぎや痛みを伴うことから，内省の深化には信頼できる教員あるいはメンターの存在が必要[54]とされており，とりわけ教員による心理的サポートの役割がたいへん重要になる[57]．教員のメンター的なかかわりによって学生の前向きな省察を促していくことが，感情活用能力の習得・向上を可能にすると考える．

第3，4段階の事例演習において，対象者は，ロールプレイングおよびグループワークの体験から得られた多くの気づきを実際に用い，その効果を実感するこ

とを通じて，援助関係形成力の基盤を築くことができていた．ロールプレイングやグループワークは，【関係形成に向けた対応の工夫】といった相手の理解に向けた多岐にわたる考案を導くとともに，【事象を多角的に理解できたことの実感】という，状況の理解を深めるための策の獲得を可能にする教育方法であったと考える．また，第2段階と同様に，【やりとりを停滞させる自己の言動】や【自己の現状の理解】といった自身の傾向を客観的にとらえる機会にもなっていた．ただ，グループワークにおいては，自身の知識や発言力の差からメンバー間での取り組みの姿勢に開きができ，グループ内に葛藤が生じて意義ある意見交換が成立しないこともある．こうした場合には，教員が話し合いに介入し，学生間に意識のずれや葛藤が生じていることを指摘しながら話し合いの内容を整理し，相互理解に向けて議論を活性化させ調整していく[58]必要がある．教員がこのように，ファシリテーターとしてグループ運営を支援することによって，学生は安心してメンバーとの間で活発なやりとりを行いながら，関係形成のスキルを活用し，ほかの学生のスキルからも学ぶ機会を得ることができる．ファシリテーターがメンバーの意見を中立的に聞く姿勢や，お互いのズレをなくそうとする態度は，相手と適度な距離感を保つ姿勢のモデルになり，感情活用能力の発揮についても学ぶ契機になるといえる．さらに，ファシリテーターが情報の整理や意見の集約を行うことによって，学生は視野が拡大し新たな気づきを得るとともに，メンバー間の調和に根ざす協同作業の意義[59,60]を理解し，状況対応を通じた援助関係形成力を高めることができると考える．

第5段階で，対象者は【自己の言動の省察】を行っており，はじめての実習は自己に焦点をあてた振り返りを促していたと考える．また，対象者は，感情活用能力を向上させながら実習に臨み，試行錯誤しながらも，第4段階における【関係性の向上に向けた方策の展開】をもとに，【関係形成を目指す取り組みの実践】といった関係性の構築に向けたスキルの活用により，患者との関係形成に取り組んでいたといえる．また，【その場に合わせた柔軟な対応の重要性】に気づき，〔相手の状態に合わせた対応への着目〕や〔沈黙という対応の意義〕といった場を読んだ弾力的な対応に取り組み，援助関係の形成につなぐことができていた．ここでの教員の役割は，実習目標を学生と共有し，学生の力を引き出しながら目標達成に向けて導いていくコーチ[61]であるといえる．教員は，コーチングスキルを用いながら，学生に潜在する感情活用能力を引き出すとともに，学生が患者との間に援助関係を形成することを支援し，学生が援助者として自己実現できるよう導いていくことが重要と考える．

先に，援助関係形成力を習得するにあたっては，対象者が自身の現状を振り返り，今後の課題を明確にする機会を設けることが重要であると述べた．本研究の過程で筆者は，対象者の気づきや学び，つまづいている内容について適宜フィードバックするとともに，今後の課題を提示してきた経緯がある．また，学びや気づきに関する自由記述への記載は，それ自体が自身の現状を振り返ってフィードバックを得る機会となっている．今後は，明らかになった獲得プロセスをロードマップとして，学生の成長・発展に向かう変化に合わせながら，教員もインストラクター，メンター，ファシリテーター，コーチと役割の重点をかえて教育を展開し，そして，振り返りと課題発見の時間を確保することを通して援助関係形成力の習得を確実なものにしていくことが必要であると考える．また，教員は，自分は無意識裡に，いかなることを感じ実践する傾向があるのかを省察[52]することを通じて，自分自身の感受性や感情知性の特質に思いを巡らすとともに，学生に対して率直に語りかけるといったロールモデルを示すことも重要である．

なお，EQS得点では，状況対応とその対応因子以外に有意差は検出されなかった．この理由として，対象者は，自己対応や対人対応に関して【自己について思案することでの発見】や【相手への理解の深まり】を学ぶ一方で，【自己理解の難しさ】や【相手を理解することの難しさ】といった困難さにも直面していたことがあげられる．対象者は，理解あるいは理解しがたい表裏一体をなしている自己や相手のことに関する事象について思考を巡らせており，こうした理解獲得の不明瞭さがEQS得点に影響を与えたものと推測する．

今回，プログラムが展開されている間に，対象者は大学の内外における日常的なコミュニケーションの中でも感情活用の体験を積み重ねたと考えられるため，EQS得点や質的データの分析結果が，教育プログラムだけによる効果の表れであるとはいい切れない．一方で，教育プログラムが目標としている感情活用能力の習得・向上が，日常的なコミュニケーションの改善をもたらし[9,52]，その結果が教育プログラムによる学習効果を高めるという相乗効果を生んだと考えることもできる．こうしたことから，学生にとって本プログラムを体験した1年間は，授業だけでなく日常生活を含めて，広義の感情活用能力の学習過程として機能していたと推測する．

こうした学習のプロセスは，看護基礎教育だけでな

く，継続教育全般の基盤となりうることから，本プログラムはそのための有力な方法であると評価することができると考える．

Ⅵ．本研究の限界と今後の課題

本研究では，用いたプログラムの効果をみるうえで，対照群の設定が重要ではあるが実施することは困難であった．そのため，次善の策として，実験群のみを設定しプログラム実施の各段階で収集した調査データの比較分析を行ったという点に限界を有する．しかし，新人看護師のコミュニケーション能力の低下が問題視される中で，看護基礎教育課程の早期の段階から，感情活用能力と援助関係形成力の習得を狙いとしたプログラムを実施し，一定の効果が得られたことは有意義であったといえる．現在の医療現場は非常に複雑で，曖昧性をはらんだ問題が多く潜んでいる．看護職者は，対象者との援助関係形成はもちろんのこと，対象者を取り巻く他職種や家族といった多くの関係者との協力関係を柔軟に形成していく人間関係能力が求められていることから，今後は，プログラムの洗練を図るとともに，プログラム効果のさらなる検証を行っていくことが必要である．

Ⅶ．結　　論

看護基礎教育に感情知性理論を用いた教育プログラムを導入し，事前，事後調査の EQS 得点を比較した結果，自己対応，対人対応，状況対応のうち，状況対応に有意な上昇が認められた．また，学びや気づきに関する自由記述の内容を分析した結果，対象者は〈コミュニケーションを成り立たせている要素の理解〉から，〈自己・対人・状況に関する理解の促進〉へと知識を深め，〈感情活用能力を用いての関係性向上への取り組み〉，そして〈自己・対人・状況の対応を踏まえた援助関係形成への実践〉を行っており，援助関係形成力の獲得にいたっていたことがわかった．さらに，展開した教育内容・方法の影響について検討した結果，講義と自己学習による感情体験の振り返りは，広い視野から状況を把握する能力の向上に，事例演習と基礎看護実習は相手と場を読んだ弾力的な対応能力の向上につながったことが推察された．これらのことから，対象者は，自己・対人・状況対応に関する洞察を深めながら，問題解決の力をつけ，感情活用能力の習得・向上にいたったといえる．そして，感情活用能力の習得は，人間関係形成能力にも波及効果を及ぼし，患者のニーズ理解をもとにした援助関係形成力の獲得につながったと考える．また，教育を展開するにあたって，教員の適切なかかわりと，適宜，対象者が自身の現状を振り返り，今後の課題を明確にする機会を設けることの重要性が示唆された．これらのことから，感情の活用に焦点をあてた教育は，援助関係形成力の獲得に寄与しうることが示唆された．

謝　辞

稿を終えるにあたり，調査に快く応じてくれた対象者の皆さんに心から感謝申し上げます．また，研究をすすめるにあたり多大なご理解とご協力を賜りました対象施設の基礎看護学領域の先生方に深く感謝いたします．最後に，研究の全過程においてご指導賜りました東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科の宮本真巳名誉教授，東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科の田上美千佳教授，美濃由紀子准教授に深く感謝いたします．

文　献

1）厚生労働省：看護基礎教育における技術教育のあり方に関する検討会報告書，2003.
2）厚生労働省：看護基礎教育の充実に関する検討会報告書，2007.
3）文部科学省・看護学教育の在り方に関する検討会：看護実践能力育成の充実に向けた大学卒業時の到達目標，2004.
4）井上京子，小松万喜子，窪田美名子：対人場面において看護学生が着目する送り手のメッセージ手段．日看教会誌 **15**：1–11，2006.
5）北村亜希子，尾原喜美子，高橋永子：看護学生の自己受容性が大学生活に与える影響．高知大看会誌 **2**：23–32，2008.
6）羽田野花美，矢野紀子，酒井淳子ほか：看護学生の職業コミットメントに関する検討―課程および学年ならびに志望動機による比較と関連要因の検討．日看学論集：看教育 **35**：163–165，2004.
7）池田紀子，奥野茂代，岩崎朗子ほか：看護教育研究―看護基礎教育における「人間関係・コミュニケーション」教育の現状と課題．看護教育 **43**：802–806，2002.
8）千葉大学看護学部「看護系大学を卒業した看護職者の活用・育成に対する看護管理者の意識」研究班：(1) 看護系大卒者の育成・活用をどうとらえ，どう実践するか．看管理 **13**：515–516，2003.
9）厚生労働省：看護教育の内容と方法に関する検討会報告書，2011.
10）Orlando IJ，稲田八重子（訳）：看護の探求―ダイナミックな人間関係をもとにした方法，メヂカルフレンド，東京，1964.
11）宮本真巳：精神看護実践における援助関係，実践精神科看護テキスト（改訂版），第 1 巻，天賀谷隆，遠藤淑美，小川貞子ほか（編），看護実践/看護倫理，精神看護出版，p63–88，東京，2011.

12）Bateson G，Ruesch J，佐藤悦子，ボスバーグ・R（訳）：精神のコミュニケーション，新思索社，東京，1995.
13）宮本真巳：感性を磨く技法 2，「異和感」と援助者アイデンティティ，日本看護協会出版会，東京，1995.
14）村瀬孝雄（編）：ロジャーズ―クライエント中心療法の現在，日本評論社，東京，2004.
15）患者との行き詰まった関係を切り拓くアプローチ―アディクション看護，週刊医学界新聞，第 2806 号，医学書院，2008.〈http://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA02806_01〉
16）淘江七海子，堀美紀子，松村千鶴：看護学生のコミュニケーション能力育成に関する研究．日看教会誌 **14**：13–24，2004.
17）上野玲子：コミュニケーション技術評価スケールの開発とその信頼性・妥当性の検討．日看教会誌 **14**：11–12，2004.
18）宮本真巳：援助技法としてのプロセスレコード，精神看護出版，東京，p230–244，2003.
19）宮本真巳：援助職の感情活用―感情労働の再構築に向けて．こころの健康 **25**：9–22，2010.
20）宮本真巳：看護師の感情労働と異和感の対自化―脱慣習化から価値観の再構築へ．アディクションと家族 **25**：205–214，2008.
21）Ciarrochi J，Forgas JP，Mayer JD（編），中里浩明，島井哲志，大竹恵子ほか（訳）：エモーショナル・インテリジェンス，ナカニシヤ出版，京都，2005.
22）Goleman D：Emotional Intelligence，Bantam Books，New York，1995.
23）Mayer JD，Salovey P：What is emotional intelligence? Emotional Development and Emotional Intelligence，ed by Salovey P，Sluyter D，Basic Books，New York，1997.
24）Lok C，Bishop GD：Emotional control，stress and health，Psychol Health **14**：813–827，1999.
25）上野栄一：看護師における患者とのコミュニケーションスキル測定尺度の開発．日看科会誌 **25**：47–55. 2005.
26）久米弥寿子：ロールプレイング演習における看護学生の言語的・非言語的コミュニケーション行動の特徴に基づく演習プログラムの検討―行動コーディングシステムによる内容と出現パターンの分析．日看研会誌 **28**：63–71，2005.
27）鈴木浩美，渋木里子，江刺家幸代：基礎看護技術におけるバイタルサインの授業検討―タッチングとロールプレイを導入して．日看学論集．看教育 **32**：35–37，2002.
28）清水裕子，大学和子，野中　靜：基礎看護技術実技試験における SP を導入した OSCE の試み．聖母女短大紀 **15**：53–63，2002.
29）梶野恵美子，久徳美鈴，岩切ひとみほか：教員が模擬患者となる看護技術教育法の効果．日看学論集．看教育 **32**：131–133，2002.
30）Arthur D：Assessing nursing students' basic communication and interviewing skills；the development and testing of a rating scale．J Adv Nurs **29**：658–665，1999.
31）森川三郎，中谷千尋，伏見正江ほか：「当事者参加授業」の教育成果と概念モデルの検討―看護基礎教育における新しい教育方法の開発．山梨看短大紀 **1**：17–30，2005.
32）和住淑子，山本利江，青木好美ほか：模擬患者への看護体験による看護学生の認識の発展．千葉大看紀 **26**：63–67，2003.
33）Beauvais AM，Brady N，O'Shea ER et al：Emotional intelligence and nursing performance among nursing students．Nurse Educ Today **31**：396–401，2011.
34）里光やよい，田口ヨウ子，豊田省子ほか：看護におけるコミュニケーション―基礎看護学実習レポートの分析，自治医大看紀 **3**：67–83，2005.
35）二重作清子，谷岸悦子，本田多美枝ほか：地域で実施する基礎看護学実習の取り組みと今後の課題―学生の病院実習における患者とのコミュニケーションの認識．日赤九州国際看大 Intramural Res Rep **3**：115–124，2005.
36）加藤知可子：精神看護実習での心理療法士参加によるカンファレンスの導入に関する検討―プロセスレコードを活用して．日看学論集．看教育 **36**：188–190，2005.
37）佐藤眞由美，西山裕子：小児看護学実習におけるプロセスレコードの分析．大阪医大看専学紀 **11**：13–18，2005.
38）遠藤友麗：感知融合教育のすすめ．教と医 **53**：2–3，2005.
39）内山喜久雄，島井哲志，宇津木成介ほか：EQS マニュアル，実務教育出版，東京，2001.
40）Polit DF，Beck CT（著），近藤潤子（監訳）：看護研究；原理と方法，2 版，医学書院，東京，p280–297，2010.
41）John WC（著），操　華子，森岡　崇（訳）：研究デザイン；質的・量的・そしてミックス法，看護協会出版会，東京，2007.
42）宮本真巳：感性を磨く技法 2「異和感」と援助者アイデンティティ，看護協会出版会，東京，1995.
43）吉武香代子，藤村龍子，加藤万利子（監）：看護のためのアセスメント事例集 Vol. 1，医学映像教育センター，東京，1997.
44）舟島なをみ：質的研究への挑戦，医学書院，東京，p42–53，1999.
45）Berelson B（著）．稲葉三千男，金　圭煥（訳）：内容分析，みすず書房，東京，1957.
46）Krippendorff K（著），三上俊治，椎野信雄，橋元良明（訳）：メッセージ分析の技法，勁草書房，東京，1989.
47）上野栄一：内容分析とは何か―内容分析の歴史と方法について．福井大医研誌 **9**：1–18，2008.
48）中谷啓子，舟島なをみ，杉森みど里：授業過程を評価する学生の視点に関する研究．看教研 **7**：16–30，1998.
49）厚生労働省：看護基礎教育のあり方に関する懇談会』論点整理（案）．2008.〈http://www.mhlw.go.jp/

shingi/2008/07/dl/s0707-10e.pdf〉
50）丸野俊一：EQ とは何か．教と医 **53**：4–15，2005.
51）平木民子：看護学教育における臨地実習前の学内演習の意義―日本赤十字広島看護大学のカリキュラム．Qual Nurs **8**：818–822，2002.
52）遠藤友麗：感情的知性をどう育むか．教と医 **53**：15–25，2005.
53）藤岡完治，堀喜久子，小野敏子：わかる授業をつくる看護教育技法 1―講義法，医学書院，東京，1999.
54）田村由美：看護実践力を向上する学習ツールとしてのリフレクション．看教 **48**：1078–1087，2007.
55）船津　衛：ジョージ・H・ミード―社会的自我論の展開，東信堂，東京，2000.
56）Mead G（著），船津　衛，徳川直人（訳）：社会的自我，恒星社厚生閣，東京，P96–106，1991.
57）佐藤　学：転換期の専門家教育―教育と看護の未来．日看教会誌 **17**：45–59，2007.
58）津村俊充，石田裕久（編）：ファシリテーター・トレーニング，ナカニシヤ出版，京都，2003.
59）福山清蔵：カウンセリング学習のためのグループワーク，金子書房，東京，1998.
60）武井麻子：グループという方法，医学書院，東京，p154–163，2002.
61）多羅尾美智代：看護現場に活かすコーチング，経営書院，東京，2005.

The process of acquisition of the ability to form supportive relationships through the development of basic nursing education that utilizes Emotional Intelligence theory

Noriko Okamura

Niigata College of Nursing

Summary

The aims of this study are to clarify the process of acquisition of the ability to form supportive relationships through introducing an educational program that utilizes Emotional Intelligence theory into basic nursing education, and at the same time to investigate the effectiveness of the enhanced education program.

The participants of the study were 31 nursing students.

The delivery of the training program that roughly covered the one year time period from the second semester of the first-year nursing program until the end of the fundamental nursing practice was divided into five steps. Data from the emotional intelligence scale (EQS) were analyzed quantitatively and data obtained through self-reported comments regarding program learning outcomes and student perceptions were analyzed qualitatively.

Results revealed that as the training program progressed, among the 3 aspects of intra-personal, inter-personal, and situational aspects, only the student EQS scores for situational aspects showed any significant improvement. In addition, through qualitative analysis, it became clear that the participants' insights into intra-personal aspect, inter-personal aspect, and situational aspect were deepened as they acquired and improved emotional literacy, and this led to the formation of supportive relationships.

These results suggest that an educational program which focuses on emotional intelligence can contribute to the improvement of the ability to form supportive relationships.

Key words：emotional intelligence, emotional literacy, supportive relationship, basic nursing education

お茶の水醫學雑誌 63:307–319（2015）

肥大型心筋症の新規原因遺伝子の発見
―― CARP 遺伝子（*ANKRD1*）の変異は家族性心筋症の原因となる

木村　彰方　東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

要旨：肥大型心筋症は心室筋の肥大と拡張障害を主徴とし，突然死や心不全をきたす疾患である．患者の多くに家族歴があることから，遺伝子変異が本症の原因であると考えられていたが，多発家系を対象にした連鎖解析や候補遺伝子解析がすすめられた結果，1990 年に心筋 β ミオシン重鎖遺伝子の変異が原因となることが判明した．しかし，心筋 β ミオシン重鎖遺伝子に変異のない患者が存在することから，原因遺伝子の探索が続けられ，現在では原因遺伝子は 25 種類以上にのぼることがわかっている．つまり，それらの原因遺伝子のいずれに変異があっても肥大型心筋症の病態がもたらされる．われわれは肥大型心筋症の原因を究明するために，既知の原因遺伝子変異の解析，新規原因遺伝子の探索，病因変異による機能異常の検討などによって本症の病態形成機構の解明を続けている．本稿では，CARP 遺伝子異常を中心として，家族性心筋症における原因遺伝子究明の現状を紹介する．

Key words：肥大型心筋症，拡張型心筋症，サルコメア，CARP，タイチン，核移行，ストレッチ反応

Ⅰ．はじめに

心筋症は，心筋の収縮機能異常に起因する疾患の総称であり，遺伝子変異などの内在性の原因による一次性（特発性）心筋症と，虚血，高血圧，代謝異常，ウイルス感染などの外因による二次性（続発性）心筋症とに分類される．一次性心筋症は二次性心筋症を除外して診断される疾患であり，その病因・病態は多種多様であると考えられるが，近年の遺伝学的解析の進展によって，病因となる遺伝子変異が次々と判明している．それらの遺伝子変異は，明らかな家族歴（家系内発症）を認める家族性心筋症患者のみならず，家族歴のない孤発性心筋症患者にも見出される．このため，一次性心筋症の少なくとも一部は遺伝子変異に起因する単因子遺伝性疾患であるといえるが，そのような遺伝性心筋症の原因遺伝子は多数存在し，病因変異も多種多様である．

本稿では，心筋症の遺伝的背景と患者に見出される遺伝子異常がもたらす機能変化に基づく病態の形成機序について，最近の知見を概説する．

連絡先：木村　彰方　akitis@mri.tmd.ac.jp

Ⅱ．疾患における遺伝要因

疾患の発症や病態形成には，多かれ少なかれ遺伝的要因と環境要因の両者が関与する．疾患に関連する遺伝要因の本態は，遺伝子変異と遺伝子発現修飾であるが，前者には病因変異と疾患関連多型が含まれ，後者は遺伝子メチル化などのエピジェネティックな変化を含む．図 1 は病因変異と疾患関連多型を概念的に示したものであるが，一つの遺伝子変異が疾患発症や病態形成に大きく寄与する単因子遺伝性疾患に関与する遺伝子変異が病因変異であり，複数の遺伝子変異と環境要因の相互作用によって発症する多因子疾患に関与する遺伝子変異は疾患関連多型と呼んでいる．遺伝子変異の疾患発症への寄与度についてみると，病因変異の寄与度はきわめて大きいが，個々の疾患関連多型の寄与度は決して大きくない．すなわち，病因変異は健常者集団にはほとんど存在せず，それを有するものの多くは発症するが，疾患関連多型は健常者集団にも存在しており，それを有していても必ずしも発症しない．したがって，個々の患者で病因変異を特定することは，診断や予後予測において有用な情報を与えるといえる．これに対して，個々の患者で疾患関連遺伝子多型を特定しても診断や予後予測にはいたらず，リスク評価と

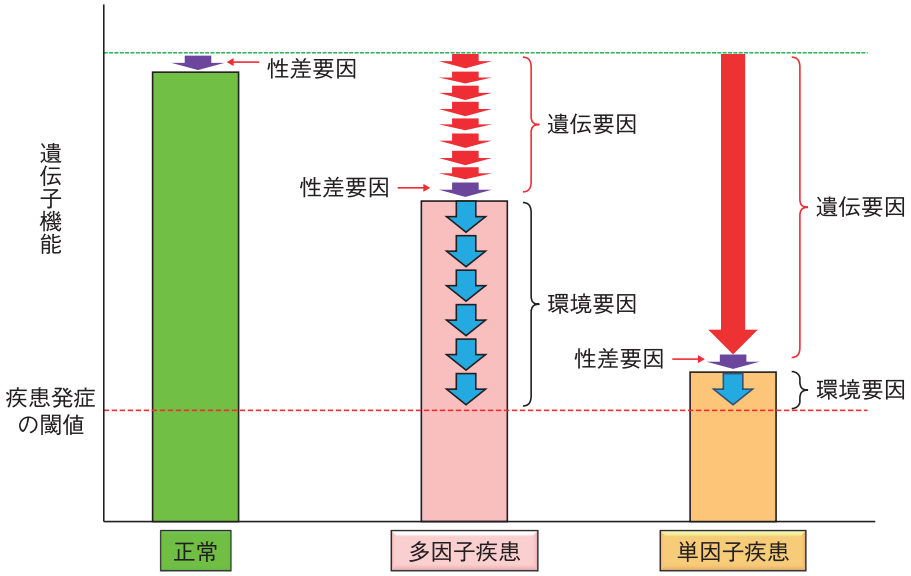


図 1．疾患に関連する遺伝要因と環境要因の寄与

遺伝子機能が一定の閾値以下となると疾患を発症するとしたモデル．単因子疾患では，発症にかかわる遺伝要因（病因変異）による機能低下が大きく，少しの環境要因が加わっただけで発症する．この際の遺伝要因の寄与度が疾患の浸透率に対応する．これに対して，多因子疾患では，複数の遺伝要因（疾患関連多型）と複数の環境要因によって機能低下が生じるが，個々の疾患関連多型の疾患発症への寄与度は小さい．また，疾患発症には性差を認めることがあるが，これは性差要因によるものと考えられる．

しての位置づけにすぎないことになる．

Ⅲ．一次性心筋症の臨床病型と遺伝形式

一次性心筋症の臨床病型は以下のように分類される．肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy：HCM）は，心室筋（とくに心室中隔）の肥大，心筋細胞の肥大，核形態異常，錯走配列と心室の拡張障害を主徴とする．一方，拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy：DCM）は，心室筋の収縮障害と心筋細胞の脱落，心筋の線維化と心腔の拡大を主徴とする．また，心室の拡張障害と心房の拡大を主徴とする拘束型心筋症（restrictive cardiomyopathy：RCM）は，臨床病態は HCM と異なっているが，心室肥大が軽度な HCM とも考えられる．さらに，右室の脂肪変性と不整脈を主徴とする不整脈源性右室心筋症（arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy：ARVC），左室緻密化障害（left ventricular non-compaction：LVNC），心内膜線維弾性症（endocardial fibroelastosis：EFE）も難治性心不全をきたす一次性心筋症に含まれる．HCM では，経過に伴って心室筋の収縮障害が出現し DCM 様の病態（拡張相 HCM）を呈することがあり，拡張相 HCM の時点で発見された患者では DCM との鑑別が困難なことがあるが，家族歴や心筋バイオプシー所見（心筋細胞の核形態異常や錯走配列）から鑑別が可能な場合が多い．また，HCM の特殊な病型として，わが国を含むアジア民族に特徴的に認められる心尖部 HCM（apical HCM：AHCM）がある．

HCM 患者の 50～70%，ARVC 患者の多くには常染色体性優性遺伝形式に従う家族歴が認められる．AHCM や RCM は孤発例が多いが，常染色体性優性遺伝形式をとる家族例も存在する．一方，DCM では家族歴はまれと考えられていたが，詳細な家系解析を行うと患者の 10～35% には家族歴が認められると報告されている．DCM の遺伝性については，常染色体性優性遺伝形式あるいは X 連鎖性劣性遺伝形式をとる場合が多いが，まれに常染色体性劣性遺伝形式や母系遺伝形式をとる家系もある．このように家族性に発症する一次性心筋症（家族性心筋症）の病因は遺伝子異常であると考えられることから，多発家系を対象とした連鎖解析による原因遺伝子座の同定がすすめられた．

連鎖解析とは，ゲノム中に散在する遺伝マーカー（多型マーカー）を調べ，それぞれの遺伝マーカーが疾患とともに遺伝する（共分離する）確率を算出することで，当該疾患と連鎖（同じ染色体上に位置）した遺伝マーカーを同定し，その近傍に原因遺伝子が存在する領域（原因遺伝子座）があると推論する方法である．このような連鎖解析で同定された原因遺伝子座内にある遺伝子の変異検索で病因変異を特定することや，連鎖解析を行わずに原因遺伝子の候補となる遺伝子を

表 1．一次性心筋症原因遺伝子の多様性

心筋症病型[*1]	遺伝形式[*2]	原因遺伝子シンボル	コードする蛋白
HCM/DCM/RCM/LVNC	AD	*MYH7*	心筋 β ミオシン重鎖
HCM/DCM/RCM/LVNC	AD	*TNNT2*	心筋トロポニン T
HCM/DCM/RCM/LVNC	AD	*TPM1*	α トロポミオシン
HCM/DCM/LVNC	AD	*MYBPC3*	心筋ミオシン結合蛋白 C
HCM/RCM	AD	*MYL3*	心室型ミオシン必須軽鎖
HCM/RCM	AD	*MYL2*	心室型ミオシン調節軽鎖
HCM/DCM/RCM	AD，AR	*TNNI3*	心筋トロポニン I
HCM/DCM/LVNC	AD	*ACTC1*	心筋 α アクチン
HCM/DCM/ARVC	AD	*TTN*	タイチン/コネクチン
HCM/DCM	AD	*TNNC1*	心筋トロポニン C
HCM/DCM	AD	*MYH6*	心筋 α ミオシン重鎖
HCM/DCM	AD	*CSRP3*	筋 LIM 蛋白，MLP
HCM	AD	*CAV3*	カベオリン 3
HCM/DCM	AD	*TCAP*	テレトニン（Tcap）
HCM/DCM	AD	*VCL*	メタビンキュリン
HCM	AD	*JPH2*	ジャンクトフィリン 2
HCM	AD	*OBSCN*	オブスキュリン
HCM	AD	*MYOZ2*	カルサルチン/ミオジェニン
HCM	AD	*TIEG1*	TGFβ 誘導性初期遺伝子
HCM	XD	*FHL1*	FHL1（LIM 蛋白）
HCM/DCM	AD	*ANKRD1*	CARP
DCM/RCM	AD	*DES*	デスミン
DCM	AD	*LMNA*	ラミン A/C
DCM	AD	*SGCD*	δサルコグリカン
DCM	AD	*ACTN2*	αアクチニン 2
DCM/LVNC	AD	*LDB3*	ZASP/サイファー
DCM	AD	*PLN*	フォスフォランバン
DCM	AD	*ABCC9*	K_{ATP} チャネル
DCM	AD	*SCN5A*	心筋 Na チャネル
DCM/HCM	AD	*CRYAB*	α B クリスタリン
DCM	AD	*FHL2*	FHL2（LIM 蛋白）
DCM	AD	*LAMA4*	ラミニン α4
DCM/HCM/RCM	AD	*MYPN*	ミオパラジン
DCM	AD	*RBM20*	RNA 結合モチーフ蛋白 20
DCM/HCM	AD	*NEXN*	ネキシリン
DCM/EFE	AD	*NEBL*	ネブレット
DCM	AD	*BAG3*	BAG3
DCM	AD	*MURC*	MURC
DCM	AD	*FHOD3*	FHOD3
DCM	AR	*FKTN*	フクチン
DCM	AR	*GATAD1*	GATAD1
DCM	AR	*SDHA*	フラボプロテイン
DCM	AR	*DOLK*	ドリコールキナーゼ
DCM	XR	*DMD*	ディストロフィン
DCM	XR	*EMD*	エメリン
DCM/LVNC	XR	*TAZ*	タファジン/G4.5
ARVC/DCM/LVNC	AR	*DSP*	デスモプラキン
ARVC/DCM	AR，AD	*JUP*	プラコグロビン
ARVC	AD	*PKP2*	プラコフィリン 2
ARVC	AD	*TGFB3*	TGFβ3
ARVC	AD	*RYR2*	リアノジンレセプター
ARVC	AD	*DSG3*	デスモグレイン 3
ARVC	AD	*TMEM43*	LUMA
LVNC	AD	*DTNA*	α ディストロブレビン
LVNC	AD	*MIB1*	E3 ユビキチンリガーゼ
HCM-like	AD	*PRKAG2*	AMP 活性化プロテインキナーゼ
Pompe 病	AR	*GAA*	α 1, 4–グルコシダーゼ
Fabry 病	XR	*GLA*	α ガラクトシダーゼ
Danon 病	XR	*LAMP2*	リソゾーム蛋白（LAMP2）

[*1]HCM：肥大型心筋症，DCM：拡張型心筋症，RCM：拘束型心筋症，LVNC：左室緻密化障害，EFE：心内膜線維弾性症，ARVC：不整脈源性右室心筋症．表中の記載順は，当該原因遺伝子の変異がいずれかの心筋症病型で報告された順である．
[*2]AD：常染色体性優性，XR：伴性劣性または X 連鎖性劣性，AR：常染色体性劣性，XD：X 連鎖性優性．

対象とした変異検索などが行われてきた．現時点で同定された一次性心筋症の原因遺伝子を表 1 にまとめたが，実に多種多様な原因遺伝子内の病因変異が特定されている．これら以外にも，ミトコンドリア遺伝子異常が HCM あるいは DCM 病態を呈することがある．

Ⅳ．心筋症の原因遺伝子

最初に肥大型心筋症の原因遺伝子変異が明らかになったのは 1990 年であったが，これはフランス系カナダ人の HCM 多発大家系において，連鎖解析によって第 14 染色体長腕上（14q1）に原因遺伝子座がマッピングされ[1]，それに引き続いて行われた原因遺伝子座内にある候補遺伝子の変異検索によって，HCM と連鎖する心筋 β ミオシン重鎖遺伝子（*MYH7*）のミスセンス変異が発見されたことであった[2]．当初は HCM の原因遺伝子は *MYH7* 変異のみであると考えられたが，多くの患者で *MYH7* が解析されたものの，せいぜい 30% 程度にしか変異が見出されないことから，*MYH7* 変異がない患者家系の連鎖解析が行われ，それぞれ異なる家系で α トロポミオシン遺伝子（*TPM1*）変異，心筋トロポニン T 遺伝子（*TNNT2*）

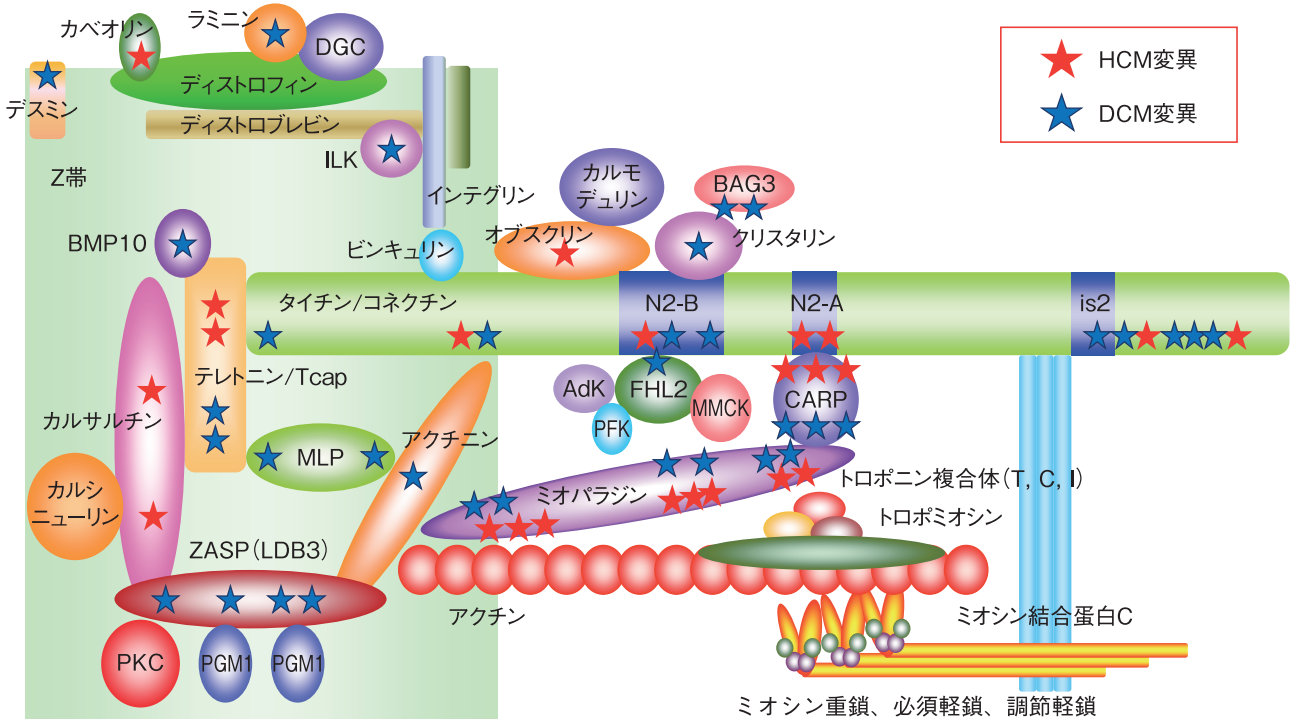


図 2. サルコメア構成要素と心筋症関連変異

サルコメア構成要素間の連関を図示する．赤☆は HCM 関連変異，青☆は DCM 関連変異を示す．収縮要素の変異は示していない．

変異，心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子（*MYBPC3*）変異が報告され[3~6]，HCM の原因遺伝子が複数存在すること，つまり個々の患者では原因となる変異は一つのみであるが，HCM 全体としてみると原因遺伝子やその変異は多種多様であることが明らかになった．さらに，*MYH7*，*TPM1*，*TNNT2*，*MYBPC3* のいずれもが心筋の収縮単位（サルコメア）の構成要素をコードすることから，われわれを含めた多くの研究者によって，そのほかの収縮要素の遺伝子変異が検索され，心室型ミオシン必須軽鎖遺伝子（*MYL3*），心室型ミオシン調節軽鎖（*MYL2*），心筋トロポニン I 遺伝子（*TNNI3*）の変異も HCM の原因となることが明らかにされた[7,8]．

さらに最近の研究によって，サルコメア構成要素のみならず，心筋機能に必須である種々の要素の遺伝子に変異があると HCM が引き起こされることが明らかになっており，HCM の原因は多彩であるといえる[9]．また，HCM とはまったく異なる疾患であるが，心室の拡大と収縮障害を主徴とし重症心不全や突然死をきたす拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy：DCM）についても，約 20～30% が常染色体性優性遺伝形式に従う家族歴があり，それらでは HCM と同様に心筋機能をつかさどる要素の遺伝子異常が原因となることが解明されている[10]．

現時点で明らかにされている心筋症の原因遺伝子は表 1 に示したが，これらの遺伝子がコードする蛋白は互いに機能的な連関を有している．図 2 には，われわれが新規の心筋症原因遺伝子として同定した蛋白と，これまでに報告した HCM 関連変異および DCM 関連変異を示した．

V．心筋症における原因遺伝子変異の分布

われわれは，わが国における心筋症患者ならびに家系構成員を対象として，心筋症原因遺伝子内の変異検索を行っている．表 2 には HCM 患者における変異検索の結果，表 3 には DCM 患者における変異検索の結果を示す．ここに示すように，HCM では *MYH7*，*TNNT2*，*MYBPC3* を中心とするサルコメア収縮要素の変異が家族歴を有する患者（家族例）の約半数に見出される．また，家族歴が明らかでない孤発例でも，約 14% にサルコメア収縮要素変異が検出されているが，孤発例で見出される変異の多くは家族例で発見されるものと同一であり，変異の浸透率（変異を有しているもののうち発症するものの割合）が低いものと考えられる．一方，サルコメア収縮要素以外の遺伝子変異も少数例に検出される（表 2）が，このうち *ANKRD1* 変異については後述する．

これに対して，DCM では，家族例の約 30%，孤発例の約 7% に遺伝子変異が検出されている（表 3）．HCM の場合とは異なり，DCM の場合は，家族例と孤発例では原因遺伝子変異の分布が大きく異なってお

表 2. 日本人 HCM 患者集団に見出された病因変異の頻度

遺伝子名	蛋　白	% 家族性 (*n*=282)	% 孤発性 (*n*=100)
MYH7	心筋βミオシン重鎖	17.2	2.0
TNNT2	心筋トロポニン T	10.6	3.0
TPM1	αトロポミオシン	1.8	0.0
MYBPC3	心筋ミオシン結合蛋白 C	14.2	5.0
MYL3	心室型ミオシン必須軽鎖	0.4	1.0
MYL2	心室型ミオシン調節軽鎖	0.7	0.0
TNNI3	心筋トロポニン I	2.1	3.0
ACTC	心筋αアクチン	0.0	0.0
収縮要素遺伝子変異の合計頻度[*1]		46.8	14.0

遺伝子名	蛋　白	% 家族性 (*n*=162)	% 孤発性 (*n*=100)
TTN	タイチン[*2]	>3.7	>2.0
CSRP3	MLP	0.0	0.0
TNNC2	心筋トロポニン C	0.0	0.0
CAV3	カベオリン 3	0.6	0.0
TCAP	テレトニン（Tcap）	1.2	0.0
CRYAB	αB クリスタリン	0.0	0.0
VCL	メタビンキュリン	0.0	0.0
OBSCN	オブスキュリン	0.6	0.0
ANKRD1	CARP	0.6	0.0
収縮要素以外の遺伝子変異の合計頻度[*3]		>6.2	>2.0

[*1] 家族性 282 例，孤発性 100 例の解析結果.
[*2] Z 帯領域，N2–B 領域，N2–A 領域，キナーゼ領域，Novex3 領域，is2 領域（全域の約 25% 相当）の解析.
[*3] 家族性 162 例，孤発性 100 例の解析結果.

り，孤発例で変異が見出された場合の多くはディストロフィン遺伝子（*DMD*）変異であった．ディストロフィンは Duchenne 型筋ディストロフィーおよび Becker 型筋ディストロフィーの原因遺伝子であるが，これらの筋ディストロフィーでは複数のエクソンの欠失が見出されるのに対して，DCM 患者に見出される変異は単一エクソンの欠損あるいはミスセンス変異であった．また，ディストロフィン変異を有する DCM 患者は全員が男性であり，CPK は軽度上昇しているものの，骨格筋症状は認められないことが特徴である．

Ⅵ. 心筋症原因遺伝子変異がもたらす機能異常

HCM，DCM とも原因遺伝子は多種多様であるが，原因遺伝子変異による機能異常はいくつかに分類できる．HCM 患者に *MYH7* 変異が発見された当初には，サルコメア構成要素異常によって収縮力が低下し，それを代償するために心筋肥大が生じるものと考えられた[4]．しかしながら，心筋収縮力を抑制する心筋トロポニン I の異常が HCM の原因となることがわれわれによって報告され，サルコメア変異が収縮力低下をきたすとは単純には考えられないこととなった[8]．さらに，大槻らのグループによって心筋トロポニン T 変異による収縮機能変化が検討され，収縮力低下をきたす変異のみならず，収縮力が変化しない変異やむしろ増大する変異が存在するが，いずれの変異にも共通して，心筋収縮のカルシウム感受性が亢進することが明らかにされている[11,12]．さらに，カルシウム感受性の亢進は心筋トロポニン T 変異のみならず，αトロポミオシン変異，心筋ミオシン結合蛋白 C 変異，ミオシン必須軽鎖変異，ミオシン調節軽鎖変異，心筋トロポニン I 変異，さらには心筋ミオシン重鎖変異でも共通して観察される現象であることが判明しており，HCM におけるサルコメア収縮要素変異に共通する機能異常であると考えられる[9]．

ここでカルシウム感受性の亢進を説明すると，筋収縮はカルシウム濃度に依存して生じるが，比較的低濃度のカルシウムでも収縮力が生じることを感受性の亢進という．すなわち，HCM 心筋では低カルシウム濃度では収縮力はむしろ亢進していることになり，このことを逆にいえば，本来なら弛緩しているカルシウム濃度でも収縮力が生じること，つまり拡張障害が存在

表 3．日本人集団における成人型拡張型心筋症の病因変異の頻度

遺伝子名	蛋　白	% 家族性（*n*=48）	% 孤発性（*n*=100）
ACTC	心筋 α アクチン	0.0	0.0
DES	デスミン	2.1	0.0
DMD	ディストロフィン	0.0	5.0
LMNA	ラミン A/C	0.0	nt
SAGD	δサルコグリカン	0.0	nt
MYH7	心筋 β ミオシン重鎖	8.3	0.0
TNNT2	心筋トロポニン T	0.0	0.0
TPM1	α トロポミオシン	0.0	0.0
TTN	タイチン*	>6.3	>2.0
CSRP3	MLP	0.0	0.0
VCL	メタビンキュリン	0.0	0.0
CRYAB	α B クリスタリン	2.1	0.0
MYBPC3	心筋ミオシン結合蛋白 C	0.0	0.0
TCAP	テレトニン（Tcap）	2.1	0.0
ACTN2	αアクチニン 2	0.0	0.0
LDB3	サイファー	2.1	0.0
FKTN	フクチン	0.0	0.0
PSEN1	プレセニリン 1	nt	nt
PSEN2	プレセニリン 2	nt	nt
FHL2	LIM 蛋白（FHL2）	2.1	0.0
LMNA4	ラミニン α4	0.0	0.0
ILK	インテグリンキナーゼ	nt	nt
JPH–2	ジャンクトフィリン	nt	nt
MYPN	ミオパラジン	0.0	0.0
RBM20	RNA 結合モチーフ蛋白 20	0.0	0.0
BAG3	BAG3	4.2	0.0
CHRM2	アセチルコリンレセプター	nt	nt
ANKRD1	CARP	0.0	0.0
FHOD3	FHOD3	2.1	nt
	計	>31.3	>7.0

*Z 帯領域，N2–B 領域，N2–A 領域，キナーゼ領域，Novex3 領域，is2 領域（全域の約 20% 相当）の解析．nt：not tested（未解析）．

することと合致する所見である．なお，DCM においてもサルコメア異常が病因となるが，この場合の機能変化は HCM とは異なっている．典型的な例は心筋トロポニン T 変異であるが，HCM 型変異ではカルシウム感受性が亢進するものの，DCM 型変異では逆にカルシウム感受性が低下することが報告されている[13]．カルシウム感受性の低下は，本来生じるべきカルシウム濃度下でも収縮力が生まれないこと，つまり収縮障害をきたすことを説明するものである．

Ⅶ．新たな心筋症原因遺伝子としての *ANKRD1* 変異の同定

前述のように，HCM 原因遺伝子は多種多様である．われわれは既知の原因遺伝子に変異が検出されない患者および家系を対象として，候補遺伝子アプローチによる新規原因遺伝子の同定をすすめてきたが，*ANKRD1* 変異が HCM の原因となることを明らかにしたのはその 1 例である．

ANKRD1 がコードする cardiac ankyrin repeat protein（CARP）は，アドリアマイシンで処理した心筋や胎児期の心筋に強く発現する転写補因子であり，心筋分化マーカーとして知られていた[14,15]．また，末期の不全心筋や実験的心肥大においても発現が誘導されることが報告されていた[16,17]．さらに，CARP は細胞質内でタイチン N2A ドメインやミオパラジンと結合する一方で，不全心筋では核内に移行してリモデリングに関与する[18,19]ことから，われわれは *ANKRD1* が新たな心筋症原因遺伝子の候補であると考え，HCM 患者集団を対象として変異検索を実施した．その結果，384 例中 3 例にミスセンス変異を 3 種（Pro52Ala，Thr123Met，Ile280Val）を見出した（図 3a）．これらのミスセンス変異は，いずれも CARP の進化上よく保存されたアミノ酸の置換であり，健常者集団には観察されなかった[20]．さらに，CARP が結合するタイチン N2A 領域の変異を探索したところ，別の 2 例の患者に，タイチンのミスセンス変異

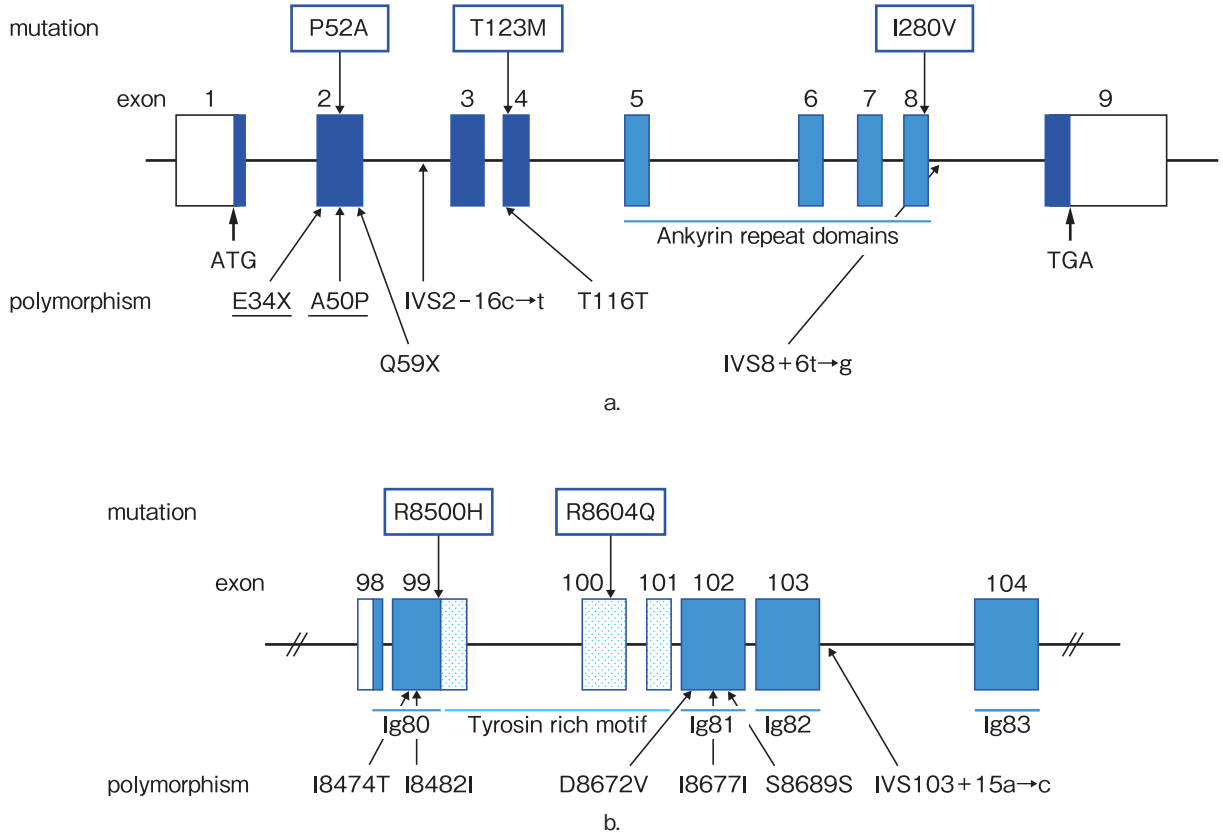


図 3. HCM 患者集団に見出された *ANKRD1* および *TTN* 変異

a：*ANKRD1* 遺伝子構造と HCM 患者集団に見出された変異および多型を示す．

b：N2A ドメインに対応するタイチン遺伝子（*TTN*）構造と HCM 患者集団に見出された変異および多型を示す．

（Arg8500His，Arg8604Gln）を見出した（図 3b）．これらの変異は，いずれもタイチンの進化上よく保存されたアミノ酸の置換であり，健常者集団には観察されなかった．これらのことから，CARP 変異およびタイチン N2A ドメイン変異が HCM の病因となる可能性が考えられた[20]．

Ⅷ．*ANKRD1* 変異による機能変化

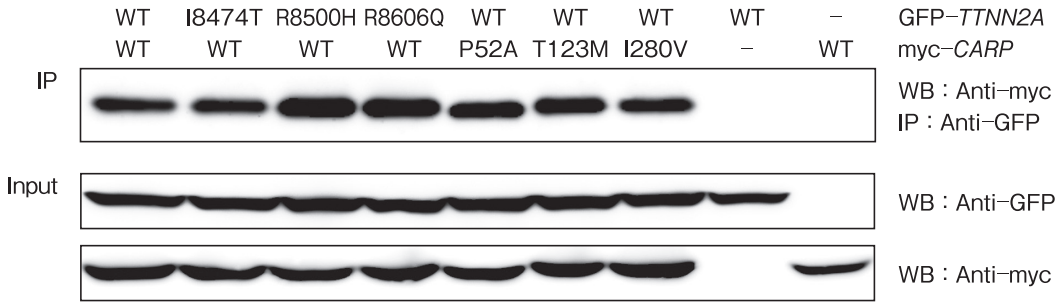
HCM の病因となる可能性がある CARP 変異およびタイチン変異が見出されたことから，これらによる機能変化を検討した．まず，CARP–タイチン N2A 間の結合性について検討したところ，3 種の CARP 変異と 2 種のタイチン変異のいずれもが CARP–タイチン間の結合性を増強した（図 4）．さらに，CARP はミオパラジンと結合することから，CARP 変異による結合性変化を検討したところ，3 種の CARP 変異のいずれもがミオパラジン結合性を増強した（図 5）．

さらに，正常あるいは変異 CARP をラット心筋細胞に導入して細胞内分布を観察したところ，分化過程にある心筋細胞では，CARP は主に核内に分布し，一部がサルコメアに分布した（図 6）．一方，成熟した心筋細胞においては，正常 CARP は核には存在せず，サルコメアに一致して分布したが，変異 CARP は 3 種とも核膜周辺ないし核内に分布した（図 7）．すなわち，HCM 関連変異を有する CARP は，核内に貯留しやすく，リモデリングを促進するものと考えられた．

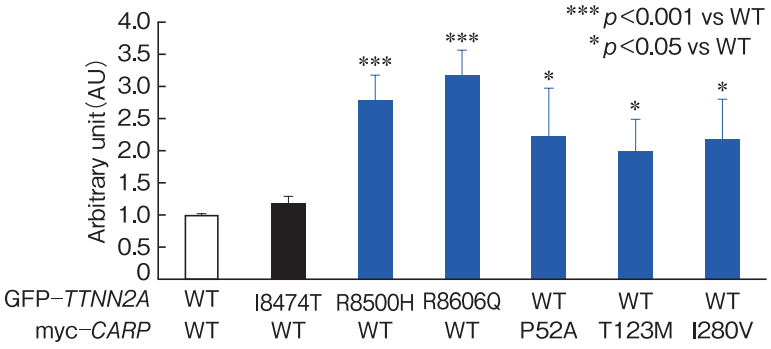
われわれは，これとは別に DCM 患者集団においても *ANKRD1* 変異検索を行った．わが国の DCM 例には *ANKRD1* 変異は見出されていない（表 3）が，米国の DCM 患者集団には 3 種のミスセンス変異（Pro105Ser，Val107Leu，Met184Ile）が検出され[21]，これらの変異では，タイチンやミオパラジンへの結合性増強は観察されないが，タリンや FHL2 への結合性がなくなっており，細胞内局在には変化がなかったため，HCM 型変異とは異なった機能異常をもたらすものと考えられる．なお，われわれとは別のグループも，DCM 患者における *ANKRD1* 変異を報告している[22]．

Ⅸ．*ANKRD1* 変異による収縮制御異常

われわれは，HCM 患者に見出された 3 種のミスセンス変異が心筋収縮機能にいかなる影響をもたらすかについて，engineered heart tissue（EHT）を用いて



a.

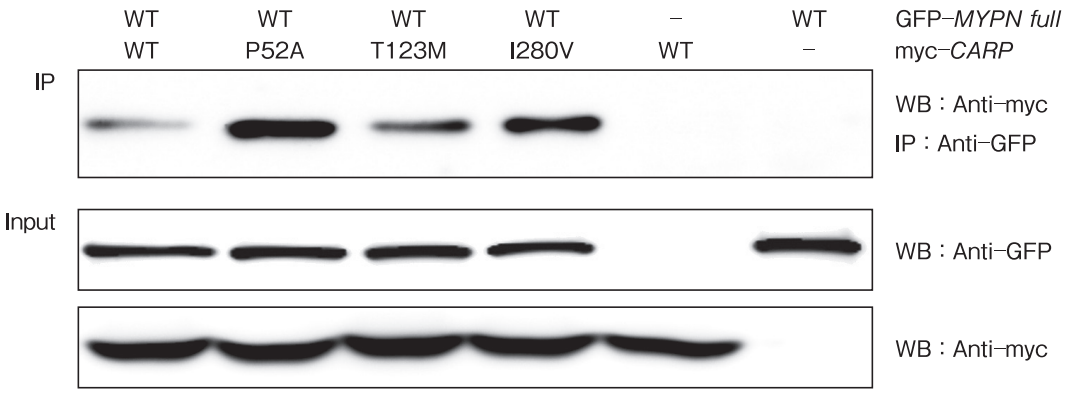


b.

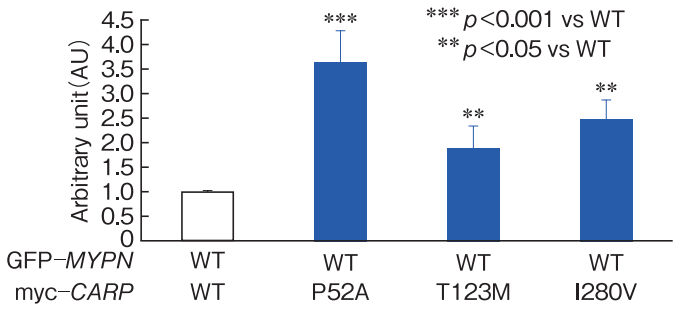
図 4. HCM 患者に見出された *ANKRD1* 変異の機能解析（1）

a：正常（WT）もしくは変異 CARP と正常（WT）もしくは変異タイチン間の結合性を免疫沈降前（Input）と免疫沈降後（IP）の比較として測定した結果を示す.

b：IP 産物のデンシトメトリーで定量化した結果である．なお，タイチン Ile1874Thr は多型であり，陰性対照として用いた.



a.



b.

図 5. HCM 患者に見出された *ANKRD1* 変異の機能解析（2）

a：正常（WT）もしくは変異 CARP とミオパラジン間の結合性を免疫沈降前（Input）と免疫沈降後（IP）の比較として測定した結果を示す.

b：IP 産物のデンシトメトリーで定量化した結果である.

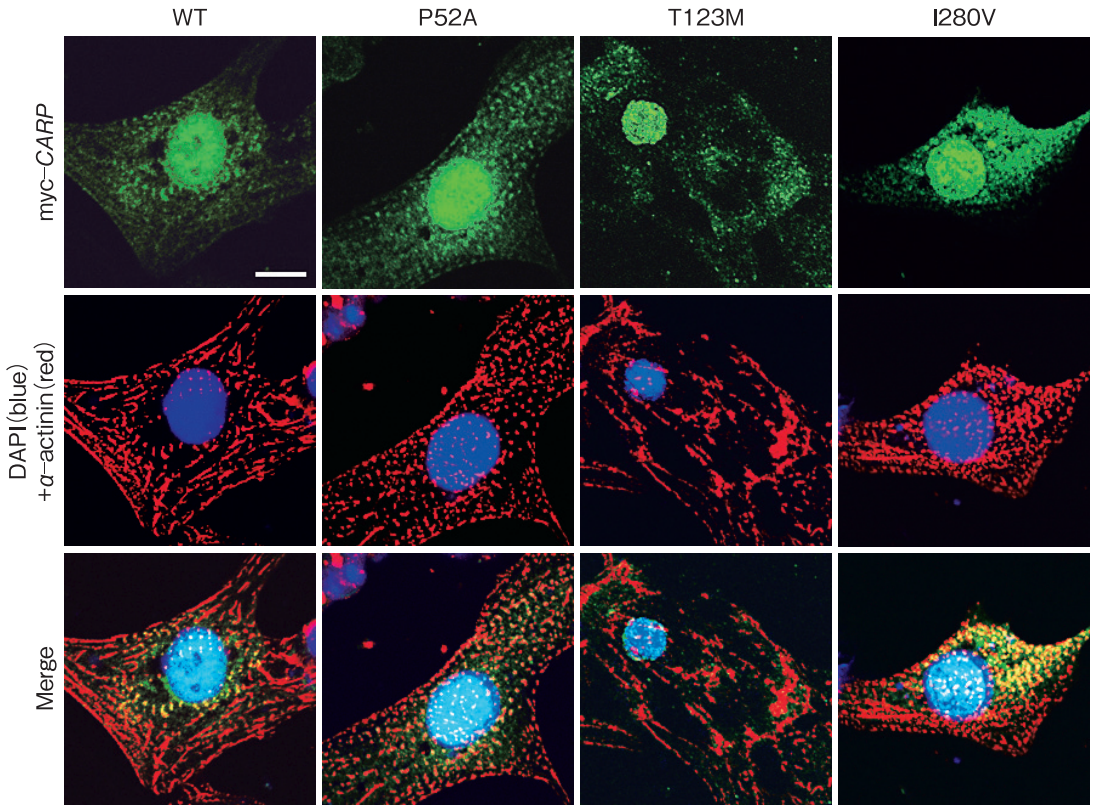


図 6. HCM 患者に見出された *ANKRD1* 変異の機能解析（3）

正常（WT）もしくは変異 CARP を導入したラット初代心筋培養細胞における CARP の局在．上段は CARP の分布，中段は核（DAPI 染色）とサルコメア（α–アクチニン染色），下段はそれらをマージしたイメージを示す．分化過程における心筋細胞では変異の有無によらず CARP は主に核内に分布している．

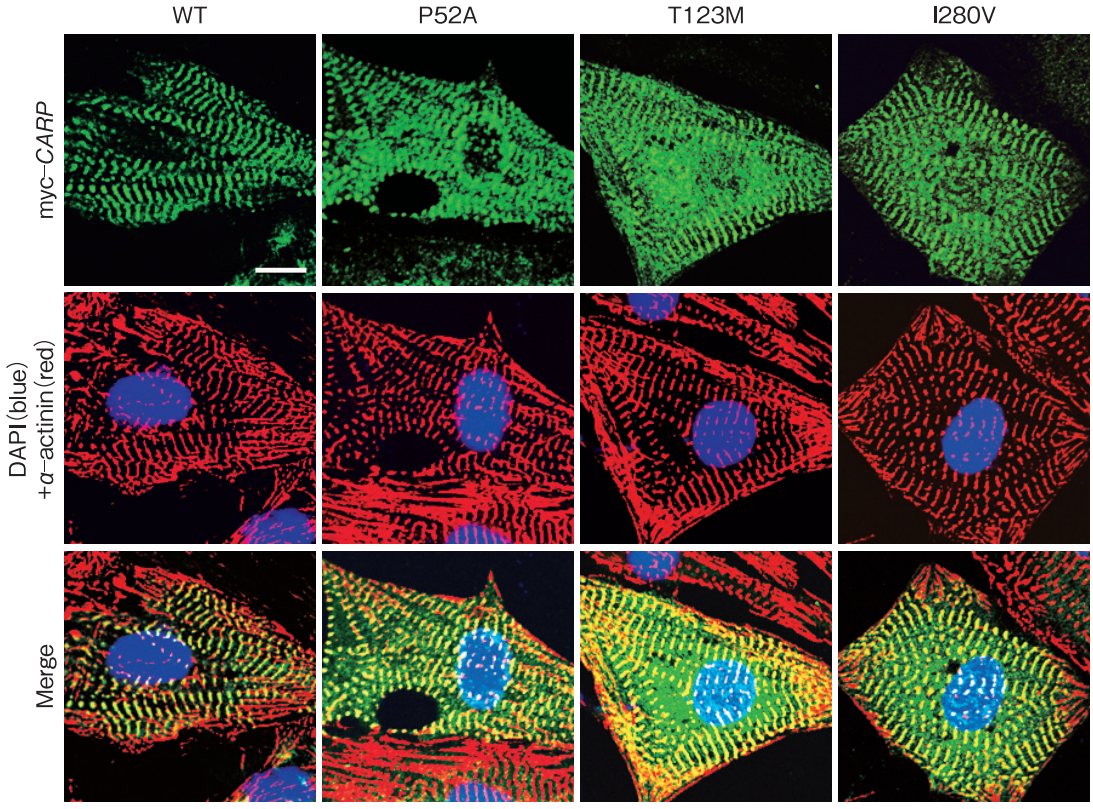


図 7. HCM 患者に見出された *ANKRD1* 変異の機能解析（4）

正常（WT）もしくは変異 CARP を導入したラット初代心筋培養細胞における CARP の局在．上段は CARP の分布，中段は核（DAPI 染色）とサルコメア（α–アクチニン染色），下段はそれらをマージしたイメージを示す．分化した心筋細胞では，正常 CARP は核外に移行しているが，変異 CARP は核内に貯留している．

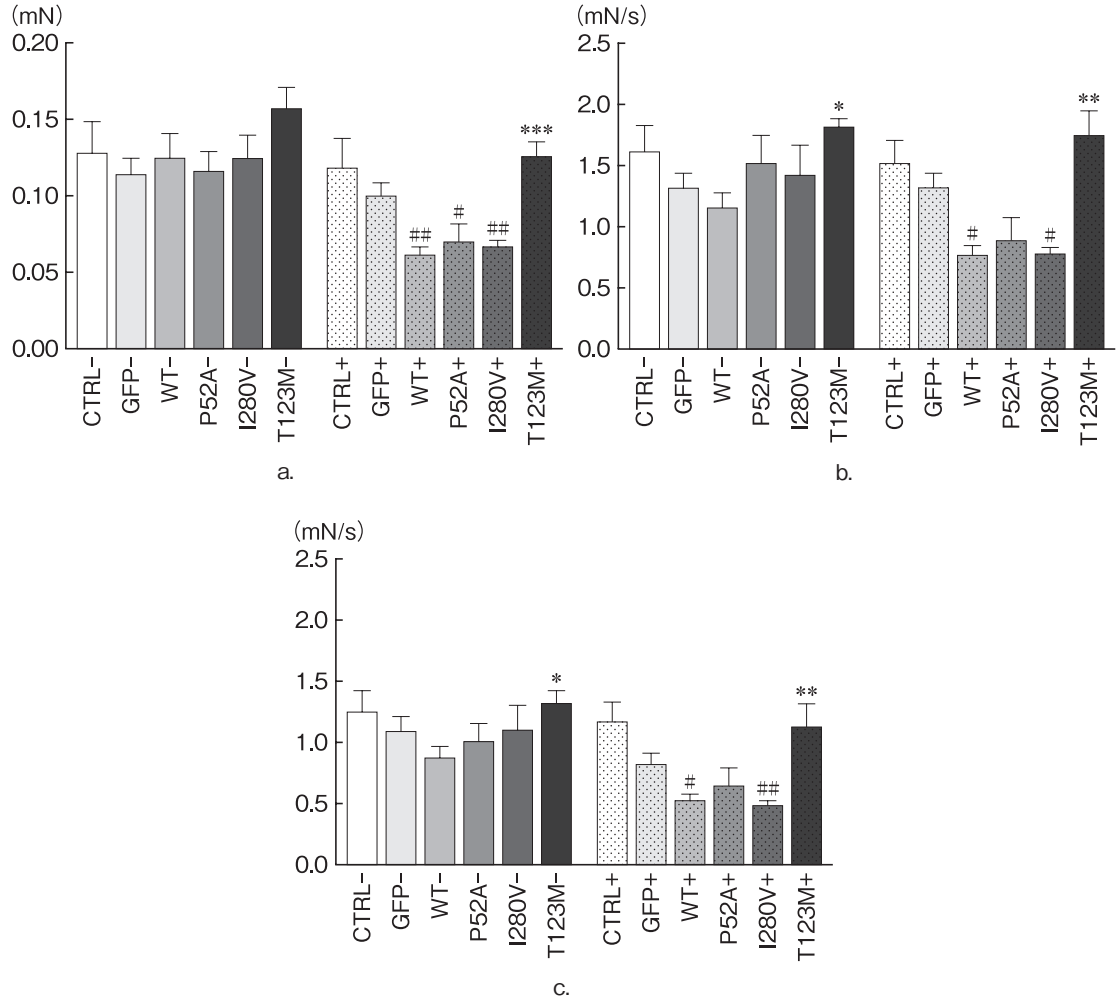


図 8. HCM 患者に見出された *ANKRD1* 変異の機能解析（5）

EHT を用いた機能解析の結果．a：収縮力，b：収縮速度，c：弛緩速度を示す．図下の記載は，導入遺伝子なし（CTRL），GFP のみ（GFP），あるいは導入した正常（WT）ないし変異 CARP を示し，−および＋は蛋白分解を抑制する epoximicin の有無を示す．Thr123Met 変異では収縮力，収縮速度，弛緩速度が亢進しているが，そのほかの変異では有意な変化は観察されない．$^{*}p < 0.05$ vs WT，$^{**}p < 0.01$ vs WT，$^{\#}p < 0.05$ vs without epoximicin，$^{\#\#}p < 0.01$ vs without epoximicin.

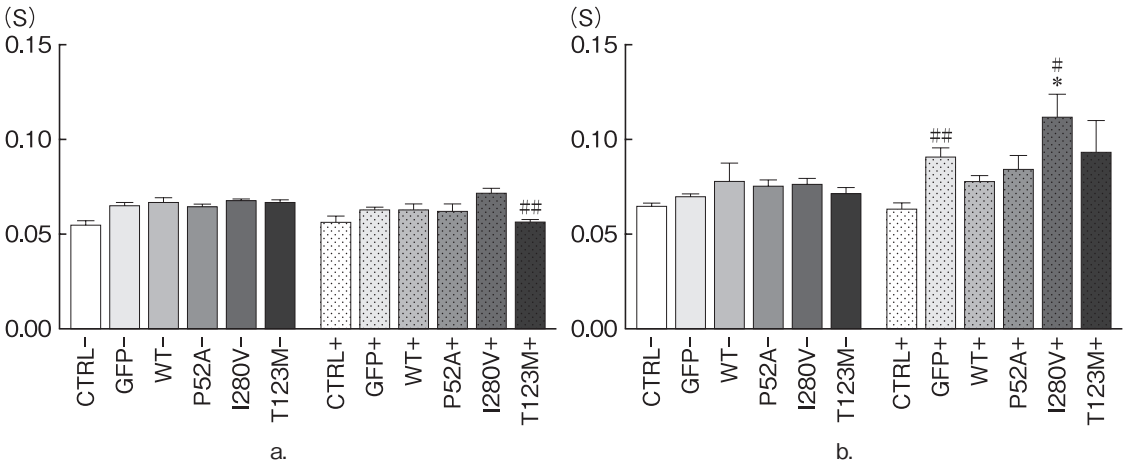


図 9. HCM 患者に見出された *ANKRD1* 変異の機能解析（6）

a：収縮時間，b：弛緩時間を示す．そのほかの記載は図 8 と同じである．Ile280Val 変異では epoximicin 存在下に弛緩時間の有意な延長が観察される．

検討した[23]．EHTはラット初代心筋培養細胞を用いた組織再構築系であり，アデノ随伴ウイルスベクターなどを用いて種々の遺伝子を導入することで，当該遺伝子機能を組織レベルで検討する手法である[24]．正常あるいは変異CARPを導入したEHTで種々の収縮パラメーターを測定したところ，Thr123Met変異を有するCARPは安定してラット心筋細胞に導入され，収縮力の増強（図8a），収縮速度および弛緩速度の亢進をもたらした（図8b，c）．これに対して，Pro52AlaあるいはIle280Val変異を有するCARPは細胞内で分解されやすく不安定であったが，Ile280Val変異CARPを導入したEHTでは弛緩時間の延長が観察された（図9）．一方，Pro52Ala変異CARPを導入したEHTでは収縮パラメーターの変化は認めなかった．このことは，3種のCARP変異はそれぞれ異なる収縮制御をもたらすことを示すものであり，前述のタイチンN2AやミオパラジンA結合性の増強や核内貯留の亢進とは直接関連しないメカニズムで心筋収縮を制御するものと考えられた[23]．

X．おわりに

一次性心筋症では，とくにHCMとDCMを中心として，病因遺伝子変異の同定とそれによる機能変化が明らかにされてきており，その知見に基づいた病態形成機構が解明されつつある．また，遺伝子解析（遺伝子診断）を行うことで確定診断やある程度までの予後予測が可能であり，今後のシークエンス技術の発展に合わせて，遺伝子診断は広く行われることになると思われる．とはいえ，遺伝子変異が病因である一次性心筋症では，原因そのものの除去は現状では不可能である．このため，病因変異によって生じる機能異常を是正することが，一次性心筋症の治療法ひいては予防法の開発につながると考えられる．

Morimotoらのグループは，カルシウム感受性を低下させるDCM型の*TNNT2*変異をノックインしたDCMモデルマウスを用いて，カルシウム感受性を亢進する薬剤（カルシウム増感薬）の投与で，DCM病態を軽減し，生存期間を延長可能であったと報告している[23]．これに対してわれわれは，*LMNA*変異をノックインしたDCMモデルマウスを用いて，やはりカルシウム増感薬の投与によってDCMの発症を遅延させ，心筋のリモデリングを是正することが可能であることを最近報告した[25]．われわれのDCMモデルマウスにはカルシウム感受性の低下はない[25]が，カルシウム増感薬はDCMの病態悪化サイクルを防止したものと考えられる．なお，一般にカルシウム増感薬にはフォスフォディエステラーゼ（PDE）阻害作用があることから，心不全抑制効果はPDE阻害によるcAMPの濃度亢進の結果である可能性が否定できないが，われわれの用いたカルシウム増感薬にはPDE阻害作用がないため，カルシウム感受性の亢進がDCM発症抑制と心筋リモデリングの抑制をもたらしたといえる．すなわち，病因変異そのものの是正は困難であっても，病因変異による遺伝子機能異常ないし，その結果としての細胞機能異常を是正・修飾することは可能であり，ひいては発症予防が可能になると考えられる．

文　献

1) Jarcho JA, McKenna W, Pare JA et al：Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med **321**：1372–1378, 1989.
2) Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G et al：A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy；a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell 62：999–1006, 1990.
3) Watkins H, MacRae C, Thierfelder L et al：A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. Nat Genet **3**：333–337, 1993.
4) Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al：Alpha–tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy：a disease of the sarcomere. Cell **77**：701–712, 1994.
5) Watkins H, Conner D, Thierfelder L et al：Mutations in the cardiac myosin binding protein–C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet **11**：434–437, 1995.
6) Bonne G, Carrier L, Bercovici J et al：Cardiac myosin binding protein–C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet **11**：438–440, 1995.
7) Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S et al：Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. Nat Genet **13**：63–69, 1996.
8) Kimura A, Harada H, Park JE et al：Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet **16**：379–382, 1997.
9) Kimura A：Molecular basis of hereditary cardiomyopathy；abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. J Hum Genet **55**：81–90, 2010.

10) Kimura A：Contribution of genetic factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy；the cause of dilated cardiomyopathy；genetic or acquired?（genetic-side）. Circ J **75**：1756–1765, 2011.
11) Morimoto S, Yanaga F, Minakami R et al：Ca^{2+}–sensitizing effects of the mutations at Ile–79 and Arg–92 of troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Physiol **275**：C200–C207, 1998.
12) Yanaga F, Morimoto S, Ohtsuki I：Ca^{2+} sensitization and potentiation of the maximum level of myofibrillar ATPase activity caused by mutations of troponin T found in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Biol Chem **274**：8806–8812, 1999.
13) Morimoto S, Lu QW, Harada K et al：$Ca^{(2+)}$–desensitizing effect of a deletion mutation Delta K210 in cardiac troponin T that causes familial dilated cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci USA **99**：913–918, 2002.
14) Zou Y, Evans S, Chen J et al：CARP, a cardiac ankyrin repeat protein, is downstream in the Nkx2–5 homeobox gene pathway. Development **124**：793–804, 1997.
15) Zolk O, Frohme M, Maurer A et al：Cardiac ankyrin repeat protein, a negative regulator of cardiac gene expression, is augmented in human heart failure. Biochem Biophys Res Commun **293**：1377–1382, 2002.
16) Ihara Y, Suzuki YJ, Kitta K et al：Modulation of gene expression in transgenic mouse hearts overexpressing calsequestrin. Cell Calcium **32**：21–29, 2002.
17) Baudet S：Another activity for the cardiac biologist；CARP fishing. Cardiovasc Res **59**：529–531, 2003.
18) Bang ML, Mudry RE, McElhinny AS et al：Myopalladin, a novel 145–kilodalton sarcomeric protein with multiple roles in Z–disc and I–band protein assemblies. J Cell Biol **153**：413–427, 2001.
19) Miller MK, Bang ML, Witt CC et al：The muscle ankyrin repeat proteins；CARP, ankrd2/Arpp and DARP as a family of titin filament-based stress response molecules. J Mol Biol **333**：951–964, 2003.
20) Arimura T, Bos JM, Sato A et al：Cardiac ankyrin repeat protein gene（ANKRD1）mutations in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol **54**：334–342, 2009.
21) Moulik M, Vatta M, Witt SH et al：ANKRD1, the gene encoding cardiac ankyrin repeat protein, is a novel dilated cardiomyopathy gene. J Am Coll Cardiol **54**：325–333, 2009.
22) Duboscq-Bidot L, Charron P, Ruppert V et al：Mutations in the ANKRD1 gene encoding CARP are responsible for human dilated cardiomyopathy. Eur Heart J **30**：2128–2136, 2009.
23) Crocini C, Arimura T, Reischmann S et al：Impact of ANKRD1 mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy on contraction parameters of engineered heart tissue. Basic Res Cardiol **108**：349, 2013.
24) Hansen A, Eder A, Bönstrup M et al：Development of a drug screening platform based on engineered heart tissue. Circ Res **107**：35–44, 2010.
25) Zhan DY, Morimoto S, Du CK et al：Therapeutic effect of {beta}–adrenoceptor blockers using a mouse model of dilated cardiomyopathy with a troponin mutation. Cardiovasc Res **84**：64–71, 2009.
26) Arimura T, Sato R, Machida N et al：Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. J Am Coll Cardiol **55**：1503–1505, 2009.

Identification of a novel disease gene for hypertrophic cardiomyopathy ; *ANKRD1* mutations cause familial cardiomyopathy

Akinori Kimura

Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heart muscle disease characterized by ventricular hypertrophy diastolic dysfunction associated with myofibrillar disarray often manifested with heart failure and sudden death. Because more than half of the patients have apparent family history consistent with autosomal dominant inheritance, genetic linkage analysis and candidate gene approaches have been taken to identify the causative gene mutations. It has been revealed that mutations in more than 25 different disease genes cause HCM although each patient usually has only one mutation. We have investigated disease-causing mutations in Japanese patients as well as searched for novel disease genes in the patients who have no mutations in the known disease genes. We recently decipher a novel disease gene for HCM, *ANKRD1*, which encodes for cardiac ankyrin repeat protein (CARP). Mutations in *ANKRD1* were found in three among 384 HCM patients. All three *ANKRD1* mutations, Pro52Ala, Thr123Met and Ile280Val, were found in a titin-binding domain and increased binding to N2A region of titin. In addition, we identified two titin mutations in the N2A domain, which increased the binding to CARP. Furthermore, the mutant CARP showed peri- or intra-nuclear localization in transfected rat cardiomyocytes. On the other hand, we revealed that these three *ANKRD1* mutations differently affected contractile properties in engineered heart tissues constructed by rat cardiomyocytes. In this review, I will summarize results of our recent research on the *ANKRD1* mutations found in HCM.

Key words : hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, sarcomere, CARP, titin, nuclear translocation, stretch response

お茶の水醫學雑誌　63:321–330（2015）

わが国の肝移植の現状

田邉　稔[1)]，工藤　篤[1)]，落合高徳[1)]，伴　大輔[1)]，藍原有弘[1)]，松村　聡[1)]，
光法雄介[1)]，田中真二[2)]
東京医科歯科大学医学部 肝胆膵・総合外科学分野[1)]
東京医科歯科大学医学部 分子腫瘍医学分野[2)]

要旨：わが国初の生体肝移植が1989年に実施されてから20年以上が経過し，肝移植は末期肝疾患患者に対する有効な医療として日常診療の一部になっている．一方，国内で実施されている肝移植件数は必要とされる件数に遠く及ばず，先進諸国の中でも少数にとどまっているのが現状である．本稿では一般診療に携わる医師が知っておくべき肝移植の現状について述べるとともに，肝細胞癌やウィルス性肝硬変に対する肝移植，ABO血液型不適合移植などにおける新しい試みについてふれる．

Key words：肝移植，肝硬変，劇症肝炎，肝細胞癌，免疫抑制療法

Ⅰ．はじめに

1989年の本邦初の生体部分肝移植が島根医科大学で行われてから20年以上が経過し，2012年末の時点で全国の蓄積症例数は6,500例を超えた．その術後成績は欧米の脳死肝移植と比較しても良好であり，わが国でもこの医療が多くの末期肝疾患患者を救済する強力な手段として確立されたことを示している．しかし一方で，わが国では年間2,000人以上の末期肝疾患患者が肝移植を必要としていると推定されているが，肝移植が実際に行われているのは年間400〜500例にすぎない．本稿では，一般診療に携わる医師が知っておくべき知識を中心に述べる．

なお本稿は，武蔵野赤十字病院，泉 並木会長のもとで開催された平成26年度日本肝臓学会前期教育講演会において，筆者が「肝移植」を担当させていただき披露した内容に加筆し，日本肝臓学会事務局の許可を得て執筆した総説である．

Ⅱ．わが国の肝移植の歴史と症例数の推移（図1）[1)]

本邦初の肝移植は1964年に千葉大学で行われた心停止ドナーからの肝移植であるが，長期生存にはいたらず，実質的には1989年の島根医科大学で行われた小児生体肝移植がその始まりとなっている．その後，2004年から生体肝移植が，また2006年から脳死肝移植が保険収載されるなど，さまざまな出来事を経て肝移植は一般診療に組み込まれてきた．2005年まで増加の一途をたどっていた肝移植件数はその後やや減少し，2012年は422件の肝移植が国内で行われた．これまでわが国で施行された肝移植の多くが生体ドナーからのものである．一方，1997年に臓器移植法が施行され，1999年には国内初例の脳死肝移植が施行された．しかし，その後，脳死肝移植件数は伸びず，2012年においても年間39件（肝腎同時移植の1件を含む）にとどまっている．欧米の先進諸国と比べてわが国の脳死下臓器提供の少なさは突出しており，ある意味社会問題になっている．

連絡先：田邉　稔　tana.msrg@tmd.ac.jp

Ⅲ．肝移植レシピエントの適応と禁忌[2)]

1．適応疾患

一般的な肝移植適応疾患と国内での生体肝移植施行症例数を表1に示す[1)]．成人では，ウィルス性肝硬変（HCV，HBV），アルコール性肝硬変，胆汁うっ滞性肝硬変（PBC，PSC）などの慢性肝疾患が多いが，全例の約1/3が肝細胞癌を合併しているのが特徴的である．急性肝不全は全体の10%であるが，小児では約70%が胆道閉鎖症であり，先天性代謝異常と急性肝

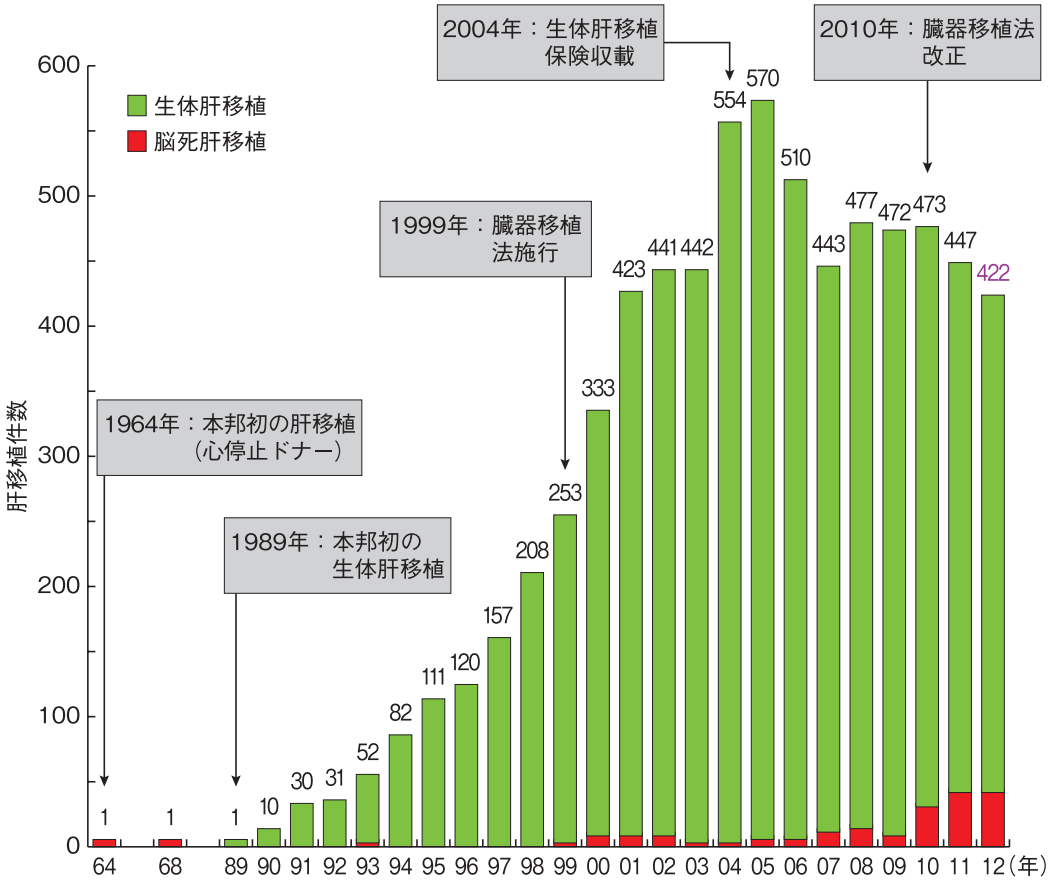


図 1．わが国の肝臓移植の歴史と症例数の推移

不全がそれぞれ 10% を占める．

2．肝移植の適応と禁忌

肝移植レシピエントの適応と禁忌については，1993 年の移植関連合同委員会で定めた基準があり，今でも基本となっているが，10 年以上経過して多少状況がかわりつつある．現在，多くの移植施設が採用している平均的な適応基準を表 2 に示す．慢性肝疾患の場合，肝移植以外の治療法では余命 1 年以内と推定される末期肝疾患患者が適応の原則となる．ただし，肝腫瘍合併例，先天性代謝異常や小児胆道疾患の一部など，例外があることも留意すべきである．先天性代謝異常では，家族性アミロイドポリニューロパチーのように，徐々に四肢麻痺や腎・心不全などの重症不整脈が進行して死にいたるものもある．また，先天性肝・胆道疾患では，患児の成長過程において重大な遅滞をきたすことが多い．このような症例は QOL が不可逆的に重度に障害される前に肝移植を行うべきであり，短期的な生命予後以外の事項も適応判定に考慮される．

肝移植では他の手術にも増して禁忌項目が明示されており，適応を決めるうえできわめて重要である（表 2）．高侵襲な肝移植に耐術しえない心肺機能障害，術後の免疫抑制で悪化しうる活動性感染症や悪性疾患の存在，不可逆的な重症脳障害（とくに急性肝不全），移植後の管理に問題となる薬物依存（アルコールを含む）や自己管理ができない低コンプライアンス状態などがあげられる．年齢の上限は定められていないが，生体肝移植中心のわが国では，65 歳を上限にしている施設が多い．紹介医はとかく“治療不能の肝不全”のみに気をとられがちなので，肝移植の禁忌項目の有無にも注意を払うべきである．

3．肝移植のタイミング

慢性肝疾患で肝不全が進行すると，腹水，黄疸，食道静脈瘤などの悪化により徐々に QOL が低下してくる．臨床症状としては，極端に全身状態が悪化する前に肝移植を考慮すべきであり，成人であれば肝不全症状により“日常生活に支障をきたす”または“入退院を繰り返す”状態になれば，肝移植を考慮すべきである．Child–Pugh スコアでいえば，grade A は時期尚早であるが，grade B の後半～grade C は肝移植を考慮すべき時期である（表 3）．

また，MELD スコアも末期肝疾患患者の重症度を測る尺度として頻用される．これはプロトロンビン時間（INR），血清クレアチニン値，血清総ビリルビン値から算出するもので，計算式が複雑なので，Mayo

表 1．本邦における初回生体肝移植レシピエントの原疾患：日本肝移植研究会による集計（65 施設，2011 年末まで）

	レシピエントの年齢		計
	18 歳未満	18 歳以上	
胆汁うっ滞性	1,700	923	2,623
胆道閉鎖症	1,560	163	1,723
原発性胆汁性肝硬変（PBC）	0	567	567
原発性硬化性胆管炎（PSC）	21	150	171
Alagille 症候群，Byler 病	105	5	110
その他	14	38	52
肝細胞性	42	1,119	1,161
HCV	1	508	509
HBV	0	244	244
アルコール性	0	147	147
自己免疫性肝炎（AIH）	3	70	73
NASH	2	38	40
その他	36	112	148
Vascular diseases	34	32	66
Budd-Chiari 症候群	7	28	35
先天性門脈欠損症	23	2	25
その他	4	2	6
腫瘍性	76	1,328	1,404
肝細胞癌	7	1,292	1,299
HCV	0	782	782
HBV	0	391	391
アルコール性	0	49	49
その他	7	70	77
肝芽腫	60	1	61
その他	9	35	44
急性肝不全	201	440	641
代謝性	211	184	395
Wilson 病	59	52	111
家族性アミロイドポリニューロパチー	0	73	73
OTC 欠損症	46	2	48
シトルリン血症	8	39	47
その他	98	18	116
その他	18	30	48
計	2,282	4,056	6,338

Clinic のホームページにある自動算出システムを利用されたい（図 2）[3]．米国では MELD スコアが高値であるほど重症とみなされ，脳死肝移植待機リストの高順位に登録される．逆にスコアが低すぎれば，時期尚早として登録されない．一般的には MELD スコアが 15〜18 点を上回ると，内科的な治療を継続するより肝移植を行ったほうが長期生存の可能性が上回るとの報告がある [4]．逆に，MELD スコアが高くなりすぎれば，全身状態の悪化により肝移植に耐術しえなくなる．私見を述べれば，MELD スコア 15〜25 点の間を肝移植を行う一つの目安としているが，患者のパーフォーマンスステイタス，食道静脈瘤や肝細胞癌などの併存疾患の状態など，Child–Pugh スコアや MELD スコアで表せない部分を十分に把握し，肝移植の適応とタイミングをはかる必要がある．

4. アルコール性肝硬変

アルコール性肝硬変では，肝移植後の再飲酒が問題となる．6 ヵ月間の断酒（six month rule）が肝移植の適応判定の根拠として頻用されるが，絶対的なものではなく，本人の断酒に対する決意や家族のサポート体制などを多角的に判断する必要がある．少なくとも，飲酒を継続した状態で肝不全に陥ったような症例は，肝移植の対象外とすべきである．

表 2. 肝移植レシピエントの適応基準

1. 余命と適応条件
・原則として従来の治療では余命 1 年以内と予測される末期肝疾患．ただし，先天性肝・胆道疾患には必ずしも適応されない
・内科的治療抵抗性の急性肝不全
2. 年齢
・60 歳以下が望ましいが，多くの移植施設が 65 歳を上限としている
3. 除外条件
・他の主要臓器の進行した不可逆障害（とくに重度の心肺機能障害，急性肝不全時の重度の脳障害）
・全身，他臓器の活動性感染症（サイトメガロウイルスを含む）
・完治していない悪性腫瘍（ミラノ基準以内の肝細胞癌を除く）
・アルコールを含む薬物依存
・HIV 抗体陽性（状況により判断）
4. 本人と家族の肝移植に対する十分な理解と協力が得られること
5. 適応判定の手続き
・生体肝移植では移植施設内の適応判定委員会が，脳死肝移植では院内に加えて中央の脳死肝移植適応評価委員会が適応を決定する

5. 肝細胞癌

肝細胞癌は全成人肝移植患者の 1/3 に合併しており，肝移植適応を決めるうえで注意すべき点の一つである．現状ではミラノ基準[5]がゴールドスタンダードであり，わが国の脳死肝移植適応基準や健康保険の適用基準にもなっている．医学的にはミラノ基準をある程度逸脱しても許容できる予後が期待でき，その上限をどこに定めるべきか，いくつかの新たな拡大基準が提唱されているので表 4 に示した[6~12]．ただし，ミラノ基準を上回れば保険適用外となり，脳死登録も認められないため，実質的に肝移植を行うのは困難である．また，どの適応基準においても，肝外転移や脈管侵襲は肝移植の絶対的禁忌になっている．

6. 劇症肝炎

劇症肝炎の予後は，内科的治療の発達により以前より改善したものの，治療抵抗性に急激に悪化するケースも多く，肝移植の適応判断には特別な体制が必要である．集中治療室における血液浄化を中心とした最大限の内科的治療を移植よりも優先し，救命を目指すのはいうまでもないが，内科的な治療の救命率は必ずしも高くない．したがって，肝移植の可能性についての本人や家族への説明，移植適応判定の諸検査などは，臨床的に劇症肝炎と判定された時点で“全力の内科的治療”と並行として開始すべきである．

肝性脳症Ⅱ度以上の出現は劇症肝炎の予後を予測するうえで重要なポイントである．厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班によって作成された劇症肝炎に対する「肝移植ガイドライン 2008」では，脳症Ⅱ度以上の出現時の検査データから予測死亡率を算出する方法を報告した[13]（表 5）．緊急性の高い急性肝不全は，脳死肝移植登録においても特別な扱いを受けており，待機リストの高順位に登録するため，他の原疾患より臓器提供を受けられる可能性は高い．

Ⅳ. 肝移植ドナー適応基準

肝臓専門医の日常診療として脳死肝移植ドナーの適応判定に加わる可能性は低いので，生体肝移植ドナーの適応基準について述べる．生体肝移植ドナーは健常人であることを原則とするが，肝癌などで肝切除を受ける患者よりもはるかに厳しい条件を課せられることに留意しなければならない．明文化された基準はないものの，薬物治療を有する糖尿病や高血圧，喘息の既往，肥満，脂肪肝など，通常の肝切除であれば許容しうる条件でも，ドナー手術の適応外とする施設が多い．また，年齢の上限についても定められた基準はないが，ほとんどの移植施設が 65 歳以下としている．ダイナミック CT による提供肝と残肝の容積測定はきわめて

表 3. Child-Pugh 分類による肝移植のタイミング

	1 点	2 点	3 点
ビリルビン（mg/dl）	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
アルブミン（g/dl）	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
腹　水	なし	少量，薬で調節可	中等量，薬無効
脳　症	なし	軽度，薬で調節可	ときどき昏睡
プロトロンビン活性（PT）［%］	70 超	40～70	40 未満
5～6 点	Grade A ← 時期尚早（保険適用外，脳死適応外）		
7～9 点	Grade B ← Grade B 後半から肝移植の可能性		
10～15 点	Grade C ← 真剣に肝移植を考慮		

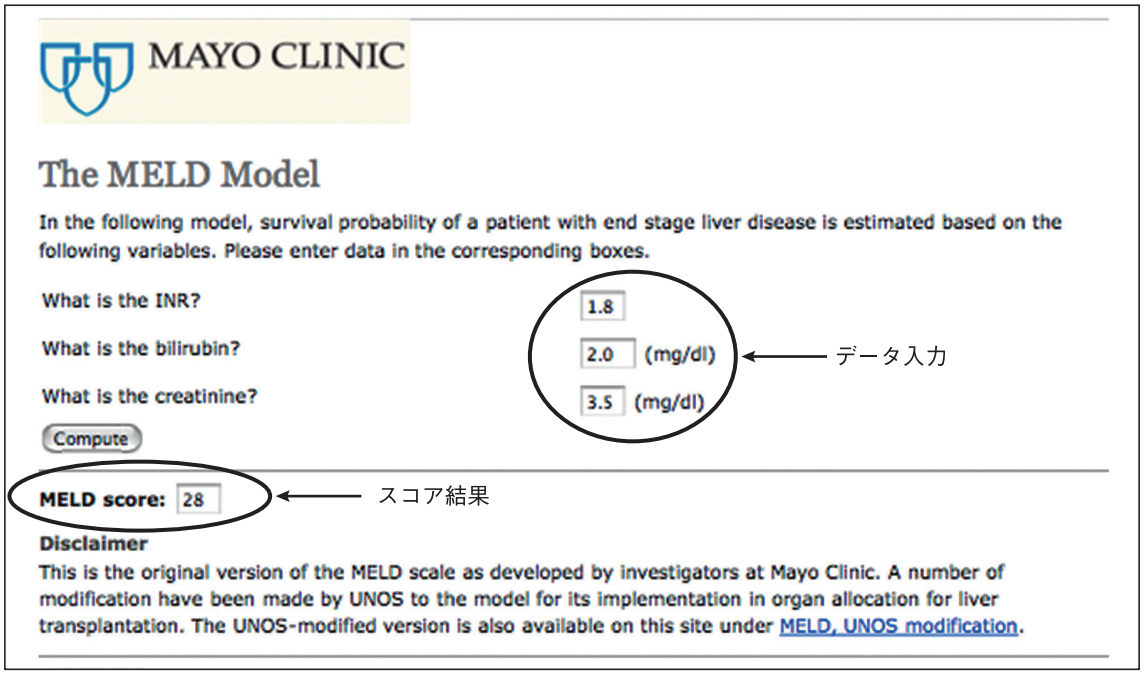


図 2. Mayo Clinic ホームページによる MELD スコア計算

表 4. 肝細胞癌の肝移植適応の拡大規準

Center	Proposed criteria				Recurence (%)	5-year surv. (%)
	Size	Number	Sum of TS	Marker		
Milan (Italy)						
Milan criteria [5]	TN ≤ 3 TN=1	TS ≤ 3 cm TS ≤ 5cm				73.3
Up-to seven [6]	[TN+TS] ≤ 7 cm					71.2
UCSF (USA) [7]	TN ≤ 3 TN=1	TS ≤ 4.5 cm TS ≤ 6.5 cm	Σ TS<8 cm			82
Bologna (Italy) [8]	TN<6 TN=2	TS ≤ 4 cm TS ≤ 5 cm	Σ TS<12 cm	AFP<400 ng/m/	18	72 (3-year)
Japanese studies						
Kyoto Univ. [9]	TN ≤ 10	TS ≤ 5 cm		PIVKA II ≤ 400	15	75
Kyusyu Univ. [10]		TS ≤ 5 cm		PIVKA II ≤ 300	16	78
Tokyo Univ. [11]	TN ≤ 5	TS ≤ 5 cm			8	75
49 centers [12]	Milan criteria		+	AFP ≤ 200 and PIVKA II ≤ 100	14	69

TN：tumor number, TS：maximum tumor size, Σ TS：sum of tumor diameter (cm)

表 5. 劇症肝炎の予測死亡率（脳症発症時のデータより評価）

スコア	0	1	2
発症-脳症Ⅱ度発現の期間（日）	0～5	6～10	11～
PT（%）	20.1～	5.1～20.0	0～5.0
TB（mg/dl）	～9.9	10～14.9	15～
D/T（ratio）	0.7～	0.5～0.69	0～0.49
血小板	10.1 万～	5.1～10.0 万	5.0 万以下
肝萎縮	なし	あり	

スコア	死亡率(%)
9 以上	90.0
8	96.3
7	91.3
6	85.5
5	74.7
4	56.3
3	24.0
2	20.0
1	8.0
0	0

表 6. 生体肝移植ドナーの条件

1. 健常人であり，提供肝と残肝の容積計測を含む慎重な検査の後に，肝臓病専門医を含む移植チームから医学的に耐術すると判断される
2. 生体肝提供（ドナー）手術とそれに付随する危険性を十分理解したうえでの臓器提供であり，そのことを手術チームとは別の複数の第三者（倫理委員会が指名する精神科医など）が確認している
3. 臓器提供に関して強要，自発的意思に基づかない提供，あるいは金品授受などの利益供与の疑いがない
4. ドナーは成人を原則とする（18〜19 歳に例外規定あり）
5. 親族に限定（6 親等以内の血族，配偶者と 3 親等以内の姻族）．それ以外の場合は毎回当該施設の倫理委員会の承認を得て，事前に日本移植学会倫理委員会に意見を求める
6. ドナーとレシピエントが親族関係であることを示す公的証明の写しを添付
7. 手術後の長期の経過観察に応じることが可能であり，かつそれを了承している

重要な検査であり，“グラフト肝重量/レシピエント体重比 0.7〜0.75% 以上”，“ドナー残肝容積/ドナー全肝容積比 30〜35% 以上” を条件としている施設が多い．

1. 生体肝移植ドナー

肝移植研究会からは「生体肝提供（ドナー）手術に関する指針」[14] が，また日本移植学会からは倫理指針の中に「生体ドナーの条件とインフォームドコンセント」[15] が，それぞれのホームページに掲載されているので参照されたい．一部内容が重複するので抜粋を表 6 にまとめた．

Ⅴ．拒絶反応と免疫抑制療法

1. 血液型適合肝移植に対する免疫抑制療法

通常の肝移植でもっとも多く認められるのは細胞性拒絶反応である．好発時期は術後 1 週間〜1 年以内（とくに最初の数ヵ月）であるので，この時期は免疫抑制を強化する．肝移植ではカルシニューリンインヒビターとステロイドの 2 剤が免疫抑制の中心であり，症例によって他の免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチルなど）が併用される．術後経過が順調であれば，ステロイドは移植後 6〜12 ヵ月で中止されるが，少なくともカルシニューリンインヒビターは少量ながらも一生継続投与するのが原則である．また，長期経過の中で，くすぶり型の拒絶反応や自己免疫性肝炎など原病再発を抑制する目的で，少量のステロイドやミコフェノール酸モフェチルの長期投与を行う場合もあり，一律的な管理は危険である．

カルシニューリンインヒビターでは，タクロリムスおよびシクロスポリンの経口剤が用いられるが，それぞれの投与量は，術後の時期に応じた目標トラフ値（次回投与直前の血中薬剤濃度）を達成すべく調節される（表 7）．副作用として，易感染性，腎機能障害，

表 7. 肝移植後の時期と血中の目標トラフレベル

移植後時期	タクロリムス (ng/ml)	シクロスポリン (ng/ml)
直後〜3 ヵ月	8〜15	200〜350
〜1 年	5〜10	150〜200
1 年以降	3〜7	80〜150

耐糖能異常，神経障害（痙攣や頭痛，手指振戦），高血圧などがあり，とくに血中濃度を高く設定する術後数ヵ月間は注意を要する．

2. 血液型不適合肝移植に対する免疫抑制療法

血液型が合わないドナーからレシピエントに肝移植を行うと，制御困難な致死的抗体関連拒絶反応が発生するため，1990 年代には 3 年生存率が 29% という状況であった [16]．しかしながら，筆者らが慶應義塾大学外科に在籍中に発案した門脈内注入療法（門注療法）は，成人の ABO 不適合生体肝移植の術後成績を改善する大きな手掛かりとなった [17]．これは，理論的に抗体関連拒絶反応を制御すると考えられるステロイド，プロスタグランジン E_1，ガベキセートメシレート（プロテアーゼインヒビター）などの薬剤を術後 1〜3 週間グラフト門脈に持続注入するというものである．この門注療法は多くの移植施設に広まり，成人血液型不適合肝移植の長期生存率を約 55% まで押し上げた．2005 年以降，さらに B リンパ球の CD20 抗体に対する抗体であるリツキシマブの導入により，2005 年以降の ABO 不適合生体肝移植の 3 年生存率は 61% と報告されている [16]．このようにわが国における ABO 不適合生体肝移植は，さまざまな努力と創意工夫により進歩し，血液型一致・適合症例の成績に匹敵するにいたっている．

Ⅵ. 肝移植後の原病再発[18]

1. 自己免疫性肝炎（AIH）

ウィルス性肝炎や肝細胞癌以外では，自己免疫性肝炎（AIH），原発性胆汁性肝硬変（PBC），原発性硬化性胆管炎（PSC）などの原病再発が知られている．肝移植後の AIH の再発率は 23%[19] にのぼる．症例によってはきわめて良好な長期経過の中で突然血清トランスアミナーゼが上昇して発症するものがあるので注意を要する．抗核抗体をはじめとした自己抗体や IgG が高値を示す．肝生検では晩期拒絶反応との鑑別が必ずしも容易ではないが，いずれにしてもステロイド投与が有効であり，再発後の予後は良好である．このような AIH の特質から，AIH に対する肝移植後はカルシニューリンインヒビターとともに少量のステロイドを長期継続投与する．

2. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）

肝移植後の PBC の再発は 9〜35% と報告されている[20]．AMA 抗体価や血清 IgM は多くの症例で移植後いったん低下した後に再上昇するが，この現象は必ずしも PBC の再発ではない．併せて肝生検で診断する必要があるが，慢性拒絶や“くすぶり型”細胞性拒絶反応との鑑別は必ずしも容易ではない．PBC の再発は，移植後 5〜10 年の長期経過を経て緩徐に発症・進行するので，肝不全に陥るケースは少ない．

3. 原発性硬化性胆管炎（PSC）

胆管造影において肝内胆管の数珠状・びまん性狭窄像を呈し，肝生検において硬化性胆管炎の組織像が認められれば PSC の再発と診断する．ただし，胆管吻合部狭窄や胆道感染による二次性胆管炎との鑑別は組織学的にも画像診断的にも困難である．脳死肝移植中心の欧米における移植後 PSC の再発率は 17% であるが，生体肝移植が中心のわが国の再発率は 54.8% と極端に高値である．京都大学グループは，PSC に対する生体肝移植後のグラフトの 10 年生着率は 34% と低く，とくに 1 親等以内のドナー，MELD スコア 24 点以上などを PSC 再発のリスクファクターになると報告している[21]．これらは PSC に対する肝移植の適応時期とドナー選択を行ううえで留意すべき事項である．

Ⅶ. 肝移植後の抗ウイルス療法

1. B 型肝炎

抗ウイルス療法を行わない場合の B 型肝炎の再発は 3 年以内に 67% にのぼり，レシピエント 3 年生存率は 43% まで有意に低下する．したがって，肝移植周術期から術後長期の B 型肝炎再発に対する予防策は必須である．B 型肝硬変では抗ウイルス剤と高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤（HBIG）を併用投与することで，移植後 B 型肝炎の再感染を防ぐことができる．一方，ドナー候補が HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性の場合，一過性感染後の治癒を意味するが，ほとんどが肝炎の既往の自覚がない不顕性感染である．このようなドナーから採取した肝グラフトには B 型肝炎ウィルスが潜伏しており，移植後のレシピエントに *de novo* B 型肝炎を発症する[22]．したがって，レシピエントに対して術後長期に HBIG の継続的な投与を行い，肝炎の発症を予防する必要がある．しかし最近では，このような予防策を講じた症例でも，長い経過の中で HBs 抗体エスケープ変異株が出現して HBV 活性化が起こることが問題となっており，その場合は，エンテカビルの早期投与が有効とされている[23]．

2. C 型肝炎

レシピエントが C 型肝硬変の場合，移植後 70〜90% が肝炎を再発し，その進行は非移植患者より速く，一部は 5 年以内に再び肝硬変にいたるため，移植後の生存率を低下させる原因となっている[24]．インターフェロンとリバビリンによる抗ウイルス療法は，移植後 C 型肝炎が再発す前に予防的に投与する方法と，肝炎再発後に投与する方法がある．予防的投与では移植後早期に抗ウイルス剤を開始するため，その副作用によって薬剤の減量や中止を余儀なくされるケースが多い．また肝炎再発後の治療でも，免疫抑制下のため治療効果は非移植患者と比べて低く，SVR 率は 12〜34%[25] にとどまっている．まだ臨床研究の段階ではあるが，最近ペグインターフェロン＋リバビリンに加え，テラプレビルやボセプレビルなどのプロテアーゼインヒビターを併用した抗ウイルス療法が肝移植後の HCV 再発に使用され始めている．SVR 率が上昇する一方で，副作用の増強や，プロテアーゼインヒビターが薬剤相互作用によってカルシニューリンインヒビターの血中濃度を上げてしまうなどの治療上の欠点も指摘されている[26]．

Ⅷ. 移植後の生存率

肝移植研究会の集計によれば，本邦の脳死肝移植と生体肝移植の成績は同等である（図 3）．また，小児レシピエント（とくに 2 歳以下）の長期成績は成人の

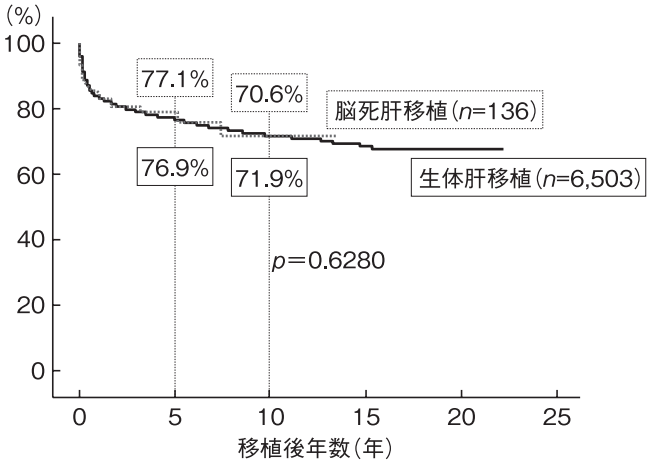


図 3. わが国の脳死肝移植と生体肝移植の成績

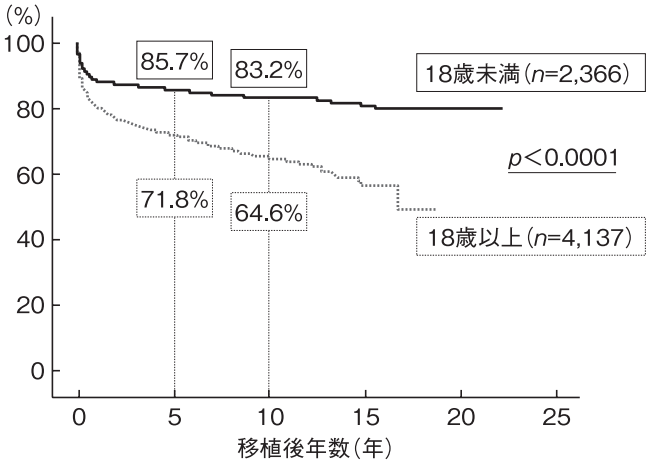


図 4. 小児レシピエントと成人レシピエントの長期成績

それより良好であり，5 年生存率がそれぞれ 83.2%，71.8% となっている[1]（図 4）．肝移植の歴史が長くなるにつれ，腎障害，糖尿病，移植後新規悪性疾患などが長期生存に影響する因子として注目されている．

Ⅸ. おわりに

肝移植手術を自分の手で行わなくとも，基本的な知識をもっていればタイミングを逸することなく肝不全患者を移植医に依頼することができる．また，移植後安定期に入った患者は，原病再発，腎障害，糖尿病などの問題がフォローアップの中心になり，移植外科医よりむしろ肝臓内科医が診療にあたるほうが適しているともいえる．肝移植が日常診療となった今，末期肝疾患患者に対する肝移植の適応決定や，肝移植後のフォローアップに肝臓専門医が介入する機会はますます増えている．本稿がそのようなときの参考になれば幸いである．

文　献

1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告，47 巻，p416–428，2012.
2) 清澤研道，市田隆文（編）：肝移植ガイドブック，アークメディア，東京，2007.
3) Mayo Clinic ホームページ〈http://mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-model-unos-modification〉
4) Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM et al：The survival benefit of liver transplantation . Am J Transplant **5**：307–313，2005.
5) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al：Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med **334**：693–699，1996.
6) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al：Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria；a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol **10**：35–43，2009.
7) Yao FY, Terrault NA, Freise C et al：Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation；a comparative study using a matched, untreated cohort. Hepatology **34**：411–416，2001.
8) Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F et al：Liver transplantation for hepatocellular carcinoma；results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. Am J Transplant **8**：2547–2557，2008.
9) Takada Y, Ito T, Ueda M et al：Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria；a proposal of expanded criteria. Dig Dis **25**：299–302，2007.
10) Shirabe K, Taketomi A, Morita K et al：Comparative evaluation of expanded criteria for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria undergoing living-related donor liver transplantation. Clin Transplant **25**：E491–E498，2011.
11) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M：Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma；Tokyo University series. Dig Dis**25**：310–312，2007.
12) Todo S, Furukawa H, Tada M；Japanese Liver Transplantation Study Group：Extending indication；role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl **13**（Suppl 2）：S48–S54，2007.
13) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（編）：劇症肝炎の診療ガイド，文光堂，東京，2011.
14) 肝移植研究会生体肝提供（ドナー）手術に関する指針〈http://jlts.umin.ac.jp/donor.html〉

15）日本移植学会倫理指針〈http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20120920.pdf〉
16）Egawa H, Teramukai S, Haga H et al：Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology **47**：143–152, 2008.
17）Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G et al：Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. Transplantation **73**：1959–1961, 2002.
18）日本消化器病学会（編）：肝硬変診療ガイドライン，南江堂，東京，2010.
19）Gautam M, Cheruvattath R, Balan V：Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation；a systematic review. Liver Transpl **12**：1813–1824, 2006.
20）Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD et al：Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Am J Transplant **10**：720–726, 2010.
21）Egawa H, Ueda Y, Ichida T et al：Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation in Japanese registry. Am J Transplant **11**：518–527, 2011.
22）Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M et al：Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology **31**：488–495, 2000 .
23）Ueda Y, Marusawa H, Egawa H et al：De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. Antivir Ther **16**：479–487, 2011.
24）Gane E：The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. Liver Transpl **9**：S28–S34, 2003.
25）Said A, Lucey MR：Liver transplantation；an update. Curr Opin Gastroenterol **22**：272–278, 2006.
26）Coilly A, Roche B, Dumortier J et al：Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation；a multicenter experience. J Hepatol **60**：78–86, 2014.

Present state of liver transplantation in Japan

Minoru Tanabe[1)], Atsushi Kudo[1)], Takanori Ochiai[1)], Daisuke Ban[1)], Arihiro Aihara[1)], Satoshi Matsumura[1)], Yusuke Mitsunori[1)], Shinji Tanaka[2)]

Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery,
Tokyo Medical and Dental University[1)]
Department of Molecular Oncology,
Tokyo Medical and Dental University[2)]

Summary
More than 20 years have passed, since the first living-donor liver transplantation was performed in Japan in 1989. The liver transplantation has become a part of general medical practice and is recognized as an effective treatment modality for end-stage liver disease. However, the number of the liver transplantation currently performed in Japan is not sufficient to cover the patients with end-stage liver disease. This review article describes the current status of liver transplantation, including new attempts, such as liver transplantation for patients with hepatoma and viral cirrhosis as well as ABO–incompatible transplantation.

Key words：liver transplantation, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, immunosuppressive therapy

お茶の水醫學雑誌　63:331–338（2015）

アドレノメデュリン–RAMP2 系の病態生理学的意義

新藤優佳，桜井敬之，神吉昭子，河手久香，小山晃英，吉沢隆浩，新藤隆行
信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻 循環病態学講座

要旨：アドレノメデュリン（AM）は，血管拡張作用をはじめ，多彩な作用を有する生理活性ペプチドであり，臨床応用も期待されている．われわれは，血中半減期が短い AM にかわる治療標的として，AM 受容体活性調節タンパク RAMP に注目した．

AM ノックアウトマウス（AM−/−）が血管の発達異常により，胎生致死となる直前の血管においては，RAMP の中でもとくに RAMP2 の高発現を認める．実際に RAMP2 ノックアウトマウス（RAMP2−/−）は，AM−/− の表現型を再現し，胎生致死となった．

続いて血管特異的 RAMP2 ノックアウトマウス（E–RAMP2−/−）を作製したところ，ほとんどは出生直前に致死であったが，一部で成体が得られた．成体の E–RAMP2−/− では，血管壁の形態異常に加え加齢とともに主要臓器の血管炎と線維化の発症を認めた．一方，心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス（C–RAMP2−/−）では，心不全の自然発症が認められた．

以上から，AM–RAMP2 系は心血管系の恒常性維持に重要な働きをしていることが明らかとなった．AM–RAMP2 系は，循環器疾患に対する新たな治療標的として期待される．

Key words：アドレノメデュリン，RAMP2，ノックアウトマウス，血管，心臓

Ⅰ．はじめに

アドレノメデュリン（adrenomedullin：AM）は，心血管系をはじめ全身の組織で広く産生され，血管拡張作用を有するペプチド因子として同定された[1]．AM は当初，主として循環調節因子としてとらえられていたが，その後の研究から，血管拡張作用や降圧作用以外にも，抗酸化作用，抗炎症作用，抗アポトーシス作用，ホルモン分泌調節など多彩な生理活性をもつ生理活性物質であることが明らかとなってきた．AM の主な生理作用を表 1 に示す．

血中 AM 濃度は，高血圧，心不全，腎不全などの病態において，その重症度に応じて上昇することが報告されており，おのおのの病態への関与が示唆されている．現在，AM の研究は多領域に広がり，治療応用に向けて注目度の高い生理活性物質でもある．

われわれはこれまで，AM およびその関連因子の遺伝子改変マウスの解析から，その病態生理学的意義を検討してきた．AM ヘテロノックアウトマウスでは，血圧上昇を認めるとともに，心血管系に傷害を加えたときの心肥大，線維化，腎障害，動脈硬化などが亢進するのに対し，血管特異的 AM 過剰発現マウス

表 1．AM の主な生理作用

	生理作用
全　身	降圧作用
血　管	血管平滑筋弛緩，平滑筋遊走抑制，内皮細胞アポトーシス抑制，エンドセリン 1 産生抑制，血管新生作用，抗動脈硬化作用
心　臓	変力・変時作用，冠血流量増加，心肥大抑制
肺	気管支拡張，肺胞マクロファージでの IL8 産生抑制，肺血管抵抗低下
副　腎	アルドステロン分泌抑制
腎　臓	腎血流増加，水・Na 利尿，メサンギウム細胞増殖抑制
胃	胃酸分泌抑制
膵	インスリン分泌調節
下垂体	ACTH の分泌抑制
中枢神経	飲水・摂食・塩分摂取の抑制，脳血流増加
その他	インスリン感受性調節，抗酸化作用

連絡先：新藤　優佳　yshindo@shinshu-u.ac.jp

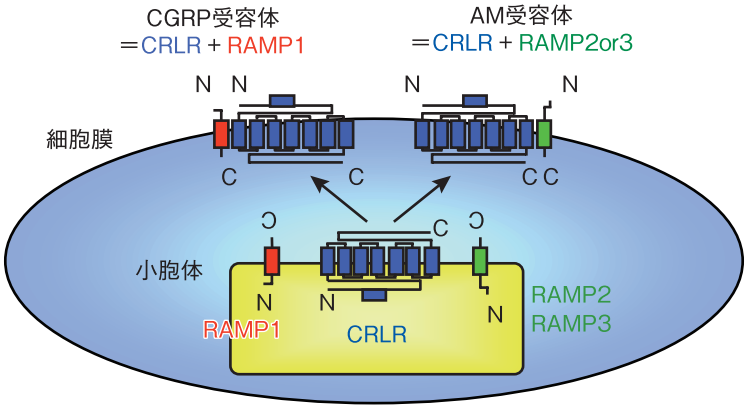


図 1．AM および CGRP の受容体システム
7 回膜貫通型の G タンパク共役型受容体 CRLR に，受容体活性調節タンパク RAMP が結合することにより，リガンドである AM，CGRP に対する親和性が制御されていると考えられている．すなわち，CRLR に RAMP1 が結合すると CGRP に対する親和性が高くなり，RAMP2 あるいは RAMP3 が結合すると AM に対する親和性が高くなる．

では逆に血圧低下を認め，臓器傷害や動脈硬化に抵抗性を示すことから，AM が血圧調節作用に加えて，臓器保護作用，抗動脈硬化作用などを有することを報告してきた[2~6]．一方，AM ホモノックアウトマウス（AM −/−）は，胎生中期に血管構造の破綻を生じ，びまん性出血や浮腫で致死となる．このことから，AM が血管の発生や，血管構築維持にも必須の因子であることが明らかとなった[7]．さらに，成体においても，AM の血管再生作用と虚血性疾患治療への有用性を報告してきた[8]．

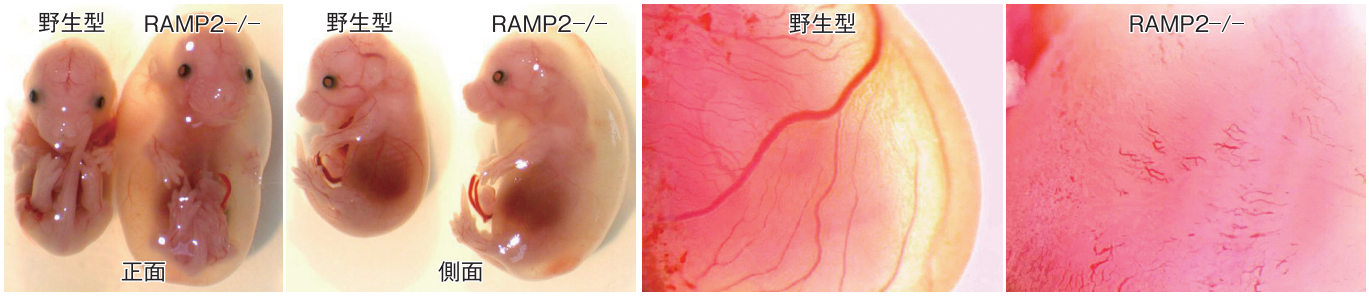
こうした AM の機能の多様性を生み出しているメカニズムを解明するため，われわれは AM の受容体システムに着目した．AM は，カルシトニン，CGRP，インターメディン，アミリンなどとともに，スーパーファミリーを形成する．これらの一連の因子は，7 回膜貫通型 G タンパク共役型受容体 CRLR（calcitonin receptor-like receptor）を共通の受容体として共用している．CRLR には，受容体活性調節タンパク RAMP（receptor activity-modifying protein）サブアイソフォームのうち，いずれか一つが 1 対 1 で結合し，受容体機能を制御していると考えられている[9]．これまでに，CRLR に RAMP1 が結合すると，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）に親和性の強い受容体として，CRLR に RAMP2 あるいは RAMP3 が結合すると，AM に親和性の強い受容体として機能することが示されている（図 1）．

本稿では，最近の遺伝子改変マウスの解析から明らかとなった，AM とその受容体調節タンパク RAMP の新たな病態生理学的意義について概説する．

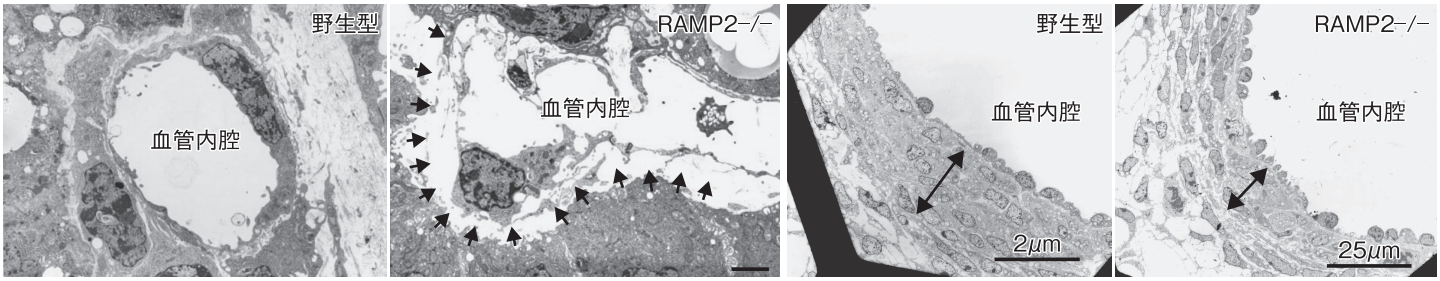
Ⅱ．RAMP2 ノックアウトマウス

RAMP は，約 160 個のアミノ酸残基からなる 1 回膜貫通型のタンパクであり，RAMP1，2，3 のサブアイソフォームが存在する．われわれは，AM −/− が血管の発達異常により胎生致死となる直前の血管において，RAMP サブアイソフォームの中でも，とくに RAMP2 の発現が亢進していることに着目し，血管における AM の機能発現には，RAMP2 が鍵分子となっている可能性を考えた．これを検証するため，RAMP2 ノックアウトマウスを作成した[10]．

RAMP2 ホモノックアウトマウス（RAMP2 −/−）は，AM −/− 同様，胎生中期に致死であり，AM −/− と同様の血管の発達不全とともに，著明な浮腫や出血，心嚢水貯留などが認められた（図 2a）．RAMP2 −/− では，卵膜上を走る卵黄動脈の発達が障害されており（図 2b），電子顕微鏡（電顕）による観察では，卵黄動脈の血管内皮細胞の基底膜からの剝離が認められた（図 2c）．また大動脈では，血管壁の菲薄化と層状構造の破綻が観察された（図 2d）．以上の所見から，RAMP2 −/− 胎仔は脆弱な血管構造のため，循環開始とともに浮腫や出血を生じることが示唆された．さらに，RAMP2 −/− においては代償性の AM の発現亢進を認めたが，CRLR や，そのほかの RAMP 発現量に変化を認めないことから，RAMP サブアイソフォーム間に機能的な相補性がないことが明らかとなった．さらに real-time PCR 法により遺伝子発現の変化を検討したところ，RAMP2 −/− では，胎児の血管における 4 型コラーゲンなどの基底膜構成因子，VE−カドヘリンやクローディン 5 など，血管内皮細胞のアドヘレンスジャンクション，タイトジャンクションを構成す



a. マウス胎仔外観　　b. 卵黄動脈の所見



c. 卵黄動脈の電顕像（矢印は内皮細胞の剝離所見を示す）　　d. 大動脈壁の電顕像（矢印は血管壁の厚さを示す）

図 2. RAMP2 ノックアウトマウス（RAMP2−/−）胎仔の外観と血管の構造

RAMP2−/−胎仔は全身性の著明な浮腫を認め，胎生中期に致死となる．卵膜上を走る卵黄動脈の発達不全を認める．電顕による観察では，卵黄動脈では内皮細胞の剝離所見，大動脈では血管壁の菲薄化を認める．

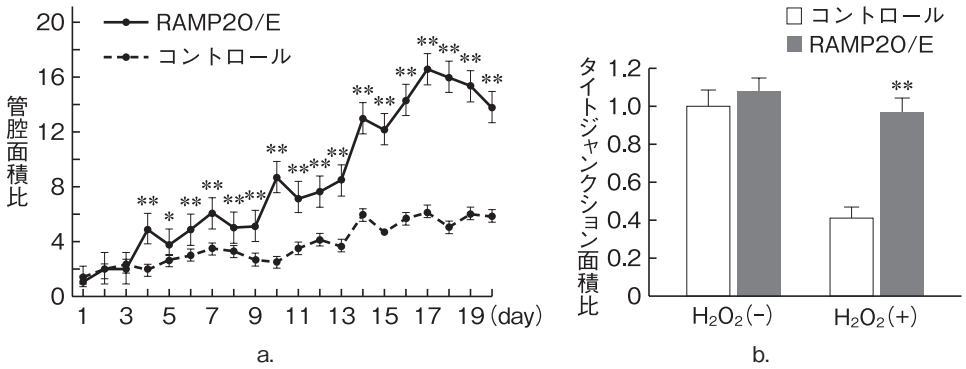


図 3. RAMP2 過剰発現による管腔形成能とタイトジャンクション構造維持能の変化の検討

a：RAMP2 過剰発現内皮細胞（RAMP2O/E）とコントロール内皮細胞が，マトリジェル内で形成する管腔面積を評価することで，両者の血管新生能を評価した．RAMP2O/E では管腔形成能が亢進している．

b：過酸化水素（H_2O_2）処理（0.5 mM，2hr）したときのタイトジャンクション面積を検討した．RAMP2O/E では，H_2O_2 処理後もタイトジャンクション構造が維持されている．

る因子の遺伝子発現の低下が認められた．

次に，AM–RAMP2 系を賦活化した場合，実際に血管新生の亢進や，血管構造安定化が得られるのかどうか検討するため，われわれは，ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）と肺癌細胞のハイブリット化により細胞株化した EAhy926 細胞に，RAMP2 を安定過剰発現させた細胞を樹立し，細胞機能の変化を検証した．RAMP2 過剰発現細胞ではアポトーシスが抑制されており，マトリジェル培養での管腔形成は著明に亢進していた（図 3a）．また，管腔形成は PI3K 阻害剤と PKA 阻害剤により抑制された．RAMP2 過剰発現細胞では，コントロール細胞に比較して，基底膜構成因子，細胞接着因子の遺伝子発現亢進が認められた．RAMP2 過剰発現内皮細胞を半透膜フィルター上で単層培養し，蛍光標識デキストランの透過を蛍光プレートリーダーで計測することで血管内皮細胞の透過性を評価した結果，RAMP2 過剰発現内皮細胞では透過性が抑制されていることが確認された．さらに過酸化水素処理（0.5 mM，2hr）後，RAMP2 過剰発現内皮細胞では，コントロール細胞と比較して，タイトジャンクション構造がより多く保たれているのが確認された（図 3b）．

以上から，血管内皮細胞の AM–RAMP2 系を選択的に賦活化させることにより，管腔形成の亢進に加え

て，血管構造の安定化が得られることが証明された．

Ⅲ．血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス

次にわれわれは，血管における AM–RAMP2 系の意義を直接明らかとするために，RAMP2flox マウスと VE–カドヘリン–Cre マウスとの交配により，血管内皮細胞特異的な RAMP2 ノックアウトマウス（endothelial cell-specific（E）–RAMP2 –/– ）を作成した[11]．E–RAMP2 –/– は全身型の RAMP2 –/– と比較して，胎生後期まで発生段階がすすむものの，周産期に全身性の著明な浮腫が認められ，ほとんどの個体は周産期に死亡した．

Cre–loxP システムによるコンディショナルターゲティングでは，遺伝子欠損の浸透率は 100% ではない．E–RAMP2 –/– のうち，血管の RAMP2 発現が 2 割程度残存する一部の個体は周産期を生き延び，成体が得られた．成体の E–RAMP2 –/– は，野生型マウスと比較して血圧が低下しており，大動脈の病理所見では，収縮性が失われたように血管が拡張していた．電顕による観察では，内皮細胞の基底膜からの剝離とともに，平滑筋層の断裂化が観察された．これらの結果から，周産期を生き延びた E–RAMP2 –/– 成体では，血管内皮細胞の障害のみならず，平滑筋細胞にも障害が波及し，血管の機能障害を生じていることが示唆された．

E–RAMP2 –/– の血管では，炎症性接着因子である ICAM–1，VCAM–1 の発現が若年期から亢進していた．さらに加齢とともに，肺，腎臓，肝臓といった主要な臓器の血管周囲にマクロファージを中心とした著明な炎症細胞浸潤が自然発症した．炎症細胞浸潤のメカニズムを検討するために，野生型と RAMP2 +/– マウスから内皮細胞を初代培養し，マクロファージとの接着実験を行ったところ，RAMP2 +/– 由来の内皮細胞は，野生型と比較してマクロファージの接着性が亢進していた．また内皮細胞の遺伝子発現を検討したところ，RAMP2 +/– の内皮細胞では，VCAM–1 の発現亢進や eNOS の発現低下が認められた．

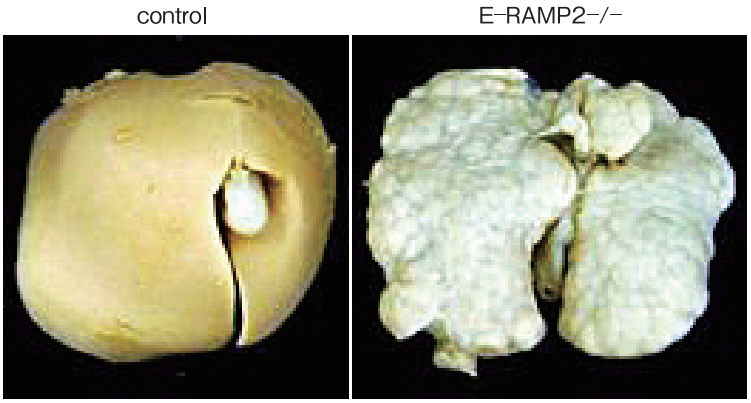
E–RAMP2 –/– では，加齢とともに血管を中心とした臓器内の線維化や酸化ストレスレベルの亢進も認められた．とくに，肝臓においては，肝細胞自体は比較的正常に保たれているものの，脈管系を中心とした線維化が著明であり，外観上，肝硬変様の所見がみられた（図 4a）．腎臓においても，嚢胞の形成，水腎症などの自然発症が認められた（図 4b）．腎糸球体においては，病変は糸球体内皮細胞にとどまらず，上皮細胞側にも足突起の融合などの変化が認められた．

血管の発生においては，胎生中期～後期にかけて，本格的な循環開始を前に血管の構造が成熟し，構造安定化する必要がある．AM–RAMP2 系はこのステージの血管構造安定化に重要であるが，E–RAMP2 –/– では，このプロセスの障害により血管構造が脆弱化しており，ほとんどの個体は循環系が破綻し，致死になるものと考えられた．一方で，遺伝子欠損率の低い個体では，この critical period を乗り越え成体まで成長するが，加齢とともに血管内皮細胞の機能異常が顕在化し，血管周囲への炎症細胞浸潤，組織酸化ストレスレベルの亢進，線維化が進展し，そのほかの細胞の障害も加わり，ついには臓器不全にいたるものと推測された．

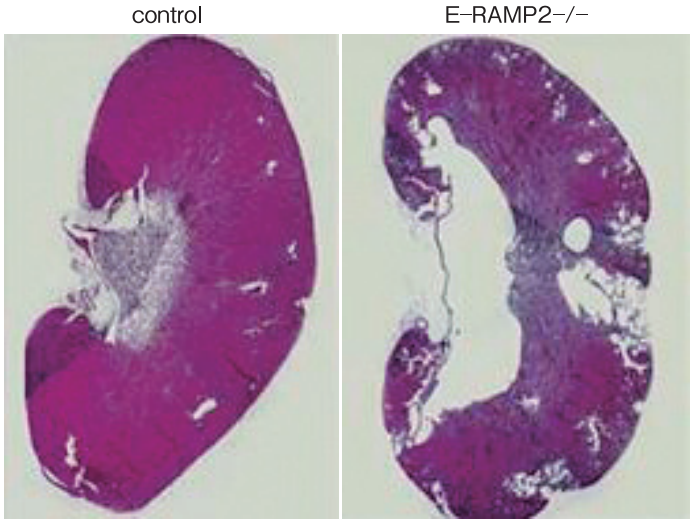
Ⅳ．誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス

E–RAMP2 –/– は得られる成体が少なく，成体での解析に限界があったため，次に RAMP2flox マウスと VE カドヘリン–MerCreMer マウスを交配することで，マウスが成体になった後に，薬剤（タモキシフェン）誘導性により血管内皮細胞の RAMP2 を欠損させることができる drug-inducible E–RAMP2 –/– （DI–E–RAMP2 –/– ）を作成した[11]．このマウスでは，RAMP2 の欠損誘導とともに，血管透過性の亢進による著しい全身性の浮腫と体重増加が認められた（図 5a）．さらに，RAMP2 欠損誘導早期から，内皮細胞の形態異常や内皮細胞の炎症性接着因子の発現亢進などが認められた．DI–E–RAMP2 –/– から血管内皮細胞を初代培養したところ，細胞骨格を担うアクチンが重合不全を起こしており，cortical actin ring の形成不全が起きていることが確認された（図 5b）．そこでアクチン重合を制御する低分子量 G タンパク Rho ファミリーの活性を検討したところ，DI–E–RAMP2 –/– の血管内皮細胞では，Rac1 の活性が低下しており，RhoA の活性が亢進していることが確認された．こうした結果から，AM–RAMP2 系が，血管内皮細胞の RhoA および Rac1 の活性化レベルの調節にもかかわり，内皮細胞の形態維持に重要な働きをもつことが明らかとなった．

次に，RAMP2 の欠損誘導による血管の viability の変化を評価するため，DI–E–RAMP2 –/– において下肢虚血モデルを作成したところ，対照群と比較して血管新生能は顕著に低下しており，血流の回復遅延，毛細血管の発達不全，間質の浮腫の増悪などが認められた．そこで，VE–カドヘリンプロモータ下に，RAMP2 遺伝子を過剰発現させる遺伝子導入ベクターを用いて血管内皮細胞特異的に RAMP2 遺伝子を導入し，治療効果の検討を行った．その結果，RAMP2



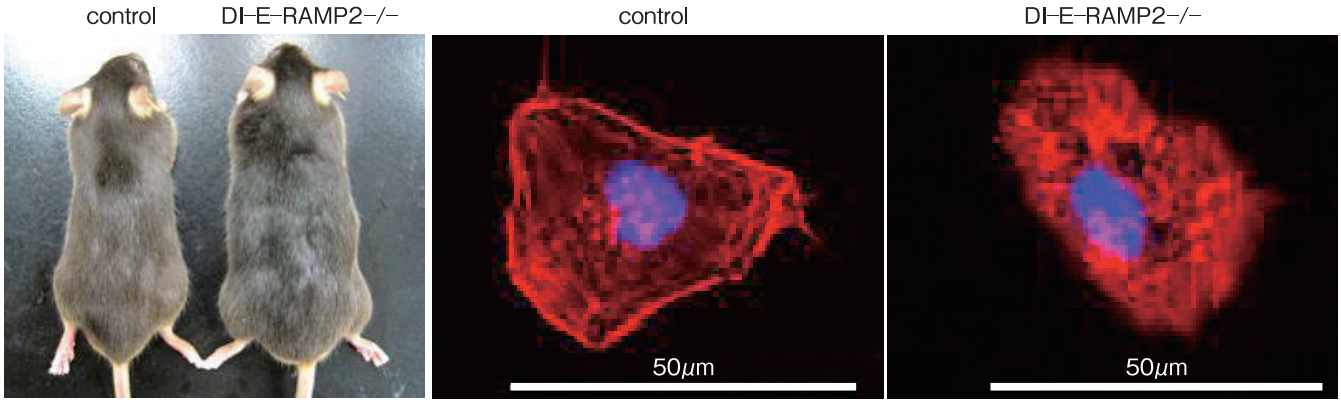
a. 肝臓の外観



b. 腎臓の切片

図 4. 血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス（E–RAMP2−/−）成体で認められる臓器障害の所見

成体の E–RAMP2−/− では，加齢に伴い肝硬変様の所見や嚢胞腎などの自然発症を認める．



a. マウス外観　　b. 血管内皮細胞のアクチン染色所見

図 5. 誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス（DI–E–RAMP2−/−）成体で認められる全身性浮腫と，血管内皮細胞の細胞骨格の異常

DI–E–RAMP2−/− では，全身性浮腫が認められ，血管内皮細胞ではアクチンの重合不全を認める．

遺伝子導入により，虚血時の血管新生が回復し，間質の浮腫が軽減された．

以上の結果から，血管の AM–RAMP2 系は，血管の発生だけでなく，成体の血管恒常性維持にも必須であること，血管の RAMP2 を過剰発現させることで虚血時の血管再生が促進されることが示された．

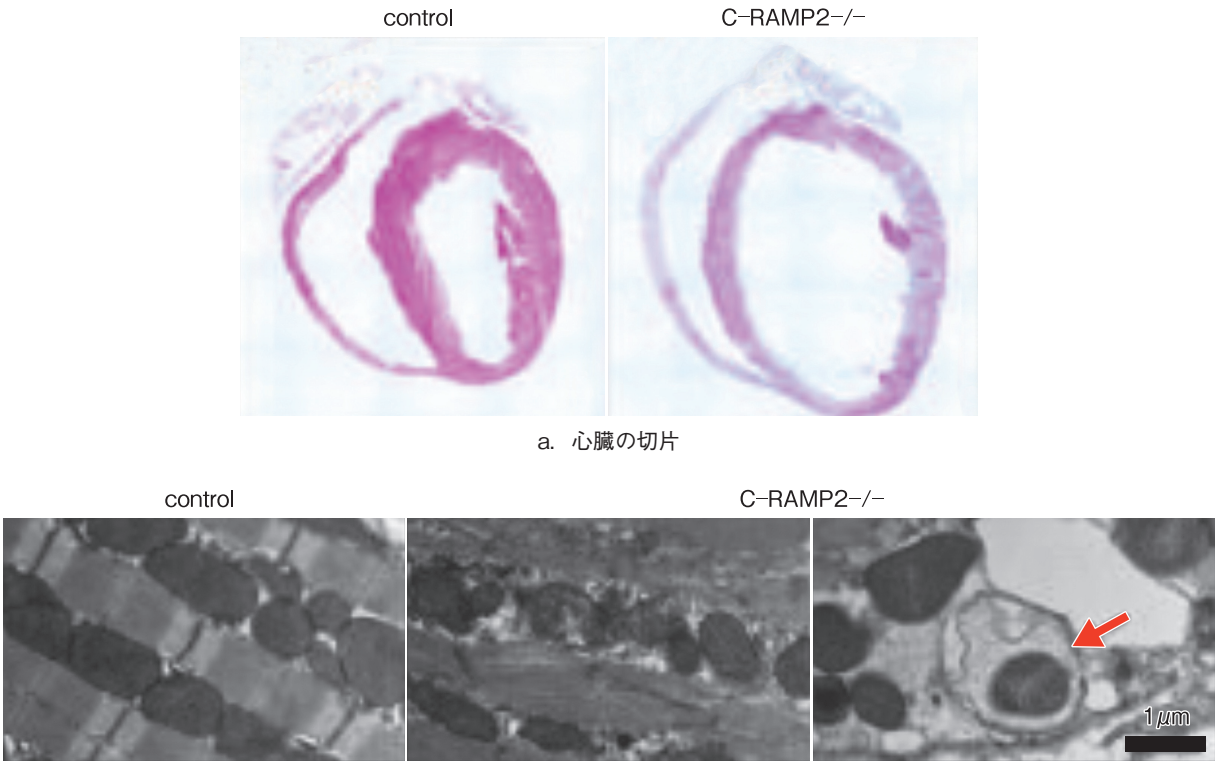


図 6. 心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス（C–RAMP2−/−）における心拡大所見と心筋ミトコンドリアの形態異常

矢印はミトコンドリアのオートファジーの所見を示す．C–RAMP2−/− では心拡大を認め，電顕ではミトコンドリアの形態異常を認める．

Ⅴ．誘導型心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス

RAMP2 は血管だけでなく，心臓でも強い発現を認めるが，その意義の詳細は不明であった．そこで次に RAMP2flox マウスと αMHC–MerCreMer マウスを交配することで誘導型心筋細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス（cardiac myocyte-specific［C］–RAMP2 −/−）を作成し，検討を行った[12]．

遺伝子欠損誘導後，C–RAMP2 −/− では心機能低下や心室の拡大を認め，拡張型心筋症様所見の自然発症を認めた（図 6a）．また C–RAMP2 −/− の心臓では酸化ストレスの亢進を認めた．そこで，C–RAMP2 −/− に対して抗酸化剤である TEMPOL の投与を行ったところ，酸化ストレスは軽減し，心臓リモデリングは抑制されるものの，心不全改善にはいたらなかった．このことから，酸化ストレスのほかにも心不全発症に重要な因子の関与が示唆された．そこで，心不全発症の原因を探索するために，C–RAMP2 −/− の心臓のメタボローム解析を行い，代謝物の包括的解析を行った．その結果，C–RAMP2 −/− の心臓では，ミトコンドリア内膜特異的脂質であり，ミトコンドリア機能に重要であるカルジオリピンの含有量低下が特異的に認められた．さらに，電顕でもミトコンドリアの構造異常が認められた（図 6b）．遺伝子発現を定量的 PCR 法で検討したところ，ミトコンドリア制御因子である PGC–1 をはじめ，さまざまなミトコンドリア関連因子の遺伝子発現低下が認められた．さらに心不全発症までの遺伝子発現を経時的に解析したところ，PGC–1 の遺伝子発現の変動が，そのほかの遺伝子の変動に先行して認められることから，ミトコンドリア機能障害が心不全のプライマリーな原因であると考えられた．初代培養心筋細胞における検討では，C–RAMP2 −/− でミトコンドリア膜電位低下や，ミトコンドリア由来活性酸素種産生亢進が確認された．

以上の結果から，心臓の AM–RAMP2 系は酸化ストレス抑制だけでなく，ミトコンドリア機能の制御を介して，心臓におけるエネルギー代謝の恒常性維持に重要な役割をはたすことが示された．

Ⅵ．おわりに

AM–RAMP 系のような生体内ホメオスターシス維持にかかわるシステムを個体レベルで解明するうえで，遺伝子改変マウスは大変有用なツールとなる．われわれの検討から，AM の発生における血管新生作用が，

RAMP2によって規定されていること，成体においても，AMによる血管新生，血管保護，臓器保護作用がRAMP2によって制御されていることが明らかとなった．さらに心筋におけるAM–RAMP2系は，酸化ストレスを抑制して臓器保護的に働くことに加え，ミトコンドリア機能制御を介して，心臓のエネルギー代謝制御に働いていることも明らかとなった．一方，RAMP1，RAMP3ノックアウトマウスでは発生の異常は認めず，おのおの成体が得られる．各ノックアウトマウスの比較・検討から，RAMPサブアイソフォームの間に明らかな機能の差異が存在することも次第に明らかとなってきた．RAMP間の機能分化が，AMの生理機能の多様性を制御している可能性がある．

AMは，その臨床応用が期待される一方，血中半減期が短いため，それ自体を慢性疾患の治療薬として応用するには制約もある．RAMPを標的とすることで，AMの生理作用を制御できることが示されたことから，今後，RAMPの病態生理学的意義とそのメカニズムの解明をすすめることで，慢性疾患への新たな治療法への展開が期待される．

文　献

1) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M et al：Adrenomedullin；a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun **192**：553–560, 1993.
2) Shindo T, Kurihara H, Maemura K et al：Hypotension and resistance to lipopolysaccharide-induced shock in transgenic mice overexpressing adrenomedullin in their vasculature. Circulation **101**：2309–2316, 2000.
3) Imai Y, Shindo T, Maemura K et al：Resistance to neointimal hyperplasia and fatty streak formation in mice with adrenomedullin overexpression. Arterioscler Thromb Vasc Biol **22**：1310–1315, 2002.
4) Niu P, Shindo T, Iwata H et al：Accelerated cardiac hypertrophy and renal damage induced by angiotensin ii in adrenomedullin knockout mice. Hypertens Res **26**：731–736, 2003.
5) Niu P, Shindo T, Iwata H et al：Protective effects of endogenous adrenomedullin on cardiac hypertrophy, fibrosis, and renal damage. Circulation **109**：1789–1794, 2004.
6) Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T et al：Role of endogenous adrenomedullin in the regulation of vascular tone and ischemic renal injury；studies on transgenic/knockout mice of adrenomedullin gene. Circ Res **90**：657–663, 2002.
7) Shindo T, Kurihara Y, Nishimatsu H et al：Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene. Circulation **104**：1964–1971, 2001.
8) Iimuro S, Shindo T, Moriyama N et al：Angiogenic effects of adrenomedullin in ischemia and tumor growth. Circ Res **95**：415–423, 2004.
9) McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ et al：Ramps regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. Nature **393**：333–339, 1998.
10) Ichikawa-Shindo Y, Sakurai T, Kamiyoshi A et al：The gpcr modulator protein ramp2 is essential for angiogenesis and vascular integrity. J Clin Invest **118**：29–39, 2008.
11) Koyama T, Ochoa-Callejero L, Sakurai T et al：Vascular endothelial adrenomedullin-ramp2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis. Circulation **127**：842–853, 2013.
12) Yoshizawa T, Sakurai T, Kamiyoshi A et al：Novel regulation of cardiac metabolism and homeostasis by the adrenomedullin-receptor activity-modifying protein 2 system. Hypertension **61**：341–351, 2013.

Pathophysiological roles of adrenomedullin–RAMP2 system

Yuka Ichikawa-Shindo, Takayuki Sakurai, Akiko Kamiyoshi, Hisaka Kawate, Teruhide Koyama, Takahiro Yoshizawa, Takayuki Shindo

Department of Cardiovascular Research, Institute of Pathogenesis and Disease Prevention, Shinshu University Graduate School of Medicine

Summary

Adrenomedullin (AM), originally identified as an endogenous vasodilatory peptide, is now recognized as a multifunctional molecule, which possesses anti-oxidative, anti-inflammatory, angiogenic functions, and so on. Clinical application of AM is much anticipated, however AM has a short half-life in the blood stream and its application in chronic disease has limitations. Therefore, we have focused on its receptor system. CRLR is identified as the receptor of AM and its family peptides. For the functional regulation of CRLR, one of the accessory protein called RAMPs associates with CRLR.

We generated RAMP knockout mice and found that only RAMP2 knockout mice (RAMP2−/−) reproduce the phenotype of AM knockout mice (AM−/−); both of them are embryonic lethal at mid-gestation with cardiovascular abnormalities. This suggested that RAMP2 is the key determinant of the cardiovascular functions of AM.

To further analyze the cardiovascular roles of AM–RAMP2 system, we generated endothelial cell-specific RAMP2 knockout mice (E–RAMP2−/−). Most E–RAMP2−/− died perinatally. In surviving adult E–RAMP2−/−, vasculitis occurred spontaneously. With aging, E–RAMP2−/− showed severe organ fibrosis.

Next, we generated drug-inducible E–RAMP2−/− (DI–E–RAMP2−/−). In this model, by inducing RAMP2-deletion in adult, we analyzed the initial causes of the above vascular and organ damages. Early after the induction, remarkable edema with enhanced vascular leakage occurred. *In vitro* analysis revealed the vascular leakage was caused by actin disarrangement. We found AM–RAMP2 system regulates Rac1-GTP/RhoA-GTP ratio and cortical actin formation, whereas defect of this system causes the disruption of actin formation.

Next, we generated inducible cardiac myocyte-specific RAMP2−/− (C–RAMP2−/−). C–RAMP2−/− exhibited DCM-like heart failure with cardiac dilatation and myofibril disruption. C–RAMP2−/− hearts also showed changes in mitochondrial structure and downregulation of mitochondria-related genes.

Our findings show that AM–RAMP2 system is the key determinant of cardiovascular homeostasis from prenatal stages through adulthood. AM–RAMP2 system is a promising therapeutic target of cardiovascular diseases.

Key words：adrenomedullin, RAMP2, knockout mouse, blood vessel, heart

第28回 お茶の水会医科同窓会研究奨励賞 受賞論文梗概

氏名	年齢	卒業年次	現職
須佐 紘一郎	34歳	医53・平17卒	本学　腎臓内科・血液浄化療法部　助教

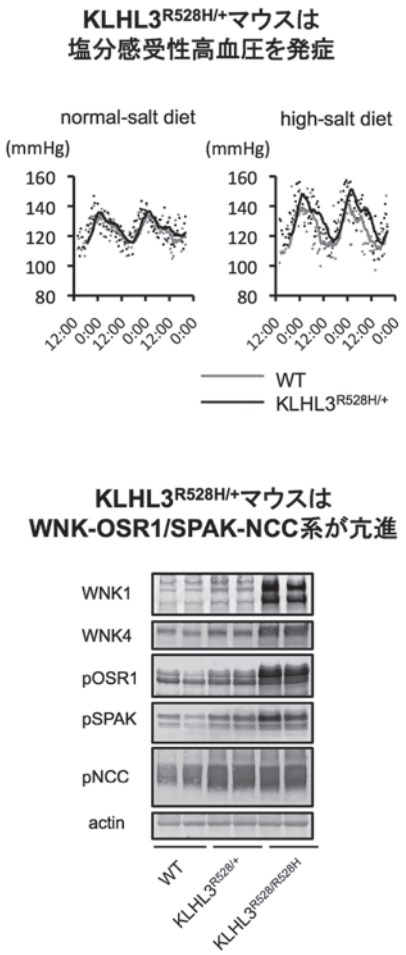
論文名：Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHAII in mutant KLHL3 knock-in mice
掲載誌：Human Molecular Genetics 23(19):5052-60, 2014

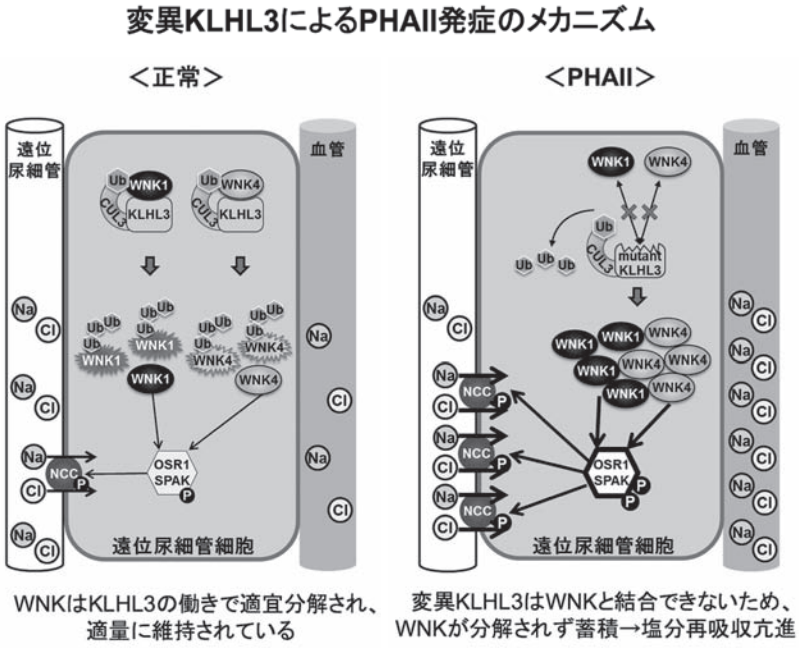
論文名：KLHL3変異マウスはWNK1及びWNK4の分解低下によって偽性低アルドステロン症Ⅱ型を発症する

梗　概：我々は塩分感受性高血圧を呈する偽性低アルドステロン症Ⅱ型（PHAⅡ）という遺伝性疾患の病態解明を通して、WNKキナーゼによる腎臓での新たな塩分出納・血圧制御機構を明らかにしてきた。WNK1とWNK4は腎臓において、OSR1とSPAKという2つのキナーゼをリン酸化し、OSR1とSPAKはさらにNaCl共輸送体（NCC）をリン酸化・活性化し、原尿から塩分を再吸収させる。PHAⅡではWNKシグナルの亢進によりNCCが活性化し、塩分感受性高血圧となる。最近、新たにKLHL3とCullin3（CUL3）がPHAⅡの原因遺伝子として同定された。CUL3とKLHL3は複合体を形成し、基質蛋白をユビキチン化し分解に導くE3リガーゼとしての役割を持つと推定されていたが、生体内でのKLHL3の基質と、KLHL3変異によるPHAⅡ発症メカニズムは不明のままであった。

そこで、我々はヒトPHAⅡ患者家系と同じKLHL3変異を持つ遺伝子改変マウスを作製した。WNKとのKLHL3の結合能が変異によって低下するため、このマウスの腎臓遠位尿細管でWNK1とWNK4の蛋白分解が障害されて、ともに蛋白量が増加し、結果として下流のOSR1/SPAK-NCCリン酸化シグナルが亢進して塩分再吸収が過剰に増加し、塩分感受性高血圧などのPHAⅡの症状を呈することを明らかにした。

本研究は、WNKキナーゼがCUL3/KLHL3複合体による蛋白分解系で発現調節されるという、全く新しい塩分感受性制御機構を生体内で明らかにした。今までにない作用機序をもつ新規降圧薬の開発につながる研究と考えられた。





注：以下の「受賞論文梗概」，「各賞選考について」の受賞者，選考委員の肩書き，年齢等は 2015 年 3 月末日段階のものです．

第28回研究奨励賞選考について

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

第28回研究奨励賞・第16回田中道子臨床研究奨励賞の選考委員会が平成27年1月27日に行われた。学内外の選考委員7名が事前に論文を熟読して5点満点の評価を行い、その採点結果を参照しながら、佐藤同窓会理事長のもとに議論が行われた。今回は7名の応募があり、内容は全て一定のレベルに達するものばかりであった。選考にあたっては、研究内容の独創性や研究成果の社会への貢献度、将来の発展性などに関して主に議論された。近年、国内の研究費が大きな研究室の流れに沿った申請に集中する傾向があり、研究費格差が問題となっている。本学にも大きな研究室が現れ始め、その研究内容に沿った申請も多く見られた。これは本学の研究レベルが上がったことを意味しており喜ばしい現象であるが、研究奨励賞の選考にあたっては同研究室からのこれまでの受賞対象となった論文との相違点や研究自体への申請者本人の寄与度、などについても慎重に議論が行われた。その結果、1名が秀でて高い評価を得た。例年2名、多い年は3名が受賞対象となる。本年度も当該論文以外にも高い評価を受けた論文が複数あったが、どれも甲乙つけがたく、また当該論文と比べた場合若干見劣りすることから、本年度は全員一致で1名の受賞者とすることが決定された。

塩分感受性は日本人では正常者の15～57%、高血圧患者の20～74% にみられるが、その機序は良く分かっていない。申請者の所属する研究室では、塩分感受性高血圧を呈する偽性低アルドステロン症Ⅱ型（PHAII）の原因遺伝子であるWNKキナーゼによる腎臓での塩分出納・血圧制御機構を明らかにしてきている。須佐論文では、PHAIIの新たな原因遺伝子として同定されたKLHL3とCullin3（CUL3）に着目し、これらが複合体を形成しWNKキナーゼをユビキチン化しタンパク質分解を誘導することで過剰な塩分再吸収を防いでいることを明らかにした。塩分感受性の新たなメカニズムを明らかにし、日本人に多い塩分感受性高血圧を対象とする新たな発想の降圧薬の開発につながる研究であることが高い評価を得た。

第28回研究奨励賞受賞者



須佐（すさ） 紘一郎（こういちろう）
（医53･平17卒）
本学　腎臓内科･
血液浄化療法部 助教

●研究奨励賞選考委員名簿
平成26年度～平成27年度（第28～29回）

※選考委員は、研究奨励賞選考と
田中道子臨床医学研究奨励賞選考を兼務しています。

- 同窓会理事長
  佐藤　達夫（医11・昭38卒・本学名誉教授・東京有明医療大学学長）
- 医学部長
  江石　義信（医26・昭53卒・人体病理学教授）
- 学　内
  河野　辰幸（医24・昭51卒・食道・一般外科学教授）
- 学　内
  畑　　裕（東大医・昭57卒・病態代謝解析学教授）
- 学　外
  西村　宏子（医9・昭36卒・新潟医療福祉大学特任教授）
- 学　外
  榎本　信幸（医32・昭59卒・山梨大学医学部第1内科教授）
- 同窓会学術担当理事
  古川　哲史（医31・昭58卒・難治疾患研究所生体情報薬理学教授）
- 同窓会学術担当理事
  三宅　　智（医35・昭62卒・臨床腫瘍学分野教授）

塩分感受性調節に関わる蛋白質の分解機構

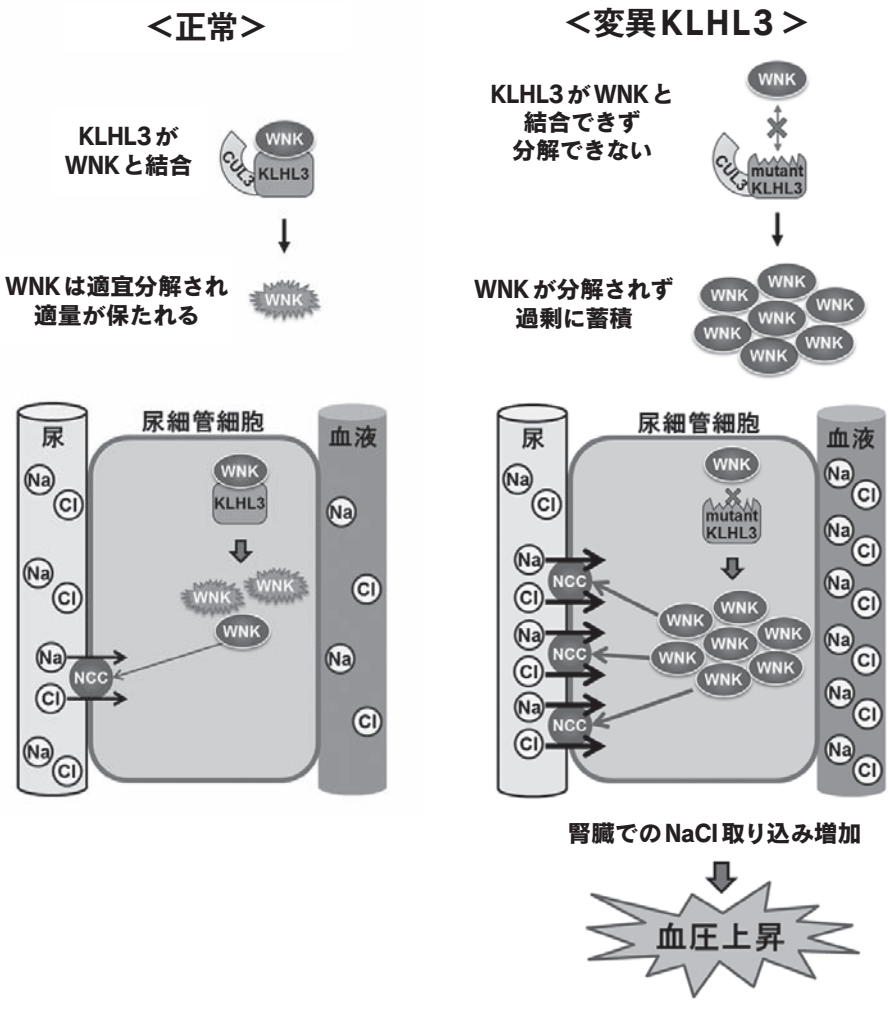
須佐 紘一郎（医53・平17卒）

この度、お茶の水医科同窓会研究奨励賞に選出して頂いたことを誠に光栄に存じます。選考委員の先生方、並びに関係者の方々には心より御礼申し上げます。

私は平成17年に本学を卒業後、初期研修を経て平成19年に本学腎臓内科学教室に入局しました。平成22年に大学院博士課程に入学し、内田信一准教授（当時）をはじめとする先生方の指導の下、WNK-OSR1/SPAK-NCCリン酸化カスケードに関するいくつかの研究を始めました。この系は、腎臓において塩分出納調節・血圧制御を行っていることが近年明らかになった機構で、当研究室でもこれまでに多数の成果を発表してきましたが、依然未知の部分も多く、注目を集めている分野です。

受賞論文のテーマとなる本研究は蘇原映誠講師と二人三脚で取り組みました。このカスケードの上位にあるとされるKLHL3というE3リガーゼの構成因子に変異が生じると、塩分感受性高血圧を呈する「偽性低アルドステロン症II型（PHAII）」という遺伝性疾患を発症しますが、その機序の詳細は不明でした。そこで今回、変異KLHL3を導入したノックインマウスを作製・解析を通して検討した結果、KLHL3はWNK1及びWNK4と結合し、これらをユビキチン化・分解に導くという調節様式が明らかになりました。この系による塩分感受性制御機構の全容解明に一歩近づき、全く新しい作用機序を持つ降圧薬の開発につながる成果を示せたと考えております。

最後に、夜遅くまで細かく指導して下さった先生方や快く実験に協力してくれた周囲の方々に重ねて御礼致します。今後とも御指導・御鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。



第16回 田中道子臨床医学研究奨励賞 論文梗概

氏名	年齢	卒業年次	現職
細矢　匡	34歳	医54・平8卒	本学　膠原病・リウマチ内科　助教

論文名：Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritic effects without increase of immune suppression.
掲載誌：Ann Rheum Dis. 2014 Aug 27. pii: annrheumdis-2014-205566. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205566. ［Epub ahead of print］

論文名：サイトカイン阻害療法に細胞周期制御療法を併用することで、免疫抑制を増強することなく抗関節炎効果を増強できる

梗　概：関節リウマチ（RA）罹患関節では、免疫細胞の浸潤とサイトカイン産生亢進に加えて滑線維芽の増殖がみられる。抗サイトカイン療法は実臨床でも高い有効性を示す一方、免疫抑制などの副作用がある。われわれは滑膜細胞に注目し、CDK4/6阻害による細胞周期制御療法が関節炎の動物モデルに著効することを示してきた。近年CDK4/6に特異的が高い化合物palbociclib（CDKI）が乳癌の治療薬として承認された。忍容性は良好で治療継続率も高かったが、一過性の血球減少がみられた。我々は抗サイトカイン療法にCDKIを併用することで抗関節炎効果が高まり、骨髄毒性や免疫抑制などの潜在的な副作用が軽減しうるかを検討した。

コラーゲン誘導関節炎に対して、CDKIは用量依存性の抗関節炎効果を示したが、高用量では汎血球減少をきたした。TNF α 阻害療法とIL-6阻害療法それぞれの単独療法と、CDKIとの併用療法の抗関節炎効果を評価したところ、低用量のCDKIはTNF α 阻害療法とIL-6阻害療法のいずれとも相加的な抗関節炎効果を発揮した。とくにTNF α 阻害療法との併用は関節炎をほぼ完全に抑制し、関節炎のピーク時から投与しても抗関節炎効果を発揮した。治療後の血清、脾細胞を用いて抗CII抗体価とCII特異的T細胞増殖を検討したところ、いずれの併用療法でもCDKIを併用したことによるCIIに対する免疫応答には影響はみられなかった。

本成果は二つの異なる分子標的治療の協調的効果を初めて示すものであり、低用量のCDKIと抗炎症療法との併用は協調的に関節炎の抑制効果を得ることができ、かつ獲得免疫能のさらなる抑制はきたさない新たなRA治療法としての開発が期待される。

第17回 福岡臨床研究奨励賞受賞 論文梗概

氏名	年齢	卒業年次	現職
関口　輝彦	34歳	医52・平16卒	関東中央病院　神経内科　医長

論文名：Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions—multifocal hits & local propagation?
掲載誌：Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 85(1): 85-91,2014

論文名：筋萎縮性側索硬化症病変の拡がり—多巣性発症とそこからの局所的な連続進展か？—

梗　概：目的：近年、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、単一の病巣から発症しそこから病因物質がプリオン様に細胞間を連続的に進展することで臨床症状が全身に拡がっていくとする仮説（“single seed and simple propagation仮説”）が提唱されている。ALS患者の脊髄において頭側から尾側へとこのような連続的進展がみられるのか、針筋電図検査を用いて検証した。

症例と方法：球・呼吸症状、上肢筋力低下で初発し孤発性ALSと診断された36例を対象とした。針筋電図検査における安静時自発放電、すなわち線維自発電位及び陽性鋭波（Fib/PSWs）と線維束電位（FPs）の有無を一側の異なる髄節支配筋間で検討した。筋を支配する軸索長や筋線維サブタイプは運動ニューロンの脆弱性に関係するため、これらがほぼ等しいT10及びL5傍脊柱筋ならびに内側広筋及び大腿二頭筋の間で特に比較した。

結果：36例中14例において、針筋電図異常が初発部位から非連続的に分布していた。うち8例は、上記の運動ニューロンの脆弱性を揃えた2筋間で比較してもなお非連続的な分布をとっていた。このうち4例において、非連続的に障害された腰仙髄病変は互いに空間的に隣接して一塊となっていた。Fib/PSWsに先行して出現するとされるFPsは、L5髄節以外の腰仙髄領域でのみFib/PSWsより高頻度に認められ、L5髄節にまず2nd hitとも呼ぶべき非連続的な病変が出現し、そこから周囲の前角細胞へと徐々に拡がると考えられた。

結論：孤発性ALS早期例おいて、下位運動ニューロン障害の分布は“single seed and simple propagation”仮説では説明できない。我々の結果からは、“multifocal hits and local propagation”仮説が提唱される。

第17回 福岡臨床研究奨励賞受賞 論文梗概

氏名	年齢	卒業年次	現職
高橋　洋如	33歳	医55・平19卒	本学　眼科　医員

論文名：Choroidal Thickness at Convalescent Vogt-Koyanagi-Harada Disease
掲載誌：Retina 34(4): 775-80, 2014

論文名：回復期原田病の脈絡膜厚

梗　概：【背景及び目的】フォークト小柳原田病（以下原田病）は、全身の色素細胞に対する自己免疫性疾患であり、眼内炎症性疾患であるぶどう膜炎の主要な原因疾患の一つである。眼内では主に脈絡膜が免疫反応の標的となる。我々は、回復期原田病患者の脈絡膜厚を深部強調光干渉断層計（Enhanced depth imaging optical coherence tomography；EDI-OCT）にて計測し、矯正視力、罹病期間、回復期に特徴的な眼底病変である夕焼け状眼底、視神経乳頭周囲網脈絡膜萎縮（Peripapillary atrophy；PPA）との関係を調査した。

【方法】発症から3年以上経過して回復期にある原田病患者19名と正常対象者16名の片眼を無作為に選択し、診療録を後方視的に検討した。EDI-OCTの眼底断層像から、中心窩下脈絡膜厚を測定した。原田病患者を夕焼け状眼底変化の軽度群7名と高度群12名に分類し、眼底写真からPPAの面積を測定した。

【結果】夕焼け状眼底変化の高度群は、軽度群および正常対象群と比較して、脈絡膜厚が減少していた（P=0.0057）。原田病患者19名では、罹病期間が長い患者ほど、脈絡膜厚が減少する負の相関があった（P=0.048）。脈絡膜厚が減少した患者ほど、矯正視力が低下する正の相関があり（P=0.007）、一方でPPAの面積が増加する負の相関があった（P=0.0002）。

【結論及び考察】回復期原田病患者では脈絡膜の菲薄化が、夕焼け状眼底やPPAの拡大と相関しながら進行していた。一見回復期と見られる状態であっても、潜在的な炎症による組織障害は持続している事を示唆するものであり、この様な患者に対する継続的な免疫抑制療法を検討する必要があると考えられた。

第17回 福岡臨床研究奨励賞受賞 論文梗概

チーム名

感染制御部員（医師・看護師・薬剤師・臨床検査技師）

【背景】

医療関連感染対策は施設の医療の質や医療安全に直結するため極めて重要であり、多職種の医療スタッフからなる感染制御チームにより実践されている。

近年、世界的に薬剤耐性菌が関与する医療関連感染事例が増加しており、特にカルバペネム系薬分解酵素（カルバペネマーゼ）産生菌は監視すべき重要な細菌である。今回、国内で極めて稀なKPC型カルバペネマーゼ産生菌の保菌患者をブラジルから受け入れるにあたり、病原体の検出から感染防止対策に至るまで迅速に行えた成果を報告する。

【症例・経過】

73歳日本人男性。2012年5月、ブラジル旅行中に脳出血を発症。現地の病院で治療後にKPC型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌が分離された。同年7月上旬、日本に搬送され当院に入院となった。入院翌日の検査材料について、従来の分離培養法に加え自家調整した選択培地により、迅速にカルバペネム系薬耐性肺炎桿菌が分離可能であった。また保健衛生学研究科で詳細な遺伝子解析を行った結果、接合伝達性を示すKPC-2型カルバペネマーゼを保有することが明らかとなった。さらに事前情報が無いバンコマイシン耐性腸球菌も分離されたため、より厳重な感染対策を実施した結果、上記の病原体伝播を防止することが可能であった。

【考察】

感染防止対策が成功した要因として、①感染制御部から国内で稀な薬剤耐性菌が海外より持ち込まれるリスクについて情報発信されていたこと、②転院決定の時点で事前情報が得られたこと、③感染制御部の病棟ラウンド回数を増やし、リンクナースやリンクドクターと連携しつつ接触予防策等の徹底が成されたこと、④検査部や保健衛生学研究科と緊密な連携により、速やかな病原体検出が行われたことが考えられる。

今後も当院における医療安全の向上を目指し、感染対策をより一層推進できる体制を構築したいと考える。なおKPC産生菌の細菌学的特徴は学術論文として報告した（Saito R, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014）。

第16回田中道子臨床医学研究奨励賞選考について

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

今回の田中道子臨床医学研究奨励賞には3名の応募があり、研究奨励賞と同様の選考委員によって1名の受賞者が決定した。本賞は従来癌研究を受賞対象としていたが（「田中道子がん研究奨励賞」）、ご遺族のご承諾を得て本年度から臨床研究全般を受賞対象とすることとなり名称も「田中道子臨床医学研究奨励賞」へと変更された。これにより、臨床的側面の強い研究は田中道子臨床研究奨励賞、基礎的側面の強い研究は研究奨励賞との棲み分けが定着することとなるだろう。今回受賞した細谷論文は関節リウマチ（RA）治療に対して細胞周期制御療法のリポジショニングを示している。RAでは従来抗炎症療法である抗サイトカイン療法が主体であるが、滑膜細胞の増殖も見られることから癌領域で臨床研究が進んでいる細胞周期制御薬の併用をRAの動物モデルで検討した。TNFα阻害療法（etanercept®）あるいはIL-6阻害療法（抗IL-6受容体抗体）にCDK4/6阻害薬palbociclibを併用すると相加的な抗関節炎効果がみられ、関節炎のピーク時からの投与でも良好な効果がみられた。本論文自体は動物実験レベルの研究であるが、将来的に新たなRA治療法の開発につながる研究であるとして高い評価を得た。



第16回田中道子臨床医学研究奨励賞受賞者

ほそ や　ただし
細矢　匡
（医54・平18卒）
本学膠原病・リウマチ内科学 助授

第17回福岡臨床研究奨励賞選考について

本学医学部附属病院長
腎泌尿器科学 教授
木原 和徳（医25・平52卒）

本奨励賞は、周知のように、故福岡隆子氏のご遺族の篤志で設けられた基金により運営されているものであり、基金には現在も継続的なご支援をいただいている。その趣旨は、患者さんの診療の向上に資する研鑽を支援することであり、対象は、東京医科歯科大学医学部附属病院の医員・研修医・大学院生および看護師・コメデイカルである。

具体的には、前者では過去2年以内に発表した症例報告および臨床研究に関する論文が対象となり、後者では過去2年以内に医療チームとして、患者サービスあるいは病院業務の改善に貢献した業績が対象となる。

今回は、医師から4篇、医療チームから1篇の応募があり、病院長、基礎系教授1名、内科系教授1名、外科系教授1名、看護部長の5名で選考を行った。

受賞論文について（医員・研修医・大学院生）

関口 輝彦君（本学脳神経病態学教室・医52）の論文（Journal of Neurology; Neurosurgery & Psychiatry, 2014）は、孤発性筋萎縮性側索硬化症の病変の広がり方を検証し、従来の仮説（単一の病巣から発症し、そこから病因物質が細胞間を連続的に進展することで、臨床症状が全身に広がる）とは異なる知見（針筋電図異常が初発部位から非連続的に広がる）を得、新仮説multifocal hits and local propagationを提唱したことが高く評価された。

高橋洋和君（本学附属病院眼科・医55）の論文（Retina, 2014）は、回復期の原田病患者の脈絡膜の菲薄化が、夕焼け状眼底やperipapillary atrophyの拡大と相関しながら進行していることを初めて明らかにした、臨床的に価値の高い研究が評価された。

受賞論文について（看護師・コメディカルチーム）

医学部附属病院感染制御部部員チーム（医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師：代表者　斉藤良一技師）は、国内で極めて稀なKPC型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌の保菌者を外国（ブラジル）から受け入れ、病原体の検出から感染防止対策まで迅速に行ない、その結果を症例報告し（Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014）、更なる感染対策の洗練に供した点が評価された。

第17回福岡臨床研究賞受賞者



せき ぐち　てる ひこ
関口　輝彦
（医52・平16卒）
関東中央病院
神経内科　医長



たかはし　ひろゆき
高橋　洋如
（医55・平19卒）
本学
眼科　医員



感染制御部員（医師・看護師・薬剤師・臨床検査技師）

後列左より：**小野和代看護師**（2人おいて）　**牛澤洋人医師**
澤辺悦子臨床検査技師　**髙橋 裕薬剤師**
小堺隆寛看護師　**齋藤良一臨床検査技師**
前列左より：**島 眞理看護師**　**小池竜司医師**　**藤江俊秀医師**

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.142～157

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

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

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

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

「お茶の水醫學雑誌」編集長　江石義信

症例 No. 142　脳膿瘍の経過中，心原性の多発脳梗塞を発症し死亡した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】 見当識障害で発症し，脳膿瘍と診断され抗生物質投与により内科的治療をされていた 74 歳・男性である．画像や髄液所見から脳膿瘍は改善していたものの，意識レベルの低下や脳幹部に新規の low density area が出現し，新規の膿瘍や塞栓などが疑われた．解剖時には脳幹部の梗塞のほか，脳膿瘍と対側の大脳半球にも脳梗塞が認められ，多発性脳梗塞の所見であった．背景に心サルコイドーシスがあることや多発梗塞であること，病変を説明できる責任血管が認められないことから心原性梗塞と考えられた．

【症例】 74 歳，男性．
主　訴：意識障害．
家族歴：母は乳癌，兄は脳梗塞，妹は子宮癌．
既往歴：完全房室ブロック，心サルコイドーシス，ICD（植え込み型除細動器）感染後抜去術後，糖尿病，高血圧，うつ病．
生活歴：喫煙は 15 本/日×48 年間，飲酒はビール 1 缶/日．

【臨床経過】
死亡 2 ヵ月前：見当識障害が出現した．
1 ヵ月半前：傾眠傾向となる．
1 ヵ月前：発熱，悪寒，頭痛を訴え自力で動くことが困難となり当院救急外来へ搬送される．頭部造影 CT で右半球頭頂葉，右側頭葉，右後頭葉に ring enhancement を伴う腫瘤性病変を認め（図 1），髄液では多核球優位の細胞数増加がみられたことから脳膿瘍と診断した．入院後，抗菌薬治療が施行された．また，入院時明らかな肺炎は認められなかった．
20 日前：血圧低下，意識レベル低下があり，頭部単純 CT を施行したところ，脳膿瘍はやや改善していたが（図 2），右小脳および左橋に新規の low density area がみられ（図 3），新規の膿瘍や塞栓などが疑われた．髄液の増菌培養で *Fusobacterium nucleatum* が検出されたため，細菌の侵入門戸として口腔内感染を疑ったがう歯や歯肉炎はみられず，耳鼻科所見や心エコーを合わせて検討したが，侵入経路は不明であった．以後，徐々に全身状態が悪化した．
6 日前：舌根沈下があり，さらに全身状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】
脳膿瘍の状態，感染の侵入門戸，心サルコイドーシスの組織学的評価．

【剖検診断】
1. 脳膿瘍．
2. 多発脳梗塞．
3. 心サルコイドーシス．
4. 巣状肺炎，気管支炎．

【剖検所見】
A. 脳膿瘍
　右側頭葉，頭頂葉，後頭葉には膿瘍を認める（図 4，赤矢印）．高度の好中球浸潤，脳実質の変性・壊死がみられる（図 5，6）．病原体は明らかでない．
B. 脳梗塞
　1. 大脳：左側頭葉～後頭葉にかけて，大脳半球は広範囲に軟化している（図 4，黄色矢印）．脳実質は浮腫状（図 7）で，神経細胞の変性・脱落がみられる．
　2. 脳幹：右橋，左橋底部，右小脳半球にも微小な梗塞がみられる（図 8）．脳実質の壊死やマクロファージの浸潤が高度にみられる（図 9）．
C. 心室中隔前半部の線維化
　1. 心臓は 515 g と重量を増す．ペースメーカー留置後．右房，右室，左室は拡張している．心室中隔は菲薄化し，前半部には線維化を認める（図 10）．剖検時には明らかな肉芽腫は認めない．
D. 肺炎，気管支炎
　1. 左肺上葉には斑状の小硬化巣がみられる．好中球浸潤や一部腔内器質化がある．背景肺には肺線維症はない．
　2. 主気管支粘膜には点状出血が目立つ．びらん，好中球浸潤がある．
E. その他
　1. 腎臓（左 155，右 145 g）：糸球体の硝子変性や輸出入動脈の硝子化がある．
　2. 右鎖骨下静脈，右腕頭静脈には石灰化がみられ閉塞がある．
　3. 脳血管系に明らかな血栓はない．
　4. 頸部，縦隔リンパ節には硝子化結節がみられるが，明らかな肉芽腫はない．

【病理所見まとめ】
1. 脳膿瘍に関しては，活動性の炎症がみられるが，病変はやや縮小しており治療中として矛盾しない．侵入門戸の確定は組織学的に困難である．
2. 新規の脳幹の LDA は脳梗塞の所見である．大脳半球の脳梗塞は脳幹部よりも新規の病変であるため，画像上検出されなかったと考えられ，臨床経過に一致する．多発梗塞であり，責任血管が不明であること，基礎疾患にサルコイドーシスがあることから心原性を第一に考える．
3. 明らかな肉芽腫は認められないものの，心臓では心室中隔前半部に分布する不規則な線維化がみられ，サルコイドーシスとして矛盾しない．

臨床画像

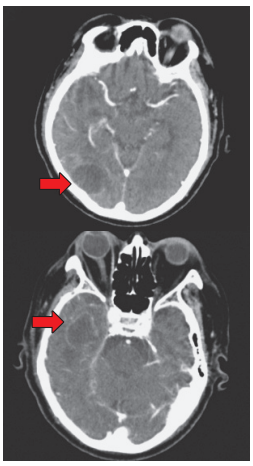


図 1. 死亡 1 ヵ月前の頭部造影 CT. ring enhancement を伴う腫瘤影（矢印）.

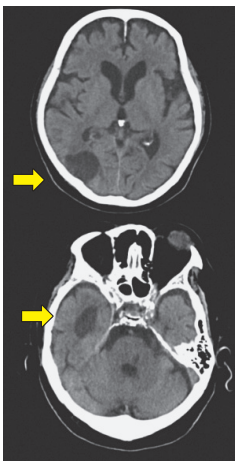


図 2. 死亡 20 日前の頭部単純 CT. 脳膿瘍はやや縮小傾向である（矢印）.

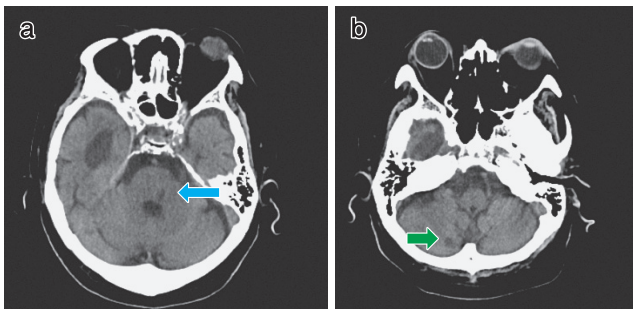


図 3. 死亡 20 日前の頭部単純 CT. a：橋の low density area（水色矢印），b：小脳半球の low density area（緑色矢印）.

病理画像

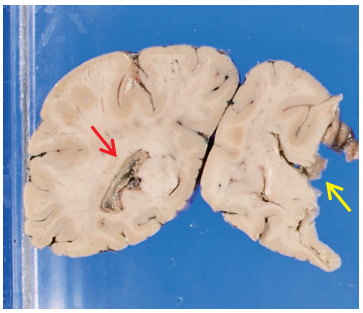


図 4. 摘出肉眼標本（1）. 大脳割面. 黄色矢印部では大脳の高度軟化により組織は破損する. 赤矢印部は黄白色調の膿瘍がみられる.

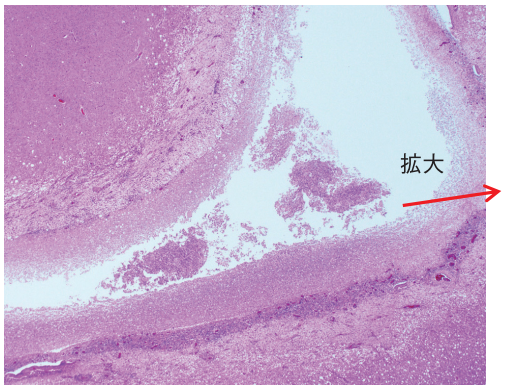


図 5. 病理組織像（1）. 側脳室周囲の脳膿瘍（HE 染色）.

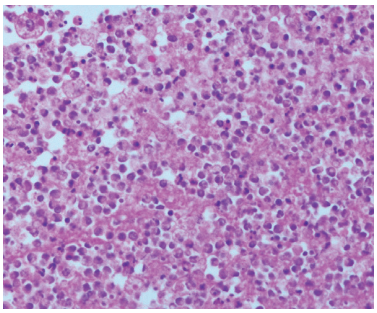


図 6. 病理組織像（2）［HE 染色］. 多数の好中球浸潤および壊死組織がみられる.

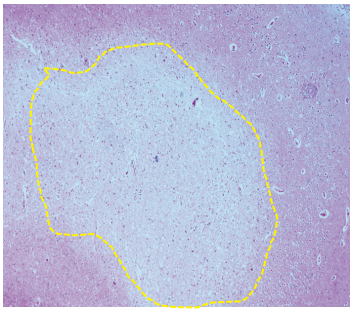


図 7. 病理組織像（3）. 大脳半球の梗塞部位（HE 染色）. 脳実質の浮腫状変化が目立つ（点線部）.

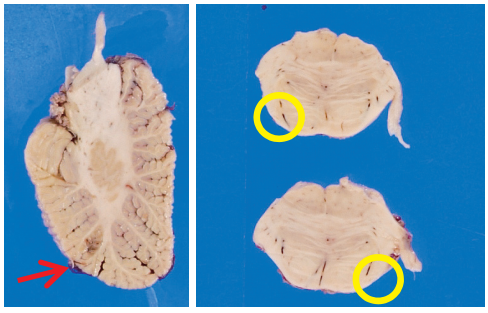


図 8. 摘出肉眼標本（2）. 右小脳半球および橋の割面. 茶褐色調を示す梗塞部位がみられる（赤矢印）. 組織学的に梗塞が確認された部位（黄色丸囲み）. 肉眼的に病変は不明である.

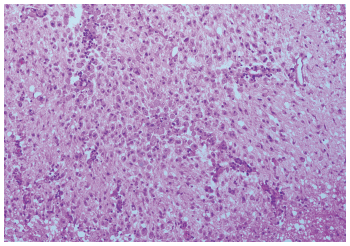


図 9. 病理組織像（4）. 右橋底部の梗塞部位（HE 染色）. マクロファージ浸潤が高度にみられる.



図 10. 摘出肉眼標本（3）. 心臓割面. 赤矢印部：心室中隔は菲薄化し，前半部には線維化を認める. 右室，左室は拡張している.

症例 No. 143　透析導入から 35 年経過し，透析アミロイドーシスを合併し，急性心不全により死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 慢性腎不全（詳細不明）のため，35 年前より透析を導入していた．心房細動，洞不全症候群が徐々に増悪し，4 ヵ月前よりペースメーカー挿入目的に入院したが，入院中に心肺停止を計 4 回繰り返し，死亡した．剖検では，心房を含め，全身諸臓器にアミロイドの沈着を認め，透析アミロイドーシスを呈していた．洞房結節にアミロイドの沈着はなかったが，高度の線維化が認められ，これが洞不全症候群の原因と考えられた．また，心房へのアミロイド沈着は心房細動の発生に関与したと思われる．

【症例】 63 歳，男性．

主　訴：ふらつき，めまい．

既往歴：慢性糸球体腎炎（23 歳），慢性腎不全・透析導入（28 歳），前立腺炎（42 歳），左右手根管症候群（49 歳），両膝変形性関節症（50 歳），心房細動（56 歳），脳梗塞，頸椎症性脊髄症（手術）［60 歳］．

【臨床経過】

33 年前より慢性腎不全のため透析導入中，10 年前には心房細動を指摘されていた．

3 年前：季肋部の痛みが出現し，狭心症疑いで当科を紹介され受診した．冠動脈 CT で #3. 50〜75%，#4. PD 50〜75%，#7. 50〜75% の狭窄のみであった．

4 ヵ月前：動悸症状の出現頻度が増加した．心房細動・洞不全症候群による症状と考えられ，ペースメーカー導入目的にて入院となった．

3 ヵ月前：ペースメーカー挿入術施行，問題なく手技は終了したが，術後 8 日目に胸痛と呼吸苦が出現し，心肺停止となった．右胸腔に滲出性胸水（800 m*l* 程度）があり（図 1），急激な胸水貯留による心停止が考えられた．

2 ヵ月前：気分不快と呼吸苦から心拍数は 30 台まで低下し，意識障害が出現した．その後も呼吸苦，不快感，意識レベル低下，低血糖発作を繰り返し死亡した．今回の入院経過約 4 ヵ月であった．

【検索希望事項】

長期透析における全身アミロイドーシス検索，貧血・炎症の原因検索，繰り返す低血糖発作の原因検索．

【剖検診断】

1. 透析腎．
2. 透析アミロイドーシス．
3. 両心房アミロイド沈着（心房細動）．

【剖検所見】

A. 長期透析状態に関連する病変

1. 透析腎（70/50g）：腎臓は両側とも著明に萎縮し，嚢胞が多発する，いわゆる終末腎の状態である．
2. 透析アミロイドーシス
   1）心アミロイドーシス（355 g）および僧帽弁硬化：ペースメーカー導入すみ．心室壁の肥厚，心室腔の拡張は目立たない．心房は左右とも光沢を帯びる（図 2）．割面にて，心室壁に明らかな線維化巣は認められない．僧帽弁は弁尖の癒合を伴って硬化する．組織学的に，両心房壁内に，血管壁や心筋内に好酸性の無構造物が巣状〜結節性に沈着する．無構造物は Congo-red 染色，DFS 染色で赤く染色され，偏光にて緑色に発光する．免疫染色により，β2 ミクログロブリン（+）を示す．心室壁は，心筋内の小動脈壁を主体にアミロイドが沈着し，異物/炎症反応を伴って内腔が狭窄する部位が散見される．アミロイド沈着が目立つ血管周囲では，線維化巣が領域性に広がる．
   2）刺激伝導系：洞房結節に萎縮，および高度の線維化を認めるが（図 3），アミロイドの沈着は目立たない．洞房結節動脈に有意な狭窄はない．一方，房室結節では，心筋内にアミロイドの沈着を認める．
   3）消化管へのアミロイド沈着：上部では，粘膜下層を主体に動脈壁にアミロイドの沈着が認められる．下部では，主に小腸で，アミロイドが粘膜下腫瘤様の結節を形成しながら沈着する（図 4，5）．一部アミロイド周囲には異物/炎症反応を伴う．
   4）そのほか全身臓器へのアミロイド沈着：肺，肝，腎，甲状腺，副腎，リンパ節などの全身諸臓器の血管壁にアミロイドが沈着する．
3. 中膜石灰化硬化症（高度）：粥状動脈硬化症は比較的軽度である．冠動脈には 3 枝いずれにも 25〜75% 程度の狭窄がある．
4. 二次性副甲状腺過形成

【病理所見まとめ】

1. 剖検により，腎臓はいわゆる終末腎の状態を呈していた．
2. 長期透析に伴う合併症として，透析アミロイドーシス（全身諸臓器へのアミロイド沈着を伴う），中膜石灰化硬化症，および二次性副甲状腺過形成を認めた．
3. 心臓刺激伝導系を検索したところ，洞房結節に高度の線維化が認められ，洞不全症候群の原因となったと考えられる．洞房結節にアミロイドの沈着は目立たなかったが，心房心筋間質へのアミロイド沈着は心房細動の発生に関与したと思われる．ペースメーカー挿入による心筋への損傷は認められなかった．
4. 腎性貧血のほか，脾腫による脾機能亢進が貧血に関与した可能性は否定できない．少なくとも出血源となりうる病変は認められなかった．
5. 低血糖発作の原因については，肝うっ血・肝不全による糖新生能の低下や低栄養状態の可能性を考える．
6. 剖検時右胸腔に胸水の貯留は認められず，胸水貯留の原因の確定は困難であった．

臨床画像

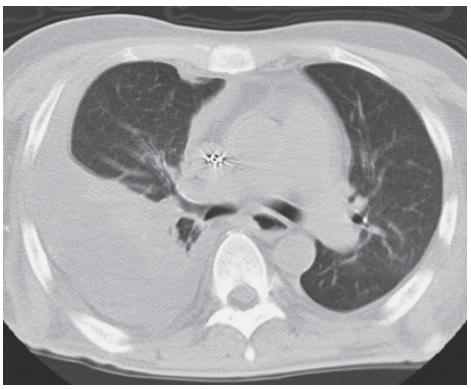


図 1．ペースメーカー挿入術後 8 日目の胸部 CT．右胸腔に胸水の貯留を認める．

病理画像

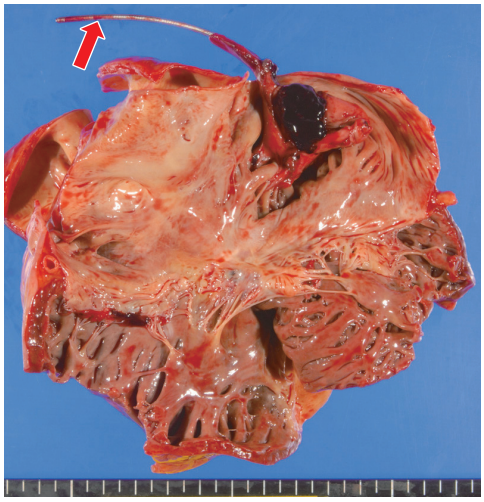


図 2．摘出肉眼標本（1）．剖検時の右房（展開後）．光沢を帯びる．矢印はペースメーカーのリード．

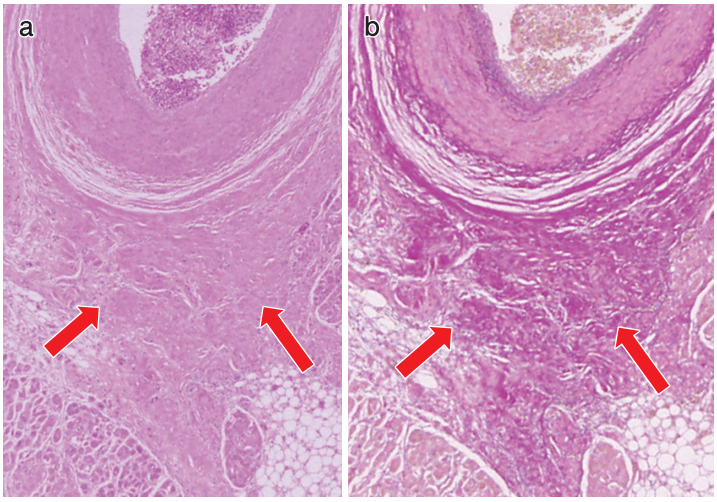


図 3．病理組織像（1）．剖検時の洞房結節（a：HE 染色，b：EVG 染色）．高度の線維化を認める（矢印）．

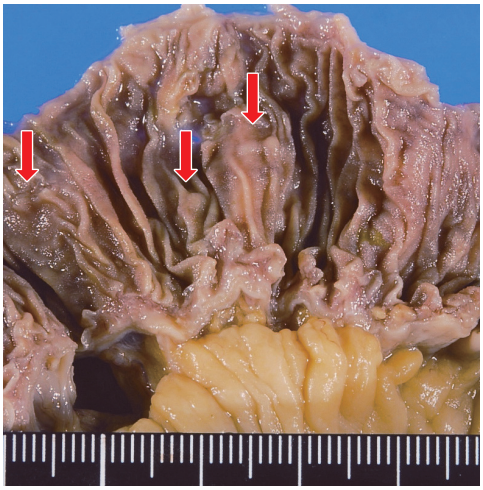


図 4．摘出肉眼標本（2）．剖検時の小腸．顆粒状の結節が多発する（矢印）．

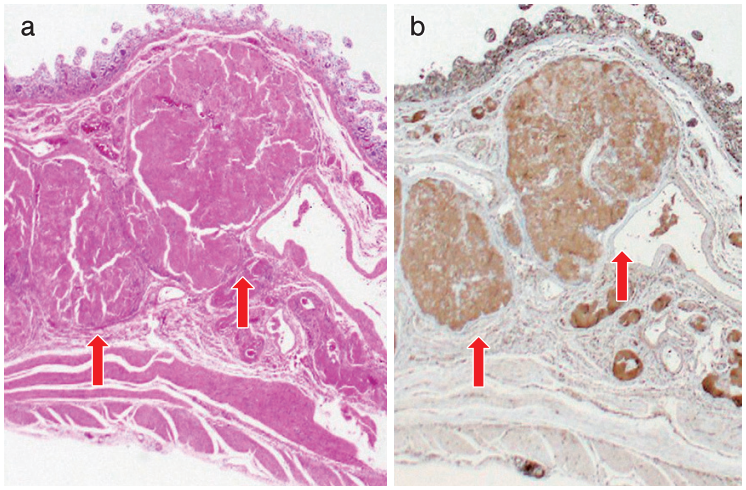


図 5．病理組織像（2）．剖検時の小腸（a：HE 染色，b：β2 ミクログロブリン免疫染色）．粘膜下層に結節状にアミロイドが沈着する（矢印）．

症例 No. 144　原発性無ガンマグロブリン血症に著明な脊髄脱髄性病変を合併した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】 原発性無ガンマグロブリン血症の症例である．入院 5 年前から足の異常感覚，1 年前に歩行時ふらつきと後索型失調が出現，ビタミン B_{12} 欠乏による亜急性連合性脊髄変性症と診断しビタミン補充にて軽快したが，再度症状が悪化した．神経症状については原病による免疫異常に伴う脊髄炎と考えステロイドを投与したが，合併症により中止した．入院中の MRI では脊髄全体の高信号があり，髄液中 BK ウイルス陽性であったことからウイルス感染や自己免疫機序などが考えられた．その後，寝たきりとなり，誤嚥や尿路感染を繰り返し死亡した．解剖で脊髄に広範な脱髄性病変を認めた．原因についてはビタミン B_{12} 欠乏の関与もありうるが，それのみで病態を説明するのはむずかしく，BK ウイルス感染や免疫異常の関与も考えられたが，病理学的検索で病因の特定にはいたらなかった．

【症例】 31 歳，男性．
主　訴：ふらつき．
家族歴：母は甲状腺癌，弟は原発性無ガンマグロブリン血症．
既往歴：原発性無ガンマグロブリン血症．
生活歴：喫煙 3 本/日 ×1 年，機会飲酒．

【臨床経過】
入院 26 年前：原発性無ガンマグロブリン血症と診断され．免疫グロブリン補充療法を施行した．
5 年前：足の異常感覚が出現した．
1 年前：歩行時ふらつきが出現し，MRI では後索に異常信号があり，ビタミン B_{12} 欠乏による亜急性連合性脊髄変性症と診断し，ビタミン補充にて症状は軽快した．同時期より原因不明の汎血球減少が出現した．
入院時：神経症状が増悪し入院となった．原病による免疫異常に伴う脊髄炎と考えステロイドを投与されたが，合併症により中止した．MRI では脊髄全体の高信号があり（図 1），血中 JC ウイルス，BK ウイルス陽性，髄液中 BK ウイルス陽性であったことから，ウイルス感染や自己免疫機序などが考えられた．そのほかリンパ節腫大や肝脾腫も認められた（図 2）．その後は寝たきりとなり，誤嚥や尿路感染を繰り返し 2 年後に死亡した．

【検索希望事項】
神経障害の範囲や原因，汎血球減少の原因，リンパ節腫大や脾腫の原因．

【剖検診断】
1. 胸髄主体の広範な脊髄脱髄および基底核や脳幹に散在するグリオーシス．
2. 原発性無ガンマグロブリン血症．
3. 骨髄，リンパ節，脾臓における血球貪食像．
4. 両側誤嚥性肺炎

【剖検所見】
A. 脳，脊髄の状態（脳 1,375 g）
1. 脊髄：全体に著明な扁平化を呈し軟化する．組織学的に頸髄は後索ほぼ全部と側索や前索の一部，胸髄はほぼ全周性に脱髄がみられる（図 3）．腰椎は後索中心で前索や側索の多くを含む脱髄がある．免疫染色：CD3（+），CD5（+），CD7（+），CD8＞CD4 T 細胞が散在．CD68（+）の組織球が多い．
2. 大脳および脳幹：大脳は全体に萎縮調である．側脳室および第四脳室，中脳水道はやや拡大する．小脳は上方主体に萎縮がある．割面にて被殻，淡蒼球はやや軟化するほか著変を認めない．組織学的には基底核に海綿状変化がみられ，神経細胞の脱落と，好酸性グリア細胞の出現や泡沫細胞の集簇がある（図 4）．そのほか延髄や橋，中脳の腹側や背側，側方にも部分的に同様の海綿状変化やグリオーシスが軽度みられる．一方，内包は髄鞘染色性がやや不均一で，大脳脚や橋錐体路には軽度海綿状変化や髄鞘の染色性低下，延髄錐体路には明瞭な脱髄と海綿状変化を認める．免疫染色では，脊髄と同様の T 細胞が実質内や血管周囲に少数散見される．CD68（+）の組織球が目立つ．
［国立感染症研究所における検討結果］
リアルタイム PCR により大脳（前頭葉および基底核），脊髄検体由来の核酸より BK ウイルスが検出された．胸髄由来の核酸のウイルス網羅的解析により BK ウイルスが検出された．免疫染色では大脳（前頭葉および基底核），脊髄ともに BK ウイルス，JC ウイルス蛋白質の陽性シグナルは認められない．

B. 原発性無ガンマグロブリン血症に関連すると思われる所見
1. リンパ節/リンパ装置：気管周囲，鎖骨下動脈周囲，腹部大動脈～分岐部周囲のリンパ節は 20 mm 大まで腫大している．組織学的に濾胞構造はみられない（図 5）．血球貪食像多数（+）．回盲部にリンパ濾胞がみられない．
免疫染色・リンパ節：CD3（+），CD5（+），CD7（+），CD4＞CD8 の T 細胞と CD68（+）組織球主体．B 細胞，形質細胞なし（* 以下も同様）
2. 脾臓：脾腫（370 g），ヘモジデリン沈着と血球貪食像（+）（図 6）．軽度の好中球浸潤あり．髄外造血（+）．免疫染色：CD68（+）の組織球主体で，CD3（+），CD5（+），CD7（+）の T 細胞が混在している．
3. 骨髄：大腿骨髄は C：F=1：1，脊椎は C：F=10：1 と過形成性．血球貪食像（+），線維化が目立つ．免疫染色：CD68（+）の組織球が目立つ．CD3（+），CD5（+），CD7（+）の T 細胞が増加し結節を形成する（図 7）．

C. 両側誤嚥性肺炎（左 515/ 右 750 g）
左下葉全体および右下葉背側は暗赤色調で含気は低下している．組織学的に組織球や好中球浸潤を伴う肺胞性肺炎を認め，出血を伴う（図 8）．一部気管支や細気管支内に異物，異物巨細胞を認める．一部に器質化（+）．

【病理所見まとめ】
1. 脊髄には広範囲な脱髄を認めた．後索主体ながら側索や前索にも病変があり，胸髄ではほぼ全周性の脱髄が認められた．また脊髄病変と関連すると思われる脱髄病変を脳幹に認めた．原因についてはビタミン B_{12} 欠乏の関与もありうるが，それのみで病態を説明するのはむずかしく，BK ウイルスなどのウイルス感染や免疫異常の関与も考えられたが，病理学的検索で病因の特定にはいたらなかった．
2. 汎血球減少については血球貪食と脾腫，骨髄内への T 細胞浸潤などが複合的に関与している可能性が考えられる．
3. 死因については，高度の貧血に両側誤嚥性肺炎が加わった影響を考える．

臨床画像

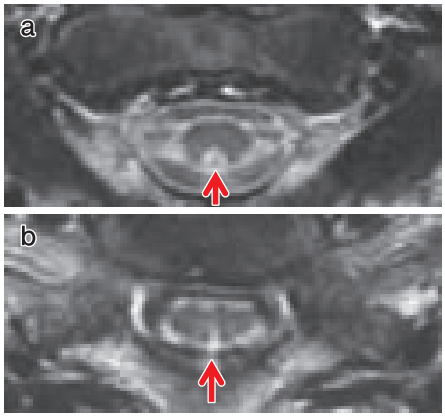


図 1. 入院時脊髄 MRI. a：上位頸髄，b：下位頸髄．矢印は異常信号の部位である．

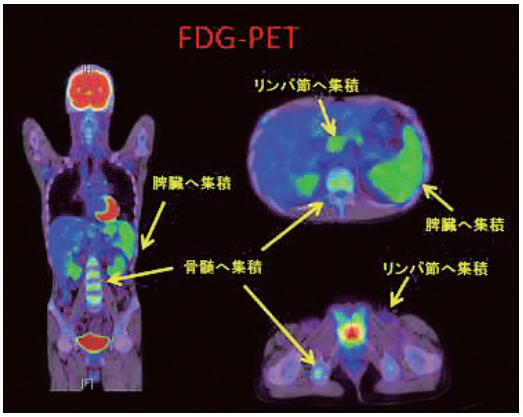


図 2. 入院時 PET. リンパ節や脾臓，骨髄に集積が認められる．

病理画像

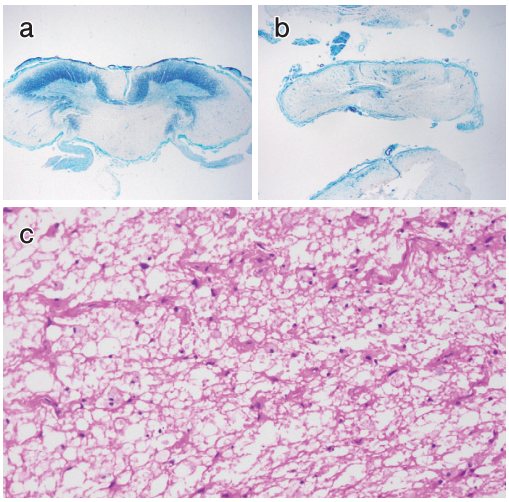


図 3. 病理組織像（1）．脊髄（a，b：KB 染色．a：左頸髄，b：胸髄，c：HE 染色）．

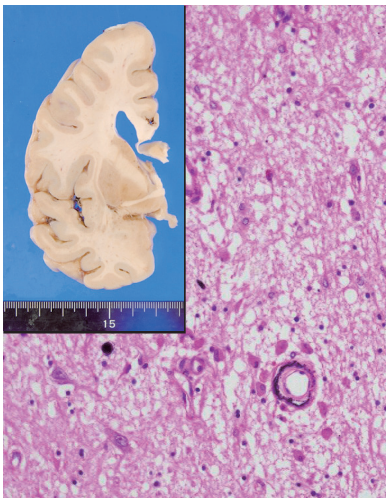


図 4. 基底核．摘出肉眼標本（1）［割面］および病理組織像（2）（HE 染色）．

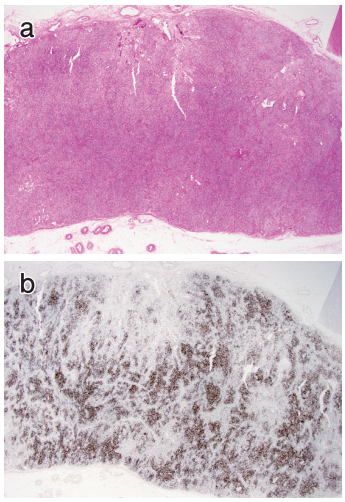


図 5. 病理組織像（3）．リンパ節（a：HE 染色，b：CD3 免疫染色）．

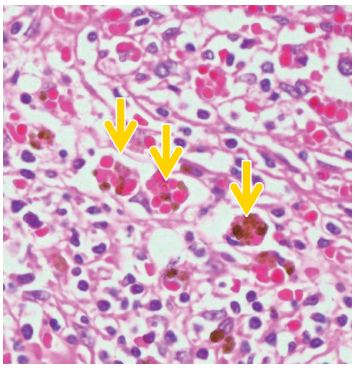


図 6. 病理組織像（4）．脾臓（HE 染色）．血球貪食像を認める（矢印）．

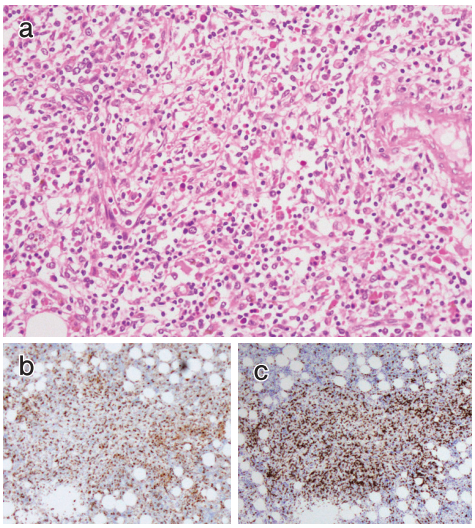


図 7. 病理組織像（5）．骨髄（a：HE 染色，b：CD68，c：CD3 免疫染色）．

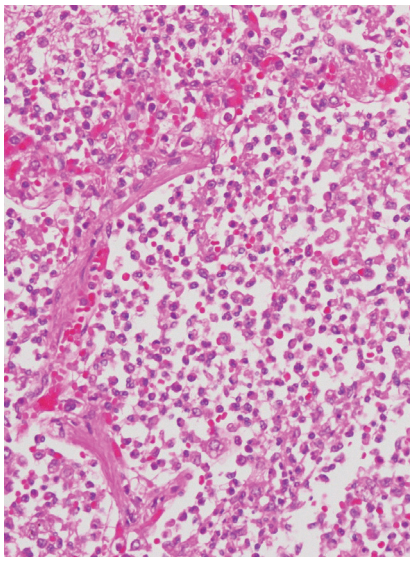


図 8. 病理組織像（6）．肺（HE 染色）．

症例 No. 145　ベバシズマブを使用した膠芽腫の症例（局所解剖）

剖検依頼科：　脳神経外科

【概要】 言語障害により発症した膠芽腫の脳局所解剖例である．腫瘍摘出術後に化学療法（テモゾロミド，ベバシズマブ）と放射線療法を行ったが再発をきたし，全経過約 1 年 6 ヵ月で死亡した．腫瘍は腫瘍摘出後の左側頭後頭葉で増殖し，高度な midline shift を呈していた．さらに右大脳半球や小脳脳幹部まで浸潤しており，最終的には脳ヘルニアによる呼吸循環不全で死亡したと考えられた．治療による修飾が加わり詳細な解析は困難であるが，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害剤であるベバシズマブを使用した膠芽腫として貴重な 1 例である．

【症例】 60 歳代，男性．

主　訴：言葉が出づらい，意味不明な発語．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：腎癌にて左腎摘出術（40 歳代）．

生活歴：特記すべきことはない．

【臨床経過】

死亡 1 年 6 ヵ月前：言葉が出づらい，意味不明な発語をすることを主訴に近医を受診した．画像検査にて左後頭側頭葉に腫瘍を認め，脳腫瘍および症候性てんかんの診断であった．腫瘍摘出術が行われ，high grade glioma の病理診断であった．

1 年 5 ヵ月前：術後の MRI で腫瘍増大が認められ，追加治療目的に当院を紹介された（図 1）．2 回目の腫瘍摘出術を施行し，術後，放射線療法（60Gy）を行った．化学療法（テモゾロミド）を開始し死亡まで継続した．

1 年 3 ヵ月前：右上肢巧緻運動障害，右顔面麻痺，右下肢運動障害が出現，増悪し緊急入院となる．

1 年 2 ヵ月前：他院にてガンマナイフ治療を施行．

1 年 1 ヵ月前〜3 ヵ月前：化学療法（テモゾロミドとベバシズマブ）を継続した．

3 ヵ月前：右上下肢の不全麻痺が悪化し入院となる．入院直後，多発肺梗塞，下肢深部静脈血栓症を発症し，ヘパリン投与，下大静脈フィルター留置を行った．入院中も化学療法を継続した．

2 ヵ月前：意識レベルが低下傾向となる．

1 ヵ月前：意識レベルがさらに低下した．画像では右前頭葉，左前頭頭頂葉の造影病変，脳浮腫，脳ヘルニアが認められた（図 2）．

死亡日：血圧低下，呼吸不全をきたし死亡した．全経過 1 年 6 ヵ月．

【検索希望事項】

膠芽腫の進展状況，ベバシズマブによる組織変化．

【剖検診断】

1. 膠芽腫，腫瘍摘出術および術後放射線化学療法後状態．
2. 脳ヘルニア．

【剖検所見】

A. 膠芽腫，腫瘍摘出術および術後放射線化学療法後状態（脳重量 1,820 g）

1. 大脳：左側頭・後頭部の一部は腫瘍摘出術後で欠如しており，大脳全体が高度な浮腫，脳溝の著しい狭小化を呈する．左大脳半球の容積が増大し右側への midline shift を呈する（図 3）．膠芽腫病変は腫瘍摘出部周囲〜脳梁を経て右側脳室周囲，右大脳白質に広がる．左基底核や左視床を巻き込み，中脳方向にも及んでいる．生前の腫瘍摘出術標本（図 4）とおおむね同様の組織像を呈するが，とくに腫瘍摘出部周囲では異型性，多形性の増した腫瘍細胞の増殖が目立つ（図 5）．
2. 脳幹：中脳が高度に変形している．病変は大脳から連続し，中脳では主として中脳水道周囲に腫瘍細胞が高度な浸潤を示す．橋，延髄では辺縁部主体に腫瘍細胞が増殖する．
3. 小脳：小脳脚や小脳半球皮質の一部に結節状浸潤巣が散見される．
4. 腫瘍内血管について：血管密度は既往摘出術検体と比較して，剖検検体で若干の密度低下があるように思われる．とくに左側頭後頭葉病変では，既往摘出術検体よりも血管内皮細胞の核腫大に乏しく，Ki-67 陽性の内皮細胞がほとんど認められない．VEGF 発現は剖検検体で強くなっている．

B. 脳ヘルニア

左鉤が高度腫大し脳幹部の偏位を呈している．中脳橋移行部が著しく変形している（図 6）．

【病理所見まとめ】

1. 膠芽腫は腫瘍摘出部周囲の左側頭後頭葉のみならず，右大脳半球や脳幹部にも広範に広がり，小脳にも及んでいた．
2. 既往腫瘍摘出術検体よりも，とくに左側頭後葉病変で腫瘍細胞の異型性，多形性が増していた．
3. 腫瘍内血管については上記のような所見が認められたが，ベバシズマブに加えてテモゾロミドや放射線療法も施行されていることから，ベバシズマブ単独の組織変化の所見を見出すことはむずかしい．しかし，今後同じような症例の検討を積み重ねることで，本薬剤による組織の変化が明らかになることが期待される．

臨床画像

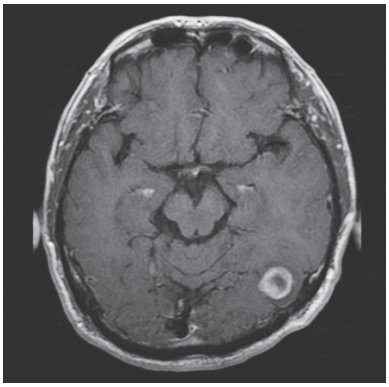


図 1. 当院初回入院時脳 MRI（T1 造影）. 左側頭後頭葉の ring enhancement を示す病変である.

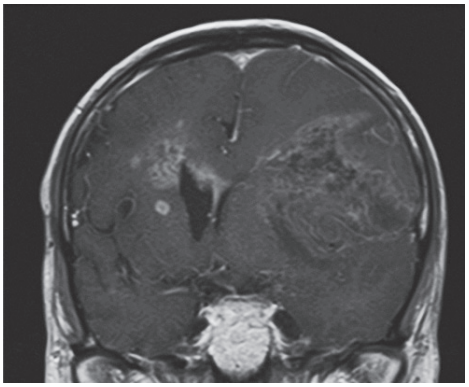


図 2. 死亡前脳 MRI（T1 造影）. 脳梁をまたぎ左右にわたる病変を認め，midline shift を伴う.

病理画像

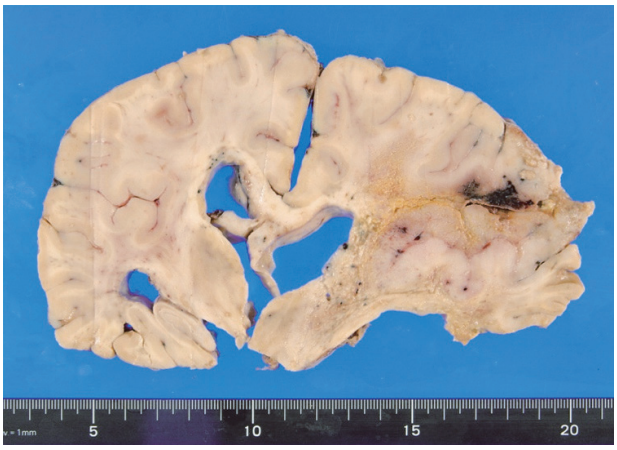


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 左側頭後頭葉を大きく占める病変があり，右側脳室周囲まで及んでいる. 左〜右への midline shift がある.

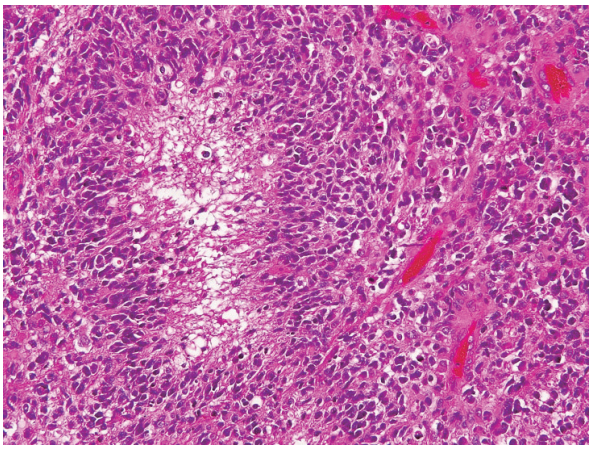


図 4. 病理組織像（1）. 当院での腫瘍摘出術検体（HE 染色）. 密度高く腫瘍細胞が増殖する中に，偽柵状配列を伴った壊死巣が形成されている.

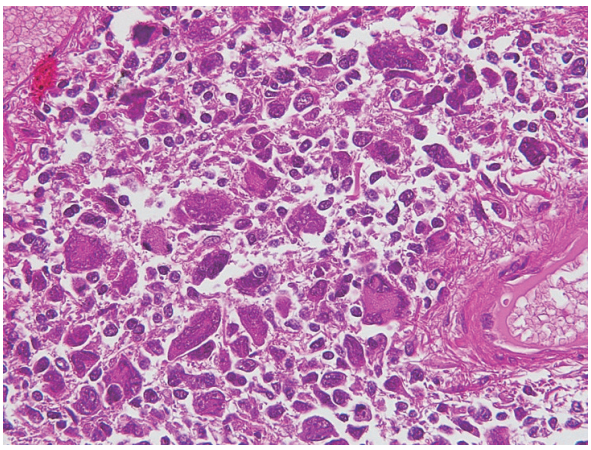


図 5. 病理組織像（2）. 剖検検体（HE 染色）. 腫瘍摘出術検体（図 4）よりも異型性，多形性が増している.

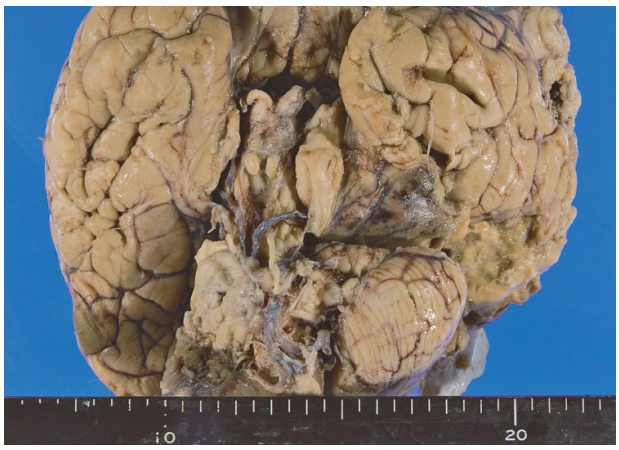


図 6. 摘出肉眼標本（2）. 脳幹部，とくに中脳の変形が著しい. 左鉤部が高度に腫脹している.

症例 No. 146　右副腎皮質癌術後に肝・肺へ多数の転移巣を認め死亡した症例

剖検依頼科：糖尿病・内分泌・代謝内科

【概要】 高血圧症の内服治療中に右副腎皮質癌が認められた 79 歳・女性である．死亡 12 ヵ月前に右副腎と肝への浸潤部を切除したが，死亡 6 ヵ月前に肝・肺に再発転移を認め，徐々に全身状態が悪化して死亡した．剖検では肝・肺に多発結節を認め，組織学的には副腎皮質癌の転移に合致する所見であった．

【症例】 79 歳，女性．
主　訴：腹部膨満感．
家族歴：特記すべきことはない．
既往歴：帯状疱疹，高血圧，骨盤骨折，骨粗鬆症．

【臨床経過】
死亡 5 年前：検診で高血圧症と診断される．他院にて内服治療を開始した．
2 年前：高 Na 血症，低 K 血症により原発性アルドステロン症が疑われたが，高齢であり血圧コントロール良好であったため精査を行わない方針となった．
14 ヵ月前：腹部膨満感が出現した．腹部エコー・造影 CT により右副腎原発腫瘍と考えられる 9 cm 大の腫瘍，下大静脈内腫瘍塞栓，肝臓への浸潤を認めた．転移巣は明らかでなかった．
12 ヵ月前：当院にて右副腎腫瘍切除，肝後区域切除，下大静脈合併切除を施行した．組織診断では副腎皮質癌の診断であった（図 1，3）．
6 ヵ月前：造影 CT にて肝・肺に転移再発を認めた．ミトタンを開始した．
1 ヵ月前：全身倦怠感，食思不振が増悪したため当院に入院した．入院時多数の肝転移巣を認めた（図 2）．
死亡 9 日前：緩和ケア目的に転院した．その後徐々に全身状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】
原発巣と転移巣の組織像の差，転移巣の広がり，左副腎の状態．

【剖検診断】
1. 右副腎皮質癌術後，肝転移，肺転移，腹腔内播種疑い．
2. 左乳頭状腎細胞癌．

【剖検所見】
A. 右副腎皮質癌術後転移
1. 原発巣：Adrenal cortical carcinoma of the right adrenal gland（図 3）．
　右副腎に連続する 9×9×7 cm 大の充実性腫瘤で，組織学的には胞巣状～大索状構造を形成し増殖する．Ki-67 陽性率 36% であった．Weiss の悪性度の指標 3 項目以上を満たし，臨床情報も合わせ右副腎を原発とする副腎皮質癌の所見であった．癌は被膜を越えて肝内に直接浸潤するとともに，類洞内には径 1 mm 未満～3 mm 程度までの微小な癌胞巣が多数認められる．
2. 肝転移（肝 2,580 g）［図 4］
　肝は著明に大きさや重量を増す．割面では最大 17×12×8 cm 大までの淡褐色充実性の不整形腫瘤が多発する．大型の腫瘤では内部に変性・壊死を伴う．組織学的には，腫瘍は線維血管性間質を伴いながら胞巣状～索状構造を形成して増殖する．腫瘍細胞は好酸性の胞体をもち，核は大小不同で不整形を示す．核分裂像は比較的目立ち，Ki-67 陽性率 20% である．既往標本と類似した組織像で，副腎皮質癌の肝転移に合致する所見である．
3. 肺転移（左 440/ 右 475 g）［図 5］
　両肺とも重量を増し，白色充実性の腫瘤が散在する（最大で左 S8 は 8 mm，右 S8 は 8 mm）．腫瘤は線維血管性の間質を伴い，胞巣状に増殖する腫瘍を認め，副腎皮質癌の肺転移に合致する所見である．Ki67 陽性率 35%．
4. 腹腔内播種疑い
　右腎動脈近くの腹部大動脈右側方に 5 mm 大の白色結節がある．組織像では好酸性の胞体をもつ腫瘍細胞が索状構造を形成し，副腎皮質癌の腫瘍性結節に合致する．結節周囲では弾性線維や神経組織はみられず，リンパ節構造もみられない．
5. リンパ節：有意に腫大するリンパ節はない．
6. 左副腎（3.47 g）：菲薄化がみられ，軽度萎縮する．

B. 左腎乳頭状腎細胞癌（135 g）［図 6］
　左腎上極前面の被膜直下に 0.8 cm 大の白色結節がある．組織像では，線維性間質を軸に立方状～円柱状の腫瘍細胞が乳頭状に増殖する．被膜はない．腫瘍細胞は好酸性の胞体と小型類円形の核を有する．核分裂像は明らかではない．0.5 cm を超えた病変であり，乳頭状腎細胞癌に相当する所見である．

C. 低栄養関連所見
　縦隔脂肪組織や心外膜脂肪組織は浮腫状となり，大網や腸間膜は薄く，やや色調がわるい．組織学的には全身の脂肪組織に膠様変性ないし脂肪萎縮を認める（図 7）．心臓にリポフスチン顆粒が散見される．

【病理所見まとめ】
1. 右副腎皮質癌の多発転移巣を肝と両肺に，播種巣を疑う結節を傍大動脈部に認めた．とくに肝では最大 17 cm 大までの転移巣が肝全域に多発しており，一部は壊死が目立っていた．以前の手術における切離面に腫瘍は近接するが，切離面周囲主体に広がってはおらず，局所再発は考えにくい．
2. 腫瘍の進展に関しては既往標本で認められていた類洞内の微小な癌胞巣の増大や肝内転移，あるいは下大静脈から肺循環・肝動脈を経由した転移が考えられる．原発巣（既往手術検体）と解剖時の転移巣の組織像は類似しており，明らかな変化は指摘できなかった．
3. 左副腎はやや菲薄化しており，癌のホルモン産生による影響がうかがわれる．
4. 直接死因に関しては，右副腎癌の多発転移以外に直接死因となりうる病巣がみられず，癌の肝・肺への多発転移に加え，低栄養などが複合的に関与したものと考える．

臨床画像

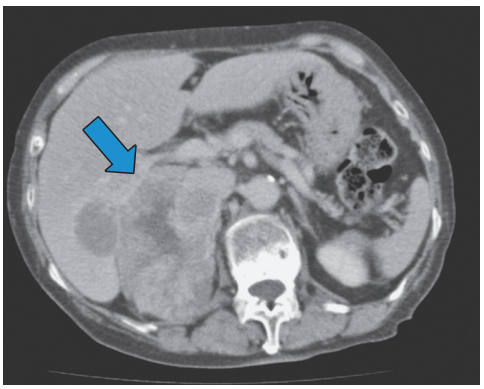


図 1. CT（死亡 12 ヵ月前，右副腎切除術前）．9 cm 大の右副腎腫瘍．肝への浸潤がある（矢印）．

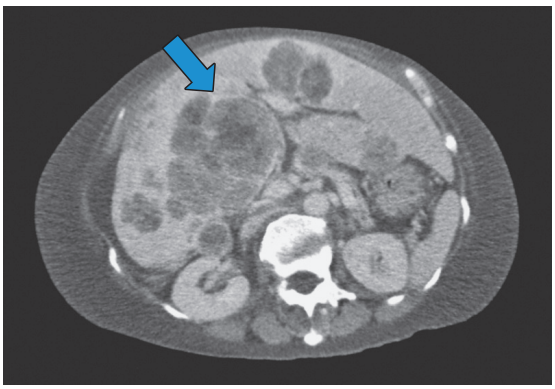


図 2. CT（死亡 1 ヵ月前，最終入院時）．肝に多数の転移巣を認める（矢印）．

病理画像

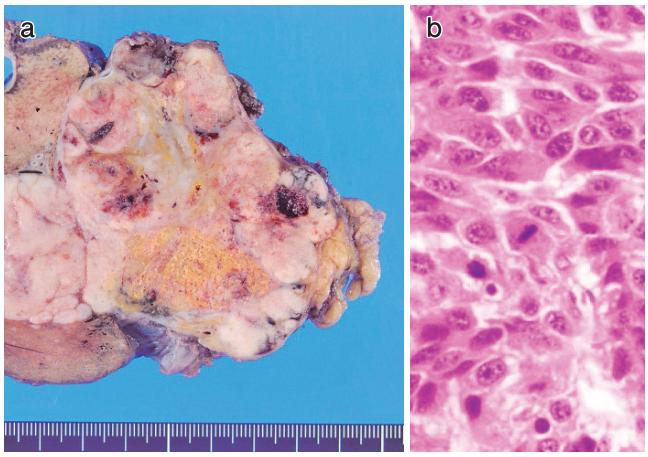


図 3. 副腎皮質癌（既往手術検体）．a：摘出肉眼標本（1）．出血・壊死を伴う充実性腫瘍．b：病理組織像（1）．好酸性の胞体をもつ細胞の充実性増殖（HE 染色）．

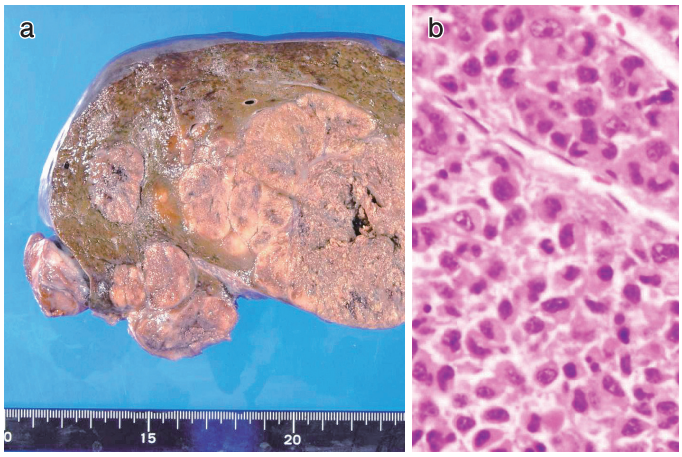


図 4. 肝割面（剖検時）．a：摘出肉眼標本（2）．最大 17cm 大までの腫瘤が多発する．b：病理組織像（2）．好酸性の胞体をもつ細胞の充実性増殖（HE 染色）．



図 5. 摘出肉眼標本（3）．肺転移巣．0.8 cm までの白色結節がある．

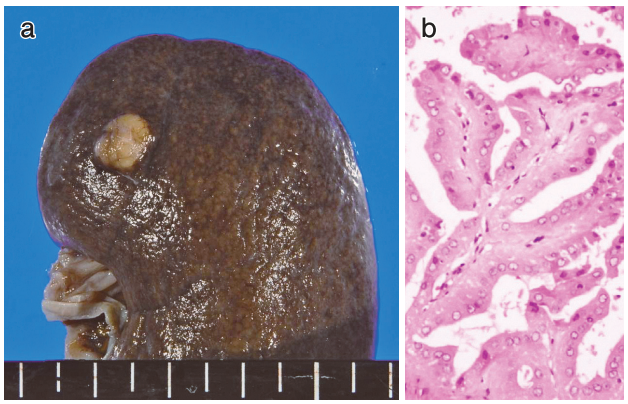


図 6. 左乳頭状腎細胞癌．a：摘出肉眼標本（4）．左腎上極の 0.8 cm 大の結節，b：病理組織像（3）．乳頭状増殖がある（HE 染色）．

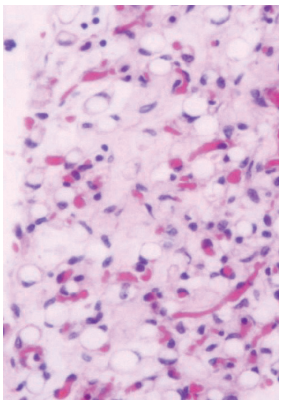


図 7. 病理組織像（4）．脂肪萎縮（HE 染色）．脂肪細胞の萎縮がある．

症例 No. 147　抗癌剤治療および自己幹細胞移植症後に上葉優位の間質性肺炎をきたした症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 死亡する 5 年前に濾胞性リンパ腫を発症した．濾胞性リンパ腫に対し化学療法を施行し，部分寛解となったが再発した．再び化学療法を行い，その後自己末梢血幹細胞移植を施行し完全寛解となった．治療後，労作時呼吸困難が出現し，アドリアマイシン心筋症による心不全と診断されたが改善を示した．しかし咳嗽が継続するため精査したところ，上葉優位の間質性肺炎が疑われた．その後，両側気胸を繰り返し呼吸困難が徐々に増悪し死亡した．

【症例】 61 歳，女性．

主　訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：6 歳時，肺結核．

生活歴：アレルギーなし，飲酒・喫煙歴はない．職歴は小学校教員（粉塵暴露なし）．12 年前から犬 1 匹をペットとして飼育．住居は鉄筋築 1 年，13 階建て 4 階で日当たり良好．

【臨床経過】

死亡 5 年 6 ヵ月前：濾胞性リンパ腫を発症した．R–CHOP 療法を行い部分寛解となった．

4 年 8 ヵ月前：リンパ腫の再燃に対し，R–CHASE 療法，自己抹消血幹細胞移植を行い完全寛解となった．

4 年 7 ヵ月前：アドリアマイシンによる心筋症と診断された．

3 年 6 ヵ月前：心不全は改善したが，咳嗽が継続するため精査したところ間質性肺炎と診断された．

3 年 10 ヵ月前：左気胸が出現した．その後両肺気胸を繰り返し，呼吸困難が増悪した．

1 年 6 ヵ月前：在宅酸素療法を導入した．

2 ヵ月前：左肺虚脱のため緊急入院となった（図 1）．気胸に対し両側自己血癒着術，胸腔鏡下左肺被覆術を施行した．徐々に呼吸状態が悪化し，死亡した．

【検索希望事項】

間質性肺炎の原因，両側気胸の状態，肺高血圧の原因，アドリアマイシン心筋症の状態，悪性リンパ腫の病勢．

【剖検診断】

1. Pleuroparenchymal fibroelastosis，巣状肺炎．
2. 腹腔鏡下肺被覆術後胸膜炎．
3. 濾胞性リンパ腫治療後・再発なし．

【剖検所見】

［既往検体］

・左鼠径リンパ節検体：Malignant lymphoma，involving the left inguinal lymph node，biopsy．Follicular lymphoma：Grade 1.

・心筋生検検体：心筋線維に中等度の変性と，間質に軽度の線維化を認め，アドリアマイシンによる心筋障害として矛盾しない．

A.　Pleuroparenchymal fibroelastosis（図 2）

1. Pleuroparenchymal fibroelastosis（左 170/右 320 g）

両側とも上中葉は小型化している．割面では，上中葉を優位として，胸膜の肥厚，気管支血管束に沿った硬化，および気管支の拡張が観察される．組織学的には，上葉優位に気管支血管束周囲および胸膜下を主体に肺組織の虚脱，弾性線維の増生，肺胞腔内の線維化を認める．細気管支は拡張を示すが，閉塞性細気管支炎を示唆する所見はみられない．

2. 肺・胸腔のその他の所見

右下葉巣状気管支肺胞性肺炎：右肺下葉に肺胞腔内に著明な好中球浸潤が観察される 3×2 cm 程度の領域を認める．

B. 気胸に対する腹腔鏡下肺被覆術後胸膜炎（左）・自己血癒着術後の状態

両肺とも上葉を主体とした胸膜の癒着を認める（左優位）．左壁側胸膜表面には末梢血フィブリンの沈着がみられ，胸膜と接する部分には末血・フィブリンの器質化，肉芽形成がみられる．肉芽組織中にはヘモジデローシスがある．

C. 濾胞性リンパ腫治療後・再発なし

1. 濾胞性リンパ腫治療後の変化：傍大動脈リンパ節には隔壁様の線維化がある．また，腸間膜リンパ節の一部は壊死に陥る．

【病理所見まとめ】

1. 両肺とも上葉を優位とした間質性肺炎が認められた．気管支周囲・胸膜直下に沿った肺胞の虚脱，胞隔の弾性線維の肥厚，肺胞道～肺胞腔内の線維化が観察され，pleuroparenchymal fibroelastosis（PPFE）に合致する所見であった．PPFE の原因としては，特発性のものと，二次性のものとが知られているが，本例は濾胞性リンパ腫の治療過程においてアドリアマイシン投与，自己末梢血幹細胞移植が施行されており，これらを契機に PPFE が発症した二次性の PPFE と考えられた．アドリアマイシン投与あるいは自己末梢血幹細胞移植どちらが原因となったかの確定は困難である．
2. 肺高血圧（PH）については，肺実質の線維化が高度であり，線維化に伴う肺高血圧があったものとして矛盾はしない．また心臓では右室の拡張もみられなかった．そのほか右肺には限局性の気管支肺胞性肺炎が認められた．
3. 既往の濾胞性リンパ腫に関しては，治療に伴うと思われる線維化，壊死はみられたが，剖検時に再発は認められなかった．心臓においては光顕で心筋細胞の核の大小不同がみられたが，心筋細胞間の線維化や，電顕では特異的所見を認めず，アドリアマイシン心筋症を積極的に示唆する所見はみられなかった．

臨床画像

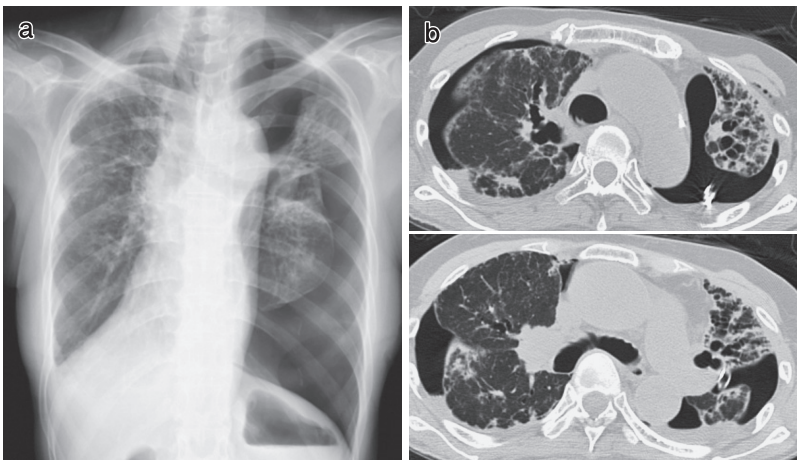


図 1．入院時画像．胸部 X 線像（a），胸部 CT（b）．a：左肺は著明な虚脱を呈する．両側肺で透過性の低下を認める．b：上葉を主体とした胸膜の肥厚を認める．左葉優位に気腔の開大が目立つ．両側胸水がある．

病理画像

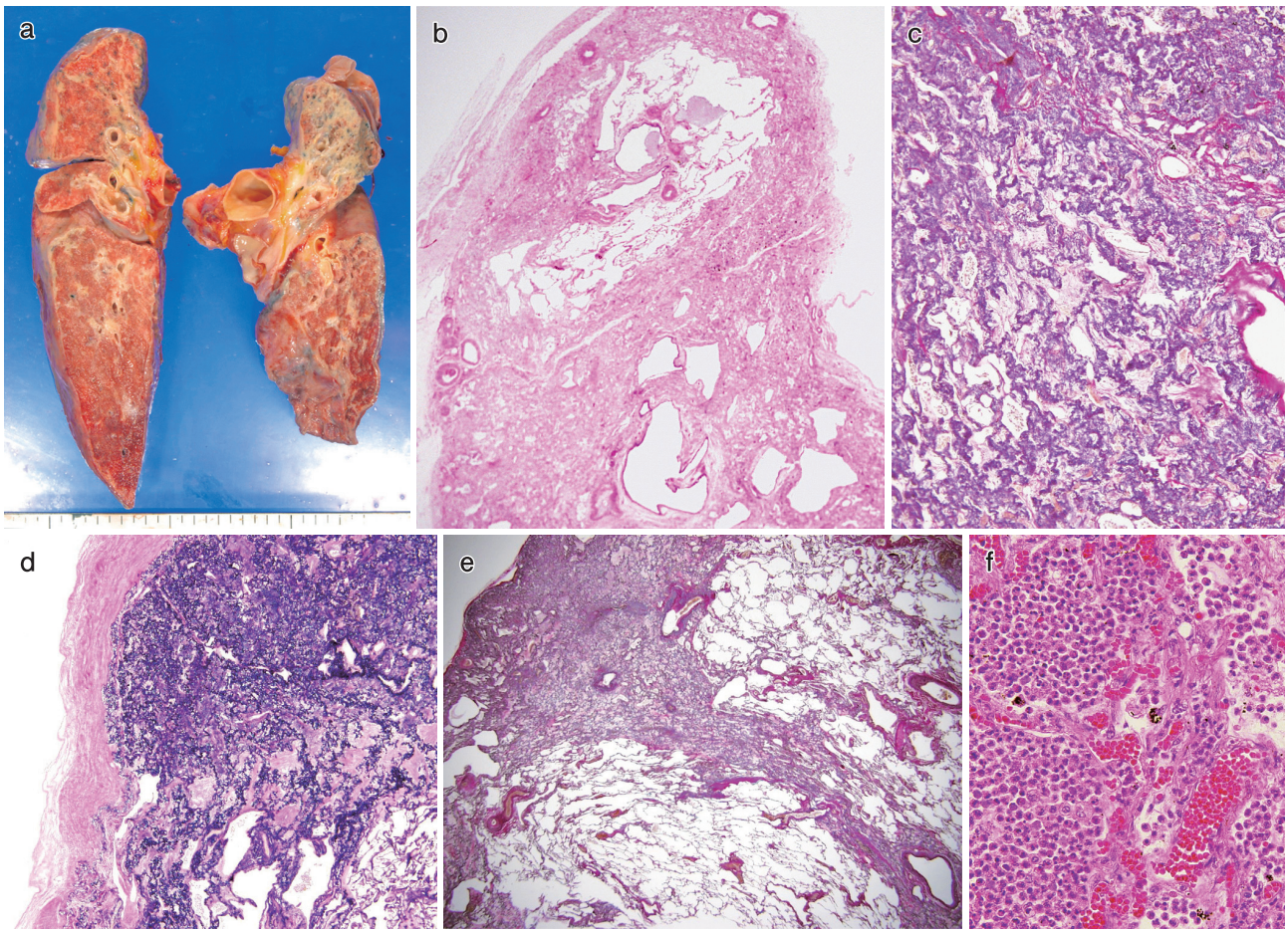


図 2．解剖時肺組織．a：摘出肉眼標本，b〜f：病理組織像（b，f：HE 染色，c，d，e：EVG 染色）．a：上葉主体の小型化を認め，とくに左肺で顕著である．上葉主体に胸膜直下の線維化が目立つ．気管支血管束に沿った線維化も認め，病変は下葉でもみられる．b：右肺上葉肺尖部では，胸膜直下肺実質に線維化を認める．c：拡大すると，肺胞隔壁の弾性線維の肥厚・増生と肺胞腔内の線維化がみられる．d：胸膜の肥厚を認める．e：胸膜直下〜気管支血管束に沿った線維化を認める．f：右肺下葉，径約 3cm の領域に著明な好中球浸潤を認める．

症例 No. 148　大脳皮質基底核変性症に併発した肺炎により死亡した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】 9 年前に大脳皮質基底核変性症（CBD）を発症し，肺炎を繰り返し死亡した 1 例である．左半身の固縮・痙縮および不随意運動を認め，症状進行により ADL 全介助の状態であり在宅療養であった．CBD は，脳神経細胞にリン酸化タウ蛋白が蓄積する tauopathy の一つと考えられている．進行性核上性麻痺など他疾患との鑑別を要するが，臨床的，病理組織学的にもオーバーラップする所見があり，診断がむずしいことが多い．本例は，左右差のある臨床症状に加え，病理組織学的に免疫染色によるリン酸化タウ蛋白の異常蓄積を同定することにより，CBD の診断にいたった症例であった．

【症例】 67 歳，男性．

主　訴：発熱，呼吸困難．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：腰椎椎間板ヘルニア（L4/5），誤嚥性肺炎，褥瘡感染，アレルギー歴はリボトリール（薬剤熱）．

生活歴：日本酒 3〜5 合/日，喫煙歴 20 本/日×33 年間．

【臨床経過】

入院 9 年前：歩行時に易転倒性を自覚した．徐々にすくみ足が出現した．

7 年前：杖歩行，電車の乗り降りが困難であることを主訴に当院を紹介され受診した．CBD が疑われる．

6 年前：精査治療目的に入院した．CBD を支持する所見を得た．以後，パーキンソニズム・不随意運動に対し内服調整を行った．

5 年前：左上肢の拘縮が出現した．その翌年にはほとんど寝て過ごすようになる．

3 年前：幻視の出現と活動性の低下を認める．誤嚥性肺炎で入院して以降，軽快・再発を繰り返していた．

1 年半前：褥瘡から菌血症を発症し，他院で入院治療，その後，意思疎通が困難となる．四肢の拘縮がある．退院後は自宅療養となる．

入院時：夕方，淡の吸引直後に嘔吐し，体温 38.5℃，SpO_2 70% 台に低下したため，救急要請となる．胸部 CT，血液検査所見から誤嚥性肺炎の診断（図 1）で入院となった．左側臥位では 90% 保てず，血性混入痰が多量であった．ショックを併発し，BP40〜50 台となったが，夜には 80 台まで改善した．

翌日：翌朝より，仰臥位，右側臥位であっても SpO_2 は 80% 台に低下し，吸引しても痰は引けなかった．気管挿管中，心停止となり蘇生開始したが奏功せず，死亡した．

【検索希望事項】

直接死因，大脳皮質基底核変性症の状態．

【剖検診断】

1. 大脳皮質基底核変性症．
2. 両側性肺胞性肺炎．

【剖検所見】

A. 大脳皮質基底核変性症

肉眼的に割面では，大脳皮質の厚みは全体的にやや薄く，軽度萎縮がある．中心前回において皮髄境界は不明瞭である（図 4）．脳梁に萎縮がみられる．淡蒼球は内外髄の境界が不明瞭で，被殻よりもやや褐色調変化があり．中脳黒質の脱色素は高度で，青斑核の脱色素は中等度である．組織学的には，大脳運動野に限局して皮質の変性がみられ，正常の 6 層構造は認められない．白質は萎縮し，KB 染色で染色性の低下を認める（図 5）．変性した皮質に balloned neuron が多数みられる（図 6）．淡蒼球・視床では神経細胞の減少と著明なグリオーシスがみられ，同部位に 4 リピートタウの沈着がみられる（図 7）．海馬に老人斑や細胞脱落はみられず，Gallyas や 4 リピートタウ染色では陽性構造物がごく少量みられるのみであり，加齢性変化は弱い．脳幹・小脳に 4 リピートタウの蓄積がみられる．脊髄では前角細胞は保たれ，前索・側索・後索ともに異常所見は認められない．

B. 両側性肺炎

705/830 g と左右ともに重量は増加している．割面では，背側，下葉主体に硬度を増した部分がみられる．組織学的には，腔内に高度の好中球，リンパ球，形質細胞などの炎症細胞浸潤とマクロファージの浸潤を伴う肺炎像を広範に認める．周囲はところどころで水腫の状態を呈する．培養にて *Pseudomonas aeruginosa*，*Klebsiella pneumoniae*，*Corynebacterium sp.* などを検出する．

【病理所見まとめ】

1. 高度の肺胞性肺炎が寄与したと考えられ，繰り返す肺炎の増悪が直接死因となった．
2. 肉眼的に，前頭葉の萎縮，中脳黒質での高度の脱色素，淡蒼球や視床の変性が認められる．組織学的に大脳皮質の運動野に限局した神経細胞変性と balloned neuron が多数みられ，免疫染色で astrocytic plaque や 4 リピートタウの沈着が認められることから，CBD に合致する所見である．淡蒼球・視床においても神経細胞減少と著明なグリオーシスを認め，同部位に 4 リピートタウ陽性構造物が沈着していることも CBD に合致する所見である．
3. HE 染色による組織形態学的検索に加え，KB 染色や 4 リピートタウ染色などの免疫組織学的検索を加えて病変の分布を把握し，tauopathy の評価を行うことにより CBD の診断を得ることができた．

臨床画像

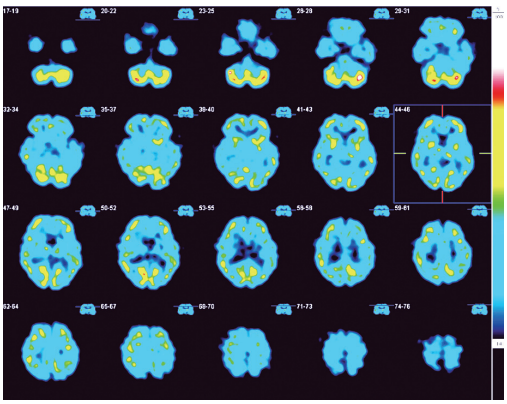


図 1. 脳血流 ECD–SPECT. 右有意の頭頂葉血流低下を認める.

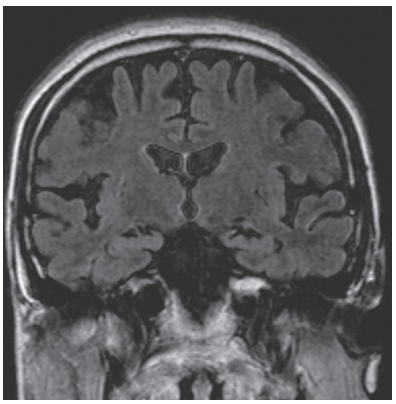


図 2. 頭部単純 MRI. 大脳皮質前頭葉に左右差のある萎縮を認める.



図 3. 緊急来院時（死亡前日）の胸部単純 X 線像

病理画像

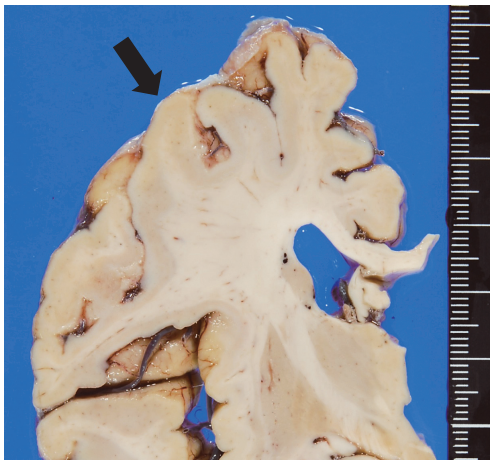


図 4. 摘出肉眼標本（1）. 脳割面（ホルマリン固定）. 大脳皮質運動野は白質が萎縮し，皮髄境界が不明瞭となる（矢印）.

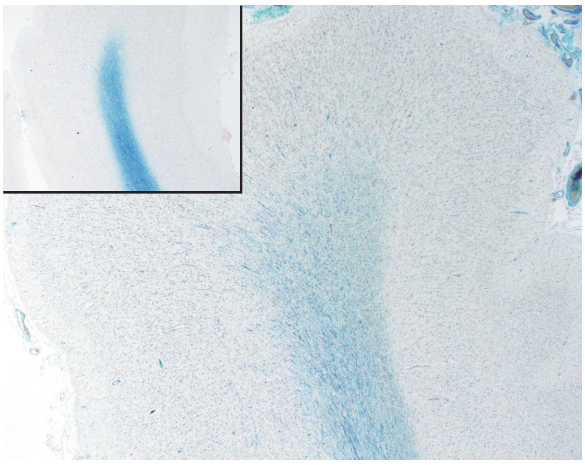


図 5. 病理組織像（1）. 大脳皮質の皮髄境界（Kluver-Barrera 染色）. 運動野の皮髄境界が不明瞭な部分では白質の Kluver-Barrera の染色性が著明に低下する. 左上囲み：正常部（Kluver-Barrera 染色）.

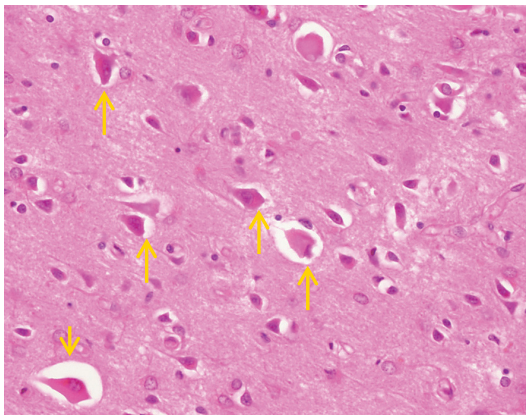


図 6. 病理組織像（2）. balloned neuron（HE 染色）. 萎縮を呈する大脳皮質に，胞体の腫大を示す神経細胞が認められる（矢印）.

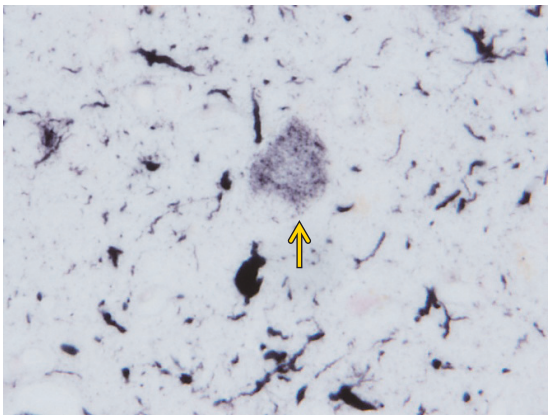


図 7. 病理組織像（3）. タウ蛋白の蓄積（4 リピートタウ染色）. 大脳皮質の神経細胞にタウ蛋白の蓄積を認める（矢印）.

症例 No. 149　食道癌術後に肺炎を繰り返し敗血症にいたり死亡した症例

剖検依頼科：食道外科

【概要】 他院にて多発食道癌との診断で，当院を紹介され受診し，胸腔鏡下食道切除が施行された．術後，急性呼吸促迫症候群（ARDS）を発症したが，その後軽快，増悪を繰り返し，敗血症を呈するにいたった．なお経過中に経腸栄養開始時に胸水が増量し，さらに難治性腹水もみられ，乳び胸腹水が疑われた．胸管結紮を施行したが胸腹水の改善はみられなかった．難治性の胸水に対し胸腔穿刺後，多量の気道出血がみられ，心肺停止に陥り心肺蘇生を実施した．気道出血は自然止血し，蘇生に成功したが，その後徐々に血圧が低下し，黄疸，高炭酸ガス血症の増悪を認め死亡した症例である．

【症例】 67 歳，男性．

主　訴：人間ドッグで異常を指摘される．
家族歴：兄が食道癌．
既往歴：特記すべきことはない．
生活歴：喫煙は 40 本/日×47 年，飲酒は焼酎 1 升/2 週間．

【臨床経過】

死亡 6 ヵ月前：人間ドッグで食道病変を指摘され，精査により多発食道癌と診断される．
4 ヵ月前：当院で胸腔鏡下食道摘出術，胸骨後胃管再建術を施行した．術後 4 日で ARDS を発症し，その後，胸腹水が出現した．
3 ヵ月前：呼吸不全を発症した．
8 週間前：ARDS が再発し，胸腹水は持続する．
6 週間前：持続する胸腹水に対して，乳び胸腹水の疑いにより胸管結紮術を施行した（図 1，2）．左胸水は軽度改善したが，右胸水，腹水は改善しなかった．腎機能障害，肝機能障害の進行を認めた．
3 週間前：腎機能障害に対し透析を開始した．右胸水に対して，胸腔穿刺の施行時に 1,400 m*l* の喀血を認めた．一時心停止に陥るが，蘇生は成功した．しかし，その後，徐々に血圧低下し，黄疸，高炭酸ガス血症の増悪を認め死亡した．

【検索希望事項】

腹水の原因，肝機能障害・黄疸の原因，気道出血の原因．

【剖検診断】

1. 食道癌術後．
2. 両側融合性巣状器質化肺炎，肺膿瘍，肺血腫．
3. 敗血症．

【剖検所見】

A. 食道癌術後

生前の食道癌亜全摘検体では 3 ヵ所に病変（pT1a–MM，pT1a–LMP，pT1a–LMP）を認めた．剖検時は癌の再発・遺残を認めない．吻合不全，胃管壊死はない．リンパ節には転移はない．

B. 肺（左 900/右 1,065 g）：両側融合性巣状器質化肺炎，肺膿瘍，肺血腫（図 3）

肉眼的に，両側中葉，下葉を中心に硬化領域が広がる．右肺中葉に 2 cm 大の血腫を認める．組織学的には肺胞腔内への好中球浸潤，血性の滲出，最大径 5 mm 大までの膿瘍形成，肺胞隔壁のうっ血・線維性肥厚，肺胞腔内の線維化を認める．炎症反応に乏しい器質化した部分もみられる．一部にヘモジデリン貪食マクロファージ（心不全細胞）の集簇を認める．右肺中葉の血腫周囲は弾性線維を伴わない線維性組織におおわれ，血腫内部には一部に器質化を伴う．

C. 敗血症関連病変

1. 剖検時血液培養：*Pseudomonas aeruginosa*，*Staphylococcus aureus* 以外の *Staphylococcus sp.* を検出した．
2. 脾臓（90 g）：脾炎・髄外造血

赤脾髄に加え，被膜にも少数の好中球を認める．赤芽球島の形成，巨核球を認める．

3. 骨髄：軽度過形成性骨髄
4. 肝臓（1,430 g）：胆汁うっ滞，ヘモジデローシス（図 5）

門脈域および小葉内に胆汁うっ滞を認める．著明な偽胆管増生がみられる．類洞内 Kupffer 細胞への鉄沈着が目立つ．

D. その他の所見

1. 胸管結紮部位：積極的に胸管と確定できる構造物を認めない（図 4）．
2. 大腸：肉眼的に下行結腸～S 状結腸にかけて褐色調を呈し，組織学的には腺管の立ち枯れ状変性を認める．

【病理所見まとめ】

1. 食道癌に関しては，再発，遺残，リンパ節転移を認めず，吻合不全，胃管壊死もみられなかった．肺は，両側中葉，下葉を中心に膿瘍の形成，血性の滲出を伴う肺胞腔内への好中球浸潤がみられた．一方，炎症反応に乏しい器質化した部分も比較的広範に広がっており，時相の異なる肺炎を認めた．右肺中葉には径 2 cm 大の血腫がみられ，気道との明らかな交通はみられなかったが気道に近接しており，胸腔穿刺時の喀血はこの血腫からのものと考えられた．
2. 敗血症関連の所見としては，血液培養で緑膿菌が検出され，脾臓に脾炎，髄外造血の所見がみられた．骨髄は軽度過形成性を示した．肝臓には門脈域・小葉間を主体とした胆汁うっ滞がみられ，肝機能障害，黄疸は，敗血症によるものと考えられた．
3. 難治性腹水に関しては，乳び胸水を示唆する所見はなく，一般的な腹水の原因となる膠質浸透圧低下，門脈圧亢進症，肝炎などの所見もみられず，剖検で原因の確定は困難であった．
4. 直接死因としては，肺炎・肺膿瘍に起因する敗血症により，多臓器不全を呈し死亡したものと考えた．

臨床画像

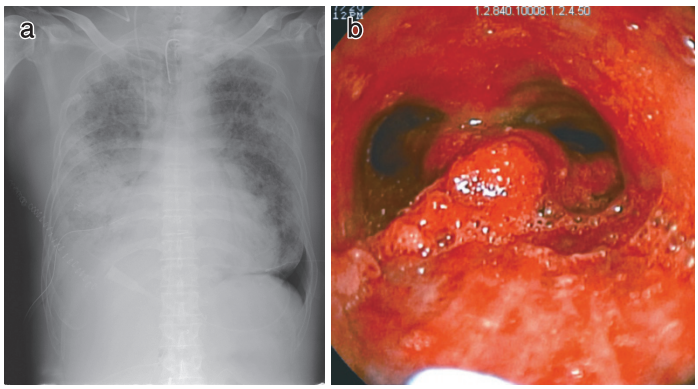


図 1．気道出血直前の胸部 X 線像（a），直後の気管支鏡像（b）．a：両肺の著明な胸水がみられる．b：気管分岐部に血餅を認める．

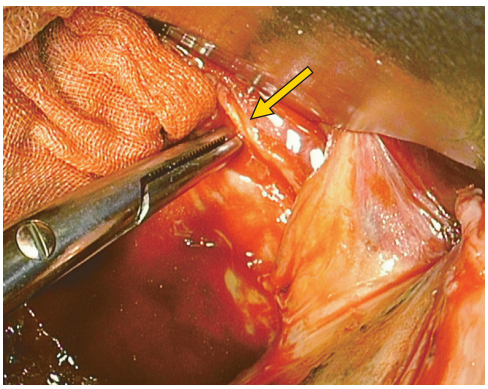


図 2．胸管結紮術時の胸腔鏡像．胸管と考えられる管状の構造物を認める（矢印）．

病理画像

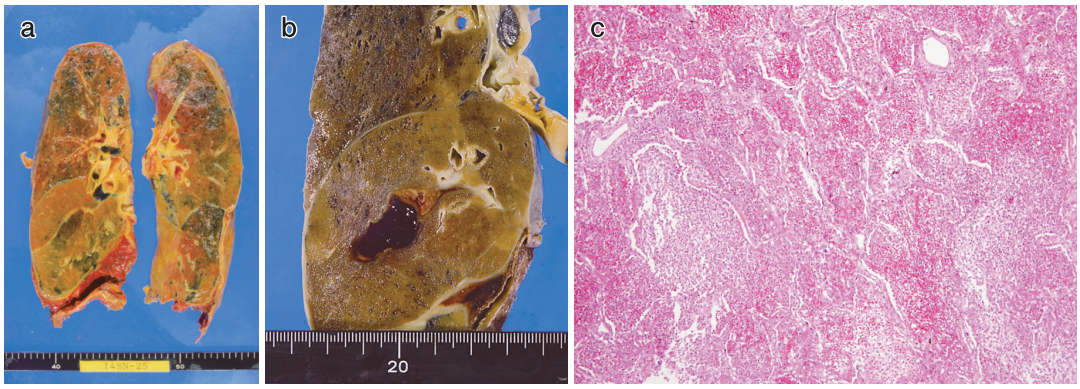


図 3．摘出肉眼標本（1）［a，b］．病理組織像（1）［c：HE 染色］．剖検時の肺．a：両側肺に広範にわたる硬化領域を認める．b：右肺中葉に径 2cm 大の血腫の形成がみられる．c：組織像では，好中球を主体とする著明な炎症細胞浸潤を認め，一部に肺胞出血を伴う．

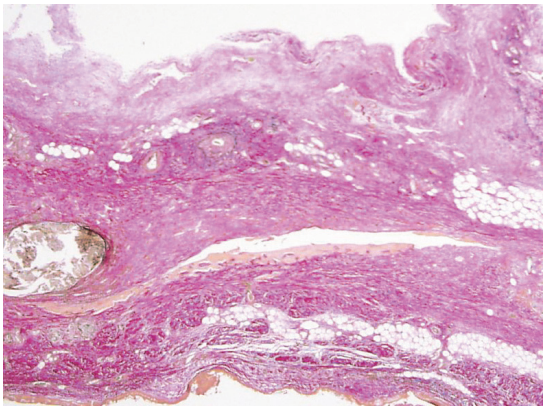


図 4．病理組織像（2）．胸管結紮部位（EVG 染色）．胸管結紮部位に裂隙はみられるが，裂隙周囲に弾性線維や平滑筋は伴わない．積極的に胸管であることを示唆する所見はみられない．

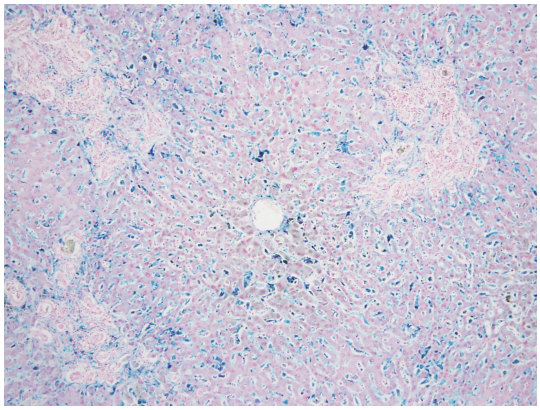


図 5．病理組織像（3）．剖検時の肝臓（鉄染色）．門脈域，小葉間主体に胆汁うっ滞がみられる．類洞内の Kupffer 細胞へのヘモジデリン沈着が目立つ．

症例 No. 150　低分化性索間葉腫瘍の全身転移により死亡した症例

剖検依頼科：周産女性科

【概要】 持続する不正出血を主訴に来院した症例である．内膜肥厚および Douglas 窩腫瘤を指摘され，内膜生検にて類内膜腺癌の診断であった．画像所見など合わせ，子宮体癌の卵巣転移および腹膜播種と判断され，化学療法（TC 療法）を開始した．化学療法 5 クール施行後，子宮体部の病変は縮小したが Douglas 窩腫瘤は増大傾向であり，徐々に全身状態が悪化，死亡した．剖検では体部の病変は消失していたが，右卵巣および Douglas 窩の病変では腫瘍細胞が残存しており，組織型は類内膜腺癌ではなく低分化な性索間葉腫瘍であり，子宮の病変とは別病変であったことが明らかとなった．低分化性索間葉腫瘍の全身転移により死亡したものと診断した．

【症例】 48 歳，女性．
主　訴：持続する不正出血．
家族歴：母に胃癌，膵臓癌．
既往歴：特記すべきことはない．
生活歴：喫煙 10 本/日，飲酒はほとんどしない．

【臨床経過】
死亡 6 ヵ月前：不正出血を主訴に近医を受診し，内膜肥厚，子宮腫大および Douglas 窩腫瘤を指摘される（図 1）．子宮口からの腫瘍生検にて類内膜腺癌の診断となり，当院を紹介され受診した．
5 ヵ月前：子宮体癌の卵巣転移（Stage IV）と診断され，化学療法（TC 療法）を開始した．TC 療法 5 クール後，子宮体部の病変は消失したが，卵巣の病変は増大し，肝転移やリンパ節転移巣の増悪を認めた（図 2）．
半月前：入院疼痛コントロールを目的に放射線療法を開始したが，開始 4 日後の血液培養により *Clostridium perfrigens*，*Candida albicans* が検出され放射線療法を中止した．抗菌薬，抗真菌薬にて経過をみたが状態は悪化し，2 週間後に死亡した．全経過 6 ヵ月．

【検索希望事項】
多重癌の可能性，癌の広がり，直接死因．

【剖検診断】
1. 右卵巣低分化性索間葉腫瘍全身転移（化学放射線療法後）．
2. 子宮体部類内膜腺癌（化学放射線療法後）．
3. 左腎カンジダ症．
4. 右誤嚥性肺炎 .

【剖検所見】
A. 右卵巣全身転移，放射線化学療法後の状態
1. 原発巣：右卵巣に下腹部の子宮後面～Douglas 窩までを占める 19×16.5×10.5 cm 大の腫瘍を認めた（図 3）．一部は小腸に浸潤し穿破していた．左卵巣には病変はみられなかった．組織学的には特定の配列を示さず充実性に増殖する多角形～紡錘形の腫瘍細胞の増殖からなる腫瘍であった（図 4）．胞体は淡好酸性．核は類円形～紡錘形で核縁がやや不整，くびれや核溝が散見される．一部で核小体がやや目立ち，核分裂像も多く，25 個/強拡大 10 視野程度認められた．腫瘍細胞は monophasic でロゼット様構築にみえる個所が散見されるが，Call-Exner body ははっきりしない．また，Sertoli-Leidig 細胞腫にみられるような，管状構造や Leidig 細胞に相当する細胞はみられず．奇形腫の成分なども認められなかった．免疫染色では AE1/AE3（−），CAM5.2（−），EMA（−），ER（−），PgR（−），Inhibin-*α*（+），CD99（+），Calretinin（−），Sall4（−）であった（図 4）．以上の所見から右卵巣原発の性索間葉系腫瘍と判断され，判断がむずかしいが細胞像から低分化な顆粒膜細胞腫がもっとも考えやすいと思われた．放射線化学療法による治療効果と判断できる変化は限定的であった．
2. 転移巣：血行性転移として肝臓に 3 cm 大までの結節が無数に存在する（図 5）．また肺にも 0.3 cm 大までの転移巣が散在していた．また，リンパ節には右総腸骨～傍大動脈，および肝門部に最大 3 cm 大の複数の転移巣がみられた．また，腹膜および胸膜に多数播種を認めた．

B. 子宮体癌，放射線化学療法後の状態
1. 過去検体：治療前の生検材料では類内膜腺癌 Grade 1 相当の像を認めた（図 6）．治療後の生検では類似の癌の残存がみられた．
2. 剖検時所見：少量の異型腺管はみられるが明らかな癌は認められず，内膜面に異物反応を伴う線維性瘢痕が散在しており，治療により癌が消失したものと思われた．転移巣は認められなかった．

C. その他の所見
1. 左腎カンジダ症：左腎上極に膿瘍があり，そのほかの部位にも髄質に放射状の膿瘍が散在する．組織学的には尿細管～集合管内の膿瘍中にカンジダと思われる酵母様真菌が確認された．尿路からの感染と思われた．
2. 右誤嚥性肺炎：右中葉に食物残渣およびその周囲に好中球，多核巨細胞の浸潤が認められ，誤嚥性肺炎が存在していたものと思われた．

【病理所見まとめ】
1. 生検時に認められた類内膜腺癌と，剖検時に認められた右卵巣の腫瘍は組織型がまったく別であり，それぞれが原発巣であったものと判明した．臨床的に TC 療法が体癌のみに有効で，卵巣の病変に無効であったこととも合致する．結果として右卵巣の低分化性索間葉系腫瘍が全身に転移しており，それによる消耗や，とくに目立つ肝転移により肝不全に陥ったことが直接死因となったと判断された．
2. なお，今回もっとも考えられた顆粒膜細胞腫は高頻度にエストロゲンを産生しており，こうしたエストロゲン過剰状態が子宮体部にて内膜の異常増殖および発癌に関与することが報告されている（日産婦会誌 **30**：47–54，2001）ことから，本例も，顆粒膜細胞腫が疑われる性索間葉系腫瘍が子宮体癌の発生に関与していた可能性がある．

臨床画像

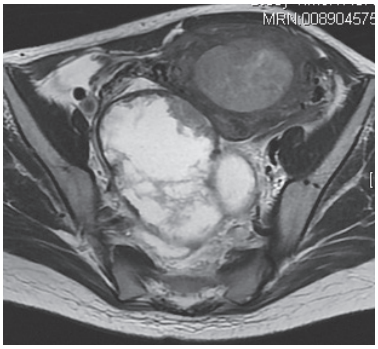


図 1．入院時 MRI（T2 強調像）．
子宮内腔に充満する腫瘍（右上）があり，一方，Douglas 窩を充満する腫瘍も認められる（左下）．

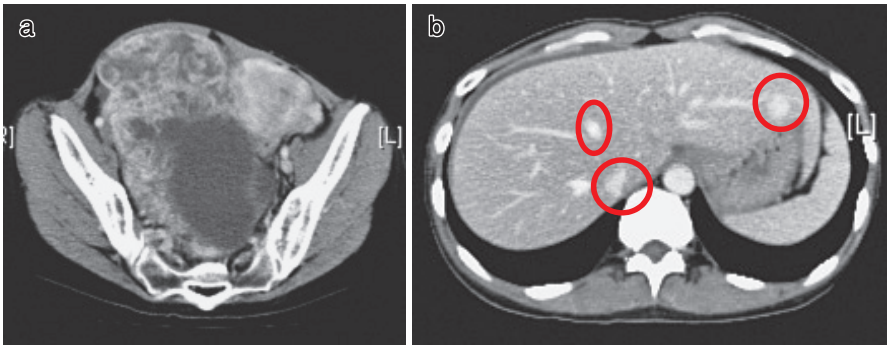


図 2．化学療法後の造影 CT．a：子宮腔内腫瘍は消失したが，Douglas 窩腫瘤は増大していた．b：多発肝転移巣が出現した（赤丸囲み）．

病理画像

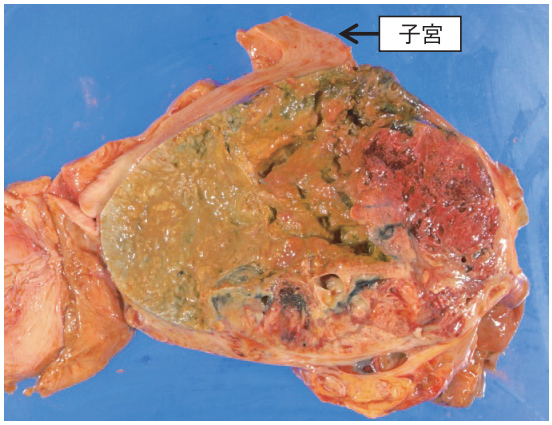


図 3．摘出肉眼標本（1）．Douglas 窩腫瘤（矢状断）．
子宮の背面，Douglas 窩を充満する出血壊死が目立つ巨大腫瘤を認める．

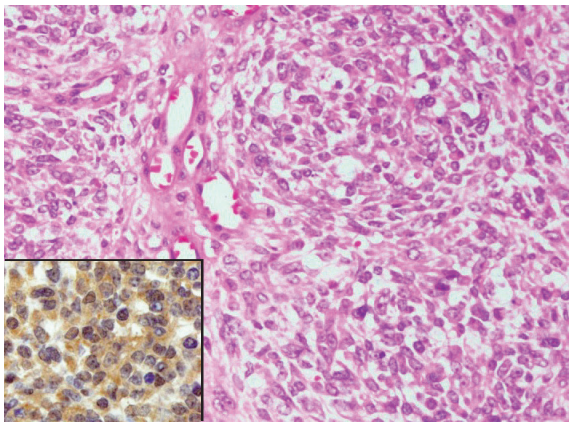


図 4．病理組織像（1）．右卵巣腫瘍（HE 染色，200 倍）．紡錘形～多角形の腫瘍細胞の増殖がみられ，上皮様配列はみられない．左下囲み：性索間葉系腫瘍に陽性となる Inhibin-α が免疫染色で陽性となっている．



図 5．摘出肉眼標本（2）．肝臓．全域に多数の転移巣がある．背景肝臓には黄疸もみられ，肝不全の状態と思われた．

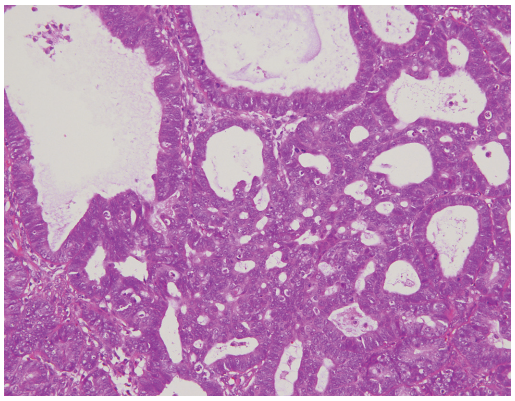


図 6．病理組織像（2）．子宮腫瘍生検材料（HE 染色，200 倍）．癒合腺管を形成する類内膜腺癌 Grade 1 の像である．

症例 No. 151　循環不全に対する救命処置が奏功せず，救急搬送後２日で死亡した症例

剖検依頼科：救急科

【概要】 熱発および突然の脱力により救急搬送され，敗血症性ショックと診断した．カテコラミン投与，大量補液，人工呼吸器管理などの救命処置が奏功せず入院２日後に死亡した．剖検では循環不全による多臓器の虚血性障害と，高度の肺水腫・胸水貯留が観察され，これらが直接死因になったものと考えられた．また，剖検にて入院時に把握されていなかった糖尿病性腎症，肝硬変が明らかとなり，これらに伴う低蛋白血症が補液による高度な肺水腫を助長した可能性が示唆された．

【症例】 72 歳，男性．
主　訴：全身倦怠感．
家族歴：父（糖尿病，胃癌），母（高血圧，脳卒中）．
既往歴：2 型糖尿病，右中大脳動脈狭窄，高血圧症，肋骨骨折（22 年前，詳細不明）．
生活歴：飲酒 7 回 / 週（量不明），職業歴は不明，喫煙歴，アレルギーはない．輸血歴は不明．

【臨床経過】
入院 2 週間前：全身倦怠感が出現した．
入院時：深夜，トイレにて熱が高く力が入らない男性を妻が発見し救急要請をした．ショックバイタルにて当院に搬送され，敗血症性ショックの診断で入院となった．入院直後から呼吸状態が急激に悪化し，成人呼吸促迫症候群が疑われた（図 1）．カテコラミン投与，大量補液，人工呼吸器管理，持続血液透析濾過，エンドトキシン吸着法を開始した．
２日目：腹部コンパートメント症候群が出現し，開腹減圧術を施行した．呼吸状態の増悪が進行し死亡した．

【検索希望事項】
感染部の検索，肺炎の有無，死因．

【剖検診断】
1. 多臓器の虚血性変化（ショック肝，急性尿細管壊死，急性虚血性腸炎）．
2. 両側肺水腫・両側胸水貯留・全身浮腫．
3. 糖尿病性腎症．
4. 肝硬変．
5. 肝細胞癌．

【剖検所見】
A. 多臓器の虚血性変化（図 2）
1. ショック肝：小葉中心性のうっ血，肝細胞の萎縮・脱落を高度に認める．
2. 急性尿細管壊死：近位尿細管の凝固壊死が目立つ．
3. 急性虚血性腸炎：空腸，回腸，結腸に散在性の虚血性変化がある．病変の大部分で変化は粘膜にとどまるが，回腸の一部では固有筋層に達する変性・凝固壊死が観察される．
4. 心（430 g）：軽度の肥大がある．心筋線維に軽度の波状変化がある．梗塞はない．

B. 両側肺水腫・両側胸水貯留・全身浮腫
1. 両側肺水腫（左 750/右 940 g）：重量増加が著明である．肺胞腔内への漏出をびまん性に認める．硝子膜の形成はない．炎症細胞の浸潤はほとんどない（図 3）．
2. 両側胸水貯留（左 1,600/右 1,400 m*l*）：色調は黄色透明である．
3. 全身の高度な浮腫
腹部コンパートメント症候群に対する開腹減圧術が施行された状態（図 3）である．陰嚢水腫がある．
心嚢水貯留（250 m*l*）：色調は黄色透明である．
脳浮腫（1,375 g）：軟化，脳回の平坦化，脳溝の浅底化を軽度に認める．

C. 糖尿病性腎症（左 170/右 175 g）：糸球体にはメサンギウム領域の拡大が目立ち，結節性硬化を伴う糸球体が散見される．ごく一部には滲出性病変もみられる．細動脈硬化が目立ち，一部には輸入・輸出細動脈の両者が同時に観察される糸球体もみられる（図 4）．

D. 肝硬変とその関連所見
1. 肝硬変（1,285 g）［図 5］：HBV 陰性，HCV 陰性．
2. 脾腫（240 g）：うっ血が強い．好中球浸潤は目立たない．

E. 肝細胞癌：右葉前区域（S5，8）の被膜下に 4.8 cm 大，後区域（S7）に 1 cm 大の肝細胞癌がある．遠隔転移・リンパ節転移はない．

E. その他：剖検時血液培養は陰性である．

【病理所見まとめ】
1. 循環不全に伴う所見として，肝における小葉中心性のうっ血，肝細胞の脱落，急性尿細管壊死，急性虚血性腸炎が観察された．循環不全にいたった原因として，臨床的には敗血症が疑われたが，剖検時に明らかな感染のフォーカスは確認されなかった．また，微小膿瘍，感染脾などの所見はなく，剖検時血液培養は陰性であり，敗血症の存在は証明されなかった．そのほか，心に循環不全の責任病変はみられず，循環不全にいたった原因は不明である．
2. 全身の高度な浮腫，胸腔・心嚢腔への体腔液貯留を認めるとともに，高度な肺水腫が観察された．循環不全に対する大量補液により，浮腫・体腔液貯留・肺水腫にいたったものと考える．なお，肺に硝子膜の形成はみられず，びまん性肺胞傷害とはしがたい．入院時には把握されていなかったが，剖検にて肝硬変と糖尿病性腎症の合併がみつかり，これらに伴う低蛋白血症が救急処置として施行した補液による高度な浮腫を助長した可能性がある．
3. 直接死因としては，循環不全に伴った多臓器不全，肺水腫・胸水貯留に伴った呼吸不全があげられる．

臨床画像

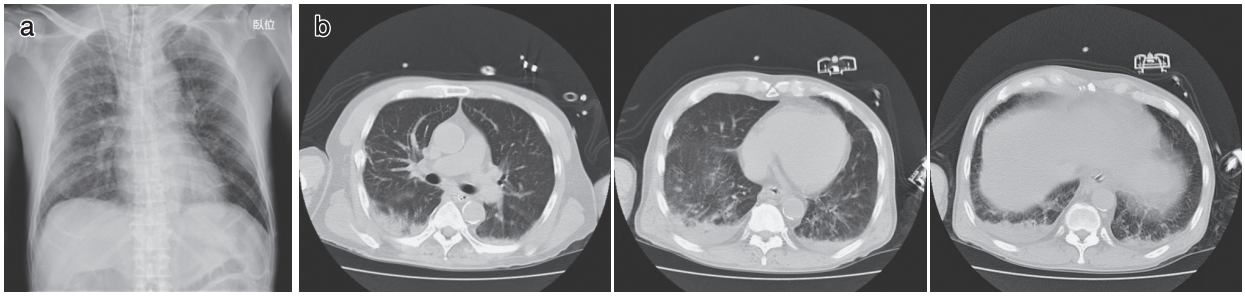


図 1. 入院時胸部 X 線像（a）および CT（b）．a：びまん性の透過性低下を認める．b：両肺下葉背側優位に浸潤影を認める．

病理画像

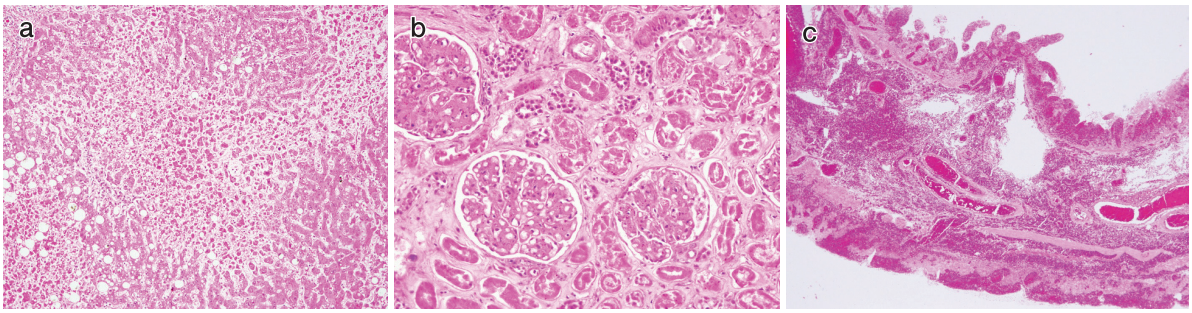


図 2. 病理組織像（1）．多臓器の虚血性変化（HE 染色）．a：肝には中心静脈周囲を主体としたうっ血，肝細胞萎縮・脱落を高度に認める．b：腎では急性尿細管壊死がみられる．c：回腸の一部には固有筋層の壊死を伴う虚血性腸炎がある．

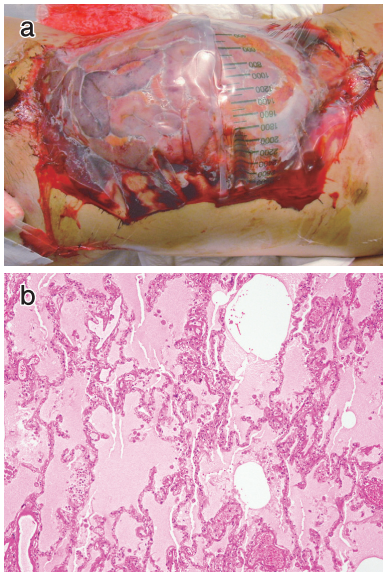


図 3. 全身の浮腫・漏出．摘出肉眼標本（1）．腹部コンパートメント症候群に対する開腹減圧術後の状態（a）．病理組織像（2）．肺に肺胞腔内の漏出をびまん性に認める（b）．肺胞腔内に硝子膜や炎症細胞浸潤はほとんどみられない．

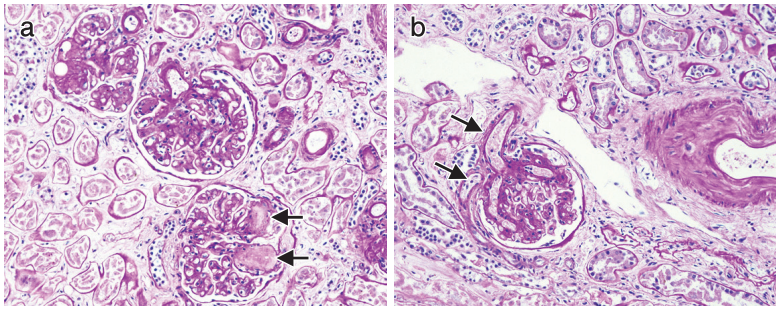


図 4. 病理組織像（3）．腎（PAS 染色）．糖尿病性腎症．メサンギウム領域の拡大，結節性硬化を伴う糸球体（a：矢印）．輸入・輸出細動脈の硬化が目立ち，輸入・輸出細動脈が同時に観察される個所もある（b：矢印）．

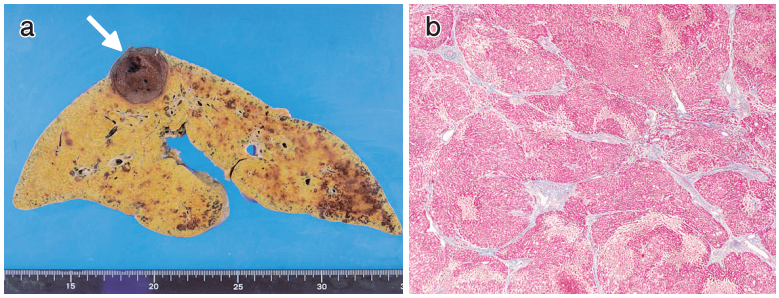


図 5. 肝割面．摘出肉眼標本（2）[a]，病理組織像（4）[Masson-T 染色]（b）．a：肝割面は結節状でうっ血が目立つ．右葉漿膜直下の一部に出血を伴った 4.8 cm 大の肝細胞癌がみられる（矢印）．b：非腫瘍部の肝は線維隔壁と偽小葉からなる肝硬変の状態である．

症例 No. 152　33 週目で原因不明の在胎死をきたした症例

剖検依頼科：周産女性科

【概要】 在胎 33 週までは軽度の羊水過多をみるのみで，発育不全などもみられなかった胎児である．33 週 3 日の時点で母体の軽度腹痛とともに胎動が消失しており，2 日後に在胎死が確認され分娩となった．病理学的な検索によって，胎盤の広範な血管障害，胎盤および胎児臓器への異常な骨髄球の浸潤や，胎児腹膜での細菌の付着，軽度の心奇形などが確認されたものの，個々の所見がどのように関連し，直接死因となったのか確定にいたらなかった症例である．

【症例】 在胎 33 週女児．

主　訴（母親）：軽度腹痛，胎動の消失．

家族歴：母体は 1G1P で前回出産時に切迫早産がある．

既往歴（母親）：特記すべきことはない．

生活歴：飲酒，喫煙歴はない．

【臨床経過】

妊娠初期～中期：胎児発育に問題なし，母体にも著変を認めなかった（図 1）．

32 週 3 日：子宮収縮があり，リトドリン内服を開始した．

33 週 3 日：頸管長短縮を認めたため，安静およびリトドリン増量を指示した．

33 週 5 日：予約外外来にて 2 日前から胎動がないことを主訴に来院した．エコーにより心拍停止を確認，胎児死亡と診断される．

33 週 6 日：分娩誘発にてすみやかに経膣分娩となる．2,238 g の女児で，顔貌は正常であり，外表奇形は認められなかった．

【検索希望事項】 直接死因．

【剖検診断】

1. 胎盤絨毛内びまん性血管障害，絨毛膜羊膜炎 Stage 2.
2. 白血病の疑い．
3. 左大静脈遺残．

【剖検所見】

A. 胎盤絨毛内びまん性血管障害，絨毛膜羊膜炎 Stage 2

肉眼的には著変を認めない胎盤であるが，組織学的には絨毛内血管においてびまん性に閉塞像および内腔の狭窄が認められた（図 2）．間質の線維化などは認められなかった．そのほか，絨毛膜内に好中球の浸潤が認められ，絨毛膜羊膜炎 Stage 2 の所見であった．

B. 異型骨髄球様細胞浸潤（白血病の疑い）

胎盤の血管内および胎児の心臓や肺内など，全身の血管内および血管周囲間質に異型血球細胞の浸潤がみられた（図 3，4）．免疫染色を施行したところ，上記細胞に対し一部 CD34（+），MPO（+）となり，CD3 や CD20 は陰性であった．これらの所見からは異常な骨髄球様細胞の増殖と判断され，白血病が疑われたが確定診断にはいたらなかった．

C. その他の所見

1. 小腸～大腸を中心に，腹膜表面側に Gram 陰性桿菌にみえる細菌が付着する像がみられるが，組織反応を欠いていた（図 6）．
2. 心臓では左大静脈の遺残が認められる（図 5）．そのほかの心奇形は確認できなかった．
3. 肝臓，腎臓，脾臓は自己融解が激しく評価がむずかしいが，明らかな奇形や腫瘤の形成は認められなかった．
4. 検索した限りでは動脈の閉塞や静脈内血栓の付着は認められなかった．
5. 外陰は正常型であり，病的な顔貌も指摘できない．

【病理所見まとめ】

1. 所見としては胎盤のびまん性血管障害，異常な骨髄球の増殖，および腹膜に付着する細菌などいくつかの所見が得られたものの，死にいたるまでのストーリーを形成するのがむずかしい症例である．
2. 少なくともいえるのは，腹膜に付着する細菌には組織反応がみられず，これが死因というよりは死後に細菌が付着した可能性が高いと思われる．一方，胎盤のびまん性血管障害については，hemorrhagic endovasculitis of the placenta という疾患，あるいは villitis of unknown etiology とされる疾患においてこうした血管障害をきたしうるとの報告がある．これらの疾患は在胎内死亡をきたしうるとされており，本例もこれらの疾患により死亡した可能性が考えられる．ただし組織像としては，いずれとしても典型像とはやや異なっているようにみえ，また死産児の胎盤血管閉塞は死後変化であるとする意見もあり断定はしがたい．
3. また，異型骨髄球の増殖により死亡した可能性も否定はしきれない．ただし，異型骨髄球の免疫染色の態度は白血病とするにはいたらず．鑑別として一過性骨髄異常増殖症（TAM）も考えられるが，この疾患のほとんどは 21 trisomy 児に生じるとされており，本例では心臓に一部奇形が認められたものの，21 trisomy を積極的に考えるほどの奇形はそのほかに認められず，典型像とはいいがたい．また，上記の血管障害とこの異型骨髄球の増殖との関連もはっきりしなかった．以上から剖検では死因を確定することができなかった症例である．
4. なお，hemorrhagic endovasculitis of the placenta，あるいは villitis of unknown etiology は反復する可能性があるとされている．今回の検体ではいずれも典型像とはいいがたいものの，今後の妊娠時には念のため慎重な経過観察が必要と思われた．

臨床画像

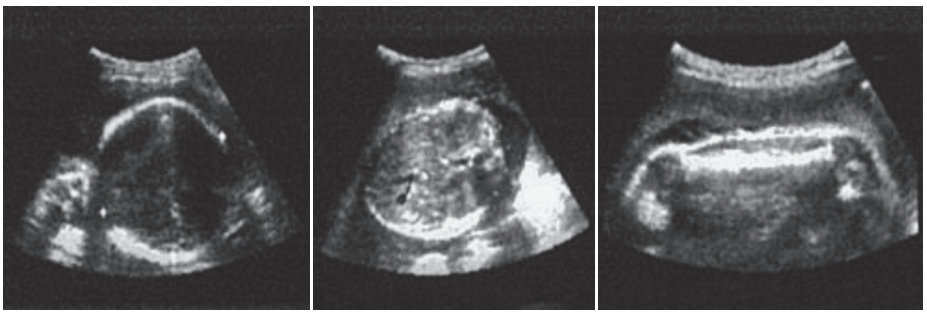


図 1. 30 週目での胎児エコー．羊水がやや過多なものの，発育不全などは認められない．

病理画像

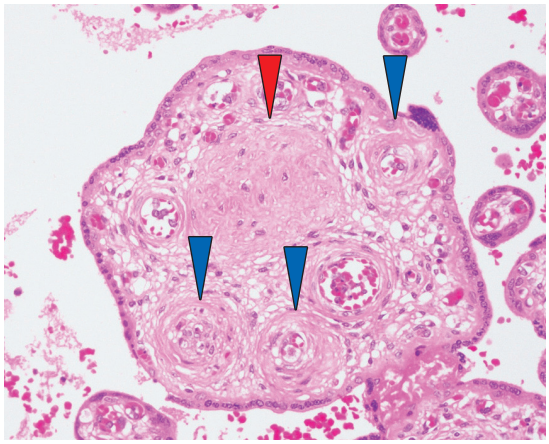


図 2. 病理組織像（1）．胎盤絨毛内血管（HE 染色，400 倍）．閉塞に陥る血管（赤矢頭）や内腔の狭窄する血管（青矢頭）が認められる．

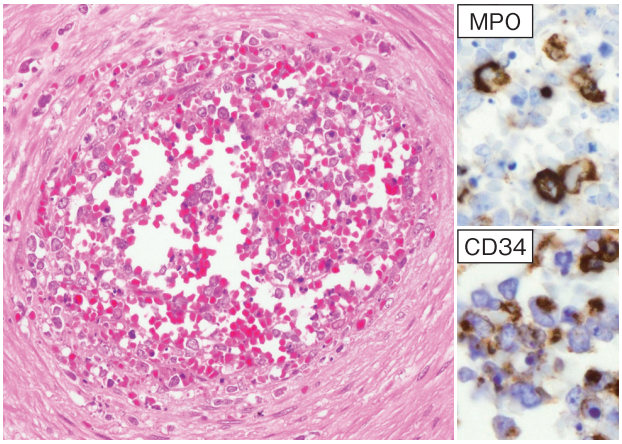


図 3. 病理組織像（2）．絨毛内血管の異型骨髄球（HE/IHC 染色，400 倍）．絨毛内血管の内腔に異型骨髄球様細胞を多量に認め（左図），これらは MPO（右上図），CD34（右下図）が一部陽性であった．

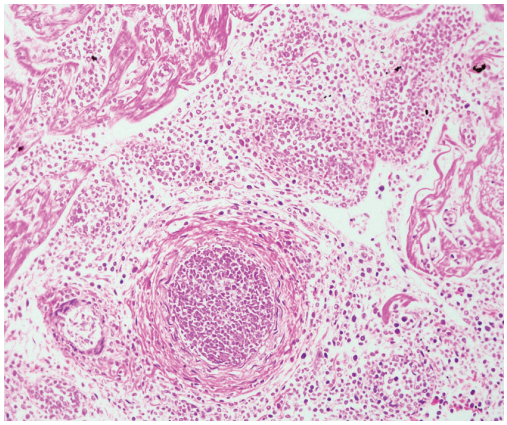


図 4. 病理組織像（3）．胎児心外膜（HE 染色，200 倍）．図 3 と同様の異型骨髄球様細胞が多量に浸潤している．

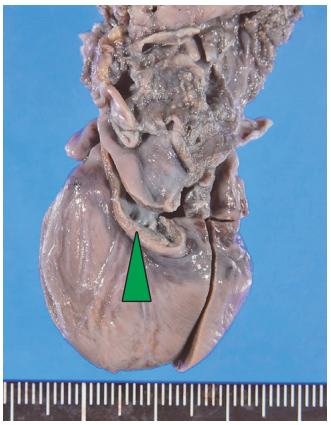


図 5. 摘出肉眼標本（1）．胎児心臓（後面）．左 SVC の残存がある（緑矢頭）．

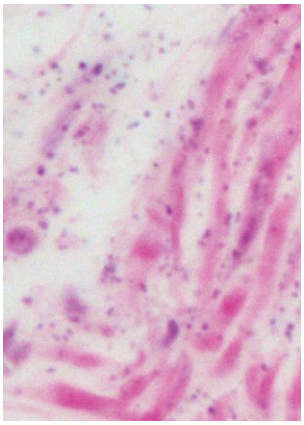


図 6. 病理組織像（4）．腸管漿膜面（HE 染色，1,000 倍）．漿膜面に細菌が付着するが組織反応がみられない．

症例 No. 153　著明な腸管感染をきたし死亡した顕微鏡的多発血管炎の症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院内科

【概要】 死亡する 3 ヵ月前より，微熱，食思不振を呈していたため抗菌薬を投与されていた．死亡する 1 ヵ月前に倦怠感が強くなり入院精査したところ P–ANCA 陽性であり顕微鏡的多発血管炎の診断となった．その後，顕微鏡的多発血管炎に対し，プレドニゾロン・免疫抑制剤により治療を行った．死亡 1 週間前より下痢を呈し，CD トキシン陽性であったため偽膜性腸炎と診断し，治療を開始した．さらにサイトメガロウイルス（CMV）抗体も陽性であったため，CMV に対する治療も開始した．死亡 2 日前には両側胸水を認め，呼吸状態が急速に悪化した．その後，血圧を維持することが困難となり徐々に血圧が低下し，洞停止，VT を繰り返し心停止となった．剖検にて顕微鏡的多発血管炎に合致する所見が認められた．また胸水の貯留が目立ち，呼吸不全の原因となったと考えられた．

【症例】 84 歳，女性．
主　訴：倦怠感，食思不振．
既往歴：小児結核，腰椎症．

【臨床経過】
死亡 3 ヵ月前：微熱，倦怠感を認め，感染症が疑われ抗菌薬を投与される．
1 ヵ月前：倦怠感，食思不振が強くなり，耳鳴りも認めるようになったため，入院し精査を行ったところ P–ANCA 陽性（105.2IU/m*l*）であり，顕微鏡的多発血管炎の診断となった．血尿も認められた．
20 日前：プレドニゾロン，シクロホスファミド内服開始．耳鳴りは改善したが腎不全は進行した（図 1）．
7 日前：下痢を発症．CD トキシン陽性であり，偽膜性腸炎と診断した．バンコマイシンを開始した．なお CMV 抗体も陽性であったためガンシクロビルを投与した．
2 日前：急速に呼吸状態が悪化し，意識障害を呈した（図 2）．両側に著明な胸水，および右肺上葉の一部に高吸収域を認めた．著明な胸水に対し，血液透析により除水を試みるが改善せず，徐々に血圧低下，高カリウム血症（7 以上）を呈し，洞停止，VT を繰り返し洞停止となった．

【検索希望事項】
顕微鏡的多発血管炎はあったか，呼吸不全の原因，腸炎の原因，意識障害を呈したが脳に器質的変化はあったか．

【剖検診断】
1. 顕微鏡的多発血管炎．
2. 偽膜性腸炎．
3. サイトメガロウイルス感染．

【剖検所見】
A. 顕微鏡的多発血管炎（ステロイドおよび免疫抑制剤治療後）［図 3，4］
腎臓では半月体の形成は目立たないが，半月体の形成を疑う糸球体を 1 個認める．小葉間から弓状動脈相当の血管に，器質化し内腔が閉塞した所見が散見される．一部にはフィブリンの析出を伴う．そのほか，肝臓や顎下腺に器質化・再疎通像を伴う血管を認め，副腎周囲脂肪織内には内膜の著明に肥厚した血管がみられる．
B. 偽膜性腸炎（図 5）
直腸～横行結腸程度まで偽膜の形成がみられ，粘膜は褐色調を呈する．回盲部に近づくに従って病変は目立たなくなるが，粘膜が粗造かつ発赤調で点状の潰瘍を伴う病変が回腸の肛門側数 cm まで認められる．小腸では粘膜下出血が散見される．組織学的には，S 状結腸において粘膜の表面からフィブリンが噴出し放射状に広がる偽膜の形成を認める．偽膜基部では粘液の貯留により拡張した腺管がみられる．
C. サイトメガロウイルス感染
S 状結腸，横行結腸，回盲部において血管内皮細胞に核内封入体が多数みられ，CMV 染色で陽性像を示す．また甲状腺，顎下腺，膵周囲脂肪織の血管内皮の一部に CMV 染色陽性となる細胞を認める．
D. その他の所見
1. 肺線維化（左 305/右 440 g）：両肺ともに胸膜直下に斑状に微小な線維化が認められるが，横隔膜面における線維化は明らかでない．左肺上葉の一部に硝子膜の形成を認める．肺胞出血は認められない．
2. 肝臓（750 g）：肝細胞内の軽度胆汁うっ滞を認める．中心静脈域周囲の肝細胞の壊死，脱落，出血がみられる．類洞は拡張する．ショック肝の所見である．
3. 腔水症：胸水（淡黄色透明．左 550/右 500 m*l*），腹水（淡血性透明 900 m*l*），心嚢水（淡黄色 90 m*l*）．

【病理所見まとめ】
1. 腎臓，肝臓，副腎周囲脂肪織，顎下腺において，小～中血管レベルの血管に血管炎あるいは血管炎後の変化が認められた．腎臓において半月体形成や Bowman 嚢基底膜の破壊などの糸球体の変化は目立たなかったが，臨床像と合わせ，顕微鏡的多発血管炎（MPA）に合致する所見である．
2. 呼吸不全の原因としては多量の胸水を認めており，胸水による呼吸不全が考えられた．一部には硝子膜の形成もみられたが，非常に限局しており，肺水腫も認められず，diffuse alveolar damage は否定的であった．
3. 直腸～横行結腸まで偽膜の形成がみられた．組織学的には，粘膜の表面からフィブリンが噴出し放射状に広がる偽膜の形成を認め，偽膜性腸炎の所見である．また S 状結腸，横行結腸，回盲部には CMV 感染も認められた．
4. 大脳には，最大径 5 mm までの微小な梗塞を視床や周囲の髄質に数個認めたが，これらが意識障害遷延の責任病変となるとは考えにくく，そのほかにも明かな器質的病変はみられなかった．

臨床画像

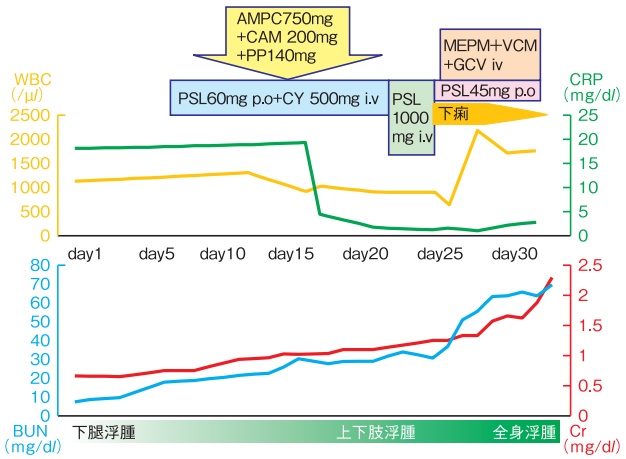


図 1. 入院後経過

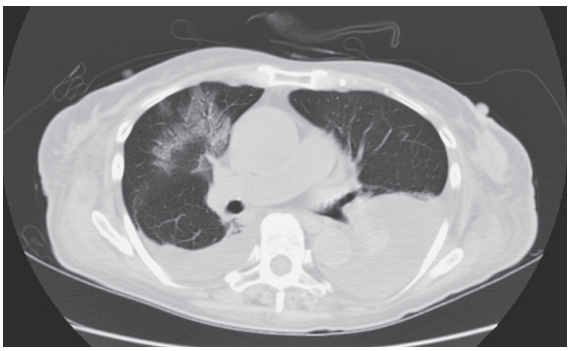


図 2. 呼吸困難時の CT. 両側胸水を認め，右肺上葉に限局性の高吸収域がみられる.

病理画像

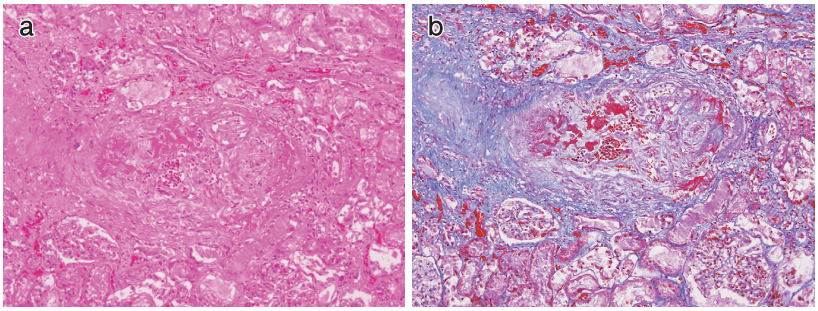


図 3. 病理組織像（1）. 腎（a：HE 染色，b：Masson-trichrome 染色）. 小葉間動脈相当の血管に器質化を認める. フィブリノイド変性を伴う.

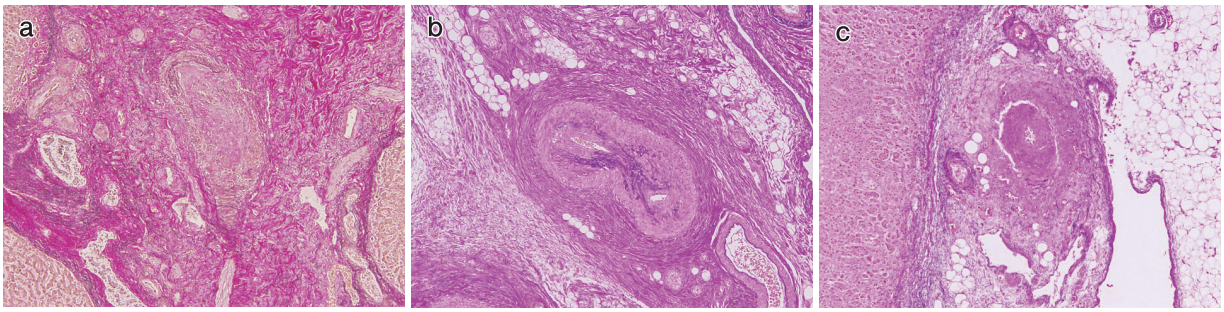


図 4. 病理組織像（2）. 肝（a：EVG 染色），顎下腺組織（b：EVG 染色），副腎周囲組織（c：EVG 染色）. a：肝臓の中動脈相当の血管に弾性線維の断裂を伴う器質化を認める. b，c：小動脈の器質化を認める.

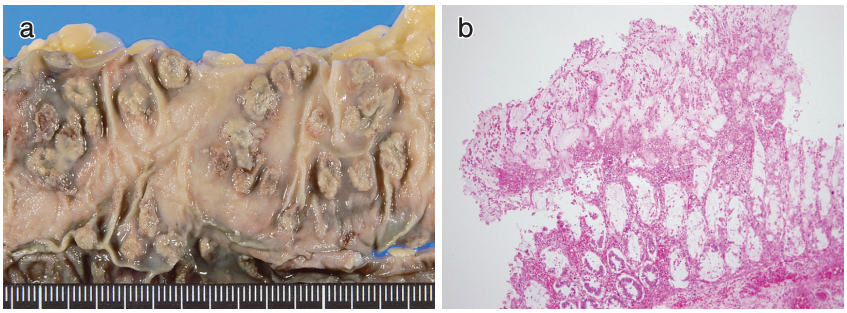


図 5. S 状結腸，摘出肉眼標本（1）[a]，病理組織像（3）[b：HE 染色]. 大腸においては直腸～横行結腸にかけて偽膜の形成が目立つ. 組織像では粘膜の表面からフィブリンが噴出し放射状に広がる.

症例 No. 154　膵頭部癌，膵頭十二指腸切除術・再建術後，難治性腹水および塞栓性多発脳梗塞を併発し死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院外科

【概要】膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術・再建術後の 79 歳・女性である．術後の難治性腹水に対し治療を継続したが改善せず，多発脳梗塞を併発後に死亡した．剖検時，膵癌術後の局所再発や転移はなく，門脈再建部位やその他の吻合部位にも狭窄や壊死は認められなかった．僧帽弁には疣贅があり，フィブリン主体の非細菌性血栓を認め，左室の後壁および乳頭筋を主体に，地図状の広範な心筋壊死を認めた．この急性心筋梗塞に加えて，遷延性化膿性腹膜炎，著明な胸水貯留や肺炎に伴う呼吸機能低下，敗血症，および多発性脳梗塞などの多彩な病態が存在し，これらが複合して死亡に関与したと考えられた．

【症例】79 歳，女性．

主　訴：心窩部痛，体重減少．

既往歴：高血圧症．

【臨床経過】

死亡 7 ヵ月前：黄疸のため近医より練馬光が丘病院を紹介され受診し，膵頭部腺癌と診断された．

6 ヵ月前：膵頭十二指腸切除術（PD–Ⅱ，門脈合併切除・再建）．pT4［pCH（−），pDU（+），pS（+），pRP（+），pPV（+），pAX，pPL（+）］，pPCMX：pBCM（−），DPM（+），リンパ節：転移陰性（0/29）．

3 ヵ月前：術後より遷延する難治性腹水貯留に対して，穿刺排液と腹水濾過濃縮再静注法の併用を繰り返したが増悪を認め入院となった．

2 ヵ月前：肝性脳症（血液検査でアンモニア 124 と上昇）を発症した．

1 ヵ月前：腹腔静脈シャント（Denver シャント）留置，以後，DIC，カテーテル感染を併発したが薬物治療で改善傾向となった．

5 日前：意識状態の悪化を認めた．

2 日前：頭部 CT で多発脳梗塞（図 1），心エコーで左房内に疣贅（図 2）を認め，塞栓性多発脳梗塞と診断された．

死亡当日：フルグラミン・抗生物質投与を開始し，保存的治療を行ったが，治療のかいなく，徐々に血圧が低下し，8 時 4 分死亡を確認した．全経過 7 ヵ月．

【検索希望事項】

難治性腹水の原因（膵癌再発の可能性/門脈再建後の狭窄により，肝不全をきたした可能性について），多発脳梗塞の原因（心房内疣贅について）．

【剖検診断】

1. 膵頭部癌術後，再発・転移なし．
2. 非細菌性血栓性心内膜炎・急性心筋梗塞．

【剖検所見】

A. 膵頭部癌術後，再発・転移なし，および関連所見

1. 膵頭部癌，膵頭十二指腸切除術（門脈合併切除・再建術）後．PD–2 再建術による，残存膵・空腸吻合，胆管・空腸吻合，胃・空腸吻合を認める．著明な腹水貯留がある（黄色やや混濁調，1,400 m*l*）．腸間膜および腹腔内臓器同士は広範に癒着する．
2. 肉眼的に，残存膵と空腸吻合部に再発を疑う所見はない．胃・空腸吻合部の空腸周囲には，ひだに沿って軽度のびらんを認めるが，いずれの吻合部位にも狭窄や壊死はなく，閉塞を疑う所見はない（図 3）．残存膵周囲リンパ節や腹膜，他臓器への転移・播種を疑う所見は認められない．
3. 組織学的には，化膿性腹膜炎の所見がある．残存膵およびその周囲組織に癌の遺残・再発を認めない．残存膵では，腺房は萎縮・消失し，間質の線維化および脂肪化が目立つ．Langerhans 島を少数認める．軽度のリンパ球浸潤を認める（図 4）．

B. 非細菌性血栓性心内膜炎（僧帽弁）・急性心筋梗塞（左室後壁）

1. 心臓（255 g）：僧帽弁の心房側に疣贅を認める（13×5 mm 大まで 3 片）．弁構造の破壊はみられない（図 5）．組織学的には，疣贅はフィブリンを主体に軽度の好中球浸潤を伴う．細菌はみられない．弁構造の破壊がないことと併せて，非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）の所見である．
2. 左室の側壁～後壁を主体に白色調を呈し，左室前壁にも一部及ぶ．組織学的には，左室の後壁および乳頭筋を主体に，地図状の広範な心筋壊死と，focal な小線維化巣を認める（図 6）．間質には一部で好中球浸潤を伴う．左室前乳頭筋の動脈内には，500 μm 大の血栓がある．血栓は，僧帽弁にみられた血栓と同様の所見で，フィブリン主体で器質化は軽度である．NBTE から遊離した血栓塞栓症による後壁主体の急性心筋梗塞の所見である．

【病理所見まとめ】

1. 膵癌の再発・転移や，再建部位に問題はなく，肝不全も否定的であり，剖検時にみられた腹水の原因としては，遷延する化膿性腹膜炎が原因と考えられ，腹膜炎から敗血症，DIC が生じたと考える．化膿性腹膜炎の原因としては，静脈腹腔シャントチューブ感染が考えられる．しかしながら，シャントチューブ感染以前から難治性腹水が遷延しており，腹水の原因を化膿性腹膜炎のみで一元的に説明することは困難であり，難治性腹水の直接的な原因は不明である．
2. 心房内疣贅については，非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）の所見であり，術後の静脈腹腔シャントチューブ感染，DIC が契機と考えられる．画像で指摘されていた多発脳梗塞については，心原性塞栓によると考えて矛盾しない．NBTE から遊離した血栓塞栓症により後壁主体の急性心筋梗塞を生じたと考えられる．
3. 急性心筋梗塞，遷延性化膿性腹膜炎，著明な胸水貯留や肺炎に伴う呼吸機能低下，敗血症などの多彩な病態が存在する．また脳の解剖を行っていないため死亡時の状態は不明であるが，広範囲に及ぶ多発脳梗塞も認めており，これらの病態が複合的に死に関与したと考えられる．

臨床画像

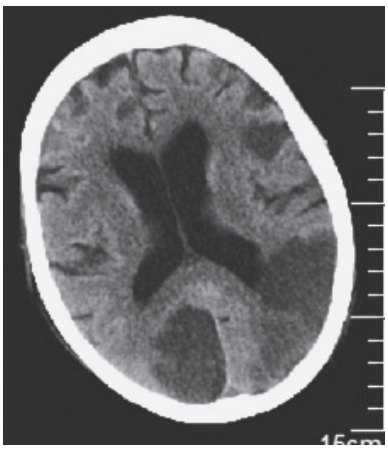


図 1. 頭部 CT（死亡 2 日前）．多発脳梗塞を認める．

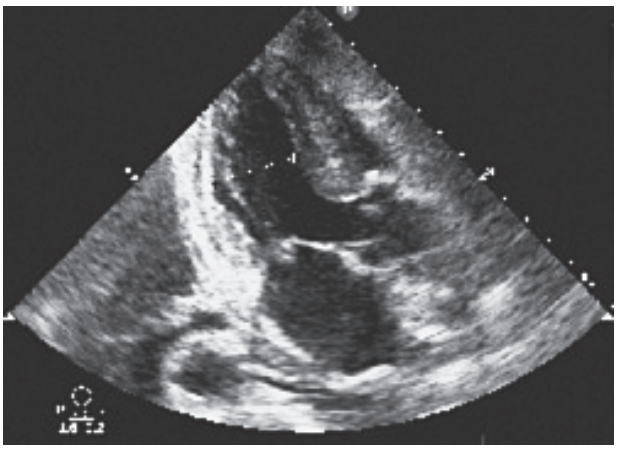


図 2. 心エコー（死亡 2 日前）．左房内に疣贅がある．

病理画像

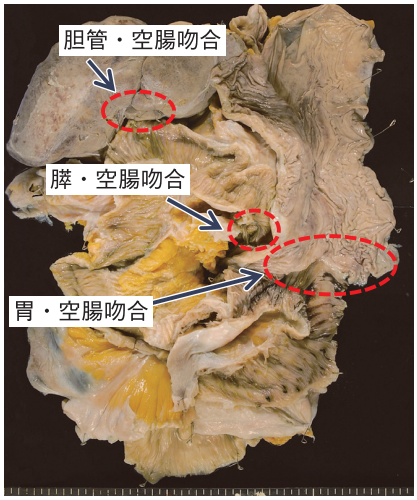


図 3. 摘出肉眼標本（1）．腹腔内臓器を一塊で摘出した．いずれの吻合部にも壊死や狭窄はない．

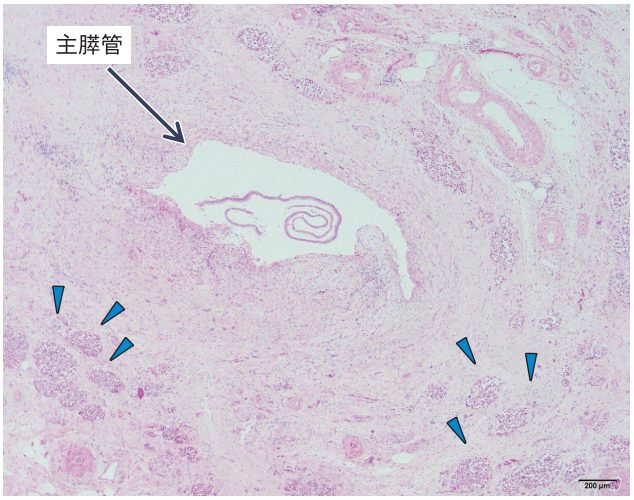


図 4. 病理組織像（1）．残存膵（HE 染色）．癌の局所再発・転移はない．残存膵は著明に萎縮し，Langerhans 島が少数ある（矢頭）．

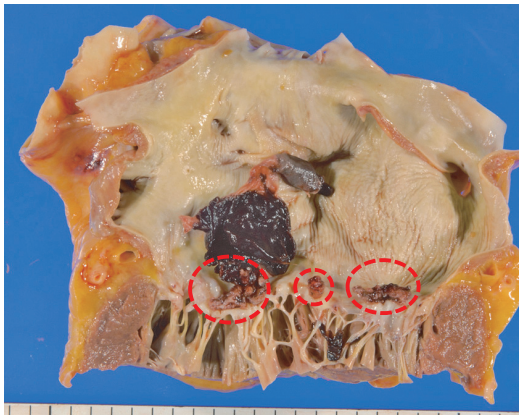


図 5. 摘出肉眼標本（2）．僧帽弁の心房側に疣贅がある（フィブリン主体）．弁構造の破壊は認められない．

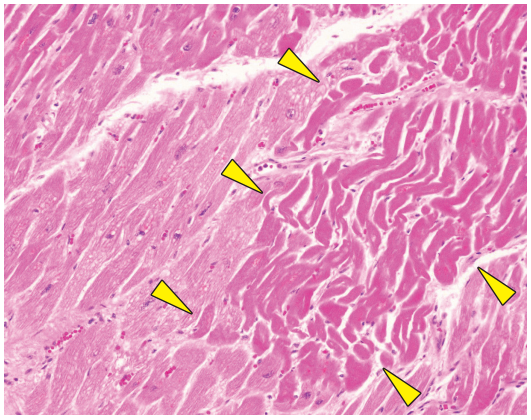


図 6. 病理組織像（2）．急性心筋梗塞（HE 染色）．左室後壁主体に，心筋には地図状に広範な凝固壊死を認める（矢頭）．

症例 No. 155　糖尿病，褥瘡の治療中に突然死した症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】 14 年来の糖尿病で，腎不全も合併している症例である．食思不振および褥瘡の治療目的で入院となった．入院 1 ヵ月目に消化管出血をきたし，その翌日に心肺停止状態で発見された．剖検所見上は全身臓器に突然死をきたしうる形態的変化は認められない．心肺停止時に採取された血液データで K9.4 と異常高値であったことを考慮し，糖尿病性腎症や慢性膿腎症による腎不全を背景とした電解質異常によって致死性不整脈が引き起こされ死亡したものと推測された．

【症例】 79 歳，女性．
主　訴：食思不振，仙骨部褥瘡．
家族歴：特記すべきことはない．
既往歴：高血圧，糖尿病，気管支喘息，右橈骨遠位端骨折．
生活歴：喫煙 40 本/日×30 年，飲酒は機会飲酒．

【臨床経過】
入院 14 年前：高血糖を指摘されたが放置していた．
9 年前：脳梗塞を発症した．この際高血糖を再度指摘され，血糖コントロール目的の治療を開始した．また画像にて右尿管サンゴ状結石および水腎症を指摘され（図 1），同時期より腎障害が出現した．
4 年前：腎機能が急速に悪化，また M 蛋白血症を指摘されるが精査を拒否した．
1 年前：認知症が出現した．硬膜下血腫が原因と思われたが，血腫が吸収された後も認知症は進行した（図 2）．
入院当日：食思不振，仙骨部褥瘡にて入院となった．
30 日後：タール便が出現，消化管出血の診断にて PPI 投与を開始した．
31 日後：午後 8 時に心肺停止状態で発見される．その際の血液データは Hb6.0，K9.4 であった．

【検索希望事項】
直接死因，消化管出血の部位，monoclonal gammopathy of undetermined significance（MGUS）の評価，慢性腎不全の原因，認知症の評価．

【剖検診断】
1. 糖尿病性腎症．
2. 両側腎結石症，右慢性膿腎症．
3. 骨髄形質細胞様細胞浸潤．
4. 陳旧性多発脳梗塞，硬膜下血腫．
5. 急性膵炎．
6. 仙骨部褥瘡．
7. 肝臓結節性過形成．

【剖検所見】
A. 糖尿病関連所見
1. 糖尿病性腎症：糸球体は半数程度が全節性に硬化するほか，メサンギウム領域の拡大，結節性変化や滲出性変化，基底膜の肥厚が認められた（図 3）．また細動脈には硝子化を認めた（図 3）．免疫染色および電顕所見では immune deposit は確認できなかった．
2. 動脈硬化：冠動脈には左回旋枝に 99% 狭窄，左前下行枝には 66〜75% 狭窄を認める．大動脈の硬化も高度である．

B. 両側腎結石症，右慢性膿腎症
両側ともに腎結石が多発し，とくに右腎盂内には 5 cm 大のサンゴ状結石が認められ，腎盂の著明な拡張および膿の貯留，皮質の菲薄化を伴っていた（図 4）．

C. MGUS 関連所見
骨髄では造血細胞 3 系統ともに保たれているが，それらの造血細胞間に形質細胞様細胞の浸潤がやや目立つ（図 5）．免疫染色では CD56 陽性の異常な形質細胞様細胞があるようにみえるが，ごく少数であった．そのほかの染色でも，腫瘍性であると確定できるほどの根拠は得られなかったが，MGUS としては合致する像と思われた．

D. 中枢神経病理
脳は 1,175 g で，割面では両側尾状核前方および被殻，すなわち両側中大脳動脈穿通枝の支配領域に空洞化を伴う軟化巣がある（図 6）．海馬の萎縮が軽度あり，左右差はない（図 6）．組織学的には，脳の空洞化および軟化を示す部位では神経細胞・線維の脱落および空洞化，グリオーシスを認めた．また，肉眼的に明らかな梗塞巣がない部位でも，白質内に斑状の神経線維脱落巣が認められた．Neurofibrillary tangle（NFT）は海馬傍回〜海馬 CA1 を中心に，少数ながら新皮質や海馬 CA2〜3 の神経細胞にも認められ，Braak stage Ⅲ相当である（図 7）．老人斑は前頭葉にごく少数みられる．また硬膜には泡沫細胞やヘモジデリン沈着がみられるが，出血はなかった．

E. そのほかの所見
1. 心臓（380 g）に梗塞巣はなく，刺激伝導系組織も保たれていた．そのほか突然死をきたしうる所見は全身検索で確認できなかった．
2. 胃にびらんが多発しており，小腸内容が血性（500 m*l*）であった．肝臓（1,230 g）に結節性過形成があり，膵臓に軽度の急性炎症が認められた．
3. 脾臓（130 g）や肺（550/465 g）にうっ血像が目立った．
4. 仙骨部に 10×3.5 cm 大のポケットを形成する褥瘡があった．

【病理所見まとめ】
1. 突然死をきたしうる形態的な異常は全身を検索したが認められず．主要臓器のうっ血像や急変後の血液データを考慮すると，腎不全を背景に，胃からの出血により高カリウム血症が引き起こされ，これにより致死性不整脈をきたし死亡した可能性がもっとも考えられた．なお，慢性腎不全の原因については免疫複合体の沈着は否定的で，糖尿病性腎症および腎結石，慢性の膿腎症によるものと思われる．
2. 中枢神経における神経原性変化は 79 歳・女性では Alzheimer 性の認知症でなくとも 40〜60% にみられる．老人斑もごく軽度で，これらの Alzheimer 病理のみで急激な認知症進行は説明しがたい．背景に多発梗塞および虚血性変化が認められており，脳血管性認知症としての要素が強いように思われた．

臨床画像

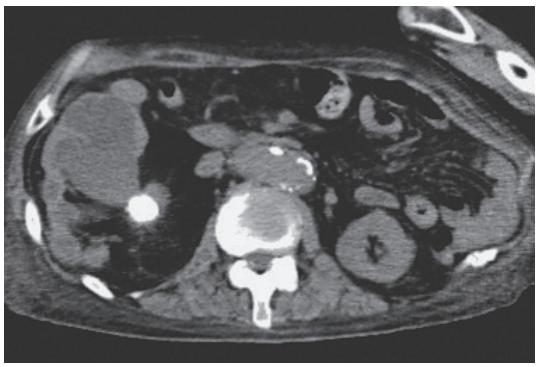


図 1．入院時腹部 CT．右尿管に陥頓するサンゴ状結石は残存，右腎に強い水腎症が生じている．

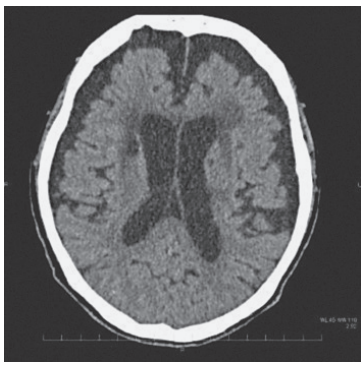


図 2．入院時頭部 CT．硬膜下血腫は消失しているが，Sylvius 裂の開大や側脳室前角における低吸収域を認める．

病理画像

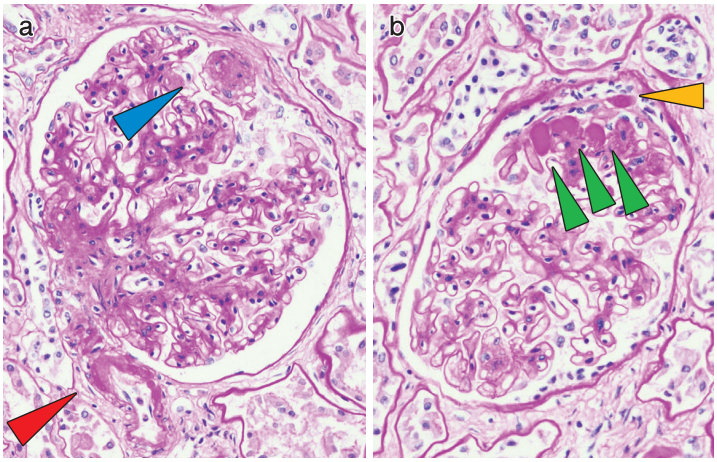


図 3．病理組織像（1）．糖尿病性腎症（PAS 染色，400 倍）．a：細動脈硝子化（赤矢頭）と結節性変化（青矢頭），b：fibrin cap（緑矢頭）と capsular drop（黄矢頭）．



図 4．摘出肉眼標本（1）．腎臓割面．右腎盂はサンゴ状結石の嵌頓により著明に拡張し，左腎内にも小結石が散見される．

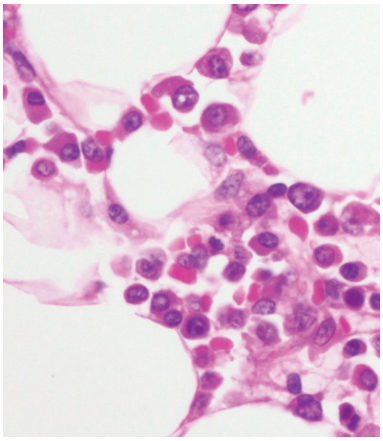


図 5．病理組織像（2）．骨髄（HE 染色，400 倍）．形質細胞様細胞の浸潤がみられるが，腫瘍性との確証は得られない．

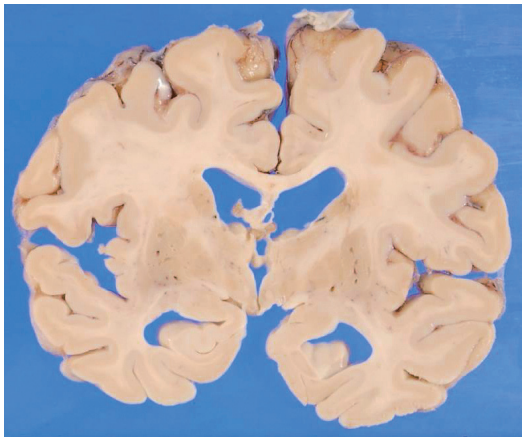


図 6．摘出肉眼標本（2）．大脳前額断．両側とも被殻に空洞化を伴う軟化巣がある．海馬周囲腔もやや拡大している．

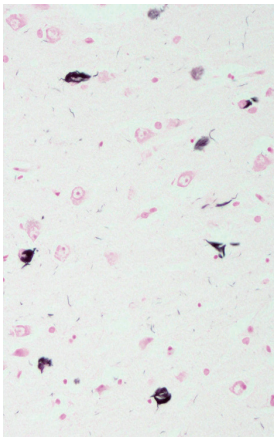


図 7．病理組織像（3）．海馬（Gallyas 染色，400 倍）．海馬周辺に neurofibrillary tangle が認められる．

症例 No. 156　肺腺癌術後 7 年で再発し，癌性腹膜炎により死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 7 年前に肺腺癌（stage IA）の手術を受けた患者である．2 年前に両側副腎腫瘤を指摘され，肺腺癌の転移と診断された．化学療法を施行したが奏功せず，best supportive care の方針となった．腹部膨満感，食思不振を訴え，癌性腹膜炎による腸閉塞と診断され入院したが，状態は改善せず死亡した．剖検では肺腺癌の腹膜播種による癌性腹膜炎，副腎転移，肝転移，多発肺転移を認めた．死因は肺腺癌の腹膜播種による癌性腹膜炎と考えられた．

【症例】 70 歳，男性．

主　訴：腹部膨満感，食思不振．

既往歴：慢性リンパ性白血病（20 年前）．

生活歴：喫煙 10 本/日×13 年，アスベスト曝露が 21 歳時に 6 ヵ月．

【臨床経過】

20 年前：慢性リンパ性白血病（CLL）と診断される．

7 年前：肺腺癌（pT1aN0M0）stage IA で左上区切除術．

2 年前：両側副腎転移，原発性肺癌の再発と診断され，化学療法を施行した．

1 年前：肺内転移（図 1），骨転移（図 2），腸間膜リンパ節転移を指摘される．

6 ヵ月前：胸椎転移に対して放射線療法 30Gy を施行した．

入院時：腹部膨満感，食思不振で入院となり，癌性腹膜炎による腸閉塞と診断した．状態は改善せず 30 日後に死亡した．

【検索希望事項】

肺癌の広がり・アスベストとの関連性，慢性リンパ性白血病の病勢．

【剖検診断】

1. 肺腺癌術後の状態と再発（両側肺，副腎，肝転移，多発リンパ節転移）．
2. 癌性腹膜炎．
3. 慢性リンパ性白血病．
4. 甲状腺乳頭癌（ラテント癌）．
5. 胸膜プラーク．

【剖検所見】

A．肺腺癌

［原発巣（図 3．左上区切除検体）］adenocarcinoma，pT1aN0M0，ly0，v0，br（−），pa（−），pv（−）．

［剖検所見］

1. 原発巣：切除断端に局所再発は認められない．胸膜には 7cm 大のプラーク形成がある．
2. 血行性転移：両肺に 1.5 cm 大までの灰白色腫瘤が多発し，肝（8 cm 大までが 3 個），副腎（1 cm 大），胸椎（図 5：3 cm 大）にも腫瘤を認める．
3. リンパ行性転移：頸部の静脈周囲，縦隔，大動脈周囲，総腸骨動脈周囲のリンパ節に腺癌の転移を認める．
4. 播種，癌性腹膜炎（図 4）：腹水は血性で 2,000 m*l*．小腸間膜や横隔膜下，後腹膜に数 mm〜1 cm 程度までの灰白色腫瘤を多数認める．後腹膜の播種巣は左尿管へ浸潤していて，内腔は狭窄している．いずれの病変もそれぞれ乳頭状，管状構造を形成して増殖する腺癌を認める．免疫染色では TTF−1（+）である．肺腺癌の再発と考える．

B．慢性リンパ性白血病

1. 既往検体（図 6）：chronic lymphocytic leukemia［CD20（+），CD79a（+），CD5（+），CD23（+），CD10（−），CD3（−），bcl−1（−），Ki−67 陽性率：5%］．
2. 剖検所見：全身のリンパ節は 3 cm 大までに腫大している．骨髄は混合髄．組織学的には，小型の異型リンパ球がびまん性あるいは結節状に増殖する．免疫染色の結果は既往検体とほぼ同様であり，慢性リンパ球性白血病（CLL）の所見である．

C．甲状腺乳頭癌（ラテント癌）：5 mm 大の乳頭状，濾胞状構造を形成する乳頭癌を認める．

【病理所見まとめ】

1. 直接死因について：肺腺癌は全身に転移・播種しており，腹膜播種による癌性腹膜炎の状態であった．死因は癌性腹膜炎と腎不全による全身状態の増悪と考えられる．
2. 肺癌の広がり，アスベストの有無：血行性転移：肺，肝臓，副腎，胸椎，リンパ行性転移：頸部〜骨盤まで多数のリンパ節に転移がある．播種：腹膜，胸膜．アスベスト：明らかなものは認められない．
3. 慢性リンパ性白血病の病勢：末梢血中のリンパ球増加と脾腫，リンパ節腫脹を認める．貧血については癌の影響もあると思われるが，一部はリンパ腫の病勢を反映していると考えられる．

臨床画像

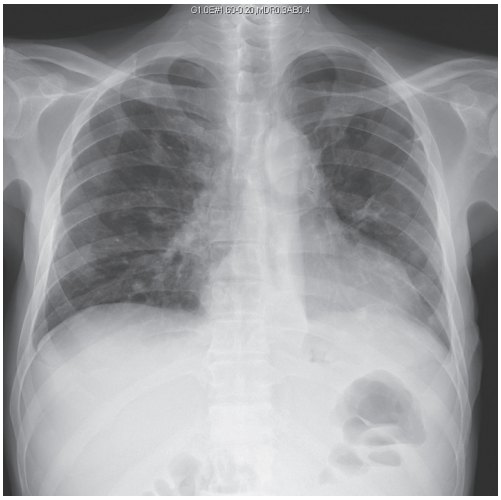


図 1．入院時の胸部 X 線像．両側の結節影が多発する．

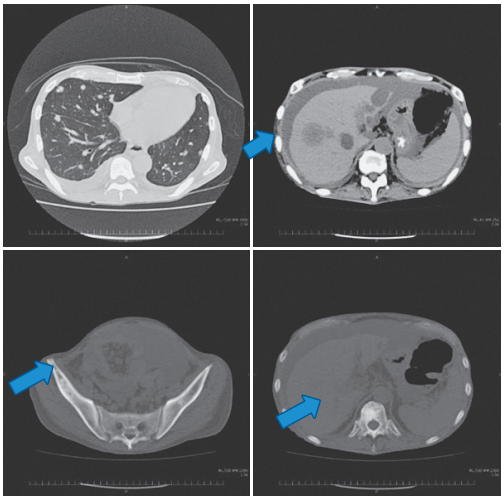


図 2．入院 1 年前の CT．肝臓，椎骨，腸骨に転移を考える結節影（矢印）を認める．

病理画像

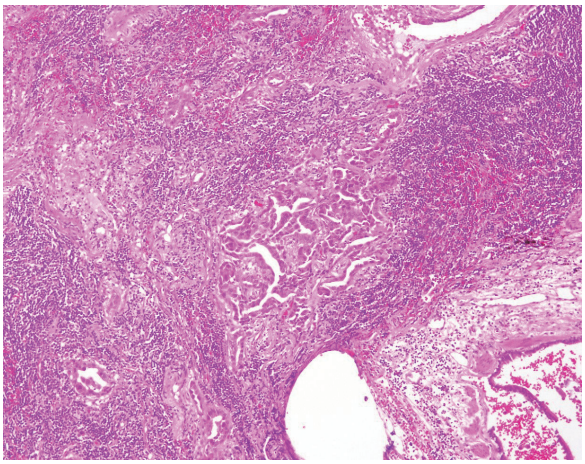


図 3．病理組織像（1）．7 年前の肺手術検体（HE 染色）．乳頭状～管状構造を形成する腺癌を認める．

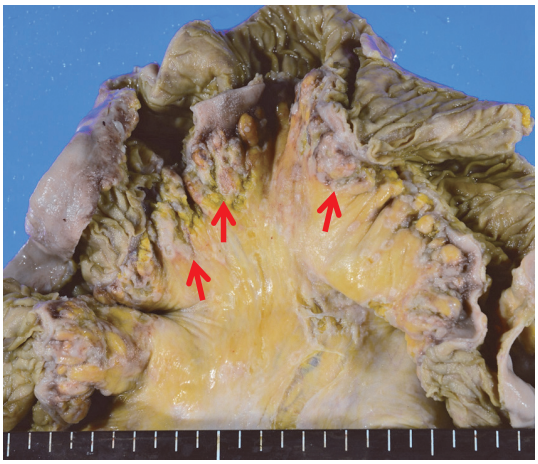


図 4．摘出肉眼標本（1）．小腸．多数の白色播種結節を認める（矢印）．腹水は血性であった．

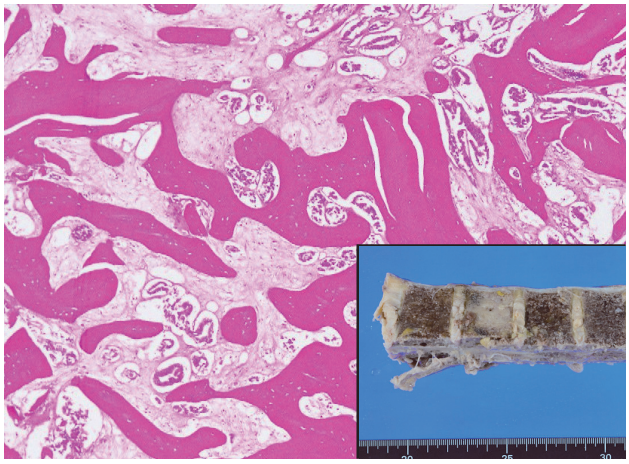


図 5．椎骨．病理組織像（2）［HE 染色］，右下囲み：摘出肉眼標本（2）．腺癌の転移を認める．

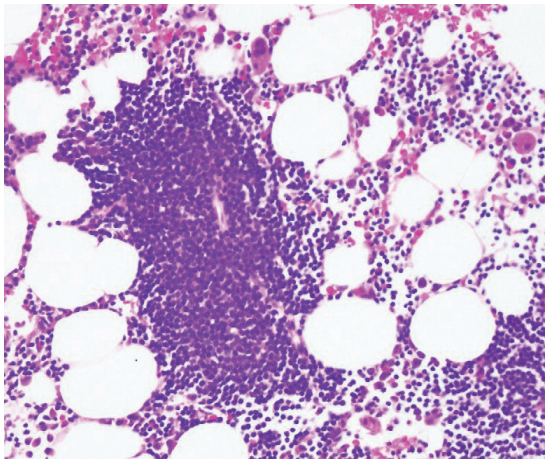


図 6．病理組織像（3）．既往骨髄穿刺吸引検体（HE 染色）．異型リンパ球が結節状に増殖する．B-CLL の所見である．

症例 No. 157　膵頭体部癌，亜全胃温存膵頭十二指腸切除術後に癌性腹膜炎で死亡した症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】 膵頭体部癌，亜全胃温存膵頭十二指腸切除術後に，癌性腹膜炎で再発し，死亡した 1 剖検例である．解剖の結果，再発膵癌については，局所再発，胸水貯留を伴う胸膜播種，左鎖骨下リンパ節を含むリンパ節転移，肝臓・脾臓の血行性転移が認められたが，主たる再発部は腹膜で，腹腔全面の腹膜播種と高度な腹水貯留を伴う癌性腹膜炎の状態であった．

【症例】 83 歳，男性．
主　訴：心窩部痛．
既往歴：高血圧，前立腺肥大．
生活歴：喫煙はなし，飲酒は機会飲酒．

【臨床経過】
死亡 1 年前：心窩部痛があった．
10 ヵ月前：他院 CT で膵体頭部に 2cm 大の腫瘍が指摘され，手術目的にて当院を紹介され受診した（図 1）．
9 ヵ月前：膵癌，胃幽門浸潤疑い，8 番リンパ節転移疑いで，亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を行った．
6 ヵ月前：食思不振，心窩部の不快感により入院（精査にて再発なし）となった．補液などで症状は軽快し，退院となった．
3 ヵ月前：腹膜播種の再発を疑われ，外来化学療法を開始した．
1 ヵ月前：便秘，食思不振，倦怠感にて来院し，サブイレウスの状態で入院となった．補液などで経過観察し一時改善傾向を示した．一方で腫瘍マーカーの増加があり，画像診断などから腹膜播種，癌性腹膜炎と診断した（図 2）．一時嘔吐し，呼吸状態が一時悪化，右下肺誤嚥性肺炎の診断で抗生物質を投与し軽快傾向となった
入院 1 ヵ月後：腹部膨満や腹部不快感，嘔気，疼痛などの訴えが続き，次第に状態が悪化，死亡した．全経過約 1 年．

【検索希望事項】
死因，再発膵癌の評価．

【剖検診断】
1. 膵頭体部癌再発，亜全胃温存膵頭十二指腸切除術・術後化学療法後，腹膜播種・癌性腹膜炎，胸膜播種，腔水症，リンパ行性転移，血行性転移（肝臓，脾臓）．
2. 巣状癒合性肺炎．

【剖検所見】
A. 膵頭体部癌再発，亜全胃温存膵頭十二指腸切除術後，術後化学療法後，腹膜播種・癌性腹膜炎，胸膜播種，腔水症（腹水貯留・胸水貯留），リンパ行性転移，血行性転移（肝臓，脾臓）
1. 既往：亜全胃温存膵頭十二指腸切除術材料（9 ヵ月前，図 3，4）：adenocarcinoma of the pancreas，pancreaticoduodenectomy．pPhb，2.5×2.0×1.8cm（TS2），浸 潤 型，tubular adenocarcinoma；mod ＞ por，sci，INFγ，ly1，v2，ne1，mpd（−），pT3［pCH（−），pDU（−），pS（+），pRP（−），pA（−），pPL（−）］，pPCM（−），pDPMX，リンパ節；No. 6（0/2），No. 8a（2/4），No. 12a（0/0），No. 12p，8p（0/3），No. 17a（0/1），14d（0/2，空腸動脈周囲腸間膜付着リンパ節），16d1（0/1），16b2（0/1），本体付着リンパ節（1/7）．
2. 局所再発：剖検時，残膵は著明に萎縮し，線維化・膠様変性を伴う脂肪化が高度で，わずかに膵管と Langerhans 島を認めるのみである．肉眼的に残膵に粗大な腫瘤形成は認められないが，組織学的に，膵管小腸吻合部近傍の線維化部分や周囲結合織内に，小腺管〜個細胞性に浸潤する腺癌が散見される．
3. 播種
1）癌性腹膜炎（図 5，6）：腹膜は全面粗造で，米粒大以下の淡黄白色斑状病変がびまん性に認められる．消化管は全体に色調不良である．
2）胸膜播種：左右ともに横隔膜側を主体とする淡黄白色斑状病変が認められる．臓側胸膜には，肉眼的には明らかな播種巣を認めないが，組織学的には左右臓側胸膜に微小な播種巣が散在性に認められる（図 6）．肺実質内には明らかな転移巣を認めない．
3）腔水症
腹水貯留：腹部は膨隆し．腹腔にフィブリン網を少量含む黄褐色腹水 5,400 m*l* を容れる．胸水貯留：胸水は左 150/右 650 m*l*，軽度混濁する黄褐色液を容れる．
4. リンパ行性転移：残膵近傍および腹腔・骨盤内リンパ節，左鎖骨下リンパ節，胸部傍大動脈リンパ節に腺癌の転移を認める．
5. 血行性転移：肝臓は割面で左葉前区域の一部に 0.3 cm 大の Glisson 鞘を巻き込む腺癌の転移巣がある．脾臓には肉眼的に明らかな転移巣を指摘できないが，組織学的に実質内に微小転移巣を認める（図 6）．
B. 巣状癒合性肺炎
肺重量：左 455/右 385 g．左肺下葉，右肺下葉および右肺中葉背側の含気は不良で，0.5 cm 大以下の膿瘍が多数認められる．左気管支内に白色痰をごく少量，右気管支内に淡黄色膿性痰を少量容れる．組織学的には，気管支〜細気管支〜肺胞腔内に高度の好中球浸潤が認められる．出血を伴う膿瘍形成が散見され，同部位には球菌塊および酵母様真菌が認められる．

【病理所見まとめ】
1. 再発膵癌については，局所再発，胸水貯留を伴う胸膜播種，左鎖骨下リンパ節を含むリンパ節転移，肝臓・脾臓の血行性転移が認められたが，主たる再発部は腹膜で，腹腔全面の腹膜播種と高度な腹水貯留を伴う癌性腹膜炎の状態であった．
2. 死因については，膵癌再発による癌性腹膜炎と消化管機能低下，胸膜播種，高度な腹水貯留と胸水貯留および肺炎による全身状態悪化を考える．

臨床画像

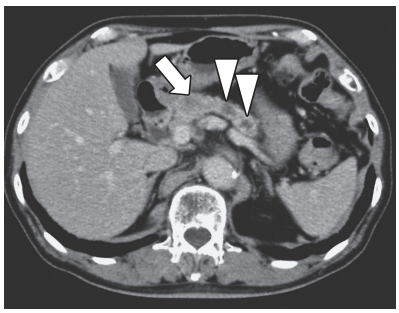


図 1. 死亡 10 ヵ月前の腹部 CT. 膵頭体部に境界不明瞭な 20 mm の低吸収域を認める（矢印）. 上流主膵管の拡張を認める（矢頭）.

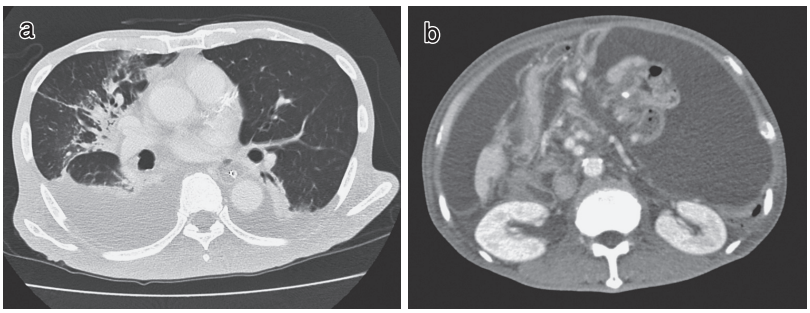


図 2. 入院時の胸腹部 CT. 胸腔内（a）の胸水貯留と，腹腔内（b）の著明な腹水貯留が認められる. 腹部 CT では，全体的に腸間膜が肥厚しているのがわかる.

病理画像

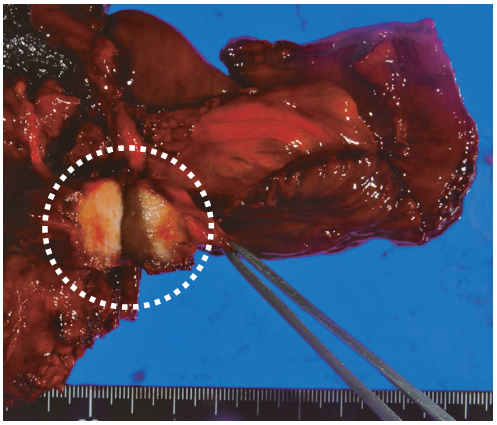


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 既往膵臓腫瘍亜全胃温存膵頭十二指腸切除術材料（固定前）. 膵頭部に 2.5 cm 大の白色充実性病変を認める（白丸内）.

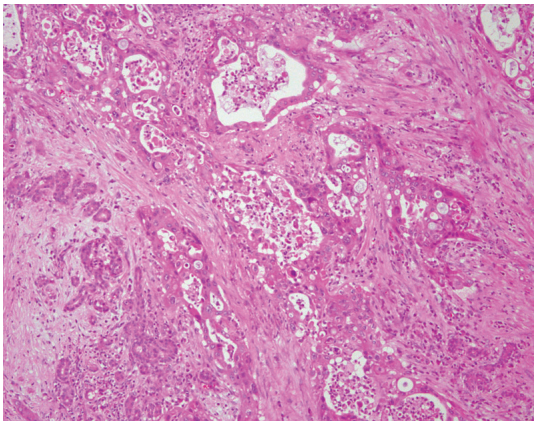


図 4. 病理組織像（1）. 既往膵臓腫瘍（HE 染色）. 腫瘍細胞が大小の管状構造や線維化を伴う小索状構造，あるいは個細胞性に増殖する. 中分化～低分化腺癌の所見である.

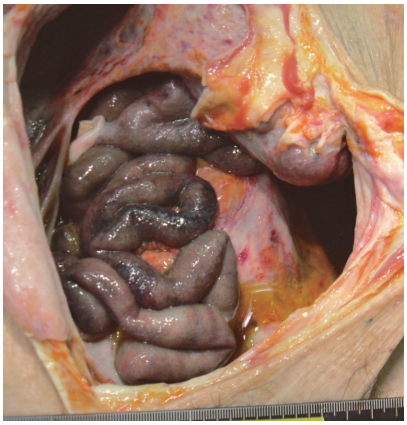


図 5. 摘出肉眼標本（2）. 腹腔（一部腹水除去後）. 腹腔にフィブリン網を少量含む黄褐色腹水 5,400 ml を容れる. 腹膜は粗造で，米粒大以下の淡黄白色斑状病変がびまん性に認められる.

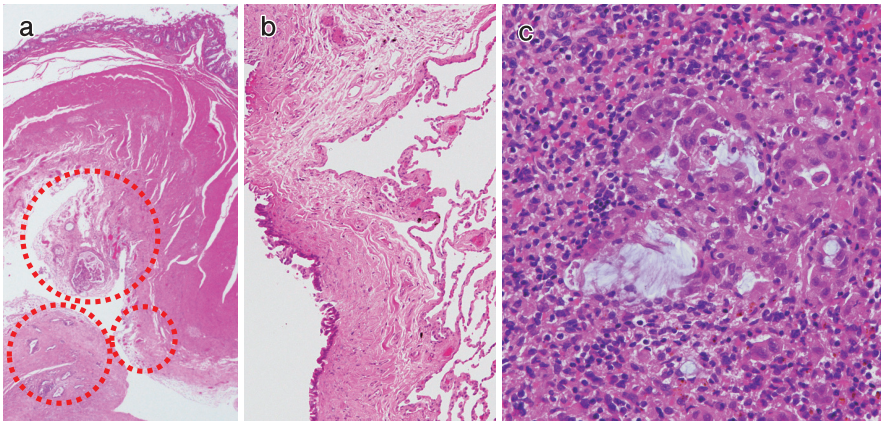


図 6. 病理組織像（2）. 膵癌再発組織（HE 染色）. 腹膜には，漿膜～漿膜下層を中心に，既往膵癌同様の中分化～低分化腺癌の播種巣が多数認められる（a：赤丸内）. 臓側胸膜には，微視的に微小播種巣が散在性に認められる（b）. 脾臓実質内にも，微小転移巣を認める.

お茶の水醫學雑誌　63:379–395（2015）

Rami Hani Mohammad Al Rifai 博士（学術）

学位記番号　／甲第 164 号　　学位授与　／平成 26 年 9 月 30 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（国際保健医療協力学分野）

学位論文　／Rising cesarean deliveries among apparently low-risk mothers at university teaching hospitals in Jordan：analysis of population survey data，2002–2012
（ヨルダン・ハシェミット王国における帝王切開分娩の増加）
Global Health：Science and Practice　第 2 巻第 2 号 195–209 頁　平成 26 年 5 月発表

論文審査委員／主査：久保田　俊郎　　副査：髙野　健人　　副査：太田　伸生

〈論文要旨〉

帝王切開による分娩が世界的に増加するなか，非適応条件下での帝王切開娩出術実施による母子の健康リスク拡大が懸念されている．本研究の目的は，ヨルダン・ハシェミット王国における帝王切開分娩割合の 10 年間の推移と関連要因を明らかにすることである．

母親の年齢，社会経済状況，分娩施設の種類，出産歴，出産時の児の状態と，帝王切開分娩率との関連について，Jordan Population and Family Health Survey（JPFHS）2002 年，2007 年，2012 年を用いて分析を行った．各年の JPFHS は，層化多段抽出された世帯調査であり，本研究では，過去 5 年間に出産経験のある 15 歳から 49 歳の女性 3,450 名（2002 年），6,307 名（2007 年），6,365 名（2012 年）を対象に分析を行った．

帝王切開分娩の割合は，18.2%（2002 年）から 30.3%（2012 年）に上昇した．帝王切開分娩は，母親の在職，高所得，初産，出生時体重異常，多胎児出産と有意に関連があった（$p<0.01$）．単胎児出産における帝王切開分娩の割合は，地域病院と比較して大学病院において高く（aOR＝2.39，95%CI＝1.88–3.02），多胎児出産における帝王切開分娩割合は，分娩施設による有意な差は認められなかった．

ヨルダンにおける妊産婦の出産について 10 年間の推移に基づき精査した結果，帝王切開分娩の割合は増加しており，母親の社会経済的状況，出産歴，出産児の体重と関連することを示した．

Ghadah Abdulmajid Saeed AL-Khulaidi 博士（学術）

学位記番号　／甲第 165 号　　学位授与　／平成 27 年 9 月 17 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（国際保健医療協力学分野）

学位論文　／Decline of supportive attitudes among husbands toward female genital mutilation and its association to those practices in Yemen
（イエメンにおける female genital mutilation（FGM）への父親の肯定姿勢減退と女児の FGM 実施との関連）
PLoS One　第 8 巻第 12 号　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：髙野　健人　　副査：廣瀬　たい子　　副査：太田　伸生

〈論文要旨〉

Female genital mutilation（FGM）を受けた女性は，WHO の 2013 年の報告によると，世界で 1 億 4 千万人であると推計されている．FGM の実施には，地域社会の伝統習慣，宗教，社会経済状況が関係しており，さらに家族の姿勢が関連することが推測されている．本研究は，1997 年と 2003 年のイエメンの全国世帯調査に基づき，女児における FGM の実施と，女児の両親の FGM への姿勢の関連を明らかにすることを目的に実施した．

分析対象は，Yemen Demographic Health Survey 1997 年および 2003 年より抽出した 15 歳から 49 歳の既婚女性 10345 名（1997 年），11252 名（2003 年）とした．対象者の女児末子における FGM 実施と，母親の年齢，識字，両親の FGM 実施に対する姿勢との関連および，1997 年から 2003 年にかけての FGM 実施の変化を分析した．

FGM を受けた女性の割合は，44.7%（1997 年），38.4%（2003 年）であった．FGM を受けた女性における女児末子が FGM を受けた割合は，61.9%（1997 年），56.5%（2003 年）であり，FGM を受けていない女性においては 2.9%（1997 年），1.2%（2003 年）であった．FGM を受けた女性の夫における FGM 実施継続の肯定姿勢は，60.1%（1997 年）から 49.5%（2003 年）に減少した（$p<0.001$）．FGM を受けた母親の女児末子における FGM 実施割合は，FGM 実施継続に肯定姿勢を示す両親と比較し，否定姿勢を示す母親（aOR＝0.11，95%CI＝0.07–0.16（1997 年），aOR＝0.12，95%CI＝0.09–0.16（2003 年）），否定姿勢を示す父親（aOR＝0.07，95%CI＝0.04–0.12　（1997 年），aOR＝0.11，95%CI＝0.07–0.16（2003 年））において，有意に低かった．

イエメンの女児における 2003 年の FGM 実施は，1997 年と比較し減少しており，この期間に，父親の FGM 実施継続の肯定姿勢が減退していた．イエメンの女児における FGM 実施は，母親の年齢，識字と独立して，母親および父親の FGM 実施への肯定姿勢と関連することを示した．

村瀬　秀明 博士（医学）　Hideaki Murase

学位記番号　／甲第 2064 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腫瘍外科学分野）

学位論文　／Prognostic significance of the co-overexpression of fibroblast growth factor receptors 1, 2 and 4 in gastric cancer
（胃癌における FGFR1, 2, 4 の共発現の予後に関する意義について）
Molecular and Clinical Oncology　第 2 巻第 4 号 509–517 頁　平成 26 年 7 月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：渡邉　守　　副査：深町　博史

〈論文要旨〉

受容体型チロシンキナーゼの一つである線維芽細胞増殖因子受容（Fibroblast Growth Factor Receptor，FGFR）の中で，FGFR2 の高発現は胃癌における予後因子の一つとして知られており，胃癌治療の標的として注目されている．その一方，他の FGFR と胃癌との関連性はほとんど解明されていない．胃癌により胃切除を施行した 222 人の患者から癌組織検体を採取し，FGFR1, 2, 3, 4 の発現を免疫組織学法にて評価した．単変量解析では FGFR1, 2, 4 の高発現は，壁深達度浸，リンパ節転移，病理学的ステージ，遠隔転移，再発などと相関しており，FGFR1, 2, 4 の高発現は予後不良因子であった．また FGFR1, 2, 4 がすべて高発現の群は，すべて低発現の群，あるいは一つのみ高発現の群と比較して，有意に予後不良であり，多変量解析では FGFR1, 2, 4 の共発現が，独立した予後不良因子であった．FGFR1, 2 および 4 の高発現は腫瘍進展および予後に関係していた．FGFR1 および FGFR4 は，FGFR2 と同様に胃癌治療の新たな標的となる可能性が示唆された．

須佐　紘一郎 博士（医学）　Koichiro Susa

学位記番号　／甲第 2065 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腎臓内科学分野）

学位論文　／Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHAII in mutant KLHL3 knock-in mice
（KLHL3 変異マウスにおける偽性低アルドステロン症 II 型発症の原因は WNK1 及び WNK4 の分解低下であることを示した研究）
Human Molecular Genetics　第 23 巻第 19 号 5052–5060 頁　平成 26 年 10 月発表

論文審査委員／主査：小川　佳宏　　副査：仁科　博史　　副査：寺田　純雄

〈論文要旨〉

偽性低アルドステロン症 II 型（PHAII）は，塩分感受性高血圧，高カリウム血症，代謝性アシドーシスを呈する遺伝性疾患である．原因遺伝子として WNK1 及び WNK4 が知られていたが，最近，KLHL3-Cullin3 E3 ユビキチンリガーゼの構成分子である KLHL3 と Cullin3 が新たに同定された．培養細胞実験により，KLHL3 の基質の候補として WNK4，WNK1，NCC が報告されているが，実際の生体内における基質は不明で，PHAII 発症との関連も未解明であったため，我々はヒト患者家系と同じ変異を持つ $KLHL3^{R528H/+}$ ノックインマウスを作製・解析した．ノックインマウスは腎において WNK1，WNK4 の両方の蛋白増加と，WNK-OSR1/SPAK-NCC リン酸化カスケードの活性化を示した．また，fluorescence correlation spectroscopy を用いて，WNK1，WNK4 と KLHL3 の結合について検討した結果，WNK1，WNK4 はともに野生型 KLHL3 蛋白とは結合するが，変異型 KLHL3 蛋白とは結合できないことが示された．以上より，KLHL3 の変異による PHAII は，WNK1，WNK4 両方のユビキチン化減弱に伴う蛋白量増加が原因と判明した．

荒井　俊夫 博士（医学）　Toshio Arai

学位記番号　／甲第 2066 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（国際環境寄生虫病学分野）

学位論文　／Molecular genotyping of Anisakis larvae in middle eastern Japan and endoscopic evidence for preferential penetration of normal over atrophic mucosa
（日本中東部におけるアニサキス幼虫の遺伝子学的同定及び，内視鏡的エビデンス：胃内においてアニサキス幼虫は萎縮粘膜に比して正常粘膜に侵入する）
PLOS ONE　平成 26 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：木村　彰方　　副査：大塚　和朗

〈論文要旨〉

アニサキス症はアニサキス属またはシュードテラノーバ属線虫幼虫感染によって発症する寄生虫疾患であり，昨今，日本を含むアジアのみならず欧米諸国でも報告が相次いでいる．本研究では胃，大腸アニサキス症患者から内視鏡的に摘出されたアニサキス幼虫の遺伝子学的解析を行い，アニサキス症の原因種として A. simplex sensu stricto（s. s.）が最重要な病原寄生虫であることを同定した．また，胃アニサキス症の幼虫感染部位の特徴として，正常粘膜領域での感染が萎縮粘膜領域に比して有意に多く，また，正常粘膜感染群は萎縮粘膜感染群より有意に腹痛など有症状を呈することが判った．

坂本　和陽 博士（医学）　Kazuaki Sakamoto

学位記番号　／甲第 2067 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／顎顔面頸部機能再建学系専攻（臨床解剖学分野）

学位論文　／An anatomic study of the structure and innervation of the pronator quadratus muscle
（方形回内筋の形態と神経支配に関する肉眼解剖学的研究）
Anatomical Science International　平成 26 年 4 月 online 発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　　副査：中村　正孝　　副査：清水　重臣

〈論文要旨〉

方形回内筋は浅頭と深頭に区別され，各頭がそれぞれ固有の機能をもつと考えられている．しかし，各頭の形態に関するバリエーションについては一定の見解が得られていない．また，各頭への神経支配様式についても詳細な調査が行われていない．そこで，本研究の目的は，方形回内筋の形態と神経支配について明らかにすることである．東京医科歯科大学解剖実習体 26 体 46 側を用いて，各頭の起始，停止，形状，筋束の走行方向を観察し，各頭への神経の筋内分布を調査した．また，深頭の付着部位をマッソントリクローム染色を用いて組織学的に観察した．各頭は，形状や走行方向の異なる様々な筋束で構成されていた．深頭の最遠位の筋束は尺骨頭に向かって伸びており，組織学的にみるとその筋束は尺骨茎状突起の基部にまで及んでいた．浅頭を支配する神経は深頭を貫き，橈骨の前面に広がって浅頭に分布していた．深頭の最遠位の筋束が茎状突起の基部に付着していたことから，方形回内筋は尺骨頭と手根骨との衝突を防ぐために重要な役割を果たしていると考えられる．また，浅頭への神経が橈骨前面を内側から外側へと広がって分布していたことから，橈骨遠位端骨折の手術の際は，方形回内筋の機能を温存するために橈骨内側部での操作に注意する必要がある．

金子　剛士 博士（医学）　Takeshi Kaneko

学位記番号　／甲第 2068 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（医療情報システム学分野）

学位論文　／Relationship between peri-operative outcomes and hospital surgical volume of total hip arthroplasty in Japan
（人工股関節置換術手術の周術期合併症と施設における施行手術件数に関する研究）
Health Policy　第 117 巻第 1 号 48–53 頁　平成 26 年 7 月発表

論文審査委員／主査：宗田　大　　副査：星　治　　副査：森田　定雄

〈論文要旨〉

我が国の急速な高齢化に伴い，人工股関節置換術（THA）は今後更に増加が見込まれている．しかしながら，施設あたりの手術件数と周術期の合併症の関係についての研究は我が国では少ない．我が国は 2003 年より DPC（Diagnosis Procedure Combination）が導入され，施設間を客観的に比較する医療情報データを得ることが可能となった．本研究では DPC データを用いて，日本における人工股関節置換術の周術期合併症と施設あたりの手術件数との関連性を明らかにした．

2008 年 4 月から 2009 年 3 月の DPC データから，THA 8,321 例を対象とした．外傷，感染および腫瘍による THA 手術症例は除外した．得られたデータより従属変数を合併症として脱臼，感染，骨折，肺塞栓の有無とし，独立変数を年齢，性別，既往歴，手術件数，Charlson index とした．施設あたりの手術件数は，半年間の THA 施行件数に応じて 4 群に分割した．統計解析は 2 群間の比較については wilcoxon/kruskal-wallis 検定を用い，施設あたりの手術件数と合併症の関連についてはロジスティック回帰分析を行いオッズ比を算出した．最も頻度の高い合併症は脱臼であった（1.41％）．感染は 1.24％ 認められ，骨折および肺塞栓は 1％ 以下であった．最も多い手術件数の施設は最も少ない手術件数の施設に比べ，脱臼と感染の有無に有意差を認めた．（オッズ比 0.321，95％ 信頼区間 0.167–0.572，オッズ比 0.123，95％ 信頼区間 0.020–0.421）．65 歳以上の患者は脱臼および骨折のリスクの増加と関連していた．（オッズ比 2.342，信頼区間 1.555–3.624，オッズ比 2.799，信頼区間 1.372–6.301）．女性は脱臼と感染の低いリスクを示していた（オッズ比 0.558，信頼区間 0.352–0.869，オッズ比 0.560，信頼区間 0.365–0.882）．以上の結果より，初回人工関節置換術後の周術期の脱臼の発生のリスクは施設あたりの手術件数，性別および年齢と関連していることが示唆された．

細矢　匡 博士（医学）　Tadashi Hosoya

学位記番号　／甲第 2069 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系専攻（膠原病・リウマチ内科学分野）

学位論文　／Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression
（関節リウマチ治療における細胞周期制御・抗炎症併用療法の有効性の検討）
Annals of the Rheumatic Diseases　平成 26 年 8 月 online 発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：中田　隆夫　　副査：鍔田　武志

〈論文要旨〉

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）罹患関節では，免疫細胞の浸潤とサイトカイン産生亢進に加えて滑膜細胞の増殖がみられる．抗サイトカイン療法は実臨床でも高い有効性を示したが免疫抑制などの副作用があり，治療効果に限界がある．本研究の目的は，RA の病態の二つの特徴に対しての治療である，抗サイトカイン療法と cyclin-dependent kinase（CDK）4/6 阻害による細胞周期制御療法を併用することで治療効果が高まり，潜在的な副作用を軽減できるかを検討した．副作用をきたさない量の CDK4/6 阻害薬（CDKI）を TNF 療法と IL-6 阻害療法のそれぞれと併用し，関節炎モデルマウスへの治療効果を評価し，また免疫抗原である 2 型コラーゲンに対する免疫応答を評価した．低用量の CDKI は TNF 療法と IL-6 阻害療法のそれぞれの関節炎治療効果を協調的な増強した．一方，CDKI を併用することで，獲得免疫応答がさらに抑制されることはなかった．本成果は，二つの異なる分子標的治療の協調的効果を初めて示したものであり，dual targeting therapy によって，副作用を抑えつつ，高い治療効果が得られることが期待される．

清水　寛路 博士（医学）　Hiromichi Shimizu

学位記番号　／甲第 2070 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文　／Distinct expression patterns of Notch ligands, Dll1 and Dll4, in normal and inflamed mice intestine
（正常および炎症腸管上皮における Notch リガンド Dll1・Dll4 の発現解析）
PeerJ　平成 26 年 5 月 online 発表

論文審査委員／主査：大川　淳　　副査：河原　和夫　　副査：高瀬　浩造

〈論文要旨〉

Notch シグナルは腸管上皮の恒常性維持に重要な役割を担っていることが知られている．我々は先にマウス炎症モデルを用いて，炎症上皮において Notch シグナルの活性化が誘導され，上皮再生に必須であることを示した．腸管上皮において Notch シグナルは Dll1 と Dll4 という二つのリガンド分子によって活性化され，上皮の恒常性を維持している．しかし，これら Notch リガンドを膜蛋白レベルで発現する細胞の局在と分布はこれまでに知られていない．

本研究で我々はマウス腸管上皮細胞において種々の免疫組織学解析を試み，Dll1 および Dll4 を発現する細胞を同定することに初めて成功した．Dll1 を発現する細胞は陰窩底部に限局して存在し，一方 Dll4 を発現する細胞は陰窩から絨毛にかけて存在した．Dll1 と Dll4 は ATOH-1 陽性かつ Hes1 陰性の細胞で発現し，陰窩においては Hes1 陽性細胞に隣接することが明らかとなった．

Dll1 と Dll4 陽性細胞は主に杯細胞に発現し，Dll4 は一部の内分泌細胞にも発現した．さらに我々は小腸の幹細胞ニッチとされるパネート細胞においても Dll4 が発現していることを見出し，大腸における幹細胞ニッチとされる c-kit 陽性細胞も Dll1 および Dll4 を発現していることを示すことで，Dll1 および Dll4 は幹細胞における Notch シグナルの活性化に寄与している可能性を提示した．また，我々は炎症における Notch リガンドについてマウス DSS 腸炎モデルを用いて検証した．正常粘膜において Notch シグナルの活性化は Dll1 が Dll4 に比較して主要な役割を担っていると考えられているが，炎症粘膜上皮において Dll1 の発現は著明に減少し，対照的に Dll4 陽性細胞は著明に増加した．この Dll4 陽性細胞に隣接して Hes1 陽性細胞も著明に増加しており，大腸の上皮再生における Notch シグナルの活性化については Dll4 が主要な働きを持っていることが示唆された．以上，本研究の成果により正常および炎症粘膜において，Dll1 および Dll4 という二つの Notch リガンドがそれぞれ異なる発現分布を持つことが示され，正常および炎症粘膜において異なる役割を持つことが示唆された．

井上　佑一 博士（医学）　Yuichi Inoue

学位記番号　／甲第 2071 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腎臓内科学分野）

学位論文　／Aberrant glycosylation and localization of polycystin-1 cause polycystic kidney in an AQP11 knockout model
（アクアポリン 11 のノックアウトマウスにおいて，ポリシスチン -1 の糖鎖と局在の異常が多発性嚢胞腎を引き起こす）
Journal of the American Society of Nephrology　平成 26 年 5 月 online 発表

論文審査委員／主査：関矢　一郎　　副査：横関　博雄　　副査：小内　伸幸

〈論文要旨〉

AQP11（−/−）マウスは多発性嚢胞腎を呈するが，嚢胞形成の機序については不明である．まず，AQP11 の局在を明らかにするために，我々は N 末端に 3×HA tag がついた AQP11 を発現する AQP11BAC トランスジェニックマウスを作成し，生体内において AQP11 が近位尿細管細胞の小胞体に存在する事を示した．そこで我々は，AQP11（−/−）マウスでは，近位尿細管の小胞体機能異常によって，polycystin など嚢胞腎の原因蛋白の品質管理や，細胞膜への輸送に異常が起きている可能性を検討した．AQP11（−/−）マウス腎臓において，polycystin-1（PC-1）の量は増え，polycystin-2（PC-2）の量は減っていた．さらに AQP11（−/−）マウス腎臓においては，PC-1 蛋白のサイズが野生型マウスよりも大きく，その違いが PNGase の脱糖鎖反応によって消失した事から，サイズの違いは糖鎖異常によるものである事が明らかになった．さらに，マウス腎臓の密度勾配分画法を行って PC-1 蛋白の細胞内局在を評価した所，AQP11（−/−）マウス腎臓では PC-1 蛋白の細胞膜での発現が減少しており，生体内蛋白ビオチン化でも同様の結果が得られた．加えて，Pkd1（+/−）AQP11（−/−）マウスは AQP11（−/−）に比して重度の嚢胞腎を呈した．以上より，PC-1 の糖鎖と細胞膜輸送の異常が，AQP11（−/−）マウスの嚢胞形成の主要な機序であることが示唆された．

松原　洋平 博士（医学）　Yohei Matsubara

学位記番号　／甲第 2072 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系専攻（発生発達病態学分野）

学位論文　／Transcription activator-like effector nuclease-mediated transduction of exogenous gene into *IL2RG* locus
（TALEN（人工ヌクレアーゼ）による *IL2RG* 遺伝子座への外来遺伝子の導入）
Scientific Reports　第 4 巻第 5043 号　平成 26 年 5 月発表

論文審査委員／主査：田中　光一　　副査：田中　敏博　　副査：石野　史敏

〈論文要旨〉

X 連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）は interleukin 2 receptor，gamma（*IL2RG*）の変異が原因で起こり，造血幹細胞移植が早期に施行されなければ生後 1 年以内に死亡するとされる．これまでに，ウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われたが，約半数の症例が挿入変異による T 細胞性白血病を発症した．

Transcription activator-like effector nuclease（TALEN）は塩基配列特異的に作用する人工ヌクレアーゼであり，この技術を用いたゲノム編集により正確に塩基を書き換えた報告があり，挿入変異の回避が実現することが期待されている．

本研究では細胞株に TALEN とともに targeting vector を導入し，*IL2RG* を外来遺伝子に正確に書き換えることに成功した．また，targeting vector の homology arm の長さが書き換えの正確性に影響することを確認した．

寺門　亜子 博士（医学）　Ako Terakado

学位記番号　／甲第 2073 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／全人的医療開発学系専攻（心療・緩和医療学分野）

学位論文　／Work stress among nurses engaged in palliative care on general wards
（一般病棟で緩和ケアに携わる看護師のストレス）
Psycho-Oncology　平成 26 年 6 月 online 発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：井上　智子　　副査：平井　伸英

〈論文要旨〉

目的：昨今医療者のメンタルヘルスが問題となっているが，本研究の目的は，一般病棟で緩和ケアに携わる看護師のストレスについて，特に看護師の心理的特性との関係性に焦点をあて，その実態を明らかにすることである．

方法：一般病棟で緩和ケアに携わっている看護師を対象に自記式質問紙調査を行った．調査項目として，個人属性の他に，ストレスの測定には筆者が作成した尺度を，心理的特性の測定には POMS 及び CISS を用い，統計学的手法にて分析を行った．

結果：質問紙の回答率は 68.2%，有効回答率は 59.7% で，分析対象者は 240 名であった．対象者の 96.7% は女性で，平均年齢は 36.2 歳であった．ストレス全般と有意な相関があったのは，POMS では「緊張―不安」，「疲労」，「混乱」であり，CISS では「情緒優先対処」であった．

これらを独立変数とし，ストレス全般を従属変数として重回帰分析を行った結果，「疲労（POMS）」と「情緒優先対処（CISS）」が有意であった．即ち，一般病棟で緩和ケアに携わっている看護師のストレスは，「疲労」および「情緒優先対処」の程度により予測されることが示唆された．

Nilufar Lokman 博士（医学）

学位記番号　／甲第 2074 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（人体病理学分野）

学位論文　／Mutation analysis of gastrointestinal stromal tumors in a pathology laboratory with 42 cases of formalin-fixed paraffin-embedded specimens
（消化管粘膜下腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor（GIST）パラフィン包埋組織における遺伝子解析の標準化）
Journal of Clinical & Experimental Pathology　第 4 巻第 4 号　平成 26 年 8 月 online 発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：渡邉　守　　副査：稲澤　譲治

〈論文要旨〉

消化管粘膜下腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor（GIST）は，食道・胃・小腸・大腸などの消化管筋層のカハール介在細胞の変異による腫瘍である．腫瘍化した細胞のチロシンキナーゼレセプターの *Kit* 遺伝子や *PDGFR-A* 遺伝子の変異検出は治療方針を得るために必要である．しかし，日常の病理診断の流れにおいては，ルーチンと異なる手技，パラフィン包埋組織から検出した DNA の断片化，primer の不適合による PCR の不検出などから配列解析までの時間を要すため，GIST の遺伝子変異検出は実施されていないことが多い．

本研究では，PCR における種々の primer の比較検討を行い前後の手法も含めて GIST パラフィン包埋組織における遺伝子変異解析の標準化を試みた．本学附属病院病理部において GIST と診断された 26 症例を用いた．過去に GIST 遺伝子変異解析のために使用された種々の primer の組み合わせを検索し，条件検討も含めてすべてを試行した．その中でベストプライマーセットを考案し，他の primer との PCR 検出率を比較した．結果，*c-kit* 遺伝子における Exon9（88%）Exon11（96%），Exon13（96%）Exon17（96%），また *PDGFR-A* 遺伝子の Exon12（96%），Exon18（92%）の高い検出率を得た．Exon11 においてはサブクローニング法を付加することで正確な配列決定を得ることなども，標準化に組み込み，他の GIST18 症例で標準化法の正当性を確認した．これに倣うことは病理診断に付加価値であり臨床にも寄与できると思われる．

百瀬　俊也 博士（医学）　Toshiya Momose

学位記番号　／甲第 2075 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／認知行動医学系専攻（脳神経機能外科学分野）

学位論文　／Clinical Benefit of ^{11}C Methionine PET Imaging as a Planning Modality for Radiosurgery of Previously Irradiated Recurrent Brain Metastases
（放射線治療後に局所再発した転移性脳腫瘍に対する放射線手術において，^{11}C-methyl-L-methionine PET（陽電子断層撮影法）画像を基にした治療計画が果たす臨床上の有益性）
Clinical Nuclear Medicine　第 39 巻第 11 号 939–943 頁　平成 26 年 11 月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：大久保　憲一　　副査：吉村　亮一

〈論文要旨〉

目的：ガンマナイフ放射線手術（GK-SRS）は，転移性脳腫瘍において良好な局所制御を得られる治療法であるが，脳腫瘍の一般的な診断法である核磁気共鳴映像法（MRI）にて治療後の経過を観察すると，治療部位の再発と放射線障害との鑑別が困難となることが少なくない．我々は GK-SRS 治療後に再発と診断された転移性脳腫瘍症例において，再治療を行う際に ^{11}C-methyl-L-methionine（MET）を用いた PET（陽電子断層撮影法）画像を治療計画に使用することにより，治療後の予後を改善し得るかについて遡及的研究を行った．対象：GK-SRS 治療後に再発と診断された転移性脳腫瘍患者 88 名の患者に対して GK-SRS 再治療が行われた．34 名は放射線手術の線量分布を計画する際に MRI 画像とともに MET-PET 画像が治療計画に使用され（PET 群），他の 53 名は MRI 画像のみを治療計画に使用する従来の治療が行われた（MRI 群）．結果：両群を統計学的に比較検討すると，PET 群では若年者，女性および乳癌を原発巣とする患者が多く，小さい照射体積と高い辺縁線量であることが明らかとなった．多変量解析の結果では，再治療時の全身状態，治療病変数，性別とともに，治療計画時の PET 画像の使用（P＝0.02）が独立して生命予後に影響を及ぼす因子であり，再治療後の全生存期間中央値は MRI 群の 8.6 ヶ月に対して PET 群では 18.1 ヶ月と有意に延長していた（P＝0.01）．結論：転移性脳腫瘍症例における GK-SRS 治療後の局所再発に対して，再治療時に MET-PET 画像を用いることにより，生命予後を改善し得ることが我々の研究で明らかとなった．

大西　威一郎 博士（医学）　Iichiroh Onishi

学位記番号　／甲第 2076 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／老化制御学系専攻（包括病理学分野）

学位論文　／Expression of multidrug resistance 1 gene in association with CXCL12 in chronic myelogenous leukemia
（慢性骨髄性白血病における薬剤耐性 MDR1 遺伝子発現と CXCL12 の関連）
Pathology　第 46 巻第 7 号 623–629 頁　平成 26 年 12 月発表

論文審査委員／主査：三浦　修　　副査：安原　眞人　　副査：髙木　正稔

〈論文要旨〉

BCR-ABL の特異的な阻害剤である imatinib の登場により，慢性骨髄性白血病（CML）患者の予後は劇的に改善したが，なお薬剤耐性は重要な課題である．本研究では，種々の薬剤耐性遺伝子と，骨髄微小環境因子を構成する細胞に発現する CXCL12 との関連を，CML 患者骨髄検体および培養細胞株を用いて，定量的 RT-PCR と免疫染色により解析した．CML Chronic phase と比較して，対照群および CML，Blast crisis 患者の骨髄検体では，薬剤耐性遺伝子である *MDR1*，*ABCC1*，*ABCG2* と *CXCL12* の mRNA 発現の亢進がみられ，免疫染色においても CXCL12 陽性細胞の分布が広く認められた．ヒト CML 由来白血病細胞である K562 細胞とマウス骨髄間質細胞である OP9 細胞との共培養実験により，CXCL12 が豊富な環境下では *MDR1* の発現が亢進することが確認された．Imatinib 投与により，CML 患者骨髄微小環境内では Chronic phase で減少していた CXCL12 陽性細胞が増加するが，これが白血病細胞の MDR1 発現亢進を誘導し，Blast crisis における薬剤耐性を示すことが示唆された．

中村　博文 博士（医学）　Hirofumi Nakamura

学位記番号　／甲第 2077 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／全人的医療開発学系専攻（心療・緩和医療学分野）

学位論文　／Structural equation model of factors related to quality of life for community-dwelling schizophrenic patients in Japan
（地域で生活している統合失調症患者の生活の質（QOL）に関連する要因の構造的な分析）
International Journal of Mental Health Systems　第 8 巻第 32 号　平成 26 年 7 月発表

論文審査委員／主査：西川　徹　　副査：田上　美千佳　　副査：高瀬　浩造

〈論文要旨〉

本研究の目的は，地域で生活する統合失調症患者の QOL に関連する要因を多次元で構造的に分析し，その要因がどのような関係性で成り立っているのかを具体的に示すことによって，地域精神保健医療の今後のあり方について示唆を得ることである．

研究方法は，首都圏で生活している統合失調症患者 79 名を対象とした．対象者は，現在退院していて，精神障がい者の障害福祉サービス事業所（地域生活支援センター，精神障がい者グループホーム，就労移行支援・就労継続施設など）に通所しているものとした．研究対象者の適格条件として，20 歳以上 80 歳以下，統合失調症と診断を受け外来通院をしていること，調査に耐えうる精神・身体状況であること，重篤な認知障害がないこと，薬物の重篤な副作用により質問紙の記入が不可能ではないこととした．質問紙項目は，Quality of Life，自己効力感，自尊感情，精神症状（BASIS-32），Health Locus of Control，社会人口統計学的因子である．QOL を従属変数にして重回帰分析を使用し，共分散構造分析でモデルの適合度を把握した．結果として，QOL に影響を及ぼす要因として，自己効力感，自尊感情，精神症状の重症度が有意に検出された．また，婚姻の有無，年齢，薬物の種類も QOL に影響を及ぼしていた．QOL の総得点を従属変数として，重回帰分析を行った結果，精神症状（BASIS-32 日常生活と技能役割機能）β = -.537，p<.001，自己効力感 β = .249，p<.05 が影響していることがわかった．また，共分散構造分析で適合モデルを導きだし，$\chi 2/df$ = 1.380，GFI = .938，AGFI = .859，CFI = .960，RMSEA = .070 という許容できる適合度であった．適合モデルにより，高い自己効力感，高い自尊感情，精神症状が軽症であることが，QOL を良好にすることがわかった．また，結婚していること，年齢が高いこと，薬物の種類が少ないことが QOL の向上に影響を及ぼしていることがわかった．

太田　浄文 博士（医学）　Kiyobumi Ota

学位記番号　／甲第 2078 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／認知行動医学系専攻（脳神経病態学分野）

学位論文　／Relocation of p25α/tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and *COQ2* mutant multiple system atrophy
（p25α/TPPP は多系統萎縮症では核から減少しミトコンドリア蛋白と共にオリゴデンドログリアに集積する）
Acta Neuropathologica Communications　第 2 巻第 1 号　平成 26 年 9 月発表

論文審査委員／主査：岡澤　均　　副査：清水　重臣　　副査：鹿川　哲史

〈論文要旨〉

多系統萎縮症（MSA）のオリゴデンドログリア変性過程において，P25α/TPPP は α シヌクレインに先行して細胞質へ集積し α シヌクレイン凝集を誘導する可能性のある重要なタンパク質として注目されている．また家族性，孤発性 MSA の COQ2 変異の発見によりミトコンドリア機能障害が MSA の病態に深く関わることが分かってきた．本研究において TPPP は正常では細胞質のみならず核とミトコンドリアにも豊富に存在していることを示した．MSA 患者脳では TPPP は α シヌクレイン沈着に先行して核から細胞質へ移行，集積しており TPPP の核から細胞質への移行はオリゴデンドログリア変性の最早期の現象であった．TPPP が核から細胞質へ移行する時期に一致してミトコンドリア蛋白およびミトコンドリア分裂を促進する DRP1 は細胞質に集積，発現亢進することを見出した．本研究において MSA での細胞変性早期の病態に TPPP 細胞内局在変化とミトコンドリア異常が観察されることを報告した．

渡邉　まゆ美 博士（医学）　Mayumi Watanabe

学位記番号　／甲第 2079 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（司法医学分野）

学位論文　／Activation of the ubiquitin-proteasome system against arsenic trioxide cardiotoxicity involves ubiquitin ligase Parkin for mitochondrial homeostasis
（亜砒酸心毒性に対するユビキチン―プロテアソーム系の活性化とユビキチンリガーゼ Parkin によるミトコンドリア品質管理機構の関与）
Toxicology　第 322 巻第 1 号 43–50 頁　平成 26 年 8 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：北川　昌伸　　副査：安原　眞人

〈論文要旨〉

亜砒酸（Arsenic trioxide，以下 ATO）は非常に強い毒性をもつが，ある種の白血病治療薬としても効果を挙げている．しかし ATO には，まれに命にかかわる重篤な不整脈を生じる等の心毒性があり，臨床上問題となっている．本研究では，マウス心房由来 HL-1 細胞を用い，ATO 誘導性心筋障害（細胞死）に対する Parkin，ユビキチン―プロテアソーム系（Ubiquitin-proteasome system，以下 UPS）およびオートファジー―リソソーム系（Autophagy-lysosome system，以下 ALS）の役割を検討した．ATO を暴露した HL-1 細胞では，用量依存的にミトコンドリア膜電位の低下およびアポトーシス誘導が認められ，ATO によりミトコンドリア障害を介したアポトーシスが誘導されることが確認された．またその際，Parkin がミトコンドリアへ移行し Parkin の基質である VDAC1 のユビキチン化が促進されること，ALS の明白な誘導は認められない一方，プロテアソーム活性は上昇しプロテアソームがミトコンドリアへ移行することが示唆された．さらにプロテアソーム阻害剤 bortezomib によりプロテアソーム活性を阻害すると，ATO によるアポトーシスが有意に促進された．以上より，ATO の心毒性において，ミトコンドリア品質管理ひいては細胞の恒常性維持のため，UPS および Parkin が重要な役割をもつ可能性が示唆された．

杉山　知代 博士（医学）　Tomoyo Sugiyama

学位記番号　／甲第 2080 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　／Quantitative assessment of tissue prolapse on optical coherence tomography and its relation to underlying plaque morphologies and clinical outcome in patients with elective stent implantation
（待機的経皮的冠動脈ステント留置術施行患者における光干渉断層法上の組織逸脱の定量評価および冠動脈プラーク性状・臨床転帰との関係）
International Journal of Cardiology　第 176 巻第 1 号 182–190 頁　平成 26 年 9 月発表

論文審査委員／主査：荒井　裕国　　副査：古川　哲史　　副査：井上　芳徳

〈論文要旨〉

経皮的冠動脈ステント留置術（PCI）後に認められる組織逸脱（tissue prolapse；TP）の臨床的な意義は未だ明確でない．我々は PCI 治療後に光干渉断層法（OCT）で観察される TP の体積量とプラーク性状および臨床予後との関係を検討した．PCI 治療前に正常 CK-MB 値を有する 178 冠動脈病変（安定狭心症 154 病変・不安定狭心症 24 病変）を対象とし，TP 量に応じて 3 分位に分類した．TP 量はプラークの脂質角度および線維性被膜の厚さとそれぞれ定量的に相関した．最高 3 分位（TP 量≥ 1.38 mm^3）では薄い線維性被膜を有する脂質性プラーク（TCFA）を認める頻度が高く，多変量解析では右冠動脈病変の存在・病変長・TCFA の存在が独立予測因子であった．PCI 治療後の CK-MB 上昇と TP 量は関連していた．一方 9 ヶ月間のフォローアップ期間において TP 量は心血管イベントの発生率に関連しなかった．OCT 上の TP 量はプラークの性状・不安定性や PCI 治療後心筋障害と関連しており，PCI 治療直後に大きな TP 量を認めた場合には PCI 後心筋障害のリスク層別化に有用であることが示唆された．

宮﨑　徹 博士（医学）　Toru Miyazaki

学位記番号　／甲第 2081 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　／Impact of smoking on coronary microcirculatory resistance in patients with coronary artery disease
（冠動脈疾患患者における微小循環に対する喫煙の影響に関する研究）
International Heart Journal　第 56 巻第 1 号　平成 27 年 1 月発表

論文審査委員／主査：下門　顯太郎　　副査：木村　彰方　　副査：黒川　洵子

〈論文要旨〉

冠動脈疾患患者における喫煙が及ぼす影響を調べるため，冠循環の生理学的指標のうち冠血流予備量比（FFR），冠血流予備能（CFR），微小血管抵抗（IMR）を測定した．97 人，計 148 中等度病変を有する冠動脈疾患患者のうち 54 名の喫煙者，および 43 名の非喫煙者に対して解析を行った．生理学的評価は安静時と ATP 投与による最大充血時に測定を行った．複数の中等度病変を有する場合は最大の IMR および最小の FFR，CFR を選択した．FFR，CFR，および IMR の値はそれぞれ 0.86 ± 0.10，2.66 ± 1.50，および 20.8 ± 10.7 であった．FFR と IMR に相関関係はなく，喫煙者と非喫煙者で FFR および CFR に有意差を認めなかった（FFR median：0.85［IQR：0.74–0.90］vs. 0.87［IQR：0.83–0.90］，p = 0.15，CFR　median：1.90［IQR：1.56–3.16］vs. 2.10［IQR：1.50–2.67］U，p = 0.95）．IMR は喫煙者で有意に上昇しており（IMR median：24.2［IQR：16.8–32.5］U vs. 18.5［IQR：15.4–27.0］U，p = 0.04），多変量解析の結果，喫煙が IMR 上昇に独立した危険因子であることが示された．喫煙が冠微小循環に有害な影響を与えることが示唆される．

蒋　培都 博士（医学）　Peidu Jiang

学位記番号　／甲第 2082 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（細胞生理学分野）

学位論文　／The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17
（HOP 複合体は Syntaxin17 依存的なオートファゴソーム–リソソーム融合に関与する）
Molecular Biology of the Cell　第 25 巻第 8 号 1327–1337 頁　平成 26 年 4 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：中田　隆夫　　副査：淺原　弘嗣

〈論文要旨〉

細胞内では様々な膜輸送が行われており，膜同士の融合は，SNARE 分子，Rab 分子，tethering 複合体によって厳密に制御されていることが知られている．以前私たちは，オートファゴソームとリソソームの融合に関わる分子として，Syntaxin17 を同定し，Syntaxin17-SNAP29-VAMP8 の SNARE 複合体がオートファゴソーム - リソソーム融合の重要因子であることを明らかにした．しかしながら，これらの SNARE 分子がどのように制御されているのか，その上流因子は不明なままであった．

今回私たちは，LC-MS/MS 解析により，Syntaxin17 と結合する分子を探索したところ，HOPS 複合体の構成因子である Vps33A と Vps16 を同定した．HOPS 複合体はリソソームの膜融合に関与することが報告されている tethering 複合体である．そこで，私たちは HOPS 複合体が Syntaxin17 を介したオートファゴソームとリソソームの融合に関与するのかどうか，検証した．HOPS 複合体の構成因子（Vps33A，Vps39）を RNAi により発現抑制すると，Syntaxin17 陽性のオートファゴソームが蓄積し，オートファゴソームとリソソームの融合が阻害された．

一方で，これまでに HOPS 複合体と結合してオートファジーを制御すると報告されていた UVRAG は，Syntaxin17 とは結合しなかった．よって UVRAG はエンドサイトーシス経路を介して，間接的にオートファジーに関与していると考えられた．本研究から，HOPS 複合体はエンドサイトーシスとともに，Syntaxin17 と結合することで，オートファゴソーム - リソソーム融合にも関与していることが明らかとなった．

内田　恭子 博士（医学）　Kyoko Uchida

学位記番号　／甲第 2083 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（司法医学分野）

学位論文　／Activation of Master Autophagy Regulator TFEB During Systemic LPS Administration in the Cornea
（LPS 全身投与による角膜におけるオートファジー誘導転写因子 TFEB の活性化）
The Japanese Society of Toxicologic Pathology　第 27 巻第 2 号 153–158 頁　平成 26 年 7 月発表

論文審査委員／主査：中田　隆夫　　副査：江石　義信　　副査：大野　京子

〈論文要旨〉

角膜における炎症時の恒常性維持にオートファジーが関与している可能性を検討するため，ラットの静脈内に LPS（リポポリサッカライド）を投与し実験を行った．角膜上皮細胞においてオートファジー誘導転写因子である TFEB の細胞質から核内への移行が LPS 投与後に確認された．また，オートファジー関連タンパク質やリソソーム関連タンパク質の発現誘導も認めた．炎症を誘発するサイトカイン TNFα による処理を施したウサギ角膜由来細胞（RC4 cell）においてもオートファジー関連タンパク質の誘導，TFEB の核内移行が確認された．TFEB の誘導剤であるトレハロースの前投与は TNFα/シクロヘキサミド暴露による RC4 cell の細胞死を抑制した．これらの結果は角膜における炎症時の TFEB の活性化とオートファジー誘導の重要性を示唆している．

本田　聡 博士（医学）　Satoshi Honda

学位記番号　／甲第 2084 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／先端医療開発学系専攻（画像・核医学開発学分野）

学位論文　／A novel image toggle tool for comparison of serial mammograms：automatic density normalization and alignment—development of the tool and initial experience
（トグル表示を用いたマンモグラフィの経時的比較における濃度と位置合わせを行う新しい支援ツールに関する研究）
Japanese Journal of Radiology　第 32 巻第 12 号 725–731 頁　平成 26 年 12 月発表

論文審査委員／主査：高瀬　浩造　　副査：岸野　充浩　　副査：倉林　亨

〈論文要旨〉

Digital Mammography 装置が普及し読影環境が film を使用したものから Mammography viewer system を使用したものに変わってきている．繰り返し検査を受けている患者では参照検査が存在し，それらの比較が重要である．Viewer 上では複数の画像を同じ位置に交互に表示することにより（トグル表示）比較が可能であるが，乳房を圧迫進展し 2 次元画像とする Mammography 撮影の特殊性から同じ乳腺をすべての検査で全く同じように観察することができない．参照検査画像を処理することにより画像間の差異を少なくすることでより簡便に比較することが可能になる．実際の臨床で使用可能な処理方法を開発した．いくつかの健診受診者においてその有用性を検討し，使用可能であることが示唆された．

福田　将義 博士（医学）　Masayoshi Fukuda

学位記番号　／甲第 2085 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文　／Small intestinal stem cell identity is maintained with functional Paneth cells in heterotopically grafted epithelium onto the colon
（大腸への異所移植における培養小腸上皮幹細胞の固有性とパネート細胞機能の維持）
Genes & Development　第 28 巻第 16 号 1752–1757 頁　平成 26 年 8 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：江石　義信　　副査：樗木　俊聡

〈論文要旨〉

体外培養した腸管上皮幹細胞の再生医療への利用が期待を集めている．本研究では，培養小腸上皮細胞を大腸へ異所性に移植し，生体内での組織構築能を解析した．その結果，移植細胞が大腸組織内で小腸幹細胞としての機能を長期にわたり維持することを明らかにした．本成果は，培養小腸上皮幹細胞が再生医療の細胞ソースとなる可能性を示すとともに，消化管上皮幹細胞が区域特異性を維持する機構にも新しい知見を提供するものと考えた．

堀田　伸勝 博士（医学）　Nobukatsu Horita

学位記番号　／甲第 2086 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文　／Fluorescent labelling of intestinal epithelial cells reveals independent long-lived intestinal stem cells in a crypt.
（1 つの陰窩に独立して長期間生存する腸管上皮幹細胞は，異なる上皮細胞を供給する）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 454 巻第 4 号 493–499 頁　平成 26 年 10 月発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　　副査：田賀　哲也　　副査：中田　隆夫

〈論文要旨〉

腸管の様々な機能とその制御において，腸管上皮幹細胞は重要な働きを担っている．これまで陰窩底部に存在する腸管上皮幹細胞が Lgr5 などの腸管上皮幹細胞マーカーを用いた遺伝子マーキング解析により同定され，陰窩底部に複数存在することが報告されている．しかしこれまでの蛍光タンパク質遺伝子を用いた解析では，1 つの陰窩における複数の腸管上皮幹細胞が同色に発色してしまうため個別の幹細胞解析が困難であった．今回我々はマウス小腸から培養を行ったオルガノイドにおける新規に確立したレンチウイルスを用いた遺伝子導入法を用いて，蛍光タンパク質 mCherry の発色を呈するオルガノイドの樹立に成功した．共焦点顕微鏡を用いたオルガノイドの全細胞を観察した 3 次元解析によって，遺伝子導入から 1 年以上経過したオルガノイドの陰窩に mCherry 陽性細胞が 1–5 個存在することを確認した．このことから 1 年以上の長期間に陰窩には，mCherry 陽性と mCherry 陰性の腸管上皮幹細胞の混在が示唆された．さらに経時的観察によって，初めて 1 個の mCherry 陽性腸管上皮幹細胞が陰窩から絨毛へ mCherry 陽性細胞を供給することを確認した．また 1 個の mCherry 陽性，mCherry 陰性腸管上皮幹細胞に由来したオルガノイドが異なる遺伝子発現パターンを示すことを確認した．今回我々が開発したレンチウイルスを用いた新規のオルガノイドに対する遺伝子導入法により，陰窩底部に複数存在する腸管上皮幹細胞がそれぞれ異なる分化細胞を陰窩から絨毛に供給している可能性が示唆された．今後のさらなる研究の進歩により，個別の腸管上皮幹細胞の制御機構や腸管上皮における絨毛機能制御の解明が期待される．

内村　麻里 博士（医学）　Mari Uchimura

学位記番号　／甲第 2087 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／環境社会医歯学系専攻（健康推進医学分野）専攻

学位論文　／Impact of the 2011 Great East Japan Earthquake on community health：Ecological time series on transient increase in indirect mortality and recovery of health and long-term care system
（東日本大震災後の被災地の健康水準および医療・介護サービス利用状況の時系列に関する社会医学研究）
Journal of Epidemiology & Community Health　第 68 巻．874–882 頁　平成 26 年 5 月発表

論文審査委員／主査：河原　和夫　　副査：太田　伸生　　副査：大友　康裕

〈論文要旨〉

2011 年 3 月の東日本大震災による影響として，岩手，宮城，福島の 3 県では，18 万世帯が浸水し，医療施設も大半が損壊するなど，居住環境の悪化，医療・介護サービスの提供量の減少による，長期的な健康水準の低下が懸念された．一方，過去の震災などの経験を踏まえ，地域医療への効率的な支援のため，新たな組織の創設や制度の整備が全国ですすめられてきた．被災地における震災後の人々の健康状態や，医療および介護サービス利用状況の推移に関する詳細な検討は，公衆衛生上重要であるが，複数の県を対象とした包括的で精度の高い評価は行われていなかった．岩手，宮城，福島の 3 県について，死因別死亡率，医療保険給付費用額，介護保険給付費用額について時系列分析を行い，東日本大震災後の死亡リスク，医療および介護サービスの利用量の変化を明らかにすることを目的に，本研究を実施した．地震による直接死を除く全死因の標準化死亡率は，発災の 3 月に上昇した（60 代：RR＝1.20，p＜0.01；70 代：RR＝1.25，p＜0.001；80 代以上：RR＝1.33，p＜0.001）が，2 か月後には震災前の水準まで回復した．高齢者一人当たりの医療保険と介護保険の年齢調整費用額は被災 3 県において 3 月に減少し，0〜6 か月後までにほぼ震災前の水準まで回復した．津波による浸水被害を受けた市区町村において，全世帯に占める浸水世帯の割合が高いほど，2011 年における死亡率の上昇幅が大きく（p＜0.001），入院外医療費の低下幅が大きく（p＜0.001），居宅サービス費用額の低下幅が大きかった（p＜0.001）．本研究により，発災直後は複数の死因について死亡率が増加し，医療および介護サービス利用量が低下するが，短期間で震災前の水準まで回復したことが明らかとなった．震災後の迅速な対策活動による効果を示していると考えられた．

瀬戸口　雅彦 博士（医学）　Masahiko Setoguchi

学位記番号　／甲第 2088 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　／Risk factors for rehospitalization in heart failure with preserved ejection fraction compared with reduced ejection fraction
（駆出性の保持された心不全患者に対する再入院の危険因子に関する研究）
Heart and Vessels　平成 26 年 6 月 online 発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：下門　顯太郎　　副査：林　丈晴

〈論文要旨〉

駆出性の保持された心不全（HFpEF）の研究はこれまでにもいくつか報告されているが，日本人の HFpEF の再入院の危険因子についての研究はまだ少ないのが現状である．よって我々は HFpEF の再入院の危険因子の研究を行い，駆出性の低下した心不全（HFrEF）と比較した．初回発症の心不全患者 310 人を後ろ向きに検討した．HFpEF の駆出率（EF）は 50% 以上，HFrEF の EF は 50% 未満とした．エンドポイントは心不全による再入院とした．評価項目は既往歴，バイタルサイン，各種検査所見などであり，HFpEF と HFrEF に分けて検討した．HFpEF は 142 名であり，43 名が 1 年以内に再入院していた．多変量解析を行い，再入院の危険因子を解析したところ，うつ病の合併（HR：7.185），退院時の BNP 高値（HR：1.003），入院時の下大静脈の拡張（HR：1.100）が再入院の独立した危険因子であった．一方 HFrEF は 168 名であり，39 名が 1 年以内に再入院していた．多変量解析では退院時の低ナトリウム血症（HR：0.856），尿素窒素（BUN）高値（HR：1.045），BNP 高値（HR：1.003），β遮断薬の未処方（HR：0.395）が危険因子であった．本研究の結果，心不全の再入院の危険因子は HFpEF と HFrEF で異なっていることが示された．

蟹江　絢子 博士（医学）　Ayako Kanie

学位記番号　／甲第 2089 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／認知行動医学系専攻（精神行動医科学分野）

学位論文　／New instrument for measuring multiple domains of social cognition：Construct validity of the Social Cognition Screening Questionnaire（Japanese version）
（心の状態推論質問紙（SCSQ：Social Cognition Screening Questionnaire）日本語版の妥当性の検証）
Psychiatry and Clinical Neurosciences　第 69 巻第 9 号 701–711 頁　平成 26 年 9 月発表

論文審査委員／主査：河原　和夫　　副査：松島　英介　　副査：豊福　明

〈論文要旨〉

統合失調症において社会認知機能が重要な役割を果たすが，社会認知の検査は日本では未だない．そこで米国の Roberts らが開発した社会認知の多面的な評価尺度である Social Cognition Screening Questionnaire（SCSQ）の日本語版を作成し，その妥当性を検証した．その結果，SCSQ は統合失調症群と健常対照群の識別性，内的整合性，基準関連妥当性，生態学的妥当性のいずれにおいても良好な結果が得られ，統合失調症の社会認知評価ツールとして有用である可能性が示唆された．

滝川　正晃 博士（医学）　Masateru Takigawa

学位記番号　／甲第 2090 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／医歯学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　／Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation：the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation
（発作性心房細動のアブレーション後の長期成績：心房細動の再発と持続化に関する検討）
Circulation：Arrhythmia and Electrophysiology　第 7 巻第 2 号 267–273 頁　平成 26 年 4 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：下門　顯太郎　　副査：荒井　裕国

〈論文要旨〉

発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は，標準治療となりつつあるが，その長期成績は，まだ十分検討されていない．本研究は，単一施設における多数例の発作性心房細動患者において，カテーテルアブレーション治療後の心房細動の再発，持続化の頻度とその関連因子を検討した．その結果，カテーテルアブレーション治療後 5 年における心房細動再発回避率は，初回治療後で 59.4%，最終治療後で 81.1% であった．更に中央値 47.9 ヶ月（5.3–123.3 ヶ月）の観察期間における，発作性から持続性心房細動への移行は 15/1220 例（1.2%）であった．心房細動の再発に関与する有意な関連因子は，心房細動罹患期間，無効抗不整脈薬数，左房径係数（左房径を体表面積で除した値）で有り，心房細動の持続化に関与する有意な関連因子は，年齢と左房径係数であった．本研究において，発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療の，心房細動の再発及び持続化に対する予防効果が長期の観察において実証されたが，複数回のセッションの必要性が示唆された．

中山　貴之 博士（医学）　Takayuki Nakayama

学位記番号　／甲第 2091 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腎泌尿器外科学分野）

学位論文　／Pre-operative Risk Stratification for Cancer-specific Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma with Venous Involvement Who Underwent Nephrectomy
（静脈内腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌症例における根治的腎摘除前の予後予測モデル）
Japanese Journal of Clinical Oncology　第 44 巻第 8 号 756–761 頁　平成 26 年 8 月発表

論文審査委員／主査：三宅　智　　副査：河野　辰幸　　副査：井上　芳徳

〈論文要旨〉

本研究の目的は静脈内腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌症例における術前予後予測モデルを作成することである．1993 年から 2012 年に東京医科歯科大学で手術治療を受けた静脈内腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌症例 61 例を解析対象とし，後ろ向き解析を行った．癌疾患特異的生存率を主要評価項目として，予後因子の解析を行った．観察期間中央値は 33.7 か月であり，1，3，5 年癌疾患特異的生存率はそれぞれ 89，70，65% であった．多変量解析で独立した予後予測因子であった横隔膜以上の腫瘍塞栓の進展，遠隔転移，lactate dehydrogenase（LDH），C-reactive protein（CRP）を用いて作成した予後予測モデルに従い，低リスク群（n＝17），中リスク群（n＝26），高リスク群（n＝18）の 3 群に分類した．それらの 3 群間では癌疾患特異的生存率に有意差を認めた（P＜0.001）．本モデルの予後予測能の指標として，concordance index（c index）を算出すると 0.80 であった．本研究において，我々は，4 つの予後因子を用いて作成された静脈内腫瘍塞栓を伴う腎細胞癌症例に対する簡便な予後予測モデルを示した．本モデルを用いることにより，個々の症例にあった治療選択が可能になると考えられる．

中川　裕介 博士（医学）　Yusuke Nakagawa

学位記番号　／甲第 2092 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体支持組織学系専攻（運動器外科学分野）

学位論文　／*β*-Tricalcium Phosphate Micron Particles Enhance Calcification of Human Mesenchymal Stem Cells *In Vitro*
（ベータリン酸三カルシウムの微粒子はヒト間葉系幹細胞の石灰化を *in vitro* で促進した）
Journal of Nanomaterials　Volume 2013　平成 25 年 6 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：淺原　弘嗣　　副査：大川　淳

〈論文要旨〉

ベータリン酸三カルシウム（*β*-TCP）顆粒は骨の補填剤として使用されている．細胞に与える効果は顆粒の大きさと濃度に影響されるが，細胞よりも小さいサイズ（直径 1–10 μm）の *β*-TCP 顆粒が細胞にどのような影響を与えるか，現時点で明らかになっていない．今回 *β*-TCP ミクロン顆粒がヒト滑膜由来間葉系幹細胞に与える影響について検討した．0，0.01，0.1，1 mg/ml の *β*-TCP ミクロン顆粒を添加し，通常のディッシュを用いて培養（接触培養），及び直径 0.4 μm のトランスウェルを用いて培養（非接触培養）した条件で検討した．接触培養では 0.1 mg/ml の濃度でアリザリン・レッドの染色性が増し，Runx-2 や Osteopontin，COL1 の骨関連遺伝子の発現が増加した．非接触培養ではこれらの効果は示されなかった．また 0.1 mg/ml では培養液中の Ca 濃度が上昇していた．光顕の観察では細胞は培養 2 日間の間にミクロン顆粒を取り込み，電子顕微鏡の観察ではミクロン顆粒は貪食空胞に局在し，顆粒が溶解されている所見を認めた．*β*-TCP ミクロン顆粒は間葉系幹細胞に取り込まれ，溶解され，培養液中の Ca 濃度が上昇することで石灰化を促進したと考えられる．本研究成果は間葉系幹細胞に人工骨を取り込ませ，幹細胞の骨分化能を促進させるという，骨再生の方法の新たなアプローチの可能性を示す．

石場　俊之 博士（医学）　Toshiyuki Ishiba

学位記番号　／甲第 2093 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腫瘍外科学分野）

学位論文　／Periostin suppression induces decorin secretion leading to reduced breast cancer cell motility and invasion
（ペリオスチンの抑制は，デコリンの細胞外への分泌を促し，癌細胞の遊走や浸潤を抑制する）
Scientific Reports　第 4 巻第 7069 号　平成 26 年 11 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：三宅　智　　副査：北川　昌伸

〈論文要旨〉

癌の転移能力は，癌細胞と微小環境の相互作用に依存する．しかし，その微小環境，特に癌間質の役割については十分明らかにされていない．私は，この癌間質に存在するタンパク質を同定するために，乳腺間質細胞を豊富に含む葉状腫瘍に着目した．質量分析計を用いた iTRAQ 法で，葉状腫瘍の腫瘍部と正常部のタンパク質の同定，およびその発現量を比較した．葉状腫瘍においてデコリンは低発現であったのに対し，ペリオスチンは高発現していた．このことは葉状腫瘍 35 例の免疫染色でも確認された．本研究で，葉状腫瘍組織と乳癌細胞株の BT-20 細胞において，デコリンとペリオスチンの相互作用を，免疫沈降法と質量分析計を用いてはじめて明らかにした．BT-20 細胞では，siRNA によるペリオスチンの発現抑制によって，デコリンは細胞質から細胞膜へ移動し，最終的に培地に分泌されることを検証した．さらに BT-20 細胞のペリオスチンの発現抑制やデコリンを発現しない MDA-MB-231 細胞でのデコリンの過剰発現は，細胞の遊走や浸潤を抑制することがわかった．このように，細胞内のペリオスチンとデコリンの相互作用は，両タンパク質の分泌を制御する可能性があり，本研究による相互作用の解析によって，ペリオスチンが新規抗癌剤のターゲットとしての可能性を示唆するものである．

山田　淳 博士（医学）　Jun Yamada

学位記番号　／甲第 2094 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体支持組織学系専攻（運動器外科学分野）

学位論文　／Follistatin Alleviates Synovitis and Articular Cartilage Degeneration Induced by Carrageenan
（Follistatin の関節内投与は滑膜炎症を緩和し，Carrageenan 誘導性関節炎における関節軟骨破壊を抑制する）
International Journal of Inflammation　第 2014 巻　平成 26 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：大川　淳　　副査：上阪　等　　副査：野田　政樹

〈論文要旨〉

Activin は TGFT-superfamily に属するサイトカインで，様々な組織の炎症に関与している事が知られている．Follistatin は，Activin と結合しその受容体への結合を阻止する内在性のインヒビターとして機能する分子で，LPS 投与による全身炎症反応を効果的に抑制する薬理作用がある事が示されている．Follistatin は関節軟骨に発現がみられ，変形性関節症によって増大する事が示されているが，関節炎や関節軟骨のホメオスタシスにおける生理機能は明らかにされていない．本研究では，Carrageenan の関節内投与による関節炎と軟骨の退行変性に対し Follistatin の事前投与が滑膜炎を有意に緩和し，関節軟骨のプロテオグリカン量の低下を抑制したので報告する．

中谷　夏織 博士（医学）　Kaori Nakatani

学位記番号　／甲第 2095 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系専攻（発生発達病態学分野）

学位論文　／Cord blood transplantation is associated with rapid B-cell neogenesis compared with BM transplantation
（臍帯血移植は骨髄移植に比して B 細胞新生が早い）
Bone Marrow Transplantation　第 49 巻 1155–1161 頁　平成 26 年 6 月 online 発表

論文審査委員／主査：神奈木　真理　　副査：鍔田　武志　　副査：東田　修二

〈論文要旨〉

造血細胞移植は造血疾患の治療として用いられている．不十分な免疫回復は臨床予後に重大な影響を与えることから造血細胞移植後の T 細胞，B 細胞の再構築の評価は重要である．この研究で我々は免疫学的因子が造血細胞移植後の感染症に関連するかどうかを調べるために，133 名（原発性免疫不全症 56 名，悪性腫瘍 77 名，0–62 歳（中央値 12 歳））の TRECs（T cell receptor excision circles），sjKRECs，cjKRECs（signal and coding joint kappa-deleting recombination excision circles）を後方視的に解析した．KRECs は TRECs より早く陽性となりその後上昇した．レシピエント年齢が若いことは移植後の sjKRECs と cjKRECs の回復に寄与していた．また，臍帯血移植は骨髄移植や末梢血幹細胞移植に比して B 細胞の回復が早いことに寄与しており，年齢層の高いレシピエントにおいても B 細胞新生能に寄与していた．慢性 GVHD は TRECs の低下に関連していたが，sjKRECs や cjKRECs の増加とは関連していなかった．造血細胞移植 1 か月後に sjKRECs が陽性であることは移植後の感染症が少ないことと相関した．TRECs や KRECs のモニタリングは造血細胞移植後の免疫能再構築を評価する有用な手段になり得ると考えられた．

王　耀東 博士（医学）　Yoto Oh

学位記番号　／甲第 2096 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文　／Potential pathogenic mechanism for stress fractures of the bowed femoral shaft in the elderly：Mechanical analysis by the CT-based finite element method
（高齢者の大腿骨弯曲変形にともなう骨幹部疲労骨折の発症メカニズム：CT 有限要素法による力学解析）
Injury　第 45 巻第 11 号 1764–1711 頁　平成 26 年 11 月発表

論文審査委員／主査：関矢　一郎　　副査：秋田　恵一　　副査：森田　定雄

〈論文要旨〉

非定型大腿骨骨折（atypical femoral fracture；AFF）の発症要因としてビスホスホネート製剤長期投与後の骨代謝過剰抑制が一般的に知られているが，当科では大腿骨弯曲変形にともなう骨幹部疲労骨折（stress fracture of the bowed femoral shaft；SBF）も AFF の発症要因の一つとなりうることを報告してきた．今回，CT 有限要素法（CT-based finite element method；CT/FEM）による力学解析によって SBF の発症メカニズムを明確にし，AFF の新たな疾患概念を提唱する．前向き臨床研究を行い，以下の 2 群を集積した．弯曲 AFF 群：弯曲変形を伴う AFF 受傷歴のある患者（4 例），大腿部痛群：大腿部痛を主訴とし圧痛を認めた外来患者（14 例）．大腿骨骨幹部の応力集中を CT/FEM で解析し，大腿骨弯曲，骨密度，骨代謝マーカーも評価した．弯曲 AFF 群の 4 例全例で，骨幹部前外側面にびまん性の応力集中を認めた．大腿部痛群の 14 例中 13 例には有意な所見を認めなかったが，1 例に弯曲 AFF 群と同様の応力集中パターンを認めた．この 1 例は大腿骨弯曲変形および骨幹部外側皮質の局所肥厚を示した．SBF（5 例）と非 SBF（13 例）に再分類し統計学的検討を行った結果，大腿骨弯曲変形による著明な引張応力は AFF を発症しうると考えられた．SBF は AFF のサブタイプとして認識されるべきであり，大腿部痛と大腿骨弯曲変形を認める患者は AFF 発症の高リスクと考えなければならない．

中島　若巳 博士（医学）　Fukami Nakajima

学位記番号　／甲第 2097 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（心肺統御麻酔学分野）

学位論文　／Synoviolin inhibitor LS-102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen secretion in an *in vitro* model of stress-related interstitial pneumonia.
（シノビオリン阻害剤は小胞体ストレス関連間質性肺炎 *in vitro* モデルにおいてコラーゲン分泌を抑制する）
International Journal of Molecular Medicine　第 35 巻第 1 号 110–116 頁　平成 27 年 1 月発表

論文審査委員／主査：稲瀬　直彦　　副査：上阪　等　　副査：淺原　弘嗣

〈論文要旨〉

家族性間質性肺炎症例より SP-C 遺伝子の exon4 欠失変異が同定され，この変異は小胞体（ER）ストレスを誘導することが明らかになった．シノビオリンは RING finger モチーフを有する E3 ユビキチン化酵素であり，我々は肝線維化にシノビオリンが関与していることを示した．このようにシノビオリンが 2 つの役割（E3 ユビキチン化酵素の役割とコラーゲン合成促進の役割）を持つことから，exon4 欠失 SP-C 遺伝子による間質性肺炎発症にシノビオリンが関与すると仮説を立て，その仮説を検討した．

正常及び exon4 欠失 proSP-C 遺伝子発現プラスミド（変異体）を A549 細胞へ遺伝子導入し，線維化に関与する代表的な細胞外マトリックスであるコラーゲンの分泌量を調べた結果，変異体では培養液中の分泌コラーゲン量が増加していることが確認できた．また，線維化に関与する因子の mRNA の上昇を確認した．次に変異体でのシノビオリンの発現量を評価したところ，転写，mRNA および蛋白質レベルで発現量が上昇していることを示した．最後にシノビオリンが proSP-C$^{\triangle exon4}$ を基質とすることを確認し，シノビオリンの siRNA および，シノビオリン阻害剤 LS-102 によりコラーゲン分泌量が低下することを確認した．

これらのことより，exon4 欠失 SP-C 遺伝子変異に由来する間質性肺炎にシノビオリンが関与し，LS-102 は治療へ寄与する可能性が期待された．

井原　規公 博士（医学）　Norimasa Ihara

学位記番号　／甲第 2098 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系専攻（発生発達病態学分野）

学位論文　／Partial rescue of Mucopolysaccharidosis Type VII mice with a lifelong engraftment of allogeneic stem cells *in utero*
（Ⅶ型ムコ多糖症マウスにおいて同種異系細胞を用いた子宮内幹細胞移植により獲得された永続的生着とその治療効果）
Congenital Anomalies　第 55 巻第 1 号 55–64 頁　平成 27 年 2 月発表

論文審査委員／主査：淺原　弘嗣　　副査：金井　正美　　副査：西村　栄美

〈論文要旨〉

胎児期においては免疫寛容が成立していることを利用して，HLA が不一致の造血幹細胞を妊娠早期に移植・生着させることで，そのままでは機能不全に陥る組織・個体を治療する子宮内造血幹細胞移植（*in utero* hematopoietic stem cell transplantation：IUHCT）が開発された．しかしながら，臨床で良好な成績が得られているのは免疫不全症においてのみであり，その生着阻害の要因として，宿主細胞と競合して十分な niche が確保できないことや，母体由来の免疫学的機序による拒絶が明らかになっている．

Ⅶ型ムコ多糖症（Mucopolysaccharidosis type Ⅶ：MPSⅦ）マウスはヒト MPSⅦ（Sly 病）と同様の症状を示すライソゾーム病のよいモデル動物である．我々は体外受精および胚移植によってこの疾患マウス胎仔を妊娠した同種異系マウスモデルを作成して，母体にとっては免疫寛容であるが胎仔には allogeneic である骨髄由来の造血幹細胞を妊娠 14.5 日目に経静脈的に投与した．ドナー細胞の永続的生着が血液中以外にも酵素染色や免疫染色で脳を含む各組織に確認され，生殖能力が回復した雄マウスの精巣上体では筋上皮細胞に分化していた．血清中の酵素活性は極めて低かったがドナー細胞の生着率に比例しており，骨格の改善と寿命延長が確認された．

野村　文敬 博士（医学）　Fuminori Nomura

学位記番号　／甲第 2099 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／顎顔面頸部機能再建学系専攻（頭頸部外科学分野）

学位論文　／Clinical characteristics of Japanese oropharyngeal squamous cell carcinoma positive for human papillomavirus infection
（HPV-DNA および p16INK4A の解析は日本における HPV 関連中咽頭扁平上皮癌診断に有用である）
Acta Oto-laryngologica　第 134 巻第 12 号 1265–1274 頁　平成 26 年 12 月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：河野　辰幸　　副査：山岡　昇司

〈論文要旨〉

ヒト乳頭種ウイルス（HPV）はさまざまな癌の原因となっており，頭頸部領域では中咽頭扁平上皮癌（OPSCC）の原因となることが広く知られている．日本における報告は少なく，当院で経験した 77 例の臨床解析を行うことにより，その予後と治療法について検討した．HPV-DNA の解析には PCR を用い，また同時に p16INK4A を免疫染色にて解析を行った．結果，stageIII，IV の進行癌においては HPV-DNA および p16INK4A が陽性である群はそれぞれ陰性である群と比較して有意に予後良好であった．また，stageI，II の早期群においてはいずれの群も有意差は認めなかった．従って，本邦の OPSCC は，HPV 解析を用いた予後予測を行い，今後それぞれの治療法を検討していく必要があると思われた．

井藤　佳恵 博士（医学）　Kae Ito

学位記番号　／甲第 2100 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／老化制御学系専攻（血流制御内科学分野）

学位論文　／Factors associated with mental well-being of homeless people in Japan
（本邦における生活困窮者の精神的健康度の関連要因）
Psychiatry and Clinical Neurosciences　第 68 巻第 2 号 145–153 頁　平成 26 年 2 月発表

論文審査委員／主査：西川　徹　　副査：河原　和夫　　副査：中村　桂子

〈論文要旨〉

目的：本研究は，本邦における生活困窮者の精神的健康度の分布とその関連要因を明らかにすることを目的とした．
方法：東京都の 2 地区に在住する生活困窮者を対象として，聞き取りによるアンケート調査を行った．アンケートは社会人口統計学的要因と健康関連要因に関する質問項目で構成される．精神的健康度の測度には日本語版 World Health Organization-Five Well-being Index（WHO-5）を用い，13 点未満を精神的健康度不良と定義した．
結果：423 人から調査協力の同意を得た．対象者の性別は男性 392 人（92.7%），女性 31 人（7.3%），平均年齢 ± 標準偏差は 60.6 ± 11.9 歳であった．日本語版 WHO-5 に欠損値のない 396 人を解析対象とし，日本語版 WHO-5 の得点の平均 ± 標準偏差は 11.81 ± 5.25，精神的健康度不良の出現頻度は 57.1% であった．精神的健康度の関連要因を多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した結果，主観的健康感が不良であること，情緒的ソーシャルサポートが欠如していること，居所に屋根がないこと，疼痛があることが，生活困窮者の低い精神的健康度と有意に関連した．
結論：生活困窮者の精神的健康度の改善のためには，支援つき住宅，情緒的ソーシャルサポート，ヘルスケア・サービスを包括的に提供する介入が必要であることが示唆された．

菊池　絵梨子 博士（医学）　Eriko Kikuchi

学位記番号　／甲第 2101 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腎臓内科学分野）

学位論文　／Discovery of Novel SPAK Inhibitors That Block WNK Kinase Signaling to Cation Chloride Transporters.
（WNK-SPAK/OSR1-NCC リン酸化シグナルカスケードを遮断する新規 SPAK 阻害薬の発見）
Journal of the American Society of Nephrology　第 26 巻　平成 26 年 11 月 online 発表

論文審査委員／主査：畑　裕　　副査：古川　哲史　　副査：細谷　孝充

〈論文要旨〉

WNK キナーゼにより活性化された STE20/SPS1-related proline-alanine-rich protein kinase（SPAK キナーゼ）は Na-Cl 共輸送体（NCC）および $2Na^+$, K^+-Cl- cotransporter（NKCC1, 2）をリン酸化し活性化する．これらのトランスポーターは腎臓での Na 再吸収と血管トーヌスの調節を通じて血圧調節に重要な役割を果たしている．SPAK キナーゼのノックアウトマウスでは，腎臓と大動脈で各々 NCC，NKCC1 の活性低下を示し，低血圧となることが報告されている．従って，SPAK キナーゼを特異的に阻害する薬剤は，Na 利尿と血管拡張効果の双方を兼ね備えた新しい機序の降圧剤となることが期待される．本論文では，Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay（ELISA）を用いたスクリーニング系を確立し，東京医科歯科大学所有の化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行い，一つのヒット化合物を発見した．更に Drug Repositioning Strategy を取り入れ，既存薬ライブラリーの中から抗寄生虫薬である Closantel が高い SPAK キナーゼ阻害効果を有することを発見した．これらの化合物は類似構造を有しており，SPAK キナーゼに直接結合し，その阻害様式は ATP 非競合性のものであることも明らかにした．また，これらの薬剤が SPAK キナーゼによる NCC，NKCC1 のリン酸化をマウス尿細管細胞やマウス腎臓，血管レベルでも抑制することが明らかとなった．

我々が今回発見した，WNK-SPAK-NCC/NKCC1, 2 シグナルを効果的に遮断する薬剤は，高血圧の治療に新たな分野を切り開くものと期待される．

高橋　大栄 博士（医学）　Daiei Takahashi

学位記番号　／甲第 2102 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（腎臓内科学分野）

学位論文　／WNK4 is the major WNK positively regulating NCC in the mouse kidney
（WNK4 はマウス腎臓において NCC を正に制御する主要な WNK である）
Bioscience Reports　第 34 巻第 3 号頁　平成 26 年 5 月発表

論文審査委員／主査：小川　佳宏　　副査：澁谷 浩司　　副査：竹田　秀

〈論文要旨〉

我々は遺伝性高血圧疾患である偽性低アルドステロン症 II 型の病態解析を通じ，腎遠位尿細管において WNK-OSR1/SPAK カスケードが Na-Cl 共輸送体（NCC）の制御を行うことを見出した．しかし，WNK4 の NCC 制御における真の役割については未だ議論がある．このため我々は WNK4$^{-/-}$マウスを作製し種々の条件で検討を行った．WNK4$^{-/-}$マウス腎では WNK1 は著増しており，SPAK リン酸化の低下は軽度にとどまったが，NCC の発現及びリン酸化はほぼ完全に失われていた．ゆえに WNK4 が NCC の主要な正の制御因子であり，WNK1 は WNK4 欠損を代償できないことが示された．また，インスリンあるいは低カリウム食による NCC リン酸化刺激に対する応答は WNK4$^{-/-}$マウスでは失われており，これらの系が WNK4 依存であることが示された．また従来，野生型マウスを用いた実験で，高塩食による angiotensin II，aldosterone 抑制下で NCC の発現とリン酸化が抑制されることが知られていたが，この NCC 抑制は WNK4$^{-/-}$マウスにおいて軽減されなかった．このことから，angiotensin II 非存在下では WNK4 が NCC の負の制御因子として機能するという仮説は否定された．本研究によって，WNK4 が本質的に腎 NCC の正の制御因子であることが確実となった．

助川　明香 博士（医学）　Sayaka Sukegawa

学位記番号　／甲第 2103 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系専攻（ウイルス制御学分野）

学位論文　／Suppressor of Cytokine Signaling 1 Counteracts Rhesus Macaque TRIM5a-Induced Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Production
（SOCS1 はアカゲザル TRIM5 による HIV-1 産生阻害活性を抑制する）
PLoS One　第 9 巻第 10 号　平成 26 年 10 月発表

論文審査委員／主査：神奈木　真理　　副査：玉村　啓和　　副査：中村　正孝

〈論文要旨〉

旧世界ザルであるアカゲザル（Rhesus Macaque monkey）の Tripartite motif protein 5 isoform α（TRIM5α）：RhTRIM5α は，後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因ウイルスである Human immunodeficiency virus type1（HIV-1）の感染を阻害する因子として同定された．RhTRIM5α は HIV-1 Gag タンパク質の分解誘導によりウイルス産生をも阻害し，その場合は両者の相互作用が重要であると考えられる．しかし，RhTRIM5α はウイルス様粒子（VLPs）中に取り込まれるものの両者の直接結合は示されておらず，詳細な機序は未だ不明である．そこで RhTRIM5α の HIV-1 産生阻害機序の解明を目的とし，Gag タンパク質のライソソームでの分解を抑制し HIV-1 産生を促進するサイトカインシグナル抑制タンパク質（Suppressor of cytokine signaling 1：SOCS1）に注目し，RhTRIM5α の HIV-1 産生阻害活性への影響を調べた．HIV-1 Gag，RhTRIM5α，SOCS1 の過剰発現系において SOCS1 存在下では RhTRIM5α の発現により抑制された HIV-1 産生量，Gag タンパク質発現量が回復した．また，共免疫沈降法により細胞質内で SOCS1 と RhTRIM5α の結合が認められ，VLPs 精製法により SOCS1，RhTRIM5α 共に VLPs 中から検出された．更に，RhTRIM5α により抑制された HIV-1 産生，Gag タンパク質発現量は，SOCS1 の発現量依存的に回復したが，一方で RhTRIM5α の発現量は著しく低下した．SOCS1 による RhTRIM5α の発現低下機序は未だ不明であるが，本研究により，SOCS1 は細胞質内での結合を介して RhTRIM5α の発現量の低下を引き起こし，HIV-1 産生阻害活性を抑制することが示唆された．

山本　篤 博士（医学）　Atsushi Yamamoto

学位記番号　／甲第 2104 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／器官システム制御学系専攻（生殖機能協関学分野）

学位論文　／Fertilization-induced autophagy in mouse embryos is independent of mTORC1
（受精により誘導されるマウス胚中のオートファジーは mTORC1 に依存していない）
Biology of Reproduction　第 91 巻第 1 号 1–7 頁　平成 26 年 6 月 online 発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：仁科　博史　　副査：金井　正美

〈論文要旨〉

オートファジーは栄養不良時の栄養供給や細胞質の品質管理を担う進化的に保存された細胞質の分解経路である．我々は未受精卵で抑制されているオートファジーが，受精後速やかに誘導されることを以前に報告した．この時期に起こるオートファジーの役割は，卵細胞質に蓄積した母性タンパク質を一度に大量に分解し，卵性から胚性への移行を効率的に促進して，同時に胚発生に必要なアミノ酸を得るためと考えられる．しかし受精後のオートファジー誘導機構については不明である．一方，一般培養細胞ではオートファジーがアミノ酸，インスリン，その他成長因子などを上流制御因子として mammalian target of rapamycin complex 1（mTORC1）によって抑制的に制御される事が知られている．本研究では受精誘導型のオートファジーに mTORC1 が果たす役割について解析を行った．

mTORC1 の基質のリン酸化状態を解析した結果，第 2 減数分裂中期の卵母細胞（MII 卵）では高く保たれた mTORC1 活性が，受精後 3 時間以内に急激に低下することが明らかとなった．しかし MII 卵や胚を mTORC1 阻害剤の Torin1 や PP242 で処理してもオートファジーは誘導できなかった．また胚を mTORC1 の活性化剤である cycloheximide（CHX）で処理してもオートファジーを抑制できなかった．一方，phosphatidylinositol 3 キナーゼ（PI3K）の阻害剤である wortmannin や LY294002 はオートファジーを効果的に抑制する事が分かった．以上の結果から mTORC1 の活性とオートファジーの誘導状況は他の種類の細胞と同様で逆相関していたが，mTORC1 の抑制は受精誘導型オートファジーを誘導するには必要十分な条件ではないと考えられた．今回の結果は受精の刺激により誘導されるオートファジーを介した細胞質のダイナミックな分解機構には初期胚固有の制御機構が備わっている事を示唆するものである．

仁科　智子 博士（医学）　Tomoko Nishina

学位記番号　／甲第 2105 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／認知行動医学系専攻（脳神経病態学分野）

学位論文　／Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to α-Tocopherol
（α-tocopherol 結合キメラアンチセンス核酸の有効性）
Molecular Therapy-Nucleic Acids　第 13 巻第 4 号　平成 27 年 1 月 online 発表

論文審査委員／主査：上阪　等　　副査：仁科　博史　　副査：安原　眞人

〈論文要旨〉

我々は以前 α-tocopherol 結合 short interfering RNA（siRNA）を開発し，副作用を増すことなく siRNA の肝臓へのデリバリー効率を上昇させた．同様の効果を狙って，一本鎖 antisense oligonucleotide（ASO）に対して同様に α-tocopherol を結合させたが，5′ 末端に直接 α-tocopherol を結合させた一本鎖 ASO は，その遺伝子抑制効果を失った．

そこで我々は，α -tocopherol と ASO の 5′ 末端の間に 4〜7 mer のリン酸結合された Unlocked nucleic acid（UNA）を挿入した新規 α-tocopherol 結合キメラアンチセンス核酸を作成した．この新規核酸は ASO 単体よりも肝臓へのデリバリー効率が上昇し，強い遺伝子抑制効果を発揮した．我々の新規α -tocopherol 結合アンチセンス核酸は，α-tocopherol により肝臓に効率よくデリバリーされ，肝臓到達後に UNA 部分が切断され α-tocopherol が ASO と分離し，ASO が遺伝子抑制効果を発揮すると考えられる．

山﨑　隼人 博士（医学）　Hayato Yamazaki

学位記番号　／甲第 2106 号　　学位授与　／平成 27 年 3 月 26 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）　／生体環境応答学系専攻（膠原病・リウマチ内科学分野）

学位論文　／Assessment of Risks of Pulmonary Infection During 12 Months Following Immunosuppressive Treatment for Active Connective Tissue Diseases：A Large-scale Prospective Cohort Study
（膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究）
The Journal of Rheumatology　第 42 巻第 4 号　平成 27 年 4 月発表予定

論文審査委員／主査：安原　眞人　　副査：髙田　和生　　副査：伏見　清秀

〈論文要旨〉

免疫抑制療法下の膠原病患者に合併する肺感染症は致命的となることが多く，生命予後に大きく影響する．今回我々は，膠原病治療のために入院し，免疫抑制療法を開始した 763 例を対象とした多施設共同前向き観察研究を行い，肺感染症リスク因子を同定した．1 年間の観察期間中に 32 例（4.2%）が死亡，66 例（8.6%）が追跡不能となり，61 例（8.0%）が肺感染症を発症した．免疫抑制療法開始時の背景因子を共変量とした Cox 回帰分析の結果，年齢≥ 65 歳，≥ 20 pack-years の喫煙歴，血清クレアチニン（Cr）濃度，免疫抑制療法開始後 2 週間以内のプレドニゾロン（PSL）最大量が肺感染症発症の有意なリスク因子として同定された．さらに，使用薬剤による感染症リスクをより正確に評価するための感度分析として，nested case-control（NCC）研究を行った．NCC 研究における logistic 回帰分析の結果，肺感染症発症前 2 週間以内の PSL 最大量が肺感染症リスク因子として同定されたが，免疫抑制薬，生物学的製剤の使用とは有意な関連性はみられなかった．臨床医は，患者が免疫抑制療法を開始する前に，これらの肺感染症リスク因子を評価し，対策を講じる必要がある．

お茶の水医学会にご寄附をいただいた法人、団体および個人

◎一般財団法人 和同会

編集後記

「お茶の水醫學雑誌」の年間発行回数を２回としてから既に２年が経過し，スケジュールも定着してきました．発行頻度を減らす決定の際目標とした各号ごとの内容充実については，お陰さまで一定の成果を上げることができました．本号では，総説５編，原著論文１編，プレスリリース研究論文１編，同窓会研究奨励賞受賞論文１編，イブニングセミナー論文１編，医科同窓会研究奨励賞，田中道子がん研究奨励賞，福岡臨床研究奨励賞選考についての紹介ならびに梗概，剖検症例紹介，学位論文紹介を掲載しております．最近では，若い医師からの症例報告をほぼ継続して受け取れるようになりました．「お茶の水醫學雑誌」が総合医學雑誌として一定の評価をいただいた証と大変嬉しく思っております．購読病院図書館等からいただく好評価に編集委員一同安堵しております．その一方で，ページ数が増加し経費も同時に増大傾向となってまいりました．本誌は利益相反とは無縁なご寄附により発行をしております．急激な収入の増加はむずかしく，経費について再考をする必要が出てきました．今後「お茶の水醫學雑誌」の質を維持し必要な進化を可能にするために，今は限られた財源をどのように使っていくかが大きな課題であり，大いなる挑戦でもあります．

冊子印刷をやめてウェブ上のみの発行にすることにより，経費の節約が可能等のお話を関係機関の方々からも折にふれてご提案をいただいておりますが，一見古く思える紙での印刷は意外に需要が根強く，冊子で受け取りたいとのご要望は少なくありません．電気不要，壊れ物取扱注意不要，折曲・落下注意不要というのは，古くて新しい発見なのかもしれません．専門家による鮮明な写真の印刷は，情報をより正確に伝える手段でもあります．また，常時 PC 利用可能ではない職場も多く，クリニック等を開業されていらっしゃる先生方の中には待合室の書棚において下さるケースもあると聞きます．そのような状況をふまえ，可能な限り紙媒体の印刷を続けていく所存です．

とはいえ経費の削減は待ったなしで，さしあたりページ数の削減とその後の据え置きを実施いたしますが，お伝えしたいことは多く，それがジレンマとなっています．今後は時間がかかったとしても，お伝えすべき内容を十分に発信でるようにご賛同下さる方々より広くご助成を受けられる体制を整えていきたいと思います．本誌発行のためのご寄附は，本学病院内外で生じる多くの直接医療行為以外の業務，売店，専門売店，食堂等大学内のライフラインを担う一般財団法人和同会，本誌の発送も行って下さる一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会，一般も含め広くご寄附の窓口でもある公益財団法人薬力学研究会から主にいただいております．尊い財源の中からご寄附を賜わる各機関にこの誌面を借りまして，心より御礼を申し上げます．

末筆とはなりましたが，ご論文をご執筆下さいました先生方をはじめ多くの方々にご尽力をいただきました．深謝申し上げますとともに，ご苦言・ご意見等，お聞かせいただければ幸甚でございます．

平成 27 年 7 月　お茶の水醫學雑誌　編集委員長
江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る．
2. 日本語で書かれた学位申請論文，および総説，原著論文，症例（事例）報告，資料，教室研究業績等を受け付ける．
3. 論文の採否は編集委員会が決定する．掲載は採択順とする．特別掲載については別途考慮する．
4. 原稿は，A4 の用紙を用い，ワードプロセッサーを用いて作成する．原文と複写 2 部，計 3 部を投稿する．原稿の構成は表紙，要旨，本文，引用文献表，図の説明，表，図の順序とする．
   1）表紙：分類，論文題名，著者名，所属，連絡先，別冊希望部数を明記する．
   2）和文要旨：400 字以内で作成し（ダブルスペース），下に 5 語以内の key word を日本語と英語で付記する．
   3）英文要旨：300 語以内で作成する（ダブルスペース）．これに英文題名，ローマ字による著者名および所属名を付記する．なお英文については，native speaker による校閲済の証明を必要とする．この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し，その費用を別途著者に請求する．
   4）本文：ダブルスペースで作成する．新かなづかい，横書で原稿サイズは A4 判，文字サイズは 12 ポイントとする．改行は 1 字下げ，大見出しは Ⅰ．Ⅱ．Ⅲ.‥‥，中見出しは 1. 2. 3. ‥‥，小見出しは ⅰ．ⅱ．ⅲ．‥‥，細見出しは a．b．c．‥‥とする．文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける．
   なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより，それ以降用いても良い．
   5）文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書，原著，総説に限る．本文中に引用順に 1），2），3）と番号を入れ，その順に整理する．
   ＊原著（雑誌名の省略は，医学中央雑誌および Index Medicus に準ずる．）
   例：1）鈴木太郎，山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について．糖尿病 **29**：975–982,1986.
   2）Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes **29**：975–982, 1986.
   ＊著書（分担執筆）
   引用文献の著者に関しては，3 名まで記述する．
   和文では，4 名以下の方は，ほか．
   英文では，4 名以下の方は，et al と表記する．
   6）図，写真，表
   ①そのまま縮小して印刷できる大きさ・画質の原画または表を本文とは別に作成する．
   ②図については，その上に図の番号を「図 1」,「図 2」のように記載する．なお図の説明は別紙にまとめて記載することとし，図番号，図の表題，図の説明文を和文で記載する．
   ③写真については，縮小印刷にも耐える鮮明な写真（デジタル写真の場合は十分な解像度で撮影した写真）として作成する．なおカラー写真の場合は別途費用を請求する．
   ④表については表番号，表題をまず記し，その下に表，表の下に表の説明を入れる．
5. 費用
   ①掲載料は 1 頁 12,000 円とする．ただし編集委員会から依頼した原稿については徴収しない．
   ②別刷代は実費を著者が負担する．
   ③カラー図版がある場合はその印刷にかかる実費を著者が負担する．
   ④英文要旨の校閲を編集委員会から依頼する場合には，その費用を別途著者が負担する．

6. 症例における患者情報保護に関する指針
   社団法人日本病理学会より症例報告における患者情報保護に関する指針が，「診断病理」vol.29, No.1, January 2012 に公表されている．
   従って，以下の基準を順守のこと．

   ①患者の氏名，イニシャル，雅号は記述しない．
   ②患者の人種，国籍，出身地，現住所，職業歴，既往歴，家族歴，宗教歴，生活習慣・嗜好は，報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない．
   ③日付は，記述せず，第一病日，3 年後，10 日前といった記述法とする．
   ④診断科名は省略するか，おおまかな記述とする（たとえば，第一内科の代わりに内科）
   ⑤既に診断・資料を受けている場合，他病名やその所在地は記述しない．
   ⑥顔面写真を提示する際には目を隠す．眼疾患の場合は，眼球のみの拡大写真とする．
   ⑦症例を特定できる生検，剖検，画像情報の中に含まれる番号などは削除する．

7. 施設会員
   お茶の水医学会の施設会員となっている病院に勤務する職員による投稿は，原則これを無料とする．又，二人以上の投稿があった場合も追加で料金を請求することはない．

東京医科歯科大学
お茶の水医学会

The Ochanomizu Medical Society

Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo

Japan

編集委員会

委員長
江石 義信

委　員
河野 辰幸　　秋田 恵一
古川 哲史　　宮崎 泰成
明石　巧　　沢辺 元司

Editorial Committee

Editor in chief
Yoshinobu Eishi

Editors
Tatsuyuki Kawano
Keiichi Akita
Tetsushi Furukawa
Yasunari Miyazaki
Takumi Akashi
Motoji Sawabe

お茶の水醫學雜誌　第 63 巻　第 2 号

発　行　　2015 年 7 月 20 日

編集権
発　行　　お茶の水医学会
会 長　江石 義信
〒113-8519
東京都文京区湯島 1-5-45
東京医科歯科大学
人体病理学分野研究室内
TEL:03-5803-5172
ochamed.aps@tmd.ac.jp

印　刷　　理想社