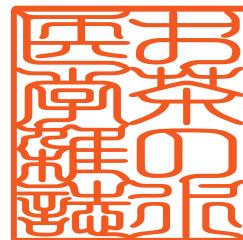
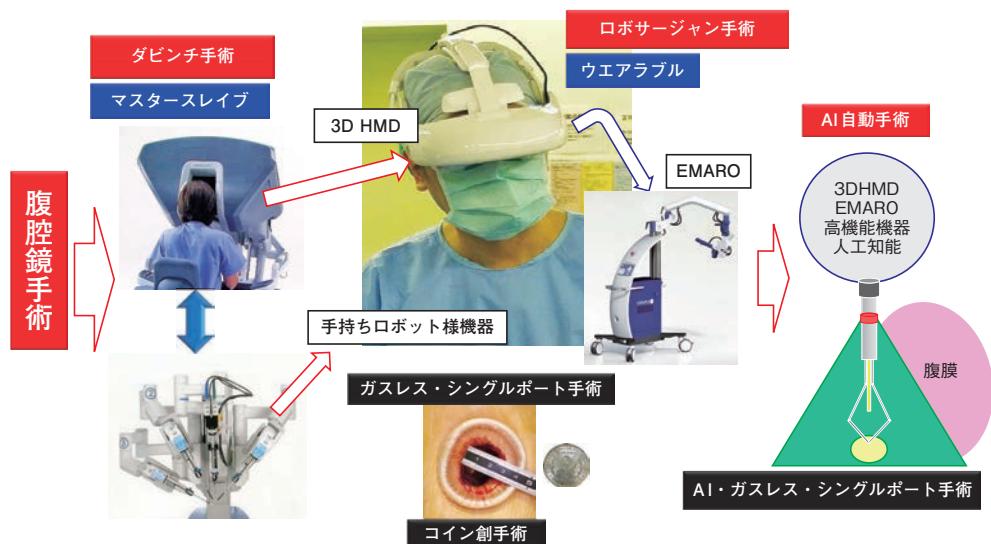


お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

第65卷 第1号 2017年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

表紙の図

ガスレス・シングルポート・ロボサージャン手術（当科開発）の概念図



術者を高機能化（ロボサージャン）して合理的な後腹膜の低侵襲手術（ガスレス・シングルポート手術）を行う。顔には3Dヘッドマウントディスプレイを装着して、3D内視鏡は術者の頭の動きでコントロールし、手にはロボット様高機能機器をもつ。気腹をせず単孔から手術する。ダビンチ手術の課題を克服可能な特徴をもち、将来は人工知能の導入も想定される。

（「泌尿器癌治療の革新を夢みて—超高齢社会に適した低侵襲手術と臓器・機能温存治療法の開発を中心に」5頁、図7、木原和徳先生提供）

目 次

総 説

泌尿器癌治療の革新を夢みて ——超高齢社会に適した低侵襲手術と臓器・機能温存治療法の開発を中心に	木原 和徳	1
生殖内分泌・女性医学領域における研究の成果	久保田俊郎	17
駒込病院の造血幹細胞移植の歴史	坂巻 壽	29
せん妄の理解と治療	一瀬 邦弘	53
敗血症性ショックと間質性肺炎急性増悪における ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法の使用	三高千恵子	71

原 著

4ヵ月児健康診査を受診した母親の仕事復帰の有無と うつ傾向との関連について	山崎 恭子	79
--	-------	----

プレスリリース研究

メダカを用いた肝臓研究	仁科 博史	87
-------------	-------	----

イブニングセミナー

慢性活動性EBウイルス感染症	新井 文子	97
----------------	-------	----

第27回お茶の水医科大学同窓会研究奨励賞受賞研究

フォークヘッド転写因子の生物学	土屋恭一郎	107
-----------------	-------	-----

症例報告

PCO meshを用いて腹腔鏡下に修復したSpigelヘルニアの1例	三浦 富之 他	117
------------------------------------	---------	-----

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.197～213		123
---------------------------------	--	-----

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學位論文紹介		159
-------------------------------	--	-----

寄付一覧

		169
--	--	-----

編集後記

お茶の水醫學雑誌投稿規程		172
--------------	--	-----

Contents

Review article

Innovating the management of urologic cancers ; the development of new minimally invasive surgery suitable for super-aged society and novel organ and/or organ-function sparing treatment	Kazunori Kihara	1
Our studies on reproduction and women's health care	Toshiro Kubota	17
History of hematopoietic stem cell transplantation at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital	Hisashi Sakamaki	29
Approach and managements for delirium in elderly people	Kunihiro Isse	53
Use of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion in septic shock and acute exacerbation of interstitial pneumonia	Chieko Mitaka	71

Original article

The relationship between mothers' depressive symptoms and job status following childbirth	Kyoko Yamasaki	79
---	----------------	----

Press release research

Liver study using medaka	Hiroshi Nishina	87
--------------------------------	-----------------	----

Evening seminar

Chronic active EBV infection	Ayako Arai	97
------------------------------------	------------	----

Research Promotion Award 2013 From TMDU

Medical Alumm Association

Biology of forkhead transcription factors	Kyoichiro Tsuchiya	107
---	--------------------	-----

Case report

A case of Spigelian hernia repaired by laparoscopic surgery with Parietex TM optimized composite (PCO) mesh	Tomiyuki Miura, et al	117
--	-----------------------	-----

Brief autopsy reports

Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases : No.197～213	123
--	-----

TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine	159
--	-----

List of donations to the journal	169
--	-----

泌尿器癌治療の革新を夢みて ——超高齢社会に適した低侵襲手術と臓器・機能温存治療法の開発を中心に

木原 和徳 東京医科歯科大学 名誉教授、特任教授

要旨：本学在職中（30数年）の研究について概説する。「患者と社会に役立つ新医療の開発」、「高い質と低成本」を目標に、腫瘍性疾患を主な対象として以下の研究を行った（開始順）：膀胱癌のモノクローナル抗体の作成⇒膀胱癌の発癌プロモーターの研究⇒性機能を支配する神経経路の解明と神經再建⇒新規低侵襲手術（ミニマム創内視鏡下手術）の開発⇒至適前立腺生検法の開発⇒浸潤性膀胱癌の膀胱温存法の開発⇒低侵襲腎部分切除法の開発⇒前立腺部分治療の開発。現在、とくに臨床に貢献している事項として、先進医療認定⇒保険収載⇒ガスレス・シングルポート・ロボサーチャン手術へとすすんだ、全泌尿器科臓器を対象とする新規低侵襲手術、浸潤性膀胱癌の膀胱温存（低用量化学放射線療法+膀胱部分切除+骨盤リンパ節郭清）、腎癌に対する低侵襲・無阻血・無縫合腎部分切除、射精機能温存後腹膜リンパ節郭清、小線源を用いた前立腺部分治療などがあげられる。

Key words :ミニマム創内視鏡下手術、ガスレス・シングルポート・ロボサーチャン手術、浸潤性膀胱癌、膀胱温存、ハイブリッド膀胱部分切除、無阻血・無縫合腎部分切除、多箇所立体前立腺生検、前立腺部分治療、神経温存後腹膜リンパ節郭清、細胞間コミュニケーション、モノクローナル抗体

I. はじめに

学生時代を含めると約40年、教授としては16年間を過ごしてきた東京医科歯科大学を2016年3月に定年退職したが、この間に行なった主な研究について概説する。非力を省みず、「患者と社会に役立つ新医療を開発したい」、「最先端の高い質と低成本を満たす医療を提供したい」、「医療崩壊のリスクの回避に役立ちたい」と、子どものような衝動で仕事をしてきた。

主なテーマを開始順にあげると次のようにある：膀胱癌に対するモノクローナル抗体の作成⇒膀胱癌のがんプロモーターの研究⇒術後の性機能障害を防ぐための性機能を支配する神経経路の解明と神經再建⇒泌尿器癌に対するミニマム創内視鏡下手術（先端型はガスレス・シングルポート・ロボサーチャン手術）の開発⇒前立腺癌に対する至適前立腺生検法の開発⇒浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存法の開発⇒腎癌に対する低侵襲・無阻血・無縫合腎部分切除法の開発⇒前立腺癌の前立腺部分治療の開発。泌尿器科領域（副腎、腎、

腎孟・尿管、膀胱、前立腺、尿道、精巣など）の腫瘍性疾患を主な対象として、細胞⇒組織⇒動物⇒人体の流れで研究をすすめてきた。

全体を分類すると、①新規低侵襲手術の開発、②癌の臓器や臓器機能を温存する治療法の開発、③新規診断法の開発、④周術期の抗菌薬不使用、⑤細胞と動物を用いた基礎研究と臨床応用に分けられる。紙幅の制限もあるため、①、②に力点をおきながら、この順に概説する。

II. 新規低侵襲手術の開発（図1）

わが国を筆頭に、世界の主要国が急速に迎えている超高齢社会の中で、下記の条件を満たす手術が理想的な後腹膜の低侵襲手術と考え、その開発と洗練を約18年にわたって続けてきた。

- 1) 小さな単孔で手術を完了する。
- 2) CO₂加圧（気腹）によるリスクがない。
- 3) 腹腔内操作によるリスクがない。
- 4) 過剰なコストがかからない。

患者があまねく（富裕層でなくても）、高い質の安全な先端手術が受けられる社会であって欲しいという

連絡先：木原 和徳 k-kihara.uro@tmd.ac.jp

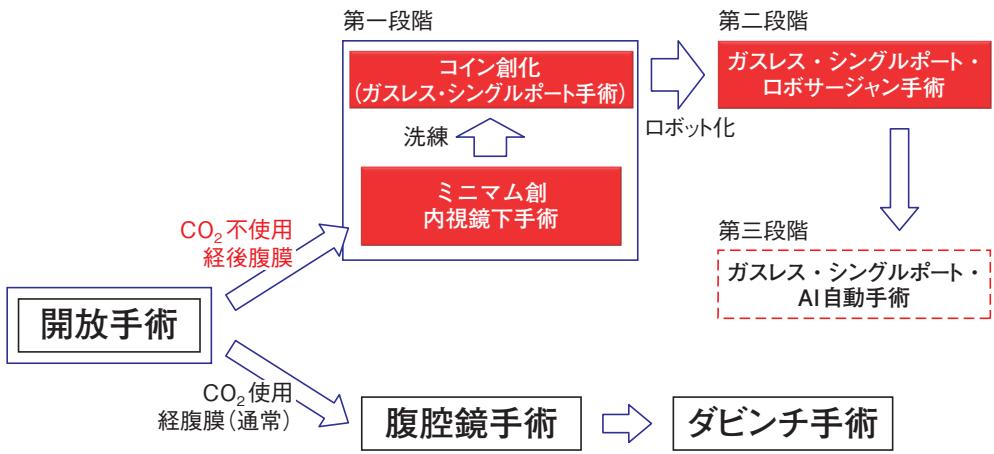


図 1. 新規低侵襲手術の開発

泌尿器科の臓器に対しては、「ガスレス（CO₂不使用）」と「後腹膜アプローチ」が理想的と考え、ミニマム創内視鏡下手術⇒コイン創手術（ガスレス・シングルポート手術）⇒ガスレス・シングルポート・ロボサーチャン手術（術者のロボット化）へと開発をすすめた。最終目標は、ガスレス・シングルポート・人工知能（AI）自動手術である。

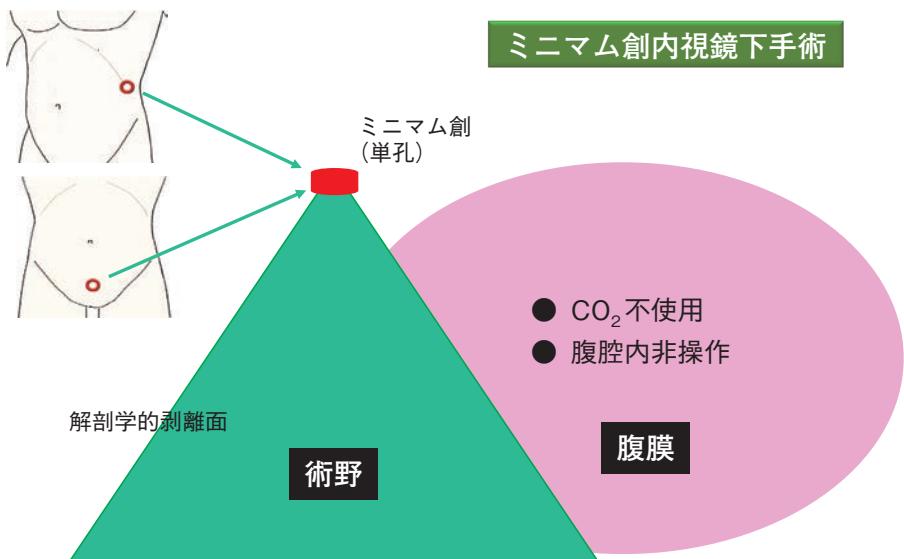


図 2. ミニマム創内視鏡下手術の概念

ミニマム創（単孔）から解剖学的剥離面を展開して、腹膜外に広い術野をつくって手術操作を行う。CO₂不使用、腹腔内非操作（腹膜温存）である。

思いが動機である。世は“超高齢化”と“医療の超高額化”の渦中にあり、医療コストの増大で医療崩壊も危惧されている。われわれは、ミニマム創内視鏡下手術⇒コイン創手術⇒ガスレス・シングルポート・ロボサーチャン手術と、時代の潮流であるガス手術の流れに逆らう第三の低侵襲手術の開発を続けてきた（図1）。最終目標は、ガスレス・シングルポート・人工知能（AI）自動手術である。図1に沿って解説する。

1. ミニマム創内視鏡下手術の開発

a. 概念

腹腔鏡手術による腎摘出—いくつもの小孔から体内で腎臓を遊離し、最後に取り出すための傷をつくる—

の様子をみて、取り出す傷だけで手術を完了するのが合理的と考えたのが、ミニマム創内視鏡下手術開発の端緒である。

大きな切開で安全に行える開放手術は、手術と麻酔と滅菌の成果を統合した素晴らしい到達点であったが、患者への侵襲が大きく、その解消が積年の課題であった。そこに低侵襲を掲げて腹腔鏡手術（腹腔という風船をCO₂ガスで膨らませて、できた広い腔内に体表の小さな孔[4~7個]から内視鏡や操作器具を挿入して行う）が登場した（図1）。一方、ミニマム創内視鏡下手術は、①臓器がようやく取り出せる単一の創（傷）だけで手術を完了するもので、②CO₂ガスを使わず、③腹腔内を操作しない^{1~4)}（図2）。①創サイズ

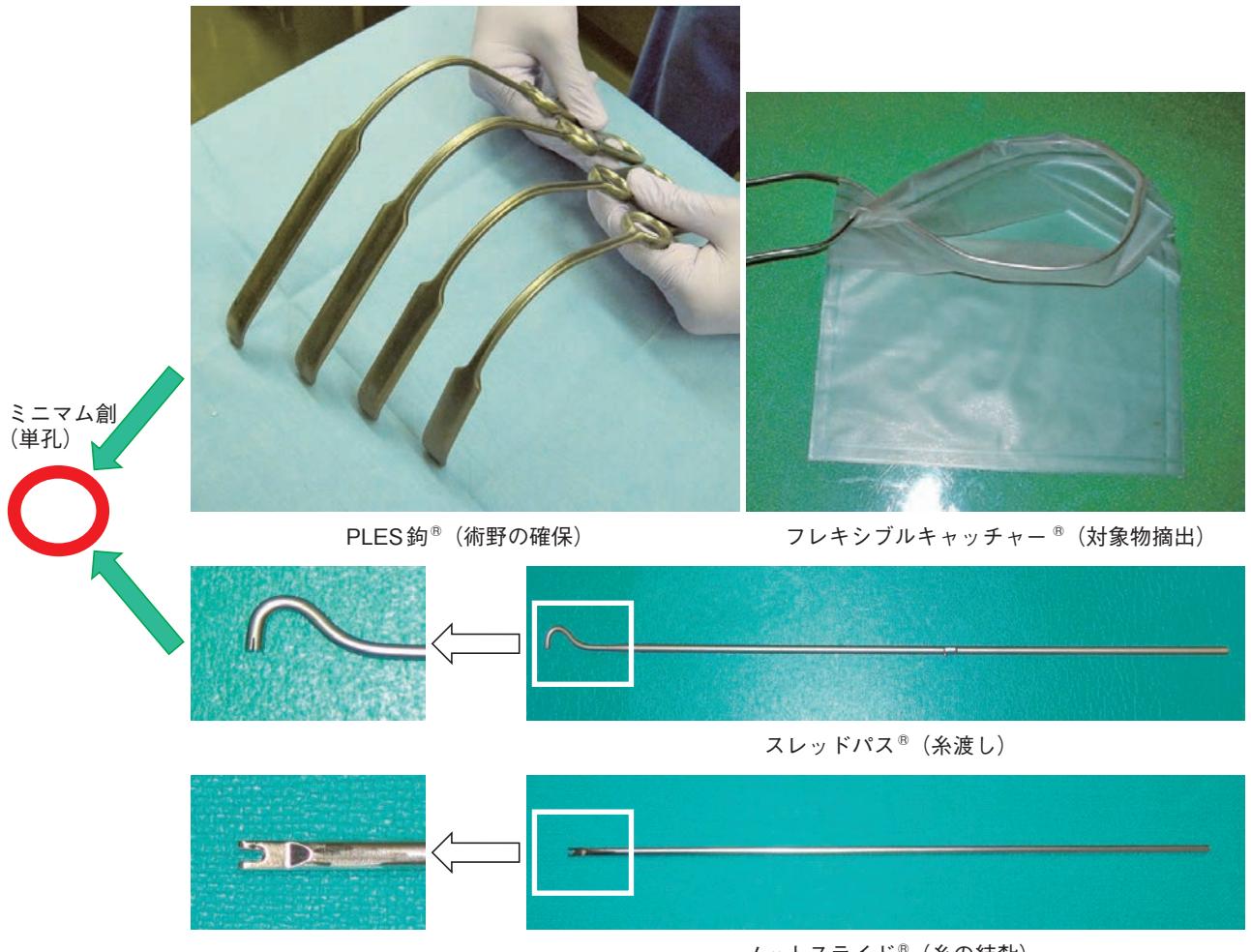


図3. 開発したミニマム創内視鏡下手術の専用器具

は、さらにコインサイズを目指した（コイン創手術）。②、③の理由は、次のように安全重視である^{3,4)}。

②のCO₂ガスを使わない理由は、CO₂ガスで気腹すると簡単に広い術野をつくることができ、血管の圧迫により出血も低減されるが、呼吸、循環、腎、肝機能などに対する有害事象のリスクも生じ、諸刃の剣ともいえるからである。これらの機能障害をすれども患者（超高齢社会で増加）では、リスクはさらに高まる。気腹によるガス塞栓、腎不全、呼吸不全、循環不全、門脈/腸間膜静脈血栓など、死亡を含めたきわめて重篤な例も低頻度ながら一定の頻度で報告され続けている。したがって、注意深い麻酔管理も必要になる。

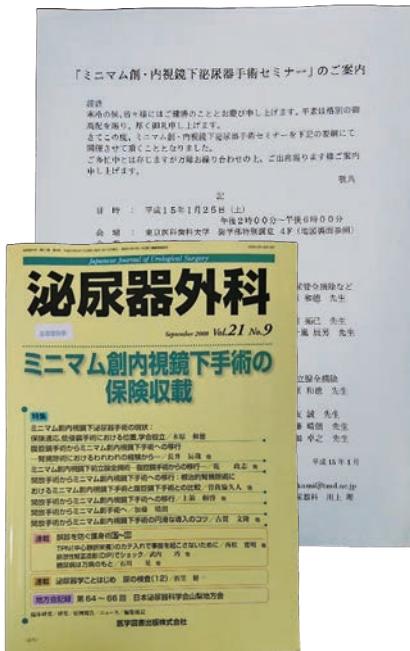
また、腹腔鏡手術やダビンチ手術などのガス手術で不測の事態が起こると、通常、ガスレス手術に移行するので、優れたガスレス手術は緊急時の適切な対応につながる。また、世界は厳しいCO₂排出規制を行って低炭素社会の実現を目指しているので、CO₂を使わない手術は、車と同様にクリーン手術というイメージ価値をもつともいえる。

③の腹腔内を操作しない理由は、腹膜は腸管同士あ

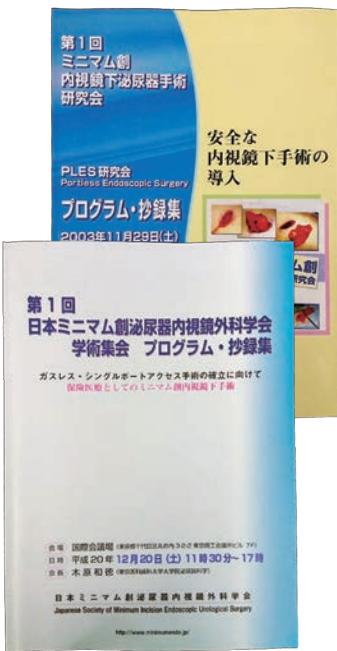
るいは腸管と腹壁との瘻着を防ぐ精巧なシステムであり、腹腔内を操作して腹膜を損傷すると、腸管の瘻着、腸の通過障害、腸閉塞などのリスクを生むことになるからである。瘻着は、術後長期間を経た後でも、腹痛や腸閉塞などの臨床症状を引き起こす可能性がある。腹腔内手術の既往例、とくに複数回の既往例（超高齢社会では増加）では、腹腔内を操作しないことが望ましいといえる。また、高齢者では術後早期の摂食開始の妨げになることもある。泌尿器科臓器は腹膜の外にあるので、腹腔内を操作しないことが理想的で、腹腔内非操作は後腹膜外科医としての泌尿器科医のアイデンティティーともいえる。

ミニマム創は、患者や術者の状況に合わせてサイズをきめ細かに調節することができ、また緊急時には瞬時に開放手術へ移行できるため安全性に優れている。また、ミニマム創は、高価な使い捨て器具でなくとも、従来の開放手術の器具も使用できるため経済的である。国によって施設によってさまざまな経済状況があるが、本手術はその状況に合わせて低侵襲を提供できるといえる^{3,4)}。

a. 2003 年



b. 2003 年



c. 2006 年



d. 2008 年

e. 2008 年

f. 2009 年

図 4. ミニマム創内視鏡下手術の普及

a : 手術セミナー (2003 年), b : 研究会の設立 (2003 年), c : 先進医療認定 (2006 年), d : 保険収載 (2008 年), e : 学会の設立 (2008 年), f : 学会誌の創刊 (2009 年).

単孔のサイズ



2~3 cm 台

副腎摘除

3~4 cm 台

根治的腎摘除

腎部分切除

腎尿管全摘除

前立腺全摘除

膀胱部分切除

4~5 cm 台

膀胱全摘除
+ 新膀胱 / 回腸導管

EMARO

3DHMD



図 5. シングルポート（単孔）のサイズと位置およびガスレス・シングルポート・ロボサージャン手術の外景

主な手術の単孔サイズは、基本的に 2~4cm 台（コインレベル）。

EMARO：内視鏡操作ロボット, 3DHMD：3D ヘッドマウントディスプレイ.

b. 器具の開発

本手術は、小さな創から、ガスではなく解剖学的剝離面（組織の境目）を展開して、広い空間（術野）を腹膜の外につくり、内視鏡や操作器具を創から挿入する手術である（図 2）。小さな創から用いるさまざまなオリジナル器具を、工夫を重ねて作成した。有用性

が高く常用となった器具には次のものがある：術野を作成して維持する各種 PLES 鉤[®]、糸を結ぶための糸渡し器（スレッドパス[®]）と結紮器（ノットスライド[®]）、臓器を取り出すフレキシブルキャッチャー[®]（図 3）。



図 6. 本手術の手術書

a-1 : 2002 年出版, a-2 : 同中国語訳出版, b-1 : 2007 年出版, b-2 : 同中国語訳出版, c : 2015 年国際出版,
d : 2016 年出版.

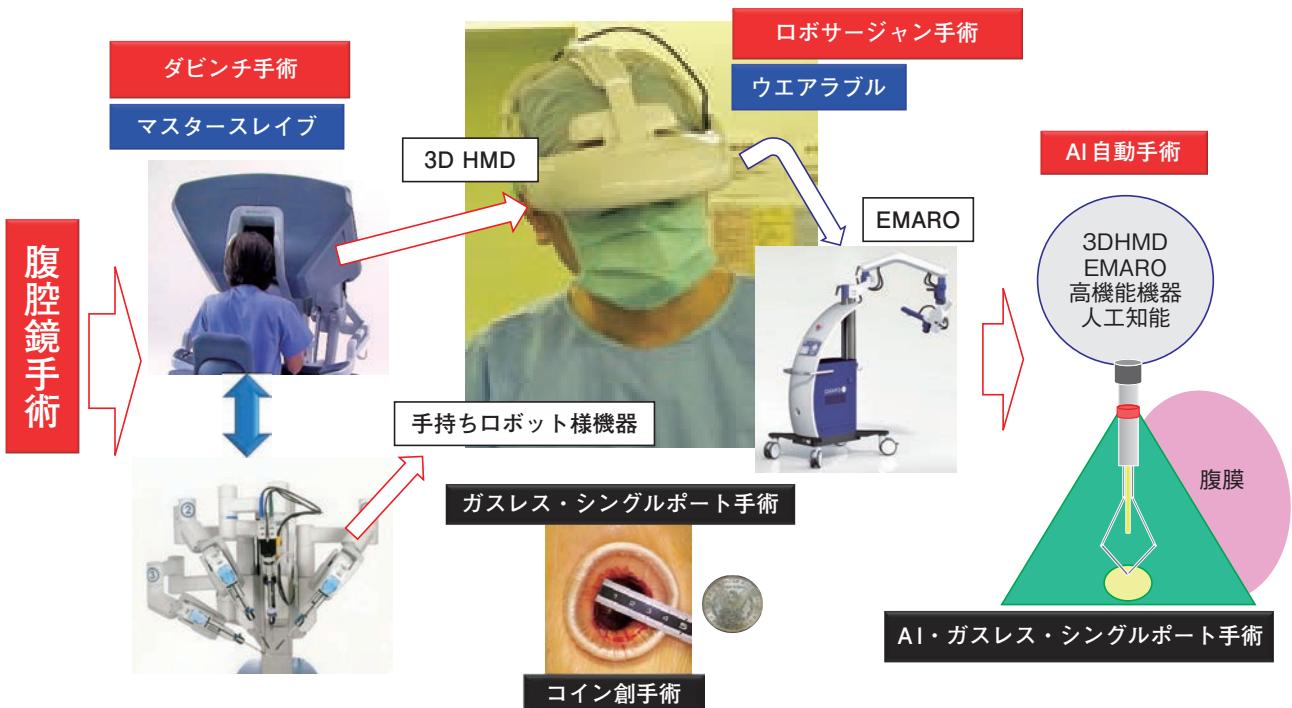


図 7. ガスレス・シングルポート・ロボサージャン手術

術者のロボット化（ロボサージャン）という概念。顔には 3DHMD を装着して多様な情報を眼前に獲得し、内視鏡は術者の頭の動きでコントロールし（内視鏡操作ロボット：EMARO）、手にはロボット様高機能機器をもつ。最終的な目標は、人工知能（AI）自動手術である。

c. 先進医療認定から保険収載へ

新規医療の開発においては、保険診療になるかどうかが生き残りの分かれ目ともいえる。そこで、まず保険上の確かな位置を獲得するために、先進医療の認定を目指した。上記のオリジナルな器具も市販され、2006年7月に先進医療に認定された（図4）。しかし、先進医療はあくまでも保険収載の候補という位置づけであるので、続いて保険収載を目指した。2008年に学会（日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会）を設立し、手術書の出版、海外での翻訳出版など充実に努め、2008年4月に保険収載された（図4）。保険上の手術名は、腹腔鏡下小切開手術となった。

d. コイン創手術

もともと対象臓器を取り出せる創をミニマム創と定義したが、さらにコインサイズ化を目指した（コイン創手術）^{3,4)}。現在では、泌尿器科の腫瘍性疾患の主な手術は、ほぼコインサイズの孔（シングルポート）で行えるようになった（図5）。個別には、副腎摘除は2～3cm台、根治的腎摘除、腎部分切除、腎尿管全摘除、前立腺全摘除、膀胱部分切除は3～4cm台、膀胱全摘除+尿路変向（新膀胱、回腸導管）は4～5cm台である。ちなみに現在、わが国で最小の硬貨は1円玉（径2cm）で、最大の硬貨は各種記念硬貨（径4cm）である。コイン創は内視鏡や操作器具のさらなる細径化に伴って縮小可能であるので、将来は外尿道口サイズも想定される。

シングルポートの標準的な位置は、上部臓器（副腎、腎、腎孟・上部尿管など）では第12肋骨の先端部であり、骨盤内臓器（前立腺や膀胱など）では下腹部正中である（図2）。整容を重視する場合には、臍から傷がわからないように手術することもできる。

e. ミニマム創内視鏡下手術の国内外への普及

本手術は、1990年代末から当教室で開発を始め、次のように国内外への普及をすすめた。まず、2003年1月にミニマム創内視鏡下手術セミナーを本学歯学部講堂で開催し、同年ミニマム創内視鏡下泌尿器手術研究会を設立し、第1回の研究会（2003年）を一橋記念講堂で開催した（図4）。2008年に学会（日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会）を設立して総会を毎年開催し、2009年に学会誌（日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会雑誌、ISSN 1883-5465）を創刊した（図4）。また、手術書を刊行して本手術の紹介・普及に務めた^{1,2)}（図6）。

海外への普及については、泌尿器科領域の二大国際学会である欧州泌尿器科学会と米国泌尿器科学会で多くの発表を行った。欧州泌尿器科学会の手術部門で受賞（2nd Prize）したこと、本手術が国際的に認

知されたことを印象づけた。国際誌に多数の論文を掲載するとともに、手術書の中国語訳出版などを行った（図6）。

2. ロボサージャン手術の開発

コイン創化に続いて、術者のロボット化（高機能化）をすすめて、「ロボサージャン」という名称をつけた。ロボット化された術者という意味であるが、「ロボサージャン」は、本学の登録商標になっている。具体的には、顔には3Dヘッドマウントディスプレイ（3DHMD）を装着して多様な情報を眼前に獲得し、内視鏡は術者の頭の動きでコントロールし、手にはロボット様高機能機器をもつというシステムである^{3,4)}（図5、7）。このシステムの全部あるいは一部を使う場合を（3DHMDは必ず使用）、ロボサージャン手術と呼んでいる。主要部は国産品である。

ダビンチ手術システムを固定された高額機器とすれば、ロボサージャンシステムはウェラブルな非高額機器といえる。ダビンチ手術では、術者は患者から離れたコンソールで3D画像をみながら操作し、患者の側に立つ助手のサポートのもとにロボットアーム（多関節鉗子など）が直接の手術を行う（図7）。開放手術から腹腔鏡手術への移行で失った“立体視”と“関節のある器具（指）”を回復したともいえるが、以下の課題があり、これを解消あるいは軽減する手術としてロボサージャン手術を着想した。

課題：きわめて高いコスト、触覚の欠如、大きな機器サイズ、海外1社の独占商品、多数のポート（孔）、気腹、腹腔内操作。

a. 3DHMDの導入

術者のロボット化を構想しているときに、SONYが映画鑑賞用の3Dヘッドマウントディスプレイ（3DHMD）を開発したことを耳にし、この3DHMDを3D内視鏡と組み合わせることができれば、ウェラブルな3D内視鏡システムができると考えた。当時、3D内視鏡は新興光器製作所のみから市販されていたので、SONYと新興光器製作所と一緒にになって、両機器の接続を試みた。容易ではなかったが、間に別の機器を挿入することで接続された（図8）。本学の倫理審査委員会の承認を得て手術に導入した⁵⁾。映画鑑賞用の3DHMDは、当科の協力のもと医療用のものへと改良され（図9）、グッドデザイン賞を受賞した。この3DHMDは、さらに装着感のよいものに改良され、現在もさらなる改良が続けられている。

3DHMDは、5つの視覚（拡大視、立体視、誘導視、共有視、多画面視）を、頭の方向にかかわらず、目の前に提示することができる^{3,4)}。また、視線を落とす



図 8. 3D ヘッドマウントディスプレイ（3DHMD）と 3D 内視鏡との接続

接続は容易ではなかったが、2011年9月28日に成功。成功時の筆者、ソニーの中村氏、新興光器製作所の福与氏（右上の写真、左より）。

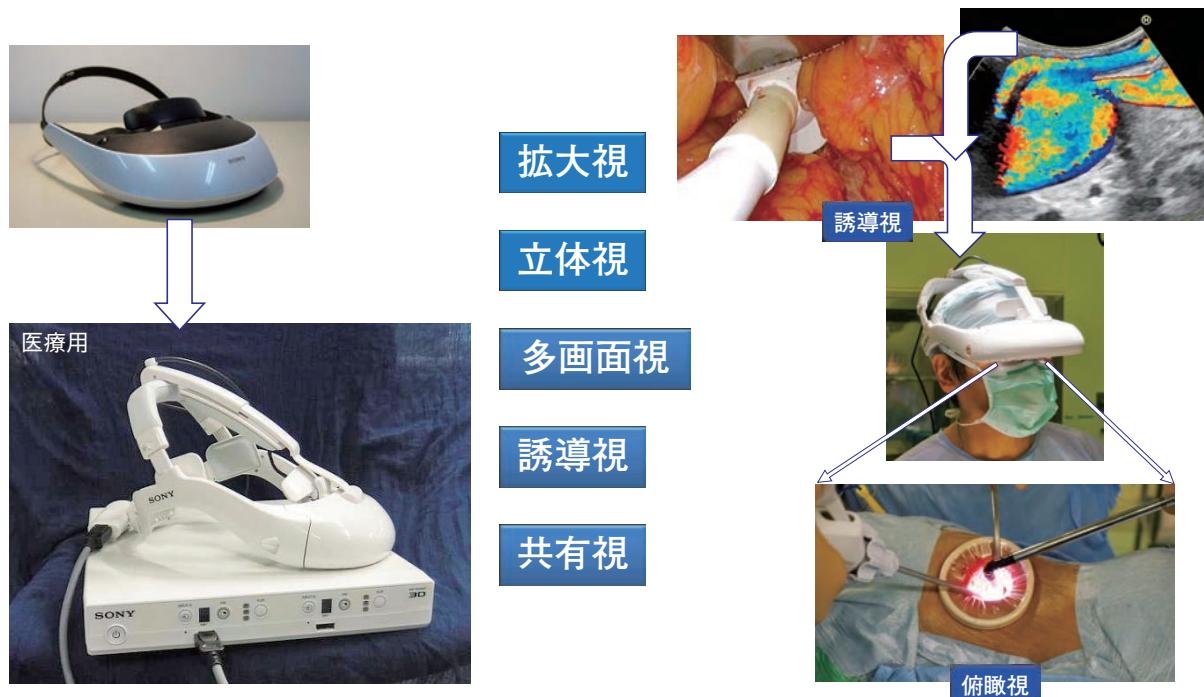


図 9. 3DHMD（医療用）による視覚の提供

5つの視覚（拡大視、立体視、多画面視、誘導視、共有視）を提供することができ、さらに視線の移動で、俯瞰視も可能である。

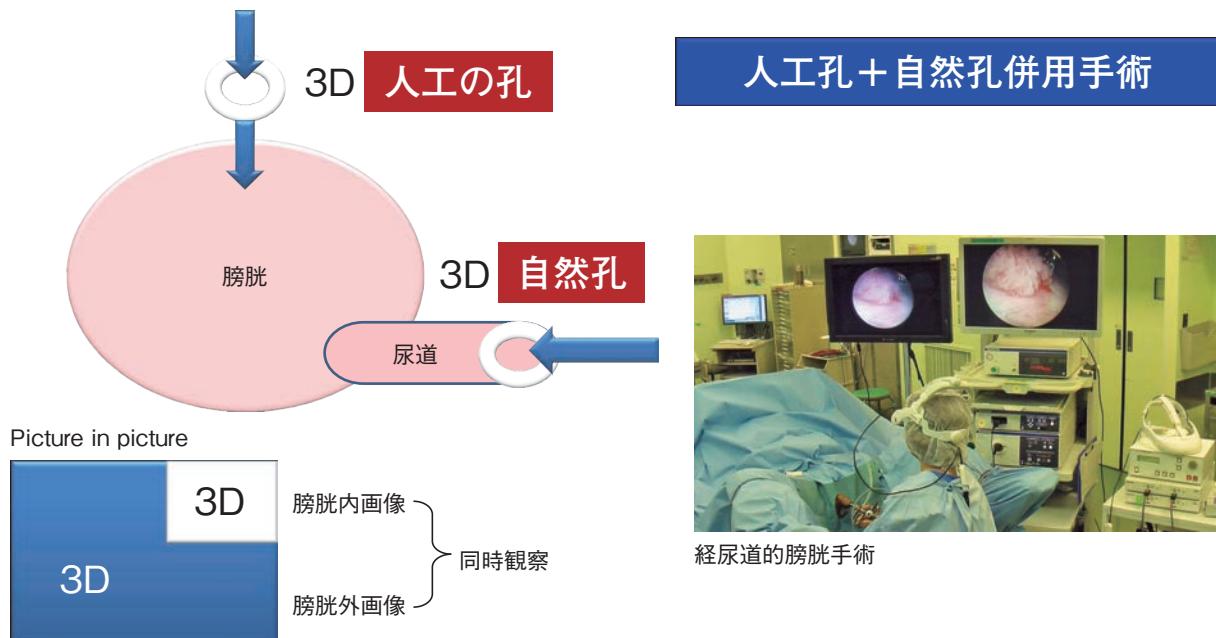


図 10. 自然な孔からの手術にも応用可能

人工の孔（シングルポート）と自然な孔（尿道）の併用手術（膀胱部分切除）を教室で開発。膀胱内外からの3D画像を3DHMD上で同時にみながら手術操作を行うことが可能となった。写真は、2D-3D変換・3DHMD・経尿道的膀胱腫瘍切除の様子。

だけで、患部および周囲を広く俯瞰視することもでき、器具の受け渡しも容易である（図9）。通常は、拡大・立体視のもとに手術をすすめるが、向こう側を超音波で同じ画面上に同時にみることもできる（誘導視：図9）。3DHMDは基本的に手術参加者全員が装着し、術者のみる画像を全員で共有する（共有視）。また、3DHMDの画像の方向を個々にかえることができるで、立ち位置によらず共通の方向感覚が得られる。マルチプレキサを組み入れると、4画面を同時にみることもできる（多画面視）。3DHMDにカメラを装着すると、術者の指の動きで画像をコントロールすることもできる。泌尿器科のすべての主要な癌手術に導入した^{3,4)}。

現在、低侵襲手術には2D内視鏡が広く普及しているので、この2Dを3Dに変換するコンバーターを、当科の協力のもとに新興光器製作所が開発した⁶⁾。2D内視鏡+2D/3Dコンバーター+3DHMDのシステムで、2D内視鏡を使いながら3Dロボサーチャン手術を行うことも可能になった。最近では、3D画像を自由に回転させることもできる。

b. HMDの自然孔からの検査や手術への応用

自然な孔（外尿道口など）からの検査や手術にもHMDの導入をすすめた。たとえば、尿道からの検査や手術は径の細い内視鏡が必要なため、3Dにすることが困難であり、2Dが用いられてきた。HMDは2Dでも使用できるので、当初は、尿路の検査や手術（腎

孟鏡/生検、尿管鏡/生検、尿管ステント留置、膀胱腫瘍切除、前立腺切除など）に、多様な2D像をみながら行うために導入した。次に、上記の2D/3Dコンバーターを用いて、2D内視鏡+2D/3Dコンバーター+3DHMDのシステムを導入した。図10は世界で当科のみで行える3Dロボサーチャン経尿道的膀胱腫瘍切除の様子である。

c. HMDを用いた人工ポートと自然孔の併用手術

人工ポート（コイン創）からの手術と自然孔（尿道）からの手術を、同時にHMD上でみながら行うハイブリッド手術を教室で開発した（図10）。HMDの多画面視機能を生かして、膀胱腫瘍の膀胱部分切除に応用しており、膀胱内外を同時にHMDでみながら正確に膀胱を部分切除することができる。多画面視のときに2Dになる欠点は、われわれの協力のもとに最近克服され、3Dが可能になった。

d. HMDの多領域への応用

3D内視鏡+3DHMDおよび2D内視鏡+2D/3Dコンバーター+3DHMDのシステムを、他科領域に紹介し普及をすすめた。現在、本学では、脳外科、脊椎外科、消化器外科、光学医療診療部（胃、大腸の内視鏡検査）などで試用されている（図11）。

また、HMDを患者自身が用いて術者と同時に検査や手術の進行をみることもでき、学生・研修医などが用いて医学教育に応用することもでき、また、遠隔医療にも利用することができる。つまりロボサーチャン

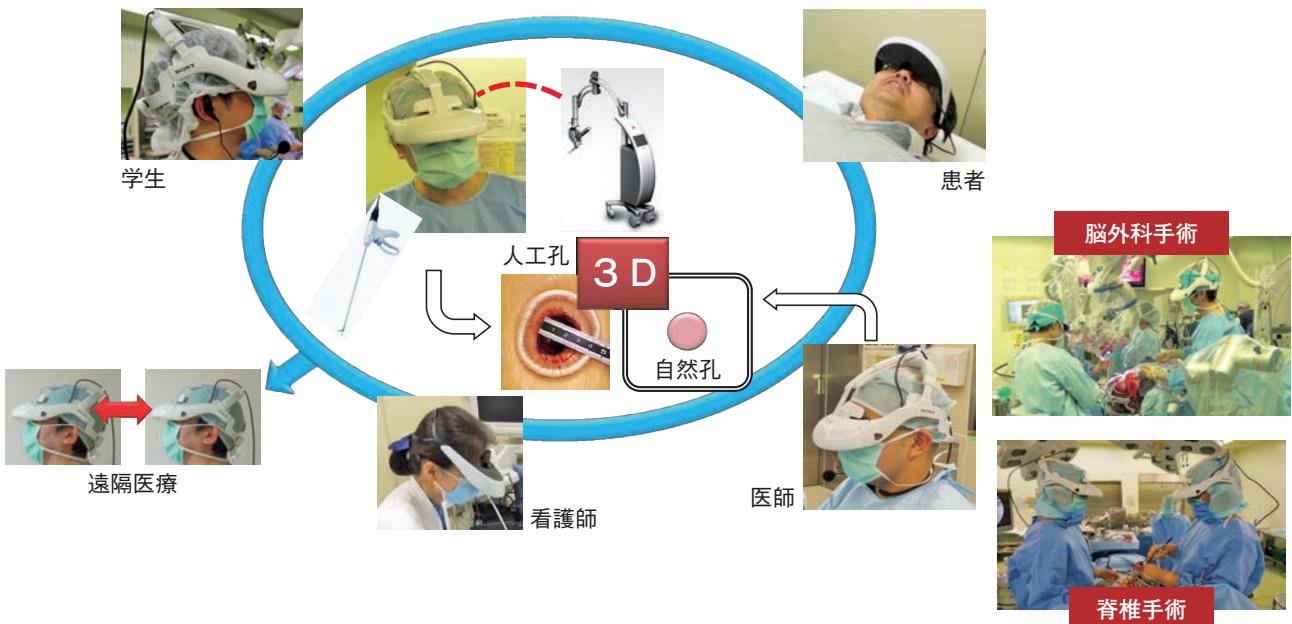


図 11. ロボサージャンシステム（一部）

さまざまな診療領域、医療関係者、患者自身、場所で有用である。

システムは図 11 に示すように、さまざまな領域、医療関係者、場所において役立てることができる。欧州および米国（2015 年 FDA 承認）でも発売され、国際的にも使用され始めている。

3. 内視鏡操作ロボットの導入

内視鏡操作ロボットは、本学の川島健嗣教授のグループが開発したものを順次導入した（図 7）。空気圧駆動の安全な内視鏡操作ロボットで、3DHMD についたジャイロシステムで術者の頭の動きに連動させることもできる。当初の型は Aerovision と呼ばれ、臨床で試用した場合、機能が十分とはいえたかったが、2015 年 8 月発売となった EMARO (Endoscope Manipulator Robot) は高い機能を備えており、現在、適切な使用法をさまざまな手術で検討中である。

4. 手持ちロボット様高機能機器

手にもつロボット様の機器としては、血管シーリングデバイス、超音波凝固装置、バイポーラー鉗子、ソフト凝固機器（パドル型）など、シングルポートから使用しやすい高性能機器が次々に登場した。ロボットアーム様の機器の開発にも参画している。

5. ガスレス・シングルポート・ロボサージャン手術の国内外への普及

ミニマム創からコイン創へと洗練された手術に、「ガスレス・シングルポート」という新しい名称をつけ、この名称で国際学会への応募、国際誌への投稿を

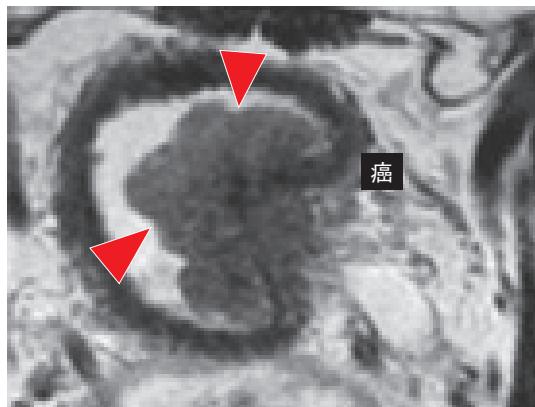
多数行ったが、問題なく受け入れられた。また、「ロボサージャン」という新名称についても同様であった。このような状況の中で、Springer 社より依頼があり、この二つの新名称をタイトルにした英文手術書「Gasless Single-Port RoboSurgeon Surgery in Urology」を 2015 年に国際出版した³⁾（図 6）。

国内においては、「ガスレス・シングルポート泌尿器手術：入門編」（本学会編）を、「若手術者による手術写真と手引き」というサブタイトルをつけて 2016 年に出版した⁴⁾（図 6）。2017 年には、本編（教則本）を出版する予定である。

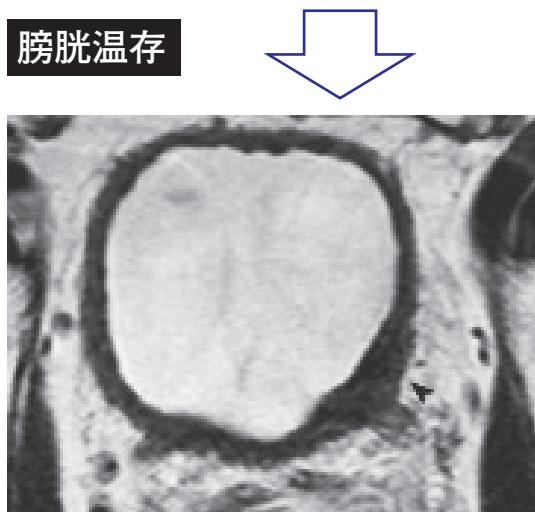
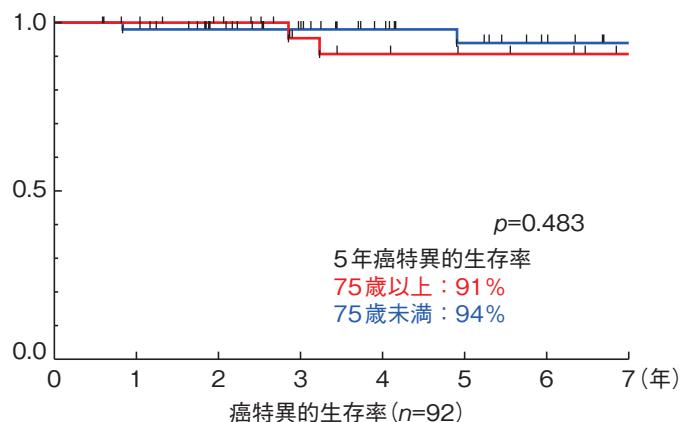
6. AI 自動手術に向けて

手術事故あるいは不良な手術をなくす（激減させる）ことは、根源的な課題であり、かつ実現不可能な課題とも思われてきたが、車の AI 自動運転が示すように、早期実現の可能性も出てきた。手術死を含む不良な手術は、さまざまな人的理由が原因あるいは誘因になっている。医療事故は、米国では第 3 位の死因ともいわれている。

AI が手術に導入されると、不良な手術が激減することが期待される。その場合、もっとも合理的な後腹膜手術として、ガスレス・シングルポート・経後腹膜・AI 自動手術（AI 機器が単孔から後腹膜的に入り、中からセンサーと操作器具が出て手術操作を行う）が想定されると考えている（図 7）。当初は、人の介在する準自動手術、最終的には完全自動化されるものと推測している。現在のガスレス・シングルポート・ロ



治療前の筋層浸潤膀胱癌(矢頭が癌)



治療後

温存した膀胱の機能 (n=65)

残尿量	20ml (中央値)
最大排尿量	350ml (中央値)
夜間排尿回数	2回 (中央値)

図 12. 浸潤性膀胱癌の膀胱温存

ポサージャン手術は、その基礎づくりともとらえている。

III. 癌の臓器や臓器の機能を温存する治療法の開発

「癌で臓器や臓器の機能が喪失することを防ぐ」、これを教室の研究の柱の一つとして以下の研究をすすめてきた。

1. 浸潤性膀胱癌の膀胱温存法の開発

膀胱の筋層以上に深く癌が浸潤した場合（浸潤性膀胱癌）、膀胱全摘除が標準治療であるが、膀胱のかわりとなる回腸導管や新膀胱は腸でつくるもので、自然な膀胱に比べて生涯にわたる生活の質の悪化をもたらす。浸潤性膀胱癌であっても膀胱を温存することができれば、患者の生涯の幸せにつながるという思いが、この研究を継続した動機である。

膀胱温存療法の開発の端緒は、術前の化学放射線療法で膀胱全摘除の成績を向上させようとしたことである。1980～90年代には膀胱全摘除の5年生存率は

50%程度であった。そこで、私は全摘除の前に抗癌剤（シスプラチニン）と放射線を併用する化学放射線療法を計画し、膀胱全摘除の成績の向上を図った。実践すると、癌が消失するほどの劇的な効果を示す例も多く、このような例では膀胱温存を強く希望することもまれではなかった。年齢や患者の意思を考慮し、腫瘍があった部位とその周囲のみを切除する膀胱部分切除を行ったところ、予後はきわめて良好であった。癌があった部分を温存すると、この部分から浸潤癌が再発しやすいと報告されている。症例を重ねて、「低用量化学放射線療法+膀胱部分切除+骨盤リンパ節郭清」という膀胱温存プロトコールを作成し、教室をあげ多数例で検討をすすめた^{7,8)}（図12）。

膀胱温存の適応基準は、次の3項目をすべて満たすものとした。①膀胱内で限局的である、②膀胱頸部あるいは三角部に及ばない、③低用量化学放射線療法で完全寛解あるいはそれに近い効果がある。初期の解析で、5年癌特異的生存率100%、機能のよい膀胱の維持100%を達成することができた。さらに100例へと増やしつつ、本プロトコールの解析結果を国際学会お

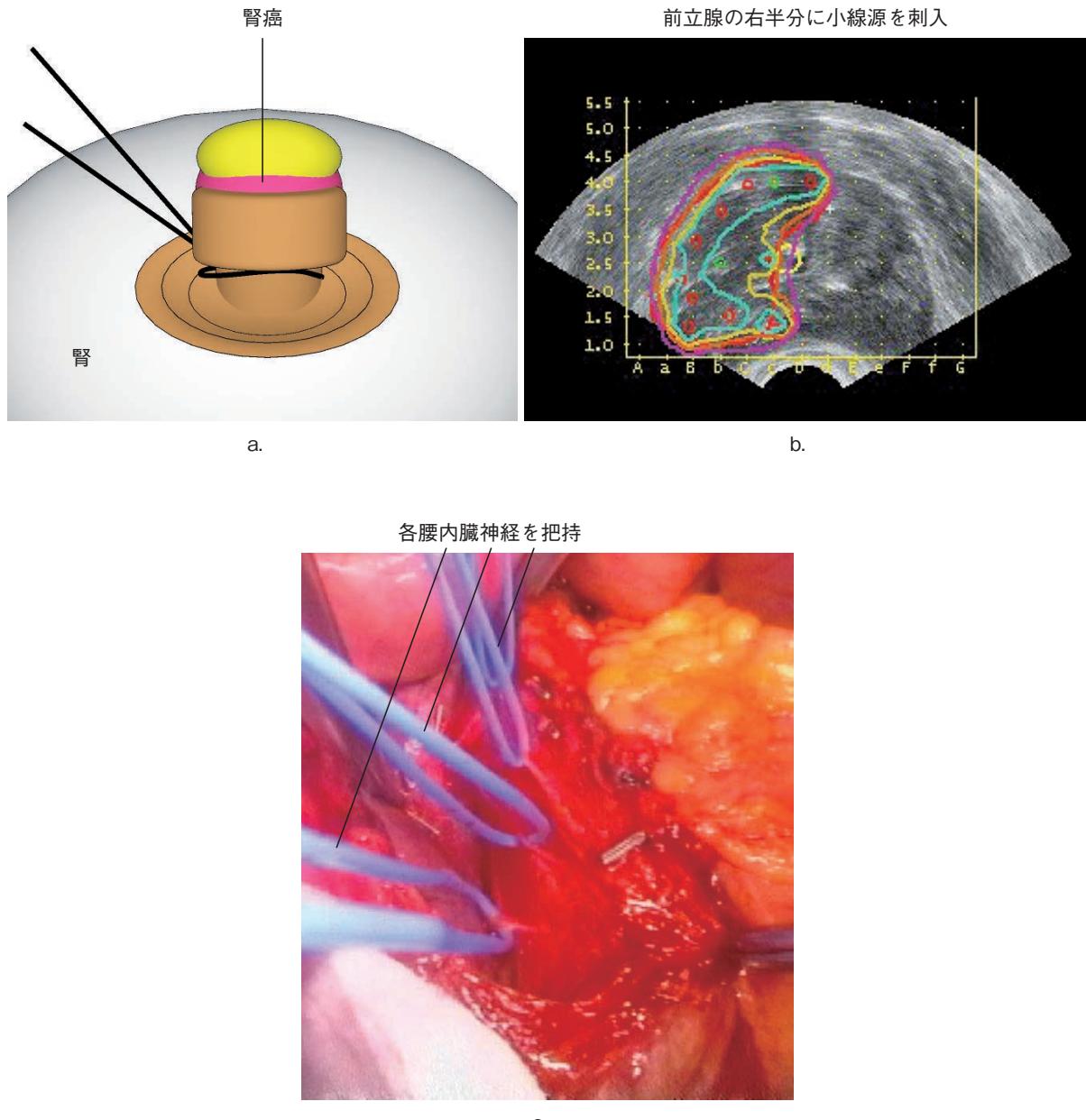


図 13.

a : 無阻血・腎部分切除におけるマッシュルームテクニック, b : 前立腺癌の小線源による部分治療, c : 射精を支配する腰内臓神経の同定. 本文参照.

より国際誌で、教室員が多数発表した。高齢者でも良好な成績が得られた(図12)。万一再発した場合でも、低用量化学放射線療法であるので、膀胱全摘除が可能である。さらなる適応条件の拡大(多発例あるいは膀胱頸部に及ぶ腫瘍)に向けて慎重に検討をすすめている。

膀胱部分切除法についても、下腹部のシングルポートと尿道からアプローチするハイブリッド手術を開発し実践している(図10)。現在、数多くの浸潤性膀胱癌患者が膀胱温存を求めて来院している。

2. 腎癌の低侵襲・無阻血・無縫合・腎部分切除法の開発

以前は、腎癌はみつかり次第、腎摘除であったが、画像診断の進歩などに伴い小径の腎癌が多くみつかるようになり、また良性腫瘍の率も比較的高いので、小径腎癌に対しては腎の温存が第一選択となった。超高齢社会では低腎機能例も少なくないので、腎への血流を遮断せずに、小さな創から部分切除ができるれば理想的という思いがつのった。

ミニマム創内視鏡下手術の手技を用いて、当初はマイクロ波を用いて部分切除を行ったが、この方法では腎孟腎杯が切開開放された場合に縫合が行いにくく、

尿漏になるリスクが比較的高いという欠点があった。そこで次に、超音波凝固装置を用いる方法を採用した。この機器で腫瘍の周囲に溝をつくり、全体をキノコ状にして茎を糸で牽引する方法を開発し、この一連の操作をマッシュルームテクニックと名づけた（図13）。このテクニックは、腫瘍が腎の上極、下極、腎門部のいずれにあっても、位置にかかわらず有効な方法であることが確認された。腫瘍の茎を糸で牽引しながらイオアドバンス電極などで剥離と止血をすすめて茎を切断して遊離する。腎杯が開いた場合でも腎杯は縫合閉鎖するが、腎実質の縫合は行わない（無阻血・無縫合）。教室をあげて、ガスレス・シングルポート・ロボサーチャン・無阻血・無縫合・腎部分切除の確立をすすめた⁹⁾。無阻血・無縫合であるため、後出血のリスクは最小であり、当科では皆無である。良好な根治性と術後腎機能が得られており、本院の腎癌手術数は日本トップレベルとなっている。

3. 限局性前立腺癌に対する全性機能温存・前立腺部分治療の開発

前立腺に限局している癌では、前立腺全摘除あるいは前立腺全体への放射線照射が標準治療である。しかし、前立腺全体の治療では性機能（勃起機能、射精機能）を完全に温存することはできない。手術で勃起神経を温存することで勃起機能は温存されても、射精機能は消失する。前立腺全体への放射線照射でも両機能は著しく障害される。

重要な癌（生命を脅かす癌 [significant cancer]）のみを選択的に治療し、そのほかの部分は無治療（経過観察）とし、優れた生命予後と全性機能温存を両立させる focal therapy の開発を、教室をあげてすすめた¹⁰⁾（図13）。後述する高精度の前立腺生検の開発を基盤として、治療手段は小線源療法（放射性シードの埋め込み）を採用した。これまで良好な成績をあげている。前立腺部分治療を世界的にリードしているロンドン大学と交流しながら確立をすすめている。

4. 精巣癌、膀胱癌手術における性機能温存法の開発

精巣癌の後腹膜リンパ節郭清における射精機能温存と、膀胱癌の膀胱尿道全摘除における勃起機能温存を図る手術法の開発を行った。動物実験に基づいているので、VI章の「動物実験」の項目で記述する。

5. 形態温存除睾術の開発

前立腺癌に対する、経済的かつ効果的なホルモン療法として、「形態を温存する精巣摘除術」を開発した¹¹⁾。

IV. 新規診断法の開発

泌尿器科癌に対して、新しい画像診断や生検法の開発に教室をあげて取り組んだが、なかでも世界的な課題である前立腺生検に注力した。

1. 至適前立腺生検法の開発

前立腺癌の高精細で正確な診断法として、経会陰生検と経直腸生検を併用した多箇所立体生検法（26箇所および14箇所立体生検法）の開発を、教室をあげてすすめた¹²⁾。さらにMRI狙撃生検、MRIと超音波診断を融合させたMRI-ultrasound fusion 生検の確立をすすめた。また、重篤な感染症リスクを回避する系統的経会陰生検法の開発、生検に適した局所麻酔法の開発を行った。現在、教室では世界最高水準の前立腺生検に基づいた的確な治療法の選択が行われている。

V. 周術期における抗菌薬不使用の研究

抗菌薬の過剰使用と耐性菌の蔓延は、臨床上きわめて重要な課題である。泌尿器科手術における抗菌薬不使用を長年にわたり実践し、国際学会および国際誌で発表を続けてきた¹³⁾。副腎摘除、腎摘除、腎部分切除、腎尿管全摘除などでは、抗菌薬は基本的に不要であることを明らかにした。抗菌薬不使用は、経済負担やアレルギーの回避のみでなく、病棟の耐性菌の激減（ほぼ消失）をもたらした。

VI. 細胞と動物を用いた研究とその臨床応用

細胞と動物を用いた研究は、私の研究生活のはじまりであるとともに、その後の臨床研究全体の基盤になった。

1. 射精の神経支配機構の解明と機能温存手術の確立

精巣癌の後腹膜リンパ節郭清で、射精機能が消失することを経験し、青年に多いこの疾患で医師が機能障害者をつくってしまうことを、なんとか避けたいと思ったことがきっかけである。佐藤健次本学名誉教授と一緒に長年にわたり、下記の順に研究をすすめた。

a. 射精を支配する自律神経の経路の同定^{14, 15)}

1) 横隔膜～骨盤内にいたる自律神経（主に交感神経系）の解剖を、ヒトとイヌで詳細に検討した。

2) 次いで、イヌにおいて、これらの自律神経を電気刺激し、射精を支配する神経を同定した。射精現象として内尿道口の閉鎖、精管収縮、前立腺収縮を指標とした。左右の個々の腰内臓神経の刺激で、上記の3

Inhibitory Effect of Testosterone on Gap Junctional Intercellular Communication of Human Transitional Cell Carcinoma Cell Lines¹Kazumi Kihara,² Iwao Fukui,¹ Yutaka Higashii,¹ and Hiroyuki Ohshima¹¹Department of Urology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

ABSTRACT

A checkerboard method was applied to investigate the effect of testosterone on gap junctional intercellular communication (IC) of two kinds of human transitional cell carcinoma (TCC) cell lines, TCC-32 and TCC-39. TCC-39 cells were cultured with testosterone at various concentrations (10⁻¹² to 10⁻⁶ M) for 24 h, and the effect of these treatments was tested using the IC assay. The inhibition occurred after 10⁻¹⁰ M, and 40% testostere inhibition was observed for 10⁻⁶ M. The inhibition was reversed by one logarithmic dilution of the culture medium. Estradiol showed an inhibitory effect on IC of TCC-39 cells, but did not show any inhibitory effect on IC of TCC-32 cells. These results suggest that the mechanism of the inhibitory effect of human fibroblasts on gap junctional communication is different from that of the kidney tubular epithelial cells. In addition, the mechanism of the inhibitory action of testosterone is different from that of the known mechanisms of tumor promotion. Current results suggest that sex steroid may play a role on the development of bladder carcinomas in a much different mechanism.

INTRODUCTION

The secretion of adjacent cells in tissues are needed by special membrane channels of gap junctions to exchange information between cells directly from a cell to adjacent ones through gap junctions. This mechanism is designated as gap junction communication. The importance of gap junction communication in normal tissues has been demonstrated by many studies. In animal experiments have demonstrated neoplastic transformation of normal cells by gap junction communication. In human bladder carcinoma it has been known that incidence in males is more than in females. Accordingly, it is suggested that sex steroid may play a role on the development of gap junctional intercellular communication of human TCCs of the bladder.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals. Testosterone, estradiol, 5,6-dihydrotestosterone, and CTR were purchased by Sigma Co. (St. Louis, MO). Other chemicals were either bought from Sigma or Wako Pure Chemical Industrial Co. Ltd (Tokyo, Japan); synthetic media (minimum essential medium, Eagle's medium), and epidermal serum, from Nissui (Tokyo, Japan); and epidermal serum, from Nissui (Tokyo, Japan).

Received 5/1/89; revised 1/25/90.

The costs of publication of this article were defrained entirely by the National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, with DR A.A. Section 1714 which is often used for this purpose.

This work was supported by grants from the Ministry of Education.

1 The abbreviations used are: TCC, transitional cell carcinoma.

起こることを明らかにした。

2) イヌの下腹神経の吻合あるいは神経欠損部への補填（自然あるいは人工神経の補填）を行い、経路が比較的高率に再建される知見を得た。

3) ヒトの自律神経の再建：上記の知見より、ヒトの前立腺全摘除において、勃起神経の欠損部に腓腹神経を補填する手術を行い、一定の成果を得た。

4) 膀胱自家移植（イヌ）：イヌの膀胱を遊離した後、血管吻合と神経吻合を行い（自家移植）、ほぼ通常どおりの排尿が回復する知見を得た。

3. 性ホルモンによる膀胱癌の発癌促進の検討

男性と女性で、膀胱癌の発生頻度には大きな差がある（男>女）、喫煙や化学物質への被曝などの環境要因が想定されるのみで、明らかな原因は不明である。私は、性ステロイドが癌発生の性差に関与していると想定して、その検証を試みた。

1980年代、細胞に色素を注入して細胞間コミュニケーション（IC：細胞間のギャップ結合を介した物質移動）を測定する方法が紹介された。一つの細胞に注入された蛍光色素が、細胞から細胞へ、菊の花びらのように広がっていく顕微鏡像に魅せられた。発癌をプロモーションする物質は、このICを抑制することが知られており、榎本 平先生（当時、広島大学）がこの色素注入法の第一人者であった。紆余曲折はあったが、先生のご好意もあり、色素注入法を習得することができた¹⁹⁾。良好なICをもつ膀胱癌細胞の培地に、既知の発癌プロモーターを添加すると、細胞に注入した色素は周囲細胞へ広がらず、ICは遮断された。男性ホルモンを添加したところ、活発な細胞間の色素の移動は遮断され、男性ホルモンを除去すると活発なICが再開した（図14）。男性ホルモンは可逆的に膀胱癌細胞のICを抑制し、男性であるがゆえに膀胱癌に罹患しやすいことを示唆する知見が得られた²⁰⁾。男性に多いほかの癌でも同様のメカニズムが想定される。

最近では、男性ホルモンを抑制すると（前立腺癌の抗男性ホルモン療法）、膀胱癌の罹患率が低下するという報告もあり、アンドロゲンとアンドロゲンレセプターが膀胱癌のプロモーションに関与しているという報告も出ている。

4. 尿路上皮癌に対するモノクローナル抗体の作成（ミサイル療法の夢）

「副作用なしに、抗癌剤で癌を死滅させる」、そんな夢をミサイル療法で実現させようという時代があった。KöhlerとMilsteinが1970年代にモノクローナル抗

体（MoAb）の作成法を開発し（ノーベル賞受賞）、その後1980年代にかけて、MoAbを用いた癌のミサイル療法の開発に医療界は沸き立った。その雰囲気の中で、私も膀胱癌に対するMoAbをつくろうと大それた夢を抱いた。抗癌剤の効果と、副作用を癌研病院で身にしみて体験したことが引き金になった。膀胱癌のみに反応するMoAbをつくって抗癌剤と結合させ、膀胱癌だけを攻撃するというミサイル療法の夢である。細胞などさわったこともなかったが、志だけは高く、泌尿器科の研究室で基礎の先生方に教えていただきながら夜間・休日取り組んだ。

教室の患者（血液型A型）から樹立された膀胱癌細胞をマウスに注入し、その脾臓から抗体を産成するリンパ球を得て、リンパ球の癌細胞（ミエローマ細胞：永久に生きる）と細胞融合させて、永久にMoAbを産生するハイブリドーマ（雑種細胞）を作成した。すでに亡くなっていた癌細胞提供者のさまざまな組織に対して、MoAbの反応性を検討した（図14）。しかし、繰り返しても、繰り返してもA型関連抗原に対するMoAbしか得られなかった。今から思えば、気持ちだけが空回りした未熟な取り組みであった。

今では、ヒトMoAbは、ハイブリドーマをつくりずに作成されるようになり、さまざまな“～マブ”（monoclonal antibody）というMoAbを表す語尾のつく生物製剤が、次々に登場して医療界を席巻する時代になっている。

VII. おわりに

医療の本質は、仲間を助けたいという本能的な衝動であると思う。私もこの衝動に突き動かされて、本学での日々を過ごしてきた。毎年の教室からの多数の国際発表が生きがいでもあった。今、老兵となり、後進の邪魔にならないよう、わずかでも役立ちながら前線から去る段取りをすすめている。これまで治療させていただいた数多くの患者さん、支えてくれた教室員、お世話になったさまざまな領域の方々、皆様の顔が脳裏に浮かんで感謝の思いでいっぱいになります。最後の院長としての職務にも、これまで学ばせていただいたことが役に立ちました。ありがとうございました。

最後に、東京医科歯科大学のますますの発展を祈念いたしますとともに、この拙い執筆の機会を与えてくださいましたお茶の水医学会編集部の皆様に心より感謝いたします。

文 献

- 1) 木原和徳(編著)：ミニマム創内視鏡下泌尿器手術，医学書院，東京，2002.
- 2) 木原和徳：イラストレイテッドミニマム創内視鏡下泌尿器手術，医学書院，東京，2007.
- 3) Kihara K : Gasless Single-Port RoboSurgeon Surgery in Urology, Springer, Tokyo, 2015.
- 4) 日本ミニマム創泌尿器内視鏡外科学会(編)：ガスレス・シングルポート泌尿器手術・入門編，医学図書出版，東京，2016.
- 5) Kihara K, Fujii Y, Masuda H et al : New three-dimensional head-mounted display system, TMDU-S-3D system, for minimally invasive surgery application ; procedures for gasless single-port radical nephrectomy. *Int J Urol* **19** : 886–889, 2012.
- 6) Yoshida S, Kihara K, Fukuyo T et al : Novel three-dimensional image system for transurethral surgery. *Int J Urol* **22** : 714–715, 2015.
- 7) Kageyama Y, Yokoyama M, Sakai Y et al : Favorable outcome of preoperative low dose chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer. *Am J Clin Oncol* **26** : 504–507, 2003.
- 8) Koga F, Kihara K, Yoshida S et al : Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer ; oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU Int* **109** : 860–866, 2012.
- 9) Kihara K, Koga F, Fujii Y et al : Gasless laparoscopic single-port clampless sutureless partial nephrectomy for peripheral renal tumors ; perioperative outcomes. *Int J Urol* **22** : 349–355, 2015.
- 10) Matsuoka Y, Numao N, Saito K et al : Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer ; application in patient selection for hemiablative focal therapy. *Eur Urol* **65** : 186–192, 2014.
- 11) Kihara K, Oshima H : Cosmetic orchietomy using pedicled fibro-fatty tissue graft for prostate cancer ; a new approach. *Eur Urol* **34** : 210–215, 1998.
- 12) Numao N, Kawakami S, Yokoyama M et al : Improved accuracy in predicting the presence of Gleason pattern 4/5 prostate cancer by three-dimensional 26-core systematic biopsy. *Eur Urol* **52** : 1663–1668, 2007.
- 13) Kijima T, Masuda H, Yoshida S et al : Antimicrobial prophylaxis is not necessary in clean category minimally invasive surgery for renal and adrenal tumors ; a prospective study of 373 consecutive patients. *Urology* **80** : 570–575, 2012.
- 14) Kihara K, Sato K, Ando M et al : Control of bilateral seminal emissions from ejaculatory ducts by a lumbar splanchnic nerve. *Am J Physiol* **265** : R743–R748, 1993.
- 15) Kihara K : Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection ; control mechanism, technique for nerve-sparing and reconstruction. *Int J Urol* **7** : S52–S55, 2000.
- 16) 木原和徳, 影山幸雄, 北原聰史ほか：勃起機能温存一期的膀胱尿道全摘術. *日泌会誌* **87** : 676–681, 1996.
- 17) Kihara K, Kakizaki H, de Groat WC : Reorganization of the innervation of the vas deferens after sympathetic decentralization. *Am J Physiol* **271** : R1481–R1488, 1996.
- 18) Kihara K, Sato K, Ishizaka K et al : Preservation of ejaculatory function by reconstruction of the canine hypogastric nerve. *J Neurosurg* **88** : 726–733, 1998.
- 19) 木原和徳, 影山幸雄, 寿美周平ほか：ヒト膀胱腫瘍継代培養細胞における細胞間コミュニケーションの検討. *日泌会誌* **80** : 988–994, 1989.
- 20) Kihara K, Fukui I, Higashi Y et al : Inhibitory effect of testosterone on gap junctional intercellular communication of human transitional cell carcinoma cell lines. *Cancer Res* **50** : 2848–2852, 1990.

Innovating the management of urologic cancers ; the development of new minimally invasive surgery suitable for super-aged society and novel organ and/or organ-function sparing treatment

Kazunori Kihara, M.D., Ph.D.

Professor Emeritus, Specially Appointed Professor,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Research performed at Tokyo Medical and Dental University during my 30+ year academic tenure is described in brief. My goal was to develop useful and cost-effective novel medical procedures in the urological field. The major themes (in chronological order from start date) were as follows : production of monoclonal antibodies against bladder cancer, identification of bladder cancer promoters using intercellular communication as an index marker, identification and reconstruction of the sympathetic nerve pathway controlling ejaculation to preserve post-operative ejaculatory function, development of a new minimally invasive surgery (minimum incision endoscopic surgery) and its promotion to gasless single-port RoboSurgeon surgery, development of optimal prostate biopsy, development of a bladder preservation method against invasive bladder cancer, development of optimal minimally invasive partial nephrectomy for renal cancer, development of focal therapy for prostate cancer.

The following research has made significant clinical contributions. The newly developed minimally invasive surgery performed through a single port without gas insufflation, without injury to the peritoneum and with robotization of the surgeon for all urological organs (gasless single-port Robo-Surgeon surgery) has been well received and has a long wait list in our hospital. The surgery is covered by the universal insurance system. The novel bladder preservation method that consists of low-dose chemoradiotherapy + RoboSurgeon partial cystectomy + pelvic lymph node dissection, gasless single-port RoboSurgeon clampless sutureless partial nephrectomy, nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer, and focal therapy for prostate cancer using brachytherapy have also been successfully performed on many patients.

Key words : minimum incision endoscopic surgery, gasless single-port RoboSurgeon surgery, bladder preservation against invasive bladder cancer, hybrid partial cystectomy, clampless/sutureless partial nephrectomy, three-dimensional multiple prostate biopsy, focal therapy for prostate cancer, nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection, intercellular communication, monoclonal antibody

生殖内分泌・女性医学領域における研究の成果

久保田 俊郎 東京共済病院院長、東京医科歯科大学名誉教授

要旨：東京医科歯科大学産科婦人科学教室において、これまで41年間にわたり研究してきた代表的な三つの基礎および臨床研究について、その成果を報告する。第一の「ヒト子宮内膜機能に対する血管作動性物質の影響に関する研究」では、ヒト子宮内膜では血管作動性生理活性物質である、エンドセリン、一酸化窒素、一酸化炭素、アルギナーゼなどが産生され、これらの物質が月経周期に応じて局所的に子宮内膜機能を調節していることを証明した。第二の「骨代謝に関する基礎研究」では、Wnt/β-カテニンシグナルの細胞外因子の一つであるDickkopf (Dkk) 4は、Wnt/β-カテニン経路の阻害因子として骨芽細胞の分化・増殖を制御し、骨形成を抑制することを明らかにした。第三の「当科更年期外来での臨床研究」では、「系統的健康栄養教育プログラム」により得られた臨床データから、婦人科領域での三大漢方といわれる当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸が、いずれも中高年女性の更年期症状の緩和や血圧の低下に対して統計学的に有意に有効であることを証明した。

Key words : 生殖内分泌、ヒト子宮内膜、血管作動性物質、女性医学、骨代謝、更年期障害、漢方薬、不眠

I. はじめに

筆者は卒後41年間を産婦人科医師として務め、その間東京医科歯科大学大学院 生殖機能協関学分野の教授職を9年4カ月間全うし、2016（平成28年）3月に定年・退任した。この間、臨床活動と並行して、生殖内分泌と中高年女性医学を専門分野として独自の研究活動をすすめてきたが、お茶の水医学会雑誌編集部の依頼により、これまで積み上げてきた研究成果の一端を報告する。

II. 生殖内分泌領域での研究成果

1. ヒト子宮内膜における血管作動性生理活性物質の影響に関する研究

ヒト子宮内膜は、エストロゲン (E_2) とプロゲステロン (P) の制御下で、月経周期ごとに増殖・分化・脱落という形態的・機能的变化を繰り返している。一方、子宮内膜は受精卵の着床や妊娠継続に重要な役割を担っており、この組織内の多数の生理活性物質の関与や、胚との間の相互作用が知られている。本研究

連絡先：久保田俊郎 toshi.kbt@tkh.meguro.tokyo.jp

では、胚の着床メカニズムを考えるうえで、周期的に変化する子宮内膜の機能発現における血管作動性生理活性物質の役割について探求した。

1. ヒト子宮内膜におけるエンドセリン (ET) と一酸化窒素 (NO) の役割

ヒト子宮内膜には、複雑な脈管構造と動静脈血管網が発達していることが知られている。そこで、強力な血管収縮作用を有するエンドセリン (ET)¹⁾ や、ガス状で血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO)²⁾ とその合成酵素系 (NOS)^{3,4)} を取り上げ、ヒト子宮内膜の増殖、分化・成熟と、それらをもたらす血流の増加、さらに月経期の内膜保護などへの影響について検討した。

ETは血管内皮より単離された血管収縮性ペプチドで、ET-1, ET-2, ET-3の3種類のイソペプチドが知られている⁵⁾。ヒト子宮内膜におけるETの存在については、ETのイソペプチドET-1の前駆体であるプレプロET-1 mRNAの発現がノーザンプロット解析により確認され^{6~8)}、その発現量は月経期と増殖期に強く、分泌期では減弱した⁶⁾。ET受容体の発現⁹⁾は、ETA mRNAは増殖期や排卵期にその発現が強く、ETB mRNAは月経期に強く発現したが、分泌期にはともに減弱した。さらに、ヒト子宮内膜間質細胞培養

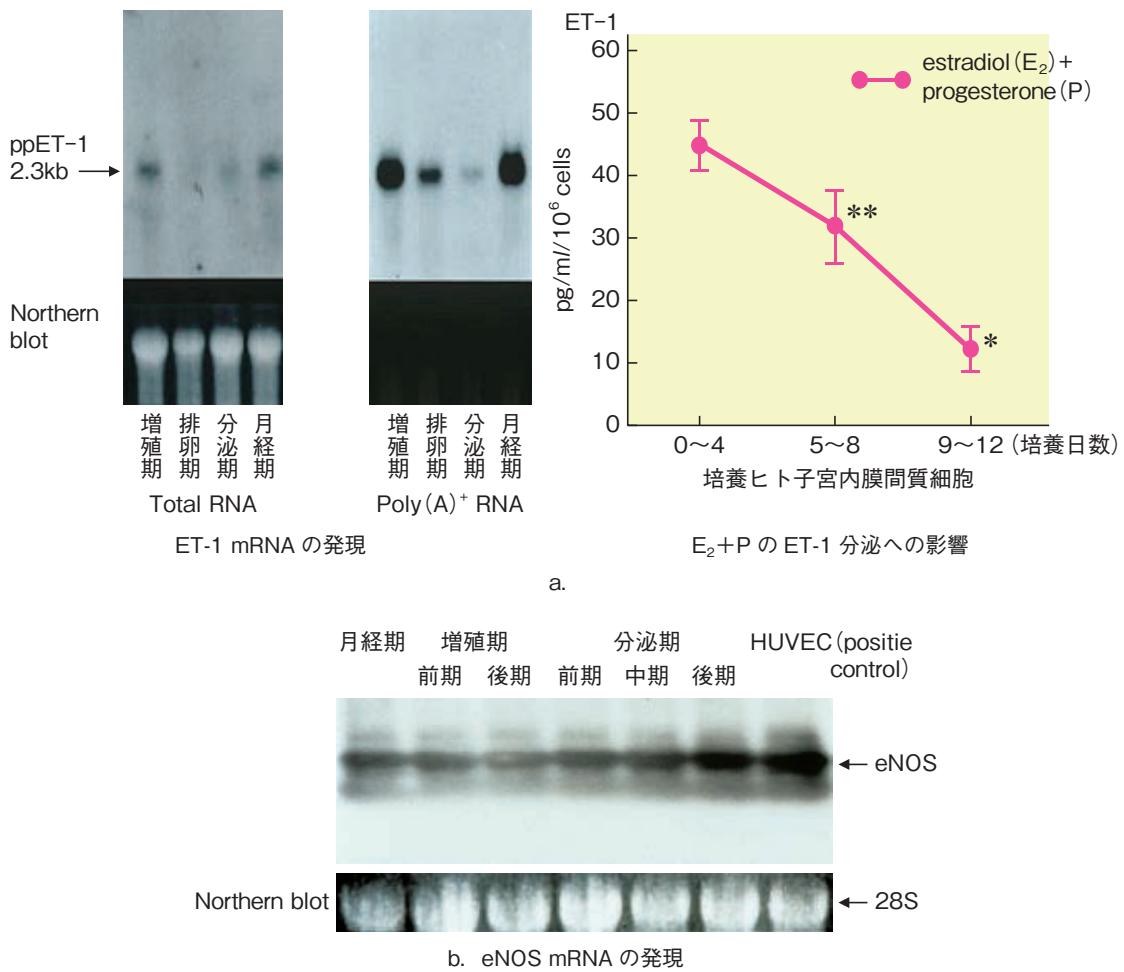


図 1. ヒト子宮内膜における ET および NOS の発現（文献 6, 11 より引用）

a : ET の発現は分泌期に減弱し, ET-1 分泌量は E₂+P 添加により有意に抑制される.

b : eNOS の発現は、分泌期に上昇傾向を示す.

系で、性ステロイドホルモンの添加により脱落膜化すると、ET-1 分泌量は有意に抑制された⁶⁾（図 1a）。したがって、増殖期には ET 産生と ET 受容体が増加し、ET は子宮内膜細胞の増殖に働くが、分泌期になり P 分泌が亢進すると、ET 産生が抑制され、また ET 受容体も減少し、この ET の低下は子宮内膜において血管弛緩と血流増加を促進して、子宮内膜細胞の分化を促すと考えられる¹⁰⁾。

一方、ヒト子宮内膜における NOS の発現は、endothelial NOS (eNOS) は主に腺上皮細胞に局在し、eNOS の蛋白や mRNA はすべての時期にみられるものの、その発現は増殖期前期でもっとも低く、その後次第に増加して分泌中期にもっとも強い発現を示した（図 1b）¹¹⁾。この組織における誘導型(i)NOS の発現は月経周期各期で確認され、妊娠初期脱落膜においてその発現が上昇した。分泌期ヒト子宮内膜では、iNOS 蛋白は上皮に局在し間質には発現していないかった。さらにヒト子宮内膜間質細胞の培養系において、IL-1 β と INF- γ の混合刺激により iNOS 産生が誘導された¹²⁾。以上により、灌流血液量が増加する分泌期で

は、ET 発現は減弱し eNOS 発現は上昇傾向を示し、血管拡張作用が有意になることが示唆された^{6, 11)}。また着床期ヒト子宮内膜における iNOS の誘導は、子宮内膜に浸潤している免疫担当細胞により局所のサイトカイン濃度が高くなつてもたらされると考えられた。

2. ヒト子宮内膜における一酸化炭素 (CO) とヘムオキシゲナーゼ (HO) の役割

NO と同様に血管拡張作用を有する、一酸化炭素 (CO)/ヘムオキシゲナーゼ (HO) 系の子宮内膜での働きについて検討した。HO は、ヘムをビリベルジンと CO と遊離鉄に分解する酵素で抗酸化作用を有し¹³⁾、炎症、酸化ストレス、アポトーシスとの関連が報告されている^{13, 14)}。HO は、誘導型の HO-1 と構成型の HO-2 の二つのアイソフォームが知られている¹⁵⁾。ヒト子宮内膜では、HO-1 蛋白の発現は月経周期で同様にみられ、月経期にやや亢進することをウエスタンブロット法にて確認した（図 2a）¹⁶⁾。その局在としては、HO-1 蛋白は子宮内膜上皮細胞に発現し、さらに抗 CD68 抗体と抗 HO-1 抗体で同様に染色され

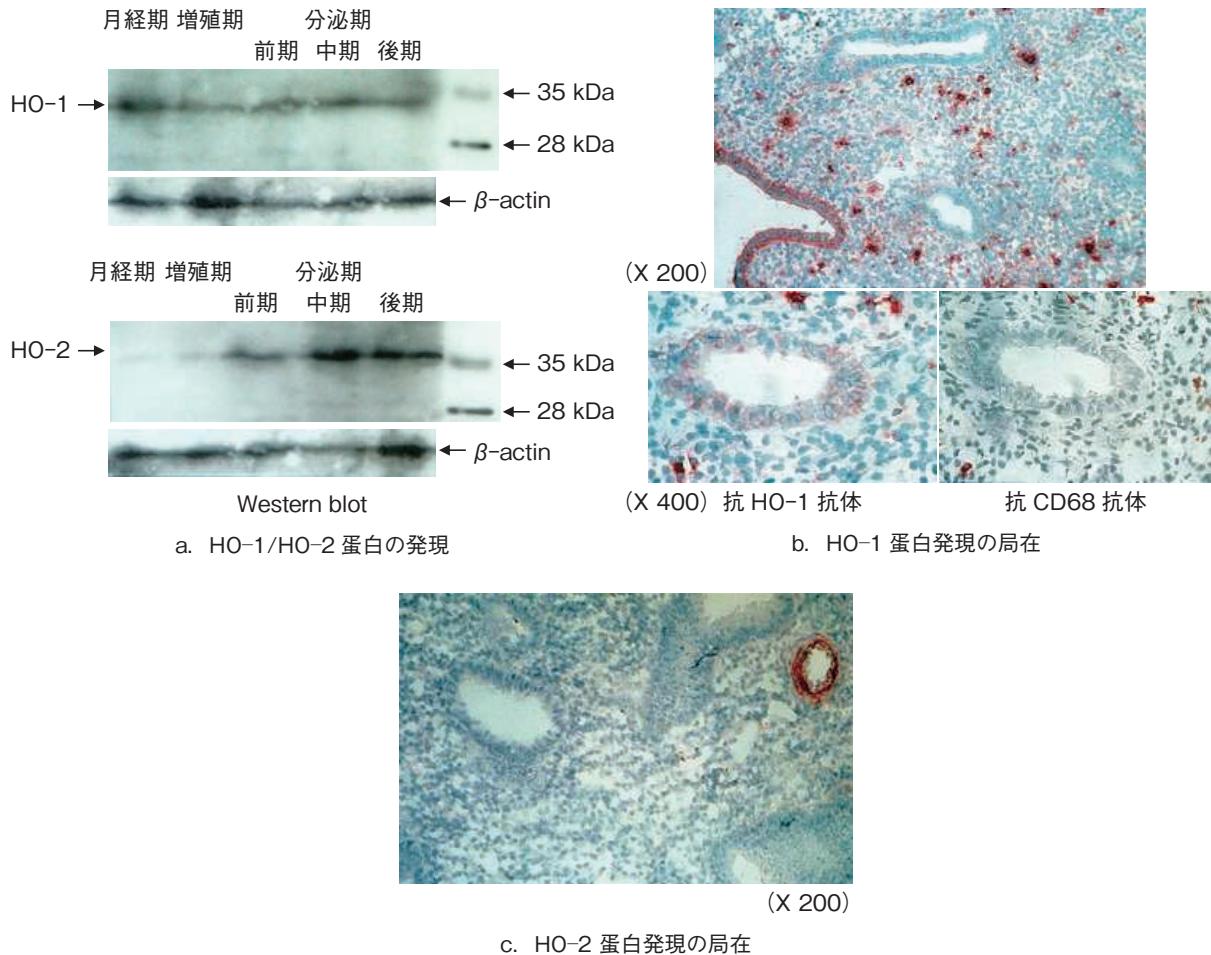


図2. ヒト子宮内膜におけるHOアイソフォームの発現（文献16より引用）

a: HO-1の発現は月経周期により差はなく、一方、HO-2の発現は、増殖期よりも分泌期に上昇する。

b: HO-1蛋白は、子宮内膜上皮とマクロファージに発現する。

c: HO-2蛋白は、血管内皮と血管平滑筋に発現する。

ることより、マクロファージにおけるHO-1の発現が強く示唆された（図2b）。一方HO-2蛋白は、増殖期よりも分泌期に発現が上昇し（図2a）、子宮内膜組織内の血管内皮と血管平滑筋に発現していることが示された（図2c）¹⁶⁾。以上により、子宮内膜にて生成・分泌されるHOは、分泌期の子宮内膜では、E₂、Pの上昇に伴うHO-2産生の亢進により血管が拡張して灌流血液量が増加し、子宮内膜の分化・成熟が促進される。月経期になると、マクロファージの増加によりHO-1の発現が亢進し、その抗酸化作用により、この時期の子宮内膜が保護されると考えられた¹⁶⁾。

3. ヒト子宮内膜におけるアルギナーゼの役割

NOSの基質L-アルギニンの代謝系であるアルギナーゼは、不妊症女性の子宮内膜での血流量を改善し、子宮内膜の肥厚を促すことが最近報告されている^{17,18)}ことより、アルギナーゼの子宮内膜への効果について検討した。Lアルギニン-オルニシン経路の中でアルギナーゼは、L-アルギニンを基質としてL-

オルニシンを合成する。L-アルギニンは準必須アミノ酸で、NOSとアルギナーゼの二つの酵素に共通の基質であり、NOSはL-アルギニンをNOとシトルリンに変換する¹⁹⁾。アルギナーゼには、アルギナーゼ-I（A-I）とアルギナーゼ-II（A-II）の二つのアイソフォームが知られており^{20,21)}、その発現組織や臓器・細胞内の局在がそれぞれ異なり、A-Iは細胞質基質に存在し、肝臓で尿素回路の最終段階を触媒している。A-IIはミトコンドリアにあり、主として肝外の組織、腎臓、脳、小腸、乳腺などで発現を認める。また、アルギナーゼはNOSと基質を共有していることから、NO合成の制御に関与している可能性が考えられている²²⁾。

免疫組織染色では、A-Iは増殖期でも分泌期においても子宮内膜上皮細胞に発現がみられたが、月経周期による明らかな変化は認めなかった。A-IIもA-Iと同様に、増殖期・分泌期とともに子宮内膜上皮細胞に強い発現を認め、分泌期で明らかにより強い発現を認めた（図3a）。ウエスタンプロット法によるA蛋白

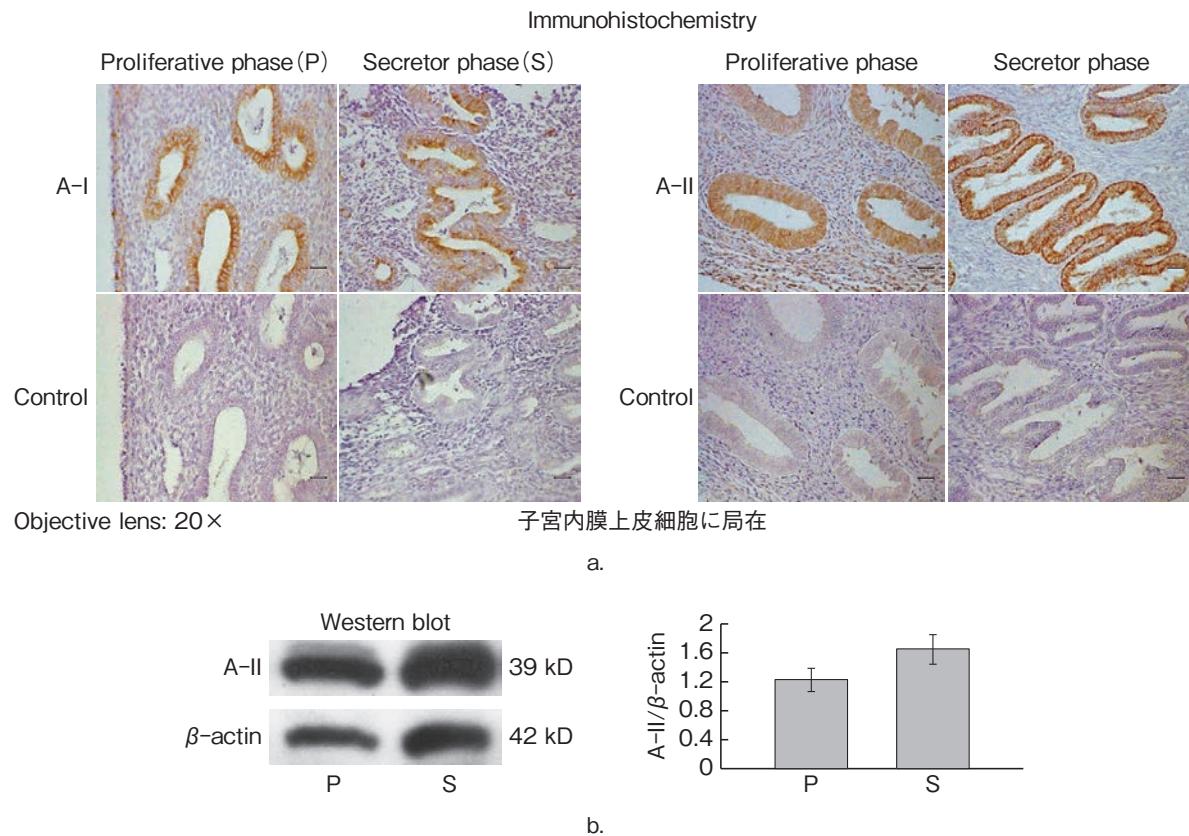


図3. ヒト子宮内膜におけるアルギナーゼの発現（文献23より引用）

a: A-Iは子宮内膜上皮細胞に発現し、月経周期による差はない。A-IIは同上皮細胞に発現する。

b: A-II発現量は分泌期で有意に増加する。

濃度の分析でも、子宮内膜上皮細胞の分泌期におけるA-II発現量は、増殖期に比べ有意に高かった（図3b）²³⁾。アルギナーゼの増加は、L-アルギニン-オルニシン経路の下流に位置するプロアミンやL-プロリノの産生を増加させ、細胞増殖やコラーゲン産生を介して、分泌期子宮内膜の厚さを増加させる要因となる¹⁷⁾ことより、アルギナーゼが分泌期子宮内膜の増殖作用を有することが強く示唆された²³⁾。

4. ヒト子宮腺筋症におけるヘムオキシダーゼの発現

子宮腺筋症には正所性子宮内膜と異所性子宮内膜が存在するが、これらのHOの発現について検討し、正常子宮の正所性子宮内膜と比較した。

HO-1については、子宮腺筋症での正所性子宮内膜と異所性子宮内膜とともに、その上皮とマクロファージにHO-1の発現がみられ、その発現レベルは異所性子宮内膜のほうが、正所性子宮内膜よりも減弱していた。HO-1のmRNAと蛋白の発現については、腺筋症での正所性子宮内膜の発現は異所性子宮内膜に比し有意に高く、また正所性子宮内膜では分泌期後期から月経期にその発現が亢進していた。一方、異所性子宮内膜での発現は低く、周期的変化はみられなかった

（図4a）²⁴⁾。HO-2も、子宮腺筋症での正所性および異所性の子宮内膜ともに発現がみられ、それは血管上皮と血管平滑筋に局在していた。さらに、腺筋症での正所性子宮内膜の発現は異所性子宮内膜に比しその発現は有意に高く、その発現量は分泌期中期にもっとも高かった。これは、分泌期中期での子宮内膜間質内の血管の発達によるためと考えられる。一方、異所性子宮内膜では、HO-2の発現には周期的变化はみられなかった（図4b）²⁴⁾。

以上により、子宮腺筋症の異所性子宮内膜では、月経周期とは無関係にその子宮内膜にCO/HO系が作動しているが、HOが関与している可能性は低いと考えられる。この結果から類推すると、正所性子宮内膜では、HOはCOとビリベルジン/ビリルビンの産生を介して¹³⁾、子宮内膜における血流維持と機能調節を行い、酸化ストレスなどのさまざまなストレスによる細胞傷害を抑制していると考えられる²⁴⁾。

III. 女性医学領域での研究成果

1. 骨代謝に関する基礎研究

Wntシグナルは、骨を含む全身臓器で細胞の成

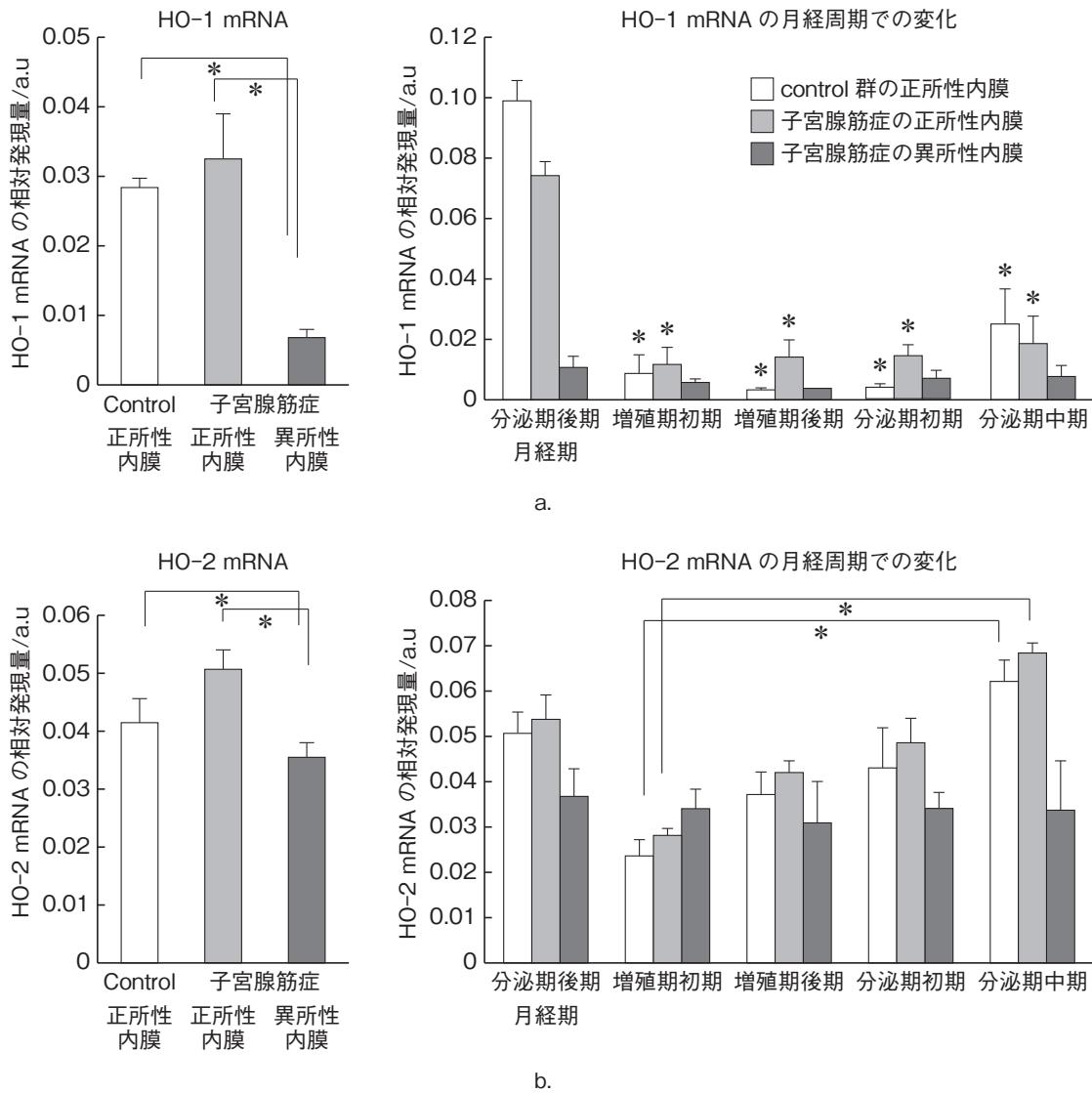


図4. HO-1 mRNA および HO-2 mRNA の発現 (文献24より引用)

a : HO-1 mRNA は、正所性内膜では分泌期後期～月経期の発現が高い。異所性内膜ではその発現は低下し、周期性変化はない。

b : HO-2 mRNA は、正所性内膜では分泌期中期の発現が高い。異所性内膜ではその発現は低下し、周期性変化はない。

* $p < 0.05$ vs 分泌期後期/月経期

長・分化に関与しており²⁵⁾、とくに Wnt/ β -カテニン経路は骨芽細胞の分化を制御しているが^{26,27)}、その阻害因子として Dickkopf (Dkk) family 1～4 が知られている^{28～30)}。Dkk family の作用機序として、Dkk1 は Wnt ligant の coreceptor に結合することにより、Wnt シグナルの作用を阻害すると報告されているが²⁸⁾、Dkk4 が Dkk1 同様に、この阻害作用を有するか否かはまだ解明されていない。そこで筆者らは、Dkk4 がマウス骨芽細胞に及ぼす作用について検討した。

研究材料としてマウス骨芽細胞様株 MC3T3-E1 細胞を用い、siRNA を導入して Dkk をノックダウンすると、Dkk1 と Dkk4 のノックダウン細胞で有意に増殖作用を示した。また、アルカリホスファターゼ

(ALP) 活性も siDkk1 と siDkk4 細胞で有意に高く、siDkk4 細胞では siDkk1 細胞のものよりも著明に亢進した (図5)³¹⁾。次に、骨芽細胞分化マーカー (OC, OPN, COL1A1) と、転写因子 (Runx2, OSX, TWIST1, Dlx5) の発現を定量的 RT-PCR にて検討すると、siDkk4 群ではいずれも有意な亢進を認めた (図6)。また、マウス骨芽細胞のアポトーシス作用を検討すると、siDkk4 群では骨芽細胞のアポトーシス誘導を有意に抑制し、この作用は siDkk1 群よりも強いことが明らかとなった。さらに、Wnt target genes の発現を real time PCR で測定すると、siDkk4 群では Wnt target genes の Axin2, Nlk, Nkd の発現の亢進を認めた。また、siDkk4 群では β -カテニンの発現の亢進が誘導され、Wnt/ β -カテニン経路の target である

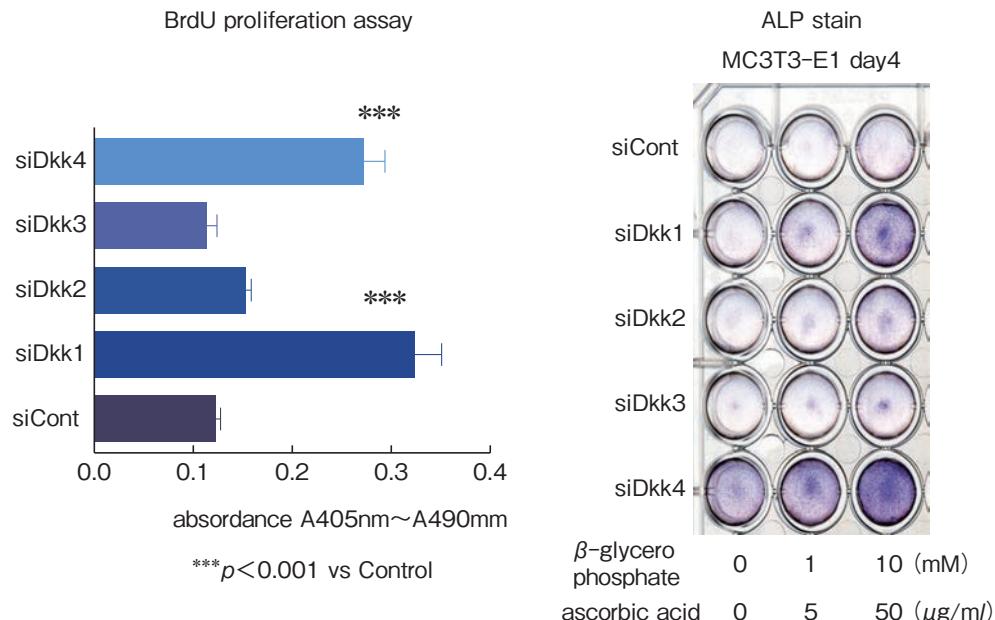


図 5. Dkk family が MC3T3-E1 細胞の増殖や ALP 活性に及ぼす効果
siDkk1 と siDkk4 の細胞で有意な増殖作用を示す。また、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性も siDkk1 と siDkk4 細胞で有意に高い。

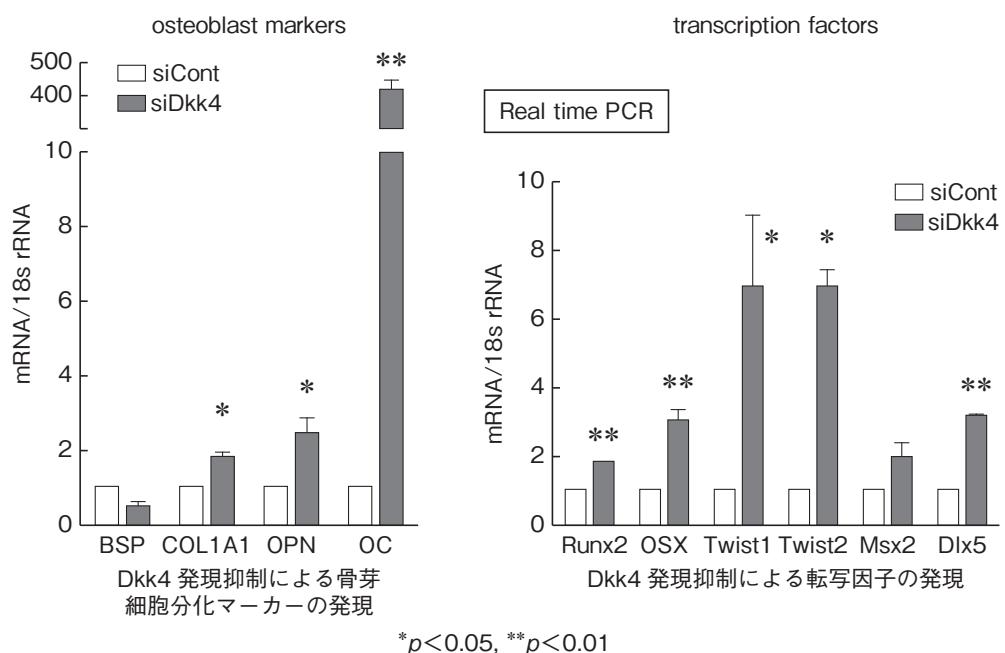


図 6. Dkk4 が骨芽細胞の分化や転写に及ぼす効果 (文献 31 より引用)
siDkk4 群では、骨芽細胞分化マーカー (OC, OPN, COL1A1), 骨芽細胞特異的転写因子 (Runx2, OSX, TWIST1, DLX5) の発現が有意に亢進する。

転写因子 TCF の活性も、siDkk4 群では亢進していた (図 7)³¹⁾。さらに、骨芽細胞 MC3T3-E1 で Dkk4 の発現を RT-PCR にて検討すると、Dkk4 の発現は骨芽細胞の分化とともに亢進し、ウエスタンプロット法でもその蛋白の発現が認められた。一方、Dkk4 過剰発現プラスミドを用いて Dkk4 を過剰発現した MC3T3-E1 細胞においては、pCMV-6 Dkk4, ALP 活性、骨芽細胞分化マーカー、骨芽細胞特異的転写因

子の発現はすべて抑制されたことより、Dkk4 が骨芽細胞の分化を抑制することが確認された (図 8)³¹⁾。

Dkk4 は Wnt/β-カテニンシグナルの標的遺伝子であることが知られていることから³²⁾、Dkk4 が β-カテニンの発現、TCF 依存性の転写活性の亢進、Wnt 標的遺伝子発現の亢進を介し、Wnt/β-カテニン経路の阻害因子として骨芽細胞の分化・増殖を制御することにより、骨形成を抑制することが明らかとなった。

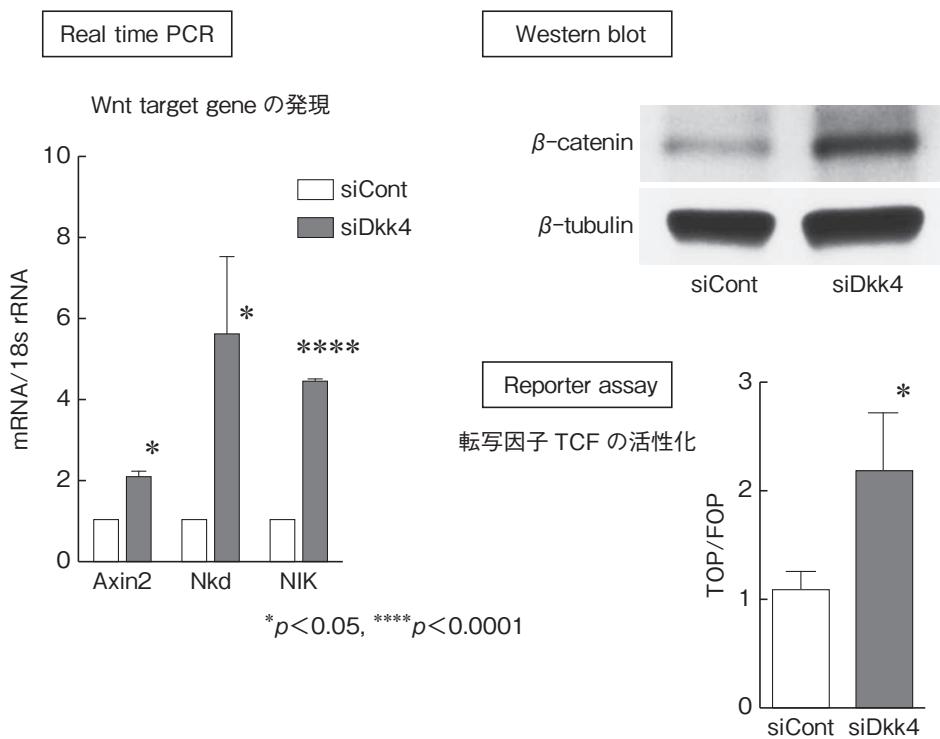


図 7. Dkk4 発現抑制が Wnt / β -カテニン signaling に及ぼす効果（文献 31 より引用）
siDkk4 群では、 β -カテニン mRNA や蛋白の発現が亢進、転写因子 TCF の活性化も亢進する。したがって Dkk4 は Wnt target gene の発現を抑制する。

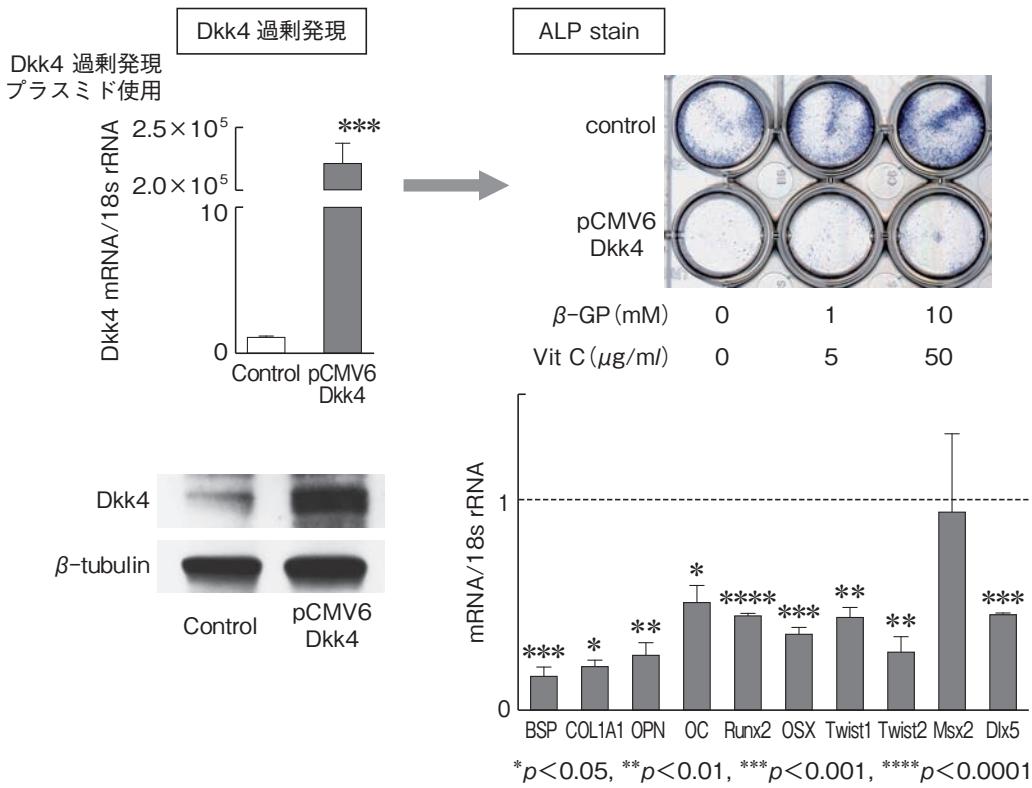


図 8. Dkk4 過剰発現と骨芽細胞の分化への影響（文献 31 より引用）
過剰発現した Dkk4 は、発現骨芽細胞分化マーカーと骨芽細胞特異的転写因子の発現を抑制する。したがって、Dkk4 は骨芽細胞の分化を抑制する。

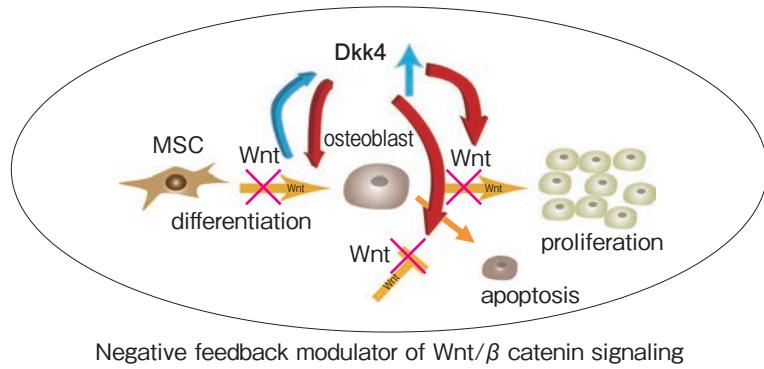
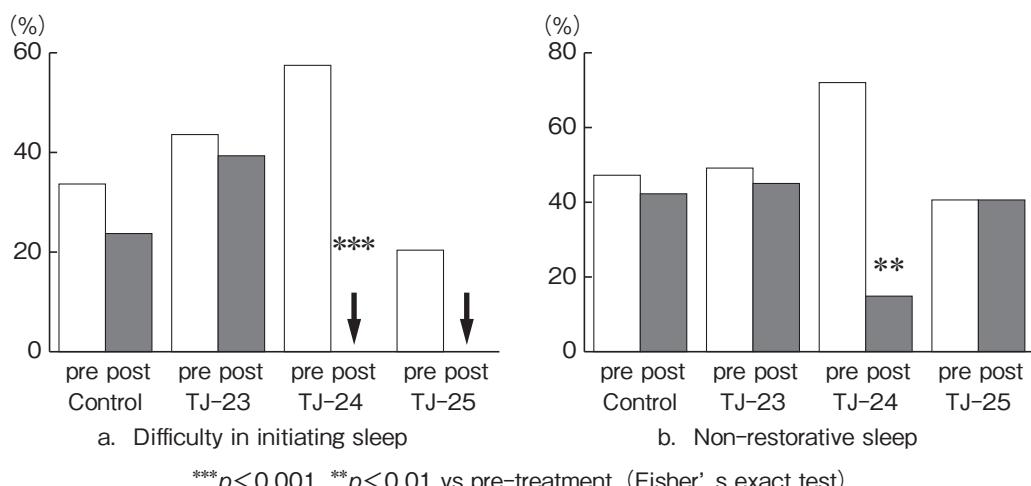


図9. Dkk4 と骨芽細胞形成（文献 31 より引用）
Dkk4 は Wnt/β-カテニンを介し、骨芽細胞の分化、増殖、アポトーシスを調整している。MSC : mesenchymal stem cell



*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ vs pre-treatment (Fisher's exact test)

図10. 三大漢方薬の不眠に対する治療効果（文献 34 より引用）

Dkk4 は、Wnt/β-カテニンシグナルの negative feedback modulator として、骨吸収と骨形成の uncoupling に関与していると考えられる³¹⁾（図9）。

2. 中高年女性の諸症状に対する三大漢方薬の効果

東京医科歯科大学更年期外来では、中高年女性における更年期症状の軽減とともに、生活習慣病を予防し健康寿命の延長を図ることを目的に、1995年より「系統的健康栄養教育プログラム」を開設した。このプログラムでは、産婦人科学だけでなくコメディカルや他領域の専門家の協力と連携により実施され、この参加者に関する情報や臨床データはすべてデータ化され、解析されている³³⁾。この項では、このシステムから得られた種々の漢方療法のエビデンスについて報告する。

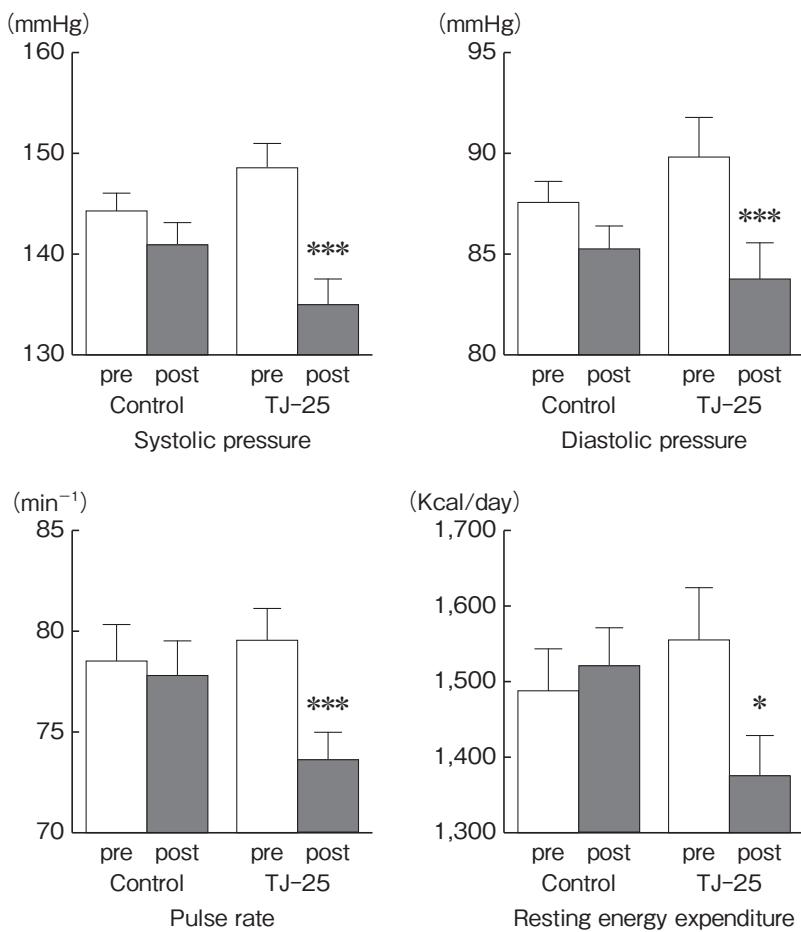
a. 中高年女性の不眠に及ぼす三大漢方薬の効果

婦人科領域での三大漢方といわれる当帰芍藥散（とうきしおくやくさん）(TJ-23)、加味逍遙散（かみしょうようさん）(TJ-24)、桂枝茯苓丸（けいしぶりょうがん）(TJ-25) の不眠に対する効果について、当教室で集積した臨床データをもとに検討した。1995～2009 年での当

科更年期外来の初診時に不眠症状を示した 747 例を対象とし、その内で当帰芍藥散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸のいずれか 1 種のみによる治療を受けた 74 例と、一切の薬物治療を受けなかった 77 例について、系統的健康栄養教育プログラムに基づき検討を行った。その結果、①当帰芍藥散服用により中途覚醒は改善し、除脂肪体重は増加し、拡張期血圧は有意に低下した。②加味逍遙散服用により、全般的な不眠症状、入眠障害、中途覚醒、熟睡障害は有意に改善し、頭痛・めまいも緩和した。③桂枝茯苓丸服用により、全般的な不眠症状は改善し、発汗は緩和され、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍は有意に低下した（図10）。以上の結果より、上述した 3 方剤がいずれも不眠症状に対して有効であり、同時にほかの更年期症状の緩和や血圧の低下などの効果をもたらすことが明らかとなった³⁴⁾。

b. 高血圧に及ぼす桂枝茯苓丸の効果

1995～2009 年にこのプログラムに参加し、初診時に、高血圧もしくは正常高値血圧を示した 634 例のうち、健康栄養教育のみで薬物治療を受けなかった 47 例（対照群）と、これらに加え桂枝茯苓丸（TJ-25）



*** $p<0.001$, * $p<0.05$ vs pre-treatment (paired t -test)

図 11. 桂枝茯苓丸 (TJ-25) の血圧、脈拍、基礎代謝に対する治療効果 (文献 35 より引用)

[7.5 g/日] のみ服用した 30 例 (TJ-25 群) について、平均 182 日間の治療期間前後の漢方薬の種々の効果について後方視的に検討した。その結果、TJ-25 の服用により、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、安静時エネルギー消費は有意に低下し、発汗、頭痛・めまい、不眠が有意に軽減した (図 11)。さらに、身体的な健康と生活への満足度の増進がみられた。以上の結果より、桂枝茯苓丸は血圧を有意に低下させ、更年期障害にも効果があることが明らかとなった³⁵⁾。

c. 頭痛に対する当帰芍藥散の効果

2006~2010 年までの間に、系統的健康栄養教育プログラムに参加した中高年女性 391 例 (52.2 ± 5.6 歳) で、週に 1 回以上頭痛を自覚する女性が 203 例 (52%) 存在した。その中から、健康栄養教育のほかにホルモン補充療法を行った 22 例 (HT 群) と、健康栄養教育に加えて当帰芍藥散 (7.5 g/日) のみ服用した 20 名 (TJ-23 群) とを抽出して、平均 182 日間の治療期間前後の漢方薬の種々の効果について後方視的に検討した。その結果、頭痛が改善した女性の割合は HT 群の 29% に対し、TJ-23 群では 65% と有意

($p<0.05$) に高率であった。また TJ-23 群においては、頭痛スコア以外に抑うつ症状にも有意な改善が認められた (図 12)。以上により、更年期女性の頭痛に対して当帰芍薬散は有効であり、抑うつ症状にも効果があることが明らかとなった³⁶⁾。

IV. おわりに

筆者がこれまでの 41 年間の研究生活を振り返り、代表的な三つの研究成果を紹介した。最初に、生殖領域での基礎研究において、ヒト子宮内膜では種々の血管作動性生理活性物質が作用し、月経周期に応じて局所的に子宮内膜機能を調節していることを証明した。次に、女性医学領域の基礎研究として、Wnt/ β -カテニンシグナルの細胞外因子の一つである Dkk4 は、Wnt/ β -カテニン経路の阻害因子として骨芽細胞の分化・増殖を制御し、骨形成を抑制することを明らかにした。最後に、女性医学領域での臨床研究として、婦人科領域での三大漢方といわれる当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸が、いずれも中高年女性の更年期症

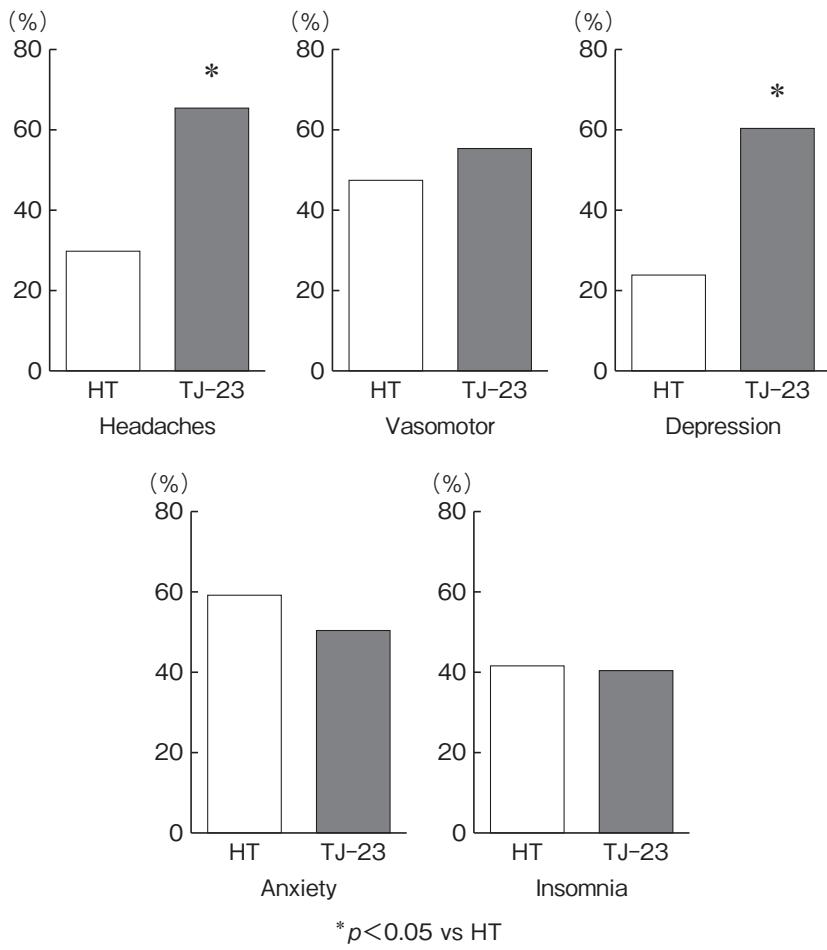


図 12. 当帰芍薬散 (TJ-23) の頭痛や更年期障害に対する治療効果 (文献 36)

より引用)

HT : ホルモン補充療法群.

状の緩和や血圧の低下に対して有効であることを示した。

これまで取り組んできた研究成果が、産婦人科医療の実地臨床にフィードバックされ、今後の女性のさまざまなライフステージにおける健康維持や管理そして治療に寄与できれば幸いである。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kuniyoshi H, Kimura S et al : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* **332** : 411-415, 1988.
- 2) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327** : 524-526, 1987.
- 3) Telfer JF, Lyall F, Norman JE et al : Identification of the nitric oxide synthase in human uterus. *Hum Reprod* **10** : 19-23, 1995.
- 4) Tseng L, Zhang J, Peresleni TY et al : Cyclic expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in the epithelial gland of human endome-
- triun. *J Soc Gynecol Invest* **3** : 33-38, 1996.
- 5) Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S et al : The human endothelin family ; three structurally and pharmacologically distinct isopeptides by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* **86** : 2863-2867, 1989.
- 6) Kubota T, Taguchi M, Kamada S et al : Endothelin synthesis and receptors in human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *Hum Reprod* **10** : 2204-2208, 1995.
- 7) Economos K, MacDonald PC, Casey ML : Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium ; potential modulator of endometrial blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* **74** : 14-19, 1992.
- 8) Kubota T, Kamada S, Hirata Y et al : Synthesis and release of endothelin-1 by human decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* **75** : 1230-1234, 1992.
- 9) Arai H, Hori S, Aramori I et al : Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* **348** : 730-732, 1990.
- 10) Kubota T : Role of vasoactive substances on endometrial and ovarian function. *Reprod Med Biol*

- 6 : 157–164, 2007.
- 11) Yoshiki N, Kubota T, Aso T : Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in human non-pregnant and early pregnant endometrium. *Mol Hum Reprod* **6** : 283–287, 2000.
 - 12) Yoshiki N, Kubota T, Matsumoto Y et al : Expression of inducible nitric oxide synthase in human cultured endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod* **5** : 353–357, 1999.
 - 13) Maines MD : Heme oxygenase ; function, multiplicity, regulatory mechanism, and clinical applications. *FASEB J* **2** : 2557–2568, 1988.
 - 14) Kim CK, River CL : Nitric oxide and carbon monoxide have a stimulatory role in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to physio-emotional stressors in rats. *Endocrinology* **141** : 2244–2253, 2000.
 - 15) Murphy BJ, Laderoute KR, Short SM et al : The identification of heme oxygenase as a major hypoxic stress protein in Chinese hamster ovary cells. *Br J Cancer* **64** : 69–73, 1991.
 - 16) Yoshiki N, Kubota T, Aso T et al : Identification of heme oxygenase in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 5033–5038, 2001.
 - 17) Battaglia C, Salvatori M, Maxia N et al : Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod* **14** : 1690–1697, 1999.
 - 18) Takasaki A, Tamura H, Miwa I et al : Endometrial growth and uterine blood flow ; a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* **2010 American Society for Reproductive Medicine**, Elsevier, Amsterdam, p1851–1858, 2010.
 - 19) Wu G, Morris SM : Arginine metabolism ; nitric oxide and beyond. *Biochem J* **336** : 1–17, 1998.
 - 20) Sparkes RS, Dizikes GJ, Lisa I et al : The gene for human liver arginase (ARG1) is assigned to chromosome band 6p23. *Am J Hum Genet* **39** : 186–193, 1986.
 - 21) Goth T, Araki M, Mori M : Chromosomal localization of the human arginase II gene and tissue distribution of its mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* **233** : 487–491, 1997.
 - 22) Boucher JL, Moali C, Tenu JP : Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cell Mol Life Sci* **55** : 1015–1028, 1999.
 - 23) Tajima M, Harada T, Ishikawa T et al : Augmentation of arginase II expression in the human endometrial epithelium in the secretory phase. *J Med Dent Sci* **59** : 75–82, 2012.
 - 24) Iwahara Y, Nagai A, Yoshiki N et al : Expression of heme oxygenase in the eutopic and ectopic endometrium in patients with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* **28** : 892–896, 2012.
 - 25) Cadigan KM, Nusse R : Wnt signaling ; a common theme in animal development. *Gene Dev* **11** : 3286–3305, 1997.
 - 26) Day TF, Guo X, Garrett-Beal L et al : Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell* **8** : 739–750, 2005.
 - 27) Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA : Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* **116** : 1202–1209, 2006.
 - 28) Bafico A, Liu G, Yaniv A et al : Novel mechanism of wnt signaling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/arrow. *Nat Cell Biol* **3** : 683–686, 2001.
 - 29) Semenov MV, Tamai K, Brott BK et al : Head inducer Dickkopf-1 is a ligand for Wnt coreceptor LRP6. *Curr Biol* **11** : 951–961, 2001.
 - 30) Mao B, Wu W, Davisdon G et al : Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signaling. *Nature* **417** : 664–667, 2002.
 - 31) Hiramitsu S, Terauchi M, Kubota T : The effects of dickkopf-4 on the proliferation, differentiation, and apoptosis of osteoblasts. *Endocrinology* **154** : 4618–4626, 2013.
 - 32) Pendas-Franco N, Garcia JM, Pena C et al : DICKKOPF-4 is induced by TCF/beta-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumor cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Oncogene* **27** : 4467–4477, 2008.
 - 33) Akiyoshi M, Kato K, Owa Y et al : Relationship between estrogen, vasomotor symptoms, and heart rate variability in climacteric women. *J Med Dent Sci* **588** : 49–59, 2011.
 - 34) Terauchi M, Hiramitsu S, Obayashi S et al : Effects of three Kampo formulae-Tokishakuyakusan (TJ-23), Kamishoyosan (TJ-24), and Keishibukuryogan (TJ-25) : on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbances. *Arch Gynecol Obstet* **284** : 913–921, 2011.
 - 35) Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y et al : Effects of the Kampo medication keishibukuryogan on blood pressure in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* **114** : 149–152, 2011.
 - 36) Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M et al : Effects of the Kampo formula Tokishakuyakusan on headaches and concomitant depression in middle-aged women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID593560, 2014.

Our studies on reproduction and women's health care

Toshiro Kubota, MD, PhD

Director of Tokyo Kyosai Hospital,
Professor Emeritus of Tokyo Medical and Dental University

Summary

In this paper, I'll introduce the 3 main studies I've taken part in over my 40-year OB-GYN career. The first study found that vasoactive agents, including endothelin (ET), nitric oxide (NO) / NO synthase (NOS), carbon monoxide (CO) / heme oxygenase (HO) and arginase, may act directly on human endometrial functions in the normal menstrual cycle. These vasoactive substances are likely important autocrine/paracrine factors that regulate a variety of physiological and pathological processes. The main actions of vasoactive agents are the differentiation and implantation in the tight connection between endometrial function and ovarian hormone. The second study found that the dickkopf (Dkk) family of proteins (Dkk1, Dkk2, Dkk3, Dkk4) modulate Wnt/ β -catenin signaling, which is activated during bone formation. The results showed that Dkk4 functions as an inhibitor of osteoblastogenesis through Wnt/ β -catenin signaling, providing new insights into the relationship between Wnt/ β -catenin signaling and Dkk4 in bone formation. The third study found that three kampo formulas, tokishakuyakusann (TJ-23), kamishoyosann (TJ-24), and keishibukuryougann (TJ-25) significantly alleviated sleep disturbance, systolic/diastolic pressure, and climacteric disorders in Japanese peri-and post-menopausal women.

Key words : reproduction, human endometrium, vasoactive substance, women's health care, bone metabolism, climacteric disorder, Kampo formula, sleep disturbance

駒込病院の造血幹細胞移植の歴史

坂巻 壽 がん・感染症センター都立駒込病院 名誉院長

要旨：約 100 年間感染症の病院であった駒込病院は、1975 年にがんと感染症を中心とした新病院となり、1979 年には第 1 例目の骨髄移植を行った。1986 年からは、移植チームとして本格的な移植医療に取り組み、重大な医療事故を経験しながらも着実に実績を積み重ねた。2012 年には年間移植件数が 100 件を超えるようになり、2013 年には造血幹細胞移植推進拠点病院となった。30 年以上になる駒込病院の造血幹細胞移植の歩みを振り返りながら、造血幹細胞移植チームの業績を紹介する。

Key words : 造血幹細胞移植、造血幹細胞移植拠点病院

I. はじめに

わが国の中でも比較的早い時期から骨髄移植に取り組んできた駒込病院の造血幹細胞移植の歩みは、決して順風満帆ではなかった。大きな試練を乗り越えながらも、国内での有数の移植センターに成長した過程は、医療における組織のあり方に示唆を与えるものと考え、駒込病院の造血幹細胞移植の歴史を紹介する。

II. 駒込病院での移植の幕開け

造血幹細胞移植の歴史はさほど古いものではなく、シアトルで 1950 年代より Thomas がイスでの実験を繰り返し、1969 年よりヒトへの臨床応用が始まっていた。それからさほどタイムラグもなく、1975 年にはわが国でも名古屋大学と金沢大学で骨髄移植が行われていた。1879（明治 12）年に伝染病の避病院として設立された駒込病院は、その長い歴史の大半は感染症の専門病院であったが、1975 年にがんと感染症を中心とする新病院として生まれかわった。その際、2 床の無菌室を整備した（図 1a）。無菌室があることで駒込病院には骨髄移植を行う環境は整っていた。実際、1979 年に化学療法科が、1983 年には血液内科が骨髄移植を行っている。化学療法科の移植では、急性骨髓性白血病の 30 歳台の男性にシクロフォスファミドと

全身放射線照射（TBI）による前処置を用いた、ヒト白血球抗原（HLA）一致の妹から骨髄液を採取し移植したが、移植後 25 日目に敗血症で死亡した。一方、血液内科の症例は 30 歳台の男性で、再生不良性貧血に対して HLA 一致の妹から骨髄液と末梢血を輸注した。しかし、こちらのほうも生着が得られず、移植後 236 日で死亡している。このように駒込病院での骨髄移植の幕開けは厳しいものであった。移植後の同種免疫反応の知識と経験、優れた免疫抑制剤、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、十分な支持療法などが現在より乏しいまさにフロンティアの時代では、それはやむをえなかつたともいえる。その後、駒込病院では移植は行われずにいた。

1985 年夏、日本航空の旅客機が御巣鷹山に墜落して騒然としているときであった。駒込病院の血液内科を主宰していた小野澤康輔先生から筆者に駒込病院での勤務の話があった。当時、地方の私立大学で臨床と研究に従事していたが、造血幹細胞移植を行いたくともできないでいた筆者は、無菌室があり、すでに移植実績もある駒込病院で勤務することを決断するのに時間はかかるなかつた。

駒込病院で本格的にチームとして造血幹細胞移植が開始されるのは 1986 年のことである。1 月の筆者の赴任と、さらに数ヵ月後に名古屋大学から高本 滋先生の輸血科への赴任が契機となつた。すでに、名古屋地区ではいくつかの施設が骨髄移植を開始し、わが国の骨髄移植の先駆者となつてゐた。高本先生自身は骨髄移植の経験はなかつたが、やはり骨髄移植への強い

連絡先：坂巻 壽 sakamaki-h@cick.jp

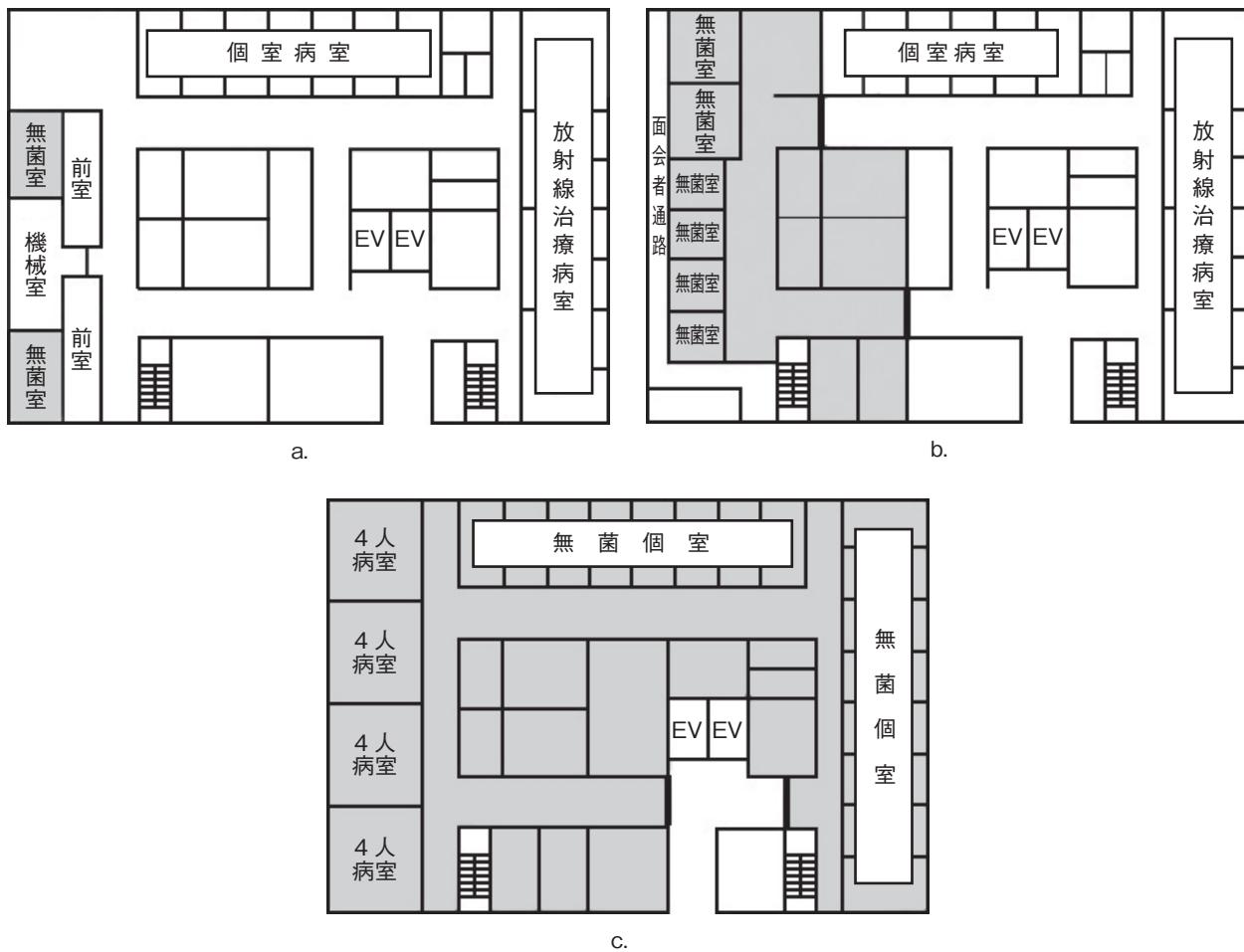


図 1. 駒込病院の無菌室の歴史

網掛け部分が清浄区域。

a : 1975 年新駒込病院発足時の無菌室。

b : 1989 年に、このフロアの 1/3 ほどを無菌病棟にした。この無菌病棟の外にある個室病室も 1996 年からは移植病室として使用。

c : 2011 年に完成した無菌病棟。

期待があり、当然のことのように駒込病院でも移植を、との気運が高まった。医学とは経験の学問であり、どれほど知識あっても実際の経験の裏づけが必要である。とくに造血幹細胞移植では臨床経験は重要である。教科書や文献での勉強以外に、名古屋で第一赤十字病院、第二赤十字病院、名古屋大学を見学し指導を受けるチャンスも得た。

造血幹細胞移植は集学的治療そのものであり、病院あげての協力が不可欠である。当時の院長は大阪大学第一外科の教授から駒込病院に赴任した神前五郎先生であった。そう、山崎豊子著「白い巨塔」の主人公である国立浪速大学第一外科教授財前五郎と一字違いである。原作の主人公の人物像とはかなり違っていて、神前院長は学究的であり、新しい医療にきわめて積極的で、造血幹細胞移植にも深い造詣があった。院長の後押しは新しいプロジェクトにとって、このうえもない推進力となった。

III. 移植チームの立ち上げ

駒込病院では 1975 年の新駒込病院の発足時より、血液内科と化学療法科がともに成人白血病やリンパ腫の診療を行っており、血液内科が 2 部門あるような状態であった。小児科も白血病の診療を行っていたが、造血幹細胞移植は各科が独自に施行するのではなく、チームとして行うことになった。まずは血液内科、化学療法科、小児科と輸血科が毎週 1 回、骨髄移植のカンファレンスをもつこととなったが、これは cancer board の原型ともいべきものであった。同種骨髄移植での患者管理は、これまでの通常の個室で行うものとはまったく違い、病院の各部門の協力が不可欠であった。直接患者のケアをする看護部はもちろん、無菌室の清潔度の維持には用度などの事務部門、無菌食を提供するには栄養科、超大量の抗がん剤の調剤には薬剤科、移植前処置の一つとして TBI には放射線科の

図2. 移植スケジュール表

全面的な協力が必要である。無菌室から放射線照射室に患者を移動させるためにはエレベーターの管理が必要で、そのためには中央コントロール室、放射線の粘膜障害を軽減させるためのマウスピースの作成には歯科・口腔外科に依頼した。ドナーからの骨髓採取を行うには、現在では骨髓細胞のフィルターはキットになっているが、当時はフィルターも特注で、中央器材室がこのセットを何組か保管、管理し、必要に合わせて中央滅菌室が滅菌して手術室に供給していた。ドナーと患者の血液型が違う場合は、骨髓液から赤血球や血漿を除く必要があるが、まだ血液成分分離装置もない時代であり、細胞分離液を用いた単核球分離をする必要があり、そのための器具や試薬の準備も必要であった。皮下埋め込み式のダブルルーメンのカテーテルを装着するには、外科に依頼する必要もあった。このように多方面の協力のもと、綿密なコミュニケーションをとるために、スケジュール表を作成して関係部署

に配布するのが有効である。無論このスケジュール表は患者にも渡されていて、決められた移植の手順を正確に行い、その情報共有するためにこのような方法を実践していた（図2）。当時はまだその名称はなかったが、すでにクリニカルパスの原型を実践していたわけである。診療を中心としたカンファレンス以外に、上述の移植に関連する部署から担当者が集まり、移植日程などを確認し、問題点などを共有する移植連絡会が月1回開催されることになった。

IV. 第1例目の移植

1986年3月に30歳台の急性リンパ性白血病の男性患者が入院した。型どおりの寛解導入療法で寛解が得られ、姉とのHLAが適合していることが判明し、移植チームカンファレンスで最初の移植例となることが決まった。早速、駒込病院の全職員向けの移植説明会

が開かれたが、講堂に入りきれない職員が集まり、新しい医療への期待が病院全体に醸成されていた。移植日は1986年9月に予定され、それに向けて何度も移植のシミュレーションを繰り返した。一般病室から無菌室に移るにあたり、患者はイソジン溶液の浴槽で全身を消毒してから無菌室に入室するという、今にしてみればありえない儀式のような処置もあった。無菌室内では1日4回の抗菌剤入りのネプライザー吸入が必須の日常処置であった。消化管滅菌のためポリミキシンB、アムホテリシンB、そしてバンコマイシンを服用しなくてはならなかった。これらは、その後のエビデンスから今は不要とされているが、当時は医療者も患者も拷問とも思えるような処置を当然のことと受け入れていた。移植6日前よりシラタピンの大量療法、5日前よりシクロフォスファミドの大量療法が行われ、3日前からは朝夕2回3日間のTBIが行われた。1日目のTBIが無事終わり、2日目の朝の血液検査で血清アミラーゼ値の急上昇がみられた。急速、臨時の移植チームカンファレンスが開かれ、異常なアミラーゼ値の上昇が議論された。急性膵炎が偶発してしまった場合を考慮して、移植日が延期されることになった。このアミラーゼ値の上昇は単なる放射線による耳下腺炎にすぎず、ほぼ全例に起こることが間もなく判明したが、経験のないことの悲哀を味わった。幸いなことに、移植日を1日遅らせただけで無事移植を完了できた。その後の移植の経過はきわめて順調であった。移植後7日目に白血球数(WBC)は $17/\mu\text{l}$ まで低下したが、18日目には $200/\mu\text{l}$ まで回復し、この日の骨髄検査でも芽球の増加はなく、染色体分析は検索したすべての染色体が46, XXであった。急性移植片対宿主病(GVHD)もなく、免疫抑制剤も順調に減量し、移植後111日で退院した。しかし、退院からわずか10日後に皮疹と激しい下痢で緊急入院した。典型的な急性GVHDであるが、当時使える免疫抑制剤は、シクロスボリンと、メソトレキセートとプレドニンのみであった。プレドニンで一時的な下痢の減少はみられるものの、下痢のコントロールは容易ではなかった。ようやく下痢を含めたGVHDのコントロールもできてきた移植後206日目に突然激しい腰痛が出現した。症状は尿路結石に似た痛みであった。腹部エコーでは両側の水腎症があり、尿はほとんど血液といってよいほどの色をしていた。これも移植後によく起こる出血性膀胱炎であった。激しい痛みと腎機能障害のため患者の全身状態は急速に悪化し、サイトメガロウイルス(CMV)肺炎を併発して移植後8カ月で死亡した。駒込病院移植チームとして取り組んだ移植第1例目は、厳しい移植合併症を乗り切ることができなかつた。

V. 無菌室の工事

清浄管理が厳重な無菌室は患者のアメニティもわるく、医療者にとってもケアしやすいものではなかった(図1a)。しかし、無菌状態を良好に維持するには必要悪と考えられていた。移植を開始してから2年ほど経ったころ、神前院長から移植チームに対して無菌病棟の改修工事の提案があった。まだ、数例の移植しか施行していない時期では、実績のなきゆえに現場からはそのような要望は出しにくい状況ではあったが、思わぬ形で無菌室の全面改修計画が持ち上がった。当初、1病棟全部を無菌化することを要望したが、さすがにそれは認められず、これまでの2室の無菌室を含む病棟全体の1/3ほどを改修して無菌病棟とすることになった(図1b)。この無菌病棟には、無菌病室6室のほかに看護ステーション、クリーンベンチ、浴室、無菌室専用のポータブルX線撮影装置、超音波測定器が備えられた。無菌状態を確保するために病棟外から持ち込む物を極度に抑える必要から、今から言えば贅沢な仕様となった。この工事で採用した無菌病室ユニットは、通常の病室内に設置することを想定してつくられていたため狭小であり、快適な入院生活を送れるものではないものの、それまでの牢獄のような無菌室よりは明るく、窓越しにではあるが家族と面会はできた。移植患者が外界と接触するのはガラス越しの面会のほかに、病院の交換台を通して使える電話だけであった。まだインターネットも携帯電話もなかった時代である。

VI. 米国で学んだこと

この工事の期間中は移植を行わないため、米国で移植の現状を視察してくるよいチャンスであった。移植病棟の拡充にあたり医師が増員されることになり、当時Johns Hopkins大学のOncology Centerに留学していた秋山秀樹医師を招聘することになっていた。彼を通して、また神前院長の積極的な支援もあり、Johns Hopkins大学での3ヵ月間の見学がかなった。わずか3ヵ月間ではあったが、その後の駒込病院の移植医療に大きな影響を与えたことは確かである。当時Johns Hopkins大学のOncology Centerでは年間100例の移植が行われていた。それまでの駒込病院での移植例数は2年3ヵ月で8例のみであった。年間100例の移植などは当時からすれば、夢のまた夢の数であった。Oncology Centerの病棟には20床の病室があるが、無論すべて個室である。そこで移植を行うものの、日本のような厳重な無菌室ではなく、通常の個室病棟のようにみえた。部屋の天井と病室の中のトイレの天

井から無菌の空気が出て、廊下に流れていく構造になつていて、一般病棟よりは清潔度は高かった。室内には患者のトレーニング用のエアロバイクが備え付けてあり、家族がハンバーガーをもって見舞いにくるのをみて衝撃を受けた。駒込病院の無菌病棟もなんとかアメニティのよいものにしたいという思いが強くなり、移植チームにその現状を知らせたかった。しかし、今なら写真や動画をweb経由で即時に送れるものの、当時はインターネットなどではなく、FAXも病院には1台のみであった。結局、写真を撮り、現像に出してプリントしたものを手紙に添えて郵送したのである。しかし、すでに行われている無菌病棟の工事は今さら変更などきかないことは当然のことである。Johns Hopkins大学でさえ、その移植病棟にいたるには厳重な無菌管理のもとで移植を行いながら、徐々に無菌度をゆるめ、そのたびに安全性の検証を行いつつ、このような移植環境の確立にいたったことを思えば、多湿で真菌感染の危惧が高いなか、日本としての安全性の検証は不可欠と思うにいたった。そして、駒込病院でも新しい無菌室での検証を積み重ねながら無菌度をゆるめていった。無菌度の確保とアメニティは相反するものがあり、アメニティの高い環境つくりという目標は、やはり米国での経験が大きく影響していた。

また、当時から医療にかかわる各職種が積極的に医療に参加する米国のシステムは、患者中心の医療を目のあたりにした思いであった。朝7時から行われるカンファレンスには医師だけでなく、看護師や薬剤師、栄養士まで参加する。カンファレンスの後、全員で患者を回診するのである。当時日本ではカンファレンスといえば医師だけで行われるものであった。しかも、単科の医師が集まり医学的な検討を行っていた。以前より血液内科では毎朝医師全員が集合し、全患者のカンファレンスを行っていたが、帰国後はこのカンファレンスに看護師の参加を求めたが、二つの理由で困難であった。一つは朝の繁忙時間にカンファレンスに出せる人手の問題。もう一つは医師のカンファレンスで使用される英語、といっても単語だけであるが、それと頻回に使われる略語のため、話の内容がわからぬということで看護師の参加が得られなかった。医師が、英語の医学用語や、略語を使用しないようにすることも考えたが、カンファレンスのディスカッションの円滑さを損なう危惧から、この問題は現在も解決できていない。

なぜ米国の病院では多くの移植ができるのか、それは移植に限ったことではなく、米国の医療システムが大きく関係している。つまり、入院を可能な限り短くする、それは入院医療費が日本とは比較になら

ないほど高いからである。移植後造血が回復すると、退院して近くのホテルなどの宿泊施設から毎日外来に通院してくるのである。当時、米国内でも屈指の移植センターであったJohns Hopkins大学には米国全土から患者が集まっていた。患者は自らいくつもの移植施設を調べ、自分が気に入った施設で治療や移植を受けるという日本人とは若干異なる合理性が見受けられた。しかし、造血幹細胞移植の場合、この合理性は必ずしもうまくいくとは限らない。なぜなら、ある程度の時期を過ぎれば患者は地元へ戻ることになるのであるが、その際、地元の医療機関は必ずしも造血幹細胞移植に精通しているとは限らない。造血幹細胞移植の合併症が移植後数年経つてから起こることもあるし、移植後の合併症の治療を続けながら地元に戻る場合もある。長期にわたり患者をフォローしなくてはならない造血幹細胞移植にとって、移植センターと地元医療施設の物理的距離はやはりデメリットとなる場合もある。移植施設の配置に関する国の方針として、若干患者のアクセスは犠牲にしても移植センターを集約するか、患者は地元の病院で移植が受けられるように全国に遍く移植施設を整備するかの二つの選択肢があるが、わが国の方針は明らかに後者であった。わが国には現在300以上の造血幹細胞移植施設がある。移植施設が多くて患者のアクセスがよいということは、患者にとってはよいことであり、上記のように移植成績の向上に寄与するかも知れない。一方、移植施設が多数あるということは、1施設での移植体制が小さく、移植件数も少ないということである。移植医療にとって経験は重要であるが、経験を積むのに時間がかかること、また臨床試験などをを行うにあたり不利になる。医療経済的にも集約して行うより明らかに不利である。

VII. 大きな試練

1989年9月に完成した6床からなる無菌病棟は、当時わが国の中ではもっとも大規模なものであった。新しい無菌病棟の完成と時を同じくして、米国でも有数の移植センターで活躍していた秋山秀樹医師を医長で迎えることができた。造血幹細胞移植を行う環境としては、わが国の中でも当時としては最高レベルであり、明るい展望の中で駒込病院の骨髄移植は再開された。都内でもまだ多くの血液内科では移植が行われていなかったこともあり、移植患者の紹介は多く、1990年には27例の移植が行われた。

この年の最後の移植は、30歳台の患者への同系移植であった。患者は医療関係者であり、この年に急性リンパ性白血病を発症し、骨髄移植を見据えて当院を

希望して受診した。初診時の白血球数は $400,000/\mu l$ を超えていた。寛解は容易に得られたものの、再発のハイリスクであり、骨髓移植の適応と判断した。ドナー候補は関西の大手企業に勤めるエリート社員である一卵性双生児の弟であった。外見上も似ていて、無論HLAは完全に一致していた。術前健診はまったく問題なく、移植後の再発のことが危惧されたものの、他の同胞のHLAは一致しなかったこともあり、骨髓移植ドナーに決まった。骨髓採取には麻酔科医を除いて少なくとも4人の医師が採取にかかわる必要がある。骨髓採取の担当は血液内科、化学療法科、小児科などの医師から順番に人選し、チームをつくった。この患者とドナーの両方の担当医であった筆者は骨髓採取チームからはずれ、採取された骨髓液を輸注する担当として無菌室で待機していた。患者と雑談をしながら骨髓の到着待っていた。「もうそろそろとり終わるころですね」と。そのとき、突然手術室の採取担当の医師からドナーの血圧が下がったので至急手術室にくるようにと電話があった。その声は緊迫したものであり、手術室に急いだ。激しい胸騒ぎを覚えながらも、何人の内科医と麻酔科医がついているのだから、着くころには何事もなかったように落ち着いていると言ひ聞かせながら手術室に入った。しかし、そこで目にしたのは、手術台の上で麻酔科医によって心肺蘇生をされているドナーの姿であった。なにが起こったのか、まず考えたのは骨髓の採取過剰や、動脈なり太い静脈の損傷による循環血液量低下の可能性である。心肺蘇生のかたわらで血算のための採血を行った。この検査が後に病態を把握するのに役立った。骨髓採取も終わろうとしたときに突然血圧が低下し、呼吸と心停止が認められ、心肺蘇生とエピネフリンの投与により血圧低下から15分後には血圧は正常に回復した。しかし、意識と呼吸は回復しないまま、集中治療室へと移送された。循環動態が安定してからCT撮影が行われたが、脳回もはっきりしないほどの脳浮腫であった。この突発事態までにすでに800mlの骨髓液は採取されており、その骨髓液はすぐさま無菌室で待つ患者に輸注された。ドナーの循環動態は保たれているものの、自発呼吸はない。きわめて重篤な脳の損傷を受けていた。

なぜこのような事態になったのか。早速、事故調査委員会が組織された。心肺蘇生の最中に行なった血算では貧血はなかった。骨髓採取に際して、あらかじめ成人ドナーの場合800mlの自己血を準備し、それを輸血しながら採取を行うのである。800mlの輸血をしながら800mlの骨髓液を採取したので、このときのHb値が正常であったということは、どこかに失血してはいないことを示していた。院内の事故調査

委員会の結論は、迷走神経反射による血圧低下が呼吸停止と低酸素脳症を引き起こしたというものであった。採取医と麻醉医には過失はないという結論であった。

ドナーは事故直後のCTで暗示されたような最悪の経過をたどることになった。ドナーは元来健康人である。それが、骨髓を採取するときに低酸素脳症を引き起こし、回復の見込みはなくなってしまったのである。このとき、まさに骨髓バンクが設立されようとしていた時期である。このことは、すぐに公にすべきであると考えられたが、移植そのものは成立し、患者は無菌室内で骨髓の回復を待っている状態である。患者や家族からは静かにしていて欲しいという希望があり、東京都も含めた話し合いのもと、しばらくは患者とドナーの治療を優先することとなった。この事故の件は、まさに骨髓バンクが設立される直前であったこともあり、東京都から厚生省に相談がなされていたと聞いている。その後、この事故が明らかになったとき、厚生省からは、相談は受けたが報告は受けていないとのコメントが出された。このとき、相談と報告は違うことを改めて知った。

移植を受けた患者は、順調に回復して退院した。しかし、移植後1年1ヶ月後に再発した。再び化学療法を受けるものの、寛解は得られず、移植後1年半で死亡した。この間もドナーの循環動態は安定した状態が続き、事故を公にする機会を失ったままドナーのケアは続けられた。これだけの重大な事故はあえて公にしなくとも、徐々に情報は広がったようである。この事故発生から1年ほど経って、ある大手新聞社の記者より知己の当院の医師に、このような事故があったのかという非公式の取材もあった。ドナーは回復の見込みはなく、この件に対して補償を行う必要がある。しかし、事故調査委員会は病院側に過失がないという結論であったが故に、過失責任という法体系の日本では、無過失の場合賠償はできないのである。骨髓バンクが立ち上がりうとしている矢先にまさに、ドナーの補償という大きな課題を突きつけられた。東京都も十分な補償の必要性を認識しているものの、病院側は無過失という状況のもとでの十分な補償は容易ではなかった。事故が起ころってから1年9ヶ月間ICUでケアをしたが、徐々にドナーの心肺機能は低下し、死亡することになる。死亡の数週間ほど前には各マスコミから病院に問い合わせがあり、マスコミはどのような事故があったのを知りたいだけでなく、容体までも把握していたようである。ところが、ドナーが死亡する1週間前に、早くから非公式な取材をしていた大手新聞社が突然この事故を掲載した。当然のこととして、他のマスコミ各社も一斉に病院へ取材に押しかけることにな

る。突然のマスコミ報道により家族側も混乱し、騒然たる環境の中でドナーは死亡した。健康なドナーが手術室で急変し死亡したケースであり、ある医療グループが刑事告発した。しかし、これについては立件されることはなかった。

この事故のドナーの父親と筆者は、その後も年賀状での個人的な交流は続いた。2005年春、突然この父親から1冊の本と手紙が筆者のもとに届いた。この本は亡くなった患者の友人達が、患者が書き留めた文章を本にまとめたものであった。高齢になって、今度いつ上京できるかわからないので、駒込病院を訪れたい。ドナーが死亡したときは騒然とした中で、これまでのケアに感謝の言葉もなく退院してしまったことがずっと心のわだかまりとして残っていて、いつかお礼を述べなくては、とのことであった。そのとき、この事故に直接かかわった人間は、当時、化学療法科の医長で骨髓採取チームのメンバーだった佐々木副院長と、移植を受けた患者の主治医となった秋山秀樹医長、そして筆者だけだったので、3人でお迎えした。13年ぶりにお会いして、改めて事故の謝罪をしたが、2人の自慢の子息を亡くした悲しみを新たにされた。事故後、ドナーの安全には最大限の注意を払いつつ、多くの移植を行っていることや、当時の関係者の近況をお伝えし、また、ドナーのご家族が健在であることなどをお聞きして、1時間ほどの面談は終わり、玄関までお送りした。見送った後ろ姿には深い悲しみがみてとれた。

この事故から学ぶものは多かった。なぜ、この事故は起こったのか、そしてその事故は防げたのか、防げなかったのか。事故調査委員会の見解は迷走神経反射が起り、低酸素血症にいたったと結論を下したが、防ぐ手段はなかったのか。当時は、パルスオキシメータが市販されて間もない時期で、当院の手術室にも数台しかなく、このドナーには使用していなかった。このように手術中の患者のモニターは重要であり、モニターの向上は手術の安全に寄与すると思われる。事故後ドナーは高度な低酸素脳症となり1年9ヶ月生存したことになるが、この点については現時点ではいくつかの選択肢があるであろう。当時では脳死の概念も定義も定着しておらず、脳死の判定に踏み込むことはしなかった。やむをえなかつたとはいえ、回復の見込みのない状態で面会する家族の思いは、いかばかりであったであろう。

事故の原因が迷走神経反射に基づくものとの判断であったため、当院の事故に対する改善策の一つとして術前検査に自律神経検査が追加された。これは心電図検査の際、自律神経検査を追加するもので、毎回循環器の専門医のチェックを受けた。この検査はその後

10年以上継続されたが、骨髓バンクでもこの検査を必須とはしていないことと、この自律神経検査でドナーが不適格になったケースがなかったことから、現在では術前検査項目から削除されている。

この事故に関して、採取手技に問題はなかったと結論づけられているが、さらなる採取工程の見直しを行い、採取スピードも厳密に監視できるように改善した。事故時の麻酔科医は常勤の専門医で、麻酔法は腰椎麻酔であった。事故後も必ず常勤の専門医が、さらに可能な限り麻酔科の上級医が担当し、基本的に麻酔法は全身麻酔で行うことになった。この事故は不可抗力のものだったとの判断であったが、麻酔管理下での事故である。しかし、採取を担当した骨髓移植チームも麻酔科もお互いに責任を押しつけることはなく、病院全体の問題として対応した。また、まさに骨髓バンクが立ち上がるときでもあり、病院と東京都はともに、そこへの影響を最小限にすべく努力した。

ドナーの死亡というのは重大な問題であり、日本臨床血液学会から骨髓採取の合併症の調査を命じられた。全国の移植病院にアンケートを送付し、ドナーの合併症がどのくらいあるかの調査を行い、本例のほかに重篤な合併症はなかったものの、ある程度の合併症はまれではないことを報告した¹⁾。

VII. 骨髓バンクへの影響

1991年に骨髓バンクが設立され、ドナー登録が始まった。そして1993年1月には公的骨髓バンクを介しての最初の移植が行われたのであるが、まさにドナーの死亡とマスコミ報道は1992年8月のことであった。移植が唯一の根治的治療として造血幹細胞移植を待ち望んでいる患者は多い。ある程度実績ができるからならともかく、まさにこれから公的骨髓バンクが立ち上がりうとしている時期のドナーの死亡事故は、ドナー登録に対して壊滅的な影響を与えるのではないかと危惧したが、それは杞憂に終わった。図3に骨髓バンクに登録したドナーの登録数のグラフを示す。実際どのくらいのドナーが当院での事故報道を受けて登録を控えたのかという調査はないが、図3のグラフでみると、ドナー登録数が激減するという事態にはいたらなかった。この理由は、初期のころのドナー希望者はとくに、骨髓移植ドナーとして患者の役に立ちたいという強いモチベーションのボランティアが多かったこと、併せて、マスコミ各社が冷静な報道をしたことがあったのではないかと思っている。

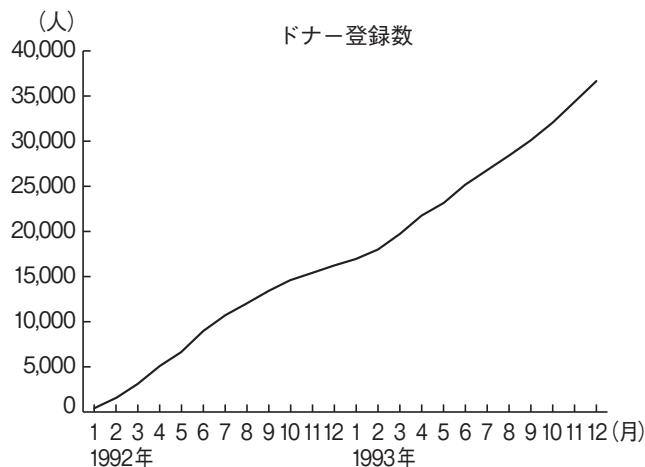


図3. 骨髓バンクにおけるドナー登録数の推移

1992年1月から始まった骨髓ドナーの登録は、1992年8月のドナー事故の報道にても登録数の減少は明らかではない。http://www.jmdp.or.jp/documents/file/08_data/bank_genjou_donor.pdf

IX. 骨髓移植の再開

ドナーの事故は1990年の最後の移植でのことであったが、すでに1991年も年始から移植の予定は組まれていた。しかし、事故の検証を行い、その対策がなくては骨髓移植は再開できない。前述の事故調査委員会の結論とそれに対する対策を行ったうえで、1991年の移植は4月から再開された。しかし、人工呼吸器につながれたドナーを治療しながらの移植再開であり、まだ積極的に移植症例を他施設から受け入れることはしなかったこともあり、1992年の移植は年間14例に減少した。1993年には骨髓バンクを介しての非血縁

骨髓移植が始まったが、当院としては1993年は骨髓バンクへの施設登録を控えていたが、1年後の1994年に非血縁骨髓移植も骨髓採取も開始した。

X. 駒込病院の造血幹細胞移植を支えるもの

1989年ころのJohns Hopkins大学の造血幹細胞移植件数年間100例という数は、当時の駒込病院からみるとさるか彼方の数であった。それでも、漠然とではあるが一つの目標にもなった。1990年の骨髓採取の事故という不幸なできごとを乗り越え、駒込病院の移植件数は1992年の年間移植件数14件から右肩上がりで増加した(図4)。2003年からは移植件数が80件前後にとどまつたが、2012年に一気に100例を超えるようになった。長年の目標であった年間100例以上の移植ができるわが国でも有数の移植センターになれた理由と、それを支える環境について考察してみたい。

造血幹細胞移植の数と質を左右する因子として、①無菌室の数とそれに伴う血液内科の病床数、②看護師の確保、③移植医の数、④TBI照射可能数、⑤院内各科の協力などがあげられる。すなわち、これらの中のいずれかが不十分であれば、それがボトルネックとなる。

1. 無菌室の数とそれに伴う血液内科の病床数

確かにこの因子はもっとも強く移植件数に影響する。造血幹細胞移植を行って、造血が回復するまでの約1ヵ月は清潔度の高い病室での管理は必須である。駒込病院の場合も、1989年に6床からなる無菌病棟に改修して、移植件数を伸ばしてきたが、1996年にはつ

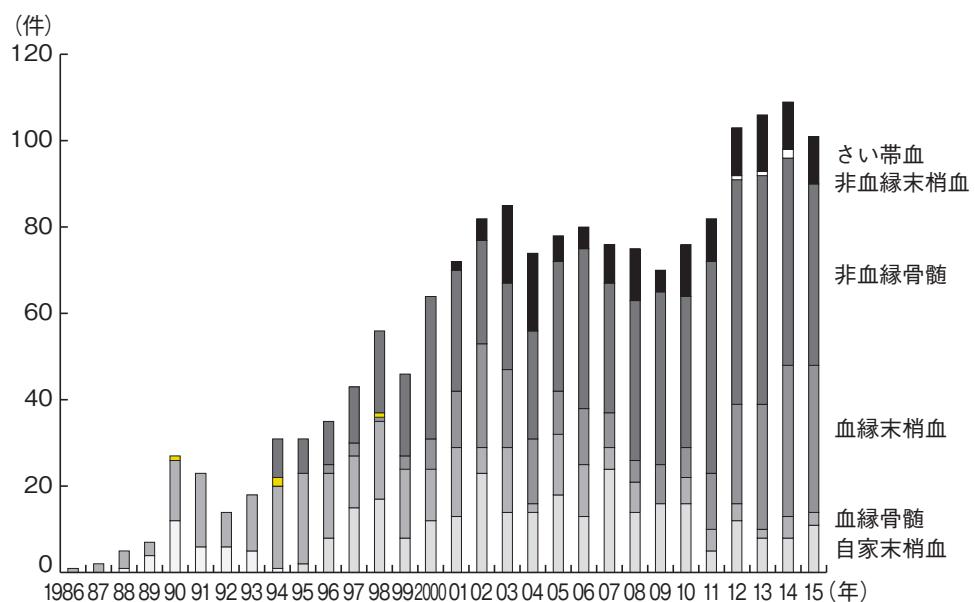


図4. 駒込病院の造血幹細胞移植件数の推移

いにこの無菌病棟だけでは足りなくなり、無菌病棟に隣接する6つの個室に簡易な工事をして、無菌送風と無菌水の提供など無菌室加算の要件に合う病室として転用した(図1b)。この12室の無菌室をフルに活用して年間80例ほどの移植ができるようになった。1989年に開設した無菌病棟も2009年には20年が経ち、無菌ユニットの耐用年数を迎てしまう。つまり、これを更新するためには、また大々的な工事が必要になる。ちょうどこのころ、病院全体の改修工事の時期であり、それに合わせて無菌病棟の工事も行うことになった。移植センターとしての責務として、工事期間中も移植をとめることは許されなかったため、病院とその運営母体である東京都に対して、工事中も移植件数を減らさないことで、さらに無菌室の清潔度に影響がないような工事計画を作成することを申し入れた。東京都も駒込病院の造血幹細胞移植の重要性を認識しており、この要望は最優先事項として工事がすすめられた。

具体的には、まず、改修工事を行う病棟に仮設の無菌病棟をつくり、そこに当時の無菌室があった病棟が移転して、移植医療を継続した。その後、最終的に無菌病棟となる病棟の工事の完了を待って、そこに再び病棟ごと移転した。そして、仮設とはいえそのままで本格的無菌病棟として使用できるほどの病棟を、1年も経たないうちに、再び工事をして通常の病棟に戻したのである。ある意味では恥大な無駄をしたわけではあるが、移植医療を継続するにはやむをえぬ措置であり、東京都の造血幹細胞移植医療に対する姿勢の表れでもあった。また、移植病棟には市販の無菌ユニットを入れるのではなく、個室が広く使えるような無菌送風システムを導入し、患者にとってアメニティの高い療養環境が整えられた。2011年には16室の無菌個室と4床の4病室からなる移植病棟が完成し、本格運用が始まった(図1c)。そして、2012年には病院全体の大改修工事が終わり、これを機に一気に移植件数は年間100例という20年来の目標が達成されたのである。

しかし、無菌室が増えたから移植数が増えたという単純な話ではない。日本の場合、欧米と違って造血が回復すればすぐに退院とはいかない。昔ほど長期にはならないものの、無菌室を出てもしばらくは清潔度の高い病室で治療することになる。すなわち移植症例を増やすということは、無菌室の数を増やすばかりではなく、無菌室以外の血液内科として使える病床を増やしておく必要がある。これまでの血液内科の病床数を経時的にみると、血液内科の病床数が段階的に増加していることがわかる(表1)。血液内科の入院患者数の実態は、表1の血液内科の病床数を常に20~30%

超えていて、それに合わせるように血液内科の病床数も漸増した。2016年5月、この原稿を書いている時点では、駒込病院の入院患者における血液内科の患者は実数として70名を超える日が多く、病院全体の入院患者の1割にあたる。これだけの移植を行うと、実際問題としてはまだ血液内科の病床数は足りないのである。しかし、これを駒込病院の中だけで解決しようとすると歪みが大きくなる。そこで、連携できる病院をつくる必要があった。具体的には2009年から都立大塚病院に白血病治療のベテランの医師を招聘し、駒込病院からは後期研修医を2名ずつローテートすることにより、移植前の治療や移植後のフォローを大塚病院でできるようになった。実質的に駒込病院の血液内科の病床を拡大することが可能になったが、高度な治療を要する血液内科部門ができたことで大塚病院の活性化にもつながった。ただ、このような連携はともすれば大学の医局と関連病院のような上下関係のようにとらえられることがある。あくまでも、WinWinの関係の連携であることを常に意識しながら行うことと、病院間の意思疎通が欠かせない。都立大塚病院以外にも上野にある永寿総合病院の血液内科とは深い関連がある面では大塚病院以上に深い連携ができていて、結果的に駒込病院の移植数の増加に役立っている。

駒込病院の造血幹細胞移植患者の大半は他院からの紹介患者である。1989年から毎年2回、患者の紹介元病院の医師を対象に移植患者の経過報告会を行い、単に報告書を送付する以上の医療連携を築いてきた。

2. 看護師の確保

1989年のJohns Hopkins大学での見学の際、Santos教授から、造血幹細胞移植では医師より看護師のほうが重要だと何度も聞かされた。看護師がしっかりしていないと移植はうまくいかない。しっかりした看護体制をつくることが当院での移植チームの基本方針となっていた。しかし、公的病院であるが故に定員の縛りは大きい。医療スタッフにとって、無菌室は通常の個室病室より入退出に手間があり、移植患者の点滴管理も通常の病室とは比べものにならないほど多い。造血幹細胞移植のように高度で手のかかる治療には通常の病棟の看護体制のカウントは通用しない。しかし、定員が決まっている中では、病院内で人数のやり繰りをしなくてはならない。しかも、年度はじめは定員が満たされていても、年度途中で退職するものの補充は簡単にはできないのが都立病院の問題点である。造血幹細胞移植は大変な治療を行っても必ずしもうまくいくとは限らず、再発や合併症のため再入院することも多い。そのとき病棟勤務の看護師は、患者は移植して

表1. 駒込病院血液内科の医師数と病床数の推移

西暦(年)	病床数	常勤 医師数	非常勤 医師数	後期 研修医数	西暦(年)	病床数	常勤 医師数	非常勤 医師数	後期 研修医数
1975	4	3	0	—	95	28	4	2	1
76	4	3	0	—	96	28	5	2	2
77	8	3	0	—	97	28	5	2	0
78	8	3	0	—	98	32	5	2	1
79	8	3	0	—	99	32	5	2	1
1980	21	3	0	—	2000	34	5	2	0
81	21	3	0	—	01	34	5	2	1
82	21	3	0	—	02	34	5	2	0
83	21	3	0	—	03	34	5	2	1
84	21	3	0	—	04	38	5	2	1
85	21	3	1	—	05	42	5	2	1
86	21	3	0	—	06	42	5	2	2
87	21	3	0	—	07	42	5	2	2
88	28	4	1	—	08	42	5	2	1
89	28	4	2	—	09	42	5	2	2
1990	28	4	2	—	2010	50	5	2	3
91	28	4	2	—	11	50	5	2	1
92	28	4	2	—	12	50	5	2	3
93	28	4	2	—	13	50	5	2	4
94	28	4	2	—	14	54	5	2	2

も皆再入院して高い確率で死亡すると思ってしまう。実際は、順調な患者は一度も再入院せず長期生存する場合も多いのであるが、病棟で勤務する看護師にはそれはみえにくうことなのである。いかにして看護師のモチベーションを保ちながら看護をするのか、そのような配慮がないと病棟は崩壊してしまう。幸いなことに駒込病院の歴代の看護部は移植への理解が深く、少ない定員の中でも可能な限りの人員を配慮したし、病棟のモチベーション維持に腐心してくれた。

3. 移植医の数

駒込病院では前述したように血液内科と化学療法科がともに白血病もリンパ腫の診療も行っていたが、1991年からは悪性リンパ腫は化学療法科が担当し、移植を含むそれ以外の血液疾患の診療は血液内科が担当している。

病床数や移植件数の増加に伴い、血液内科の医師数は表1のように少しずつ増えた。現在、日本血液学会でも血液内科医の減少が大きな懸念材料としてさまざまな対応がなされている中で、駒込病院には若い血液内科医を目指す研修医が多く集まっていることは駒込病院の誇りとするところであり、また、血液内科のアクティビティを保つ最大の源泉である。

しかし、血液内科医の業務は土曜日も日曜日も休日でも、深夜でも病態の変化の急な血液疾患ならではの対応が求められている。これが、血液内科医が減少し

ている理由の一つであるが、幸いなことに駒込病院には研修医だけでなく、非常勤医員、常勤医員とも応募者は多い。彼らは高いモチベーションをもって駒込病院にくるが、このモチベーションをいかに保ち、高めるかを考えなくてはならない。Johns Hopkins 大学では、優れた診療や研究のかたわら、ある医師は軽飛行機の操縦を趣味とし、ある医師はクルーザーに乗ってチェサピーク湾で釣りをし、またある医師は自宅に天文台をつくり、夜な夜な天体観測を楽しんでいた。日本の血液内科医となんという違いであろうか。駒込病院の血液内科の医師の QOL をいかに改善し、さらによい医療と研究ができるようになることが単に移植数を増やすことだけではないもう一つの目標でもあった。1995年からは、常勤医師と非常勤医師ないし後期研修医がペアとなる診療チーム制を採用した。一つのチームが担当する患者は多くなるが、仕事の内容を分担することができることや、お互いの診療をチェックしカバーすることができるため、診療の質だけでなく医師の精神的な余裕につながっている。当初は2人で1組であったが、上述のように医師が増えてくるに伴い、現在は1チーム3人～5人となっている。ある意味、大変贅沢な配置ではあるが、これは移植未経験の医師を教育・育成するという当院の責務の一環でもある。

また医師が燃え尽きてしまわないためには、十分な休息が必要である。このようなチーム制で休日・夜間でも対応する体制を確立しておけば、担当日以外は自

分の時間が確保される。さらに、都立病院の医師に限らないと思われるが、年休をほとんど消化しないことが美德のように思われていたが、血液内科では土曜、日曜、祝日以外に毎月1日は平日に休暇をとることを決まりとした。また、夏休みと冬休みはきちんと一定期間とることも歴代の血液内科部長が指導している。

日本の医療はあまりにも医師に依存しすぎている。医療において医師はほとんどすべての行為ができるが、医師がしなくてはならないとされているものが多いために、医師の本来もっとも力を発揮すべきことに集中できなくなる現状がある。医師が行わなくてはいけないもの、医師が行ったほうがよいもの、必ずしも医師が行わなくてもよいものをきちんと仕分ける必要があり、医師本来のやるべきことに集中すべきである。点滴業務一つとっても、公的病院である都立病院は、点滴の交換は看護師が行うが、血管の確保は医師の仕事であるといつ最近までされてきた。一方、看護師の業務にしても、看護師がやらなくてもよい業務が沢山ある。それを整理し、看護師がしなくてすむ業務はその専門の部門が行い、本来の業務に専念すべきである。このような気運は都立病院の中でも10年ほど前、日本の医療崩壊が社会問題化したころから高まっている。いわゆるスキルミックスで、駒込病院でもさまざまな分野での業務の見直しを通して、結果的に医師の負担軽減に役立ってきた。診療科の中でももっとも忙しい部門である血液内科の医師がいかに業務を効率的に遂行できるか、それは医師の負担軽減ばかりでなく、医療の質の向上や、研究の質の向上に結びつく。

駒込病院での医師の負担軽減で大きな転換点は、2008年である。後に詳しく述べる病院共用のデータセンターを設立し、医師事務補助加算制度を利用して医療クラークを活用した。2013年には臨床研究支援室をつくった。一般病院としては、研究を支援する体制は充実したものになっている。さらに、2008~2012年まで行われた駒込病院の全面大改修に際して、動物実験もできる研究スペースを整備した。この実験設備でかなりの基礎研究もできる。

2008年は駒込病院の移植チームにとってもう一つ画期的なことがある。造血幹細胞移植コーディネータ(HCTC)を雇用したことである。現在でこそ、HCTCは日本造血細胞移植学会でも注目されているものの、当時はそのような制度も職種も確立していなかった。最初はたまたま人件費として使える研究費をもっていて、それを活用してコーディネータを雇用了。長期間骨髓バンクでの経験がある人材を確保できたが、この雇用は想像以上の効果が得られた。骨髓バンクを介しての移植は、患者の登録からドナーの選定、

移植までの各工程で骨髓バンクと頻回のやりとりをしてはならない。さらに骨髓バンク認定施設は、移植だけでなく骨髓バンクドナーの骨髓や末梢血の採取も行うのである。この骨髓バンクとの連絡を医師が直接行っていると、それを診療の合間であっても遅滞なく完璧にこなさなくてはならないが、実際は遅滞が生じてしまうし、手のかかる診療に忙殺されて失念してしまうこともめずらしくはない。ところが、HCTCが介在することで骨髓バンクと現場との連絡がきわめてスムースになる。これは医師の業務の負担軽減だけでなく、常になにか忘れていないかという思いから解放され、精神的負担の軽減が大きい。移植のスケジュール管理や移植患者の紹介元病院との連絡や患者の相談の窓口にもなっている。さらに、移植方法や合併症や予後の説明や骨髓バンクへの登録の仕方などを患者やドナーや家族へ、医師の補助として説明してくれるのは、忙しい外来診療中の医師にとって時間と精神的負担の軽減ははかり知れない。今となっては、駒込病院ではHCTCがいない状態での移植は考えられない。最初の2年はHCTCを研究費で雇用したものの、都に予算要求して認められない限り、研究費の終了とともに雇用を打ち切らなくてはならなかった。しかし、非常勤職ではあるが、意外とあっさり移植コーディネータという新たな職種が認められた。その後、後に述べるように駒込病院は造血幹細胞移植推進拠点病院となつたが、拠点病院にはHCTCは必須であることと、HCTCの育成が求められていることもあり、現在は3名のHCTCが活躍している。

2014年からは都立病院アライアンス構想が開始された。このシステムは、まずは血液内科だけに限られた試行で、血液内科医を必要としながら欠員となっている都立病院に、駒込病院で2人の血液内科医を確保し、1年ごとにその都立病院と駒込病院をローテートするのである。2人のうち1人は駒込病院血液内科で勤務し、もう1人は対象の都立病院で血液内科医として勤務して1年ごとにその勤務を交代する。都立病院同士なら、容易に病院間の兼務が可能なのである。駒込病院で半分、他の都立病院で半分働く形態を許容する若手血液内科医がいれば、欠員の都立病院にとって血液内科の常勤医師を確保できるうえに、駒込病院でも実質常勤医師が1名増員される形になるので、WinWinの関係になる。無論大学の医局と違い、ローテーションを強制できないため、このようなシステムをよく理解して賛同してくれる血液内科医を探すことと、単なる駒ではない、これらの医師をその社会的背景も含めて管理指導しなくてはいけなくなるので、血液内科の部長の責務はさらに重くなっている。

4. TBI

TBIは造血幹細胞移植における要の前処置の一つである。しかし、肺や眼球、施設によっては腎臓などを適度に遮蔽することや、照射速度を適正に設定するなど周到な準備が必要であり、また、照射線源からある程度の距離が必要であるが、広い照射室がない場合は、患者を乗せて移動させながら照射できる架台を作成する必要がある。そのような架台を設置して照射を行い、次の通常の照射のためにTBIの架台を取り外す必要があるため、自ずと照射可能な数が決まってくる。TBIは設置や時間の問題だけでなく、照射設備に負荷がかかるため、放射線科としての特別な準備も必要であり、現時点でも1日1件(2回)までしかTBIはできない。TBI照射ができないために移植が滞ってしまう場合は、他院で全身照射だけ依頼するなどの工夫を余儀なくされる。

5. 各科の協力

すでに何度も述べたように、造血幹細胞移植を施行するにも病院各部門の協力が必要であるが、移植を行ってからもさまざまな合併症が起こるのがこの治療の特徴である。したって、多くの診療科の支援を要し、まさに病院の総合力が試されるのである。誌面の関係ですべての部門にふれられないが、造血幹細胞移植にとくに関連の深い部門について記載する。

a. 輸血科

当院の輸血科には2名の常勤医師が専従していて、骨髓移植の黎明期から積極的に関与している。造血幹細胞移植に限らず、幅広く血液疾患の細胞表面マーカーの解析、患者やドナーのHLA検査、骨髓移植ドナーから採取した骨髓液の血漿や赤血球の除去などの処理、造血幹細胞のコロニーラッセイ、末梢血幹細胞採取と保存、非血縁さい帯の保管と細胞の処理など、造血幹細胞移植にとって重要な細胞処理と解析を一手に引き受けている。当院の造血幹細胞移植件数が多い要因として、このような細胞処理を行える部門が独立して存在することがあげられる。

b. 歯科

移植早期の口腔粘膜の障害は必発であり、この時期は無理に食事をせず、中心静脈栄養に頼ればよいとした。ところが、2006年より歯科衛生士が移植患者の口腔ケアのために無菌室に赴き、直接口腔ケアとその指導を行うようになった。さらに移植の1ヵ月以上前から歯科医による口腔チェックを行い、必要に応じて治療を行っておくことにより、明らかに粘膜障害は軽くなった²⁾。多くの移植患者のケアをしてきた無菌室の看護師や担当医がその違いを実感した。また、

このように専門的な目で移植患者の口腔粘膜をみるとことにより、口腔粘膜の変化から造血幹細胞の生着を予見することが可能になった³⁾。しかも、口腔粘膜の回復はドナー細胞由来であることも明らかになったのである。これは、血液内科医だけでは気づかなかったことであり、多方面の専門家の協力が重要であることを示している。これらの成果を学会でも多数報告したこともあり、当院の歯科は造血幹細胞移植患者の口腔ケアのガイドラインの作成に寄与している。

c. 精神科

骨髓移植を開始した当初は、厳重な無菌管理を行っていた。もともと通常の病室内に設置するようにつくられた無菌室はきわめて狭小なうえに、家族との面会も制限され、清潔度を保つために看護師や医師の入室も容易ならない中では、患者の精神状態を正常に保つこと自体がむずかしいのである。さらに、危険な治療を受けているという中でのメンタルサポートは必須であると考え、移植前はもちろん、無菌室に入室してからも精神科医や臨床心理士の定期的な往診が行われている。当院の精神科は症候精神科よりもリエゾン精神科を標榜しているために、移植患者の精神ケアを積極的に支援している⁴⁾。

d. 薬剤科

造血幹細胞移植に用いる薬剤は特殊なものが多く、しかも、投与量が通常とは桁違いことがある。現在は注射剤となっているが、移植前処置として用いられるブスルファンがその例である。この薬を慢性骨髓性白血病患者に通常治療で投与するのは1日数mgであるが、医薬品としてのブスルファンは100倍散になっているため、患者に投与するのは数百mgである。これは薬局も容易に計量しやすい量であり、患者も容易に飲める量になる。ところが移植前処置で用いるときは1回に飲む量は数gなのである。これをいかに飲みやすくするか、薬剤科がさまざま工夫を凝らした。造血幹細胞移植では、カルシニューリン阻害剤の治療薬物モニタリング(TDM)が重要であるが、薬剤科が移植初期からTDMを担った⁵⁾。患者への服薬指導も早くから行っていた当院の薬剤師は、無菌室での患者への指導も積極的に行っている。

e. 栄養科

移植を始めた当初、患者に提供する食事はすべて無菌化が行われた。提供する主食の白飯も白米をガラスボウルに入れて個別に炊きあげ、副食もすべて独自に無菌的に調理して提供された。大変な手間がかかる調理法にもかかわらず快い協力が得られたが、症例数の増加に伴いその無菌調理も徐々に緩和された。また、移植の前処置は放射線の全身照射と超大量の抗がん剤

の投与、さらには移植後の免疫抑制のためのメソトレキセートの投与により口腔粘膜の障害がある患者には、状態に合わせた味つけや調味料の追加、メニューの選択なども栄養科の職員が直接移植患者へのインタビューを行うなどして改善されている。

XI. 協同研究

駒込病院における造血幹細胞移植の累計数が100件を超えたのは1994年のことである。移植を開始して8年を要した。日本のように移植施設の規模の小さい場合、先に記したような臨床経験の積み重ねだけでなく、症例数の少なさは必然的に臨床研究には不利である。当時でも駒込病院の移植数はわが国の中では多いほうであるものの、思うような臨床研究はできていた。造血幹細胞移植はまだまだ解決すべき課題の多い医療である。一例一例を大切にするだけでなく、そこから課題を解決していく責務があると感じていた。これは、われわれだけでなく、同じころ造血幹細胞移植を開始した多くの施設の共通の想いであった。少数例の移植データを各施設が保有していても、結局そのデータは活用されることなく埋もれてしまう。そのような危機感を覚えている中で1995年、千葉大学第二内科、神奈川県立がんセンター、駒込病院血液内科の有志が中心となり、関東造血幹細胞移植チーム（KS-GCT）を設立した⁶⁾。

この研究グループは年に3回ほど集会をもち、それぞれの施設の臨床データを用いて後ろ向き研究だけでなく、前方向試験を行うなど臨床研究を主体とした多施設協同研究グループである。

XII. 移植データベースと研究支援

造血幹細胞移植は、移植する対象疾患が比較的限局されていること、治療のプロトコルなども一定しているという特徴がある。これまでの通常の化学療法より優れた治療効果が期待できるものの、それを検証するために臨床データベースを構築していくことが重要と思われた。1980年台からはパーソナルコンピュータが普及し始めていたが、一般ユーザーが使えるデータベースソフトはまだほとんどなかった。数例のデータを入れるのにシステム開発会社にデータベースソフトを依頼するのは論外であり、自らデータベースを構築する必要に迫られ、dBASE-IIIというデータベースソフトを用いて臨床データの蓄積を始めた。しかし、このソフトは決して使いやすくはなく、このようなソフトウェアを使うよりは、紙でデータを残したほうが

はるかに楽だと思われた。しかし、その後Apple社のPC上で動くFileMakerというデータベースソフトに移行することにより、当院での移植患者のデータ蓄積の効率と質が格段に向上した。

このデータベースは早くから役にたった。骨髓バンクが移植症例の定期報告を求め、日本造血細胞移植学会が移植患者の登録を開始したからである。骨髓バンクからのデータ登録は1993年の第1例目から全例報告することが求められ、患者の病期や感染症の状態から移植前処置やGVHD予防、生着やGVHDや合併症、そして転帰まで44項目にわたっていたが、徐々に報告する項目も増えていった。日本造血細胞移植学会での移植患者の登録も1993年から開始され、最初は患者の年齢、性別、診断名、移植の種類、移植実施時期、移植前処置、GVHDの予防法、GVHDの程度と転帰と項目数は少なかった。こちらのほうは非血縁移植のみならず、全移植例が対象になるので項目数は少ないが、報告数は多い。これらの報告も徐々に項目数も増え、それに伴い当院のデータベースも項目を増やし充実させていった。筆者が現場を離れるまで、このデータベースにデータを入力するのは筆者の仕事であった。

地道なデータの積み重ねは、症例数が増えるとともに真価を發揮するようになった。自分たちの移植の成績を常に検証できるだけでなく、臨床研究を行ううえで強力なツールとなっている。このように臨床データベースは臨床の質を高めるうえで不可欠なものであるが、わが国ではこの臨床データを収集することに制度上の支援はなかった。臨床の現場ではデータベースは必要だと思っていても、それを医師自身がやる以外に術はない中では、ある程度データベースソフトの知識があり、物理的、精神的な余裕が残されていないとデータの蓄積は続かなくなってしまう。また、データを入力してきた医師が異動になると、とたんにデータの入力はそこで終わってしまうこともまれではない。医局に秘書やデータマネジャーを雇えるのは大学病院や研究費を受託できる大きな病院に限られる。忙しい医師はデータの入力をそのような人に託すことはできるが、秘書やデータマネジャーがデータベースに入力できるようにまずは教育しなくてはならない。しかし、このような人材の雇用形態はほとんどが臨時雇用か非常勤のため、その不安定性が故に短期で辞めてしまうことが多い。辞められたら、そこで振り出しに戻るのである。これが、日本の医療における臨床データ蓄積の現状である。わが国の医療保険制度は国民にあまり高度な医療を安価に提供できるという素晴らしいものではあるが、臨床の質を保持・向上させるためのデータの蓄積は医師の努力に依存している。それでは良

質な臨床データが集まらないことは、すべての臨床医が実感していることであろう。

当院では2008年から院内に共有のデータセンターを設立した。データセンターにデータマネジャーを集中化することにより、少人数で多数の診療科をカバーでき、しかもデータマネジャーの退職によってもデータ収集の継続性が担保できる。医師の負担を軽減しながら、良質な臨床データを収集するシステムである。造血幹細胞移植のデータベースを構築してきた歴史が、当院でのデータセンターの設立にも大きく寄与している。医師にとって働きがいとはなにか。それは病院によても診療科によても違うかも知れないが、駒込病院の血液内科、移植チームにとってのやりがいは、高度で先進の移植医療とそれを支える臨床研究である。そのためのデータセンターは、行った医療の結果を集積するものであるが、さらに前方向の研究が必要である。前方向試験には後ろ向き試験以上に倫理性と研究計画の正当性が求められる。駒込病院では2013年にデータセンターとは別に、非常勤ではあるが生物統計の専門家が常駐する臨床研究支援室を設けた。

XIII. 臨床研究

造血幹細胞移植はまだまだ完成された治療ではなく、解決しなくてはならない課題が多い。移植後に起こるさまざまな合併症は、これまで白血病などの強力な化学療法で経験したものとはまったく異なっている。その大きな理由は、移植前処置として放射線照射と超大量の抗がん剤投与というこれまでの通常の化学療法とは比較にならないほどの強力な治療を受けるということ、さらに、移植後に回復してくる造血細胞がドナー由来の細胞であるが故に、免疫担当細胞もリセッタに近い状態で回復する。したがって、移植後はウイルス感染が多く、同種移植はまさにウイルス感染との闘いでもある。また、生着したドナー由来の免疫担当細胞によるGVHDという問題も、これまでの化学療法では経験したことのない合併症でもある。

1. 肝中心静脈閉塞症（VOD）

造血幹細胞移植後に10～30%の頻度でVODが発症し、一部の患者では致死的な転帰をたどる。これは移植前処置で用いられる全身放射線治療や超大量の抗がん剤による重篤な肝障害である。どのような患者にVODが起るのか、当院の移植後の患者の臨床データを後方視的および前方向的に解析した。その結果は肝予備力の指標であるコリンエステラーゼの値⁷⁾やN-terminal propeptide for type III procollagenが

VODの予測因子⁸⁾となる可能性が認められた。さらに、わが国で古くから胆汁排泄と肝庇護作用のあるウルソデオキコール酸の予防投与がVOD予防に効果があるかどうかを、前述の関東地区の移植グループであるKSGCTで前方向比較試験を行った。あらかじめKSGCT参加施設の患者に試験の説明を行い、同意を得られたら患者登録を行い、移植前にウルソデオキコール酸を服用する群としない群に研究事務局が無作為に振り分け、その有効性を検証した⁹⁾。132例を短期間でリクルートするには、このような多施設協同研究グループでの協力が有用であった。

2. CMV肺炎

駒込病院で本格的に移植を開始した1980年代後半では、まだCMVに対する有効な薬剤はなく、移植を開始してから最初の8例中4例の直接死因はCMV肺炎であった。当時は、aciclovirはあるものの、CMVには有効ではなかったが、移植後35日目ごろに気管支鏡検査で肺胞洗浄液を採取し、その洗浄液を培養してCMVの感染が確認されれば、肺炎にいたっていなくてもaciclovirの大量療法を予防的に行う、いわゆるpreemptive therapyを行っていた¹⁰⁾。間もなく、末梢血中の白血球中のCMV抗原を測定する検査が登場した。当チームでも気管支洗浄液とその末梢血抗原血症の検査の有用性の比較試験を行った。このときも呼吸器内科の全面的な協力が得られたのは駒込病院ならではの利点であった^{11,12)}。CMV抗原血症検査の普及により、移植患者は苦しい気管支鏡検査をしないで済むようになった。また、ganciclovirが登場し、このCMV抗原血症の検査と組み合わせてpreemptive therapyを行うことにより、CMV肺炎は激減することになった。

3. 急性骨髓性白血病（AML）と同種造血幹細胞移植

これまでの白血病の治療は数種類の抗がん剤を併用し、他のがん種の治療よりははるかに強力であったものの、造血幹細胞移植では自己の造血を回復させる必要はなく、造血能を完全に破壊する放射線化学療法が可能になる。さらに、移植後の同種免疫による抗腫瘍効果も期待できるため、白血病に対する決定的な治療法になる可能性が期待された。当然のことながら、世界的に化学療法と造血幹細胞移植の比較試験が行われた。後ろ向き試験ではさまざまなバイアスが入ってしまうため、どうしても前向き試験を行う必要がある。

しかし、前方向比較試験にも問題がある。最大の問題は症例数である。統計学的に必要とされる症例数は、全国の移植施設の参加をもっても2～3年かかる。

1997年から駒込病院が中心となり、日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の臨床研究として急性骨髓性白血病の臨床試験 AML97 が始まった。中間リスクないし高リスクの 50 歳以下の患者で寛解が得られた場合、同胞がいれば患者と同胞の HLA を調べ、HLA 一致の同胞がいれば同種造血幹細胞移植を行い、たとえ移植が行われなくても移植群として解析する intention-to-treat で解析するプロトコルとした。1997 年 12 月に症例登録が始まり、2001 年 6 月に症例登録が終了した。これまで相当数の AML の造血幹細胞移植を行ってきた経験から、この研究で同種移植の有用性を明らかにできると大きな期待をもって CRF の収集、解析を行った。しかし、結果は予想どうりではなかった。無病生存率では移植群は明らかに優位であるのに、全生存率に関しては移植群の生存曲線が非移植群の曲線より上位を示しているものの、統計学的にギリギリで優位性を示すことができなかった¹³⁾。これは、これまで数多く行われていた欧米での臨床試験と同じ結果であった。解析の中で判明したのは、移植群とされた患者の中でプロトコルドおり寛解中に移植を受けた患者が 57% のみと、欧米の研究に比べてもきわめて少ないことであった。さらに HLA 一致の血縁ドナーのいない非移植群の患者でも、なんと 44% の患者は骨髄バンクを介して移植を受けていたのである。臨床試験とはいえる、あくまでも通常の白血病治療が優先されるべきであり、移植に対する不安のある患者にむりやり寛解中の移植を強要はできないし、ハイリスクと考える患者には非血縁ドナーがみつかれば移植をするというのも臨床上は非難はできないところである。AML97 の公表からまもなく、AML97 のデータも入れた国際メタ解析が行われ、AML での第一寛解期での同種造血幹細胞移植の有用性は示されている¹⁴⁾。10 年をかけた大々的な臨床試験でも造血幹細胞移植の有用性を統計学的に証明することは困難であった。

XIV. 日本造血細胞移植学会総会の主催

2006 年第 28 回日本造血細胞移植学会の年次総会を主催した。このような大規模な学術総会を主催するのは無論はじめてであり、大学とは違い、人手の問題や運営資金の確保など不安で一杯であったが、すでにわが国でも有数の移植センターとなっていた当院としては、その重責を断るわけにはいかなかった。2006 年 2 月 24, 25 日の 2 日間東京国際フォーラムで開催された。2 日間で医師のみならず看護師やコメディカル総計 2,400 名の参加があり、シンポジウム 4 題、ワーク

ショップ 12 セッション、総数 450 演題で成功裡に重責を果たすことができた。また、この学会には、神前五郎、服部信、吉田尚、高橋俊雄先生および当時の院長である森武生先生の、駒込病院の歴代院長にも参加いただけた。

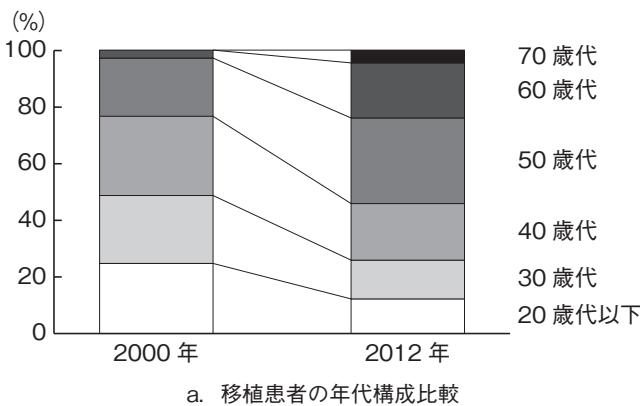
XV. 造血幹細胞移植推進拠点病院

2013 年 10 月厚生労働省はわが国の造血幹細胞移植医療の推進・発展のため造血幹細胞移植法を制定し、その中で造血幹細胞移植を推進するための拠点病院を定めることになった。初年度は全国で 3 施設のみ指定された。関東地区では駒込病院血液内科が、中部地区では名古屋第一赤十字病院血液内科が、近畿地区では大阪市立大学病院血液内科が指定された。拠点病院に指定されるということは栄誉なことではあるが、これは単に移植を多く施行していることや、これからも移植を多く行うことで決まったのではなく、その地域全体の移植医療の発展と進歩をリードすることを求められており、そのための責務は、拠点病院に配布される予算より重いかもしれない。しかし、駒込病院の移植チームに求められているのは、決して駒込病院の移植医療だけでなく、日本全体の移植医療の進歩であることを心しなくてはならない。

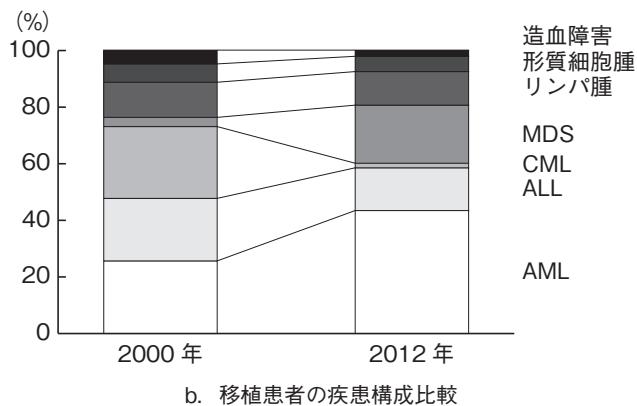
XVI. 駒込病院の造血幹細胞移植のさらなる飛躍

1. 造血幹細胞移植の新たな展開

駒込病院の移植の歴史の中でもう一つの大きな転換点は 2011 年である。駒込病院の大改修も終わりにさしかかり、血液内科の病棟は無菌室も含めて、ほぼ全面的に使える状態になっていた。ところが、1989 年以来造血幹細胞移植だけでなく、一般の血液内科診療、臨床研究、レジデントの教育に尽力し、また JALSG の主要メンバーとして駒込病院血液内科の顔となっていた秋山秀樹部長が、2011 年春、都立病院の人事の一環として、東京都保健医療公社荏原病院の副院長に栄転した。さらに、2004 年以来血液内科の一員として診療や研究に携わった山下卓也医長が国立がん研究センター中央病院へ転出した。元来血液内科の常勤医師は 5 名であったが、2 人のベテラン血液内科医の損失という事態は駒込病院の血液内科の衰退を懸念させた。ところが、そのような気弱な予想とはまったく違ひ、翌年には年間移植件数が 100 件を超えるのである。秋山部長の後任として、駒込病院血液内科を主宰することになった大橋一輝医長（2012 年部長に昇進）を垣花和彦医長、小林武医長が支え、間もなく土岐典



a. 移植患者の年代構成比較



b. 移植患者の疾患構成比較

図5. 駒込病院の移植

a: 移植患者の年代構成比較, b: 移植患者の疾患構成比較.

MDS: 骨髄異形成症候群, CML: 慢性骨髄性白血病, ALL: 急性リンパ性白血病, AML: 急性骨髄性白血病.

子医師も加わり、そこに2人の非常勤医師と常時5名以上のシニアレジデントが力を合わせて、移植をさらに力強く推進したのである。有能な2人のベテラン医師を失っても、速やかに欠員の補充はできたこともあり、その穴はすぐに埋めることができた。

先の「駒込病院の造血幹細胞移植を支えるもの」の項で移植件数が伸びる要因を考察したが、この2011年以降の移植件数の増加にはもう一つの要素があった。従来、同種移植においては、血縁者間または非血縁者間でHLAが一致したドナーからの移植が行われてきたが、ドナーがみつかるのは全体で6割程度であった。今後、とくに血縁者間でドナーがみつかる可能性は低くなることが想定されていて、2025年ころには5%まで低下するといわれている。HLA一致ドナーがみつからない場合は、さい帯血移植が選択されているが、病状の進行したケースでの移植成績は芳しいものではなかった。こうした背景を受けて、2012年からはHLAが半分のみ一致した血縁ドナーから移植を行う半合致移植もスタートさせた。HLAが1ハプロしか一致しない移植では、拒絶とGVHDの増加が危惧されるが、十分な免疫抑制や特別の免疫抑制の工夫により、移植法の選択肢に入るようになった。強いGVHDの危険があるが、他方、移植片対白血病反応(GVL)効果も期待できるため、再発のリスクの高い患者にあえてむずかしい移植を行うようになってきている。半合致移植の場合、ほとんどの患者で血縁者の中にドナーをみつけることができる。以前であれば、ドナーを待っている間に再発して移植にたどり着けなかった患者へも移植ができるようになったわけである。

駒込病院の移植は大きく変容している。最大の違いは移植患者の年齢層である。図5aに示すように明らかに高齢者の移植が増えているのである。移植を始めたころの同種移植の年齢制限は40~50歳であったが、

今や半数以上が50歳以上である。移植可能年齢が上がっていくということは、高齢者に多い、MDSやAMLの患者が増えることを意味する。実際、駒込病院でも高齢者の移植の増加とMDS・AML患者の増加が顕著である(図5b)。

2. 患者とともに歩む医療

a. フォローアップ外来

造血幹細胞移植、とくに同種移植の場合GVHDのような合併症が長く続いて、患者のQOLの低下につながることがある。また、造血幹細胞移植の患者は二次発がんが多いこともわかってき、long term follow up(LTFU)が重要視されてきている。通常の定期外来とは別枠で、2012年5月にLTFU外来を開設した。血液内科土岐典子医師と病棟看護師の2名体制で週に1度行い、主に慢性GVHDの評価、GVHD以外の晚期合併症対策、日常生活に対する生活指導を開始した。2014年8月に造血幹細胞移植後健康管理手帳を作成した。感染予防やGVHD出現時の注意点、晚期合併症、二次発がんなどについての説明、ワクチン接種、検診の受診項目が記載され、自己管理に役立つ構成になっている。LTFU外来開設後のアンケート調査では、高い満足度を得た。またLTFU外来を契機に、がんや他疾患が新たに診断された症例が増加した。2015年1月から外来の回数を週に2回に増やし、現在この1年に延べ490人の患者が受診している。患者、家族の理解度・満足度を下げずに効率よくLTFU外来を行っていくために、関連部門との連携がより必要となっている。

b. 移植同窓会と患者会

造血幹細胞移植は先にも述べたように長期間にわたるフォローアップが必要である。その中で、患者と医療者の間に信頼が生まれるし、患者同士にも情報交換

という実利も含めた糸が深まりやすい。このような環境をもとに患者会が生まれた。そして、2011年10月30日に第1回目の移植患者同窓会が開かれ、患者や職員を含めて165人が集まつた。2015年9月19日に第2回目の同窓会が開催され、235人の参加者で大いに盛り上がつた。

3. 研究の充実

2011年以来、大橋部長の指導のもと、垣花医長を中心に診療の充実だけでなく研究の充実が図られている。病院改修に合わせて病院内に本格的な研究施設が整備されたのを受け、まずは検体保存から開始した研究も、当院の豊富な症例数というスケールメリットを生かし、現在では、東京都医学総合研究所、東京農工大学、日立化成、東京大学医科学研究所、順天堂大学、日本医科大学、慶應大学、理化学研究所、東京大学、がんセンターなどの国内の有数な施設との共同研究に発展していく、いくつかの具体的な成果が上がつてゐる¹⁵⁾。さらに土岐医師を中心となつて腸内細菌と急性GVHDの研究がすすめられているが、その研究の臨床応用として、垣花医長を中心に2015年後半から難治性急性GVHDに対する便移植(FMT)が臨床研究として行われている。難治性の消化管急性GVHDに対する正常人からの便移植は、簡易でありながら優れた効果がみられたためBlood誌に投稿したところ、わずか2ヵ月で掲載にいたつた¹⁶⁾。患者の腸管内に正常人の便を調製して注入するなどという発想は、腸内細菌叢とGVHDの関連を研究している中で着想されたものである。新たな治療法の開発は、このように研究の積み重ねの中から生まれてくるものである。また近年、多くの論文、とくに英文誌への掲載が増えてゐる。新しい世代の駒込病院移植チームの躍動が伝わってくる。駒込病院の論文業績については、他の医療施設や大学との共同研究も含めると膨大な数になるため、駒込病院が中心となって発表した業績のみを卷末に添付する。

XII. おわりに

こうして、駒込病院の移植の足跡を振り返つてみると、それは、都立病院であるから、とくに駒込病院ゆえのアドバンテージもあったように思う。駒込病院の医療の総合力と頑張るものを支援する伝統、そして東京都もこれまで積極的に造血幹細胞移植を支援した結果が現在のわが国有数の移植センターという現状であろう。これらの支援に応えるように駒込病院の移植チームは、大きな試練を乗り越えながら“坂の上の雲”

を目指してきた。そして、駒込病院の造血幹細胞移植は次の段階へと大きく飛躍しつつある。

文献

- 1) 坂巻 壽、高木 澄、柴田弘俊：骨髄採取の合併症—全国調査。臨床血液 35 : 29-35, 1994.
- 2) 茂木伸夫、池上由美子、田原真由美ほか：口腔ケアを行つた造血細胞移植患者の移植前後の口腔内痛と口腔に関する評価。日口腔ケア会誌 4 : 40-44, 2010.
- 3) 池上由美子、木下正信、茂木伸夫ほか：造血幹細胞移植患者の口腔粘膜上皮による生着決定因子の解析。東京福祉保健医療会誌、平成24年度 : 28-29, 2012.
- 4) Sasaki T, Akaho R, Sakamaki H et al : Mental disturbances during isolation in bone marrow transplant patients with leukemia. Bone Marrow Transplant 25 : 315-318, 2000.
- 5) 花本由紀、木暮あづさ、白石信雄ほか：当院におけるTDM業務(治療薬モニタリング)と病棟業務の関わりについて—骨髄移植を中心に。東京衛生局会誌 101 : 210-211, 1998.
- 6) 坂巻 壽、丸田壱郎、岡本真一郎ほか：国内各地域における多施設共同臨床研究の現状—関東造血幹細胞移植共同研究グループの現状と将来。臨床血液 48 : 837, 2007.
- 7) Kami M, Mori S, Tanikawa S et al : Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation ; retrospective analysis of 137 cases at a single institution. Bone Marrow Transplant 20 : 397-402, 1997.
- 8) Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K et al : Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults ; a prospective single center study. Bone Marrow Transplant 26 : 881-886, 2000.
- 9) Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R et al : The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. Am J Hematol 64 : 32-38, 2000.
- 10) Goto H, Yuasa K, Sakamaki H et al : Rapid detection cytomegalovirus pneumonia in recipients of bone marrow transplant ; evaluation and comparison of five survey methods for bronchoalveolar lavage fluid. Bone Marrow Transplant 17 : 855-860, 1996.
- 11) Sakamaki H, Yuasa K, Goto H et al : Comparison of cytomegalovirus (CMV) antigenemia and CMV in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of CMV pulmonary infection after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 20 : 143-147, 1997.
- 12) Machida U, Kami M, Kanda Y et al : Comparison of the antigenemia assay and screening bronchoscopy for detection of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 24 : 1153-1154, 1999.

- 13) Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S et al : Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia ; results of the JALSG AML97 study. *Int J Hematol* **91** : 284–292, 2010.
- 14) Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ et al : Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission ; systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* **301** : 2349–2361, 2009.
- 15) Aoki J, Ohashi K, Mitsuhashi M et al : Post-transplantation bone marrow assessment by quantifying hematopoietic cell-derived mRNAs in plasma exosomes/microvesicles. *Clin Chem* **60** : 675–682, 2014.
- 16) Kakihana K, Fujioka Y, Suda W et al : Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* **128** : 2083–2088, 2016.

参考文献

本文の引用文献以外の駒込病院血液内科の造血幹細胞移植に関連し、論文化したもののみを記載する。多施設協同研究業績に関しては駒込病院血液内科が主体で行ったもののみを記載する。

- 1) 小山高敏, 野口雅秀, 丸山保夫ほか : 自家骨髓移植後サイトメガロウイルス間質性肺炎を発症した急性リンパ性白血病の1例. *臨床血液* **33** : 69–74, 1992.
- 2) Ohashi K, Akiyama H, Takamoto S et al : Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation resistant to erythropoietin. Bone Marrow Transplantation Team. *Bone Marrow Transplant* **13** : 335–336, 1994.
- 3) Akiyama H, Tanikawa S, Takamoto S et al : Recombinant human erythropoietin (rhEPO) administration to marrow donors ; Bone Marrow Transplantation (BMT) Team. *Int J Hematol* **62** : 145–149, 1995.
- 4) Kanda Y, Akiyama H, Tanikawa S et al : Etoposide with/without G-CSF with busulfan and cyclophosphamide as conditioning for bone marrow transplantation ; The BMT Team. *Am J Hematol* **51** : 265–268, 1996.
- 5) Akiyama H, Yoshinaga H, Endou M et al : Microangiopathy without hemolysis in a patient following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **20** : 261–263, 1997.
- 6) Akiyama H, Yoshinaga H, Tanaka T et al : Effects of cyclosporin A on hepatitis C virus infection in bone marrow transplant patients : Bone Marrow Transplantation Team. *Bone Marrow Transplant* **20** : 993–995, 1997.

- 7) Tanikawa S, Sakamaki H, Akiyama H et al : Effect of continuous intravenous administration of high-dose G-CSF on hematologic recovery following autologous purged bone marrow transplantation. *Int J Oncol* **11** : 1355–1361, 1997.
- 8) 宮崎貴子, 赤城久美子, 坂巻 壽ほか : 硬くなる皮膚病—皮膚硬化型慢性GVHD. *皮膚病診療* **19** : 531–534, 1997.
- 9) 岡元るみ子, 秋山秀樹 : 造血幹細胞とその分化—造血幹細胞移植. *炎症と免疫* **5** : 405–411, 1997.
- 10) 秋山秀樹 : 急性白血病の同種骨髄移植施行時期—第一寛解期か再発後か. *臨床医* **23** : 1190–1192, 1997.
- 11) 谷川 宗, 坂巻 壽, 森慎一郎ほか : 骨髄採取針側孔の有無と採取骨髄細胞数の関係. *臨床血液* **38** : 1249–1253, 1997.
- 12) Akiyama H, Nakamura N, Tanikawa S et al : Incidence and influence of GB virus C and hepatitis C virus infection in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **21** : 1131–1135, 1998.
- 13) 山田弘子, 坂巻 壽 : 駒込病院における無菌室と看護体制. *無菌生物* **28** : 36–38, 1998.
- 14) Kumagai T, Sakamaki H, Tanikawa S et al : Utility and safety of Hickman catheters for venous access after bone marrow transplantation. *Intern Med* **37** : 286–291, 1998.
- 15) 坂巻 壽 : 造血幹細胞移植—再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群. *日内科会誌* **87** : 1477–1482, 1998.
- 16) 新井文子, 坂巻 壽, 谷川 宗ほか : 骨髄移植後の溶血性尿毒症症候群. *臨床血液* **39** : 422–426, 1998.
- 17) 田中祐次, 熊谷隆志, 豊田茂雄ほか : 慢性骨髄性白血病第3慢性期に非血縁者間骨髄移植を施行した1症例. *日常診療と血* **8** : 1320–1323, 1998.
- 18) 秋山秀樹 : 造血細胞移植の動向—成人. *血腫瘍* **37** : 108–114, 1998.
- 19) Machida U, Kami M, Kanda Y et al : Comparison of the antigenemia assay and screening bronchoscopy for detection of cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **24** : 1153–1154, 1999.
- 20) Nakane M, Ohashi K, Sato Y et al : Molecular remission in adult T cell leukemia after autologous CD34+ peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **24** : 219–221, 1999.
- 21) Nakata K, Gotoh H, Watanabe J et al : Augmented proliferation of human alveolar macrophages after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **93** : 667–673, 1999.
- 22) 坂巻 壽 : 同種骨髄移植におけるGVHDの臨床. *間質性肺疾患研究会議録* **60** : 72–84, 1999.
- 23) 坂巻 壽 : 日本と欧米のがん治療戦略の差異—日本と欧米の成人白血病と悪性リンパ腫の治療戦略の差異. *癌と化学療法* **26** : 41–48, 1999.
- 24) 坂巻 壽 : 急性白血病の治療戦略—同種造血幹細胞移植法による第1寛解期急性白血病の治療戦略. *最新医学* **54** : 259–264, 1999.

- 25) 大橋一輝, 秋山秀樹: 骨髄移植の現状. 大塚薬報 546 : 42–47, 1999.
- 26) Nakane M, Ohashi K, Tominaga J et al : Disseminated toxoplasmosis after CD34+-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 85 : 334–335, 2000.
- 27) 坂下千瑞子, 秋山秀樹, 森慎一郎ほか: 脾摘後に同種骨髄移植を行った特発性骨髄線維症. 臨床血液 41 : 206–211, 2000.
- 28) 守矢明子, 森慎一郎, 上昌 広ほか: 同種骨髄移植症例の入院期間の検討. 臨床血液 41 : 12–19, 2000.
- 29) 秋山秀樹: 骨髄線維症に対する骨髄移植. 血腫瘍 41 : 373–379, 2000.
- 30) 秋山秀樹, 井上 崇, 大越 靖ほか: 造血幹細胞移植後の水痘ウイルス感染症. 臨床血液 41 : 20–24, 2000.
- 31) Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C et al : Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 32 : 1325–1330, 2001.
- 32) Kono N, Ohashi K, Sasaki E et al : Second allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with fludarabine-based low-intensity conditioning regimen for relapsed myelodysplastic syndrome after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 73 : 122–125, 2001.
- 33) Sakai M, Egawa N, Sakamaki H et al : Primary sclerosing cholangitis complicated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 40 : 1209–1214, 2001.
- 34) Sakamaki H, Sato Y, Mori SI et al : Hepatitis B virus reactivation in a patient with chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 74 : 342–346, 2001.
- 35) Sakashita C, Akiyama H, Satoh Y et al : Acquired storage-pool disorders occurring late after allogeneic bone marrow transplantation ; partial activation of platelets in asymptomatic patients. *Int J Hematol* 74 : 222–227, 2001.
- 36) 坂巻 壽: 造血幹細胞移植の新しい展開—造血細胞移植の現状と問題点. 臨床医 27 : 154–158, 2001.
- 37) 大橋一輝, 坂巻 壽: 造血幹細胞移植における問題点—allo-BMT か allo-PBSCT か. 血腫瘍 42 : 131–137, 2001.
- 38) 大橋一輝, 秋山秀樹: 細胞療法の現状と展望—造血幹細胞療法(末梢血幹細胞移植, 脘帶血, 胎児肝臓). 炎症と免疫 9 : 420–425, 2001.
- 39) 秋山秀樹: 造血幹細胞移植. 内科 88 : 429–432, 2001.
- 40) 秋山秀樹: 造血幹細胞移植の新たな展開と医療体制. 臨床医 27 : 272–275, 2001.
- 41) Mikoshiba M, Ohashi K, Takei N et al : Successful unrelated bone marrow transplantation after arsenic trioxide treatment in a patient with relapsed acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol* 75 : 104–106, 2002.
- 42) 坂巻 壽: 急性白血病の最近の治療成績. 日本医事新報 4085 : 1–12, 2002.
- 43) 坂巻 壽: 慢性骨髓性白血病治療の新展開—慢性骨髓性白血病の造血幹細胞移植療法. 血液フロンティア 12 : 447–453, 2002.
- 44) 坂巻 壽: 白血病の初期治療反応性の臨床的意義—移植時期による造血幹細胞移植療法の予後. 血液フロンティア 12 : 357–364, 2002.
- 45) 大橋一輝, 坂巻 壽: EBM のための内科疾患データファイル—急性前骨髓性白血病. 内科 89 : 1467–1471, 2002.
- 46) 大橋一輝, 坂巻 壽: 造血器腫瘍の幹細胞移植療法—急性骨髓性白血病. Mebio 19 : 71–76, 2002.
- 47) 田中祐次, 坂巻 壽: 検査値から読む病態と診断計画; 血液疾患—GVHD. 臨床医 28 (増刊) : 1535–1537, 2002.
- 48) Akaho R, Sasaki T, Mori S et al : Psychological factors and survival after bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 91–96, 2003.
- 49) Akaho R, Sasaki T, Yoshino M et al : Bone marrow transplantation in subjects with mental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 311–315, 2003.
- 50) Ohashi K, Sanaka M, Tanaka Y et al : Use of octreotide in the management of severe duodenal bleeding after unrelated-donor bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 78 : 176–177, 2003.
- 51) Ohashi K, Sanaka M, Tu Y et al : Clinical features and treatment of hematopoietic stem cell transplantation-associated gastric antral vascular ectasia. *Bone Marrow Transplant* 32 : 417–421, 2003.
- 52) Ohashi K, Tanaka Y, Mori S et al : Low-dose antithymocyte globulin for treatment of steroid-pulse-resistant acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 77 : 99–102, 2003.
- 53) Omuro Y, Matsumoto G, Sasaki T et al : Regression of an unresectable pancreatic tumor following nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31 : 943–945, 2003.
- 54) 坂巻 壽: 白血病; 急性白血病の治療指針—化学療法と移植療法. 内科 92 : 413–417, 2003.
- 55) 坂巻 壽: 造血細胞移植—Source 別移植の特徴. 臨床血液 44 : 283–293, 2003.
- 56) 坂巻 壽: ここまで治るようになった白血病—造血幹細胞移植の成績と展望. 日輸血学会誌 49 : 82–83, 2003.
- 57) 坂巻 壽: 白血病・リンパ腫の治療—白血病の造血幹細胞移植. 今月の治療 11 : 533–539, 2003.
- 58) 大橋一輝, 御子柴路朗, 田中裕次ほか: 2回の同種造血幹細胞移植後の再発に免疫抑制剤投与の中止が奏効したMDS overt leukemia. 臨床血液 44 : 1085–1089, 2003.
- 59) Kida A, Ohashi K, Kobayashi T et al : Incapacitating lower limb pain syndrome in cord blood stem cell transplant recipients with calcineurin inhibitor. *Pathol Oncol Res* 10 : 204–206, 2004.

- 60) Kida A, Ohashi K, Tanaka C et al : Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 126 : 288, 2004.
- 61) 中村裕一, 坂巻 壽, 向井陽美ほか：多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植療法—本邦でのプロトコールの実行性についての検討. *臨床血液* 45 : 524-529, 2004.
- 62) 大橋一輝, 坂巻 壽: 白血病治療の最前線；造血幹細胞移植の新展開—移植の適応. *カレントテラピー* 22 : 809-813, 2004.
- 63) 大田恵子, 賴高朝子, 坂巻 壽ほか：骨髄移植の経過中発症した免疫抑制剤による脳症の検討. *脳と神経* 56 : 395-401, 2004.
- 64) 秋山秀樹：造血幹細胞移植の進歩 2004—非血縁者間骨髄移植. *血液フロンティア* 14 : 1181-1192, 2004.
- 65) Igaki H, Karasawa K, Sakamaki H et al : Renal dysfunction after total-body irradiation. Significance of selective renal shielding blocks. *Strahlenther Onkol* 181 : 704-708, 2005.
- 66) Kobayashi T, Ohashi K, Sakai M et al : Granulocyte colony-stimulating factor-primed donor lymphocyte infusion after salvage chemotherapy for treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 82 : 79-81, 2005.
- 67) 坂巻 壽: 造血幹細胞移植；診断と治療の進歩；造血幹細胞移植の適応と治療成績—急性白血病. *日内会誌* 94 : 1298-1302, 2005.
- 68) 坂巻 壽: 白血病治療の最近の進展—成人 AML に対する寛解後療法としての同種造血幹細胞移植の役割. *血腫瘍* 50 : 498-504, 2005.
- 69) 大橋一輝, 坂巻 壽: 急性リンパ性白血病. 医学のあゆみ別冊 (血液疾患; state of arts Ver. 3) : 639-642, 2005.
- 70) 大橋一輝, 坂巻 壽: 白血病・リンパ腫・骨髄腫；成人急性白血病の治療の実際—微小残存病変 (MRD) を指標とした治療選択. *Medical Practice* 22 : 1381-1384, 2005.
- 71) Sakai M, Ohashi K, Ohta K et al : Immune-mediated myelopathy following allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 84 : 272-275, 2006.
- 72) 坂巻 壽: わが国における造血細胞移植の動向—日本造血細胞移植学会平成 17 年度全国調査報告より. *MMJ* 2 : 570-573, 2006.
- 73) 坂巻 壽: 成人急性骨髓性白血病に対する寛解後療法と同種造血幹細胞移植. *血腫瘍* 52 : 581-590, 2006.
- 74) 坂巻 壽: 白血病の新しい治療動向と検査—造血幹細胞移植と検査. *Medical Technology* 34 : 136-142, 2006.
- 75) 山下卓也, 秋山秀樹: 多様化する造血幹細胞移植の適応と方法—移植患者の全身状態の評価方法. *内科* 98 : 269-274, 2006.
- 76) 秋山秀樹: 造血幹細胞移植の現況—急性白血病の造血細胞移植. *医学のあゆみ* 218 : 253-257, 2006.
- 77) Jinta M, Ohashi K, Ohta T et al : Clinical features of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-associated organizing pneumonia. *Bone Marrow Transplant* 40 : 465-472, 2007.
- 78) Kakihana K, Ohashi K, Iguchi M et al : Frequent exacerbation of pulmonary nocardiosis during maintenance antibiotic therapies in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Int J Hematol* 86 : 455-458, 2007.
- 79) Kida Y, Ishii T, Ando M et al : A case report of thrombotic thrombocytopenic purpura and severe acute renal failure post non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation treated with plasma exchange and hemodialysis. *Ther Apher Dial* 11 : 402-406, 2007.
- 80) 坂巻 壽: 妊娠と血液疾患；どう対処するか？—造血幹細胞移植と妊娠. *血腫瘍* 55 : 445-450, 2007.
- 81) 坂巻 壽: 白血病・リンパ腫・骨髄腫；造血幹細胞移植の適応疾患と方法—最大の効果を引き出すには. *Medical Practice* 24 : 1999-2003, 2007.
- 82) 坂巻 壽: 腫瘍内科診療データファイル—急性骨髓性白血病. *内科* 100 : 1284-1290, 2007.
- 83) 坂巻 壽: 造血幹細胞移植の新たな展開—わが国における造血幹細胞移植の動向. *血腫瘍* 54 : 257-265, 2007.
- 84) 坂巻 壽: 造血器腫瘍—急性白血病；造血幹細胞移植. *日本臨床* 65 (増刊) : 488-493, 2007.
- 85) 垣花和彦, 大橋一輝: 血栓・塞栓症の病態・検査・治療—造血幹細胞移植に伴う TMA, VOD. *Medical Technology* 35 : 1499-1503, 2007.
- 86) 山下卓也, 坂巻 壽: DATA で読み解く内科疾患—移植後 GVHD. *総合臨床* 56 (増刊) : 1445-1462, 2007.
- 87) 小林 武, 秋山秀樹: 白血病治療を適切に進めるために；造血幹細胞移植の進め方—骨髄移植/末梢血幹細胞移植/臍帯血移植の実際. *臨床腫瘍プラクティス* 3 : 385-389, 2007.
- 88) 秋山秀樹: 造血幹細胞移植のすべて—骨髄採取時の注意点. *血腫瘍* 55 (Suppl. 5) : 289-294, 2007.
- 89) 茂木伸夫, 池上由美子, 成田香織ほか：造血細胞移植患者への口腔ケアが在院日数に及ぼす効果. *日口腔ケア会誌* 1 : 14-20, 2007.
- 90) 茂木伸夫, 池上由美子, 風登江利子: 食事につながるケアを目指した造血幹細胞移植の口腔ケア—初発・寛解導入療法時の口腔ケア. *がん看護* 13 : 72-76, 2008.
- 91) 成田香織, 池上由美子, 茂木伸夫ほか：食事につながるケアを目指した造血幹細胞移植の口腔ケア—免疫抑制状態と疼痛コントロール. *がん看護* 13 : 483-487, 2008.
- 92) 成田香織, 池上由美子, 茂木伸夫ほか：食事につながるケアを目指した造血幹細胞移植の口腔ケア—移植後の感染予防に対する口腔ケア. *がん看護* 13 : 576-579, 2008.
- 93) 池上由美子, 成田香織, 鶴見田鶴子ほか：食事につながるケアを目指した造血幹細胞移植の口腔ケア；GvHD における口腔ケア—食べることを支援する.

- がん看護 13 : 673–676, 2008.
- 94) 池上由美子, 成田香織, 茂木伸夫ほか：食事につながるケアを目指した造血幹細胞移植の口腔ケア—未着, 再移植時の口腔ケア. がん看護 13 : 756–760, 2008.
 - 95) 中村裕也, 大橋一輝, 中野夏子ほか：造血幹細胞移植施行後のアデノウイルス感染性急性壊死性尿細管間質性腎炎の解析—4剖検例から得られた知見. 日腎臓会誌 50 : 1036–1043, 2008.
 - 96) 名島悠峰, 大橋一輝, 安藤 稔ほか：造血幹細胞移植後に発症したHHV-6脳炎に対しfoscamet投与後合併した塩類喪失性腎症. 臨床血液 49 : 40–45, 2008.
 - 97) Kakihana K, Ohashi K, Sakai F et al : Leukemic infiltration of the lung following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 89 : 118–122, 2009.
 - 98) Najima Y, Ohashi K, Miyazawa M et al : Intracranial hemorrhage following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol 84 : 298–301, 2009.
 - 99) Sakurai C, Ohashi K, Sakaguchi K et al : Mikulicz's disease with severe thrombocytopenia following autologous stem cell transplantation in a multiple myeloma patient. Int J Hematol 90 : 532–536, 2009.
 - 100) 茂木伸夫, 小山理美子, 池上由美子ほか：造血細胞移植患者に対する口腔ケアと食事の工夫. 日口腔ケア会誌 3 : 48–51, 2009.
 - 101) 大橋一輝：造血幹細胞移植の多様性に迫る—本邦における造血幹細胞移植の現状. 内科 104 : 198–205, 2009.
 - 102) 大橋一輝：MDS診療の最近の進歩—MDSにおける造血幹細胞移植の現状と展望. 血腫瘍 59 : 50–54, 2009.
 - 103) 大橋一輝：造血幹細胞移植の新たな展開—造血幹細胞移植. 血腫瘍 58 : 245–251, 2009.
 - 104) Ando M, Mori J, Ohashi K et al : A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 45 : 1427–1434, 2010.
 - 105) Ando M, Ohashi K, Akiyama H et al : Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation ; prevalence and risk factors. Nephrol Dial Transplant 25 : 278–282, 2010.
 - 106) Kakihana K, Ohashi K, Akiyama H et al : Correlation between survival and number of mobilized CD34+ cells in patients with multiple myeloma or Waldenstrom macroglobulinemia. Pathol Oncol Res 16 : 583–587, 2010.
 - 107) Muto H, Ohashi K, Ando M et al : Cystatin C level as a marker of renal function in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 91 : 471–477, 2010.
 - 108) Wakabayashi S, Ohashi K, Hanajiri R et al : Rapidly progressive Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder unpredictable by weekly viral load monitoring. Intern Med 49 : 931–935, 2010.
 - 109) 下井辰徳, 小林 武, 垣花和彦ほか：当院における高齢者造血幹細胞移植の成績. 老造血器疾患研会誌 19 : 30–35, 2010.
 - 110) 坂巻 壽：急性骨髓性白血病—急性骨髓性白血病に対する造血幹細胞移植. 臨床血液 51 : 1338–1347, 2010.
 - 111) Najima Y, Kakihana K, Ohashi K et al : Incidence, risk factors, and clinical outcomes of cataracts following hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol 86 : 508–510, 2011.
 - 112) Tsubokura M, Yamashita T, Inagaki L et al : Fatal intracranial hemorrhage following administration of recombinant thrombomodulin in a patient after cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant 46 : 1030–1031, 2011.
 - 113) 中原善朗, 林 星舟, 今村 潤ほか：骨髄移植後に出現した門脈圧亢進症の1例. 日門脈圧亢進症会誌 17 : 37–42, 2011.
 - 114) 加藤博史, 垣花和彦, 角野萌ほか：当院における60歳以上の造血幹細胞移植の後方視的検討. 老造血器疾患研会誌 20 : 31–34, 2011.
 - 115) 比島恒和, 堀口慎一郎, 立石陽子ほか：免疫不全状態における消化管病変—免疫不全状態における消化管病変の生検所見. 胃と腸 46 : 229–238, 2011.
 - 116) Hanajiri R, Ohashi K, Hirashima Y et al : Second allogeneic transplantation for relapsed acute leukemia after initial allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Pathol Oncol Res 18 : 1003–1008, 2012.
 - 117) Igarashi A, Kakihana K, Haraguchi K et al : Anti-host isoagglutinin production is associated with a higher risk of acute GVHD in ABO-incompatible transplantation. Bone Marrow Transplant 47 : 1356–1360, 2012.
 - 118) Kakihana K, Ohashi K, Hirashima Y et al : Clinical impact of pre-transplant pulmonary impairment on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Pathol Oncol Res 18 : 11–16, 2012.
 - 119) Kakihana K, Ohashi K, Murata Y et al : Clinical features of calcineurin inhibitor-induced pain syndrome after allo-SCT. Bone Marrow Transplant 47 : 593–595, 2012.
 - 120) Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T et al : Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria. Intern Med 51 : 2105–2110, 2012.
 - 121) Yamamoto M, Ohashi K, Hirashima Y et al : Poor outcome of myeloablative conditioned allogeneic bone marrow transplantation for myelofibrosis. Intern Med 51 : 1183–1186, 2012.
 - 122) 坂巻 壽：慢性骨髓性白血病治療の歴史—治癒のた

- めには辛い治療が必要だった時代. *BIO Clinica* 27 : 1093–1097, 2012.
- 123) 垣花和彦, 坂巻 壽: 白血病・リンパ腫・骨髄腫の実地診療に不可欠の最新情報とその活用—急性白血病に対する造血幹細胞移植の適応とタイミング. *Medical Practice* 29 : 1342–1348, 2012.
- 124) 押川 学, 森 甚一, 安永 愛ほか: 当院におけるazacitidine投与例の後方視的解析. *老造血器疾患会誌* 21 : 38–40, 2012.
- 125) 森 甚一, 大橋一輝: 造血幹細胞移植の最新動向—わが国における実際. *医学のあゆみ* 240 : 387–392, 2012.
- 126) Honda A, Kakihana K, Aoki J et al : Omission of day-11 MTX, in combination with tacrolimus, is not associated with increased risk of acute graft-versus-host disease after allo-BMT. *Bone Marrow Transplant* 48 : 307–309, 2013.
- 127) Honda A, Kakihana K, Mori J et al : Gastrointestinal AA amyloidosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 54 : 1794–1796, 2013.
- 128) Morito T, Ando M, Kobayashi T et al : New-onset microalbuminuria following allogeneic myeloablative SCT is a sign of near-term decrease in renal function. *Bone Marrow Transplant* 48 : 972–976, 2013.
- 129) Shimoi T, Ando M, Munakata W et al : The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 48 : 80–84, 2013.
- 130) 土岐典子, 大橋一輝: 血液症候群(第2版)一輸血後移植片対宿主病(輸血後GVHD). *日本臨床(別冊)* : 755–757, 2013.
- 131) 垣花和彦, 大橋一輝: 白血病—造血幹細胞移植の適応と成績. *日内会誌* 102 : 1728–1736, 2013.
- 132) 押川 学, 山本圭太, 金政佑典ほか: 当院における高齢者に対する同種造血幹細胞移植. *老造血器疾患会誌* 22 : 22–26, 2013.
- 133) 高橋幸江, 大橋一輝: 慢性骨髓性白血病診療の現状と新たな展開2013—進行期(移行期/急性転化期)CMLの治療方針. *血液内科* 67 : 189–196, 2013.
- 134) Aoki J, Kimura K, Kakihana K et al : Efficacy and tolerability of Entecavir for hepatitis B virus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Springerplus* 3 : 450, 2014.
- 135) Aoki J, Tsubokura M, Kakihana K et al : The predictive value for pulmonary infection by area over the neutrophil curve (D-index) in patients who underwent reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *Pathol Oncol Res* 20 : 879–883, 2014.
- 136) Doki N, Ohashi K, Oshikawa G et al : Clinical outcome of hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL); experience from a single institution. *Pathol Oncol Res* 20 : 61–66, 2014.
- 137) Shingai N, Kakihana K, Oshikawa G et al : Clinical impact of pre-transplant diastolic function on outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 49 : 1241–1243, 2014.
- 138) 土岐典子, 大橋一輝: 成人白血病に対する治療—造血幹細胞移植の実際. *臨腫瘍プラクティス* 10 : 68–72, 2014.
- 139) 山本圭太, 成川研介, 垣花和彦ほか: 当院での過去9年間における55~60歳のAML, MDS患者に対する前処置による移植成績の比較(MAC vs RIC). *老造血器疾患会誌* 23 : 30–34, 2014.
- 140) 新谷直樹, 大橋一輝: 第1寛解期急性骨髓性白血病で移植を施行しない症例の予後. *血液内科* 68 : 374–380, 2014.
- 141) Doki N, Haraguchi K, Hagino T et al : Clinical impact of hematogones on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 94 : 2055–2060, 2015.
- 142) Hanajiri R, Kakihana K, Kobayashi T et al : Tobacco smoking is associated with infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50 : 1141–1143, 2015.
- 143) Ikegawa S, Doki N, Yamamoto K et al : Clinical impact of CD25 expression on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplant for cytogenetically intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 56 : 1874–1877, 2015.
- 144) Oshikawa G, Kakihana K, Saito M et al : Post-transplant maintenance therapy with azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for high-risk acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 169 : 756–759, 2015.
- 145) Oshikawa G, Yoshioka K, Takahashi Y et al : Impact of prior azacitidine on the outcome of allogeneic hematopoietic transplantation for myelodysplastic syndrome. *Pathol Oncol Res* 21 : 1037–1043, 2015.
- 146) Hino Y, Doki N, Yamamoto K et al : Chronic myeloid leukemia relapsing ten years after allogenic bone marrow transplantation. *Rinsho Ketsueki* 57 : 608–612, 2016.
- 147) Ikegawa S, Doki N, Kurosawa S et al : CD25 expression on residual leukemic blasts at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplant predicts relapse in patients with acute myeloid leukemia without complete remission. *Leuk Lymphoma* 57 : 1375–1381, 2016.
- 148) Ikegawa S, Doki N, Kurosawa S et al : Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes poor prognosis of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Leuk Lymphoma* 57 : 76–80, 2016.
- 149) Murata Y, Kudo Y, Kakihana K et al : Steroid pulse therapy for blood cell recovery in allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation. Intern Med 55 : 583–587, 2016.
- 150) 原口京子, 奥山美樹, 田野崎隆二ほか: CD34 陽性細胞測定における施設間差の検討. 日輸細治会誌 62 : 32–40, 2016.
- 151) 吉岡康介, 大橋一輝: 同種造血幹細胞移植に関する最近の展開—急性白血病に対する同種造血幹細胞移植の適応と課題. 血液内科 72 : 292–297, 2016.
- 152) Ando M : The need for ‘onco-nephrology’ is increasing in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 51 : 767–768, 2016.

History of hematopoietic stem cell transplantation at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Hisashi Sakamaki, MD, PhD

Honorary Director,
Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Center Komagome Hospital

Summary

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital was originally established to care for patients with infectious diseases and it has played an important role in the health of Tokyo residents for over a century. In 1975, the hospital was refurbished and started caring for patients with cancer in addition to those with infectious diseases. The first bone marrow transplant (BMT) to treat hematological malignancies proceeded at the hospital in 1979. A BMT team established in 1986 has treated numerous patients, including one donor who died from a serious medical accident. By 2012, the team was performing hematopoietic stem cell transplants (a newer form of BMT) at a rate of more than 100 per year. The hospital was selected as a Designated Regional Hub Hospital Promoting Hematopoietic Stem Cell Transplantation in 2013 and provided with support from the Japanese Government. This report describes the 30-year history of hematopoietic stem cell transplantation at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital.

Key words : hematopoietic stem cell transplantation, designated regional hub hospital promoting hematopoietic stem cell transplantation

せん妄の理解と治療

一瀬 邦弘 特定医療法人社団聖美会 多摩中央病院精神神経科

要旨：せん妄は急性発症する一過性の脳代謝の全般性機能不全である。意識障害（注意障害を含む）、認知機能低下、睡眠・覚醒リズムや概日リズム障害を伴う。一般病院の入院患者のいかなる科でも出現し、検査や治療をより困難とし、クリニカルパスから逸脱させ、医療費の増大を招く。頻度は増えているが、適応薬剤がなく、その対応が確立されていなかった。

本稿は、まずDSM診断基準の変遷を述べ、20世紀中からの諸概念を整理した。一般的鎮静法で使われるハロペリドールの使用法と、副作用は薬剤性QT延長症候群と薬開発を中心にふれた。神経生理学的研究からはせん妄時の閉瞼時眼球運動を紹介した。睡眠研究の発展する中で、せん妄と“筋抑制を欠くREM睡眠”つまり解離現象の関係をふれた。またREM睡眠行動障害と Lewy小体病との共通部分を述べた。またナルコレプシー研究から見出されたオレキシン受容体が覚醒維持機構に深く関与し、その拮抗薬がせん妄予防効果をもつ可能性について述べた。2014年に概日リズム時計、視交叉上核に作用するメラトニン作動薬がせん妄を予防すると報告された。せん妄が“治療から予防へ”的パラダイムシフトとなる新ガイドラインを紹介した。

Key words :せん妄、急性錯乱状態、眼球運動、概日リズム、メラトニン、オレキシン、ナルコレプシー、REM関連行動障害、薬剤性QT延長症候群、ハロペリドール

I. はじめに

第二次世界大戦が終わって70年が経つ。その後生まれたベビーブーマーが続々と引退するにつれて、かれらの慢性疾患が支え手の目減りした医療制度に目一杯の重荷をかけて経済を圧迫する。メタボリックシンдро́мである。2型糖尿病、心臓病、脳卒中、腎臓病、それに加えて運動器障害である腰痛、扁平足、関節炎、そして過敏性大腸炎など中年の段階でも発症する疾患が増大している。これらの疾患はますます地球規模で広まり有病率を上げつつある。肥満はアメリカの国民病となり、次いでメタボ対応が日本で十分な成果を上げないままに、中国に波及して世界の未来を暗くしている。飢餓の時代から数世代で、脂肪過多の時代へとかわってしまった。

こうした中で寿命が伸び、認知症とその関連障害の問題はますますその深刻さを増している。

II. 全般的な事項

1. せん妄がなぜ問題か

せん妄は実地の臨床場面で治療の障害として、もっとも大きな位置を占めている。せん妄のあることで基礎疾患の診断、治療、検査と看護はむづかしくなる。よく聞かれる内科入院病棟での看護スタッフからの苦情は、点滴をはずす、安静が守れない、ということを聞くかない、寝ない、騒ぐ、暴れるなどである。ICU環境では気管内チューブ、術後排液ドレナージ、持続脳圧測定ラインなど患者の生命予後に直接影響を及ぼすラインが多いので問題はさらに深刻である。また精神科入院病棟では、アルコール離脱時のせん妄患者の叫び声が隔離室から響き渡ることもある。時には拘束や隔離、薬物による過鎮静が行われたり、原疾患の治療が不十分のまま自宅へ退院となったりする。

またせん妄によって二次的合併症を引き起こすことがある。せん妄期間中の転倒による頭部打撲、骨折などの事故である。せん妄治療のための鎮静系薬物投与がさらに肺炎の重症化を招くことさえある。またとくに高齢者では、せん妄の発症自体が生命予後不良の徵

連絡先：一瀬 邦弘 issekunihiro@gmail.com

候だったりする。こうした点から、せん妄への現実的な対処の指針は医療スタッフすべてにとって重要課題となる。こうした予後の見通しのむずかしさが看護計画を立てるのを困難にしたりする。

2. せん妄を発見しやすくするために

今、もっとも推奨され、汎用されているのはCAM (confusion assessment method)¹⁾である。これは、①急性の発症と動搖性の経過、②注意力低下、③支離滅裂な思考、④意識レベルの変化の項目からなる。4つのうち、①と②は必須で、③または④が認められるとせん妄と診断されるものである。逆翻訳された日本語版もあって、信頼性や妥当性が検討されている。慣れると5分間程度で実施できるなど簡便で有用性が高い。ただ習熟が必要で、そうでないと見逃しが多い²⁾という。言語コミュニケーションのとりづらい患者の多い集中治療室ではCAM-ICUがある。

3. せん妄発見のためのスクリーニング・ツール DST³⁾

現場の新人看護師にとって、「この患者は、せん妄ではないだろうか？」と、ミーティング場面でスタッフの皆に最初に問題提起するのは、なかなか勇気がいるという。慣れていないと、せん妄の診断はなかなか自信がもてない。とくに運動減少型せん妄 (hypoactive type delirium) の場合、不活発で反応に乏しいので、問題視されず見過されることがある。こんなことが起きないようにするために、せん妄スクリーニング・ツールが有用である。「せん妄の可能性」のある患者をみつけだすことを目的にDST³⁾が作成された。DSTは3段階に分かれる。

はじめの段階は「意識、覚醒、環境認識のレベル」と呼ばれる。新人看護師が「担当の患者さんが、なんか変だ」と感じる段階といってよい。具体的には、次の7つの症状が患者にみられるかどうかを「ある」と「なし」で答える。7つの症状とは①現実感覚、②活動性の低下、③興奮、④気分の変動、⑤睡眠・覚醒リズム、⑥妄想、⑦幻覚である。こうした症状の一つでも「ある」となったら、次へすすむ。

次の段階は「認知の変化」と呼ばれ、新人看護師が自分自身で確かめる段階である。ここで見当識障害と記憶障害の有無を調べる。この段階で、MMSE (mini-mental state examination) や長谷川式簡易認知症審査スケールなどを並行して行って点数化しておくと、さらに報告に説得力が増す。

最後の段階は発症の様式つまり、この精神症状の発症のパターンが数日か数週間に急に始まったか？そ

れと症状の日内変動の有無、つまり、症状が1日の中でも出たり引っこみたりするかどうかをみる。どちらかに該当すれば、ただちに精神科に、「せん妄の可能性あり」として、コンサルテーションを依頼するというものである。現場の新人看護師の引っこみ思案を解消させ、問題提起を勇気づける巧みな心理的配慮のなされた、数分で結果の出る簡便なツールで、好む人もいる。しかし感度はよいが、特異度が低く、信頼性の検討が十分ではない。

4. せん妄と在院日数

せん妄を発症することで、入院期間は長期化する。総合病院の整形外科病棟では、高齢の大腿骨頸部骨折術後患者がよくせん妄を起こすが、この術後患者をせん妄の有無で比較し、術後せん妄を合併した患者では入院が長期化し、とくに女性患者ではコントロールと比べ入院日数が1.9倍長かったという報告⁴⁾がある。また環境や睡眠・覚醒リズムの調整に加えて、薬物療法によるせん妄治療を行った群のほうが入院期間を有意に短縮したと報告している。DPCによる保険請求を行っている病院のデータは、全国的に日々刻々集計されており、こうしたクリニックから逸脱するケースによる医療資源上の総損失はいずれ明らかされることが望まれる。今のところ医療経済面では、大腿骨頸部骨折、糖尿病、転倒などよりも高額⁵⁾であることがわかっているというが、詳しくはわからない。

5. せん妄の発生率

せん妄の有病率は一般病院の入院患者で10~30%とされ、加齢に従って増加する。75歳以上の高齢者では若年者に比し4~6倍の頻度となる。認知症など中枢神経系疾患ではより発症しやすい。またICU・CCU環境では誘発因子の関与が大きいため、より高率にせん妄が発症する。がん専門病院での精神科リエゾン医の観察⁶⁾では、進行がん患者においては、経過のあらゆる時期においてせん妄が出現する可能性があり、終末期ではほぼ必発であるという。また術後せん妄のみを考えても、部位や用いた術式によってせん妄の発生は14~50%と幅がみられ、せん妄発見率の差などから有病率の比較はむずかしい。つまり発生の頻度とは、そのとき、たまたま病棟にいる患者の特性で左右される。ここではInouyeらの総説⁷⁾から、せん妄危険因子の表（相対危険度）を示す（表1）。「せん妄の治療指針2版」⁵⁾にあるように、入院前に把握しておきたい危険因子（相対危険度）と、入院後に予防介入したい危険因子（相対危険度）のリストをあげる。

表 1. 相対危険率（文献 7 より引用）

リスクファクター	相対危険度			
	一般内科	外科		ICU
		心臓外科以外	心臓外科	
入院前				
認知症	2.3~4.7	2.8	—	—
軽度認知機能障害	2.1~2.8	3.5~4.2	—	—
せん妄の既往	—	3.0	—	—
生活機能障害	4.0	2.5~3.5	—	—
視覚障害	2.1~3.5	1.1~3.0	—	—
聴覚障害		1.3	—	—
重症身体疾患の併存	1.3~5.6	4.3	—	1.1
うつ病	3.2	—	1.2	—
一過性の脳虚血や脳梗塞の既往	—	—	1.6	—
アルコール依存	5.7	1.4~3.3	—	—
75 歳以上の高齢者	4.0	3.3~6.6	—	1.1
入院後				
薬剤				
複数薬剤の使用	2.9	—	—	—
向精神薬の使用	4.5	—	—	—
睡眠薬や鎮静剤の使用	—	—	—	4.5
身体拘束の施行	3.2~4.4	—	—	—
尿カテーテルの使用	2.4	—	—	—
生理学的検査				
BUN (尿素窒素) の上昇	5.1	—	—	1.1
BUN:Cr 比の上昇	2.0	2.9	—	—
血清アルブミン値の異常	—	—	1.4	—
血清 Na, K, 血糖値の異常	—	3.4	—	—
代謝性アシドーシス	—	—	—	1.4
感染	—	—	—	3.1
治療的合併症	1.9	—	—	—
手術				
大動脈瘤手術	—	8.3	—	—
非血管系手術	—	3.5	—	—
脳神経外科	—	—	—	4.5
外傷での入院	—	—	—	3.4
緊急入院	—	—	—	1.5
昏睡	—	—	—	1.8~21.3

注) せん妄の危険因子は Inouye, 2014 (文献 7) の総説から引いた。表は入院前と入院後の上下に分かれている。原文ではそれぞれ predisposing factors と precipitating factors と書かれていて直訳すれば、準備因子と誘発因子となるが、ここでは、「せん妄の治療指針 2 版」⁵⁾ にあるように、入院前に把握しておきたい危険因子（相対危険度）と、入院後に予防介入したい危険因子（相対危険度）という表現が適切と考えて、入院前と入院後との上下に分けた。

6. せん妄は認知症と横並びの症状群である

せん妄とは、認知機能の低下、睡眠障害や錯乱を伴った急性の精神症状群で、中枢神経系に侵襲が及んだ際に起こる脳器質性精神障害の代表である。診断基準⁸⁾では、認知症とせん妄は同列に、同じレベルに隣り合って並べられている。認知症状群と比べると、まず発症が急激で、何日ころ、何時ころからと時期を特定しやすい傾向がある。次に症状の動搖性が明らかで、同じ日の中でも朝方よくて、夜に入ってから悪化するなど症状の日内変動がみられる。第三に、認知障害の可塑性がみられる。つまりせん妄期間中は認知機

能が低下し異常行動が続くが、醒めると元のレベルに戻る。

7. せん妄と認知症の成因は異なる

認知症ではいったん失われた認知などの脳機能は元に戻らない。なぜなら、代表疾患である Alzheimer 型認知症の基盤には、脳皮質の神経原線維性変化や老人斑を含む Alzheimer 病性脳変化（神経細胞脱落）があるからである。これに反してせん妄では、神経細胞の脱落は証明されず、脳機能失調があるのみである。両者の成因はからみ合っていて、先行する軽い認知症

表2. 最軽度の意識混濁を把握するための眼のつけどころ

1. 一見正常にみえ、質問にだいたいのところ正答。しかし本来の活発さや生彩に欠ける
2. 注意の面
 - 1) 長い思考の際、緻密さに欠け、まとまりがわるい
 - 2) 些細な単語のいい間違い、語性錯誤が多い
 - 3) 連続の引き算、桁の繰り下がりを間違える
3. 感情、意欲の面
 - 1) 軽く躁的：多弁で、はしゃいで、お節介。のんきで多幸的
 - 2) 純黙状態：不機嫌、かたくなに返事をしない
 - 3) 無欲状：ぼんやりしていて、ほっておけばずっとそのまま
4. 記憶の面
 - 1) 少とも残る記憶欠損
 - 2) しかし後知恵では臨床的に役に立たない
 - 3) もっとも大切なのは、その場での精緻な観察
5. 意識混濁のレベルは時々刻々と動搖し、変転する。治療可能性は常にある

との鑑別が実際にはむずかしいのであるが、まったく異なっている。認知症状群とは異なることを患者家族や看護スタッフにはっきり告げるのが、コンサルテーションの第一歩である。

8. 米国精神医学会の DSM 診断基準の揺れ動き、注意障害か意識障害か？

従来、せん妄は意識障害のうちの一つとして、軽い意識混濁（意識水準の軽い低下）とともに重い意識変容（精神運動性興奮、思考の滅裂、よく激しい幻覚や妄想を示す）を伴う状態を意味してきた。これに従って1980年のDSM-IIIではせん妄の診断基準のA.は意識の混濁であるとされ、周囲の認識の明晰さの減少で、周囲の刺激に対して注意を転じ、集中させ、そして維持する能力の減少を伴うとされていた。ところが1987年のDSM-III R⁹⁾の基準ではA.は注意障害とされ、意識の混濁はC項へと格下げとなつたばかりか、たとえばテストの間に覚醒を保つのが困難な程度と限定され、下位6項目のうちの一つとなってしまった。

その後1994年に提唱されたDSM-IV¹⁰⁾では、せん妄診断の第一の項目として意識障害があげられている。せん妄のカテゴリーが注意障害から意識障害にかわったかのような印象を与える。

しかし細かくみると、DSM-III R⁹⁾では意識障害という言葉が、「たとえば検査中に寝入ってしまうような」という傾眠状態、つまり誰にでもわかる程度の重い意識混濁を表すということがわかる。一方、DSM-IV¹⁰⁾では意識障害という表現が「注意の集中、維持、替えること」という障害を含むものとして書かれている。

つまりせん妄の位置づけがかわったのではなく、意

識障害という言葉が傾眠状態などの明確な意識混濁だけでなく、より軽い、わが国では原田¹¹⁾のいう「軽い意識障害」までも含むものとして広くとらえ直されたといつてもよい。さらに改定されたDSM-V¹²⁾が、2013年に発表された。せん妄の診断は神経認知障害に含まれ、領域別に定義されている。この中では、改変に改変を重ねたうえで、またまた注意障害と意識障害という具合に並列に戻ってしまった。ここでは意識の障害は、領域別では定義されずに、環境に対する見当識の低下という表現になっている。

症状性を含む器質性精神障害を診断するためには、最軽度の意識混濁をとらえる臨床的な診断技術が必要である。その眼を鍛えるために、いくつかの着目点について原田の指摘するところを表2にまとめた。

9. せん妄の診断基準は？ 厚生労働省はICD-10（国際疾病分類：第10版）

本稿では現在のところ、もっとも厳密な基準と考えられるICD-10（研究用）⁸⁾に基づいて論議する。幸いなことに、わが国の厚生労働省は今のところ、精神障害の分類として、国際疾病分類：第10版を用いている。①注意障害を伴う意識の混濁、②認知機能障害：即時想起、近時記憶障害と失見当識、③精神運動性障害：寡動から多動、反応時間の延長、会話の増加あるいは減少、④睡眠・覚醒リズムの障害、⑤急激に発症し、1日のうちでも動搖するという日内変動を示す。以上の5点がみられる状態をせん妄と考えてよい。幻視（実際にはないものがみえる）などの幻覚や一過性の妄想などは、典型的なせん妄のときによくみられるが、診断上は重要ではない。このICD-10⁸⁾の診断基準に、b) 認知機能障害の項に、たとえば記憶欠損、言語、視空間認知、知覚を入れればDSM-V¹²⁾の条件を満たす。ただしこのDSM-Vでは、睡眠・覚醒リズム障害や概日リズム障害という治療的にも重要な概念が診断基準からはずされてしまった。

さてDSM-Vの診断基準は、DSM-IVのとき以来、せん妄を診断する際、それを引き起こした原因がある程度見極めずみでなければ診断できないため、使い勝手がわるい。まず「せん妄」と診断し、それから原因の追及に移るのが臨床的な手順に沿っている。まず物質性（アルコール/薬物性）かそうでないかに2分類しただけで、進行していく国際疾病分類ICD-10のせん妄の概念が用いやすい。

せん妄はLipowskiが臨床的に記載したように、二つのタイプの下位分類^{13,14)}を含んでいる。一方は急激に興奮する活動過剰型(hyperactive type)あるいは興奮性過覚醒型と、不活発で反応に乏しい活動減少

型 (hypoactive type) あるいは傾眠低覚醒型である。活動過剰型はより頻繁な幻覚、妄想、焦躁性興奮、失見当識で特徴づけられる。もう一方は傾眠傾向と錯乱 (confusional state) によって特徴づけられる。ここでは、幻覚や錯覚はあまりはっきりしないとされる。

10. 脳器質性/症状性精神障害の概念の略史

こうした分類上の錯綜を明らかにしようと先人の労作を少し振り返ってみよう。

a. 精神器質症候群 (Bleuler, 1916)

精神器質症候群 (organic psycho syndrome, psychoorganisches Syndrom) は大脳損傷 (皮質のびまん性、慢性) により出現する症候群を指す。症状としては記憶障害、失見当識、思考障害がみられる。これらの組み合わせとしての高次機能障害と人格障害がみられる。幻覚や妄想、それに巢症状 (失語、失行、失認など) を伴うこともあるが必須ではない。

b. 急性外因反応 (Bonhoeffer, 1910)

時代は前後するが、Bonhoeffer は急性の感染症などで生じる共通した精神病像を、急性外因反応と呼んだ。この症候群は、広い意味での意識障害に隣接する状態といえる。せん妄、てんかん性興奮、もうろう状態、幻覚症、アメンチアからなる症候群である。これらの意識変容を示す症状は、近年 Lipowski ら^{13, 14)}の主張に従って、せん妄として一括されている。

c. 通過症候群 (Wieck, 1956)

通過症候群とは、たとえば頭部外傷などで、意識障害から回復していく時期に出現する一過性で可逆的な症候群をいう。症状群検査というテストバッテリを行って軽、中等、重度に分けられる。中等度では幻覚や妄想を伴う意識変容や情動障害がみられる。重度より高得点であれば意識障害と判定される。通過症候群はタイプとして7つに分けられる。①情動型 (affektiv), ②健忘型 (amnestisch), ③幻覚型 (halluzinatorisch), ④妄想型 (paranoide), ⑤妄想幻覚型 (paranoid-halluzinatorisch), ⑥自発性欠如型 (aspontan), 自発性欠如型はさらに著しく発動性が低下すると⑦器質性昏迷 (organische Stupor) となる。

d. Schneider の「身体に基づく精神疾患」 (1962)

Kurt Schneider の『臨床精神病理学』¹⁵⁾ は、精神病理学序説と並んで、精神科の若い医者にとって日本語で読めるバイブルであった。その中で彼は「急性外因反応型」について誤解を招きやすいとして使用を避け (koerperlich begründbare Psychosen, 1962), 「身体に基づく精神疾患」を提唱している。これは中毒症、感染症をはじめとする内科疾患、外傷、脳血管

障害、中枢神経系の変性疾患からてんかんなどを含み、内因性精神病に対置させた概念で、意識混濁を必発症状として想定する。

e. 最軽度の意識混濁 (原田憲一, 1960)

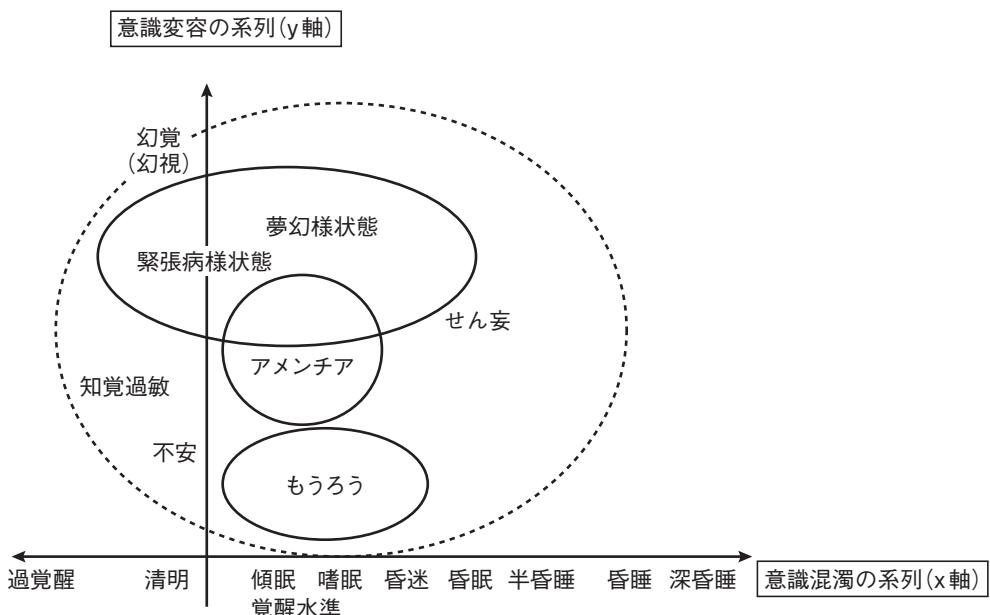
すでにふれた原田¹¹⁾は、症状精神病の基本障害として、入院中の意識障害患者に注目し、こうした患者では、1日のうちで意識の水準が動搖していること、もっとも軽い意識の混濁を把握することによって診断的にも治療的にも、多いに役立つことを示した。当時、どこの国でも一般的には意識障害とは、たとえば「面接の最中にも寝入ってしまうような状態」が意識障害のうちのもっとも軽い段階とされ、こうした、より軽度の明識困難な状態は、むしろ注意障害に含まれ、意識障害に含まれていなかった。こうした考えが注意障害を意識障害の最軽度の段階へと組み入れる契機になったといえよう。表2 (原田のいう最軽度の意識混濁の目的つけどころ) を参照されたい。

f. せん妄 (Lipowski, 1980, 1990)

こうした意識障害をめぐる概念の混乱をまとめあげる決定打となったのは、Lipowski の業績によるところが大きい。10年の間隔をおいて2冊の単行本が同じ題名『Delirium』で出版された。1980年にオックスフォード大学出版局から、『せん妄 (Delirium)』と題する単行本¹³⁾が出版された。この副題は急性脳機能不全 (acute brain function failure) である。Lipowski は、もうろう状態、幻覚症、アメンチア、夢幻様体験などさまざまに呼ばれていた意識変容状態を、ヒポクラテス以来の歴史的記述から集大成し、せん妄の概念を急性の脳機能不全として一括した。10年後の1990年に同じ、『せん妄 (Delirium)』と題する単行本¹⁴⁾を出版したが、この際の副題は「急性錯乱状態 (acute confusional states)」と表現されている。この10年間にこのLipowskiのせん妄概念は敷衍し、意識障害のうち、幻覚など狭義の精神症状を伴う意識変容状態は delirium (せん妄) として一括され定義された。米国精神医学会でのDSM-III, DSM-III R, DSM-IV, DSM-IV TM, DSM-V改変に際してもその影響は大きい。ICD-10の「F. 精神および行動の障害」でも、同様に定義されている。

g. せん妄評価尺度 DRS¹⁷⁾ と DRS98 改定版¹⁸⁾

Delirium Rating Scale (DRS)¹⁷⁾ は、せん妄診断後の重症度を評価するために開発された尺度で、もっとも多く使用されている。妥当性、評価者間の信頼性、診断感受性、診断特異性の面で優れていて、1998年では、すでに英語以外の6カ国語に翻訳¹⁸⁾されている。10項目からなる記述的選択を項目に用いている。10年後に開発者によって、いくつかの点が改良され



そしてせん妄が意識変容のすべてを代表することになってしまった

図1. 意識障害のシェーマ（文献19より引用）

x軸の意識混濁の系列では、どの国でも共通の認識がある。縦のy軸（意識の変容）の系列については精神現象をどのような順に並べるか決着がついていない。そのために混乱が生じた。現在では意識変容にあるさまざまな伝統的な用語が、すべて一括して、せん妄（delirium）という用語にまとめられる傾向にある。

て改定版が出された。つまり診断用の項目と、重症度評価の項目を分け、介入研究における繰り返しの評価に使えるようになった。また見当識障害、注意、記憶などそれぞれの認知機能を独立した項目を含むものになった。また改定版では精神運動性の項目を、過活動性と低活動性に分けて評価できるようになった。98年改定版は日本語に訳され、2001年には公表¹⁸⁾されよく用いられている。

11. 意識障害の分類

意識障害を直交する2軸に分けて整理する。

一方のx軸は意識の曇りを意味するものである。深いところから軽い順に並ぶ。深昏睡（deep coma）、昏睡（coma）、半昏睡（semicomma）、昏眠（sopor）、昏迷（stupor）、嗜眠（lethargy）、傾眠（somnolence）、それから意識障害のない清明（clear、気象用語で晴天の意）を0の位置とすると、反対側に過覚醒（hyper-arousal）が並ぶこととなる。これが意識混濁の系列（clouding of consciousness、気象用語で雲量の意）と呼ばれる。似た言葉である drowsiness（傾眠）は正常とか病的とかの区別なく眠り込んでしまう状態に用いられ、この線上に位置づけるのは困難である。また hypersomnia（過眠）は不眠（hyposomnia）の反対語として用いられ、やはりこの線上には定位できない。

x軸（意識混濁）の程度は一定の尺度で表す。有名

なものに Glasgow Coma Scale (GCS) がある。ベッドサイドで、開眼するか？言葉による最良の反応は？運動による最良の反応は？の三つで意識混濁の系列を判定する。わが国では Japan Come Scale (JCS) がある。やはり同様に痛み刺激や呼び掛けによる言語刺激など、刺激に対する患者の反応から混濁の程度を表現する。

もう一方のy軸が意識変容（alteration of consciousness）の系列である。精神現象の混乱が主になった状態で、意識混濁の経過中に出没することが多い。せん妄（delirium）は注意障害を含む軽い、ないし中等度の意識混濁のうえに、認知障害、失見当識、精神運動の異常や幻覚などが加わった状態である。急性錯乱状態（acute confusional state）はよくせん妄と同義で用いられることがあるのは Lipowski の本の副題にも明らかである。この系列の中には、もうろう状態（twilight state、独：Dammerzustand）が含まれる。意識の狭窄と軽い意識混濁があり、もうろうとしていて、全体的な判断力が欠けている状態である。後で、この状態のことを想い出せないことが多い。夢遊状態に近い夢幻状態（oneiroid state, dreamy state）、外界の認識が困難となり思考がまとまらないために、本人自身が困惑している意識変容であるアメンチア（独：Amentia）もここに含まれる。意識変容（y軸）の系列についてもいくつかの尺度が考案されて用いられているが、変容のy軸上にどの精神現象をどのよ

発症の相互作用

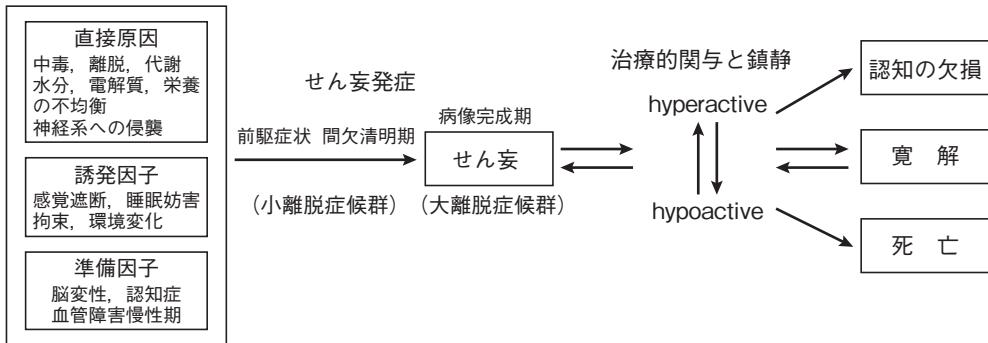


図2. せん妄の標準的な経過図

準備因子、誘発因子そして直接原因が相互作用して働き、前駆症状と続く短い間欠清明期があって、せん妄の病像が完成する。治療的関与によって、予後は寛解あるいは認知の欠損を残したり、場合によっては死亡する。

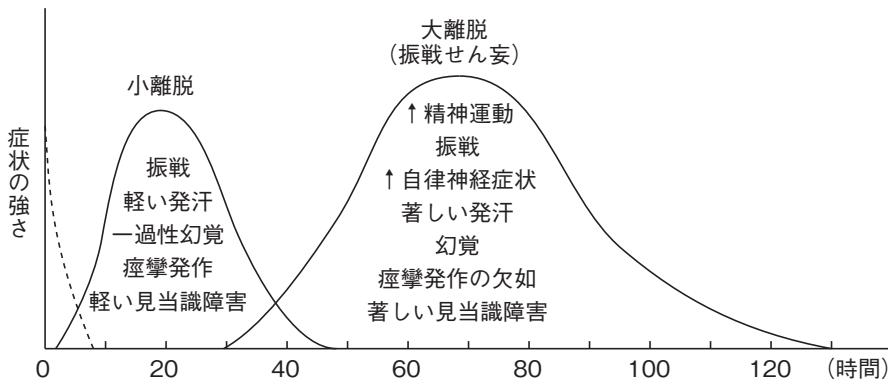


図3. アルコール離脱症候群（文献20より引用）

断酒時点を0時間として、間欠清明期をはさんで二つの山からなる。小離脱症候群では軽度の自律神経症状、一過性幻覚症、それに痙攣が出現する。軽度の自律神経症状には、発汗、動悸、吐き気、嘔吐、立毛筋反射、顔面紅潮、手指の振戦が含まれる。これに不安焦燥を伴う。また音や光刺激に過敏になる。その後、短い間欠清明期を経過し、大離脱症候群が出現する。過活動型(hyperactive-hyperalert type)のせん妄に激しい自律神経失調を伴うのが振戦せん妄である。

うな順に並べるか、意識変容の程度についての概念の論議が未分化のため決着がついていない。そのためには混乱が生じた。現在では意識変容に含まれるさまざまの伝統的な用語が、すべて一括して、せん妄 (delirium) という用語にまとめられる傾向にある。図1を参照されたい¹⁹⁾。

12. せん妄の経過（前駆症状）をよく知っていることが、せん妄を発見しやすくする

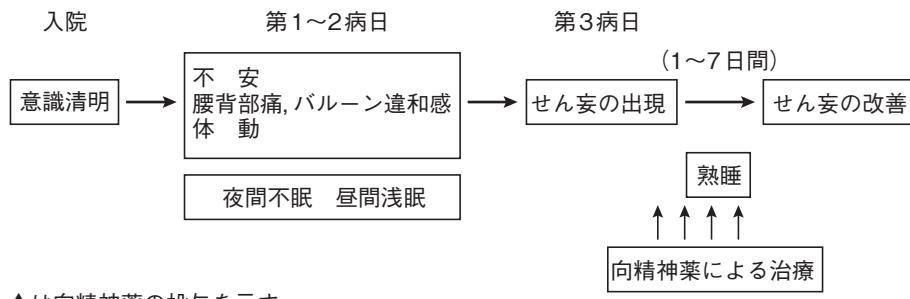
せん妄は数時間か数日間という急性の発症を示す。せん妄の標準的な経過を図2に示す。本格的な発症に先立っていくつかの疾患では前駆症状のあることが知られている。前駆症状とは、せん妄発症に先立ってみられる症候群で、無気力や落ちつきのなさ、不眠、生々しい夢や悪夢、外的刺激に対する過敏反応などからなり、せん妄発症に先立つ24~72時間ころにみられる。よく知られているせん妄の前駆症状について述

べる。

a. アルコール離脱症候群

アルコール中毒と振戦せん妄との関連については古くから論議があった。振戦せん妄については、飲酒を続けている場合にも発症することがあるとか、アルコール中毒者全員に現れるわけではなく、家系的に発症の素因があるといった説が存在した。振戦せん妄をアルコール離脱症候群の中に位置づけ、断酒の時間経過によって、出現しやすい時期を多数例の検討から明らかにしたのは Victor ら²⁰⁾の功績である。

離脱症候群は断酒時点を0時間として、間欠清明期をはさんで二つの山からなる（図3）。まず小離脱症候群について述べる。最終飲酒後、6~8時間を経てから、軽度の自律神経症状、一過性幻覚症、それに痙攣が出現する。軽度の自律神経症状には、発汗、動悸、吐き気、嘔吐、立毛筋反射、顔面紅潮、手指の振戦が含まれる。これに不安焦燥を伴う。また音や光刺激に



↑は向精神薬の投与を示す

図 4. CCU 症候群の前駆症状 (文献 22 より引用)

中島らは ICU 症候群の定義に従って CCU 入院患者の経過観察と神経生理学的検査を行った。その結果、せん妄の発現の前に、夜間不眠、昼間浅眠とともに不安、背部痛、体動、バルーンの違和感などの前駆症状に引き続いてせん妄を発症すること、またその時期に眼球運動の異常を記録したことを報告した。

過敏になる。断酒後の経過を連続脳波を用いて観察し続けると、最終飲酒後 16 時間で光刺激に対して photo-myoclonic response が観察され、同じ時期に血清マグネシウム値が減少するという。その後 1~2 日の間欠清明期を経過した後に振戦せん妄を含む大離脱症候群が出現する。過活動型 (hyperactive-hyperalert type) のせん妄に激しい自律神経失調を伴うのが振戦せん妄である。

b. 振戦せん妄の前駆症状

ここでは前駆症状とは、小離脱症候群を指す。一過性幻覚症では小動物幻視が多い。Liepmann 現象も観察されるが、幻視について注目したいのは、その幻視が動きを伴うことが多いことである。視覚刺激としてロールシャッハ図版などを示すと、パレイドリアが出現し、次から次へと動きを伴った像について述べ始め、そのため患者の図版刺激に対する反応が終わらないことさえある。

こうした視覚性の幻覚の出現時期に対応して、前駆症状として、まなざしや目つきの異常が観察される。患者は不安げに、あちこちをキヨロキヨロと見回し、おどおどした態度で「あれっつ、…さっき…だったのに」などとつぶやいたりする。面談中にも外の廊下で話すほかの患者の声に注意を散乱させる。こうした不安げなまなざしや、落ちつかない目つきはよく“ネズミのような目つき”と呼ばれ、やがて現れてくる激しい振戦せん妄をあらかじめ警戒するのに用いられる。

c. CCU 症候群の前駆症状

集中治療室 (ICU) や心臓循環系疾患集中治療室 (CCU) での治療経過中に生じる精神症状について、精神科領域で注目されたようになったのはわが国では 1980 年代の半ばからである。ICU あるいは CCU 症候群とは、そこに収容された患者の示すすべての精神症状をいう。ICU ないし CCU せん妄は、そのうちの一つで「ICU に収容後 2~3 日の意識清明期 (このとき

に不眠は出現している) を経た後に、主としてせん妄を呈し、その症状は 3~4 日あるいは転室するまで続き、症状の経過後はなんらの後遺症を残さない。その発症要因には身体因が大きくかかわっている」と定義²¹⁾されている。

この際の前駆症状²²⁾としては、図 4 に示すように、故中島一憲博士によって「不安、腰背部の痛み、バルーンの違和感、それに体動」とされている。

d. 術後せん妄の前駆症状

外科手術後の術後精神障害のうち、せん妄を示すものをいう。いくつかの特徴があるが、高齢者に多く、中等度以上の手術で、手術～発症までに間欠清明期のあるものが多い。症状としては、幻覚を主とするせん妄が主体で、時に興奮を伴う。軽快すれば認知症などの後遺症を残さない。この際の前駆症状としては、山城²³⁾によれば不安や不眠である。またこの術後せん妄は当然のことながら、ICU あるいは CCU せん妄と重なっている。

III. 治療の実際

実際の治療にあたっては、複数の要因が関与していることを知っているだけでは十分ではない。実地臨床では要因のすべてを数え上げて、せん妄を引き起こす可能性のある鑑別診断を羅列しても、あまり意味がない。せん妄を引き起こす可能性のある原因とは、意識障害を引き起こす可能性のある原因と同様、星の数ほどあるからである。

急を要する場合、診断のための検査を行うのが困難なこともあります。病態の把握が不十分なまま、とりあえず検査ベースに乗せるため、まず患者の鎮静処置を行う必要が出てくる。

いずれの場合でも、検査や診断は、
・生命予後に関係するもの

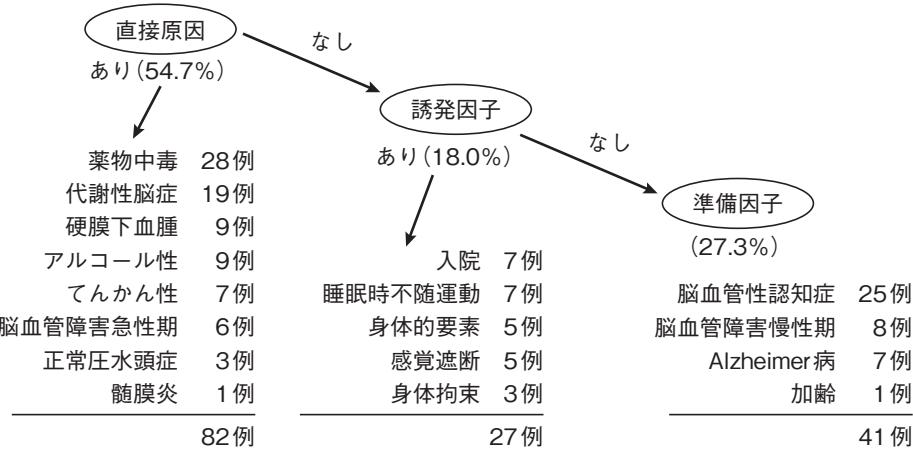


図5. せん妄の自験例：150例（文献24,25より引用）

高齢者の入院にあたって 半数以上でルーチンの検査や緊急画像診断で原因の脳疾患や代謝性全身性疾患が確認できる。これを直接原因 (precipitating factors) と呼ぶ。直接原因がみられないとき、検索するのは誘発因子 (facilitating factors) である。睡眠妨害や精神的ストレス、身体の拘束などの不動化、感覚遮断または感覚過剰など引き金となる因子をいう。せん妄患者の約2割の患者に見出される。約3割の患者では準備因 (predisposing factors) がみられる。脳血管障害の既往、認知症などの脳変性疾患の存在である。

- ・早めに診断がわかれれば対処が可能なもの
- ・検査結果がすぐ出てくるもの
- と優先すべき順番を意識しながら行わなければならぬ。

1. 経験症例から

実際に即して、われわれの経験した150例の高齢せん妄患者をみてみると（図5）^{24,25)}と、50%を超える患者では、高齢者の入院にあたってのルーチンの検査、つまり血液生化学検査、緊急画像診断、薬物・アルコール歴などから原因と考えられる脳疾患や代謝性全身性疾患が確認できる。こうした病因を直接原因 (precipitating factors) と呼ぶ。こうした直接原因がみられないとき、検索するのは誘発因子 (facilitating factors) である。睡眠妨害や精神的ストレス、身体の拘束などの不動化、感覚遮断または感覚過剰などせん妄を引き起こす引き金となる因子をいう。せん妄患者の約2割にこうした誘発因子が見出される。さらに準備因子 (predisposing factors) はせん妄を引き起こす脳の脆弱性を示す因子で、脳血管障害の既往、認知症などの脳変性疾患の存在を指し、せん妄患者の約3割にみられる。この三つの要素が重なり合ってせん妄が発症する。せん妄の診断では、こうした病態生理の面から考えつつ治療をすすめていく。

2. 治療の基本戦略

われわれの経験した頻度順に上げると、直接原因としてまず薬物中毒（離脱）、代謝性脳症（肝、腎不全）、慢性硬膜下血腫、アルコール性、てんかん、脳血管障

害急性期となる。各科との協力のもとに原因治療を行う。一般的鎮静を適宜行いながら、原因の検索とそれに対する処置を行う。

第2に、誘発因子に対する働きかけがある。適切な睡眠・覚醒リズムの確保、痛みなどのストレスのコントロール、感覚遮断の要素を取り除き最適な身体環境を確保するための対症療法を行う。「せん妄の治療指針2版」⁵⁾でいう非薬物療法的アプローチである。

第3に、治療妨害要因の除去である。精神運動性興奮、自傷など検査や治療を行ううえでの障害を軽くすること、二次的合併症を避けることの2点にある。薬物療法による一般的鎮静が主な介入手段である。

3. 一般的鎮静

a. 薬物選択の注意

まず鎮静の必要期間を考えて薬物を選択する。一般的な対症療法としての鎮静を行う場合、どのくらいの期間にわたって鎮静が必要であるかを推定し、それに従って用いる薬物を選んだほうがよい。

1) 短い期間、つまり時間単位で即時に鎮静が必要なときは、フルニトラゼパム、ジアゼパム、ドルミカムなどのベンゾジアゼピン系薬物の静注を用いる。ICUやCCUでのせん妄や手術室や救急外来などで、こうした場面に遭遇する。抗精神病薬ハロペリドールの静脈内投与を併用するとベンゾジアゼピン系薬物の使用量を減少させることができる。可能な限り速効し、しかも呼吸抑制や血圧低下などの副作用出現までの安全域が広い薬物が理想的である。しかし、ただちに効果を発揮する薬物ほど、安全域が狭く呼吸停止などを

きたしやすいのが悩みの種である。

2) 日単位で数日間のせん妄期間が見込まれるときには、内服できなければハロペリドール注射を用いる。薬物アルゴリズムとしては、「せん妄の治療指針2版」⁵⁾によれば、内服可能なとき、まず糖尿病の有無をチェックし、否定されればクエチアピン（セロクエル、クエチアピン）、飲ませやすい口腔内崩壊錠であるオランザピン（ジプレキサ口崩錠）が推奨されている。糖尿病が否定できないときは半減期の短いペロスピロン（ルーラン）か、飲ませやすいリスペリドン内用液（リスパダール液）が推奨されている。

3) 週～月の単位で予防的薬物投与が必要なことがある。経験上²⁶⁾では、長期間反復して夜間せん妄を起こすケースではミアンセリン5～20mg程度の夕食後投与を長期間続ける。難点は実証性に乏しいことである。多発梗塞性認知症（脳血管性認知症）の夜間せん妄に対して、ハロペリドールを経口で少量、何ヵ月にもわたって投薬すると、骨折などの合併症やParkinson症状の悪化を招くことがある。

b. ハロペリドール使用上の注意

抗精神病薬のうちでハロペリドールは、せん妄患者で興奮、攻撃、暴力を示す場合はもっともよく使われる。ベンゾジアゼピン系薬物と比べて、とくに呼吸状態に対する影響が圧倒的に少ない。また血圧、心拍数に対する影響も少なく、心肺機能の弱った重症患者にやむをえず用いるのにもっとも適した薬物とされる。

われわれは筋肉注射より、すでに確保してある静脈ルートを用いて、経静脈の注射として使うことが多い。ただし米国食品医薬品局（FDA）では静注は認可されていない。しかし米国精神医学会せん妄ガイドライン²⁸⁾では、臨床的現実性を重視して推奨している。ハロペリドールの平均半減期は、静注で14時間、筋肉注射で21時間、経口投与で24時間程度とされる。経口時の効果は非経口投与の半分とされている。つまり経口で10mg投与が静注での5mg投与に相当すると言える。

初期投与量は軽度の興奮では0.5mg（高齢の場合0.25～0.5mgを必要に応じて4時間おきにという低用量投与もある）～2mg、中程度の興奮で5mg1アンプルを、激しい興奮では10mg2アンプルを用いる。効果を見極めて反復追加するときは、少なくとも30分の間隔を開ける。活動過剰型のせん妄では、必ず患者がいったん静穏化するか入眠するまで鎮静する。

c. ハロペリドール静脈注射時のQT時間の延長

日本ではハロペリドールの静脈投与が認可されている。また都立墨東病院では夜間の精神科救急入院が年間400例を越えていて、ハロペリドールの静脈内投与

は日常的に行われている。Hattaら²⁹⁾はその豊富な症例の中で調査を行い、2ヵ月の間に、47例の救急入院患者を、フルニトラゼパム単独群、それにハロペリドールを加えて鎮静した群の2群に分けて、ハロペリドール静注患者への影響を調べた。その結果、ハロペリドール投与で心電図上QTcが有意に延長し、それが用量依存性を有意に示すのを明らかにした。ハロペリドール静注は安全とされているが、これがQT間隔の延長をきたすことがいくつか報告されている。これは、心室細動や心停止を招く多形性心室性頻拍の一型であるトルサード・ド・ポワント（torsades de pointes）に移行する可能性をもつものである。突然死との関連で注目されている。

d. 遺伝性家族性QT延長症候群

さて、家族性に心電図上QT間隔の延長、失神発作や突然死をきたす遺伝性家族性QT延長症候群が知られてきている。この病因についてはすでに遺伝研究がすすみ、家族性のチャンネル遺伝子の異常が明らかにされている。同様に頻拍性心室不整脈による突然死をきたす家族性疾患群（家族性突然死症候群）の存在³⁰⁾と、原因となるチャンネル遺伝子変異が解明されてきた。ハロペリドール静注に対する心電図上のQT延長の程度は個体側の遺伝子環境に規定されている可能性がある。精神科救急の臨床での心電図モニターの重要性がさらに増している。ハロペリドール静脈投与で治療されたせん妄患者におけるトルサード・ド・ポワントの発生率は、患者1,100例中4例（0.36%）から223例中で8例（3.48%）と報告によって10倍の幅がある²⁸⁾という。

この発生率の開きは、個体側の遺伝子負因によるものと考えられる。いずれにせよ、投薬の場合は、できれば事前ECG測定が望まれるが、せん妄患者の場合、それが困難なことが多い。しかしECG測定が可能となるよう鎮静をかけてでも、なるべく早くハロペリドール投与時のQT間隔の測定を行う。QTc間隔が440～450ミリ秒以上の延長を示したり、投与前との比較で25%以上の延長が認められるときは、モニター装着、心臓専門医のコンサルテーション、投与量の減量または中止が適当な場合がある。

e. 薬剤性QT延長症候群のガイドライン

薬物開発の環境下では、ヒトに用いる医薬品については、すでに2005年から、日/米/ヨーロッパ共同体の間のハーモナイゼーションの一環として、ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）ガイドラインができ上がり、わが国でも同じ基準が2010年から用いられている。独立行政法人日本医薬品機構のホームページで、ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）

の潜在的可能に関する非臨床的評価として公開されている。心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能を非臨床および臨床で評価するための S7B および E14 (非抗不整脈薬における QT/QTC 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能に関する臨床的評価) が 2005 年に制定された以降、各製薬企業は両ガイドラインを踏まえた医薬品開発をすすめている。つまり、それ以前に開発された薬剤が、現在の残された問題といえる。慢性房室ブロック犬の実験で、医薬品の開発段階からすでに心筋 K チャンネルの遮断作用がどの程度あるかが、明らかにされている。これらの薬剤の投与する前の心電図検査はますます必須のものとなっている。

4. 準備因子のみあるせん妄の維持療法

治療のポイントは昼夜の睡眠・覚醒リズムのコントロールである。こうした準備因子のみしか見出せないせん妄は高齢者に特徴的で、たとえば 1 週に 2 回などのように、反復性に起こり、症状的には軽い、いわゆる高齢者の夜間せん妄である。これらには予防的長期投与し、頻度を下げることを目標にする。こうしたせん妄に過剰に抗精神病薬（ハロペリドール、チアピリドなど）が投与され、過鎮静による転倒骨折がみられたりする。こうした長期的服薬が必要な症例に対しては、われわれはミアンセリン²⁶⁾を使っている。比較的安全で予防効果がある。難点は「せん妄の治療指針・2 版」でもふれられているが、実証性に乏しいことである。いわゆる高齢者の繰り返される夜間せん妄の外来維持療法の薬物の実証が望まれる。

5. せん妄発症の多要因性

せん妄の発症には、脳の脆弱性因子（加齢による脳機能変化や器質性脳疾患の既往など）を基盤に直接原因が働いている。睡眠妨害、感覚遮断、環境変化などの誘発因子は、これに促進的に作用する。多くの場合、せん妄が（hyperactive, hypoactive）発症してから治療開始しても、認知機能の欠損を残したり、時に死亡の転帰をたどることさえある（図 2）。

V. せん妄の神経生理学と睡眠学

1. 眼球運動の変化

脳波は個々の患者の意識混濁の推移を知るうえでは有用であるが、意識変容の程度には対応した変化を示さないために、これだけでせん妄の病態をとらえるのはむずかしい。一方、閉瞼している状態の眼球運動は、脳波検査の際に簡単に同時計測できる。眼球運動は島

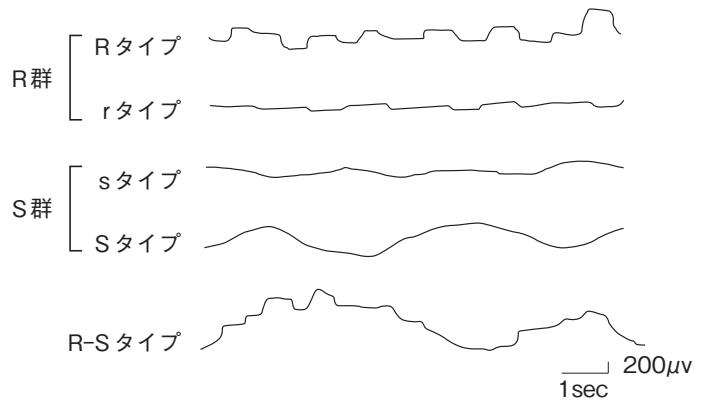


図 6. 閉瞼時眼球運動（文献 31 より引用）

眼球運動は速い動き（rapid, R 群）と遅い動き（slow, S 群）の 2 種類に分けられ、おのおの R 群, S 群と呼ばれた。中脳・橋レベルのおのおの別の機構で制御されている。ところが、せん妄などの意識変容の状態では両者の重畠した特別な波形がみられることがある。眼球運動記録はベッドサイドへ運んだ脳波計で簡単に脳波と同時に記録できることから便利に利用した。

菌ら³¹⁾によって詳しく述べられている。

眼球運動は速い動き（rapid, R 群）と遅い動き（slow, S 群）の 2 種類に分けられ（図 6），中脳・橋レベルのおのおの別の独立した機構で制御されている。せん妄状態の患者で眼球運動を記録すると特異な波形がみられることがある。とくにアルコール離脱症候群では、せん妄時にゆっくりした S 群の波形に、速い動き R 群が重畠した動きがみられ、RS タイプと呼ばれる。臨床的に観察されるせん妄症状と対応して断酒後 3~4 日にもっとも多く出現する（図 7）³²⁾。急性心筋梗塞患者が収容された集中治療室で起こす CCU 症候群²²⁾でも、発症～3 病日ころに RS タイプの眼球運動がもっとも多く出現する。臨床症状としてのせん妄と RS タイプの眼球運動の出現には密接な関連がある。

この眼球運動異常は、臨床的なせん妄の発症に先行してみられる。アルコール離脱症候群でせん妄発症する以前の記録で、RS タイプの出現や急速眼球運動頻発のみられる群では、正常な眼球運動を示す群より、その後のせん妄発症率が高い。平沢³³⁾は、外科手術を前提に入院した高齢者に術前検査として眼球運動を測定すると、RS タイプや急速眼球運動の頻発を示す眼球運動異常群では、正常群と比べてその後の術後のせん妄発症率が有意に高いと報告した。

せん妄の発症に関して個体側の準備因子（脳機能の失調）があらかじめ存在し、これが異常な眼球運動として反映されていると考えられる。またこの準備因子は加齢とともに高まると考えられる。生理的には、せん妄の準備因子は急速眼球運動の制御機構と睡眠・覚醒リズムの regulator と密接に関連していると想定される。

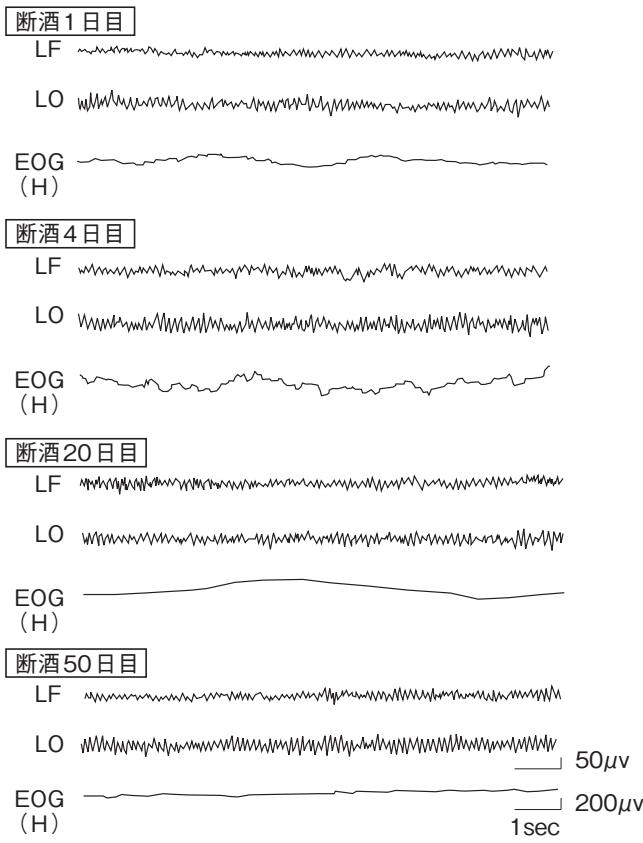


図 7. アルコール離脱症候群の経過と眼球運動（文献 32 より引用）

アルコール依存症の離脱時の経過を示す。断酒 0 日から 4, 20, 50 日目の左前頭極と左後頭部の脳波と眼球運動（水平方向）を示す。離脱症状がもっとも強く出現した断酒 4 日目に特異な眼球運動 RS タイプが頻発している。

CCU 症候群²²⁾でも、発症～3 病日ころに RS タイプの眼球運動がもっとも多く出現する。臨床症状としてのせん妄と RS タイプの眼球運動の出現には密接な関連がある。また、この眼球運動はせん妄出現以前にみられることがある。個体側の準備因子（脳機能の失調）は急速眼球運動の制御機構と睡眠・覚醒リズムの regulator と密接に関連していると考えられている。

2. せん妄の睡眠研究

せん妄と夢とは古くからその体験が似ていることから、せん妄は病的な夢であるといわれていた。バルビツール酸などの中枢神経抑制作用の強い薬物の依存状態にある患者が、急に服薬を中断すると、全般性痙攣発作とせん妄状態を伴う強い離脱症状が出現する。4 ～5 日で回復するが、軽い場合睡眠障害のみが出現する。この際、強い入眠困難とともに睡眠の維持ができなくなり、不安・恐怖の強い情動を伴う悪夢を REM 期に一致して体験する。せん妄発症の仮説として、REM 睡眠の反跳・侵入説がある。REM 睡眠抑制作用のある薬物を連用していると生体内の代償的機序の働きが高まり、やがて REM 睡眠の出現率も元の水準に戻る。この段階で薬物を中断すると、抑制作用を受けなくなった反動として、REM 睡眠が反跳的に増加

し、睡眠中に nightmare などが起こり、覚醒期に侵入してせん妄を引き起こすとするものである。

REM 睡眠はポリグラフ上、三つの特徴をもっている。①脳波の脱同期化、②急速眼球運動、③骨格筋の筋トーネスの抑制の三つである。これらはおのおの脳幹の橋被蓋背外側部に近接するが、独立した神経機構によって支配されている。通常の正常者の REM 睡眠では、この三つの現象は同期して出現する。アルコールは REM 睡眠抑制作用をもつ中枢神経抑制の物質である。慢性アルコール中毒症者が断酒後に示した振戦せん妄の直後の睡眠で、異常な REM 睡眠の存在を Tachibana ら³⁴⁾が見出した。そして筋放電抑制を欠く REM 睡眠として stage1 REM with tonic EMG と呼んだ。この REM 睡眠機構の解離現象³⁵⁾がせん妄の発症との関連で注目を集めるようになった。

3. 解明されたある種の“せん妄” REM 関連異常行動

生理的な REM 睡眠の時期にみられる骨格筋トーネスの抑制が障害され、その結果として夢体験の中での行動が実際に現れてしまう病態を REM 睡眠行動障害（REM sleep behavior disorder : RBD）^{36, 37)}と呼ぶ。患者は寝ぼけて怪我をした、あるいは寝ぼけて乱暴したという理由で病院に連れてこられることが多い。異常行動中に悲鳴を上げて手を振り払い、立ち上がって倒れた女性は「晩にみたテレビドラマに自分が登場していた。悪人に追われ振り払おうとして倒れた」と述べる。これが夢の行動化（acting -out of dream）である。RBD は基礎疾患の見出されない特発性と、脳幹部の腫瘍、脳変性疾患などの基礎疾患のある症候性の二つに分かれる。異常行動中のポリグラフ所見は筋放電抑制を欠く REM 睡眠で、REM sleep without muscle atonia の状態で、先の stage1 REM with tonic EMG³⁴⁾ と同様である。

4. せん妄と Lewy 小体型認知症

小坂は普通脳幹にみられる Lewy 小体と似ている小体を大脳皮質に見出し、皮質型 Lewy 小体と名づけ 1976 年に発表した。その後の精力的な活動によって Lewy 小体病・びまん性 Lewy 小体病が提唱されるにいたった。そして 1996 年には国際ワークショップで、Lewy 小体型認知症の提唱とその臨床診断基準ガイドラインが報告された。日本の脳病理学の大きな業績である。DSM-V の診断基準では、Lewy 小体型認知症（Lewy 小体型認知症）として Alzheimer 病などと並んで記載されている。ここでは、中核的診断特徴として①認知の動搖性とともに著しく変動する注意および覚醒度、②よく形づくられ詳細な、

繰り返し起こる幻視、③認知機能低下の進展に続いて起こる自然発生的なパーキンソニズムがあげられている。また示唆的診断特徴として①REM睡眠行動障害の基準を満たす、②神経遮断薬に対する重篤な過敏性があげられている。そして二つの中核的診断特徴と一つの示唆的診断特徴を満たした緩徐進行性の認知症は確実に Lewy 小体型認知症としている。

Lewy 小体型認知症の経過中に REM 睡眠行動障害を観察することはまれでなく、激しい幻視が治まった安定した時期に観察していると、夜間睡眠の夢見の時期にはっきりした寝言をいう患者も経験したことがある。

臨床的にはせん妄と REM 睡眠行動障害の差異は、RBD 患者の場合は、異常行動中にも覚醒刺激を加えれば、完全に覚醒させることが可能である点である。しかし症候性 RBD で、基礎疾患が認知症を伴う脳器質性疾患である場合、異常行動中に覚醒刺激を与えても、これが覚醒したか、まだ夢見体験の中にあるか、これを区別することは困難である。内山^{37,38)}の示すように、REM 睡眠行動障害とせん妄は区別することが困難で、とくに Parkinson 病やオリーブ核・橋・小脳変性症、びまん性 Lewy 小体病に観察されるときには、両者が共通した基盤のうえに出現していると考えられる。

5. 睡眠学の発展、ナルコレプシーと日本人研究者³⁹⁾

ナルコレプシーなどの過眠症は、夜間十分に眠り、朝きちんと目覚めたにもかかわらず、日中耐えがたい眠気に襲われる。「私たちはたびたび眠くなります。そんなとき、誰かがナイフを喉に突きつけて、『眠ったら、殺すぞ』といわれても、『どうぞ、そうしてください。わたしは眠るのをとめられないのです』と答えるしかないので。この例えのような痛みや、苦しみ、不利益さを抱えて『ナルコレプシーの患者たち』が毎日暮らしていることをどうかご理解下さい」。1994年東京で開かれた国際ナルコレプシー・シンポジウム懇親会でのナルコ会員の挨拶を本田 裕博士⁴⁰⁾が紹介している。

このナルコレプシーは、日中の覚醒維持の神経機構の機能低下で起こる代表的な過眠症である。睡眠発作で発症し、次いで情動脱力発作、睡眠麻痺、入眠時幻覚が現れてくる。情動脱力発作は、強い情動を引き金に筋の緊張の発作的消失が起こり、脱力のため机の上に突っ伏したり、しゃがみこんだり、転倒してしまう。本来寝ているとき、しかも REM 睡眠中のみに起きた脳からの運動指令を遮断する仕組みが、覚醒中に作動してしまう現象と考えられている。

このナルコレプシーの情動脱力発作や睡眠麻痺に REM 睡眠が関連していることを最初に発見したのは、1960 年代の当時大阪大学の菱川泰夫博士と東京大学の高橋康郎博士である。また 1980 年代になって、ナルコレプシー患者のヒト白血球抗原 (HLA) のクラス II 遺伝子を調べ、DR2 と DQ1 のタイプの占める割合が 100% であることを見出したのは、本田 裕博士である。また“ナルコレプシー犬”を作り、その睡眠研究を精力的にすすめていたスタンフォード大学で、この犬のハイポクレチン（オレキシン）という遺伝子の塩基配列に異常があり、オレキシンが働いていないことを見出したのは京都大学から留学中の角谷 寛先生であった。ちょうど同じころテキサス大の柳沢正史教授が遺伝子操作によってオレキシン産生のないネズミを作り、“ネズミの脱力発作”を観察した。ところが一般のナルコレプシー患者のオレキシン遺伝子には、予想に反して異常な配列はみつからなかった。しかし、やはりスタンフォード大の西野精治先生は、ナルコレプシー患者の髄液中のオレキシン濃度を測定し、測定できないほど低下しているのをつきとめた。こうしたことが国際疾病分類 ICD-10 のナルコレプシーの疾患としての位置づけが、精神と行動の異常 F51 から、脳器質性の異常がある G47 へと変更されるきっかけとなった。もっとも新しい DSM-V ではナルコレプシー診断の補助診断として、睡眠ポリグラフ結果と並んで脳脊髄液中のオレキシン A (ヒポクレチン 1) の低値が入れられている。

今ではヒトのナルコレプシーは、白血球の特定の型をもつ人に、感染などによってなんらかの免疫反応が過剰に起き、脳の視床下部におけるオレキシンを產生する神経細胞がダメージを受け、オレキシン欠乏が起こって、日中の睡眠発作や情動脱力発作のような REM 睡眠の関連した症状が起きるのではないかと考えられている。

6. オレキシン受容体拮抗薬

オレキシンは神経ペプチドの一つで、先ほどふれたテキサス大の柳沢正史博士の元で研究していた櫻井武博士によって 1998 年に発表⁴¹⁾された。当初は摂食行動の制御因子として同定されたが、オレキシンの欠損がナルコレプシー様の症状を引き起こすことが明らかになり、この物質が覚醒の維持に重要な働きをもつ⁴²⁾ことが明らかになり、睡眠研究は大きくすすんだ。視床下部から、脳内に広く投射し、ノルアドレナリン、ドバミンを产生する青斑核、セロトニンを产生する縫線核、ヒスタミンを产生する結節乳頭体など、モノアミンを主とする覚醒系の神経核を活性化させる

働きを担っている。オレキシン系（視床下部外側野）への入力系としては大脳辺縁系からの情動にかかる情報、視床下部背内側核を介して視交叉上核（脳内時計）からの入力、末梢のエネルギーバランスの情報である血中グルコース、脂肪組織のレプチン、胃のグレリンなどからの入力を受けていると考えられている。またコリン作動系ニューロンへの制御を介して覚醒状態をコントロールしている。とくに情動に伴う覚醒レベルの上昇には、辺縁系からのオレキシン産生ニューロンへの入力が関与している可能性がある。不安が過覚醒を生み出すメカニズムに関与している可能性がある。さらに概日リズム障害などによる不眠症でも、オレキシンの過活動が不眠をもたらしている可能性がある。スポレキサント⁴³⁾はメルク社で開発され、日本ではMSD社からオレキシン受容体拮抗作用による不眠症治療薬として2014年9月に承認された。その作用機序からせん妄の発症予防の可能性が期待されており、実証が待たれる現状である。

V. せん妄は予防できるか？

1. 概日リズムについて

ラメルテオン（ロゼレム）は日本で開発された選択的なメラトニン受容体作動薬⁴⁴⁾である。これまでの睡眠薬と違って、GABA神経系に対する作用をもたず、依存や乱用のおそれはない。2005年9月から日本でも販売が開始された。メラトニンは松果体から夜間に分泌されるホルモンである。メラトニンの催眠作用は、主として視床下部にある視交叉上核に対する作用から説明されている。視交叉上核は体内時計と考えられていて、その神経活動は日中の活動期に高く、休息期である夜間に低い24時間リズムを発振し、全身に伝えられてヒトの概日リズムが発現する。昼行性の動物では、MT1受容体が刺激されると視交叉上核の電気活動は抑制され、体内時計は夜になったという信号を全身に伝えて休息状態に移行する。メラトニン受容体はMT1とMT2とに分かれ、MT1を介した急性の視交叉上核発火抑制の効果が催眠作用を担い、MT2は主に位相反応に関連すると考えられている。

ラメルテオンの不眠症に対する臨床研究⁴⁵⁾で、入眠潜時の短縮、総睡眠時間の増加が終夜睡眠ポリグラフおよび睡眠日誌を用いた自覚評価で明らかになった。またベンゾジアゼピン受容体作動性の睡眠薬と違って、大脳皮質に対する直接的鎮静作用をもたないので、反跳現象や依存、奇異反応、翌朝の認知機能への影響などの有害作用がないことがわかっている。筋弛緩作用や記憶障害を引き起こすことがないため、ベンゾジア

ゼピンと比べて作用はやや弱いが、安全性がきわめて高いと考えられている。

まず体内時計である視交叉上核にあるメラトニンMT1受容体に作動薬が効果し、睡眠の前提である身体的な休息状態、つまり深部体温低下、代謝低下、カテコラミン低下、交感神経/血圧低下などとして作用し、その結果、全身の休息状態をもたらし、生理的な睡眠をもたらす。ベンゾジアゼピン受容体作動薬は主に視床下部にある腹外側視索前野などのGABA神経系を介した脳に対する直接的鎮静効果によって、新皮質活動の低下、辺縁系活動の低下、筋緊張低下という鎮静状態をもたらして睡眠をきたすという。

2. メラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）予防投与が、せん妄発症を低下させる

このメラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）をあらかじめ予防投与することによって、高齢入院患者のせん妄発症を抑えることができるという報告がHattarら⁴⁶⁾によって行われた。

せん妄発症の臨床的機序の仮説として、最近では神経炎症の要素と神経伝達物質異常の要素が考えられている。神経炎症の要素とは、まずサイトカインやリポ多糖など循環する炎症介在物質と神経血管との受容体を介した相互作用が惹起される。それに伴って血液脳関門の透過性が亢進する。この血液脳関門における末梢性炎症刺激の認識が、ミクログリアの活性化、さらにアストロサイトや神経細胞に影響するカスケードを惹起する。この要素と神経伝達物質の異常（最終経路としてコリン作動系とほかの神経伝達物質）、酸化代謝の減少、信号変換異常、内分泌異常などに働き、両者がせん妄を引き起こす機序となる。

こうした神経炎症カスケードの働く以前、神経伝達物質異常の成立する前に、せん妄予防（せん妄発症の抑制）をターゲットとして、内服の可能な65～89歳の高齢者を対象にICUまたは急性期病棟への新規入院患者に治験が組まれた。除外基準としては、重症な肝不全やLewy小体型認知症、およびこの薬と相互作用のあるフルボキサミンを服用している可能性のある双極性障害や気分障害、精神病性障害などは除かれた。DSM-Vのせん妄発症をメルクマールとしている。重症度評価にはDRS-98が用いられた。報告⁴⁶⁾では、ラメルテオン8mgまたはプラセボを、睡前に投与し7日間観察している。登録患者数は実薬群33例とプラセボ群34例である。どちらも脱落はなかった。入院開始時の両群で、認知症の数、せん妄の既往歴、入院の理由となった脳卒中、感染症、骨折、心不全、心筋梗塞、DRS-98スコアなどにいずれも有意な差はみ

られなかった。結果として、せん妄の発生数は、実薬群1例(3%)に対してプラセボ群11例(32%)で、明らかに有意な差を示した。いずれの施設でも、入院した患者に対しては、せん妄発症に対する非薬物療法的介入も行われている。看護師は患者の不動化を避ける、十分な照明、騒音の最小化、時計やカレンダーをみえるようになど、こまごまと看護を行っている。

3. せん妄の新しいガイドラインとパラダイムシフト

こうした研究活動⁴⁷⁾をもとに日本総合病院精神医学会から「せん妄の治療指針・第2版」が2015年11月に出版された。この指針は5章で構成されていて、A.診断、B.予防、C.救急対応、D.治療、E.特定の病態におけるせん妄治療からなっている。この予防の章は、「1. 非薬物療法的」、「2. 薬物療法的によるもの」の二つのアプローチからなっている。非薬物療法的とは、つまり誘発因子に対する働きかけである。誘発因子は環境的、身体的、感覚的、睡眠関連(不眠、昼夜リズムの乱れ、睡眠関連障害)と4つの要因に分けている。今までの治療重視の指針から、発症のリスクを適切に評価したうえで、予防中心の介入へ大きくパラダイムシフトの舵を切ったと評価される。もちろん予防についての薬物療法の項では、健康保険制度との関連で発症予防するための薬物療法は認められていない現状があることを指摘したうえで、臨床的に必要と判断した場合の選択肢としての提示である。

- 1) 内服が可能な患者ではラメルテオノンが選択肢となりうる。
- 2) 抗精神病薬は、予防的投薬よりも、不穏時指示としての使い方が合理的である。
- 3) それでもせん妄のリスクが高い場合に、術後せん妄の予防として抗精神病薬が選択肢となりうる。

加えて、総合的な文献検索から、期待されているコリンエステラーゼ阻害薬によるせん妄の発症予防効果は認められていないと結論している。とにかく、いったん発症するとせん妄治療への対応は多くの手間とコストを必要とすることは衆知の事実であり、普及を推進したい。

文 献

- 1) Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA et al : Clarifying confusion ; the confusion assessment method ; a new method for detection of delirium. Ann Intern Med 113 : 941-948, 1990.
- 2) 尾崎 茂、一瀬邦弘：せん妄の診断・治療 update 適切な診断、評価法。精神科 27 : 58-62, 2015.
- 3) 町田いづみ、上出晴奈、岸 泰宏ほか：看護スタッフ用せん妄評価スケール(DRS-J)の作成。総病精 医 14 : 1-8, 2002.
- 4) 青木孝之、渡辺俊之、保坂 隆：せん妄と在院日数。在院日数短縮化をめざして、保坂 隆(監), p32-35, 星和書店, 東京, 2002.
- 5) 八田耕太郎(統括)、日本総合病院精神医学会せん妄指針改定班(編)：せん妄の臨床指針。せん妄の治療指針、2版、星和書店、東京、2015。
- 6) 和田佐保、清水 研：せん妄の診断・予後—短期予後と長期的影響。精神科 27 : 79-83, 2015.
- 7) Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczyski JS : Delirium in elderly people. Lancet 383 : 911-922, 2014.
- 8) World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders ; Diagnostic criteria for research, World Health Organization, 1993. (中根充文、岡崎裕士、藤原妙子(訳)：ICD-10 精神および行動の障害—DCR 研究用診断基準、医学書院、東京、1994)
- 9) American Psychiatric Association : Quickreference to Diagnostic Criteria from Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder, 3rd Ed, 1987. (高橋三郎、花田耕一、藤繩 昭[編]：DSM-III R 精神障害の分類と手引き、医学書院、東京、1988)
- 10) American Psychiatric Association : Desk Reference to the Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Ed, 1994. (高橋三郎、大野 裕、染谷俊幸[訳]：DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引き、医学書院、東京、1995)
- 11) 原田憲一：意識障害を診わける、p37-55、診療新社、大阪、1997。
- 12) American Psychiatric Association : Desk Reference to the Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder, 5th Ed, 1994. (高橋三郎、大野 裕監[訳]：DSM-V 精神疾患の分類と診断の手引き、医学書院、東京、2013)
- 13) Lipowski ZJ : Delirium ; Acute Brain Function Failure, Oxford University Press, New York, 1980.
- 14) Lipowski ZJ : Delirium ; Acute Confusional States, Oxford University Press, New York, 1990.
- 15) Schneider K, 平井静谷、鹿木敏範(訳)：臨床精神病理学、文光堂、東京、1986。
- 16) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J : A symptom rating scale for delirium. Psychiatric Research 23 : 89-97, 1988.
- 17) Trzepacz PT, 内山 真、一瀬邦弘(訳)：展望—せん妄評価尺度について。精神医学レビュー No. 26, p16-31, ライフ・サイエンス、東京, 1998.
- 18) Trzepacz PT, 岸 泰宏、保坂 隆ほか：日本語版せん妄評価尺度98年改定版。精神医学 43 : 1365-1372, 2001.
- 19) 一瀬邦弘：意識障害・せん妄。現代老年精神医療、武田雅俊(編), p558-565, 永井書店, 大阪, 2005.
- 20) Victor M, Wolfe SM : Causation and treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Alcoholism, ed by Brome PG, Fox R, p137-149, Academic Press, New York, 1973.

- 21) 黒澤 尚 : ICU 症候群. 救急スタッフのための精神科マニュアル, 日本救急医学会精神保健問題委員会(編), p18-19, へるす出版, 東京, 1992.
- 22) 中島一憲, 守屋裕文, 松島英介ほか : CCU 症候群の神経生理学的研究. 精神経誌 90 : 453-468. 1988.
- 23) 山城守也 : 高齢者術後精神障害とその対策. 消化器外科 14 : 65-71, 1991.
- 24) 一瀬邦弘, 田中邦明, 長田憲一ほか : 高齢者のせん妄治療の実際. 老年精神医誌 3 : 1201-1210, 1992.
- 25) 一瀬邦弘 : せん妄へのアプローチ. 精神科医学レビュー, No. 26, せん妄, 一瀬邦弘(編), p5-15, ライフ・サイエンス, 東京, 1998.
- 26) Uchiyama M, Tanaka K, Isse K et al : Efficiency of mianserin on symptom of delirium in the aged ; an open trial study. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 20 : 651-656, 1996.
- 28) American Psychiatric Assosiation Practice Guideline : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Delirium. (日本精神神経学会[監], 粟田主一, 佐藤光源[訳] : 米国精神医学会治療ガイドライン—せん妄, 医学書院, 東京 2000)
- 29) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H et al : The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. J Clin Psychopharmacol 21 : 257-261, 2001.
- 30) 平岡昌和 : 家族性突然死症候群. お茶の水医誌 61 : 361-371, 2013.
- 31) 島薙安雄(監) : 眼とこころ. 眼球運動による精神疾患へのアプローチ, 創造出版, p9-135, 東京, 1991.
- 32) 一瀬邦弘, 島薙安雄 : 薬物, アルコール使用に伴う睡眠障害. 上田英雄, 島薙安雄, 武内重五郎ほか(編), 臨床症状シリーズ, 16. 睡眠障害, p130-157, 南江堂, 東京, 1982.
- 33) 平沢秀人 : 老人の術後せん妄の臨床的研究—せん妄の発現機序について. 精神経誌 92 : 391-410, 1990.
- 34) Tachibana M, Tanaka K, Hishikawa Y et al : A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and meprobamate addiction. Advance in Sleep Research, p177-205, Spectrum Press, New York, 1975.
- 35) 菊川泰夫, 杉田義郎, 飯島寿佐美ほか : 異常な睡眠状態 "stage 1-REM" とそれに類似した REM 睡眠の解離現象の病態生理, 幻覚, 異常行動, 意識障害を特徴とするせん妄状態のメカニズム. 神經進歩 25 : 1129-1148, 1981.
- 36) Schenck CH, Bundie SR, Ettinger MG et al : Chronic behavior disorder of human REM sleep, a new category parasomnia. Sleep 9 : 293-308, 1986.
- 37) 内山 真, 田中邦明, 一瀬邦弘ほか : 高齢者の REM 睡眠中にみられたねばけ様行動異常について. 精神経誌 92 : 213-226, 1990.
- 38) 内山 真 : せん妄と REM 睡眠行動障害, 精神科レビュー, No. 26, せん妄, 一瀬邦弘(編), p41-47, ライフサイエンス, 東京, 1998.
- 39) 内山 真 : 睡眠の話, 中公新書 2250, 中央公論, 東京, 2014.
- 40) 本多 裕 : ナルコレプシーの研究—知られざる睡眠障害の謎, 悠飛社, 東京, 2002.
- 41) 櫻井 武 : 睡眠の科学—なぜ眠るのか・なぜ目覚めるのか, 講談社, 東京, 2010.
- 42) 櫻井 武 : II オレキシン受容体拮抗薬 "suvorexant" 睡眠覚醒の制御機構とオレキシンの役割. 睡眠医療 8 (supple) : 490-499, 2014.
- 43) 内山 真 : ベルソムラ (スポレキサント). 診断と治療 103 : 977-981, 2015.
- 44) 内山 真 : IV 睡眠障害の治療法. 薬物療法 ラメルテオンの臨床. 日臨 71 (増刊 5) : 215-224, 2013.
- 45) 内山 真 : メラトニン受容体アゴニスト. 日臨 73 : 1017-1022, 2015.
- 46) Hatta K, Kishi Y, Wada K et al : Preventive effect of ramelteon on delirium ; a randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry 116 : 397-403 2014.
- 47) 八田耕太郎 : せん妄の治療指針の作成. 臨精医 42 : 355-360, 2013.

Approach and managements for delirium in elderly people

Kunihiro Isse

Department of Neuro-psychiatry, Tama Chuou Hospital

Summary

Delirium is an acute disorder caused by transient dysfunction of brain metabolism. Clinical symptoms include disturbance of consciousness with attention disorder, declining cognitive function, and disturbance of sleep-wake cycle and circadian rhythm. It can happen to any inpatient in any clinical department, and it leads to an increase of medical expense because of difficulties of making diagnosis and treatments. The frequency of delirium has been increasing, however, there are no well-established treatments or medications available.

In this paper, I describe 1) the evolution of DSM diagnostic criteria and summary on concepts of this disease in 20th century, and 2) the usage of haloperidol, and its side effects, drug-induced prolonged QT time syndrome, and dug development.

From neurophysiological and sleep research, I mention the relationship between 1) EOG and delirium, 2) dissociative phenomena such as 'REM sleep without muscle atonia' and delirium, and 3) REM related behavior disorder and Lewy body disease. Recent research suggests the possibility of delirium prevention by orexin receptor inhibitor. Some reports show that melatonin, which regulates sleep-wake cycle and circadian rhythm, lower risk of delirium, and melatonin agonist has been showing effects of delirium prevention. Lastly, I introduce a new delirium guideline as a paradigm shift, 'from treatment to prevention'.

Key words : delirium, acute confusional state, EOG, circadian rhythm, melatonin, orexin, narcolepsy, REM related behavior disorder, drug-induced QT prolonged syndrome, haloperidol

敗血症性ショックと間質性肺炎急性増悪における ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法の使用

三高 千恵子

順天堂大学医学部附属順天堂医院 麻酔科学・ペインクリニック講座 特任教授

要旨：死亡率が高い敗血症性ショックに対し、ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法（PMX-DHP）が使われている。纖維表面に結合したポリミキシンBはエンドトキシンを不活性化し、単球、活性化好中球、アナンダマイドも吸着する。PMX-DHPは血圧を上昇させ、昇圧薬投与量を減らし、炎症性サイトカイン、プラスミノーゲン活性化抑制因子-1、接着分子濃度も減少させる。メタ解析によると、PMX-DHPは血行動態や肺の酸素化を改善し、死亡率を減らす。これは、エンドトキシン、単球、活性化好中球の直接吸着だけでなく、間接的な炎症性サイトカインや他のメディエーター減少によるものであろう。PMX-DHPは、内皮細胞障害、アポトーシス促進活性、免疫抑制なども抑制する。最近、日本ではPMX-DHPが間質性肺炎の急性増悪に使用されている。急性呼吸窮迫症候群と間質性肺炎急性増悪では、病理学的に同じびまん性肺胞傷害の所見を示すからである。この総説では、PMX-DHPのメカニズムや有効性を解説した。

Key words : エンドトキシン、敗血症性ショック、ポリミキシンB、血液灌流法、間質性肺炎

I. はじめに

敗血症性ショックは、種々の治療にもかかわらず、いまだ高い死亡率である。グラム陰性菌の外膜成分であるエンドトキシン (lipopolysaccharide : LPS) は、敗血症性ショックの病因として重要な役割を果たしている。LPSとLPS結合蛋白は単球やマクロファージの表面にあるCD14受容体とmyeloid differentiation factor 2と結合する。これらはtoll-like receptor-4 (TLR-4) を刺激し、過剰なサイトカインを產生し全身性炎症反応を増加させ、血管内皮機能不全、細胞障害、多臓器障害症候群を起こす¹⁾。

ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法 (polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion : PMX-DHP) は、エンドトキシンを吸着し、敗血症性ショックの治療に使用されている(図1)。ポリミキシンBは*Bacillus polymyxa*からつくられた抗生物質で、グラム陰性菌の外膜を破壊し、エンドトキシンのlipid Aの部分に結合する。ポリミキシンBは多剤耐性グラム陰性菌に対して殺菌作用

があるが、腎毒性や神経毒性がある²⁾ため、経静脈的には使いにくいのが欠点である。しかし、PMX-DHPはポリミキシンBをポリスチレン纖維に共有結合させているため、腎毒性や神経毒性を起こすことなく血中のエンドトキシンを吸着する。

そこで、この総説では敗血症性ショック治療におけるPMX-DHPのメカニズムと効果について、臨床と基礎の両面から解説する。また、間質性肺炎の急性増悪への応用についてもふれる。

II. PMX-DHPのメカニズム

1. エンドトキシン吸着

血中エンドトキシン濃度は、日本ではエンドスペーシーやトキシノーメータを用いた比濁時間分析法が用いられており、欧州では、limulus amebocyte lysate assay (COATEST) が用いられている。血中エンドトキシン濃度はPMX-DHP治療後は、多くの研究で低下していたが^{3~6)}、欧州での研究⁷⁾では、有意に低下しなかった。

2. 血行動態改善と昇圧薬減量

Cruzらの28の臨床試験のシステムティックレビュー

連絡先：三高 千恵子 c-mitaka@juntendo.ac.jp

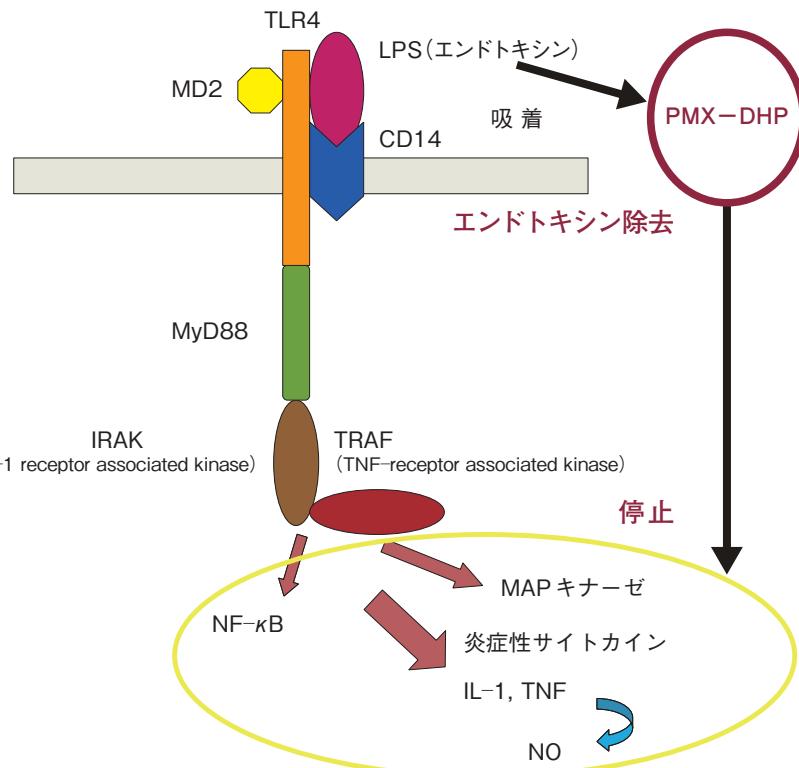


図1. ポリミキシンB固定化カラムによる直接血流灌流法(PMX-DHP)によるエンドトキシン吸着の効果

とメタ解析では、重症敗血症と敗血症性ショックの978例では血行動態の改善が認められ、死亡率も改善していた⁸⁾。われわれの敗血症性ショックにおけるメタ解析では、PMX-DHP治療後は開始前に比べて、すべての研究で血圧は上昇し、平均動脈圧は対照群に比較して有意に上昇していた⁹⁾。また、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミンの投与量もPMX-DHP治療後は開始前に比べ有意に低下した⁹⁾。欧州における最初のランダム化比較試験(RCT)では、PMX-DHPは心係数、左室拍出仕事係数、酸素運搬係数を対照群よりも有意に増加させたと報告している⁷⁾。

われわれは、重症敗血症、敗血症性ショックにてPMX-DHPを施行した患者($n=78$)について、PMX-DHPが有効な因子はなにかを明らかにするために、後ろ向きにデータを解析した¹⁰⁾。検索項目は、重症度指標のacute physiology and chronic health evaluation(APACHE) II score、多臓器不全指標のSequential Organ Failure Assessment(SOFA) score、平均動脈圧、inotropic score、vasopressor dependency index、血中エンドトキシン濃度、血中乳酸濃度、酸素化指標のPaO₂/F₁O₂、生存時間とした。また、PMX-DHP施行後にinotropic scoreが改善したものと改善しなかったものを非改善群と2群に分けて分析した。

$$\begin{aligned} \text{inotropic score} &= (\text{ドパミン投与量} \times 1) + (\text{ドブタミン投与量} \times 1) + (\text{アドレナリン投与量} \times 100) \\ &\quad + (\text{ノルアドレナリン投与量} \times 100) \\ \text{vasopressor dependency index} &= \text{inotropic score} / \text{平均動脈圧} \end{aligned}$$

で計算した。

すべての患者において、PMX-DHP施行後inotropic scoreは18.1から9.9($p<0.05$)へ、vasopressor dependency indexは0.27から0.14($p<0.05$)へと減少したが、PaO₂/F₁O₂は有意に変化しなかった。改善群ではPMX-DHP開始前のinotropic scoreは非改善群よりも有意に($p<0.01$)高く、PaO₂/F₁O₂はPMX-DHP施行後に有意に($p<0.05$)改善した。これらのことより、PMX-DHPは、末梢血管が過剰に拡張してカテコラミンを大量に使用しているような患者にとくに有用であることが示唆された。

3. 単球、好中球、アナンダマイドの除去

PMX-DHPを施行した後のカラム中の纖維を電子顕微鏡で観察することにより、PMXカラムは単球や好中球のような炎症細胞を除去することが報告されている。敗血症性ショック患者に使用したものでは、感染に対する免疫開始に重要な単球が吸着され、それらの単球にはCD14、CD68が表出された¹¹⁾。また間質性肺炎急性増悪に使用したものでは、好中球が吸着さ

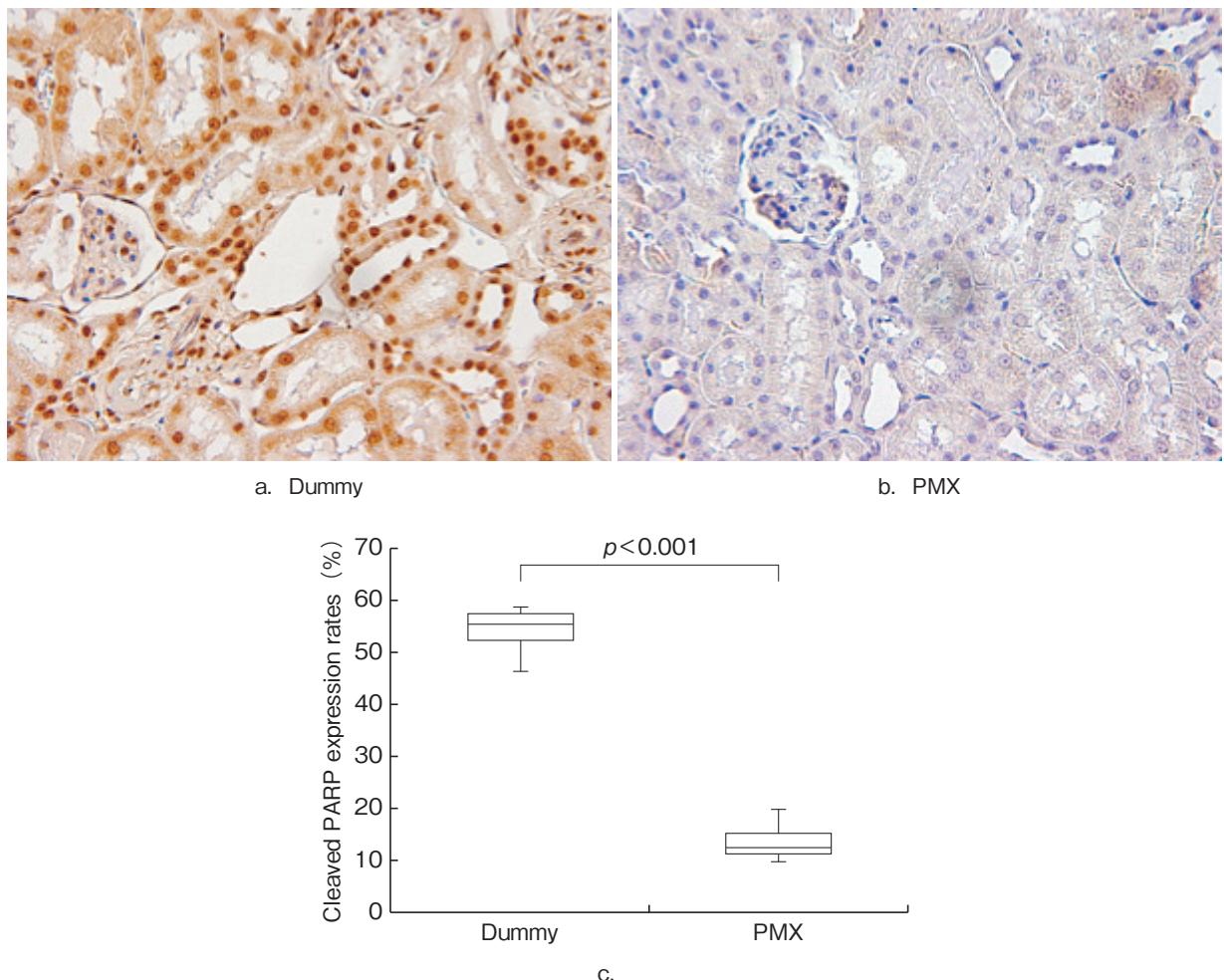


図2. 腎尿細管細胞と糸球体におけるcleaved PARP 発現（文献 19 より引用）

a : 盲腸結紮穿刺+dummy-DHP 群で cleaved PARP 発現大量（倍率×400）。

b : 盲腸結紮穿刺+PMX-DHP 群で cleaved PARP 発現少量。

c : dummy-DHP と PMX-DHP における cleaved PARP 発現の比較。

れ、これらから HLA-DR, CD14, CV62L, CD114 が表出された¹²⁾。PMX-DHP による単球や好中球の除去は、これらと機能的に関係している血管内皮細胞との相互作用を減少させることにより、よい効果を生み出しているのではないかと推測される。また PMX-DHP は血管拡張作用をもつアナンダマイドを直接吸着する¹³⁾。内因性のカンナビドであるアナンダマイドはエンドトキシンショックのときにマクロファージによって産生されるが、これは末梢血管を拡張させ低血圧を惹起する。PMH-DHP は、この血管拡張作用をもつアナンダマイドを吸着することにより血圧を上昇させると考えられる。

4. 血中メディエーター減少

われわれの敗血症性ショックにおけるメタ解析⁹⁾では、PMX-DHP は、サイトカインの interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, TNF- α などを減少させる。また、プラスミノーゲン活性化抑制因子-1、好中球エ

ラスターゼ、血小板因子4、 β -トロンボグロブリン、Pセレクチン、接着分子の ELAM-1 や ICAM-1、エリスロポエチン、メタロプロテインナーゼ9なども減少させる。

5. 酸素化改善

Cruz らの敗血症性ショックにおけるメタ解析では、PMX-DHP は酸素化指標の $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ を有意に改善していた⁸⁾。われわれのメタ解析でも、PMX-DHP 施行後は、開始前に比べて有意に $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ が改善し、PMX-DHP 施行群は対照群に比較して有意に $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ が改善した⁹⁾。

PMX-DHP は病理像にてびまん性肺胞傷害となる急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) において酸素化を改善すると報告されている^{14, 15)}。特発性肺線維症や間質性肺炎の急性増悪は、進行する呼吸不全で病理学的にびまん性肺胞傷害が起こるため¹⁶⁾、日本では特発性肺線維症や間

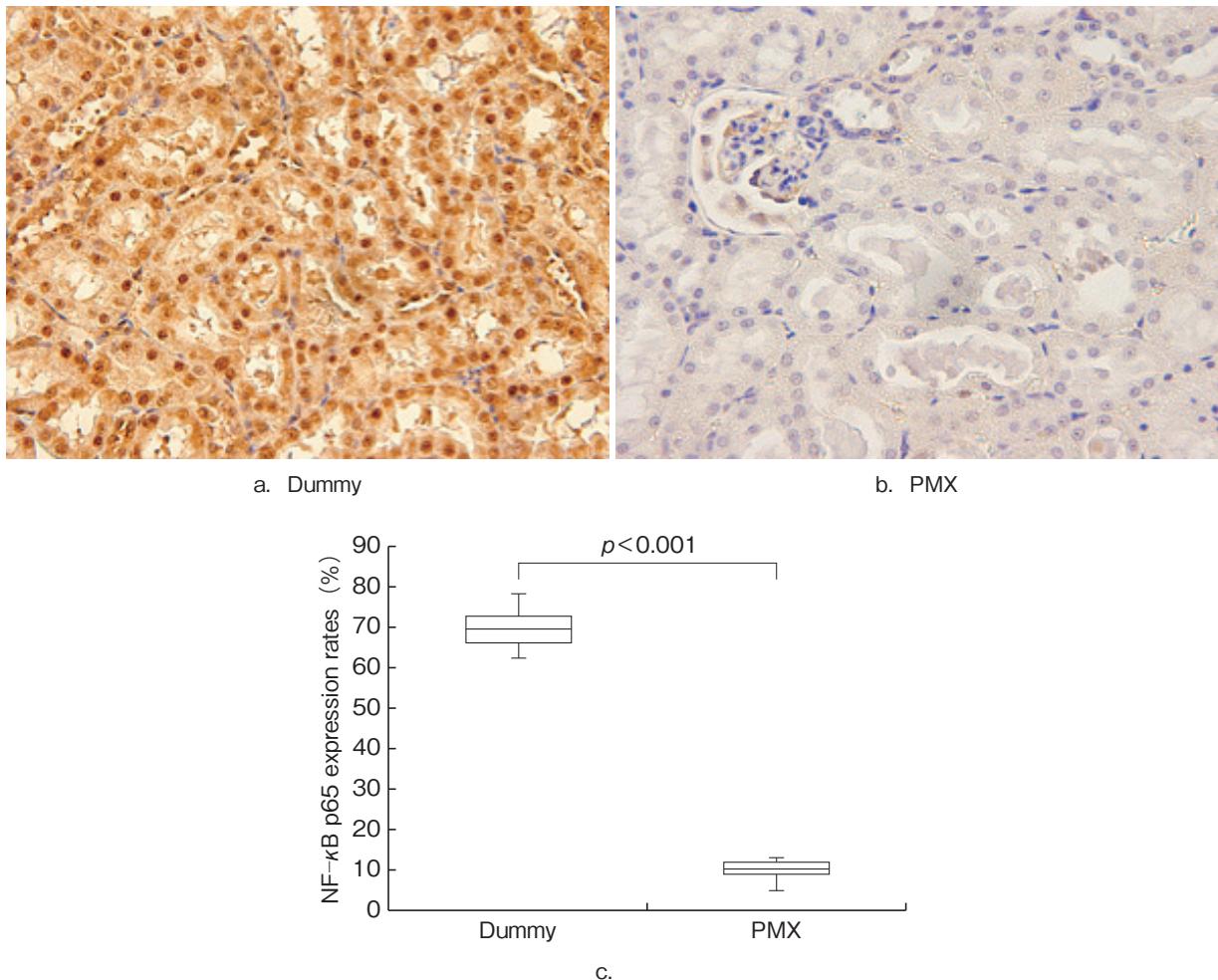


図3. 腎尿細管におけるNF-κBp65の発現（文献19より引用）

a:盲腸結紮穿刺+dummy-DHP群でNF-κBp65発現大量（倍率×400）。

b:盲腸結紮穿刺+PMX-DHP群でNF-κBp65発現少量。

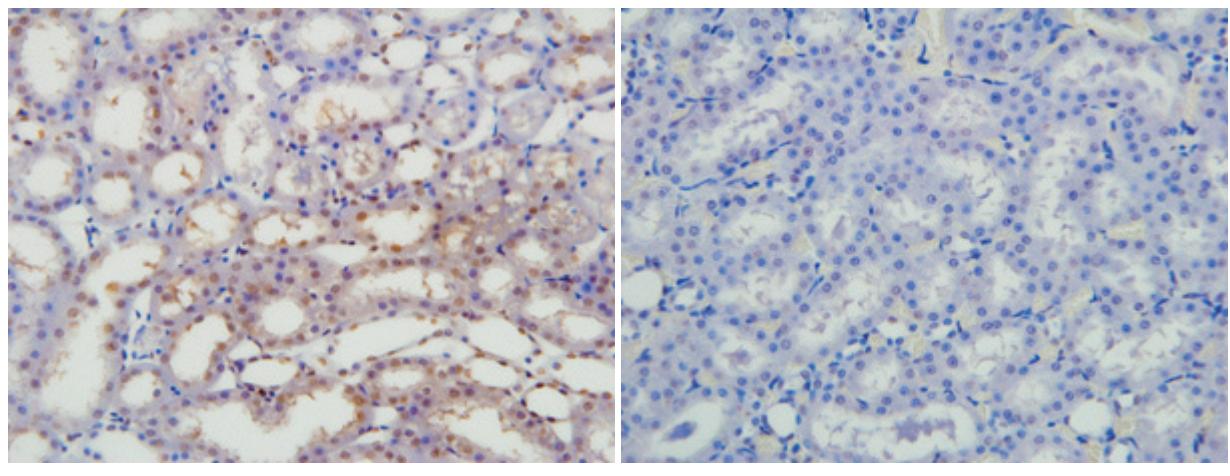
c:dummy-DHPとPMX-DHPにおけるNF-κBp65発現の比較。

質性肺炎の急性増悪時にPMX-DHPが使用されるようになってきた¹⁷⁾。これらの患者では、血中エンドトキシン濃度は上昇していないようである。PMX-DHPにはエンドトキシン吸着以外に多彩な作用が隠されているのではと推測される。

6. 尿細管細胞アポトーシス減少

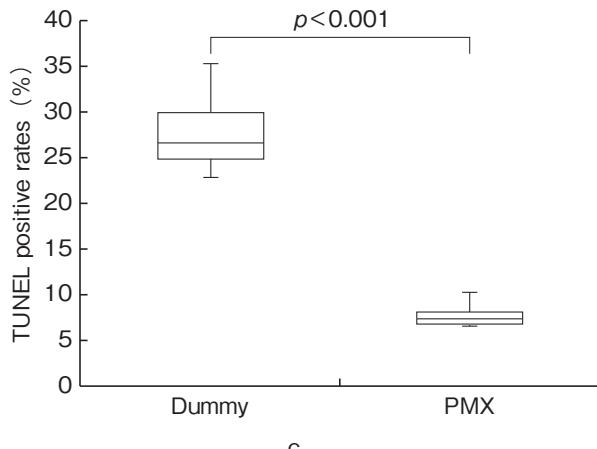
PMX-DHPは、尿細管細胞のアポトーシス促進因子を減少させることが報告された¹⁸⁾。これによると、グラム陰性菌敗血症でPMX-DHPを施行された患者の血漿は、培養尿細管細胞のアポトーシス促進因子を有意に減少させたという。しかし、PMX-DHPの敗血症性ショックにおける急性腎傷害に対するメカニズムはいまだ解明されていない。そこで、われわれは敗血症モデルとして盲腸結紮穿刺ラットを用いて、PMX-DHPが尿細管のアポトーシスを抑制し、急性腎傷害を抑制するかについて研究を行った¹⁹⁾。ラットの敗血症モデルを、盲腸結紮穿刺+dummy-DHP

群、盲腸結紮穿刺+PMX-DHP群、シャム群の3群に分け、盲腸結紮から4時間後にdummy-DHPあるいはPMX-DHPを1時間施行した。心拍数、平均動脈圧、動脈血ガス、血中クレアチニン濃度、乳酸濃度、カリウム濃度、IL-6濃度、IL-10濃度を測定した。盲腸結紮穿刺後8時間で腎を取り出し、病理組織学的検査を行った。PMX-DHP群はdummy-DHP群に比較して、血行動態や酸塩基平衡を維持し、血中乳酸濃度、クレアチニン濃度、カリウム濃度、IL-6濃度、IL-10濃度を有意に($p < 0.05$)減少させた。また、PMX-DHP群はdummy-DHP群に比較して、腎尿細管のcleaved poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) (図2) や nuclear factor (NF)-κBp65 (図3) の出現やアポトーシス (図4) を有意に ($p < 0.001$) 減少させた。これらのことより、PMX-DHPはNF-κBのシグナル経路を阻止するだけでなく、腎尿細管のアポトーシスを妨げることによって、急性腎傷害に対する保護作用があることが示唆された。



a. Dummy

b. PMX

 $p < 0.001$ 

c.

図 4. 腎尿細管における TUNEL 陽性細胞（文献 19 より引用）

a : 盲腸結紮穿刺+dummy-DHP 群でアポトーシス細胞大量（倍率×400）。

b : 盲腸結紮穿刺+PMX-DHP 群でアポトーシス細胞少量。

c : dummy-DHP と PMX-DHP におけるアポトーシス細胞率の比較。

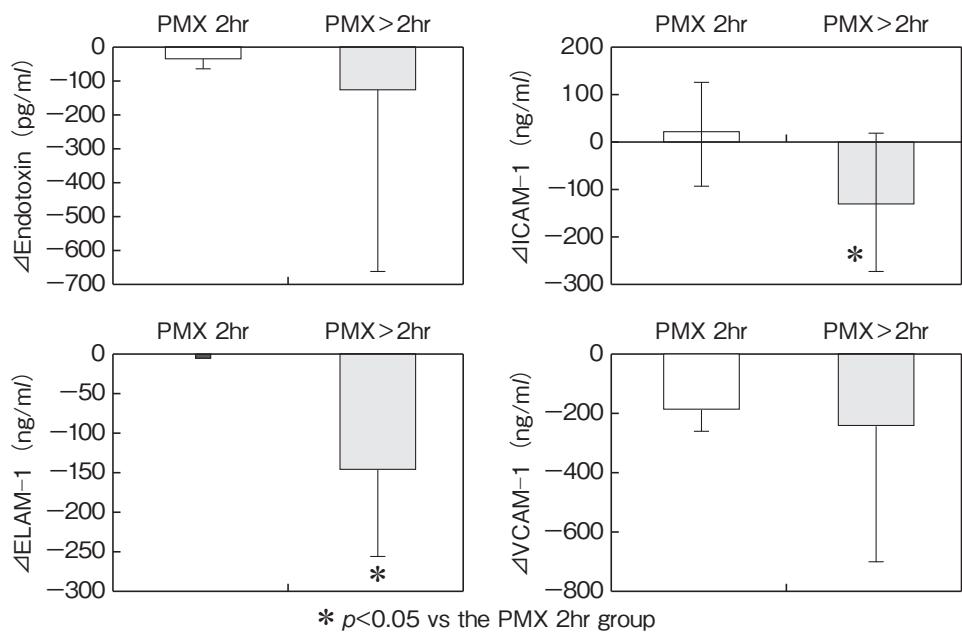


図 5. PMX-DHP 後の、血中エンドトキシン、可溶性 ELAM-1、可溶性 ICAM-1、可溶性 VCAM-1 の変化（文献 4 より引用）

III. PMX-DHP 長時間施行

PMX-DHP の施行時間の標準は 1 回 2 時間であるが、長時間施行が有効という報告が増えている。われわれは、敗血症性ショック患者において、PMX-DHP を 2 時間施行した群 ($n=5$) と 2 時間より長く施行した群 ($n=11$) に分けて比較した⁴⁾。上昇していた血中エンドトキシン濃度は、PMX-DHP 施行後、生存者では低下したが、非生存者では低下しなかった。しかし、PMX-DHP を 2 時間より長く施行したほうが、ノルアドレナリン投与量、接着分子の ELAM-1 や ICAM-1 濃度が有意に ($p<0.05$) 減少した（図 5）。また、酸素化指標の $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ や多臓器障害指標の SOFA score は PMX-DHP を 2 時間以上施行したほうが有意に ($p<0.05$) 改善した。これらのことより、PMX-DHP を長く施行したほうが酸素化に関してはより有効であることが示唆された。

また、われわれは敗血症性ショックで PMX-DHP を 24 時間施行した患者 ($n=19$) において、PMX カラムのエンドトキシン除去率を検討した²⁰⁾。血中エンドトキシン濃度測定は、トキシノメータを用いた比濁時間分析法で行い、

$$\text{エンドトキシン除去率 (\%)} = 100 \times (\frac{\text{橈骨動脈血エンドトキシン濃度} - \text{PMX カラム出口血エンドトキシン濃度}}{\text{橈骨動脈血エンドトキシン濃度}}) / (\text{橈骨動脈血エンドトキシン濃度})$$

で計算した。ICU 入室時の APACHE II score の中央値は 29 で、28 日死亡率は 47% であった。PMX-DHP 施行前の橈骨動脈血エンドトキシン濃度中央値は 16.48 pg/ml で、24 時間施行後の橈骨動脈血エンドトキシン濃度中央値は 1.857 pg/ml に低下した。また、PMX カラム出口血エンドトキシン濃度中央値は 0.779 pg/ml で、橈骨動脈血よりもさらに低下していた。エンドトキシン除去率の中央値は 74.4% であった。これらのことより、24 時間 PMX-DHP 施行後でも、まだエンドトキシン吸着力は持続していることが示唆された。

この長時間 PMX-DHP の酸素化改善作用に関連して、日本の 18 施設で施行された特発性肺線維症急性増悪症例 ($n=160$) では、1 回平均 12 時間であった¹⁷⁾。これより、間質性肺炎急性増悪における PMX-DHP 施行は長時間のほうが酸素化改善に効果があると推測される。

IV. PMX-DHP の RCT

1. pilot-controlled study

欧洲の 6 施設におけるはじめての PMX-DHP の RCT では、腹腔内感染による重症敗血症あるいは敗血症性ショック患者を、PMX-DHP 群 ($n=17$) と標準治療群 ($n=19$) の 2 群に分けて比較した⁷⁾。血中エンドトキシン濃度、IL-6 濃度、SOFA score、死亡率は 2 群間で有意差はなかったが、PMX-DHP は血行動態や腎機能を改善し、腎代替療法は有意に ($p=0.043$) 減少した。しかし、PMX-DHP は 1 回のみ 2 時間の施行であったため、不十分だったことも考えられる。

2. EUPHAS trial

腹腔内感染による敗血症性ショック ($n=64$) のイタリアにおける RCT では、PMX-DHP は血行動態や酸素化を改善し、28 日死亡率も対照群より有意に低かった²¹⁾。しかし、中間解析で、28 日死亡率に有意差があったため、倫理上の問題から試験が途中で中止されていた。また、盲検ではなく、血中エンドトキシン濃度も測定されていなかったという欠点もある。

3. ABDO-MIX trial

フランスの 18 の ICU における消化管穿孔の手術後 12 時間以内の腹膜炎による敗血症性ショック患者 ($n=240$) の RCT では、28 日、90 日死亡率は有意差なく、SOFA score の減少も有意差はなかった²²⁾。しかし、PMX カラムの凝固や PMX-DHP を 2 時間、2 回施行できなかつた症例が多かったことから、技術的な問題があると批判されている。

4. EUPHRATES trial

米国とカナダで行われていた RCT (clinicaltrials.gov identifier : NCT01046669) で、2016 年 6 月で 450 名の登録が終了した。二重盲検であり、endotoxin activity assay (EAA) ≥ 0.60 の敗血症性ショック患者を対象とした²³⁾。エンドポイントは 28 日死亡率である。詳しい結果が公表されるのは、これからである。

V. おわりに

敗血症性ショックと間質性肺炎急性増悪における PMX-DHP の使用について、解説した。日本では 1994 年から PMX-DHP は敗血症性ショックの治療として保険適用となり、広く使用されている。現在は、PMX-DHP はイタリアではすでに敗血症性ショック

の治療として使われているが、米国・カナダでは大規模多施設ランダム化比較試験が終了したところである。その結果次第では、この日本発のPMX-DHPが世界中で使用されることになるかも知れない。よい結果を期待している。

文 献

- 1) Peters K, Unger RE, Brunner J et al : Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* **60** : 49–57, 2003.
- 2) Zavascki AP, Goldani LZ, Zaupa A et al : Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother* **60** : 1206–1215, 2007.
- 3) Ikeda T, Ikeda K, Nagura M et al : Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial* **8** : 293–298, 2004.
- 4) Mitaka C, Tsuchida N, Kawada K et al : A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock. *Shock* **32** : 478–483, 2009.
- 5) Novelli G, Ferretti G, Poli L et al : Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant Proc* **42** : 1021–1024, 2010.
- 6) Nakamura T, Sato E, Fujiwara N et al : Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J Crit Care* **26** : 546–549, 2011.
- 7) Vincent JL, Laterre PF, Cohen J et al : A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* **23** : 400–405, 2005.
- 8) Cruz D, Perazella M, Bellomo R et al : Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis ; a systematic review. *Crit Care* **11** : R47, 2007.
- 9) Mitaka C, Tomita M : Polymyxin-B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. *Shock* **36** : 332–338, 2011.
- 10) Sugiura M, Mitaka C, Haraguchi G et al : Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J Intensive Care* **3** : 14–20, 2015.
- 11) Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H et al : Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Med Okayama* **63** : 65–69, 2009.
- 12) Abe S, Seo Y, Hayashi H et al : Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia ; a pilot study. *Blood Purif* **29** : 321–326, 2010.
- 13) Wang Y, Liu Y, Sarker KP et al : Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* **470** : 151–155, 2000.
- 14) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T et al : Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* **22** : 256–260, 2004.
- 15) Tsushima K, Kudo K, Koizumi T et al : Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apheresis* **17** : 97–102, 2002.
- 16) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y et al : Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis ; analysis of clinical and pathological finding in three cases. *Chest* **103** : 1808–1812, 1993.
- 17) Abe S, Azuma A, Mukae H et al : Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation ; a multicenter retrospective analysis. *Intern Med* **51** : 1487–1491, 2012.
- 18) Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D et al : Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med* **34** : 1638–1645, 2007.
- 19) Mitaka C, Masuda T, Kido K et al : Polymyxin B hemoperfusion prevents acute kidney injury in sepsis model. *J Surg Res* **201** : 59–68, 2016.
- 20) Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M et al : Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J Crit Care* **29** : 728–732, 2014.
- 21) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R et al : Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock ; the EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA* **301** : 2445–2452, 2009.
- 22) Payen DM, Guilhot J, Launey Y et al : Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis ; a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* **41** : 975–984, 2015.
- 23) Klein D, Foster D, Schorr C et al : The EU-PHRATES trial (Evaluating of the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock) ; study protocol for a randomized controlled trial. *Trial* **15** : 218–232, 2014.

Use of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion in septic shock and acute exacerbation of interstitial pneumonia

Chieko Mitaka, MD, Ph.D

Professor, Department of Anesthesiology and Pain Medicine,
Juntendo University Hospital

Summary

Septic shock has high morbidity and mortality. Endotoxin, an outer membrane component of Gram-negative bacteria, plays an important role in the pathogenesis of sepsis. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion (PMX-DHP) has been used for the treatment of patients with septic shock. The major mechanism of this therapy is the removal of circulating endotoxin. The covalent binding of polymyxin B onto the surface of fiber inactivates circulating endotoxin without exerting toxicity. PMX-DHP also adsorbs monocytes, activated neutrophils, and anandamide. Clinical research has shown that the therapy increases blood pressure and reduces the dosage requirements for vasopressors. PMX-DHP has also been found to reduce the blood concentrations of inflammatory cytokines, plasminogen activator inhibitor 1, and adhesion molecules. A meta-analysis has demonstrated beneficial effects of the therapy on hemodynamics, pulmonary oxygenation, and mortality. These effects may stem from indirect decreases in inflammatory cytokines and other mediators, as well as the direct adsorption of endotoxin, monocytes, activated neutrophils, and anandamide. PMX-DHP has additional effects on reducing endothelial damage, proapoptotic activity, and immunosuppression. Japanese hospitals have also recently used PMX-DHP for patients suffering from acute exacerbation of interstitial pneumonia, a condition that shares a pathological feature with acute respiratory distress syndrome, namely, diffuse alveolar damage. This review presents the mechanisms and efficacy of PMX-DHP in septic shock and the acute exacerbation of interstitial pneumonia.

Key words : endotoxin, septic shock, polymyxin B, hemoperfusion, interstitial pneumonia

4 カ月児健康診査を受診した母親の仕事復帰の有無とうつ傾向との関連について

山崎 恭子 帝京大学医療技術学部看護学科

要旨：本研究は、出産後の復職の有無とうつ傾向の関連を明らかにすることで、母親への支援の在り方を検討することを目的とした。A市B区福祉保健センターで4カ月児健康診査を受診した母親を対象に質問紙調査を実施した。調査内容は、母親の年齢、学歴、子どもの数、育児サポートの有無（父親もしくは祖父母・親族）、抑うつ傾向、復職予定もしくはすでに復職の有無と就労に関する自由記載とした。1,339人の母親に配布し、399人から回答があり（回収率29.8%）、復職予定・すでに復職の母親は212人（53.1%）であった。ロジスティック回帰分析において、復職を予定していない母親が復職予定・すでに復職の母親より、オッズ比2.22でうつ傾向のリスクが高く、さらに復職の予定はないが、今後、就労意欲がある母親にオッズ比2.22でリスクが高くなっていた。今後、母親のうつ傾向をアセスメントするうえで就労状況および就労意欲についても着目する必要性が示唆された。

Key words :4カ月児健診、職場復帰、就労意欲、うつ傾向

I. 諸 言

現在、日本の人口は急速な少子高齢社会を迎えることが見込まれ、女性の活躍を推進することは企業や社会の活力につながるとされているものの、女性の年齢階級別就業率は、いまだM字型カーブであり、その解消が重要な課題となっている¹⁾。一方、2009（平成21）年6月に少子化対策の観点から、仕事と子育ての両立支援などをいっそう進めるため、育児・介護休業法が改正された。しかし、2014（平成26）年度に雇用均等室に寄せられた男女雇用機会均等法、育児・介護休業法、パートタイム労働法に関する相談でもっとも多い内容が「育児休業に係る不利益取扱い」であり²⁾、法律の施行だけでは十分でない状況が推察される。また育児支援制度が導入されることにより、施策利用者以外のメンバーでは仕事の負担が増したとの報告もあり³⁾、退職する母親の本当の理由は育児休業制度があっても職場の雰囲気や仕事状況から取得しにくく感じている人が多い状況も考えられている^{4,5)}。

連絡先：山崎恭子 kyoko-y@med.teikyo-u.ac.jp

つまり、このような状況では、就労を望むにもかかわらず妊娠、出産のために退職した母親が存在する可能性があり、復職できなかったことが出産後の不安やうつ傾向に影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

一方、先行研究では、産後のうつ傾向に影響を及ぼす要因として夫（パートナー）が相談者となっていない^{6,7)}、夫との関係性^{8,9)}など、母親の育児サポート感が低いと育児で生じるストレスが高くなることが多く報告されている^{10,11)}。また、仕事の状況と産後のうつ傾向との関連では、仕事と育児の両立への不安⁶⁾や妊娠・出産のための退職が要因の一つとなっている⁷⁾との報告もあるが、反対に産褥期うつのスクリーニング調査ではうつ傾向の高い要因に有職者があげられ¹²⁾、就労の有無が産後のうつ傾向にどのように影響をあたえているかが明確になっていない。また、働く女性の活躍を推進している現在において、出産後の復職の有無に焦点をあて、産後のうつ傾向の要因を検討している研究はほとんどなされていない。

そこで、本研究では、出産後の復職の有無とうつ傾向の関連を明らかにし、母親の産後のうつ傾向への支援の在り方について検討する。

II. 研究方法

1. 調査対象および方法

2013年8月～2014年3月（月2回開催）にA市B区福祉保健センターが実施した4ヶ月児健康診査（以下4ヶ月児健診）を受診した母親を対象に質問紙調査を実施した。質問紙は返信用の封筒とともに健診会場で配布し、研究者あての郵送により回収した。

なお、調査対象としたA市B区は、人口約21万人、出生数約2,000人、合計特殊出生率1.46とA市内において子どもが比較的多く、都心への交通の便もよく、労働者人口の多い地域である。

2. 調査項目

調査内容は、母親の年齢、学歴、子どもの数、育児サポートの有無（父親からのサポートもしくは祖父母・親族からのサポート）、抑うつ傾向、復職予定もしくはすでに復職の有無、「働くための条件・サポート」に関する自由記載、さらに復職を予定しない母親については、就労への意欲の有無について回答を得た。抑うつ傾向の測定には、CES-D（Center for Epidemiologic Studies Depression Scale）を用いた。これは、15項目からなり、うつ病のスクリーニングテストとしても使用され、日本においても信頼性と妥当性が得られている¹³⁾。また、産後うつ病のスクリーニングに使用される「エジンバラ産後うつ病質問票」との相関性も報告されている¹²⁾。回答は4件法で最高得点は60点であり、健常者と気分障害者とのカットオフポイントは16点で、高得点ほどうつ傾向が強いとされている。本研究では復職について焦点をあてていることから、今後、職域等で調査を継続することも考え、一般人のスクリーニングを目的としたCES-Dをうつ傾向の尺度として使用することにした。

3. 分析方法

うつ傾向の有無をCES-D得点を従来のカットオフ値の16点以上（あり）と16点未満（なし）に分け、ロジスティック回帰分析を用いて各種要因との関連を検討するため、オッズ比（OR）とその95%信頼区間（95%CI）および有意水準 p 値を求めた。その際、単変量解析で p 値が0.2未満であった変数を調整した多変量解析も行った¹⁴⁾。解析には統計解析ソフトIBM SPSS Statistics21を使用した。自由記載内容は共通する要素を抽出し、その頻度を検討した。

4. 倫理的配慮

本研究は東海大学健康科学部倫理審査委員会（承認

番号13-9号、2013年7月）の承認を得て実施した。B区福祉保健センターには調査前に本研究の目的と内容、調査への協力へは任意であること、個人情報保護について文書と口頭により説明し、同意書に署名をしていただいた。対象者には調査に関する得られたデータは、研究の目的以外に使用しないこと、調査への回答は自由意思であること、調査票は無記名で回収し個人は特定されないことなどを文書で説明し、質問紙への返送をもって同意とした。

III. 研究結果

1. 質問紙票の回収率と回答者の属性

1,339人の母親に配布し、399人より回答を得た（回収率29.8%）。回答者の320人（80.2%）が30代であり、224人（56.1%）が大学・大学院を卒業していた。また、子どもの人数では、202人（50.6%）が2人以上であった。うつ傾向の状況では、CES-D 16点以上のうつ傾向ありは40人（10.0%）であった。回答者の328人（82.4%）が夫・パートナーから育児サポートを受けていた。就労状況では、復職予定・すでに復職の母親は212人（53.1%）、また復職を予定していないと回答した187人（46.9%）のうち158人（84.5%）が今後の就労を希望していた（表1）。

2. 4ヶ月児健診を受診した母親のうつ傾向の要因の検討

“うつ傾向あり”を目的変数として、母親の属性と育児サポートの有無、復職予定・すでに復職の有無との関連をロジスティック回帰分析にて単変量解析を行った。年齢、学歴、きょうだい児の有無、夫・パートナーのサポートの有無、祖父母や親戚などのサポートの有無、復職予定・すでに復職の有無について有意な関連はなかったが、復職を予定していないが就労意欲がある母親に、オッズ比1.98（95%CI：1.00～3.91）で有意な関連がみられた（表2）。そこで、うつ傾向の要因を総合的に検討するため、単変量解析で p 値が0.2未満であった変数を調整した多変量解析を行った。学歴、夫・パートナー、祖父母、親戚などからの育児サポートの有無、復職予定・すでに復職の有無と復職を予定しない母親の就労意欲の有無を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、復職を予定していない母親が復職予定・すでに復職を予定している母親より、オッズ比2.22（95%CI：1.03～4.02）でうつ傾向のリスクが高かった（表3）。さらに、復職を予定しない母親の就労意欲の有無に説明変数を加えてロジスティック回帰分析を行ったところ、復職

表1. 対象者の属性

項目		例数 (%)
年齢	20歳代	79 (19.8)
	30~35歳未満	165 (41.4)
	35歳以上	155 (38.8)
学歴	高校卒まで	33 (8.3)
	短大・専門学校	142 (35.6)
	大学・大学院	224 (56.1)
きょうだい児の有無	なし	197 (49.4)
	あり	202 (50.6)
うつ傾向の有無	うつ傾向なし	359 (90.0)
	うつ傾向あり	40 (10.0)
夫・パートナーの育児のサポート状況	サポートあり	328 (82.2)
	サポートなし	71 (17.8)
祖父母、親戚、近所の人など育児のサポート状況	サポートあり	205 (51.4)
	サポートなし	194 (48.6)
復職予定・すでに復職の有無	復職予定・すでに復職	212 (53.1)
	復職の予定なし	187 (46.9)
今後、就労の希望の有無 (復職の予定なしと回答した187人)	はい	158 (84.5)
	いいえ	29 (15.5)

表2. 4ヵ月児健診を受診した母親のうつ傾向の要因に関する単変量解析

項目		うつ傾向なし	うつ傾向あり	オッズ比	95%信頼区間	p*	
年齢	20歳代	69 (87.3)	10 (12.7)	1			
	30~35歳未満	152 (91.2)	13 (7.8)	0.59	0.25~1.41	0.236	
	35歳以上	138 (89.0)	17 (11.0)	0.85	0.37~1.96	0.702	
学歴	高校卒まで	32 (97.0)	1 (3.0)	1			
	短大・専門学校	127 (89.4)	15 (10.6)	3.78	0.48~29.7	0.206	
	大学・大学院	200 (89.2)	24 (10.8)	3.84	0.50~29.3	0.195	
兄弟の有無	あり	181 (89.6)	21 (10.4)	1			
	なし	178 (90.4)	19 (9.6)	0.92	0.48~1.77	0.803	
夫・パートナーのサポート	あり	299 (83.3)	29 (16.7)	1			
	なし	60 (72.5)	11 (27.5)	1.89	0.90~4.00	0.095	
祖父母・親戚などのサポート	あり	189 (92.2)	16 (7.8)	1			
	なし	170 (87.6)	24 (12.4)	1.67	0.86~3.25	0.132	
復職・復職予定の有無	あり	196 (92.4)	16 (7.5)	1			
	なし	163 (87.2)	24 (12.8)	1.80	0.92~3.51	0.083	
就労意欲の有無	復職予定・すでに復職	196 (92.4)	16 (7.5)	1			
	復職の予定なし	就労意欲あり	136 (86.1)	22 (13.9)	1.98	1.00~3.91	0.049
	復職の予定なし	就労意欲なし	27 (93.1)	2 (6.9)	0.91	0.19~4.17	0.901

*二項ロジスティック回帰分析。

予定・すでに復職の母親と比べ、復職の予定はないが、今後、就労意欲がある母親にオッズ比 2.22 (95%CI : 1.10~4.45) でうつ傾向のリスクが高くなっていたが、就労意欲のない母親には有意な関連はみられなかった(表3)。

3. 「今後働くために、どのような条件・サポートが整えばよいか」に関する自由記載について

就労希望者 149 人のうち 89 人 (59.7%) より意見があり、記載数は 188 であった。共通する要素をカテゴリー化したところ、7 つの項目があげられた(表4)。

就労するためには子どもの預け先や保育園に関することが要素数 68 でもっとも多く、次いで、柔軟性のある働き方(要素数 37) や、会社の育児支援制度の充実と育児に関する職場の理解(要素数 22) があげられた。

IV. 考察

本研究では4ヵ月児健診を受診した母親におけるうつ傾向の割合は 10% であった。母子訪問対象者の産後うつ病全国多施設調査では、出産後 120 日以内に

表3. うつ傾向の有無と仕事の継続の有無および就労意欲の有無に関する多変量解析

項目		復職予定・すでに復職の有無			就労意欲の有無		
		オッズ比	95% 信頼区間	p*	オッズ比	95% 信頼区間	p*
学歴	高校卒まで	1			1		
	短大・専門学校	3.93	0.50～31.26	0.195	3.96	0.50～31.56	0.193
	大学・大学院	3.86	0.50～30.00	0.197	3.96	0.51～30.91	0.189
夫・パートナーのサポート	あり	1			1		
	なし	1.75	0.81～3.77	0.071	2.08	0.80～3.74	0.071
祖父母・親戚などのサポート	あり	1			1		
	なし	1.65	0.80～3.30	0.156	1.62	0.81～3.26	0.173
復職予定・すでに復職の有無	あり	1			—		
	なし	2.22	1.03～4.02	0.042	—	—	—
	就労意欲の有無	—	—	—	1		
復職の予定なし	就労意欲あり	—	—	—	2.22	1.10～4.45	0.025
	就労意欲なし	—	—	—	1.06	0.23～4.36	0.940

*二項ロジスティック回帰分析

表4. 今後働くために必要な条件・サポート

項目	内 容
1. 子どもの預け先や保育園の充実 (要素数 68)	子どもを安心して預けられる場所が必要 保育園の充実が必要 幼稚園・小学校の保育の充実 保育園に入りやすくすること 希望する保育園の入園 求職中の人にも利用できる保育園が必要 柔軟な保育時間が必要 質の高い保育園が必要 短時間勤務でも預けられる保育園が必要 保育料の問題
2. 病児保育の充実 (要素数 13)	病児保育を充実させる必要性 子どもが病気のときの預け先の必要性
3. 子どもが病気のときの職場の理解や会社のシステムの改善 (要素数 16)	こどもが病気になったときの急な呼び出しや欠勤に対する職場の理解の必要性 子育て中でも働きやすい会社のシステムの必要性
4. 柔軟性のある働き方 (要素数 37)	育児と仕事のバランスのとれる労働時間の必要性 融通が可能なシフト勤務の必要性 保育料と給料のバランスの問題 残業時間への配慮の必要性 時間短縮勤務や在宅勤務の導入の必要性
5. 会社の育児支援制度の充実と育児に関する職場の理解 (要素数 22)	勤務先に保育園があるのが望ましい 子どもを理由にした休みが取得しやすいうこと 子育て中であることについて上司や同僚の理解の必要性 職場でのハラスメントがないこと サポートがし合える職場の必要性 会社の育児への理解の必要性
6. 育児サポートの充実 (要素数 18)	子どもが病気のときのサポートの必要性 夫の勤務時間への理解の必要性 夫・家族・実家のサポートの必要性 夫以外のサポートの必要性
7. 育児への思いや社会・地域への要望 (要素数 14)	現在は子育てを優先し、落ち着いたら働く 復帰するためのスキルをつけたい 育児と介護の問題 子どもの生活リズムへの不安 3歳児神話の認識の改善 地域の医療の充実 近所で働いている母親との交流が必要

13.9% のうつ傾向が存在している¹⁵⁾、また京都市伏見区の調査では 11% がうつ傾向を示したとあり¹⁶⁾、使用しているスケールは異なるが、ほぼ同じ傾向にあった。しかし、海外の調査では、地方に比べ都市部に産後うつ病のリスクが高いとの報告もあり¹⁷⁾、また、本調査における回答率が 29.8% と低く、メンタルヘルスへ調査の回答率と有病率には負の相関があったとの報告もあることから¹⁸⁾、無回答者にうつ傾向の母親が存在している可能性も考えられる。

産後のうつ傾向に影響を与えると考えられる要因として、うつ病の既往がある^{12, 16)}、夫と同居していない、就業している、家計の収入の安定度との関連が報告されている¹²⁾。また、海外でも精神疾患の既往歴、家族歴、望まない妊娠、ストレスの多い生活、そして夫のサポートとの関連¹⁹⁾ や年齢や学歴が低いこととの関連^{20, 21)} が報告されている。しかし、本研究では学歴や年齢、夫、近所・親戚からのサポートの有無では、統計的な有意差は認められなかった。これは、回答者の多くが 30 歳以上であり、若年妊娠の母親の回答がなかったことや、学歴においても回答者の半数以上が大学卒業であったことが影響しているのではないかと考えられる。また、回答者の 82.2% で夫から育児のサポートを受けているため、夫の育児サポートの有無について差が出なかつたことが考えられる。

一方、復職予定の有無とうつ傾向との関連では、復職後の職場の受け入れ状況への不安や仕事と育児の両立への困難から、復職予定・すでに復職の母親においてうつ傾向のリスクが高くなることが考えられたが、ロジスティック回帰分析では復職予定・すでに復職している母親に比べ、復職を予定していない母親にオッズ比 2.22 でうつ傾向のリスクが高く、さらに復職を予定していない母親のうち就労意欲のある母親においてもオッズ比 2.22 でリスクが高くなっていた。先行研究において産後 1 カ月の健康診査来院時の調査では、産後うつ病を疑われる群で、今回の妊娠、出産のために退職した母親に高くなるとの報告がある⁷⁾。また、スウェーデンの妊婦のうつ症状を追跡した調査においても、無職であることがうつ症状の要因として報告されている²¹⁾。したがって、本研究の結果から、就労意欲はあるものの復職を予定していない状況が、うつ傾向の要因の一つとなっている可能性が推察された。

そこで、就労意欲のある母親が今後働くために必要な条件・サポートが今後の課題となる。自由記載では、子どもの預け先の確保や保育園に関する希望が多く、就労開始への大きな課題となっていた。保育園に関しては調査対象の B 区だけではなく、保育制度の現状と課題においても 2009 (平成 21) 年 4 月の待機児童

数は 2 年連続の増加となり、主に都市部では、財政難や保育士不足などから受入児童数の増加が必要に迫りついておらず、受入枠のさらなる拡充が必要となっているとの報告がある²²⁾。A 市においても待機児童ゼロの施策をあげ対策をしているものの、回答の中には、希望する保育園への入園や保育園の質などがあげられ、まだまだ課題があるのが現状である。さらに、就労先である職場においては、柔軟性のある働き方への希望と、そのために必要な会社の育児支援制度があげられた。しかし、内閣府の調査では、中小規模事業者における「育児支援に関する調査」において、従業員数 300 人以下の事業所は約半数が育児支援を導入していない現状があり、そのうえ、育児支援を導入している事業所側には実質的な効果があると思っていないとの報告もある³⁾。自由記載にも「会社の育児支援制度の充実と育児に関する職場の理解」に関する内容があげられ、職域における育児支援制度に課題があり、母親が働きたくても働くことがむずかしいことが現状として考えられる。また、本調査の対象とした B 区は、結果にもあげられたように高学歴の母親が多い地域であり、就労意欲があるにもかかわらず、就労がむずかしい現状が考えられる。さらに、母親の 8 割以上が今後、働くことを希望していることから、復職予定や就労希望の有無などにも母親のうつ傾向を見極めるうえで着目する必要があるのではないかと考える。

本研究の限界として、今回、調査に回答しなかった母親は回答した母親より時間的にも精神的にも余裕がないことが考えられ、就労意欲がある母親のほうが積極的に回答している可能性もあり、就労意欲のある母親の割合が高くなっていることが考えられる。また、4 カ月児健診の場における調査のため、回答がむずかしくなるうつ病や精神疾患の既往に関する項目は避けた。したがって、うつ傾向がある母親の中にはうつ病の既往のある母親が含まれている可能性も否定できない。さらに、本調査では、退職の時期や理由について明確に質問していないことから、退職の理由がうつ傾向に影響を与えている可能性もあり、復職を予定していない母親の退職時の状況について今後調査していく必要がある。

最後に、本研究の調査対象である B 区は A 市の中でも出生率、生産年齢人口ともに高い区であることから、働いている母親が多いことに注目し、調査対象とした。また、比較的収入が高く学歴の高い地域であることから、回答者の年齢も 30 代が多く、他地域の働く母親とは背景が異なり、結果が異なる可能性がある。しかし、女性の大学進学率が 41.1% と微増していること²³⁾ に伴い母親の出産平均年齢が 30.4 歳となって

いること²⁴⁾、さらに内閣府がすすめる男女共同参画により、女性がキャリアアップしていく可能性もあり、このような地域が今後増加する可能性もあることも推察される。

以上のような限界はあるが、4カ月児健診を受診した母親のうつ傾向に影響する要因として、復職の予定はないが就労意欲があることがあげられ、母親のうつ傾向をアセスメントするうえで就労状況についても着目する必要性がある。そして、職域における育児支援への理解や協力が得られるような職場環境づくりについて働きかけることも、就労意欲のある母親の活用につながり、母親のうつ傾向の改善のみならず、今後の日本の躍進につながると考えられる。

謝辞

最後に調査にご回答いただいたお母様方と、調査実施にあたりご支援・ご協力いただいたA市B区のこども家庭支援課の皆さまに心より感謝申し上げます。

本研究は文部科学省研究費基盤C：課題番号23593408の助成を受けて行った研究の一部である。

文献

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局：平成23年版働く女性の実情、厚生労働省、2012.
- 2) 厚生労働省社会労働課：平成26年度都道府県労働局雇用均等室での法施行状況、2014〈http://www.mhlw.go.jp/bunya/koyoukintou/sekou_report/dl/150603.pdf〉
- 3) 経済社会総合研究所：平成20年度ワーク・ライフ・バランス社会の実現と生産性の関係に関する研究、内閣研究報告書、経済社会総合研究所、2010.
- 4) 玉田太朗：すべての女性の幸せを願って—仕事と生活の調和（ワーク・ライフ・バランス：WLB）は定着するか？女性心身医14：158–167、2012.
- 5) 大原賢了、佐伯圭吾、鴻池義純ほか：就労女性の妊娠判明後の退職行動規定要因に関する疫学研究、産業衛誌54：61–70、2012.
- 6) 中板育美、佐野信也：産後の母親のうつ傾向を予測する妊娠期要因に関する研究—子ども虐待防止の視点から、小児保健研究71：737–747、2012.
- 7) 市川ゆかり、黒田 緑：産後うつ病に関する要因の分析、母性衛生49：336–346、2008.
- 8) 山中 富、西田和子、酒井太一ほか：初産婦の産後うつ関連要因の検討、久留米医会誌75：116–127、2012.
- 9) 西海ひとみ、奥村ゆかり、渡辺香織：産後1カ月における母親のストレス反応の生理的および心理的特徴、母性衛生53：277–286、2012.
- 10) 藤田大輔、金岡 緑：乳幼児を持つ母親の精神的健康度に及ぼすソーシャルサポートの影響、日公衛誌49：305–313、2002.
- 11) 佐藤牧子、古鍛治桃子、林 綾ほか：母親のメンタルヘルスに影響を与える要因の検討—妊娠届出と新生児・妊娠訪問の記録の分析から、福島医大看護紀10：31–46、2008.
- 12) 丸山陽子、川崎佳代子、竹尾恵子ほか：産褥期うつスクリーニングと背景要因の検討、佐久大看研誌4：15–27、2012.
- 13) Shima S, Shikano T, Kitamura T et al : A new self-rating scale for depression. Clin Psychiatry 27 : 717–723, 1985.
- 14) 丹後俊郎、山岡和枝、高木晴良：ロジスティック回帰分析SASを利用した統計解析の実際、朝倉書店、東京、1997.
- 15) 鈴宮寛子、山下 洋、吉田敬子：保健機関が実施する母子訪問対象者の産後うつ病全国多施設調査、厚生の指標51：1–5、2004.
- 16) 三品浩基、楳崎純子、恵子 藪ほか：4か月集団乳児健診における母親のうつ傾向の評価、チャイルド・ヘルス11：47–51、2011.
- 17) Vigod SN, Tarasoff LA, Bryja B et al : Relation between place of residence and postpartum depression. CMAJ 185 : 1129–1135, 2013.
- 18) 西村由貴、岩佐好恵、田中由紀子ほか：大学生のメンタルヘルス調査2008—うつ病・社交恐怖・自殺の危険の時点および12カ月有病率、慶應保健研27：41–45、2009.
- 19) Alasoom LI, Koura MR : Predictors of postpartum depression in the eastern province capital of saudi arabia. J Family Med Prim Care 3 : 146–150, 2014.
- 20) Villegas L, McKay K, Dennis CL et al : Postpartum depression among rural women from developed and developing countries : a systematic review. J Rural Health 27 : 278–288, 2011.
- 21) Rubertsson C, Wickberg B, Gustavsson P et al : Depressive symptoms in early pregnancy, two months and one year postpartum-prevalence and psychosocial risk factors in a national Swedish sample. Arch Womens Ment Health 8 : 97–104, 2005.
- 22) 野辺英俊：保育制度の現状と課題、厚生労働省社会労働課、調査と情報667：1–10、2010.
- 23) 生涯学習政策局政策課：学校基本調査—平成22年度、文部科学省、2010.
- 24) 厚生労働統計協会：国民衛生の動向2011/2012、厚生の指標58：1–499、2011.

The relationship between mothers' depressive symptoms and job status following childbirth

Kyoko Yamasaki

Faculty of Medical Technology, Department of Nursing,
Teikyo University

This study examined the relationship between mothers' depressive symptoms and job status following childbirth. Participants included mothers whose children underwent 4-month check-ups that were provided by a public city health center. Mothers' depressive status was assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Of the 1,339 questionnaires distributed, 399 questionnaires were returned (response rate = 29.8%). Approximately half of the mothers (53.1%) returned to work after giving birth. Of the 187 mothers who had not returned to work, 80% reported wanting to work again. Ten percent of the participants reported depressive symptoms. Logistic regression analyses revealed that mothers who did not return to work ($OR = 2.22$, 95% CI = 1.03–4.02) and hoped to work again ($OR = 2.22$, 95% CI = 1.10–4.45) reported a significantly higher level of depressive symptoms, compared with those who returned to work. These results suggest that job status after childbirth is a contributor to postnatal depression.

Key words : job status, hope to work, mothers following childbirth, depressive symptoms

メダカを用いた肝臓研究

仁科 博史 東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野

要旨：肝臓は、内胚葉由来の前腸の特定領域に幹細胞である肝芽細胞が発生し、細胞増殖と分化を経て、三次元(3D)の器官に成長する。しかしながら、肝領域の決定（肝特異化）や3D器官構築に関する分子機構については不明な点が多い。これら問題を解決する目的で、われわれは小型魚類メダカを用いて、大規模な肝形成不全変異体のスクリーニングを行った。その結果、“肝臓が小さな緋扇 (*hiohgi*)”変異体や、“組織が扁平になるヒラメ (*hirame*)”変異体が単離された。これら変異体の解析から、肝特異化にレチノイン酸シグナルが重要であること、転写共役因子 YAP が細胞張力を介して3D器官形成に必須の役割を果たしていることが明らかになった。マウスとは異なる小型魚類を用いた肝臓研究を紹介する。

Key words : 肝臓、発生、器官形成、小型魚類、変異体

I. はじめに

肝臓の形成は、幹細胞である肝芽細胞が内胚葉由来の前腸の特定領域に発生することで開始する。肝芽細胞は増殖を繰り返した後、胆管上皮細胞や肝実質細胞へ分化し、成熟する。*in vitro* 組織培養系の進歩や多数のノックアウトマウスの作出によって、肝形成に関与する遺伝子やシグナル伝達経路が明らかになりつつある。しかしながら、母体の子宮内に発生するマウス胚を用いた肝臓発生研究にはさまざまなもの困難が伴う(図1)。それゆえ、母体外で発生し、上記の問題を克服できる新たなモデル生物が求められてきた。本稿では、器官形成やヒト疾患のモデル生物として最近注目されている小型魚類(ゼブラフィッシュやメダカ)を用いて行われている肝形成および肝疾患に関する肝臓研究の現状を、われわれの研究を中心に紹介する。

II. 小型魚類を用いて肝形成を研究する利点

ゼブラフィッシュやメダカは、①卵生で胚が透明であるため、肝形成の過程を生きたまま経時的に観察できる(生きたまま分子や細胞のイメージングが可能)、②細胞移植などの胚操作が比較的容易である、③モル

連絡先：仁科 博史 nishina.dbio@mri.tmd.ac.jp

フォリノアンチセンスオリゴを用いた遺伝子ノックダウンや、TALENあるいはCRISPR-Cas9用いた遺伝子ノックアウトの機能阻害実験ができる、④ゲノムサイズが小さいことに加え、飼育スペースや経費が節約できるため、突然変異体の大規模スクリーニングが可能である、⑤体表からの受動的な酸素の拡散により、血液循環器系の障害による酸素不足を回避できる、さらに⑥初期の造血が血島と腎臓で行われるため、発生中の肝臓に障害が生じても貧血症が生じないなど、マウス胚での問題点を解決できる多くの特徴がある¹⁾。

III. ゼブラフィッシュを用いた肝形成研究

ゼブラフィッシュのゲノムサイズ(1,700Mb)はヒトやマウスの約半分であり、全塩基配列の決定プロジェクトや大規模な変異体スクリーニングなど研究環境の整備がすんでいる。とくに1990年代には、ドイツのチュービンゲンとアメリカのボストンの2カ所で、数百に及ぶ変異体が単離され、現在までに器官形成にかかわる重要な遺伝子が明らかにされた実績がある²⁾。消化器系に異常を示すゼブラフィッシュ変異体も複数単離されており、そのうち肝形成に関与するものとしては、肝臓の細胞死を呈する *beefeater* など10種類以上が存在する^{3,4)}。Stainierらのグループは、すべての内胚葉で green fluorescent protein (GFP) が発現するトランスジェニック系統を確立し、この系統を用

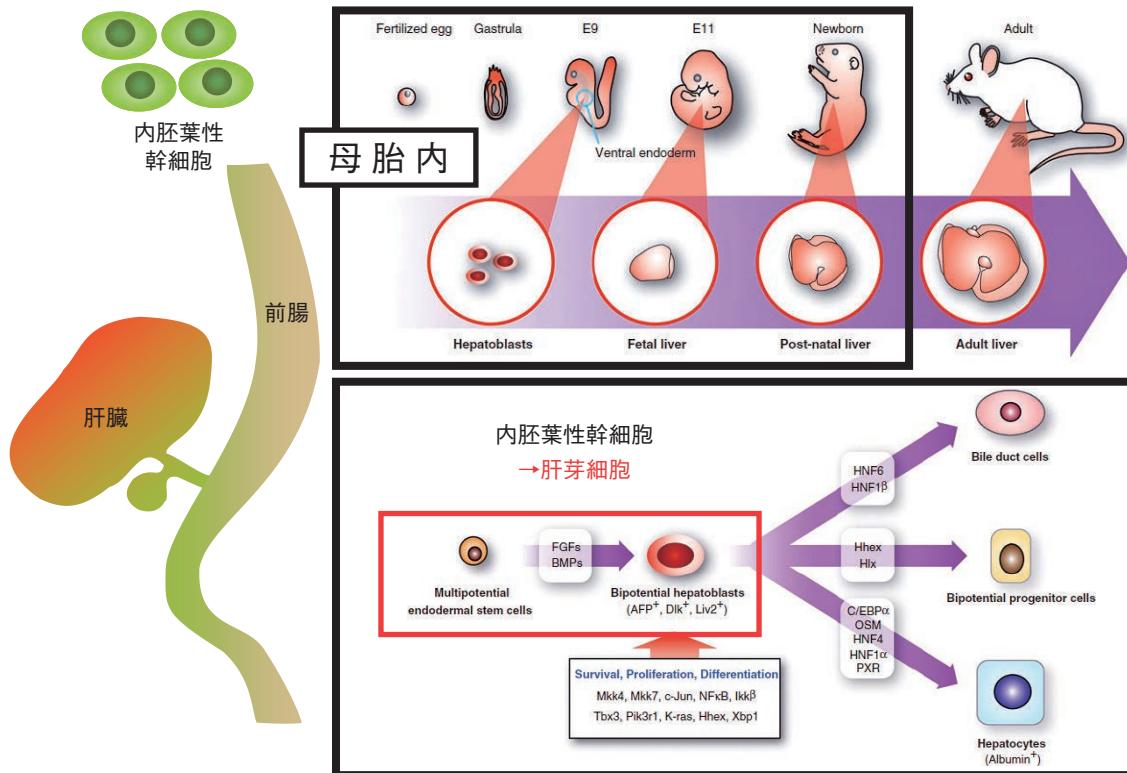


図 1. マウスの肝発生

母マウスの体内にある子宮内でマウス胚は発生する。マウス胚の体内に胎仔肝は形成される。肝幹細胞である肝芽細胞は内胚葉性幹細胞から発生し、肝臓構成細胞へと分化し、成熟する。

いて、肝臓の出芽（肝芽）形成や形態など詳細な観察と記述を報告しているほか、この系統を用いて内胚葉形成異常変異体のスクリーニングを行っている⁵⁾。また、Warga らは、胚操作の容易さを活用して 1 細胞レベルで予定肝臓領域を含む内胚葉予定運命図の作製をすすめている⁶⁾。宮脇らのグループは、細胞周期の進行を生きたまま可視化できる fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator (Fucci) を開発した⁷⁾。細胞周期 G1 期の細胞核は赤色、S/G2/M 期の細胞核は緑色の蛍光を発するので、増殖中の細胞と休止期の細胞を同時に区別して可視化できる。彼らは、Fucci を全身に発現するトランスジェニックゼブラフィッシュの作出にも成功した⁸⁾。最新の遺伝学や遺伝子工学を駆使した解析が無脊椎動物のショウジョウバエや線虫で行われているが、脊椎動物のゼブラフィッシュを用いた研究もこれらに近づきつつある。

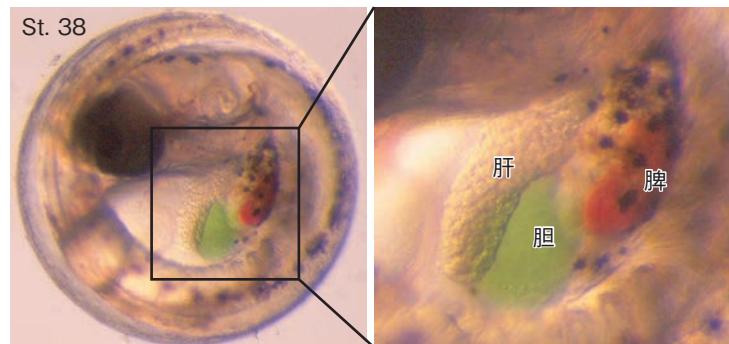
V. メダカを用いた肝形成研究

日本産のモデル生物であるメダカは、ゼブラフィッシュにない以下の利点を兼ね備えている。①ゲノムサイズが 800Mb であり（ゼブラフィッシュの半分）、全ゲノム配列の解読プロジェクトがすでに完了していること⁹⁾、②胚発生後期においても胚が透明で内臓器

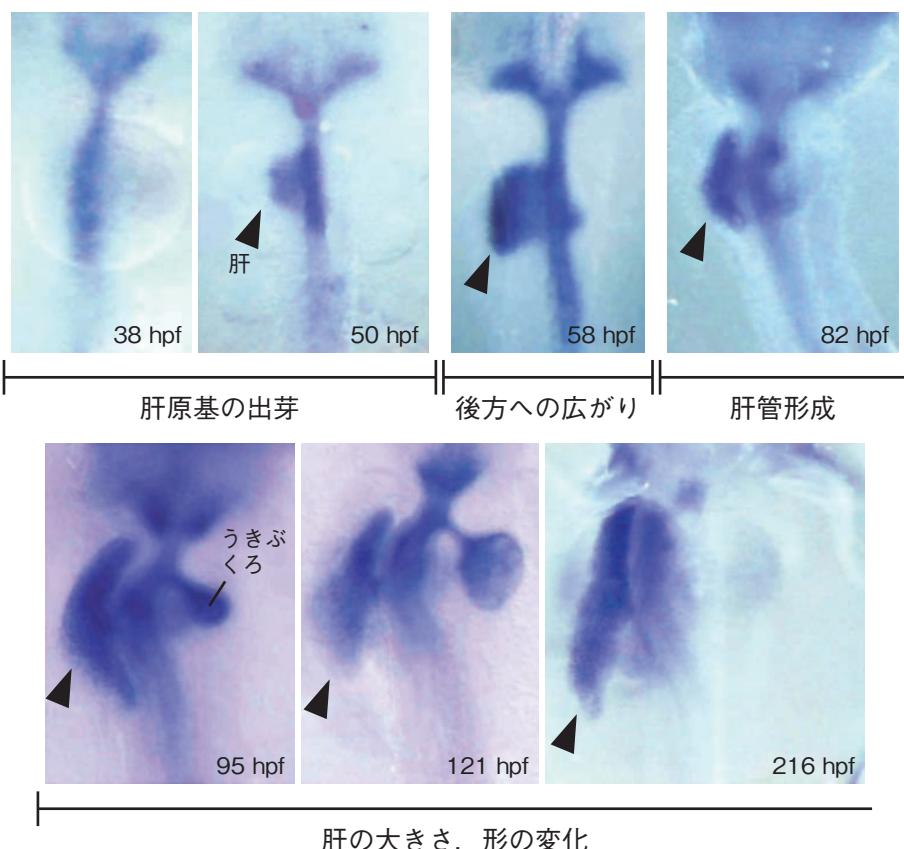
官を観察しやすいこと（図 2）、③近交系が複数存在すること、④性染色体が確定していること（ヒト同様に性決定は XY システム）、⑤生育温度幅が広く（14 ~ 34°C）、温度感受性変異体の単離も可能であるなどがあげられる。このようなゲノムサイズや形態の特徴から、ゼブラフィッシュでは得られないユニークな変異体の単離が期待され、1998~2003 年にかけてメダカを用いた大規模スクリーニングが京都の鴨川のほとりで、国内外の約 10 の研究グループが集結し行われた（ERATO 近藤誘導分化プロジェクト）¹⁰⁾。筆者の研究グループは、肝形成不全および肝機能不全変異メダカのスクリーニングを担当した。その結果、ゼブラフィッシュでは単離できなかったユニークな変異体が多数単離された¹¹⁾。メダカの肝臓は、胚発生のすんだ孵化直前の胚においても体軸の左側の卵黄上に存在しており、体のほぼ中心に位置するゼブラフィッシュに比較して観察しやすい（図 2b）。内胚葉マーカーの一つである *foxA3* (*hnf3g*) をプローブとし、胚発生に従って経時的に *in situ* ハイブリダイゼーションを行った結果から、①メダカの肝発生は、発生段階を示す stage (st.) 25 (2 日胚、血流開始直後) ころに体軸の左側から肝臓原基が出芽すること、②桿状に集まった内胚葉細胞から肝臓が形成する過程は“突出期 (st. 25~31)” と“成長期 (st. 31~)” の大きく 2 段



a. ヒメダカ



b. メダカの肝臓, 胆嚢, 脾臓



c. *foxA3* プローブを用いた *in situ* hybridizationによる肝臓形態の可視化

図2. メダカの肝発生

メダカ胚は母体外で発生する。メダカ胚は透明であるため、実体顕微鏡下で、肝臓を含む器官を観察可能である。

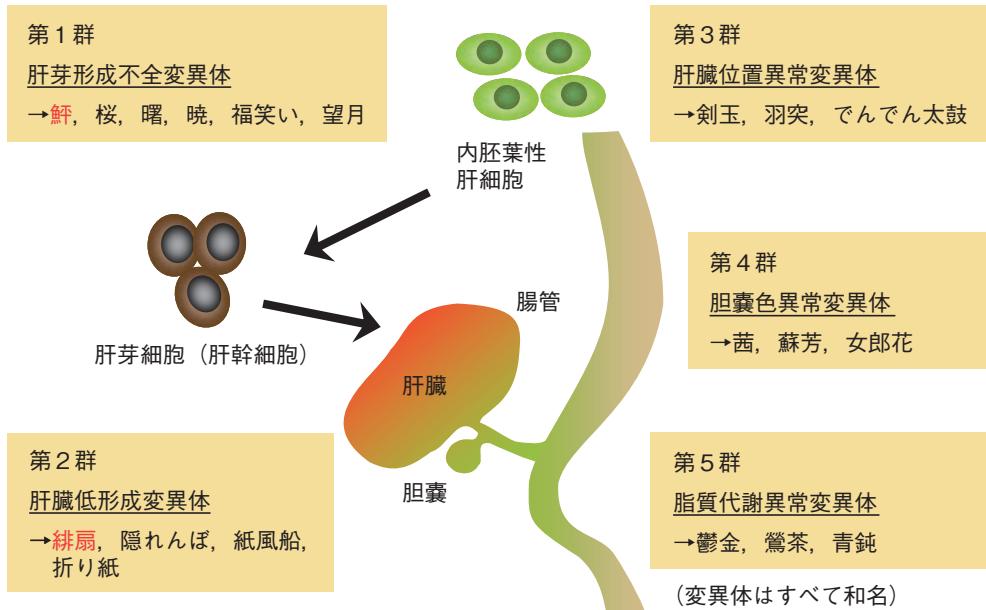


図 3. 肝形成不全および肝機能不全メダカ変異体の単離

アルキル化剤 (N-ethyl-N-nitrosourea : ENU) を用いて点変異を導入されたメダカ変異体である。肝形成不全と肝機能不全の観点から 5 群に分類された。

階に分けられること、③突出期の後期には肝臓原基と腸管との間が分離し始め、徐々に両者の接点が限局されていくこと、④肝臓原基は次第に大きく成長して肝臓としての形態を獲得し、肝特異的な遺伝子の発現を開始することが明らかとなった (図 2c)。得られた 19 種の変異体は、その表現型から 5 つのグループ (第 1 群: 肝芽形成不全変異体、第 2 群: 肝臓低形成変異体、第 3 群: 肝臓位置異常変異体、第 4 群: 胆囊色異常変異体、第 5 群: 脂質代謝異常変異体) に分類された (図 3)^{12,13)}。

V. 腸管から肝臓が発生する仕組みの解明

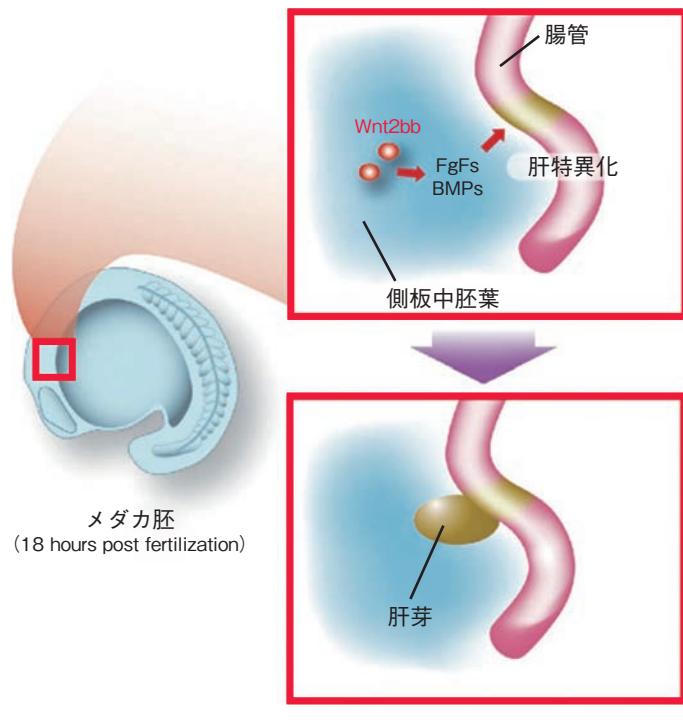
このうち第 2 群に属する “緋扇 (*hiohgi*)” と命名した変異体 (胚の形が扇子に似ている) は、“肝臓が小さく、胸鰓がない” という興味深い表現型を示す。原因遺伝子の同定から、ビタミン A からオールトランスレチノイン酸 (RA) を合成する酵素 (レチノイン酸合成酵素タイプ 2 : RALDH2) をコードする遺伝子の変異であることが判明した¹⁴⁾。詳細な解析から、側板中胚葉 (lateral plate mesoderm) に発現する RALDH2 が RA を産生し、下流に位置する Wnt2bb 遺伝子の発現を誘導し、腸管上の肝臓形成領域を決定すること (肝臓の特異化) が示された (図 4a)。興味深いことに、この RALDH2 による Wnt 遺伝子誘導のシグナル系は、胸鰓の特異化を決定するシグナル系と酷似している (図 4b)。マウス前脚 (ヒトの上肢に相当) およびゼブラフィッシュの胸鰓の形成に

RALDH2 が必須の役割を果たし、その下流に Wnt や Tbx のシグナル分子が存在することはこれまでに報告してきた。しかしながら、RALDH2 ノックアウトマウスやゼブラフィッシュ変異体は肝形成以前に致死またはパターニングの異常を伴うことから、肝形成における RALDH2 の役割については未解明であった。*hiohgi* メダカ変異体の解析によってはじめて RALDH2 の肝特異化における役割が明らかとなったことは、ゼブラフィッシュ変異体とメダカ変異体の比較解析の重要性を示す。

VI. 重力に抵抗して 3D 器官を形成する遺伝子の同定

今から約 1 世紀前、地球上の生物の形は重力の影響を強く反映していることが予言された¹⁵⁾。しかしながら、生物がどのようにして重力に抗い 3D の形態を生み出すのかについては、依然として謎に包まれている。また、3D 器官形成の場においては、細胞の増殖や分化をはじめ細胞張力など多くの細胞応答の関与が知られているが、その詳細な分子機構についても未解明である。

上記の第 1 群に属する “ヒラメ (*hirame*)” と命名した変異体は、“体全体が扁平” という興味深い表現型を示す (図 5)。体節形成初期において、*hirame* 変異体の胚は野生型の胚と同様に背腹軸の方向に組織が構築され厚みをもつことが観察された。しかしその後、野生型はさらに背腹軸の方向の厚みが増すのに対し、*hirame* 変異体は発生の進行とともに組織が扁平にな



a.

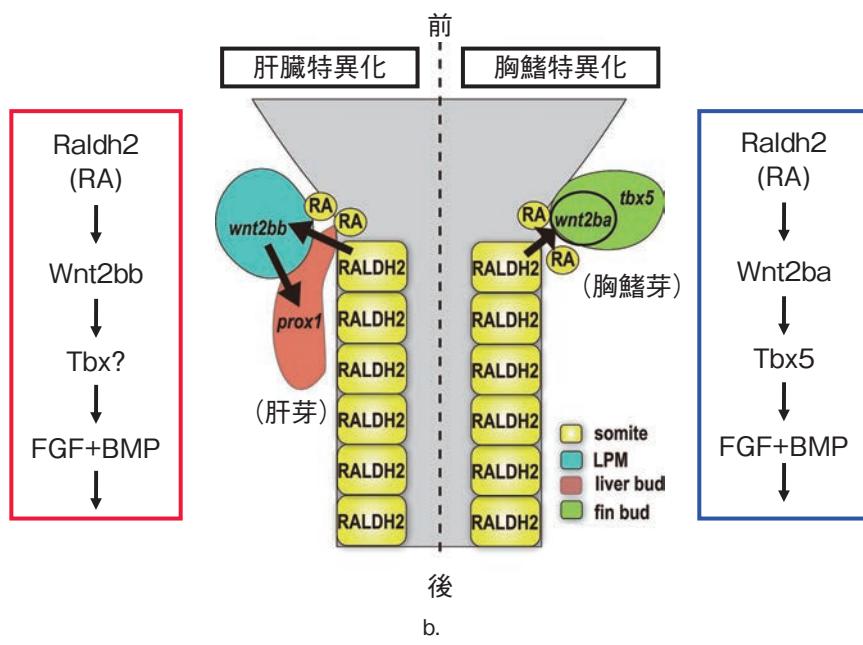


図4. メダカの肝特異化と胸鰓特異化を制御するシグナル伝達系
a: メダカの肝特異化シグナル伝達系を示す。
b: メダカ肝特異化シグナル伝達系と胸鰓特異化シグナル伝達系は類似している。

っていく様子が観察された。詳細な解析の結果、*hirame* 変異体は神経管や体節などの上皮組織が大きく崩壊しており、発生の進行につれて組織の形態を維持できなくなることが明らかにされた¹⁶⁾。ポジショナルクローニングの結果、*hirame* 変異体の原因遺伝子は転写共役因子 YAP をコードすることが判明した。YAP は核において細胞の増殖に関連する遺伝子の発現を誘導することにより、器官の大きさを制御する

Hippo シグナル伝達系のエフェクタータンパク質として機能することが知られていた^{17, 18)}。しかしながら、*hirame* 変異体と野生型との間には細胞増殖に有意な差は認められなかった。このことから、メダカ YAP は細胞増殖以外の細胞機能を介して 3D 組織構築を制御していると考えられた。

そこで、*hirame* 変異体を地球の重力に対しあさま方向に向けて詳細に観察したところ、*hirame* 変

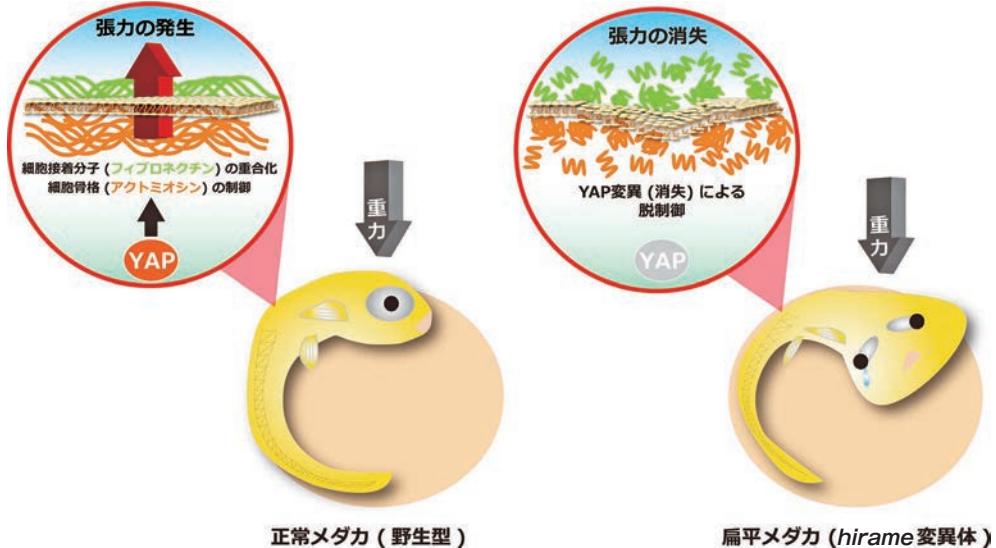


図5. 扁平メダカ *hirame* 変異体の模式図

hirame 変異体では細胞張力が低下し、重力で自らの重みで体がつぶれてしまうと考えられる。

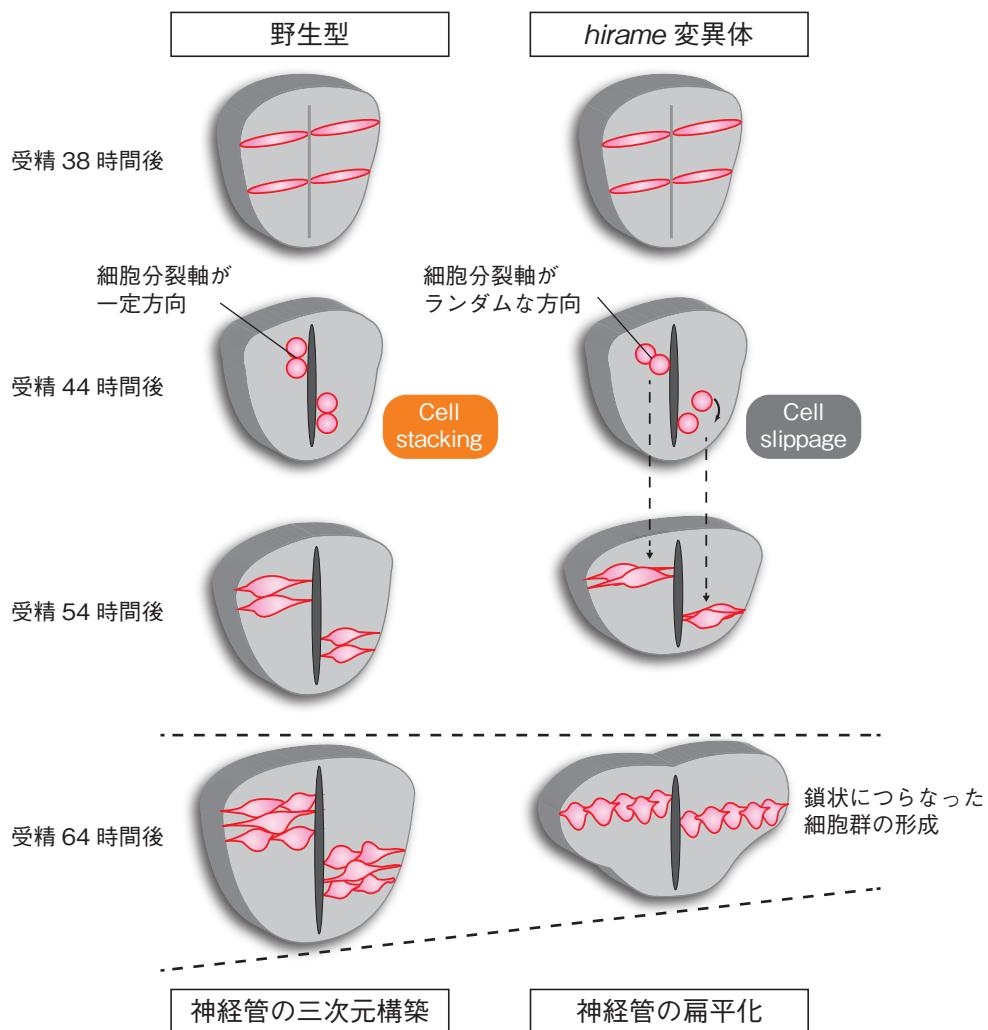


図6. 野生型と *hirame* 変異体における神経管の形成の過程

hirame 変異体では、組織張力の低下に伴い神経上皮細胞の細胞分裂軸が不安定化し、娘細胞の相互の位置関係にずれが生じることにより、細胞の積層が正常に起こらず神経管が扁平化すると考えられる。

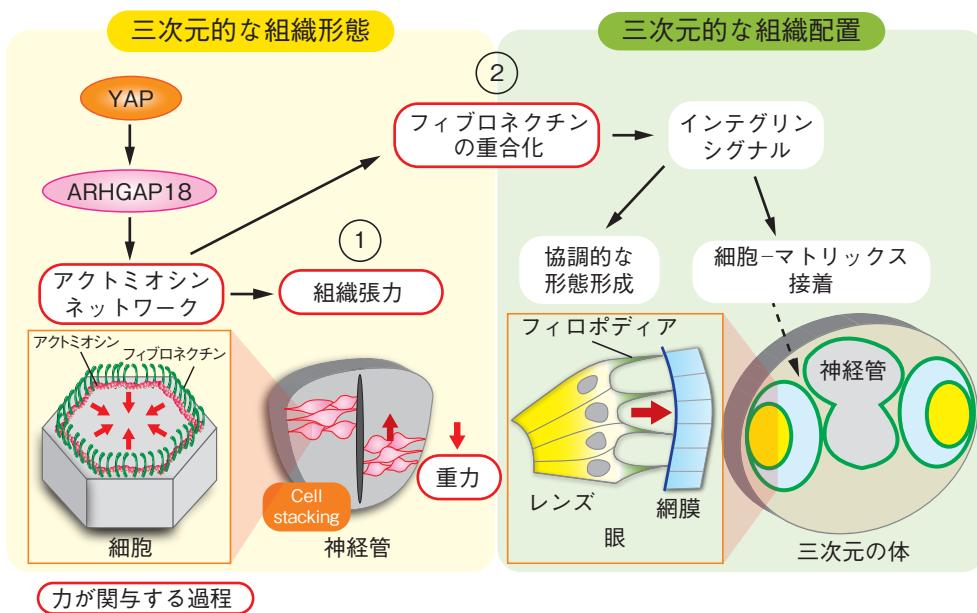


図 7. YAP による三次元的な組織形態および組織配置の制御のモデル

YAP は ARHGAP18 を介してアクトミオシンネットワークの活性を制御し、①組織張力の制御により神経管などの組織の三次元的な形態を構築するとともに、②フィブロネクチンの重合を惹起することによりインテグリンシグナルを介してレンズや網膜などの組織の三次元的な配置を規定すると考えられる。

異体の組織は常に重力の方向へと崩壊することが見出された。この結果は、重力が生物の形態形成に大きく影響を及ぼすことを如実に物語った。さらに、ピペット吸引法により神経管の力学的な特性を測定した結果、*hirame* 変異体は野生型と比べ、外部からの力に対する耐性が顕著に低下しており、組織張力の低下が示唆された。実際、*hirame* 変異体では、組織張力の発生に関するアクトミオシンの活性が野生型と比較して大きく低下していた。以上の結果から、YAP は、重力に対抗するための組織張力の形成に重要な役割を果たしていると考えられた。

神経管形成期における単一の細胞の挙動の時空間パターンをリアルタイムで解析した（図 6）。野生型において背腹軸の方向に分裂した神経上皮細胞は、二つの娘細胞がその位置関係を保持したまま積層することにより神経管の 3D 構築に寄与した。一方、*hirame* 変異体においては細胞分裂軸が不安定であり、分裂の後に娘細胞の相互の位置関係にずれが生じ、最終的に鎖状につらなった細胞が形成されて神経管が扁平化する様子が観察された。以上の結果から、*hirame* 変異体では組織張力の低下により細胞の積層が正常に起こらないため、神経管を含む組織の 3D 構築が破綻したと考えられた。さらに詳細な解析を行い、YAP の下流でアクトミオシンネットワークを制御する遺伝子 Rho GTPase 活性化タンパク質 (RhoGAP) が働いていることを明らかにした。YAP は RhoGAP を介して

アクトミオシンネットワークの活性を制御し、組織張力の制御とフィブロネクチンの重合に必須の役割を果たしていると考えられた（図 7）。

VII. おわりに

小型魚類のゼブラフィッシュやメダカは、ヒトやマウスと同じ脊椎動物であり、対応する多くの器官が存在する。また、これらの器官形成を制御する分子メカニズムは種間を越えて保存されている。それゆえ、*hiohgi* や *hirame* メダカ変異体の研究例が示すように、ノックアウトマウスを用いた研究では解明できない課題を、小型魚類を用いて克服することが期待されている。

本稿ではふれなかつたが、小型魚類はヒト肝疾患モデルとして医学分野における貢献度も増している。Sadler らは、変異体スクリーニングによって“脂肪肝になるフォアグラ (*foie gras*)”ゼブラフィッシュ変異体を単離している¹⁹⁾。われわれも高脂肪食を摂取させることによって、ヒトと類似の病理所見と遺伝子発現を示す非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を発症する脂肪肝メダカの作出に成功している²⁰⁾。興味深いことに、この NASH メダカに多価不飽和脂肪酸である EPA を同時投与すると、NASH の発症は抑制された。欧米ではすでにゼブラフィッシュを用いたハイスクループット薬剤スクリーニングが行われている。

マウスに比較して、スクリーニングできる薬剤の数は100倍以上、繁殖や飼育にかかる実験費用も數十分の1以下という利点がある。そのため、ヒト疾患を模倣する変異体の単離が注目されている²¹⁾。

一方、わが国では欧米諸国と異なり、ヒト疾患や創薬をみすえた医学薬学研究に貢献するモデル生物はマウスやラット以上という意識が根強い。本稿が諸先生方に「メダカも立派な肝臓研究のモデル生物である」と理解していただく契機になることを願っている。*hiohgi* の研究成果は2009年11月30日に、*hirame* の研究成果は2015年3月16日に、本学広報部のご好意によってプレスリリースさせていただいた。この場を借りて感謝いたします。

文 献

- 1) Chu J, Sadler KC : New school in liver development ; lessons from zebrafish. *Hepatology* **50** : 1656–1663, 2009.
- 2) Zebrafish Special Issue. *Development* **123** : 1–461, 1996.
- 3) Chen JN, Haffter P, Odenthal J et al : Mutations affecting the cardiovascular system and other internal organs in zebrafish. *Development* **123** : 293–302, 1996.
- 4) Pack M, Solnica-Krezel L, Malicki J et al : Mutations affecting development of zebrafish digestive organs. *Development* **123** : 321–328, 1996.
- 5) Field HA, Ober EA, Roeser T et al : Formation of the digestive system in zebrafish. I. Liver morphogenesis. *Dev Biol* **253** : 279–290, 2003.
- 6) Warga RM, Nüsslein-Volhard C : Origin and development of the zebrafish endoderm. *Development* **126** : 827–838, 1999.
- 7) Sakaue-Sawano A, Kurokawa H, Morimura T et al : Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression. *Cell* **132** : 487–498, 2008.
- 8) Sugiyama M, Sakaue-Sawano A, Iimura T et al : Illuminating cell-cycle progression in the developing zebrafish embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* **106** : 20812–20817, 2009.
- 9) Kasahara M, Naruse K, Sasaki S et al : The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature* **447** : 714–719, 2007.
- 10) Medaka Special Issue. *Mech Dev* **121** : 593–1008, 2004.
- 11) Watanabe T, Asaka S, Kitagawa D et al : Mutations affecting liver development and function in Medaka, *Oryzias latipes*, screened by multiple criteria. *Mech Dev* **121** : 791–802, 2004.
- 12) Hata S, Namae M, Nishina H : Liver development and regeneration ; from laboratory study to clinical therapy. *Dev Growth Differ* **49** : 163–170, 2007.
- 13) Nakamura T, Nishina H : Liver development ; lessons from knockout mice and mutant fish. *Hepatol Res* **39** : 633–644, 2009.
- 14) Negishi T, Nagai Y, Asaoka Y et al : Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing wnt2bb gene expression in medaka. *Hepatology* **51** : 1037–1045, 2010.
- 15) Thompson DW : On Growth and Form, Cambridge University Press, Cambridge, 1917.
- 16) Porazinski S, Wang H, Asaoka Y et al : YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature* **521** : 217–221, 2015.
- 17) Zhao B, Tumaneng K, Guan KL : The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nat Cell Biol* **13** : 877–883, 2011.
- 18) Asaoka Y, Hata S, Namae M et al : The Hippo pathway controls a switch between retinal progenitor cell proliferation and photoreceptor cell differentiation in zebrafish. *PLoS One* **9** : e97365, 2014.
- 19) Sadler KC, Amsterdam A, Soroka C et al : A genetic screen in zebrafish identifies the mutants vps18, nf2 and foie gras as models of liver disease. *Development* **132** : 3561–3572, 2005.
- 20) Matsumoto T, Terai S, Oishi T et al : Medaka as a novel and accurate model for human nonalcoholic steatohepatitis. *Dis Model Mech* **3** : 431–440, 2010.
- 21) Asaoka Y, Terai S, Sakaida I et al : The expanding role of fish models in understanding non-alcoholic fatty liver disease. *Dis Model Mech* **6** : 905–914, 2013.

Liver study using medaka

Hiroshi Nishina

Medical Research Institute,
Department of Developmental and Regenerative Biology,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Liver development occurs at a specific location of endodermal foregut where hepatic stem cell, hepatoblast arises, proliferates and differentiates to form a three dimensional (3D) organ. However, molecular mechanisms that regulates liver specification and 3D organ formation remain largely unclear. We previously performed a screen in medaka to isolate mutants with impaired liver development and isolated the medaka hiohgi and hirame mutants exhibit “a small liver” and “a flat embryo”, respectively. Analysis of the two mutants reveal that retinoic acid signaling regulates liver specification and that co-transcriptional factor YAP is essential for 3D organogenesis. I review liver studies using zebrafish and medaka distinct from mice.

Key words : liver, development, organogenesis, small fish, mutant

慢性活動性 EB ウィルス感染症

新井 文子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 血液内科

要旨：慢性活動性 EB ウィルス感染症 (chronic active EBV infection : CAEBV) は EBV に感染した T もしくは NK 細胞の腫瘍で、2016 年に改定された WHO リンパ系腫瘍分類では、従来の慢性活動性 EB ウィルス感染症のほか、重症蚊アレルギー、種痘様水疱症様リンパ増殖症を含む疾患として新たに定義された。患者の報告は、本邦と隣国を中心とする東アジアに集中している。CAEBV は腫瘍、炎症の二つの顔をもち、多彩な症状で発症する。経過中、悪性度の高いリンパ腫へ進行、もしくは血球貪食性リンパ組織球症など、致死的合併症を発症する。化学療法には抵抗性を示し、根治療法は同種造血幹細胞移植である。近年、病態の解析がすすみ、発症機構が明らかになりつつある。2011 年には NOD/Shi-scid-IL-2R γ^{null} マウスに患者の末梢血単核球を移植することにより疾患モデルマウスも作成された。2015 年には診断基準が、2016 年には診療ガイドラインが作成されており、今後は予後の改善が期待される。

Key words : Epstein-Barr ウィルス、T 細胞、NK 細胞、慢性活動性 EB ウィルス感染症、重症蚊アレルギー、種痘様水疱症様リンパ増殖症、血球貪食性リンパ組織球症、悪性リンパ腫

I. はじめに

慢性活動性 EB ウィルス感染症 (chronic active EBV infection : CAEBV) は、Epstein-Barr virus 陽性 T、NK リンパ増殖症 (EBV-positive T or NK-cell lymphoproliferative diseases : EBV-T/NK-LPDs) ともいわれてきた疾患である。2016 年に改定された WHO 造血器腫瘍分類は、全身の炎症症状を伴う従来の CAEBV に、特徴的な皮膚所見を示す重症蚊アレルギー (severe mosquito bite allergy : sMBA)、種痘様水疱症様リンパ増殖症 (hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder : HV-LPD) を加えて、一つの疾患単位 CAEBV として定義している¹⁾。CAEBV ではリンパ球の活性化に伴い高サイトカイン血症が生じ、全身の臓器に慢性炎症を引き起こすとともに、EBV に感染した T 細胞もしくは NK 細胞がクローナルに増殖し多臓器へ浸潤する。すなわち、CAEBV は炎症性疾患と腫瘍性疾患という二つの顔をもっている。これまで予後不良とされてきたが、近年、適切な診断と造血幹細胞移植の導入により長期寛解を

得る例が報告されるようになった。さらに近年は、その発症機構、病態の解明もすすんできた。筆者は CAEBV の問題の解決をテーマとして診療と研究に取り組んで 10 年になる。また、「慢性活動性 EB ウィルス感染症—炎症と腫瘍、2 つの性質をもつ特異な疾患」と題し、2013 (平成 25) 年には東京医科歯科大学医学部附属病院イブニングセミナーで講演する機会をいただいた。本稿では、この講演内容を中心に最新の知見も加えて、CAEBV の歴史、現状、そして将来的展望を述べたい。

II. EBV とはどのようなウィルスか

EBV は 1964 年に Epstein および Barr によって、B 細胞リンパ腫の一つである Burkitt リンパ腫の培養細胞中から発見された、ヘルペスウィルス科に属する 2 本鎖 DNA ウィルスである²⁾。全世界にあまねく分布し、日本では 5 歳までに 50% が感染、20 歳以上の感染率は 90% 以上である。EBV の主な感染標的細胞はヒト B 細胞である。B 細胞へは、その細胞表面に発現する分子の CD21 を標的として感染する。幼少期の初感染は不顯性感染となるが、思春期以降の初感染では伝染性单核球症 (infectious mononucleosis :

連絡先：新井 文子 ara.hema@tmd.ac.jp

表 1. 慢性活動性 EB ウィルス感染症 (CAEBV) 診断基準案 (厚生労働省研究班, 2015 年)

1. 伝染性単核症様症状が 3 カ月以上持続 (連続的または断続的)
2. 末梢血または病変組織における EB ウィルスゲノム量の増加
3. T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウィルス感染を認める
4. 既知の疾患とは異なること

以上の 4 項目を満たすこと。

補足条項

1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などを指す。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚（種痘様水疱症・蚊刺過敏症）あるいは心血管合併症状・病変（含動脈瘤、弁疾患）などを呈する場合も含む。初感染に伴う EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウィルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞性リンパ腫、白血病などの発症をみると、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。

2) PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ (=316) コピー/ μg DNA 以上が一つの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には *in situ hybridization* 法などによる EBER 検出を用いる。

3) EB ウィルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析（B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識）と EBNA、EBER あるいは EB ウィルス DNA 検出などを組み合わせて行う。

4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫（Hodgkin リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫：鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫：非特定型など）、白血病（アグレッシブ NK 細胞性白血

病など）、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。

a) EB ウィルス関連抗体価

蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上が抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA、VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。

b) クローナリティの検索

① EB ウィルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法

② 遺伝子再構成検査（T 細胞受容体など）

c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

①一般的な病理組織所見

②免疫組織染色

③染色体分析

④ 遺伝子再構成検査（免疫グロブリン、T 細胞受容体など）

d) 免疫学的検討

① 末梢血マーカー分析（含 HLA-DR）

② 一般的な免疫検査（細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]、抗体、補体、食細胞機能など）

③ 各種サイトカイン検索

IM) を発症することがある。IM は高熱、リンパ節腫脹、肝脾腫を伴う肝障害を示すが、多くは自然寛解する。EBV はひとたびヒトに感染すると生涯排除されない。主にメモリー B 細胞中に潜伏するが、唾液に少量のウイルスが存在し感染源となる。感染 B 細胞の約 1 割は、不死化かつ永続的に増殖するようになる。この細胞は、lymphoblastoid cell line (LCL) と呼ばれ、*in vitro* で培養が可能で、かつ植え継ぐことができる。EBV の感染によって不死化した B 細胞は、通常細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) によって増殖が抑制されている。しかし、免疫反応の低下に伴い CTL の監視機構が弱まると、増殖して B 細胞腫瘍を発症する。

III. CAEBV の歴史と病名、疾患概念をめぐる議論

CAEBV は、IM 様の慢性炎症症状が持続する疾患として 1978 年にフランスの Virelizier らにより最初に報告された³⁾。当初は慢性化した IM と考えられ、慢性活動性 EB ウィルス感染症と名づけられたが、1988 年に Jones らにより T 細胞に EBV が感染し、かつクローナルに増殖している症例が報告された⁴⁾。

同様の報告が、日本を中心とした東アジアから相次ぎ、1980 年代以降には腫瘍としての臨床像が多く報告された。それを受け、2008 年に改訂された WHO リンパ系腫瘍分類は T 細胞への感染例を T 細胞性腫瘍の一つとして分類、記載した⁵⁾。一方、EBV が NK 細胞へ感染する例もあり、両者は同じ臨床経過をとることも報告されている⁶⁾。また特徴的な皮膚症状を示す 2 疾患、sMBA と HV も、EBV が T 細胞もしくは NK 細胞に感染し、クローナルな増殖を認め、経過中リンパ腫を発症するなど CAEBV と同様の経過をたどる。これらを受け、Kimura らはこれらを一つの疾患単位とし、EBV-T/NK-LPDs として統一する提案をした⁶⁾。2016 年、WHO リンパ系腫瘍分類が 8 年ぶりに小改定されたが、EBV-T/NK-LPDs は EBV 陽性 T、NK リンパ腫の一つに明確に記載された¹⁾。同分類では、EBV-T/NK-LPDs は sMBA、HV-LPD を含んだ CAEBV と、非常に急速な経過をとる EBV-positive T-cell lymphoma of childhood の 2 型に分けられている。この 2 型の差については明確な記載はなく、今後議論となるかもしれない。一方、本邦では、ほぼ同時期の 2015 年、厚生労働省研究班「慢性活動性 EB ウィルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン作成

と患者レジストリの構築」(木村 宏班長)がCAEBVの診断基準を作成し、公表した(表1)。これまでの診断指針⁷⁾や報告を踏まえ、「EBVのTもしくはNK細胞への持続感染を認め、既知の疾患とは異なること」が必要条件となり、3ヵ月以上症状が持続もしくは反復する症例がCAEBVとされた。sMBAはCAEBVの特徴的な皮膚症状の一つと位置づけられている。一方、皮膚症状のみの種痘様水疱症の位置づけには疾患概念も含め議論が続いている。診断基準の内容は2016年版WHO分類と矛盾しないと筆者は考える。本稿では、2016年版WHO分類に即し、CAEBV、sMBA、HV-LPDを包括した疾患群として、CAEBVとして以下、記載することとする。

IV. CAEBVの疫学

CAEBVの正確な頻度は不明であるが、2009(平成21)年の厚生労働省研究班H21-難治一般-094「慢性活動性EBウイルス感染症の実態解明と診断法確立に関する研究」報告書によると、2005~2009年にかけての本邦におけるCAEBVの新規患者数は、平均して1年に23.8人であった。小児の疾患とされてきたが、とくに2009年には50%以上が成人例で、なかには80歳代の例もあり、近年、成人例の報告が増加している。その背景には疾患周知がすすんだことがあげられ、今後も症例数は増加する可能性がある。発症には地域性があり、文献的に報告されている例は日本など東アジアに集中している。詳細は後述するが、なんらかの遺伝的背景因子の存在が推測される。

V. CAEBVの臨床像

前述のようにCAEBVは炎症性疾患と腫瘍性疾患の二つの顔をもつ。持続する全身の炎症、EBV感染細胞の増殖と浸潤、そして両者による臓器障害がCAEBVの主な臨床所見である。腫瘍ではあるが、腫瘍を形成することは少ない。むしろ、多くの症例において、本疾患の主症状はさまざまな臓器の炎症で、もっとも多い症状は発熱である。EBVに感染したT細胞もしくはNK細胞は組織へ浸潤するが、リンパ系組織のみならず皮膚、肺、心筋、腸管、中枢および末梢神経など、あらゆる臓器が標的となる。さらに、血管炎を生じ、それに伴う臓器障害をきたすことや、ぶどう膜炎を合併することもある。表2に、2004年1月~2016年8月までの期間に当科で診断、治療を行った患者が最初に受診した診療科を示す。消化器内科、皮膚科、膠原病内科、呼吸器内科、眼科、神経内科、

表2. 慢性活動性EBウイルス感染症患者の初診診療科

初診診療科	症例数	初診時の臨床所見
消化器内科	4	肝障害
皮膚科	4	蚊刺過敏症・種痘様水疱症
血液内科	4	リンパ腫疑い
膠原病内科	3	血管炎・全身性エリテマトーデス
呼吸器内科	2	サルコイドーシス疑い
眼科	2	ぶどう膜炎
救急救命センター	1	血球貪食症候群、肝不全、DIC
神経内科	2	筋炎、多発単神経炎
循環器内科	1	心筋炎
腎臓内科	1	ネフローゼ症候群

循環器内科、そして救命救急センターと多岐にわたっている。臨床医はこのことを認識し早期診断に努める必要がある。CAEBVに伴うこれらの炎症は、活性化したリンパ球により引き起こされた免疫過剰反応であると推測される。そのためか、未治療のCAEBVでは日和見感染はほとんどみられない。活動性CAEBVを、「発熱、肝機能障害(ALTが施設基準値の2倍以上を連続して2回以上示す)、進行性の皮膚病変、血管炎、神経障害、心機能障害、ぶどう膜炎などを認めるもの」とすると、それらがない状態でも血液中の炎症性サイトカインの濃度は高く、活動性に随伴して上昇することも明らかになっている。そのメカニズムについては後述する。

CAEBVには二つの特徴的な皮膚症状がある。その一つがいわゆるsMBA、蚊刺過敏症である。これは、ヒトシジシマカに刺された後、刺部の強い炎症とともに高熱をきたす疾患をいう。刺された場所は、皮膚のびらんに続き皮下組織が壊死に陥って潰瘍化し、約1ヵ月かけて瘢痕を残して治癒する(図1)。ヒトシジシマカの唾液成分に対するEBV感染細胞の高度な反応が原因と考えられている⁸⁾。もう一つはHV-LPD、種痘様水疱症である。日光に当たる皮膚に、炎症や水疱を繰り返す⁹⁾。新診断基準において、CAEBVは、これらの皮膚症状とともに発熱などの慢性全身症状を伴うものと定義されている。虫刺時のみ症状を認めるsMBAもCAEBVと同様の経過をとるため、診療の場ではCAEBVと同様に扱うべきと考えられる。一方、皮膚症状のみのHV-LPDのCAEBVとの相同性は議論があり定まっていない。

繰り返すが、CAEBVは炎症と腫瘍の二つの顔をもつ。そして、それぞれが進行した場合、二つの病型をとる。炎症が進行すると、発熱、脾腫、汎血球減少をきたし、出血傾向、重症肝障害、意識障害を示す、いわゆる血球貪食性リンパ組織球症となる。もう一つは腫瘍の進展、EBV陽性TもしくはNK細胞リンパ腫の発症である。筆者の経験では、CAEBVから進行し



a. 刺部の皮膚の発赤と潰瘍

b. 治癒後の瘢痕

図 1. 蚊刺過敏症の皮膚病変

たリンパ腫は既存の化学療法にきわめて抵抗性が高い。診断からこれらを発症するまでの期間は数ヵ月～數十年と多岐にわたっている。どのような症例が、どのようなときに、このように増悪をみるのか、リスク因子は現在定まっていない。今後、多数例での解析が必要である。

VI. 診 断

CAEBV は疾患の認知度が低いことに加え、さまざまな臓器の非特異的炎症が症状の主体であること、腫瘍を形成することが少ないとから、日常診療の場で鑑別診断を考える際、本疾患をあげる臨床医は少ないのではないだろうか。筆者らの経験した成人例では、

発症～治療開始までの平均期間は 20 カ月であった¹⁰⁾。診断の第一歩は、まず、疑うことである。原因不明の炎症が持続する症例をみたら、また血球貪食性リンパ組織球症を目の前にしたら、一度は本疾患を疑ってほしい。疑ったら、図 2 に示すフローチャートに従って鑑別をしていく。これに従えば必ずしも診断は困難ではない。以下に、診断に必要な検査をあげる。

1. 抗体検査

CAEBV を疑ったら、まず EBV 抗体検査を行い、VCA-IgG が陽性であること、すなわち既感染であることを確認する。VCA-IgG は高値であることが多く、診断基準では抗体価 640 倍以上を目安としている（表 1）⁷⁾。また CAEBV では、感染急性期に上昇するとされる抗 EA-IgG 抗体も持続高値を示すことが多い。こちらは 160 倍以上が目安である。一方、抗 Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA) 抗体は陰性もしくは低下とされるが、特異的ではない。EBV の初感染に伴う疾患、IM の多くは無治療で軽快するが、なかには、発熱や肝障害が遷延する例や、重症化し HLH を発症する例がある。IM は CD8 陽性リンパ球の末梢血への出現、もしくはリンパ節や肝への浸潤を認めるが、これらは EBV が感染したり、クローナルに増殖している場合があり、しばしば CAEBV との鑑別が困難である。抗 VCA-IgM 抗体陽性を確認し、IM を除外することは重要である。

2. EBV-DNA 定量検査

抗 VCA-IgG 抗体および抗 EA-IgG 抗体が陽性かつ高値を示し、IM が除外されたら、末梢血中の EBV-DNA 量を測定する。定量は Taqman 法による PCR で行う。2011 年には EBV 陽性 B 細胞株 B95-8 由来の核酸が標準物質として WHO より認定されている。

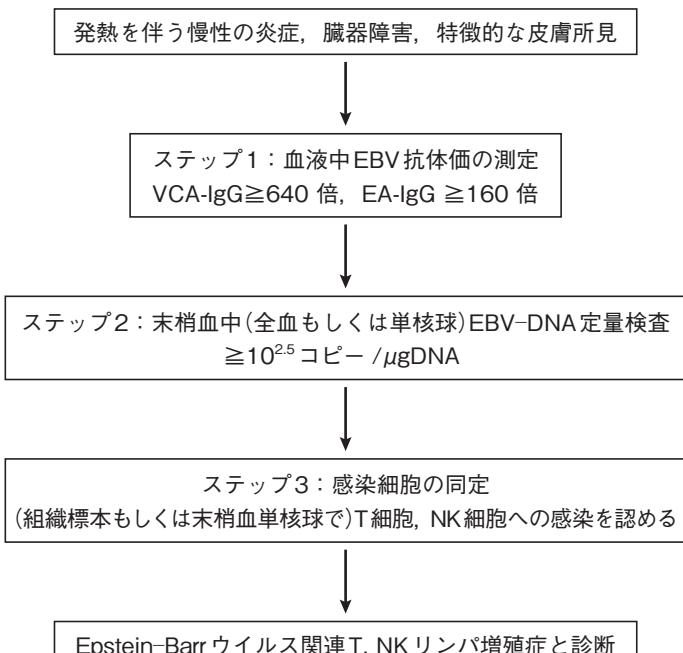


図 2. Epstein-Barr ウィルス関連 T, NK リンパ増殖症診断のためのフローチャート

測定は、EBV 感染細胞が含まれるように、全血もしくは単核球分画で行う¹¹⁾。2016 年現在、残念ながら本検査は保険適用外であるが、多くの検査会社で外注検査として受け付けている。CAEBV では 10^{25} コピー/ μgDNA 以上を示す¹²⁾。EBV-DNA 定量検査は診断に必須の検査であるのみならず、病勢の判断に重要であることが明らかになっており、早急な定量 PCR 法の検査試薬としての承認が待たれる。

3. 感染細胞の同定

確定検査には EBV 感染細胞の同定、すなわち EBV が感染しているのはどのリンパ球分画か、通常とおり B 細胞か、それとも T 細胞もしくは NK 細胞なのか、検索を行う。浸潤組織の標本があれば、*in situ* hybridization 法 (*in situ* hybridization of Epstein-Barr virus-encoded mRNA [EBER]) と免疫染色法を行い EBV 陽性細胞の表現型を検討する。しかし、実際は組織標本を得られることは少ないため、末梢血リンパ球をフローサイトメトリーもしくはリンパ球表面マーカーに対する抗体つき磁気ビーズを用いて各分画に分け、それぞれの EBV-DNA 量を解析することが多い。前述のように、CAEBV では EBV 感染細胞は T 細胞もしくは NK 細胞である。診断に必要な検査であるが、解析は現在、名古屋大学、成育医療研究センターなどの限られた施設でのみ、担当者の研究費を用いて手弁当で行われているのが実情である。こちらも解析施設やその支援体制などの整備が必要である。

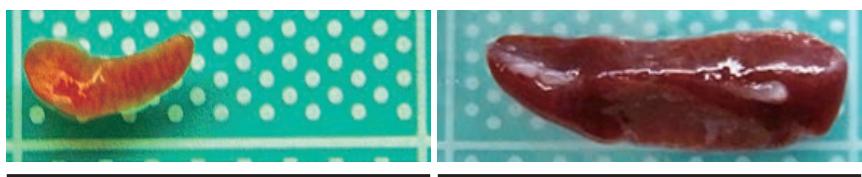
VII. これまでに行われてきた治療と予後

CAEBV は慢性の経過をとるが、適切に治療されないと予後は不良である。Kimura らの 108 例 (1~50 歳) の解析では、観察中央値 46 カ月で 44% の症例が重症臓器不全で死亡している⁶⁾。また発症時年齢が 8 歳未満の症例の 15 年生存率は 59.7% であったのに対し、8 歳以上では 27% と有意な差を認めた。筆者らの 20 歳以上の成人 23 例のメタ解析でも、発症時年齢が 50 歳以上では 75% が発症から平均 8 カ月で死亡していた¹⁰⁾。これらの結果から、発症時の高年齢は予後不良因子と考えられる。

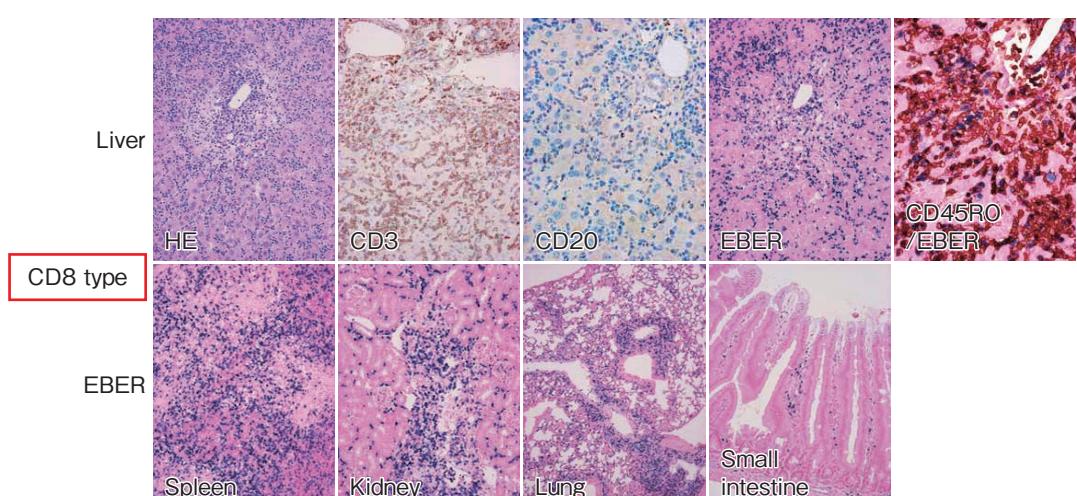
では、現在どのような治療が CAEBV に対して行われ、それらはどのような効果をもつただろうか。本疾患は、炎症と腫瘍の二つの性質をもつため、両者の制御を目的とした治療を行う。ひとたび悪性リンパ腫や血球貪食性リンパ組織球症を発症すると致死的経過をとるため、これらを発症する前の治療介入が望まし

い。発熱、肝障害などの炎症が持続する場合は、プレドニゾロン、シクロスボリン A、エトポシドの併用療法 (prednisolone 1 mg/kg/day, cyclosporin 3 mg/kg/day, etoposide 150 mg/m²/week), いわゆるクーリング療法がもっともよく行われている。大阪府立母子保健総合医療センターのグループは、このクーリング療法から、CHOP 療法、Capizzi 療法、大量 cytarabine 療法、そして造血幹細胞移植と、連続的に行う治療スケジュールを提唱しており、6 年以上の長期寛解を得た蚊刺過敏症が 2 例報告されている¹³⁾。当科でも、2006 年 3 月~2013 年 12 月までの期間、発熱と肝障害を示した 6 例にクーリング療法を施行し、全例で解熱と肝酵素の低下を認めた（未発表データ）。以上からクーリング療法は症状の制御に有効と考えられる。しかし、いずれの症例でも末梢血 EBV-DNA 量の低下はみられなかった。またいずれも单施設の少數例の検討であり、治療成績を明らかにするには、より多數例を用いた解析が必要である。

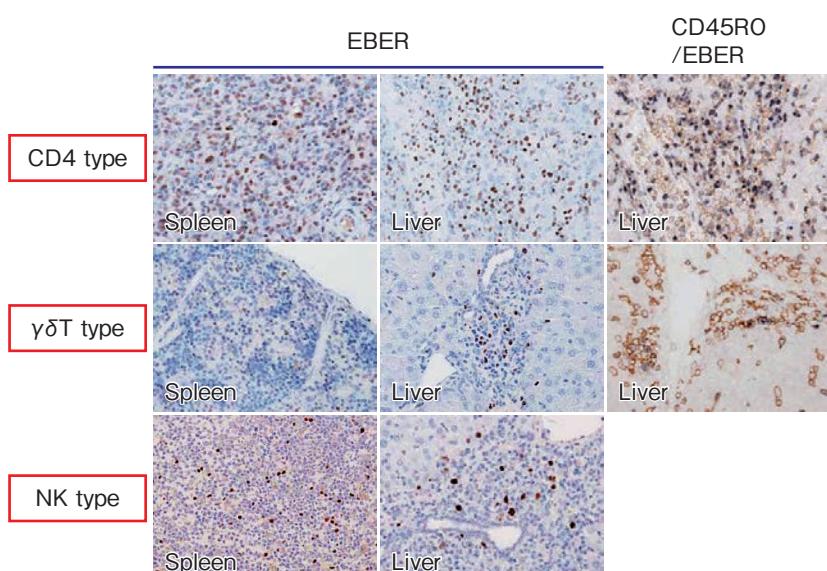
一方、感染腫瘍細胞を根絶しうる有効な化学療法は確立されていない。寛解を得ることができる治療として、複数の報告があるのは造血幹細胞移植である。Kimura らの解析では、移植を受けた症例の 15 年生存率は 60.6% であったのに対し、受けなかった症例では 25.7% と移植例の生存率が有意に高かった¹⁴⁾。さらに、2010 年に大阪府立母子保健総合医療センターの Kawa らは移植例を後方視的に解析し、骨髄非破壊的移植を行った患者では 90% 以上の 3 年生存率を得、骨髄破壊的移植の 54.5% と比べ有意に優れていたと報告している¹⁵⁾。このことは、造血幹細胞移植の効果は化学療法や放射線療法以上に、ドナー細胞による免疫の再構築が感染細胞の除去に重要であること、すなわち疾患発症の背景には免疫異常が関与していることを示唆する。一方、筆者らの 13 例の成人例の成績はそれに劣り、3 年全生存率は 61.5% であった¹⁶⁾。小児例と比較し成人例の予後がわるい理由は不明であるが、発症からの期間が長いことが関係していると思われる。また、これらの疾患では、疾患活動性、可溶性 IL-2 受容体の濃度が予後と相關した。化学療法同様、移植の効果についても、長期予後も含めた、さらに多くの症例の解析が必要である。筆者の所属する日本医療研究開発機構研究班「慢性活動性 EB ウィルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための独創的開発基盤」（藤原成悦班長）では、2016 年 7 月に、化学療法に注目した全国調査を開始した。新診断基準をもとに診断した患者に対し、現在の治療の効果を統一した基準で判断する。結果が今後の治療開発へ応用されることが期待される。



a.



b.



c.

図3. NOD/Shi-scid-IL-2R γ^{null} マウスを用いて作成した慢性活動性 EB ウィルス感染症マウスの組織所見

VII. 発症機序と病態

なぜこのようなありふれたウイルスが一部のヒトに疾患を発症させるのであろうか。近年、少しづつその発症機構が明らかになってきている。

CAEBVの報告は、日本を中心とした東アジアに集中している。このことは、なんらかの遺伝的因子が発症に関与する可能性を示唆する。現在、本学小児科、成育医療研究センター、かずさDNA研究所と共同で

次世代シーケンサーを用いた疾患発症の背景を検索中である。

また、EBVは通常はCD21を感染受容体としてB細胞へ感染するが、CD21はわずかにT細胞にも発現している¹⁷⁾。またB細胞との接触による免疫学的シナプスによりNK細胞にもCD21が発現し、EBVが感染しうるという報告もある¹⁸⁾。実際にIMの急性期にEBVのT細胞やNK細胞への感染は認められており、感染自体は成立しうるものと考えられる¹⁹⁾。な

んらかの遺伝的素因を背景とした免疫異常により、EBVに感染したT, NK細胞を排除できない状態が発症の原因の一つと推測される。

ウイルス自身の腫瘍原性も注目されている。T細胞株, NK細胞株に *in vitro* で EBVを感染させると, CD40^{20,21)}, CD137²²⁾などの発現とともに NF- κ B の恒常的な活性化が強くみられ, 血清除去²³⁾, もしくは抗がん剤処理時のアポトーシスが抑制される²⁴⁾。すなわち感染により細胞が不死化すると考えられる。また, *in vitro* の EBVの感染は P 糖蛋白質の発現を促し, 化学療法抵抗性の原因となる²⁵⁾。さらに CAEBV 患者の細胞では, activation-induced cytidine deaminase (AID) といわれる分子の発現が高いことも報告されている²⁶⁾。AID は積極的に遺伝子に変異を導入する蛋白質で, B 細胞における免疫グロブリンのクラススイッチや体細胞超変異に関与する。AID の発現の亢進は遺伝子変異の原因になりうると考えられる。実際に EBV陽性B細胞性リンパ腫である Burkitt リンパ腫をはじめ, *Helicobacter pylori* 陽性の胃癌, C型肝炎ウイルス陽性の肝細胞癌など, 慢性感染症から発症する腫瘍で AID の発現が亢進し, 発症に関与することが報告されている²⁷⁾。以上から, CAEBVにおいても, AID が腫瘍発症と進展に関与している可能性がある。今後の解析が期待される。

また, なぜ CAEBV では強い炎症症状が持続するのか, そして高サイトカイン血症が生じるのかも明らかになりつつある。私たちは, 患者血清中では炎症性サイトカインである IFN- γ , TNF- α , IL-6 濃度が上昇しており, 疾患活動性と相関すること, 反応性リンパ球のみならず, EBV 感染細胞において, これらの mRNA 転写がみられることを見出している²⁸⁾。さらに *in vitro* での EBV 感染により, T 細胞では IFN- γ , TNF- α の転写が亢進することも観察されており(未発表データ), EBウイルス自身が炎症発症に深く関与していると考えられる。ウイルス蛋白質である LMP1 は, 感染細胞内で NF- κ B²⁹⁾, MAP キナーゼ^{30~32)}, PI3K/AKT³³⁾など多くの細胞内シグナル伝達物質の活性化を引き起こすことがB細胞や上皮細胞系の細胞株で明らかになっており, サイトカインの発現亢進はこれらを介したものと推測される。これらのサイトカインに対しては, TNF- α に対するモノクローナル抗体 infliximab や阻害剤 etanercept, IL-6に対するモノクローナル抗体 tocilizumab など, 抗体, 阻害剤などがすでに臨床の場で使用されている。今後の応用が期待される。

X. 疾患モデルマウス

CAEBV の病態の解析には, 病変部の病理組織を含む詳細な解析が必要と考えられる。CAEBV は脾腫を伴うことが多いが, 生検の可能な表在リンパ節が腫れることは少なく, 解析に必要な試料を得ることは容易ではなかった。とくに CAEBV でみられる炎症や高サイトカイン血症が, どのような機序で生じるのかの解明は必要であり, 興味ももたれるが, 細胞レベルでの検討には限界があった。そこで成育医療研究センターの今留謙一博士らのグループは, 私たち東京医科歯科大学のグループと共同で NOD/Shi-scid-IL-2R γ ^{null} (NOG) マウスへ患者の末梢血単核球を移植することで, CAEBV モデルマウスの作成に成功, 報告した³⁴⁾。マウスでは, 末梢血中への EBV 感染細胞の出現と, それらの脾臓など多臓器への浸潤など, 患者の病態が再現できた(図3)。興味深いことに, EBV 感染細胞のみの移植では生着は成り立たず, CD4 陽性細胞が必要であった。EBV 感染細胞以外のリンパ球との相互作用の重要性を示した結果で, 疾患発症機構の解明にもつながりうる。さらに, このマウスは薬剤の効果の検証にも有用と考えられる。基礎および診療研究の発展に大きく寄与することが期待される。

X. おわりに

診断基準や診療ガイドラインの作成を契機に, CAEBV が一つの疾患単位として, 発症機構や至適治療についての解析がすすむことが期待される。今後は長期予後も含めた多数例での移植成績の解析に加え, 至適移植時期の検討, さらには移植が困難な症例に対する治療法の開発が必要である。そのためには, 基礎研究による発症機構の解明が欠かせない。本邦を中心とした東アジアの研究者に期待される役割は大きい。

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al : The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127 : 2375-2390, 2016.
- 2) Epstein MA, Barr YM : Cultivation in vitro of human lymphoblasts from burkitt's malignant lymphoma. Lancet 1 : 252-253, 1964.
- 3) Virelizier JL, Lenoir G, Griscelli C : Persistent Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinaemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion. Lancet 2 : 231-234, 1978.

- 4) Jones JF, Shurin S, Abramowsky C et al : T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* **318** : 733–741, 1988.
- 5) Quintanilla-Martinez L, Kimura H, Jaffe ES : EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood. World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed by Jaffe E, Harris N, Stein H, IARC Press, Lyon, p527, 2008.
- 6) Kimura H, Ito Y, Kawabe S et al : Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts ; prospective analysis of 108 cases. *Blood* **119** : 673–686, 2012.
- 7) Okano M, Kawa K, Kimura H et al : Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* **80** : 64–69, 2005.
- 8) Asada H, Saito-Katsuragi M, Niizeki H et al : Mosquito salivary gland extracts induce EBV-infected NK cell oncogenesis via CD4 T cells in patients with hypersensitivity to mosquito bites. *J Invest Dermatol* **125** : 956–961, 2005.
- 9) Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F et al : Hydroa vacciniforme-like lymphoma ; a chronic EBV+ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood* **122** : 3101–3110, 2013.
- 10) Arai A, Imadome K, Watanabe Y et al : Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection ; a retrospective analysis. *Int J Hematol* **93** : 602–609, 2011.
- 11) Ito Y, Suzuki M, Kawada J et al : Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease. *J Infect Chemother* ; **22** : 268–271, 2016.
- 12) Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H et al : Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* **98** : 280–286, 2001.
- 13) Koyama M, Takeshita Y, Sakata A et al : Cytotoxic chemotherapy successfully induces durable complete remission in 2 patients with mosquito allergy resulting from Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative disease. *Int J Hematol* **82** : 437–440, 2005.
- 14) Kimura H, Morishima T, Kanegane H et al : Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* **187** : 527–533, 2003.
- 15) Kawa K, Sawada A, Sato M et al : Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant* **46** : 77–83, 2011.
- 16) Arai A, Sakashita C, Hirose C et al : Hematopoietic stem cell transplantation for adults with EBV-positive T-or NK-cell lymphoproliferative disorders ; efficacy and predictive markers. *Bone Marrow Transplant*, 2016.
- 17) Fischer E, Delibrias C, Kazatchkine MD : Expression of CR2 (the C3dg/EBV receptor, CD21) on normal human peripheral blood T lymphocytes. *J Immunol* **146** : 865–869, 1991.
- 18) Tabiasco J, Vercellone A, Meggetto F et al : Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse. *J Immunol* **170** : 5993–5998, 2003.
- 19) Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C et al : Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis ; implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* **85** : 744–750, 1995.
- 20) Imadome K, Shirakata M, Shimizu N et al : CD40 ligand is a critical effector of Epstein-Barr virus in host cell survival and transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* **100** : 7836–7840, 2003.
- 21) Imadome K, Shimizu N, Arai A et al : Coexpression of CD40 and CD40 ligand in Epstein-Barr virus-infected T and NK cells and their role in cell survival. *J Infect Dis* **192** : 1340–1348, 2005.
- 22) Yoshimori M, Imadome K, Komatsu H et al : CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals. *PLoS One* **9** : e112564, 2014.
- 23) Arai A, Nosaka Y, Kohsaka H et al : CrkL activates integrin-mediated hematopoietic cell adhesion through the guanine nucleotide exchange factor C3G. *Blood* **93** : 3713–3722, 1999.
- 24) Isobe Y, Sugimoto K, Matsura I et al : Epstein-Barr virus renders the infected natural killer cell line, NKL resistant to doxorubicin-induced apoptosis. *Br J Cancer* **99** : 1816–1822, 2008.
- 25) Yoshimori M, Takada H, Imadome K et al : P-glycoprotein is expressed and causes resistance to chemotherapy in EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Med* **4** : 1494–1504, 2015.
- 26) Nakamura M, Iwata S, Kimura H et al : Elevated expression of activation-induced cytidine deaminase in T and NK cells from patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol* **21** : 780–782, 2011.
- 27) Chiba T, Marusawa H : A novel mechanism for inflammation-associated carcinogenesis ; an important role of activation-induced cytidine deaminase (AID) in mutation induction. *J Mol Med (Berl)* **87** : 1023–1027, 2009.
- 28) Arai A, Nogami A, Imadome K et al : Sequen-

- tial monitoring of serum IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol* 2012.
- 29) Luftig M, Yasui T, Soni V et al : Epstein-Barr virus latent infection membrane protein 1 TRAF-binding site induces NIK/IKK alpha-dependent noncanonical NF-kappa B activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 141-146, 2004.
- 30) Eliopoulos AG, Gallagher NJ, Blake SM et al : Activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 coregulates interleukin-6 and interleukin-8 production. *J Biol Chem* 274 : 16085-16096, 1999.
- 31) Kutz H, Reisbach G, Schultheiss U et al : The c-Jun N-terminal kinase pathway is critical for cell transformation by the latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus. *Virology* 371 : 246-256, 2008.
- 32) Dawson CW, Laverick L, Morris MA et al : Epstein-Barr virus-encoded LMP1 regulates epithelial cell motility and invasion via the ERK-MAPK pathway. *J Virol* 82 : 3654-3664, 2008.
- 33) Dawson CW, Tramontanis G, Eliopoulos AG et al : Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway to promote cell survival and induce actin filament remodeling. *J Biol Chem* 278 : 3694-3704.
- 34) Imadome K, Yajima M, Arai A et al : Novel mouse xenograft models reveal a critical role of CD4 T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. *PLoS Pathogens* 7 : e1002326, 2011.

Chronic active EBV infection

Ayako Arai

Department of Hematology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Chronic active EBV infection (CAEBV) is a neoplasm of EBV-infected T- or NK-cells. It was newly defined as a disorder including conventional CAEBV, severe mosquito bite allergy, and hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder according to the WHO classification of lymphoid neoplasms revised in 2016. Most of the reported cases have been identified in Japan and neighboring countries in East Asia. CAEBV has two aspects : neoplastic disease and inflammatory disease. They develop lethal complications such as highly malignant lymphoid neoplasms or hemophagocytic lymphohistiocytosis during the disease course. They are resistant to chemotherapies, and the only curative treatment strategy thus far has been hematopoietic stem cell transplantation. However, an analysis of the pathogenesis is ongoing, and the mechanisms underlying the disease development are being clarified. In 2011, xenograft model mice were established by transplanting a patient's peripheral blood mononuclear cells to NOD/Shi-scid-IL-2R γ ^{null} mice. In addition, diagnostic criteria and guidelines for the treatment are being created. The outcome of these patients will likely be improved by the results of these studies in the near future.

Key words : Epstein-Barr virus, T-cell, NK-cell, chronic active EBV infection, severe mosquito bite allergy, hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder, hemophagocytic lymphohistiocytosis, malignant lymphoma

フォークヘッド転写因子の生物学

土屋 恭一郎

東京医科歯科大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・代謝内科

要旨：フォークヘッド転写因子 (forkhead transcription factors : FoxO) は forkhead ドメインを有する転写因子であり、FoxO1, FoxO3a, FoxO4, FoxO6 によるサブファミリーを形成する。FoxO の転写因子としての活性は種々の翻訳後修飾により調節され、セリン/スレオニンキナーゼである Akt によるリン酸化による制御がもっとも研究されている。これまでに FoxO タンパク質は細胞の増殖、分化、アポトーシス、ストレス抵抗性などを調節する非常に多機能なタンパク質であることが明らかとなっていたが、筆者らの知見を含め最近の研究成果から、このような細胞レベルでの基本的な機能に加え、臓器レベルにおいて多くのインスリン作用にかかわることが明らかとなってきた。本稿では、各種インスリン標的臓器における FoxO タンパク質の役割を最近の筆者らの知見も併せて紹介する。

Key words : フォークヘッド転写因子、血管内皮細胞、動脈硬化、糖尿病、インスリン抵抗性

I. はじめに

フォークヘッド転写因子 (forkhead transcription factors : FoxO) は forkhead ドメインを有する転写因子であり、FoxO1, FoxO3a, FoxO4, FoxO6 によるサブファミリーを形成する。FoxO の転写因子としての活性は種々の翻訳後修飾により調節され、セリン/スレオニンキナーゼである Akt によるリン酸化による制御がもっとも研究されている。インスリンなどの増殖因子により Akt が活性化されると、FoxO は核内でリン酸化されて核外へ移行し、転写因子として不活性型となる (図 1)。FoxO は細胞の増殖、分化、アポトーシス、ストレス抵抗性などを調節する多機能なタンパク質であり、個体レベルでも多様な病態生理的意義を有する。

本稿では、2012 年にコロンビア大学医学部 (Domenico Accili 教授) より発表した第 27 回お茶の水医科同窓会研究奨励賞受賞論文¹⁾ およびその後の研究展開^{2~4)} を含め、各種臓器および病態における FoxO の役割について概説する。

II. 肝臓

肝臓の糖新生は G6Pase (*G6pc*), PEPCK (*Pck1*) などの酵素により調節され、その活性はインスリン (発現抑制), グルカゴン (発現増加) などにより遺伝子発現レベルで制御される。*G6pc* と *Pck1* は FoxO の標的遺伝子であり、FoxO はインスリン抵抗性に伴う肝臓の糖新生の亢進に重要な役割を担うことが示されている^{5,6)}。

1. 肝臓特異的 FoxO 欠損・トランスジェニックマウス

α1-antitrypsin-Cre マウスと FoxO1-flox マウスの交配により、肝臓特異的 FoxO 欠損マウスが作成されている⁷⁾。このマウスでは肝臓における *G6pc* の発現が低下し、糖新生の抑制を伴って血糖値が低下する。また、肝臓特異的に FoxO1, FoxO1/3a および FoxO1/3a/4 をノックアウトしたマウスを比較すると、アイソフォームの欠損数に応じて相加的に血糖値の低下とインスリン抵抗性が改善する⁸⁾。これより、肝臓における FoxO には機能的な redundancy を有することが示唆される。

一方、transthyretin プロモーター下に恒常活性型 FoxO1 (FoxO1-S253A) 変異体を挿入して作成された肝臓・脾 β 細胞特異的 FoxO1 トランスジェニック

連絡先：土屋 恭一郎 ktsuchiya.mem@tmd.ac.jp

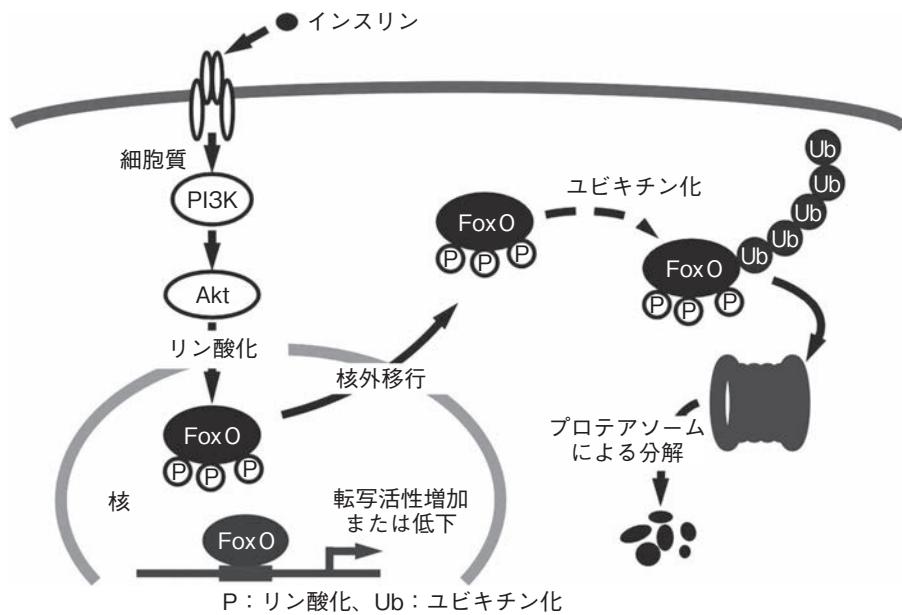


図 1. リン酸化による FoxO の活性調節機構

インスリンなどの増殖因子により Akt が活性化されると、FoxO はリン酸化される。リン酸化された FoxO は核から細胞質へ移行し、転写因子として不活性型となる。細胞質において FoxO はユビキチン化を受け、プロテアソームによる分解を受ける。

クマウスでは、*G6pc* の発現の増加、耐糖能の悪化を示す⁹⁾。このマウスでは臍β細胞における *Pdx1* の発現減少から、β細胞数の減少およびインスリン分泌の低下を伴い、肝糖産生の亢進とインスリン分泌低下両方の影響により耐糖能障害を呈すると考えられる。

2. 肝臓における FoxO と Notch シグナル

骨格筋において FoxO1 は Notch シグナルと協調的に作用して遺伝子発現を調節するが（後述）、肝細胞においても Notch シグナルとの協調により *G6pc* 遺伝子発現を制御している。高脂肪食負荷 FoxO1/Notch1 ダブルヘテロ欠損 (*FoxO1^{+/−}Notch1^{+/−}*) マウスは FoxO1 ヘテロ欠損 (*FoxO1^{+/−}*) マウスと比較して肝臓での糖新生が減少し、血糖値が低下する¹⁰⁾。*G6pc* プロモーターには Notch シグナル下流の転写因子 Rbpj の結合配列が存在し、*G6pc* の転写活性化には FoxO1 と Rbpj 両者のプロモーター上への結合が必要であることが示されている。

III. 脾臓

IRS2 欠損マウスは β細胞量の減少を伴って糖尿病を発症するが、このマウスに FoxO1 ヘテロ欠損マウスを掛け合わせると、β細胞量と耐糖能が改善する¹¹⁾。転写因子 *Pdx1* は β細胞増殖を促進し、IRS2 欠損マウスではその発現が減少しているが、FoxO へテロ欠損マウスとの交配により発現量が改善する。*Pdx1* のプロモーターには転写調節因子 FoxA2 と

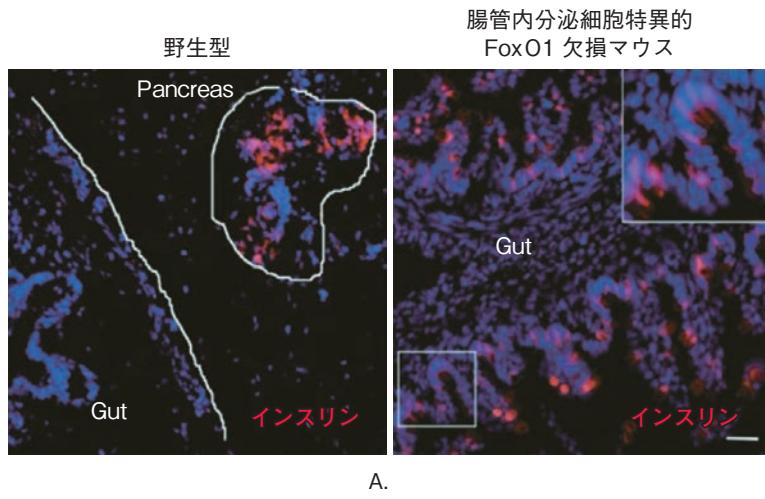
FoxO1 の共通の DNA 結合部位が存在し、FoxA2 による *Pdx1* プロモーターの活性化が FoxO1 の共発現により抑制される。すなわち、FoxO1 は *Pdx1* プロモーターとの結合を FoxA2 と競合することにより、*Pdx1* の転写を抑制していると考えられる。

1. 脾臓特異的 FoxO1 欠損・トランスジェニックマウス

これに合致して、恒常活性型 FoxO1 変異体を *Pdx1* プロモーターの下流に挿入して作成されたトランスジェニックマウスは、腺房細胞の減少、β細胞の減少と α細胞の増加、臍管細胞の増加と多発性臍囊胞が認められる¹²⁾。*Pdx1-Cre* による脾臓特異的 FoxO1 欠損マウスは β細胞量の増加と血中インスリン濃度の増加を示し、インスリン陽性の臍管細胞数が増加することから、FoxO1 は前駆細胞を含む臍管からの β細胞分化に抑制的に作用していることが示唆される¹³⁾。

2. β細胞特異的 FoxO1 欠損マウス

興味深いことに、RIP-1-Cre マウスと FoxO1-floxed マウスより得られる β細胞特異的 FoxO1 欠損マウスを *db/db* マウスと交配させると、対照 *db/db* マウスよりもインスリン分泌が障害され、耐糖能が悪化する¹³⁾。β細胞において、高血糖による酸化ストレスは FoxO1 の核移行を促進し、インスリン遺伝子の転写調節因子 NeuroD と MafA の発現を増加させることから、高血糖状態では FoxO1 は β細胞機能の保



A.

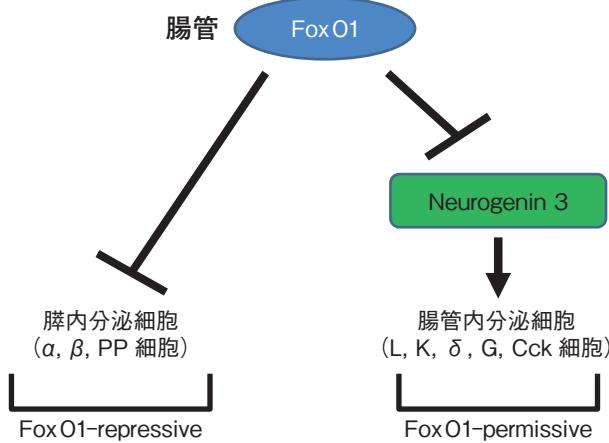


図2. 腸管内分泌特異的 FoxO1 欠損マウスにおけるインスリン陽性腸管細胞

A : 腸管内分泌特異的 FoxO1 欠損マウス (*neurogenin 3-Cre-FoxO1-flox* マウス) の腸管細胞にはインスリン陽性細胞が多数出現する。

B : 腸管細胞において FoxO1 は脾内分泌細胞への分化を積極的に抑制しており (FoxO1-repressive), 結果的に *neurogenin 3* 陽性細胞の増加と腸管内分泌細胞への分化を促進している (FoxO1-permissive)。

護作用を有すると考えられる¹⁴⁾。最近では、 β 細胞特異的 FoxO1 欠損マウスに妊娠・出産および加齢による代謝ストレスを加えると、インスリンなどの β 細胞特異的な遺伝子発現が低下し、グルカゴンの遺伝子発現が増加することが示されている¹⁵⁾。これは、代謝ストレス下では、FoxO1 の欠損が β 細胞から α 細胞への脱分化を促進することを示唆する新たな知見であり、2型糖尿病で認められる β 細胞数の減少と α 細胞数の増加を説明しうる分子機序として興味深い¹⁶⁾。

IV. 腸 管

最近、腸管細胞が潜在的なインスリン産生機能を有し、FoxO1 がインスリン産生細胞への機能転換に重要な役割を担っていることが示されている。

1. 腸管内分泌細胞特異的 FoxO1 欠損マウス

neurogenin 3 は脾臓と腸管の内分泌前駆細胞に共通するマーカーであり、脾内分泌細胞への分化に必須である⁶⁾。興味深いことに、*neurogenin 3-Cre* マウスと FoxO1-flox マウスの交配により作成された腸管内分泌細胞特異的 FoxO1 欠損マウスの腸管細胞には、多数のインスリン分泌細胞 (β 細胞) が出現した¹⁷⁾ (図2A)。インスリン分泌細胞は C-ペプチドを発現し、そのほかにもグルカゴン陽性細胞 (α 細胞) と脾ポリペプチド陽性細胞 (PP 細胞) が認められた。

骨格筋細胞では Notch シグナルは FoxO1 と協調的に作用して、*Hes 1* 遺伝子の転写を活性化することが示されていた¹⁸⁾。*Hes 1* は *neurogenin 3* の発現を抑制し、脾内分泌細胞の分化を制御することが知られており¹⁹⁾、これと合致して腸管内分泌細胞特異的 FoxO1 欠損マウスの腸管では *Hes 1* 発現の減少と

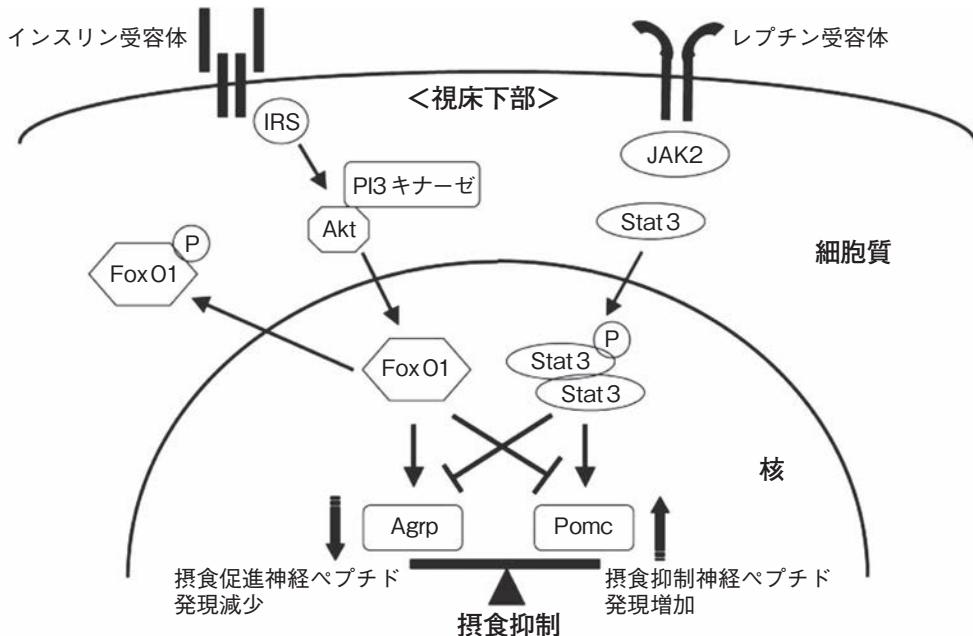


図3. 視床下部におけるFoxO1の摂食調節メカニズム

レプチンによるJak2-Stat3経路の活性化により、Stat3が核へ移行する。Stat3は摂食促進ペプチドAgRPの減少、および摂食抑制ペプチドPomcの増加により摂食を抑制する。一方、インスリンシグナルの非活性下では、FoxO1はAgRPを増加させ、Pomcを減少させている。インスリンシグナルの活性化によりFoxO1の核外移行が促進すると、レプチンと同様にAgRPの減少とPomcの増加をきたす。

neurogenin 3陽性細胞の増加が認められた。さらに、同マウスの腸管細胞ではWntシグナル関連分子の増加が認められ、とくにamino-terminal enhancer of split (Aes)の増加が顕著であった。大腸において、AesはNotchシグナルおよびHes 1の発現を抑制するため²⁰⁾、腸管内分泌細胞においてもFoxO1欠損によりAesを介してNotchシグナルが抑制されている可能性がある。すなわち、元来、FoxO1は腸管内分泌細胞において、NotchシグナルとWntシグナルの両方を制御し、腸管前駆細胞からインスリン分泌細胞への分化を抑制していることが示唆される¹⁶⁾(図2B)。

2. iPS細胞由来腸管オルガノイドによるインスリン分泌細胞の産生

関連して、ヒトiPS細胞から腸管オルガノイドへの分化過程でFoxO1の発現を抑制することにより、インスリン分泌細胞を誘導できることも報告されている²⁾。腸管細胞は外部から低浸襲にアクセス・採取可能な細胞であり、FoxO1による腸管細胞の機能転換は糖尿病の再生医療において発展が期待されるテーマである。

V. 骨格筋

骨格筋において、絶食によりFoxO1の遺伝子発現

は増加し、リポプロテインリパーゼ(LPL)の遺伝子発現を誘導する。したがって、絶食時にはFoxO1の発現により骨格筋の糖利用および脂質合成が制限され、エネルギー源として脂質を利用するスイッチの役割を担っていることが示唆される。

絶食が長期間に及ぶと筋萎縮が生じるが、骨格筋特異的FoxO1過剰発現マウスでは赤筋の脱落を主体とする筋萎縮が生じる²¹⁾。同マウスの骨格筋ではcathepsin Lの発現が増加しており、骨格筋萎縮の一因となっていることが示唆される。一方、骨格筋特異的FoxO1ノックアウトマウスでは赤筋線維が減少し、運動持久力が低下することが報告されている¹⁸⁾。機序として、FoxO1はNotchシグナルと協調的に作用し、Hes 1の転写を促進して骨格筋分化の制御因子MyoDの発現を負に調節していることが示されている。

VI. 視床下部

視床下部弓状核は摂食調節において重要な役割を担い、摂食促進性神経ペプチド(Agrp/Npy)を発現するニューロンと、摂食抑制性神経ペプチド(Pomc/Cart)を発現するニューロンが混在している。インスリンとレプチンはともに視床下部弓状核に作用し、摂食抑制ペプチドPomcの発現を促進し、摂食促進ペプチドAgRPの発現を抑制する。

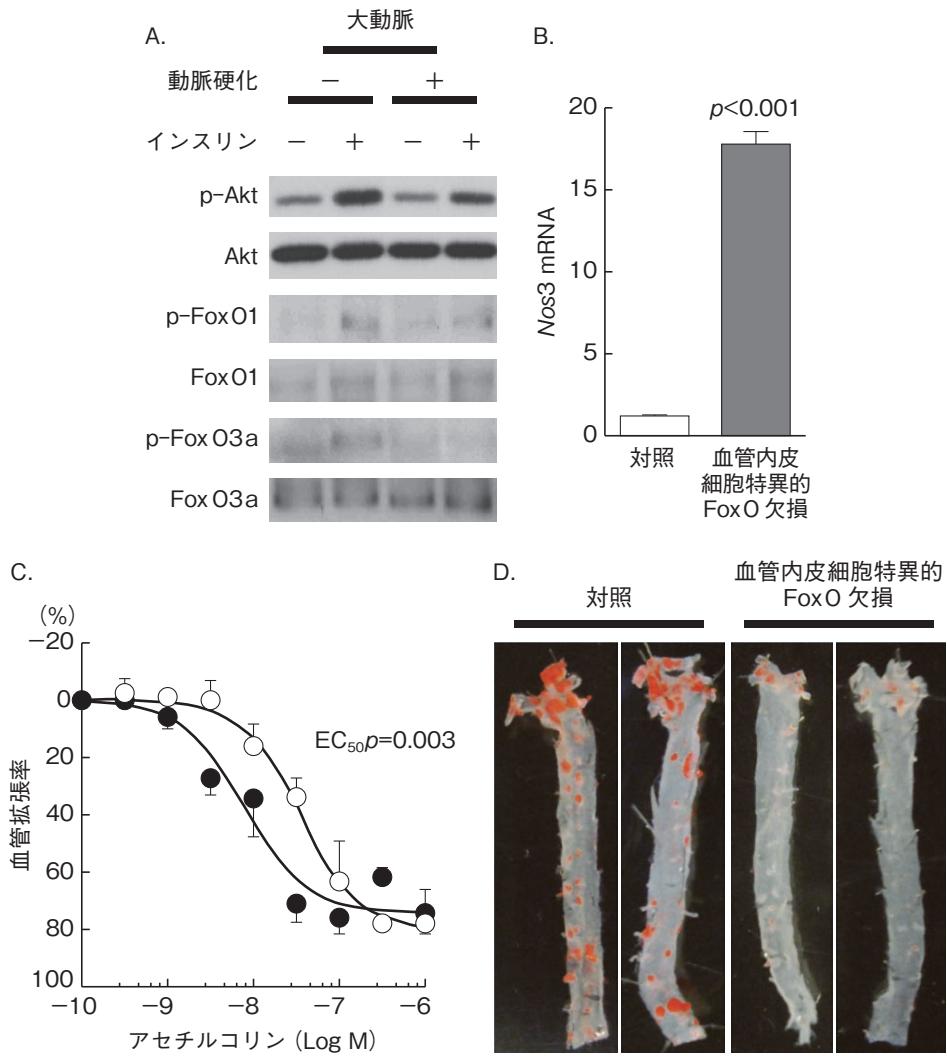


図4. 血管内皮細胞特異的 FoxO 欠損マウスの動脈硬化進展抑制
(A) LDL 受容体欠損マウスに動脈硬化を誘導すると、大動脈のインスリン抵抗性と FoxO の活性化（リン酸化减弱）が認められる。血管内皮細胞特異的 FoxO 欠損マウスでは大動脈血管内皮細胞における (B) *Nos3* 発現の増加、(C) アセチルコリン誘導性血管拡張反応の改善、および (A) 頗著な動脈硬化の進展抑制が認められる。

チド Agrp の発現を抑制することで摂食を負に制御している。レプチンは Jak2–Stat3 経路を活性化し、Stat3 は核に移行してこれらの神経ペプチドの転写を直接調節している。一方、インスリンは視床下部においても PI3 キナーゼ /Akt 経路を介して摂食抑制作用を有することが報告されている。

マウス脳において、FoxO1 は Agrp および Pomp ニューロンに発現し、絶食により FoxO1 は Agrp ニューロンの核に優位に発現するようになる²²⁾。アデノウイルスを用いて、恒常活性型 FoxO1 変異体を視床下部で過剰発現させると、ラットの摂食量と体重が増加する^{22,23)}。このラットでは摂食促進ペプチド Agrp の遺伝子の発現が増加しており、FoxO1 は Agrp 遺伝子プロモーターと摂食抑制ペプチド Pomp の遺伝子プロモーターとの結合を Stat3 と競合する

ことで、直接これらの神経ペプチドの転写調節を行うことが示されている。つまり、レプチン刺激による Stat3 の核移行は Agrp の発現の減少と、Pomp の発現の増加により摂食を抑制するが、FoxO1 は Stat3 と競合することで Agrp を増加させ、Pomp を減少させることで摂食を促進させていると考えられる（図 3）。

VII. 脂肪細胞

脂肪前駆細胞において、恒常活性型 FoxO1 は脂肪細胞分化を抑制する²⁴⁾。aP2 プロモーターの下流に優性抑制型 FoxO1 を挿入したトランスジェニックマウスでは、白色脂肪細胞が小型化を伴って耐糖能が改善し、白色脂肪組織におけるアディポネクチン、

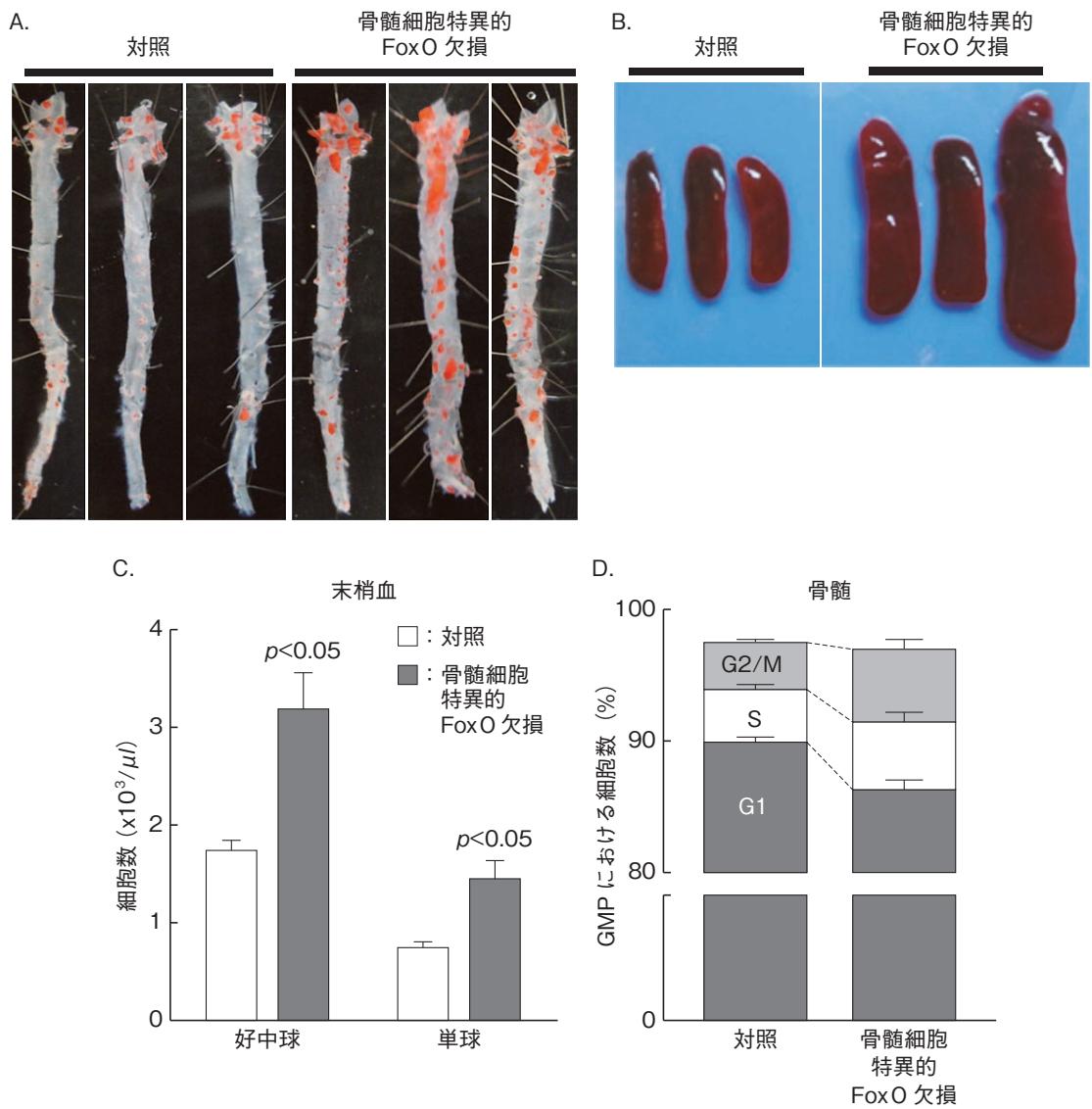


図 5. 骨髄細胞特異的 FoxO 欠損マウスの動脈硬化進展促進

骨髄細胞特異的 FoxO 欠損マウスでは、(A) 動脈硬化進展が促進しており、(B) 脾腫、(C) 末梢血の好中球・単球增多症、および(D) 骨髄 GMP における G2/M 期細胞の増加と G1 期細胞の減少が認められる。

GLUT4 の発現が増加し、TNF- α と CCR2 の発現が減少していた²⁵⁾。褐色脂肪組織では PGC1 α 、UCP1、UCP2、 β アドレナリン受容体の発現が増加しており、個体レベルでは酸素消費量が増加していた。別の報告では、FoxO1 は PPAR1 の活性および発現を抑制することにより、脂肪組織におけるインスリン感受性を低下させることも示されている²⁶⁾。以上より、FoxO1 は白色脂肪組織では PPAR γ の抑制による脂肪細胞分化の抑制、褐色脂肪組織ではエネルギー消費の抑制によりインスリン感受性を低下させていると考えられる。

VIII. 血管内皮細胞

1. FoxO と動脈硬化

LDL 受容体欠損マウスに動脈硬化を誘導すると大血管のインスリン抵抗性が惹起され、FoxO1 および O3a のリン酸化が減弱することから、動脈硬化血管では FoxO が活性化されていると考えられる¹⁾(図 4A)。

血管内皮細胞において FoxO1 および O3a が iNOS (*Nos2*) の転写活性を負に制御し、eNOS (*Nos3*) の転写活性を正に制御していることが報告されており^{27, 28)}、実際、Tie2 プロモーターを用いて、血管内皮細胞特異的に FoxO1、O3a および O4 を欠損させたマウスでは血管内皮細胞の *Nos3* 発現増加(図 4B)、アセチルコリン誘導性血管拡張反応の改善(図 4C)、

および動脈硬化のきわめて顕著な進展抑制（図4D）が認められた¹⁾（図4右）。加えて、同マウスの血管内皮細胞では、iNOS発現の低下と、NF-κB活性、酸化ストレス産生、細胞老化およびアポトーシスが抑制されていた。また、接着因子ICAM-1、VCAM-1はFoxO1の標的遺伝子であることも示されており、FoxOが複数の動脈硬化メカニズムを一元的に制御する鍵因子であると考えられた。

血管内皮細胞においては高血糖によりFoxO1の脱アセチル化が惹起され、核内移行が促進する²⁷⁾。恒常的脱アセチル化FoxO1変異体のノックインマウスは動脈硬化が促進し、その機序は骨髓細胞に非依存的であることが示されている²⁹⁾。すなわち、2型糖尿病の主病態であるインスリン抵抗性と高血糖は、ともに血管内皮細胞のFoxOの異なる翻訳後修飾による活性化（脱リン酸化、脱アセチル化）を介して動脈硬化を促進していると考えられる。

2. 肝類洞内皮細胞のFoxOと糖代謝

興味深いことに、この血管内皮細胞特異的FoxO欠損マウスを通常食飼育すると、高血糖と肝臓でのインスリン抵抗性を呈する³⁾。同マウスの肝臓類洞内皮細胞（LSEC）でもeNOSの発現が増加しており、NOがLSECから傍分泌的機序により肝細胞に作用することで、肝での糖新生酵素の発現誘導とインスリン受容体のチロシン残基のニトロ化を介したインスリン抵抗性を惹起することが示されている。野生型LSECを持続的にインスリンで刺激すると、FoxOが持続的に不活化され、eNOS依存性NOの産生増加が認められるため、慢性的高インスリン血症が、LSECではFoxOの持続的不活化とNO産生増加を介して肝実質細胞の糖新生亢進とインスリン抵抗性の発症に関与していることを示唆している。

IX. マクロファージ

血管内皮細胞と同様、肥満および動脈硬化マウスのマクロファージではインスリン抵抗性とFoxOの活性化が認められる³⁰⁾。しかし、全身性FoxO4欠損マウス³¹⁾、およびLysozyme-Creを用いて骨髓細胞特異的にFoxO1/3a/4をノックアウトさせたマウス⁴⁾では動脈硬化が促進する（図5A）。骨髓細胞特異的FoxO欠損マウスでは、骨髓GMPの細胞分裂（G2/M期細胞の増加とG1期細胞の減少）が亢進しており、末梢血において脾腫を伴う好中球・单球增多症を呈することが機序の一つと考えられる（図5B～D）。また、末梢血では、動脈硬化促進性のサブセットである

Ly6C^{hi}の単球が増加しており、骨髓細胞のFoxOは好中球・单球の“数”および单球の“質”を制御することで、動脈硬化抑制的に作用していると考えられる。

インスリン抵抗性モデル動物の血管内皮細胞とマクロファージではともにFoxOが活性化されているものの、動脈硬化における病態生理的意義が大きく異なることは興味深い。FoxOは細胞種独自の生理作用を有することで、動脈硬化という病態において個体レベルのバランスを保つ役割を担っているのかもしれない。

X. おわりに

これまで述べたように、FoxOはさまざまな臓器できわめて多彩な生理作用を有する。従来、インスリン抵抗性に伴うFoxOの活性化が臓器機能障害を促進する病態が注目されてきたが、インスリンシグナル非依存的な作用、さらには細胞機能維持や臓器機能異常を代償する役割も明らかにされてきている。今後は、遺伝子工学的あるいは薬理学的にFoxOの活性を調節することで、糖尿病をはじめとする生活習慣病の新たな治療法となることが期待される。

文 献

- 1) Tsuchiya K, Tanaka J, Shuiqing Y et al : FoxOs integrate pleiotropic actions of insulin in vascular endothelium to protect mice from atherosclerosis. *Cell Metab* **15** : 372–381, 2012.
- 2) Bouchi R, Foo KS, Hua H et al : FoxO1 inhibition yields functional insulin-producing cells in human gut organoid cultures. *Nature Communications* **5** : 4242, 2014.
- 3) Tsuchiya K, Accili D : Liver sinusoidal endothelial cells link hyperinsulinemia to hepatic insulin resistance. *Diabetes* **62** : 1478–1489, 2013.
- 4) Tsuchiya K, Westerterp M, Murphy AJ et al : Expanded granulocyte/monocyte compartment in myeloid-specific triple FoxO knockout increases oxidative stress and accelerates atherosclerosis in mice. *Circ Res* 2013.
- 5) Nakae J, Kitamura T, Silver DL et al : The forkhead transcription factor FoxO1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression. *J Clin Invest* **108** : 1359–1367, 2001.
- 6) Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M et al : Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* **97** : 1607–1611, 2000.
- 7) Matsumoto M, Pocai A, Rossetti L et al : Impaired regulation of hepatic glucose production in mice lacking the forkhead transcription factor FoxO1 in liver. *Cell Metab* **6** : 208–216, 2007.

- 8) Haeusler RA, Kaestner KH, Accili D : FoxOs function synergistically to promote glucose production. *J Biol Chem* **285** : 35245–35248, 2010.
- 9) Nakae J, Biggs WH 3rd, Kitamura T et al : Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor FoxO1. *Nat Genet* **32** : 245–253, 2002.
- 10) Pajvani UB, Shawber CJ, Samuel VT et al : Inhibition of Notch signaling ameliorates insulin resistance in a FoxO1-dependent manner. *Nat Med* **17** : 961–967, 2011.
- 11) Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y et al : The forkhead transcription factor FoxO1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cell growth. *J Clin Invest* **110** : 1839–1847, 2002.
- 12) Kikuchi O, Kobayashi M, Amano K et al : FoxO1 gain of function in the pancreas causes glucose intolerance, polycystic pancreas, and islet hypervasculization. *PLoS One* **7** : e32249, 2012.
- 13) Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T et al : FoxO1 as a double-edged sword in the pancreas ; analysis of pancreas- and beta-cell-specific FoxO1 knockout mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **302** : E603–E613, 2012.
- 14) Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP et al : FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction. *Cell Metab* **2** : 153–163, 2005.
- 15) Talchai C, Xuan S, Lin HV et al : Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure. *Cell* **150** : 1223–1234, 2012.
- 16) Kitamura T : The role of FoxO1 in beta-cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* **9** : 615–623, 2013.
- 17) Talchai C, Xuan S, Kitamura T et al : Generation of functional insulin-producing cells in the gut by FoxO1 ablation. *Nat Genet* **44** : 406–412, S401. 2012.
- 18) Kitamura T, Kitamura YI, Funahashi Y et al : A FoxO/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification. *J Clin Invest* **117** : 2477–2485, 2007.
- 19) Lee JC, Smith SB, Watada H et al : Regulation of the pancreatic pro-endocrine gene neurogenin3. *Diabetes* **50** : 928–936, 2001.
- 20) Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H et al : Suppression of colon cancer metastasis by Aes through inhibition of Notch signaling. *Cancer Cell* **19** : 125–137, 2011.
- 21) Kamei Y, Miura S, Suzuki M et al : Skeletal muscle FoxO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J Biol Chem* **279** : 41114–41123, 2004.
- 22) Kitamura T, Feng Y, Kitamura YI et al : Forkhead protein FoxO1 mediates AgRP-dependent effects of leptin on food intake. *Nat Med* **12** : 534–540, 2006.
- 23) Kim MS, Pak YK, Jang PG et al : Role of hypothalamic FoxO1 in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Nat Neurosci* **9** : 901–906, 2006.
- 24) Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y et al : The forkhead transcription factor FoxO1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell* **4** : 119–129, 2003.
- 25) Nakae J, Cao Y, Oki M et al : Forkhead transcription factor FoxO1 in adipose tissue regulates energy storage and expenditure. *Diabetes* **57** : 563–576, 2008.
- 26) Fan W, Imamura T, Sonoda N et al : FoxO1 transrepresses peroxisome proliferator-activated receptor gamma transactivation, coordinating an insulin-induced feed-forward response in adipocytes. *J Biol Chem* **284** : 12188–12197, 2009.
- 27) Tanaka J, Qiang L, Banks AS et al : FoxO1 links hyperglycemia to LDL oxidation and endothelial nitric oxide synthase dysfunction in vascular endothelial cells. *Diabetes* **58** : 2344–2354, 2009.
- 28) Potente M, Urbich C, Sasaki K : Involvement of FoxO transcription factors in angiogenesis and postnatal neovascularization. *J Clin Invest* **115** : 2382–2392, 2005.
- 29) Qiang L, Tsuchiya K, Kim-Muller JY et al : Increased atherosclerosis and endothelial dysfunction in mice bearing constitutively deacetylated alleles of FoxO1 gene. *J Biol Chem* **287** : 13944–13951, 2012.
- 30) Liang CP, Han S, Okamoto H : Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages. *J Clin Invest* **113** : 764–773, 2004.
- 31) Zhu M, Zhang QJ, Wang L et al : FoxO4 inhibits atherosclerosis through its function in bone marrow derived cells. *Atherosclerosis* **219** : 492–498, 2011.

Biology of forkhead transcription factors

Kyoichiro Tsuchiya

Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism,
Medical Hospital of Tokyo Medical and Dental University

Summary

The forkhead transcription factors (FoxO) are key players in an evolutionary conserved pathway downstream of insulin and insulin-like growth factor receptors. The mammalian FoxO family consists of FoxO1, 3, 4 and 6, which share high similarity in their structure, function and regulation. FoxO proteins are involved in diverse cellular and physiological processes including cell proliferation, apoptosis, reactive oxygen species response, longevity, cancer and regulation of metabolism. Products of FoxO have also multiple functions in various tissues, such as the liver, muscle, adipose tissue and the pancreas. In this review, we detail the multiple functions of FoxO and discuss the pathophysiological significances of these proteins in the organ functions and systemic homeostasis.

Key words : FoxO, endothelial cells, atherosclerosis, diabetes, insulin resistance

PCO mesh を用いて腹腔鏡下に修復した Spigel ヘルニアの 1 例

三浦富之, 桑原 博, 渡辺雄一郎, 米倉孝治, 真田貴弘, 中村典明, 五関謹秀
秀和総合病院 外科

要旨：Spigel ヘルニアは比較的まれな腹壁ヘルニアである。われわれは、Spigel ヘルニアに対して腹腔鏡下に Parietex™ optimized composite (PCO) mesh を用いて修復した 1 例を経験した。症例は 47 歳女性。3 カ月前からの左下腹部痛と左下腹部腫瘍を主訴に当院を受診。身体所見では左下腹部膨隆をわずかに認めるのみであった。CT にて左腹直筋外縁から小腸が脱出している所見を認め、左 Spigel ヘルニアと診断し、手術を行った。腹腔鏡下に腹腔内を観察すると、左下腹部・腹直筋外側に位置する部位に約 2 cm の円形ヘルニア門を確認し Spigel ヘルニアと確定診断した。9 cm 径の PCO mesh を挿入し、腹壁に腹腔内より固定し、腹腔鏡下修復術を施行した。術後は良好に経過し術後 8 日目に退院した。腹腔鏡下に Spigel ヘルニアを修復した報告は少なく、若干の文献的考察を加えて報告する。

Key words : Spigel ヘルニア, 腹腔鏡, メッシュ

I. 緒 言

Spigel ヘルニアは比較的まれな腹壁ヘルニアの一^{つ¹⁾}

¹⁾で、腹腔鏡下修復術の報告は少ない。われわれは Spigel ヘルニアに対して Parietex™ optimized composite (PCO) mesh を用いて腹腔鏡下に修復し、良好な経過が得られた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症 例】 47 歳. 女性.

主訴：左下腹部痛、左下腹部腫瘍。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：45 歳時、子宮筋腫に対して子宮全摘術。

内服薬：特記すべきことはない。

生活歴：特記すべきことはない。

現病歴：3 カ月前から左下腹部痛、左下腹部腫瘍を自覚するようになり、当院を受診した。

入院時現症：身長 150.2 cm、体重 73.8 kg、BMI 32.7、体温 36.2°C、血圧 111/62 mmHg、脈拍 52 bpm・整、SpO₂ 100% (room air)。

腹部所見：軟、圧痛なし。腹圧にて左下腹部にわず

かに膨隆を触知し、臥位で消失した。膨隆部付近に創なし、下腹部に横切開創瘢痕あり（子宮全摘術時、ドレン創なし）。

血液検査：特記すべき所見はない。

画像所見：腹部単純 CT (図 1) により、左下腹部に腹直筋外縁から小腸の脱出を認めた。

以上より、左 Spigel ヘルニアと診断し、腹腔鏡下アプローチによる修復術を予定した。

手術所見：open 法で臍に 12 mm ポートを挿入して



図 1. 腹部単純 CT

左下腹部に腹直筋外縁から小腸の脱出を認める。

連絡先：三浦 富之 tomiyuki19860522@yahoo.co.jp



図2. open法による腹腔内の観察
左下腹部・腹直筋外側に約2cmのヘルニア門を認めた。



図4. メッシュによる全周性腹壁固定
ヘルニア門直下にてPCO meshによる全周性腹壁固定を行った。

腹腔内を観察した。左下腹部・腹直筋外側に位置する部位に約2cmのヘルニア門を確認しSpigelヘルニアと確定診断した(図2)。右中腹部12mm・下腹部5mmの3ポートとした。ヘルニア門直上の皮膚にマーキングを行った(図3)。tension-free法を選択し、ヘルニア門を十分におおうことができるサイズとして、9cm径のParietexTM optimized composite(PCO)meshを両端にモノフィラメント糸をつけて12mmポートより挿入した。マーキングした2個所の皮膚に3mmの横切開をおき、同部より頭側・尾側の支持糸を体外へ誘導・縫合固定した後、AbsorbaTackTMを用いて、全周性に腹壁に固定した(図4)。手術時間は63分であった。

術後経過：良好に経過し、術後8日目に退院となった。術後17カ月が経過し、再発を認めていない。

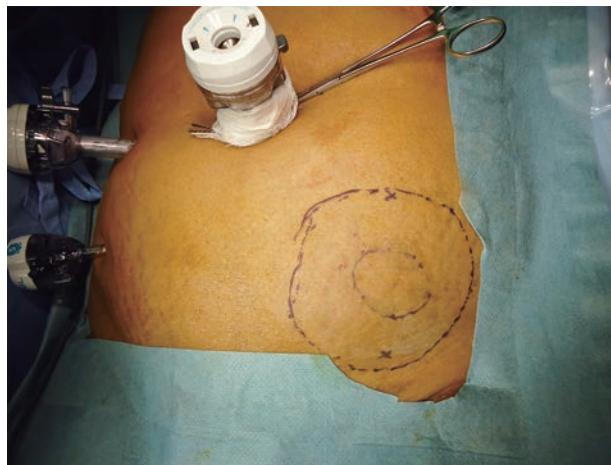


図3. マーキング
ヘルニア門直上の皮膚にマーキングし、頭尾側の縫合固定部にもマーキングを行った。

II. 考 察

Spigelヘルニアは、腹横筋線維が腱膜に移行する半月状線と腹直筋外縁の間のSpigel腱膜に発生する腹壁ヘルニア¹⁾である。

頻度は全腹壁ヘルニアの2%以下³⁾で、多くは、組織の脆弱化につながる肥満、出産、加齢変化に、咳嗽、便秘、重労働などの腹圧上昇が加わり発症する⁴⁾。下腹部手術による腹壁構造の破壊も誘因になりうる¹⁾。本例では既往歴として子宮全摘後であったが、下腹部横切開であり、Spigelヘルニアの誘因とは考えにくかった。

主症状は腹部の膨隆であるが、ヘルニア囊上を外腹斜筋腱膜が被覆するために体表からの診察では膨隆を触知しないことも多く、診断が困難である場合が少なくない⁵⁾。診断は、超音波検査や腹部CTが有用^{4,6)}とされる。

本例も高度肥満であり、身体所見上は左下腹部にわずかに膨隆を触知するのみであったが、腹部CTで腹直筋外縁からの小腸の脱出を認め、Spigelヘルニアの術前診断にいたることができた。

Spigelヘルニアは嵌頓の可能性が高く、治療は外科手術が基本である。修復方法は単純閉鎖もしくはメッシュによる修復術に分けられるが、単純閉鎖による修復術は再発率が4.3%であったとの報告⁷⁾がある。ヘルニア修復の一般的な統計から考えても、メッシュによる修復術はより再発率を低くすることが可能と考えられる⁸⁾。

Spigelヘルニアは体表からヘルニア門の同定が困難なことが多く、前方アプローチでは創が大きくなってしまう可能性がある。腹腔鏡下手術は、創を広げることなく、正確にヘルニア門と周囲組織との位置関係

表1. Spigelヘルニアに対する腹腔鏡下修復術の本邦報告例

Case	Age/Sex	Side	Size of hernia orifice (cm)	Method	Port	Time (minutes)	For leaving (days)	Following (months)	Relapse
Shioi (2011)	88/F	R	about 2	Composite mesh	2	112	7	4	None
Sato (2012)	76/M	L	about 2	Dual Mesh®	1	—	3	2	None
Tochikubo (2012)	74/F	R	1.5×0.5	Parietex® mesh	3	81	4	14	None
Yasuda (2012)	51/M	R	3	C-QUR Edge (with Lap-C)	4 (with Lap-C)	95	3	7	None
Nakamura (2013)	82/F	L	about 2	primary close	—	90	5	—	—
Yamamura (2013)	61/M	R	2	Composite mesh	3	52	5	12	None
Watanabe (2013)	68/M	L	about 2	Composix Kugel Patch®	3	97	3	4	None
Yuba (2015)	59/F	L	1.5	PCO mesh	3	75	3	2	None
Tasaki (2015)	73/M	R	about 2	PCO mesh	3	—	4	—	—
Isigaki (2015)	70/F	L	about 3	Bard Ventralex	3	—	7	12	None
Our case	47/F	L	about 2	PCO mesh	3	63	8	17	None

を把握できるというメリットがある²⁾。鼠径ヘルニアなどの潜在的なヘルニアの診断も可能となる⁸⁾。創痛軽減や整容性のみならず、再発率や合併症率の低下、術後在院日数の短縮などにも有用となる術式である。

欧米では1992年にCarterら⁹⁾がはじめて腹腔鏡下にSpigelヘルニアを修復した報告をして以来、腹腔鏡下アプローチが主流となっている¹⁰⁾。一方、これまで本邦では前方アプローチによる術式が中心であり、腹腔鏡下アプローチによる修復の報告はまれである。医学中央雑誌で1994～2015年12月まで“Spigelヘルニア”, “Spiegelヘルニア”, “腹腔鏡”をキーワードに検索（会議録を除く）すると、本邦におけるSpigelヘルニアに対する腹腔鏡下修復術の報告例は自験例を含めてわずか11例であった（表1）^{2,5,8,11～17)}。そのうち10例で修復にメッシュを用いており、自験例を含めて9例に瘻着防止対策が施されたメッシュが選択された。腹腔内に留置する際の合併症としての腸管瘻着、腸管穿孔を最小限に抑える目的として適していると考えられる。実際に、術後2カ月で腹腔内観察で瘻着を認めなかった症例¹⁶⁾も報告されており、今後も同様のメッシュが選択されていくと推察される。記載例ではいずれも再発なく経過しており、術後在院日数（中央値）は4日であった。本邦では前方アプローチと腹腔鏡下アプローチを比較検討した報告はないが、Moreno-Egeaら¹⁸⁾は、両者を前向き検討したrandomized study（前方アプローチ11例 vs 腹腔鏡下アプローチ11例）で、腹腔鏡下アプローチのほうが有意に術後在院日数を短縮したとしている。

一方で、鼠径ヘルニアや腹壁瘢痕ヘルニアでは腹腔鏡下修復術後にメッシュ感染を合併した報告^{19,20)}や腹腔鏡下特有の合併症として、mesh bulging²¹⁾、ポートサイトヘルニア²²⁾なども報告されている。自験

例では、これらの合併症は認めず経過している。

本邦ではSpigelヘルニアに対する腹腔鏡下メッシュ修復は、前述のように症例報告が少ないため、合併症や長期成績についての報告はない。本疾患における腹腔鏡下メッシュ修復の有用性に関して検討を行うためにも、さらなる症例報告の蓄積が重要である。

III. 結語

今回、Spigelヘルニアに対して腹腔鏡下メッシュ修復を施行し、良好な結果を得た1例を経験したので報告した。

文献

- 1) Spangen L : Spigelian hernia. World J Surg 13 : 573-580, 1989.
- 2) 栄久保順平、和田英俊、佐藤正範ほか：Spigelヘルニアに対して腹腔鏡下修復術を施行した1例。日鏡外会誌 17 : 511-516, 2012.
- 3) Holder LE, Schneider HJ : Spigelian hernias ; anatomy and roentgenographic manifestations. Radiology 112 : 309-313, 1974.
- 4) 塚田 学、斎藤拓朗、土屋貴男ほか：外傷を契機として発症したSpiegelヘルニアの1例。日消外会誌 36 : 1205-1209, 2003.
- 5) 山村明寛、小野文徳、平賀雅樹ほか：徒手整復後待機的に腹腔鏡下修復術を施行したSpigelヘルニアの1例。手術 67 : 1689-1691, 2013.
- 6) Gough VM, Vella M : Timely computed tomography scan diagnoses spigelian hernia ; a case study. Ann R Coll Surg Engl 91 : W9-W10, 2009.
- 7) Larson DW, Farley DR : Spigelian hernias ; repair abd outcome for 81 patients. World J Surg 26 : 1277-1281, 2002.
- 8) 石垣貴之、田中雄二朗、篠原寿彦ほか：大腿ヘルニアを合併したSpigelヘルニアに対して腹腔鏡下修

- 復術を施行した1例. 外科 77: 724–726, 2015.
- 9) Carter JE, Mizes C : Laparoscopic diagnosis and repair of spigelian hernia ; report of a case and technique. Am J Obstet Gynecol 167 : 77–78, 1992.
 - 10) Skouras C, Purkayastha S, Jiao L et al : Laparoscopic management of spigelian hernias. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 21 : 76–81, 2011.
 - 11) 中村 威, 島田理子, 千葉齊一ほか : 腹腔鏡で修復し得た Spigel ヘルニアの1例. Gastroenterol Endosc 55 : 1484–1487, 2013.
 - 12) 塩井義裕, 川村秀司, 菅野公徳 : Composite mesh を用いて腹腔鏡下ヘルニア修復術を行ったスピーゲルヘルニアの1例. 日消外会誌 44 : 1340–1345, 2011.
 - 13) 佐藤宏彦, 栗田信浩, 岩田 貴ほか : 单孔式腹腔鏡下に修復し得た Spigel ヘルニアの1例. 日鏡外会誌 17 : 347–351, 2012
 - 14) 安田尚美, 中島 潤, 菅野将史ほか : 胆石症を合併し腹腔鏡下に同時手術を行った Spigel ヘルニアの1例. 函館五稜郭病院医誌 20 : 30–33, 2012.
 - 15) 渡邊克隆, 京兼隆典, 豊田良鎬 : 形状記憶ヘルニア用メッシュを用いて腹腔鏡下ヘルニア修復術を行ったスピーゲルヘルニアの1例. 日鏡外会誌 18 : 691 –695, 2013.
 - 16) 弓場孝郁, 山本育男, 清川厚子ほか : Spiegel ヘルニアに対する PCO Mesh の使用報告 (術後観察). 日ヘルニア会誌 2 : 18–22, 2015.
 - 17) 田崎達也, 佐々木秀, 香山茂平ほか : 腹腔鏡下修復術が有用であったスピーゲルヘルニアの1例. 日鏡外会誌 20 : 507–511, 2015.
 - 18) Moreno-Egea A, Carrasco L, Girela E et al : Open vs laparoscopic repair of Spigelian hernia ; a prospective randomized trial. Arch Surg 137 : 1266–1268, 2002.
 - 19) 寺川裕史, 小林隆司, 堀川直樹ほか : 治療に難渋した腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術後メッシュ感染の1例. 日臨外会誌 76 : 2323–2328, 2015.
 - 20) 平田貴文, 木村正美, 西村卓祐ほか : 腹腔鏡下腹壁瘢痕ヘルニア術後に遲発性メッシュ感染を認めた1例. 日臨外会誌 69 : 1537–1540, 2008.
 - 21) Schoenmaeckers EJ, Wassenaar EB, Raymakers JT et al : Bulging of the mesh after laparoscopic repair of ventral and incisional hernias. JSLS 14 : 541–546, 2010.
 - 22) 長谷川寛 : 腹腔鏡補助下結腸切除術後に発症したポートサイトヘルニアの3例. 日外科系連会誌 39 : 144–150, 2014.

A case of Spigelian hernia repaired by laparoscopic surgery with ParietexTM optimized composite (PCO) mesh

Tomiyuki Miura, Hiroshi Kuwabara, Yuichiro Watanabe, Koji Yonekura,
Takahiro Sanada, Noriaki Nakamura, Narihiko Goseki

Department of Surgery, Shuuwa General Hospital

Summary

Spigelian hernia is a comparatively rare abdominal wall hernia. We report a case of Spigerian hernia repaired by laparoscopic surgery with ParietexTM optimized composite (PCO) mesh. A 47-year-old woman was referred to our hospital because of left lower abdominal pain and a mass for three months. The prominence was slightly palpable at the lower quadrant. CT scan showed the small intestine was seen herniating through the left lateral edge of abdominal rectus muscle. Our preoperative diagnosis was left Spigelian hernia and we performed operation with laparoscopy. We identified about 2 cm round hernia orifice in the lower quadrant and made a definite diagnosis, Spigelian hernia. We covered the hernia orifice with PCO mesh from the abdominal cavity. She left our hospital at the eighth postoperative day.

Key words : Spigelian hernia, laparoscopy, mesh

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.197~213

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

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

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

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

「お茶の水医学雑誌」編集長 江石義信

症例 No.197 透析中に右腎周囲出血およびショックに対し治療が奏効せず死亡した長期透析患者の症例

剖検依頼施設：とりで総合医療センター 依頼科：総合内科

【概要】 少年期に交通事故で左腎を摘出、2型糖尿病、糖尿病性腎症で11年前より血液透析で通院中であった。透析終了間際に、右背部の激痛を訴え出血性ショックに陥る。外傷歴はなく、出血原因と出血源が不明なまま病勢悪化により死亡した。臨床上、終始低血糖が遷延していたために、急性副腎不全が疑われた。剖検時に右腎の被膜下を中心に血腫を認め、右腎からの出血が考えられた。背側の腎被膜に穿孔がみられ、ここから大量の血液が後腹膜に広がり、巨大な血腫を形成していた。腎には大小不同の囊胞を多数認めた。出血源として疑った個所を含め、全剖面標本化し検索したところ、腎動脈分枝の破裂、出血性囊胞の破裂の可能性を疑う所見を認めた。

【症例】 66歳、男性。

主訴：右側背部の激痛。

家族歴：詳細不明。

既往歴：2型糖尿病、糖尿病性腎症（56歳時から血液透析）、左腎摘出（16歳時の交通外傷）、慢性C型肝炎（51歳～）、急性冠症候群（62歳）、発作性心房細動（56歳）、出血性胃潰瘍（57歳）、ラクナ梗塞（59歳）。

生活歴：職業はタクシー運転手。

【臨床経過】

第1病日：血液透析終了間際に右背部に激痛が出現した。後腹膜血腫形成、出血性ショック（図1）。

2病目：腎動脈を塞栓し止血（1:00）、低血糖が遷延した。ショックバイタル（14:00ころ）、再出血を疑い腎動脈分枝を塞栓した（図2）。

3病目：肺水腫と高カリウム改善のためにCHDF施行（10:00ころ）。

4病目：状態は改善せず死亡した。

【検索希望事項】

右腎からの出血が疑われるが、出血の機序や出血個所が不明（外傷歴はない）。終始低血糖が遷延していたが、急性副腎不全はあったのか。

【剖検診断】

1. 右腎出血、後腹膜血腫、肝梗塞。
2. 長期透析に伴う後天性多発囊胞腎、糖尿病関連所見。
3. 細菌性肺炎（気管支肺炎）、肺膿瘍。
4. 求心性左室肥大。
5. 慢性C型肝炎。

【剖検所見】

A. 右腎出血、後腹膜血腫、肝梗塞

1. 右腎出血：腎実質と腎被膜の間に血腫（約12×10×6cm）は、腎を外側方から圧排するように形成されている（図3）。動脈塞栓術後であり、金属コイルが設置された右腎動脈を認めた。組織学的に、右腎外側縁にある囊胞壁内に動脈（径1mm程度）を認め、その血管壁の一部には断裂が疑われる。右副腎には皮質を中心に領域性の凝固壊死と人工塞栓子を認める（図4a, b）。
2. 後腹膜血腫：血腫は腎被膜を穿破し後腹膜および周囲組織へ広がる。剖検時に認めた巨大な血腫の大きさは25×15×7cm。
3. 肝梗塞：肝臓（1,200g）重量増加あり。組織学的に、門脈外側下肢支配領域にある左葉～右葉の腹側漿膜側に連続した領域に凝固壊死を認める。門脈血栓あり（図5a, b）。背景はHCV関連の慢性肝炎、新犬山分類F2, A1に相当する。

B. 長期透析に伴う後天性多発囊胞腎、糖尿病関連所見

1. 後天性多発囊胞腎：右腎（10.5×4.5×2.5cm）に後天性多発囊胞腎を認める。動脈には種々の程度の内膜肥厚、内腔狭窄を認める。荒廃した腎組織（透析腎）。
2. 糖尿病関連所見：胸部/腹部大動脈に高度な粥状硬化がある。左副腎に橙色調の腺腫様結節を認める（図4a）。

C. 細菌性肺炎（気管支肺炎）、肺膿瘍：肺（右690/左480g）、胸水（右500ml淡血性、左150ml黄色透明）

両肺とも重量増加あり（図6a）。組織学的には、細気管支内の膿汁が周囲組織へ波及し膿瘍を形成する。菌塊（Gram陽性球菌）がある（図6b, c）。出血あり、血栓、塞栓はない。

D. 求心性左室肥大：心臓（535g）、心囊水（少量/黄色透明）、心腔内血液（320ml）：重量増加あり。大動脈弁、僧帽弁、三尖弁に石灰化あり、疣贅はない。左室壁肥厚（15mm厚）。組織学的に心筋細胞の増加を伴う。心筋細胞の平均横径21.3μm。主として血管周囲に線維化を認める。冠状動脈の中膜に石灰化沈着を認める。

【病理所見まとめ】

1. 長期透析患者が血液透析中に出血性ショックに陥り、止血および循環動態のコントロールに対する治療が奏効せず死亡した1剖検例である。血腫の中心域に右腎があり、右腎から出血があったと考えられる。明らかな急性副腎不全を考える所見を認めず、低血糖が遷延した要因としては、右腎動脈塞栓術による強いストレスを考える。
2. 直接死因は、右腎からの大量出血に伴う出血性ショックおよび循環不全を考える。長期透析により、腎全体に囊胞が多数形成され、外方に突出する囊胞もみられた。後腹膜への大量出血は、被膜直下の囊胞が出血源となった可能性が考えられた。

臨床画像



図1. 造影CT(発症後0.5時間).
後腹膜の巨大な血腫と右腎動脈からの出血が疑われる。

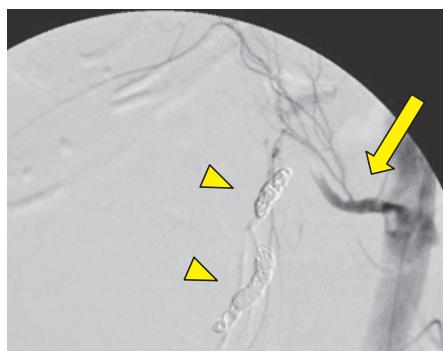


図2. 造影CT(発症後17時間). 右腎動脈と再出血を疑い、出血点近くの右上腎被膜動脈分枝(2本)[矢印]を塞栓。既塞栓部に明らかな再出血は認められない(矢頭)。

病理画像

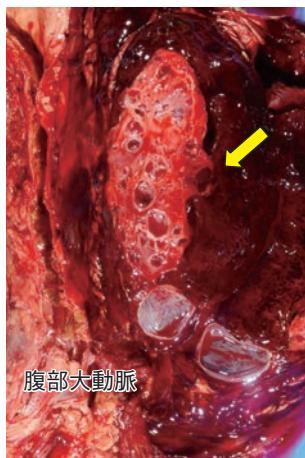


図3. 摘出肉眼標本(1).
解剖時固定前. 右腎には
大小不同の囊胞が多発している。外側縁では、
囊胞壁の一部が血腫とゆるく結合する(矢印)。



図4. 副腎. 摘出肉眼標本(2). a: 固定後. 右副腎は、血腫の広がる右腎上部間質内に確認された。
淡黄色調。出血、壞死はない。左副腎は後腹膜内に確認された。橙色調で、結節性病変を認める。
病理組織像(1). 右副腎(b: HE染色). 副腎動脈内に人工物による塞栓を認める。皮質に広がる
凝固壊死の一因と考えられる。

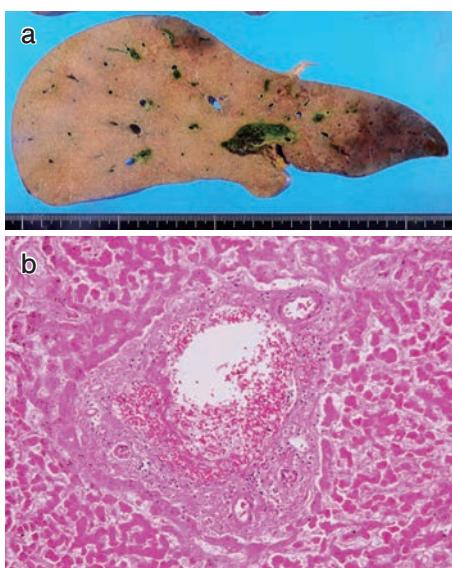


図5. 肝梗塞. 摘出肉眼標本(3). a: 固定後剖面. 左葉および右葉腹側の肝被膜下に暗赤色調を示す梗塞巣を認める。病理組織像(2)[HE染色]. b: 門脈に内皮の脱落とfibrinの析出がみられる。

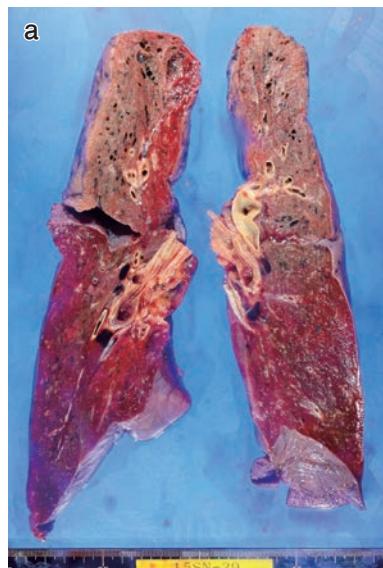


図6. 細菌性肺炎および肺膿瘍. 摘出肉眼標本(4). a: 固定前. 上葉を主体にやや硬度を増す狭小な領域を認める。病理組織像(3). b: 右肺上葉(HE染色). 菌塊を含む膿汁が肺胞壁を壊し周囲に広がる。病理組織像(4). c: 右肺上葉(Gram染色). 菌塊はGram陽性球菌からなる。

症例 No.198 既往に脳梗塞、急性腎盂腎炎があり、イレウスにて進行大腸癌が発見された症例

剖検依頼科：大腸肛門外科

【概要】 既往に脳梗塞、急性腎盂腎炎があり、イレウスにて進行大腸癌が発見され、全経過2日で死亡した71歳・男性の解剖例である。剖検時、S状結腸に2個のS状結腸癌が認められ、腫瘍より口側の腸管では広範な閉塞性イレウス、腸管壞死をきたしていた。直接死因は閉塞性イレウスによる全身状態の悪化と考えられる。血液培養で、いずれも腸管常在菌である *Citrobacter freudii*, *Enterobacter cloacae* が検出されたことから、イレウスによって生じた菌血症が急変や全身状態の悪化に関与した可能性も考えられる。

【症例】 71歳、男性。

主訴：腹痛。

既往歴：急性腎不全（詳細不明）、虫垂炎（時期不明、手術後）、脳梗塞。

入院時所見：BP 118/96, HR 117bpm, RR 25, SpO₂ 100% (room air)。腹部は軽度膨満、軟で、自発痛、圧痛があり、反跳痛はない。筋性防御なし。

【臨床経過】

死亡2日前：日中より間欠的腹痛が出現し徐々に増悪した。

死亡1日前：午前3時、鎮痛薬にて改善せず、症状増悪し、救急を要請した。前医へ救急搬送され、絞扼性イレウスが疑われた。

午前6時30分、当科ERセンターへ転院搬送された。腹骨盤部造影CTで小腸～大腸にガス貯留による内腔拡張が認められ（図1）、大腸癌イレウスの診断で大腸肛門外科紹介、緊急入院となった。午前中、イレウス管留置。留置後の糞便のドレナージは良好で（図2）、高度脱水、腎前性腎不全、アシドーシスは改善傾向であった。経肛門イレウス管留置後、腹痛が再出現したが、腹膜刺激症状はなく、ドレナージ良好のため、鎮痛剤投与にて経過観察をしていた。

午後11時50分、頻脈から突然徐脈に転じ、心静止となる。ただちに蘇生措置を開始し、一時的に心拍は再開したが、再度心静止となり、翌日午前3時死亡確認となった。全経過2日間。

【検索希望事項】

急変の原因となるような心血管系イベント（深部静脈血栓など）の有無、急変の原因となるような腹腔内所見（腸管壞死、穿孔など）の有無、大腸癌の進行期の決定

【剖検診断】

1. S状結腸重複癌（閉塞性イレウスを合併）。
2. 陳旧性心筋梗塞。
3. 肺気腫。

【剖検所見】

A. S状結腸癌による閉塞性イレウス

1. 腹部は膨隆、軟。腸管は空腸主体にガスと液体を容れ拡張する。腹腔内にはやや血性的膿性腹水が計250ml貯留する。腸管は、空腸起始部および直腸ではおおむね保たれるが、回腸、結腸にかけて広範に暗褐色調～黒色調を呈し、壁の菲薄化を伴う（図3）。S状結腸、肛門側から10cmに45×30mmの大の全周性2型腫瘍が認められ、それより4cm口側に30×20mm大の1/2周性3型腫瘍が認められる。2個の腫瘍により腸管は狭窄をきたし、それより口側の横行結腸～下行結腸では内腔拡張をきたす（約9cm）[図4]。組織学的にはいずれの腫瘍も癌化した腺管管の増殖像が主体の中分化型相当の管状腺癌で、全周性2型病変には一部、低分化型腺癌の像も含まれる（図5）。いずれも、粘膜面に露出する。両腫瘍間に互いに非連続性であり、脈管侵襲や神経周囲浸潤による連続も確認されない。腫瘍は腸管内容物は黄褐色調泥状。腫瘍より遠位側に憩室が数カ所ある。直腸に粘膜出血がある。他臓器への転移はなく、播種はない。主病変近傍の腸管傍リンパ節にリンパ節転移がある。血栓、穿孔は認められない。

[規約事項]

- ① S, type2, 45×30mm, adenocarcinoma (tub2>por), pSE, int, INF b, ly1, v2, PN1b, pT4aN1M0, stageⅢa.
- ② S, type3, 30×20mm, adenocarcinoma (tub2), pSE, int, INF b, ly1, v1, PN1b, pT4aN1M0, stageⅢa.

2. 血液培養結果（心腔内）：*Citrobacter freudii* (好気・嫌気ボトル), *Enterobacter cloacae* (好気ボトル).

B. 陳旧性心筋梗塞（心臓重量385g）

1. 心臓：左室肥大および左房拡張が軽度あり、右心房・心室に拡大・肥大はない。卵円孔はスリット状に開存している。僧帽弁輪に軽度石灰化を認めるが、有意な変形は認められない。両心耳、心腔内に血栓はない。左室後側壁および乳頭筋に1/5～1/4周性、ほぼ全層性に白色調の線維化病変がある。組織学的にも全層性に近い線維化が認められる。陳旧性心筋梗塞の所見（図6）。冠動脈はRCA優位で、右冠動脈後下行枝に75%程度の粥状硬化性の狭窄が約1cm長にわたり認められる。左前下行枝、回旋枝には25%狭窄がある。急性心筋梗塞の所見はない。

2. 胸腹部大動脈：中等度の粥状硬化がある。

3. 腹腔動脈、上/下腸間膜動脈、腎動脈、下大静脈系に血栓はない。上腸間膜動脈に約25%の狭窄がある。

C. 肺気腫（305/360g）：両肺ともに含氣は保たれ、肺内および肺門部リンパ節に炭粉沈着が目立つ。胸水は左150ml、右は血液が混入し、計700ml。性状は淡血性。左肺尖部にbullae数個あり、胸壁と軽度瘻着する。右気管支に褐色調粘稠痰を容れる。剖面では両側ともに、気腫性変化、炭粉沈着が目立つ。明らかな腫瘍性病変はない。炎症所見は目立たない。右中葉に径2mm大のatypical adenomatous hyperplasiaがある。

【病理所見まとめ】

1. 剖検時、S状結腸に全周性の2型腫瘍および1/2周性の3型腫瘍が認められた。2個のS状結腸癌より口側の腸管では回腸～結腸に及び広範に閉塞性イレウス、腸管壞死が認められた。2個のS状結腸癌はいずれも粘膜弹性板を超えて浸潤しているが、腸管傍リンパ節転移があるほかに、播種や転移は認められなかった。
2. 直接死因は閉塞性イレウスによる全身状態の悪化と考えられる。発症から2日間の短い経過で死亡したが、入院時すでに腸管壞死の状態は広範かつ高度であったと考えられ、腸管常在菌の *Citrobacter freudii*, *Enterobacter cloacae* による菌血症も合併していたことから、救命困難な状態であったと推察される。血栓、急性心筋梗塞、腸管穿孔は確認されない。
3. 2個の大腸癌が重複癌か否か（原発性か転移か）については、いずれの腫瘍も粘膜面にびらん、潰瘍が目立つため、粘膜内病変の確認が困難であるが、両腫瘍間の非腫瘍部にリンパ行性転移や神経浸潤像が目立たないことから、いずれも原発性の大腸癌である可能性を考える。腎病変については、メサンギウム領域の細胞の軽度増加がみられた。IgA陽性像は確認されなかつたことから、高血圧性変化などをみている可能性が考えられる。



図 1. 入院時腹骨盤部造影 CT.
小腸～大腸はガス貯留により内腔が拡張している。



図 2. イレウス管留置後腹部 X 線像。イレウス管が留置され、腸管拡張は軽減している。

病理画像



図 3. 摘出肉眼標本 (1). 剖検時の下部消化管。空腸主体にガスと液体が充満し拡張している。回腸、結腸にかけて広範に暗褐色調～黒色調を呈する。

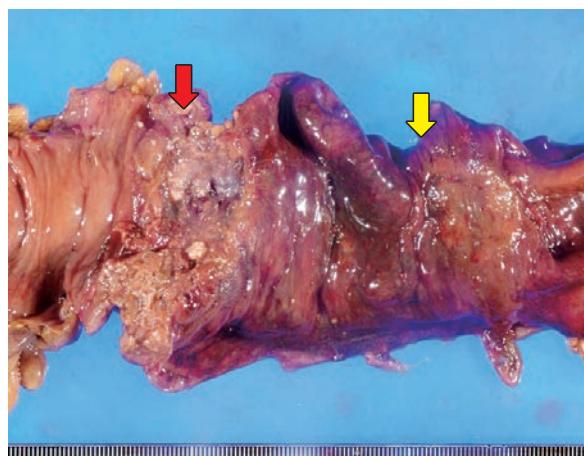


図 4. 摘出肉眼標本 (2). S 状結腸。肛門側から 10cm に $45 \times 30\text{mm}$ 大の全周性 2 型腫瘍が認められ（赤矢印）、それより 4cm 口側に $30 \times 20\text{mm}$ 大の 1/2 周性 3 型腫瘍が認められる（黄矢印）。

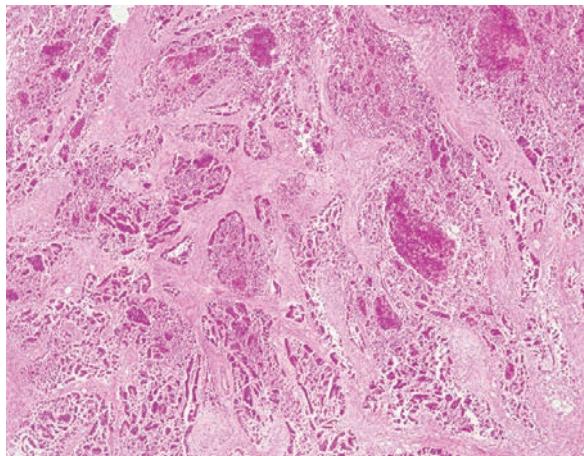


図 5. 病理組織像 (1). S 状結腸癌（肛門側 2 型病変）[HE 染色]。組織学的には 2 型病変、3 型病変いずれも癌合状腺管の増殖像が主体の中分化型相当の管状腺癌で、2 型病変には一部、低分化型腺癌の像も含まれる。

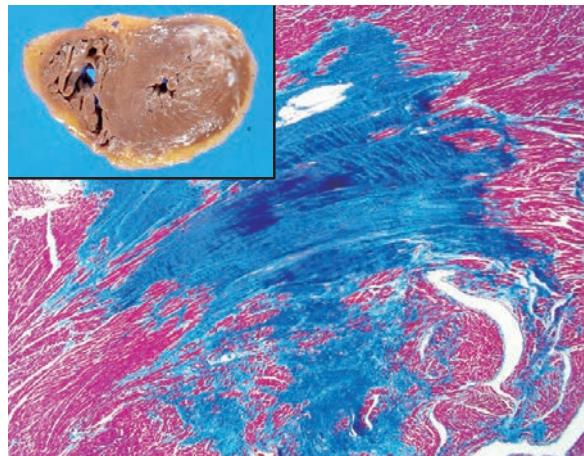


図 6. 陳旧性心筋梗塞。病理組織像 (2) [MT 染色]。摘出肉眼標本 (3) [左上図み]。左室後側壁に 1/5～1/4 周性、ほぼ全層性に白色調の線維化病変が認められる。組織学的に肉眼像に一致して線維化が認められる。

症例 No.199 退形成性星細胞腫術後再発、脳死状態の経過をたどり死亡した症例

依頼科：脳神経外科

【概要】30歳代で発症した星状膠細胞系腫瘍の再発、病勢増悪により脳死状態にて約1ヵ月間人工呼吸器管理された1剖検例である。全経過3年。病理組織学的検索からは、原発巣の左前頭葉と小脳、脊髄に腫瘍成分が認められた。脳は高度に軟化・融解した状態にあり、正確かつ詳細に検討することは困難で限界があった。脳を除いた心臓、肺などの諸臓器に致死的変化は認められなかった。

【症例】30歳代、男性。

主訴：左側頭葉腫瘍の精査治療。

家族歴：父（高血圧）。

既往歴：ひきつけ（6歳時、詳細不明）。

生活歴：運送業（職業）、喫煙（20～28歳、12本/日）、飲酒歴はない。

【臨床経過】

死亡3年前：一過性の意識消失発作、発熱（38°C）、意識障害、精査により左側頭葉に腫瘍性病変を認める（図1a）。第1回開頭腫瘍摘出施行。病理診断は退形成性星細胞腫（WHO Grade III）であり、放射線化学療法（54Gy+temozolomide [TMZ]）を施行した。

1年前：左前頭葉造影病変の拡大（図1b）。

9ヵ月前：再発に対し第2回開頭腫瘍摘出施行。病理診断は退形成性星細胞腫（WHO Grade III）[図2]。

7ヵ月前：右前頭葉に再発（図1c）。bevacizmab（BEV）を開始した。

2ヵ月前：自宅療養困難にて入院。BEV：11クール、TMZ：28クールにて化学療法を終了した。以降、病勢増悪。

1ヵ月前：自発呼吸停止、脳幹反射消失（脳死状態）。人工呼吸器管理。

死亡日：心拍数、血圧が徐々に低下し、心肺停止。全経過約3年。

【検索希望事項】

腫瘍の進展範囲、放射線、抗癌剤（TMZ、BEV）の効果。

【剖検診断】

1. high grade glioma.
2. respirator brain.
3. 両側肺胞性肺炎。

【既往標本】

腫瘍摘出標本①、②ともに anaplastic astrocytoma, WHO Grade III. GFAP (+), olig2 (+), p53 (-), IDH1 (+), MGMT (-), Ki-67 陽性率 14.0% (①), 40.2% (②)。検体①と比較すると検体②に細胞密度の高い部分がある（図3）。

【剖検所見】

A. high grade glioma

1. 原発巣：脳（1,205g、融解のため正確でない）は肉眼的な病変の同定は困難であるが、サンプリング組織標本より左前頭葉を中心の中型の核異型をもつ異型細胞を高密度に認め、大型で奇怪な核も散見される。免疫染色結果：GFAP（弱陽性疑い）、olig2（-）、p53（-）、IDH1（+）、MGMT（-）、Ki-67 陽性細胞なし（図3）。血管内皮細胞の増殖や腫瘍細胞の柵状配列を伴う壊死巣はみられない。
2. 腫瘍の進展範囲：小脳に腫瘍の進展を疑う。頸髄（C2～C3）、胸髄～腰髄（Th12～L1）の髄内に腫瘍の播種転移を認める（図4）。

B. respirator brain（図5a, b）

1. 脳・脊髄：大脳、小脳、脳幹に高度な軟化、融解をみる。脳実質には浮腫・変性を認める。
2. 矢状洞に器質化血栓、脳表の血管壁に石灰化沈着および器質化血栓が散見される。
3. 下垂体の凝固壊死とその影響：下垂体（0.62g）の前葉が壊死に陥り、副腎皮質の減少、精巣で造精能の低下を認める。

C. 両側肺胞性肺炎（図6）

肺（左 575/右 655g）、胸水（黄色透明、左 320/右 250ml）、重量増加とびまん性の硬度上昇を認める。組織学的に両肺とも肺胞性肺炎の像がみられ、周囲に血漿成分が充満する。右肺門部の肺動脈に器質化血栓がある。

D. そのほかの主要臓器所見

1. 肝黄疸：肝臓（1,820g）、重量増加がある。剖面はびまん性淡黄褐色調である。組織学的に、小葉中心性に肝細胞および毛細胆管に胆汁うっ滞を認める。肝細胞索、小葉構造は保たれている。
2. 腎臓（左 290/右 225g）：重量増加がある。組織学的に尿細管内にビリルビン円柱が散見される。
3. 脾腫（365g）：重量増加が高度で、軟化はない。
4. 心臓（325g）：心囊水（黄色透明少量）、心腔内血液量（300ml）、左室側壁に微小な線維化巣（径 1.5mm）を認める。虚血・炎症所見はない。
5. 過形成性骨髄：大腿髄、胸骨髄、腰椎骨髄はいずれも混合髄。

【病理所見まとめ】

1. 生前の初発および再発時に摘出された腫瘍の病理組織学的所見から、再発時の腫瘍成分に高い増殖能が確認されており、以降の臨床経過を考えると腫瘍成分の高悪性度化が示唆される。
2. 剖検時の所見では、人工呼吸器に装着に伴う感染症（肺炎）、陽圧換気・胸腔内圧上昇による慢性的な肺傷害、静脈環流量低下に関連した臓器重量増加（脾、肝、腎）が考えられる。肝臓にみられた胆汁うっ滞は、抗癌剤の長期投与に起因し、薬物性肝障害（胆汁うっ滞型）を考えたい。剖検時の腫瘍に対する免疫染色結果は、腫瘍組織の変性のため染色性が低下していると考えられる。

臨床画像

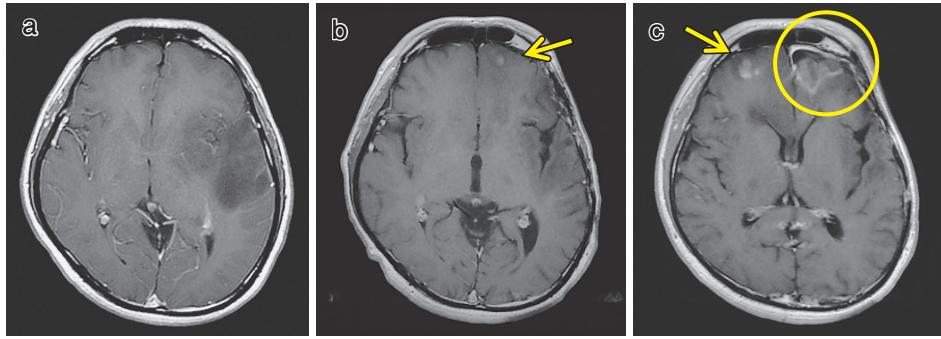


図1. 臨床経過にみるMRI. a: 発症時（死亡約3年前）。左側頭葉の島周囲に低吸収域を認め。b: 再発時（死亡9ヵ月前）。左前頭葉に周囲に浮腫を伴う増強効果のある結節（6mm大）が出現する（矢印）。c: 右前頭葉に再発（死亡7ヵ月前）。左前頭葉前部に術後変化と髄膜肥厚を認める（丸囲み）。

病理画像

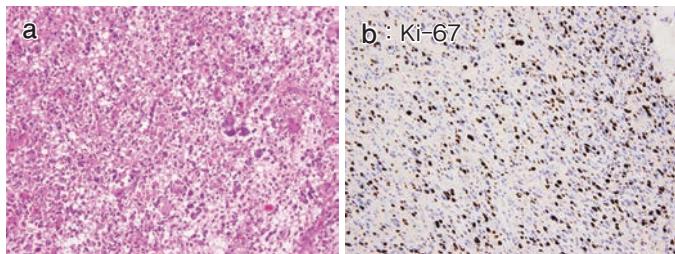


図2. 病理組織像（1）。死亡9ヵ月前に摘出された再発腫瘍（a：HE染色、b：免疫染色）。中型の腫瘍細胞がびまん性に増しており、大型で奇怪な核が散見される。Ki-67陽性率は40.2%と高い。

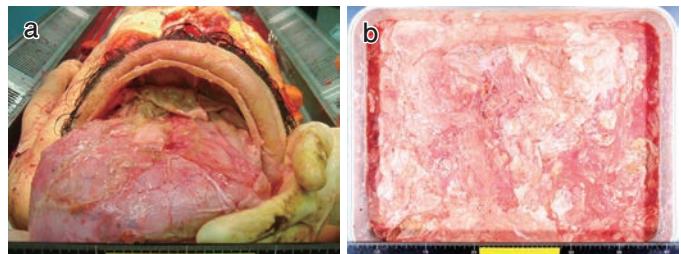


図5. 摘出肉眼標本（1）。剖検時開頭所見。脳死の状態で人工呼吸器を1ヵ月間装着していた。脳への循環血液量の低下により脳組織に高度な自己融解を認めた。

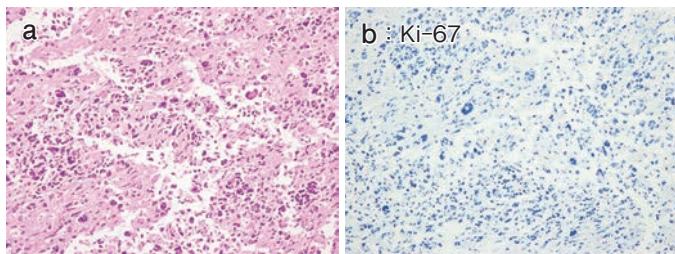


図3. 病理組織像（2）。剖検検体に確認された原発巣（a：HE染色、b：免疫染色）。異型の強い腫瘍細胞が増殖している。血管内皮細胞の異常な増生や壊死は認められない。免疫染色の染色性に低下を認める。

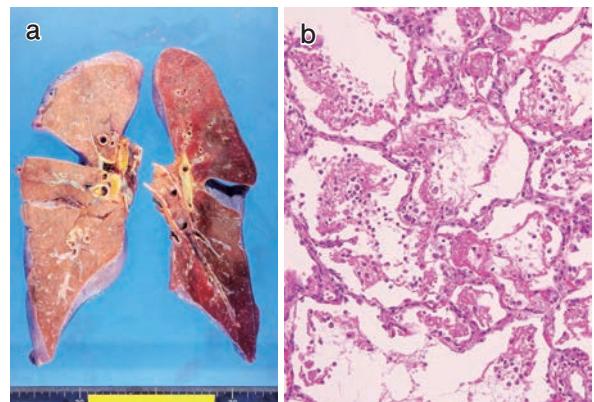


図6. 人工呼吸器装着に伴う感染症（肺炎）。摘出肉眼標本（2）。a：剖検時の肺剖面。気管支粘膜は褐色調で背側にうっ血を認める。病理組織像（4）。b：肺突（HE染色）。肺胞腔内に好中球を混じた炎症細胞浸潤を認める。

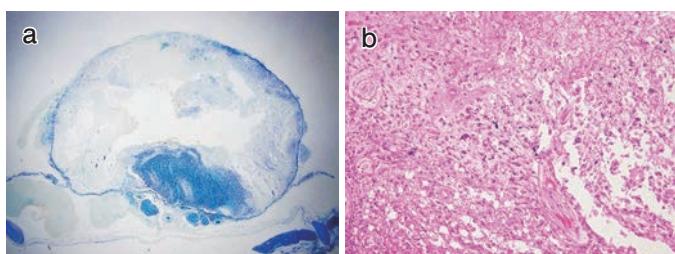


図4. 病理組織像（3）。脊髄内への腫瘍播種転移（a：KB染色、b：HE染色）。胸髄（Th12）と腰髄（L1）の間の組織標本。脱髓が広範にみられ、残存する脊髄組織に腫瘍の浸潤を認める。

症例 No.200 心停止蘇生後に低酸素脳症をきたし死亡した症例

依頼科：救急

【概要】出勤時に急性心筋梗塞および心房細動を発症し心停止となる。冠動脈左前下行枝（#6）に100%の閉塞を認め、経皮的冠状動脈インターベンション（PCI）が施行された。長時間の心停止からの蘇生に成功するも、意識は戻らず5病日で死亡した。剖検では広範な急性心筋梗塞と冠動脈の高度な狭窄が認められ、心臓以外に突然死をきたすような病変は指摘できなかった。冠動脈には、血栓塞栓の危険因子とされる不安定plaqueの形成が確認された。中枢神経においては、心筋梗塞に伴う循環障害が原因と考えられる虚血性変化が大脳、小脳、脳幹いずれにもみられ、蘇生後の意識障害の原因と思われた。

【症例】50歳代、男性。

主訴：心室細動にて救急要請。

家族歴・既往歴：詳細不明。

生活歴：事務系会社員（職業）、ほか詳細不明。

【臨床経過】

死亡4日前：胸痛を自覚しクリニックを受診、心室細動を発症し救急要請となる。前医により心肺蘇生開始される。心停止62分後に心肺補助装置装着、心臓カテーテルにて左前下行枝（LDA）[#6]に100%の閉塞を認め、約121分後にPCIを施行し、血栓を吸引する（図1a, b）。脳CT撮影（図2）。

3日前：血圧改善。経皮心肺補助装置を抜去した4時間後に瞳孔不同が出現し、対光反射が消失する。

前日：脳波は平坦であり、神経学的予後不良と判断。

死亡当日：血圧低下、死亡を確認した。全経過5日。

【検索希望事項】

死因は心筋梗塞でよいか、脳出血の有無、脳浮腫・脳幹圧迫の程度、感染の有無。

【剖検診断】

1. 急性心筋梗塞および関連所見。
2. 低酸素脳症・脳浮腫。
3. 肺出血、うっ血。

【剖検所見】

A. 急性心筋梗塞および関連所見

1. 急性心筋梗塞：心臓400g、心腔内血液量150ml、心嚢水少量（黄色混濁）。剖面では、乳頭筋と心室中隔～左室前壁～側壁にかけて暗褐色調を呈する領域が斑状ないし帯状に広がる。組織学的に、心筋細胞の核は消失し間質は浮腫状で一部に出血がみられる。心筋梗塞の急性期～亜急性期に相当する。左室後壁を中心に収縮帶壊死が散見される。心膜炎あり。虚血が心尖部と左室壁のほぼ全周性にみられた（図3a, b）。
2. 冠動脈狭窄、冠動脈粥状硬化症：粥状硬化性の狭窄を認める。3枝（右冠状枝、左前下行枝、左回旋枝）いずれにも不安定plaqueの形成を認める（図4a, b）。
3. うっ血脾：脾臓205g。重量の増加がある。脾動脈の粥状硬化は軽度で、脾静脈に血栓形成はない。組織学的には、赤脾髄を主体に細網線維の断片化を伴う高度なうっ血がみられる。好中球は少数みられる程度で、增多を指摘できない。
4. 肝臓（2,000g）：重量の増加がある。表面は平滑で、剖面はびまん性に淡黄色調。組織学的には、中心静脈周囲の類洞に赤血球の充満する像が認められる。背景は脂肪肝を示す。

B. 低酸素脳症・脳浮腫

脳（1,605g）、脳下垂体（0.5g）：軟化が著明で、全脳に軟化があり、脳底部に組織破壊が目立つ。出血はない。脳底動脈に硬化がある。剖面では、大脳白質に腫大を認める。脳幹部の軟化が高度である（図5a）。組織学的に大脳皮質に層状壊死を疑う。大脳、小脳、延髄にて虚血を伴う神経細胞をみる（図5b）。小脳皮質には Purkinje 細胞および顆粒細胞の脱落を認める。橋の縦走線維、延髄錐体に脱髓がある。

C. 肺出血、うっ血

肺（左780/右880g）：両肺とも重量の増加がある。剖面では、肺門部～背側、肺底部を中心とした暗褐色調で含気の低下を呈する。気管内容物は血性泡沫状。組織学的に、肺胞腔内に高度な赤血球ないし血漿成分が漏出する肺胞出血が斑状に認められる。うっ血も目立つ。肺動脈に血栓形成を疑う。明らかな肺炎はない。

【病理所見まとめ】

1. 死因は、冠状動脈の粥状硬化性病変を背景とした急性心筋梗塞とそれに続発した低酸素脳症・脳浮腫、および主要臓器の循環不全の関与を考える。責任冠状動脈として指摘されていた左前下行枝起始部には、血栓除去後の内膜損傷が認められた。
2. 心筋組織には、急性～亜急性に相当する組織変化がみられ、これは臨床経過に一致している。脳出血は認められなかった。脳浮腫は、脳幹に高度、小脳に中～高度、大脳に中等度みられた。脳幹圧迫の程度は、高度な組織脱落により評価困難であった。肺ほか、検索した範囲内に明らかな感染は認められなかった。

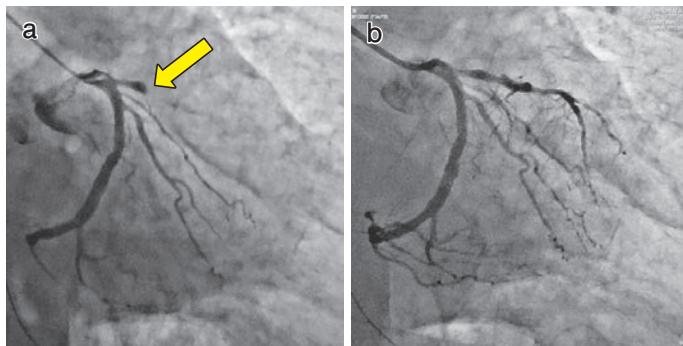


図 1. 心臓カテーテル. a : LAD#6 の慢性閉塞性病変 (矢印). 白色血栓を回収した. b : 血栓吸引直後の造影で再灌流, 末梢までの造影を確認した.

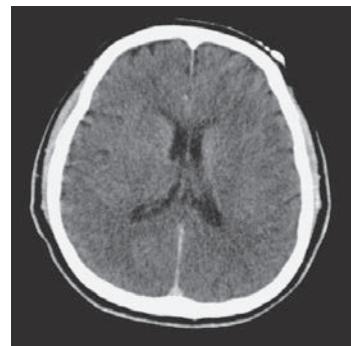


図 2. カテーテル終了後の CT. 両側側頭葉の脳溝はやや不明瞭で, 中脳周囲の脳槽に狭小化を認める.

病理画像

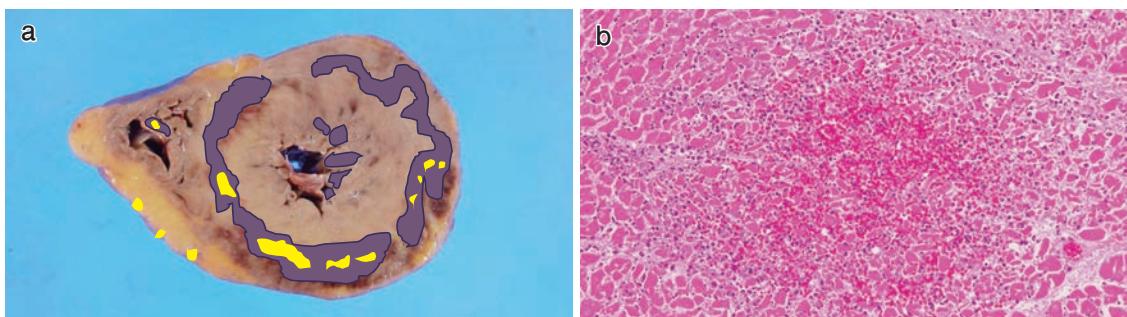


図 3. 固定後の心臓剖面. 摘出肉眼標本 (1). a : 壊死の広がり (紫色) と好中球浸潤 (黄色) を示す. 病理組織像 (1) [HE 染色]. b : 心筋梗塞の経時的変化. 心筋線維の凝固壊死巣周辺に好中球浸潤があり, 部分的に再灌流障害 (出血) を認める.

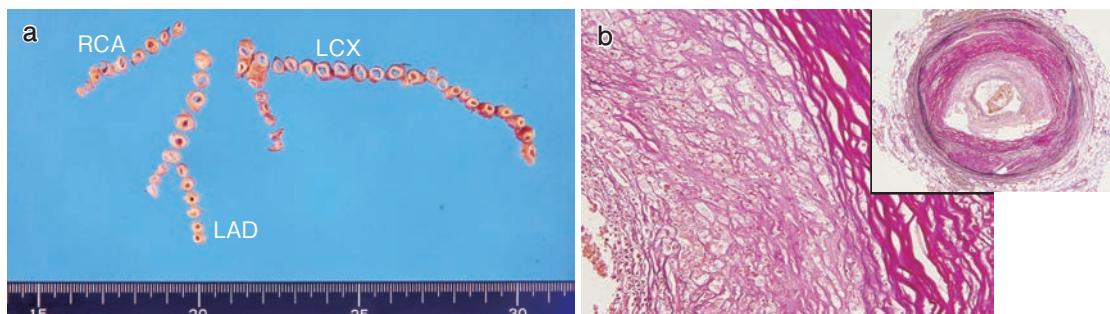


図 4. 摘出肉眼標本 (2). a : 冠状動脈. 3 枝の狭窄は, RCA80~50%, LAD90~80%, LCX40~20%. 病理組織像 (2) [EVG 染色]. b : 冠状動脈の不安定プラーケ. 内膜細胞直下の疎な線維成分に泡沫細胞が多く浸潤する.

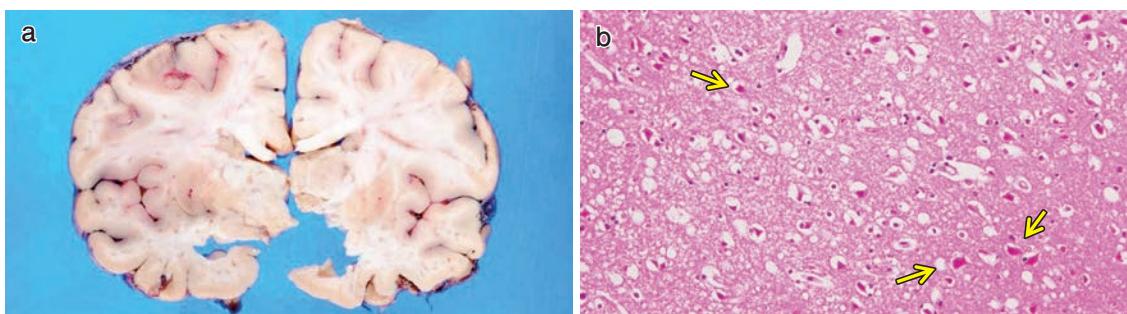


図 5. 摘出肉眼標本 (3). a : 大脳の剖面. 灰白質・白質の境界が不明瞭. 軟化が高度で, 脳底部を中心とした組織破壊が著しい. 病理組織像 (3) [HE 染色]. b : 脳. 前帯状回, 第 2 前頭回, 縁上回の神経細胞の細胞質に好酸化と萎縮を伴った虚血性変化を認める (矢印). 背景は海綿状.

症例 No.201 皮膚筋炎に続発したびまん性肺胞傷害で死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院総合診療科 徳永英彦先生

【概要】目立った既往のない ADL は自立した 77 歳・女性が、急速な呼吸状態悪化で死亡した剖検例である。全経過 15 日。両側の全肺野にびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) [滲出期～器質化期] および肺水腫を認める。一部には間質性肺炎 (NSIP pattern) 様の局面もみられるが、全肺野にわたり DAD による組織変化が目立ち、組織学的には間質性肺炎の存在は確定できない。臨床的には、間質性肺炎の背景疾患として皮膚筋炎 (amyopathic dermatomyositis : ADM) が疑われていた。皮膚の組織所見は、ステロイド治療により炎症が沈静化しているものの、ADM としても矛盾はしない。組織学的に筋炎の所見は認められない点、および CADM-140 抗体が陽性となった点を踏まえ、ADM と診断する。肺野には広範な肺水腫も認められており、直接死因は ADM に続発した DAD に、肺水腫も加わったことによる呼吸不全と考える。

【症例】77 歳、女性。

主訴：全身倦怠感、食思不振。

入院目的：主訴の精査・治療。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：胆囊摘出手術後（37 歳）、左乳癌手術（72 歳）、慢性胃炎（治療中）。

生活歴：飲酒（-）、喫煙（-）、輸血（-）、アレルギー（不明）。

内服薬：アロマシン（25）1T1×、タケプロン OD（15）1T1×、ガスモチン（5）3T3×、ハチアズレ。

【臨床経過】

入院直前まで ADL 自立。

死亡 15 日前：倦怠感・食思不振を訴え、総合診療科に入院。両肺野にすりガラス陰影を認め（図 1, 2）、感染性肺炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎が鑑別にあがつた。呼吸状態は良好であったが、徐々にすりガラス陰影が拡大し酸素化不良に転じた。

11 日前：喀痰培養で MSSA (+)。セフトリアキソン投与を開始したが、呼吸状態は改善しなかった。

8 日前：アジスロマイシン投与開始、人工呼吸器装着、BAL 施行、ステロイドパルス療法施行、プレドニン継続投与も開始。

5 日前：爪周囲紅斑、両側肘部・膝部の角化所見を認め、皮膚筋炎と診断。皮膚筋炎に伴う間質性肺炎が呼吸状態悪化の原因と判断し、タクロリムス投与を開始した。すりガラス陰影は一時軽快したが、その後画像所見および呼吸状態が再度悪化に転じた。

死亡 1 日前：T-SPOT 隆陰性を確認のうえ、シクロホスファミドパルス療法を施行した。その後も呼吸状態の改善はみられず、死亡した。

臨床検査結果は CADM-140 抗体（抗 MDA5 抗体）陽性であった。

【検索希望事項】

肺疾患の診断および原因、皮膚筋炎の有無および ADM の有無。

【剖検診断】

1. 皮膚筋炎に続発したびまん性肺胞傷害。

【剖検所見】

A. 皮膚筋炎 (ADM) に続発したびまん性肺胞傷害

1. 肺所見（図 3～5）：肺重量は増加する（左 535/右 925g）。肺表面はゴム様に硬度を増し、白色調小隆起が多発して鰓肌状を呈する。剖面は、臓側胸膜直下では灰白色調、それ以外の部分は褐色調を呈し、光沢を帯び粘性を伴う。蜂巣構造はみられない。組織学的には、全肺野で肺胞の収縮および肺胞間距離の開大を認め、肺胞腔内には線維化や硝子膜形成がみられる。肺胞腔内の線維化は臓側胸膜の近傍でより強く、肺胞腔内が線維組織で充満した所見もみられる。他方、臓側胸膜からやや離れた領域では、肺胞腔内の硝子膜形成が目立つ。細気管支肺胞上皮化生あり。左肺上葉には、肺胞隔壁に線維増生および軽度のリンパ球浸潤を伴い、肺胞腔内の線維化が目立たない領域もみられる。以上、びまん性肺胞傷害（滲出期～器質化期）の所見である。全肺野に肺水腫の所見を認める。肺胞内の炎症細胞浸潤は乏しい。胸膜直下には線維瘢痕化した領域が散在する。両側に黄色透明の胸水が貯留する（左 200/右 350ml）。
2. 皮膚所見（右大腿・右肘部）[図 6]：顔面に紅斑なし。両側肘部背側に浅い潰瘍形成があり、右側の肘部内側に紫斑もみられる。両側の爪部周囲に紅斑を認める。組織学的には、右大腿では表皮が菲薄化し、真皮-表皮境界部に軽度の液状変性を認める。右肘部には真皮乳頭層に達する潰瘍が形成され、真皮上層にはムチン沈着および浮腫が、真皮下層～皮下脂肪組織には膠原線維の硝子変性がみられる。
3. 筋所見（腸腰筋）[図 7]：肉眼的に萎縮はみられない。組織学的には、筋線維は筋束周辺の軽度萎縮を示すが群生萎縮はない。筋線維の大小不同は目立たず、壞死・変性は認められない。炎症細胞の浸潤はごく軽度である。

【病理所見まとめ】

1. 肺の組織所見は滲出期～器質化期の DAD である。下記のとおり、本例は皮膚筋炎 (ADM) を合併しており、びまん性肺胞傷害の原因になったと考える。ADM では AIP (acute interstitial pneumonia) pattern や NSIP (non-specific interstitial pneumonia) pattern を高率に合併することが知られ、本例でも臨床的に間質性肺炎の存在が強く疑われていた。組織学的には、左肺上葉の一部で fibrosing NSIP 様の組織像を認めるが、fibrosing NSIP と DAD (器質化期) の組織像が類似していること、および肺野の大部分では DAD の所見が優勢で、NSIP 様の組織像がほとんどみられないことから、組織学的には NSIP の存在を確定するにはいたらない。直接死因は、ADM に伴うびまん性肺胞傷害に、肺水腫も合併したことで呼吸不全に陥ったと考える。
2. 右大腿および右肘部には炎症が沈静化した組織像を認め、皮膚筋炎としても矛盾はしない所見である。液状変性が比較的弱く、炎症細胞浸潤が目立たないのは、ステロイド治療により炎症が沈静化したためと考える。ADM は筋炎症状が乏しい点を特徴とする皮膚筋炎の一病型である。本例では筋炎の組織所見が認められず、また ADM に特異性が高い自己抗体である CADM-140 抗体（抗 MDA5 抗体）が陽性であり、ADM と診断する。

臨床画像



図 1. 入院時の胸部 X 線像。両側下肺野にすりガラス陰影を認める。

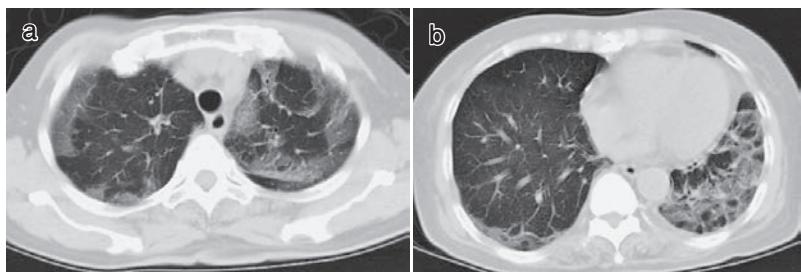


図 2. 入院時の胸部 CT. 両側肺野に多発するすりガラス陰影がある。

病理画像

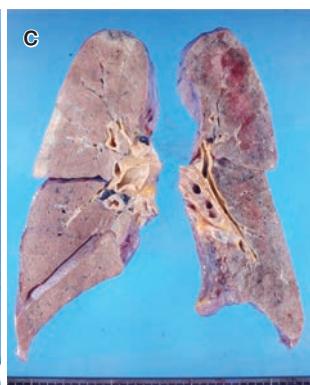
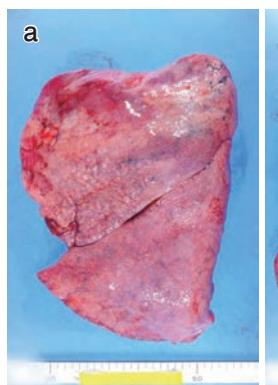


図 3. 摘出肉眼標本 (1). a : 摘出時左肺, b : 摘出時右肺, c : 固定後剖面. 肺は硬度を増し、重量が増加する。肺表面には白色調の小隆起が多発する。剖面は光沢感と粘稠性を帯びる。明らかな蜂巣構造の形成はみられない。

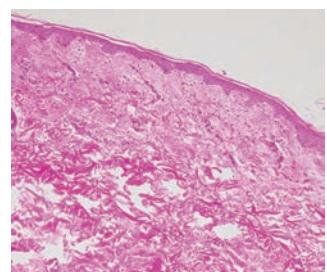


図 6. 病理組織像 (3) [HE 染色]. 大腿皮膚. 表皮は菲薄化する。軽度の液状変性あり。真皮は上層での小血管増生と、下層での膠原線維の硝子化が目立つ。炎症細胞浸潤は乏しい。

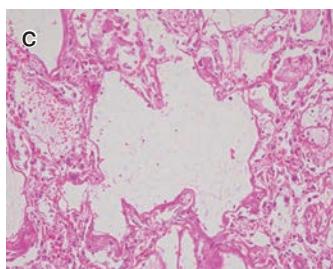
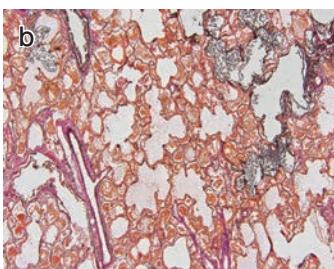
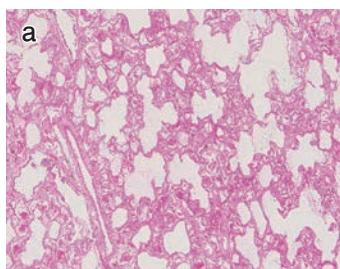


図 4. 病理組織像 (1). DAD 渗出期の肺 (a : 弱拡大 HE 染色, b : 弱拡大 EVG 染色, c : 強拡大 HE 染色). 肺胞構築はよく保たれる。肺胞腔内に硝子膜形成や線維増生を認める。

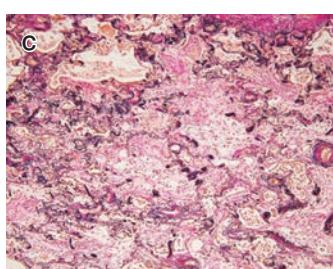
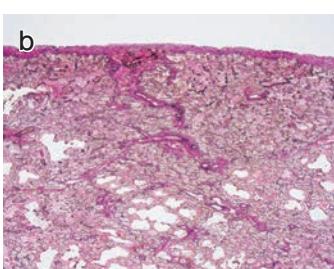
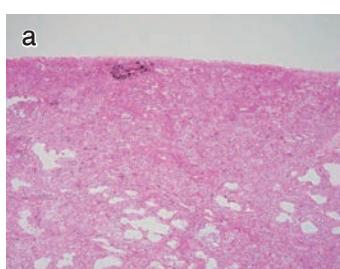
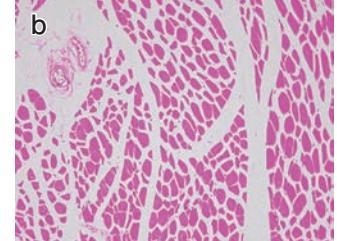
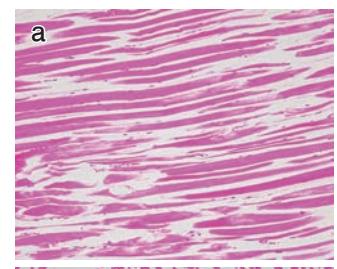


図 5. 病理組織像 (2). DAD 器質化期の肺 (a : 弱拡大 HE 染色, b : 弱拡大 EVG 染色, c : 強拡大 EVG 染色). 肺胞構築はおおむねよく保たれる。肺胞腔内は線維組織で充満している。

図 7. 病理組織像 (4) [HE 染色]. 腹直筋 (a : 長軸断, b : 短軸断). 筋線維の明らかな変性・萎縮はない。炎症細胞浸潤は乏しい。

症例 No.202 膜原病を背景に拡張型心筋症を呈し死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 死亡する 9 年前に関節リウマチと診断され通院していた。死亡 1 年前より労作時呼吸困難を認め、当科を受診、拡張型心筋症、慢性心筋炎が疑われた。死亡 4 カ月前に抗核抗体 640 倍と CK, CK-MB 高値、抗 RNP 抗体陽性を指摘され、心筋炎の原因としてなんらかの膜原病疾患が疑われたが原因不明であった。死亡 3 カ月前に全身倦怠感と下腿浮腫が増悪し、慢性心不全急性増悪の診断で緊急入院となった。入院後、心不全に対し治療したが、胸水は改善乏しく徐々に尿量も減少傾向となり、低心拍出症候群の症状も強くなった。その後、徐々に心不全が悪化し、死亡した。解剖では心臓の著明な拡張、筋組織へのリンパ球浸潤、頸下腺炎、間質性肺炎を認め、膜原病を背景とした拡張型心筋症と考えられた。また右肺中葉および下葉に肺動脈血栓塞栓症による出血性梗塞を認めた。

【症例】 63 歳、女性。

既往歴：関節リウマチ。

【臨床経過】

死亡 9 年前：関節リウマチと診断。

1 年前：労作時呼吸困難が出現し、心エコーにて左室のびまん性収縮低下 (EF34%) であった。

8 カ月前：心臓 MRI にて虚血性心疾患は否定された

4 カ月前：血液検査にて抗核抗体 640 倍、抗 RNP 抗体 16 倍で、CK および CK-MB の上昇あり。

3 カ月前：全身倦怠感、下腿浮腫が増悪し、入院となった。徐々に心機能が低下し 10 月 29 日死亡した。

【検索希望事項】

心筋の性状に関して、膜原病との関連はあるか。

【剖検診断】

1. 多発筋炎疑い。
2. 肺動脈血栓塞栓症。

【剖検所見】

A. 多発筋炎疑い

1. 拡張型心筋症：心臓 430g、心嚢水 10ml、黄色透明。

心筋に広範な斑状の白色調領域を認める。心室は著明に拡張し、心室壁は菲薄化する（左室壁 6mm、右室 1mm、中隔 6mm）。心内膜側優位に線維化を認める。血管周囲を主体として軽度のリンパ球浸潤がある。心筋線維、筋原線維は軽度錯綜配列を呈する。

2. 筋炎（肋間筋、腸腰筋、大腿四頭筋、横隔膜、鳥口腕筋、胸骨甲状筋）

筋線維間に軽度リンパ球浸潤を認める。毛細血管周囲を主体として巢状のリンパ球浸潤も散見される。浸潤するリンパ球は、免疫組織化学的に CD4, CD8, CD20 陽性細胞が混在するが、血管周囲に巢状の浸潤を呈する部分では CD20 陽性細胞の浸潤が目立つ。筋線維間に浸潤する部分では CD3 陽性細胞優位である。筋線維束辺縁部に perifascicular atrophy が疑われる。線維化を伴う。炎症細胞浸潤は肋間筋でもっとも目立つ。

3. 間質性肺炎：肺（左 235/右 570g）

両肺下葉横隔膜面主体に肺胞の虚脱・線維化を認める。線維化は連続性に広がる。開大した気腔の一部は細気管支上皮によっておおわれる。fibroblastic foci はない。線維化巣内に軽度～中等度のリンパ球浸潤がある。NSIP パターンの肺線維症の所見である。

4. 頸下腺炎

頸下腺において導管周囲のリンパ球浸潤巣 (>50 個) を多数認める。腺房周囲、腺房間の線維化があり、拡張した導管を散見する。

B. 肺動脈血栓塞栓症

右肺の中葉、下葉は全体的に暗赤色調を呈する。中間肺動脈幹に血栓を認める。肉眼的に暗赤色調を呈した部位においては組織学的に著明な出血を認め、肺胞構造は不明瞭となり、実質の細胞は壊死に陥る。出血性梗塞の所見である。右心耳に径 1.5cm 程度の、一部に器質化を伴う血栓の形成を認める。

【病理所見まとめ】

1. 呼吸筋を含む骨骼筋における筋炎、間質性肺炎、頸下腺炎を認めた。これらの所見から膜原病が疑われ、臨床の所見も踏まえると多発性筋炎がもっとも考えられた。心臓には著明な拡張がみられ、剖検時には炎症細胞浸潤は乏しかったが、膜原病による慢性炎症を背景に生じた拡張型心筋症と考えられた。心筋には軽度錯綜配列がみられた。膜原病に拡張型心筋症が合併することは比較的めずらしいが、膜原病を背景に生じた拡張型心筋症と考えられた¹⁾。
2. 右中葉および下葉に肺動脈血栓塞栓症による出血性梗塞を認めた。肺動脈血栓の原因としては右心耳の血栓が考えられた。直接死因は、拡張型心筋症による心不全、および呼吸筋の萎縮や肺動脈血栓塞栓症による呼吸不全と考えられた。
1) Kasper EK, Agema WP, Hutchins GM et al : The cause of dilated cardiomyopathy ; a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. JACC 23 : 586-590, 1994.

臨床画像



図 1. 入院時胸部X線像. CTR70%. 心陰影の拡大がある. 肺門部血管陰影の軽度増強を認める.

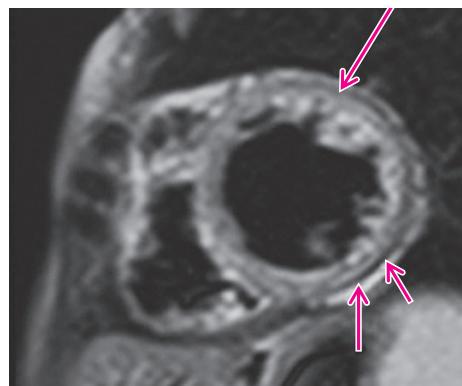


図 2. MRI (T2強調). 浮腫を認め, 広範囲の scar formation がみられる (矢印). また心室の拡張および心室壁の菲薄化を認める.

病理画像

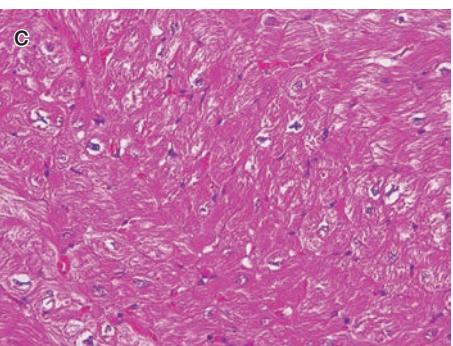
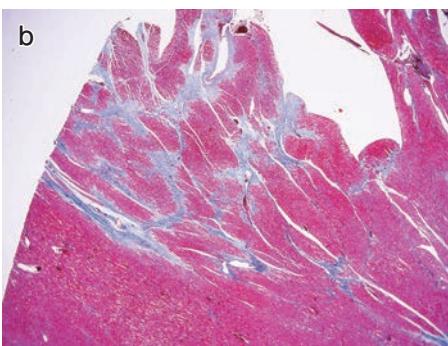
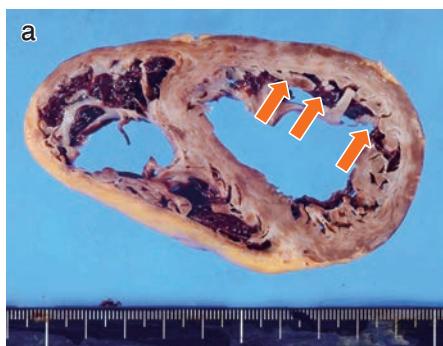


図 3. 心臓. 摘出肉眼標本 (1). a : 著明な拡張を認める. 心内膜側優位に白色調の領域がみられる (矢印). 病理組織像 (1). b (Masson染色) : 心内膜側優位に斑状に線維化を認める. c (HE染色) : 心筋の錯綜配列は軽度である. 軽度核の大小不同がある.

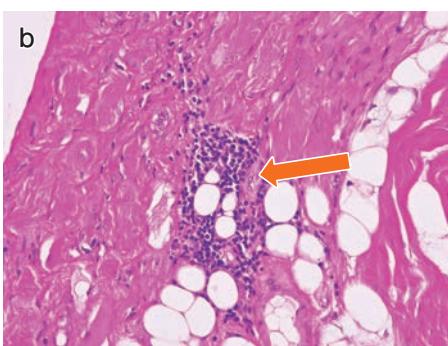
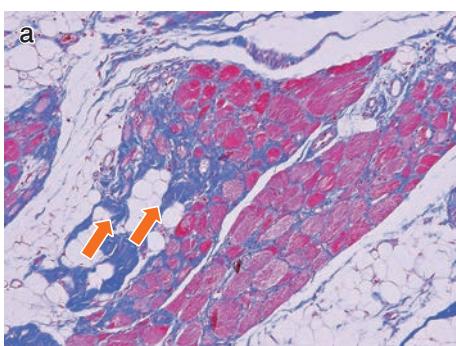


図 4. 肋間筋. 病理組織像 (2). a (Masson染色) : 筋線維の脱落, 大小不同が目立つ. 筋線維が脱落した部分は線維化を呈する (矢印). b (HE染色) : 筋線維間および毛細血管 (矢印) 周囲にリンパ球浸潤を認める.

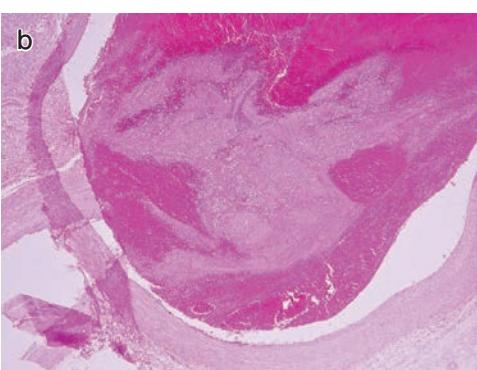
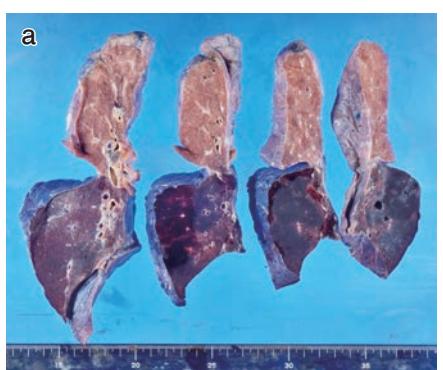


図 5. 右肺. 摘出肉眼標本 (2). a : 中葉および下葉は赤黒色調となる. 病理組織像 (3). b (HE染色) : 肺動脈内にフィブリンおよび赤血球からなる比較的新鮮な血栓の形成を認める.

症例 No.203 脇神経内分泌癌の広範な肝転移により死亡した症例

剖検依頼科：消化器内科

【概要】 死亡する 2 年前に検診で肝腫瘍を指摘され、検査を行ったところ、十二指腸および肝臓に腫瘍性病変を認めた。十二指腸原発神経内分泌癌肝転移の診断にて、全身化学療法を施行した。死亡 1 年前、肝臓転移巣に対して肝動脈化学塞栓術 (TACE) 施行、その後も化学療法や放射線療法を繰り返すが徐々に状態がわるくなり死亡した。解剖では、脾頭部を主体として径 3cm 大の腫瘍性病変を認め、原発巣と考えられた。肝臓、腰椎、胸骨、肺に転移を認め、肝臓では大部分が転移性の腫瘍によって占められていた。腫瘍は神経内分泌分化を認め、Ki-67 陽性率も 50% を越える部分を認めるところから、神経内分泌癌と診断された。死因としては、脾頭部原発神経内分泌癌の転移により、全身状態が悪化したものと考えられた。

【症例】 62 歳、女性。

既往歴：糖尿病、くも膜下出血、アナフィラキシーショック、高血圧。

【臨床経過】

死亡 2 年 2 ヶ月前：検診で肝腫瘍を指摘され、精査にて十二指腸下行脚粘膜下および肝臓に腫瘍性病変を認めた（図 1）。生検により十二指腸原発神経内分泌癌の診断で、肺小細胞癌に準じた治療を行うこととなった。シスプラチニン、イリノテカインにて治療を開始した。

1 年 10 ヶ月前：神経特異エノラーゼ (NSE) の上昇を認め、化学療法をアムルビシンに変更した。

1 年 4 ヶ月前：肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を施行したところ奏功した。化学療法を S-1 に変更した。

1 年前：オクトレオチド投与開始（図 2）。TACE および S-1、オクトレオチドは奏功したが（図 3）、徐々に全身状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

直接死因、肝転移巣の Ki-67 指数 35% から NEC と診断したが、化学療法に対する反応が乏しく、TACE/オクトレオチドなどのその後の治療が明らかに奏功した。29 カ月生存の経過からも NET G2 に近い腫瘍の印象。最近報告がある NET G3 に該当するものか。

【病理診断】

1. 脇神経内分泌癌。
2. 肝・骨（胸骨、腰椎）・肺転移。

【剖検所見】

A. 脇神経内分泌癌

生検：十二指腸 ki-67 35%，NET G2 の診断。肝臓 ki-67 35%，NEC の診断。

解剖所見：脾頭部～十二指腸の固有筋層あるいは粘膜下層にかけて、境界不明瞭な径 3cm 程度の黄白色調の結節性病変を認める（図 4a）。組織学的には、癌細胞が索状、管状、癌細胞管状、腺房状、胞巣状に増殖する（図 2b）。分裂像は少数（1～2 個/10 強拡野）。腫瘍は脾臓と接し、十二指腸に浸潤する。免疫組織化学的には、glucagon, VIP, insulin, serotonin は陰性、gastrin はごく少数に陽性、somatostatin は陽性、pancreatic polypeptide はごく少数に陽性、CD56 は 50% 程度に陽性、chromogranin A は 20～30% に陽性、Synaptophysin は大部分に陽性（図 4d～f）。SSTR2 は Score 1（びまん性に細胞質内に陽性）、SSTR5 は Score 0（陰性）、trypsin は陰性、chymotrypsin は 10～20% に陽性、Ki-67 は 50% 程度に陽性の部分と、ほとんど陽性像のない部分が局在する（図 2c）。

B. 肝・骨転移

1. 肝臓（2,050g）：肝臓全体にわたり多数の結節性病変を認める（図 5a）。組織学的には、癌細胞が索状、胞巣状、管状に増殖する（図 5b）。分裂像を認める（3～4 個/10 強拡野）。免疫組織化学的には肝臓の病変とおおむね同様である。ki-67 も肝臓と同様、陽性率の高い部分と低い部分が局在する。

2. 骨髄：胸骨、脊椎では、胸骨の骨髄組織に 6mm 大、腰椎の骨髄組織に 20mm 大の神経内分泌癌の転移を認める。

3. 肺（左 175/右 150g）：最大径 1.5mm 程度の神経内分泌癌の転移が両肺に散見される。炎症、線維化の所見は認められない。

C. そのほかの所見

1. 胃：胃は肝臓の腫瘍と漿膜面で線維性に癒着するが、明らかな胃への浸潤は認められない。II-II 相当の潰瘍の形成が散見される。

2. 腎臓（左 85/右 95g）：両側腎被膜直下を主体として、巣状のリンパ球浸潤がある。

【病理所見まとめ】

1. 脇頭部を主体として径 3cm 大の腫瘍性病変を認めた。組織学的には、腫瘍細胞の管腔状、腺房状、胞巣状の増殖がみられた。免疫組織化学的に、神経内分泌分化がある。chymotrypsin 陽性率は低く、trypsin は陰性。ki-67 は 50% 程度の部分とほとんど染色されない部分が局在した。ki-67 陽性率および分裂像の点からは、NEC 相当の成分と、NET G1～G2 相当の成分を含む腫瘍と考えられた。肝臓、腰椎、胸骨、肺に血行性転移を認めた。肝転移巣に関しても、脾臓と同様の ki-67 の染色パターンを呈した。肝臓転移巣には壞死が 20～30% にみられ、治療の効果としても矛盾はしない所見であった。死因としては、脾頭部原発神経内分泌癌の転移により、全身状態が悪化し死亡したものと考えられた。
2. 本例における神経内分泌腫瘍は WHO 分類（2010）に従い NEC（ki-67 陽性率 > 20%）とした。ただし、ki-67 陽性率が 55% 以上か未満かによって化学療法の反応性および予後に有意差がみられるとの報告もみられる¹⁾。また類器官構造の有無や、免疫組織化学的所見より、NEC と NET G3 を分類しうるとの報告もある²⁾。

1) Sorbye H, Welin S, Langer SW et al : ANN Oncol 24 : 152-160, 2013.

2) Tang LH, Basturk O, Sue JJ et al : Am J Surg Pathol 40 : 1192-1202, 2016.

臨床画像



図1. 入院時のCT. 十二指腸下行脚に強く造影される結節性病変（矢印）を認める。

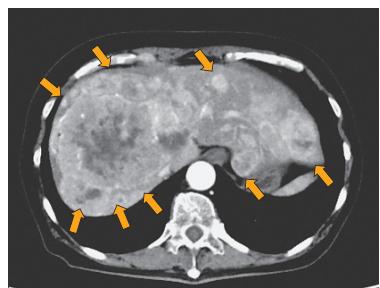


図2. 死亡約1年前のCT. 肝臓に広範に造影効果のある結節性病変（矢印）を認める。

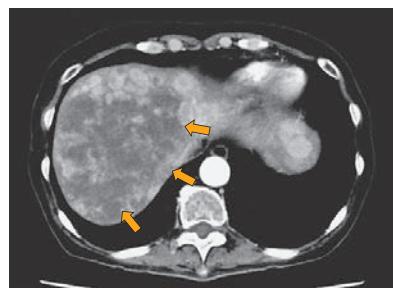


図3. 肝右葉TACE後のCT. 肿瘍の一部に造影不良域を認める（矢印）。

病理画像

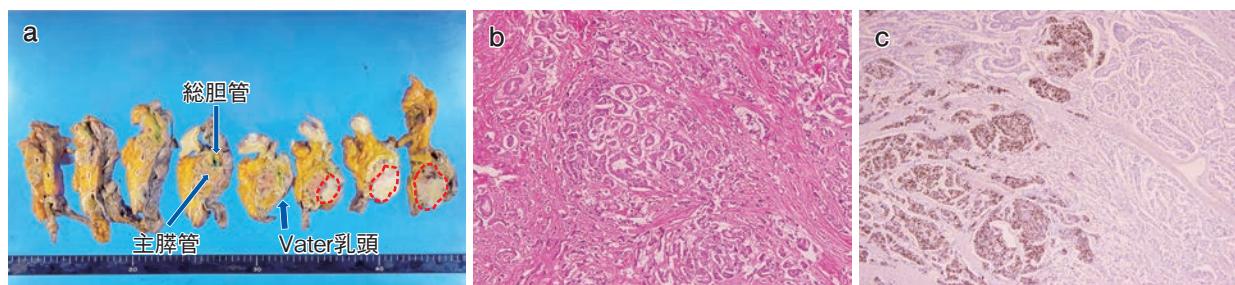


図4. 膵臓. 摘出肉眼標本(1). a: 膵頭部に径3cmの結節性病変を認める（点線）. 病理組織像(1). b: HE染色. 癌細胞の索状, 管状, 癒合腺管状, 腺房状, 胞巣状に増殖を認める. c: ki-67染色. 腫瘍性病変において, 50%程度に陽性の部分と, ほとんど陽性像のない部分がみられる. d: chromogranin A染色. 陽性, e: synaptophysin染色, 陽性, f: CD56染色, 陽性.

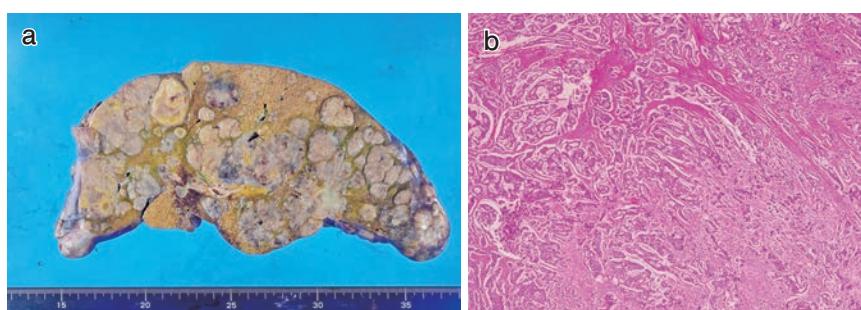


図5. 摘出肉眼標本(2). a: 肝臓に多数の結節性病変を認める. 病理組織像(2). b: 肝臓結節性病変(HE染色). 膜頭部の腫瘍と同様の組織型の腫瘍の増殖を認める.

症例 No.204 oligodendrogloma 術後再発に対し放射線化学療法を施行したが、脳出血をきたし死亡した症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】約11年前に右側頭葉の脳腫瘍を指摘され、8年前の脳腫瘍摘出術で oligodendrogloma と診断された症例である。術後は放射線化学療法が施行されたが、脳弓部に再発が疑われていた。死亡8ヵ月前からは bevacizumab (BEV) が投与されたが、脳出血を合併し死亡した。剖検時には比較的広範な凝固壊死巣が左右の脳に認められたが、viable な腫瘍は脳梁部にごく少量認められる程度で、脳出血は右側頭葉にとどまっていた。直接死因として、大脳内の凝固壊死とそれに伴う脳幹の変性が関与している可能性が考えられた。viable な腫瘍はごく少量のため、死因への関与は乏しいと思われたが、壊死した部分に腫瘍が再発していた可能性は否定できない。

【症例】59歳、女性。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：特記すべきことはない。

生活歴：アレルギー（アルコール、レンドルミン）、喫煙歴、飲酒歴、輸血歴ともにない。

【臨床経過】

死亡11年前：右側頭葉～島の low grade astrocytoma 疑いを指摘される（図1）。当初手術は拒否していた。

8年前：腫瘍増大や痙攣などの症状が出現し、脳腫瘍摘出術施行した。病理にて oligodendrogloma の診断であった。術後は radiation を施行し、temozolamide 投与開始。

3年前：MET-PET で脳弓部に再発を疑われ、ガンマナイフ施行（図2、3）。

1年前：MRI で右側頭葉の造影病変が出現した。脳弓部の再発を疑い、再発が疑われる病変にガンマナイフを施行した。

8ヵ月前：ADL 低下に伴い、入院。BEV の投与を開始。

6ヵ月前：脳出血（右側頭葉）が出現し、BEV の合併症を疑われ投与を中止した。徐々に呼吸機能が低下し死亡した（図4）。

【検索希望事項】

死因、脳腫瘍の進展範囲と進展様式、治療効果の評価。

【剖検診断】

1. oligodendrogloma.
2. 脳腫瘍摘出術および術後放射線化学療法後状態。

【剖検所見】

（脳のみの局所解剖）

A. oligodendrogloma、腫瘍摘出術および術後放射線化学療法後状態

1. 既往標本（死亡8年前）：oligodendrogloma、WHO Grade II（図5）

核周囲に halo を有する腫瘍細胞が増生する。腫瘍細胞の核は円形～類円形で、核分裂像は少数である。ごく一部に腫瘍細胞に細胞突起がみられる。免疫染色では、oligo-2 (+), MBP (±), MAP-2 (±), MIB-1 index : 1.5%。

2. 剖検時所見（大脳1,185g、下垂体0.6g）[図6, 7]

右側頭葉は術後の状態で、組織が欠損しており、腔内には淡黄色透明な液体が貯留していた。外表所見では明らかな腫瘍や浮腫、ヘルニアは指摘できない。剖面では、右側頭葉～左基底核～右後頭葉にかけて壊死が認められ、右側頭葉には出血を伴う。白質の開大がみられる。mid line shift はない。脳表に播種巣なし、脳底部の動脈硬化は軽度である。組織学的に、病変の大部分は凝固壊死巣からなり、viable な腫瘍細胞は脳梁～透明中隔、脳弓にかけて少量認められる程度である。類円形の核を有する腫瘍細胞がびまん性に密に増殖しており、核異型は目立たない。一部の腫瘍細胞は核周囲に halo を伴う。核分裂像はごく少数である。明らかな微小血管増殖はない。腫瘍内に壊死巣はみられない。免疫染色にて腫瘍細胞は、oligo-2 (-), IDH1 (-), GFAP (-), MGMT (-), p53 (少数弱 +), Ki-67 陽性率 1.2%。免疫染色の所見は乏しいが、oligodendrogloma として矛盾しない組織像と考える（図8）。

凝固壊死巣は、両側側脳室前角、右側脳室三角部周囲、内包後脚部、右側頭葉、右後頭葉の側脳室周囲に認められ、出血やフィブリン析出、組織球の集簇を伴う。また、中脳の大脳脚や黒質、橋底部、延髄の錐体、頸髄の外側皮質脊髄路にかけて、泡沫細胞の出現を伴う細胞の脱落や変性が両側に認められる。変性は中脳で広範にみられ、下部では相対的に範囲が狭い。小脳に著変はない。

病変内の血管密度や VEGF の発現の程度については免疫染色を施行し、既往摘出標本と剖検検体の腫瘍巣および凝固壊死巣で比較検討したが、有意な違いは明らかでない。

B. 外表所見

右側頭部に不明瞭な術後瘢痕がある。眼瞼結膜に貧血があるが、眼球結膜に黄疸はない。瞳孔は左右ともに正円同大、5mm 大である。鼻腔粘膜および口腔粘膜に出血はない。表在リンパ節は触知せず、四肢の浮腫は軽度である。背部の死斑は中等度で褥瘡はない。腹部は平坦。

【病理所見まとめ】

1. 剖検時には比較的広範な凝固壊死巣が左右の脳に認められ、viable な腫瘍は脳梁部にごく少量認められる程度であった。腫瘍の免疫染色所見は死後変化のためか全体的に反応が乏しいが、形態学的には既往と同様の oligodendrogloma として矛盾しない。腫瘍の異型は目立たず、退形成性変化を示唆する所見は認められない。
2. 生前の画像と比較すると、術後再発巣としてとらえられていた部分の多くは凝固壊死に陥っていた。その部分に腫瘍が再発していたのであれば、治療効果は高度であると考えられる。生前に指摘された脳出血は右側頭葉にとどまる。脳幹の変性像は皮質脊髄路にほぼ沿う範囲に認められ、上位にある内包周囲の広範な壊死に伴う Waller 变性が疑われる。
3. 直接死因として、大脳内の凝固壊死とそれに伴う脳幹の変性が関与している可能性を考える。viable な腫瘍の異型は乏しく、進展もごく少量のため、死因への関与は乏しいと思われるが、壊死した部分に腫瘍が再発していたのであれば、その成分の進展と壊死が死因に関与した可能性は否定できない。

臨床画像

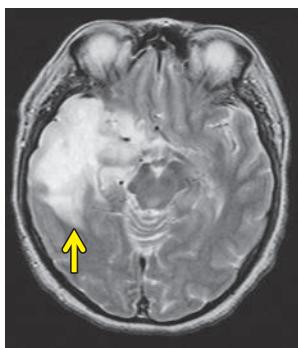


図 1. 初発時の脳 MRI(T2W).
冠状断. 右側頭葉に高信号域がある (矢印).

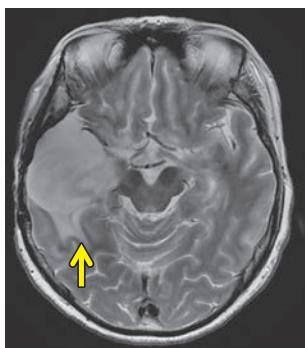


図 2. 再発時の脳 MRI(T2W).
冠状断. 右側頭葉の信号は低下している (矢印).

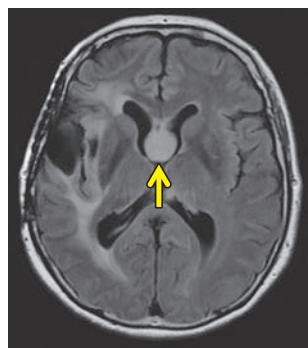


図 3. 再発時の脳 MRI(FLAIR).
冠状断. 両側脳弓の腫大がある (矢印).



図 4. 死亡直前の脳 MRI
(T1FLAIR). 冠状断. 両側脳室前角, 右側脳室三角部周囲, 両側内包およびその周囲に DWI 高信号域があり, 辺縁主体に増強効果を認める (矢印).

病理画像

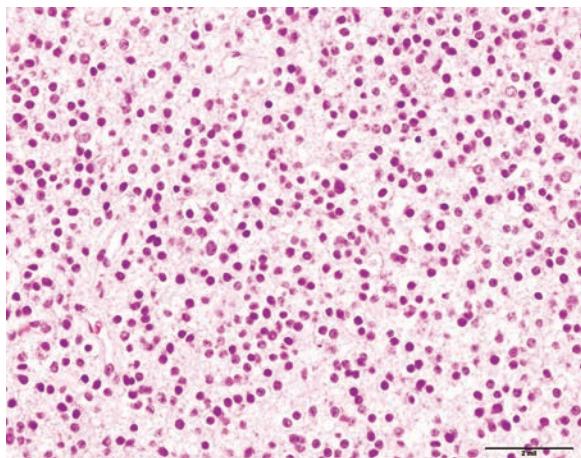


図 5. 病理組織像 (1) [HE 染色]. 脳腫瘍摘出術時の腫瘍組織. 核周囲に halo を有する腫瘍細胞が増生する.

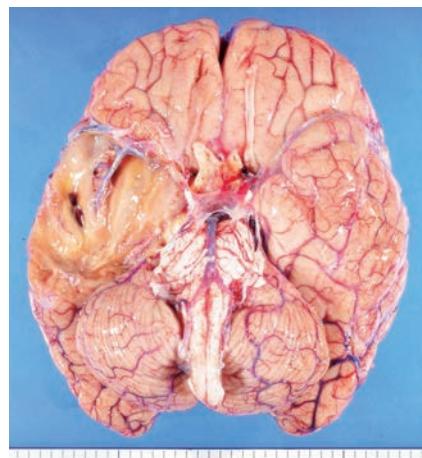


図 6. 摘出肉眼標本 (1). 脳 (脳底部側).
右側頭葉に手術痕がみられる.

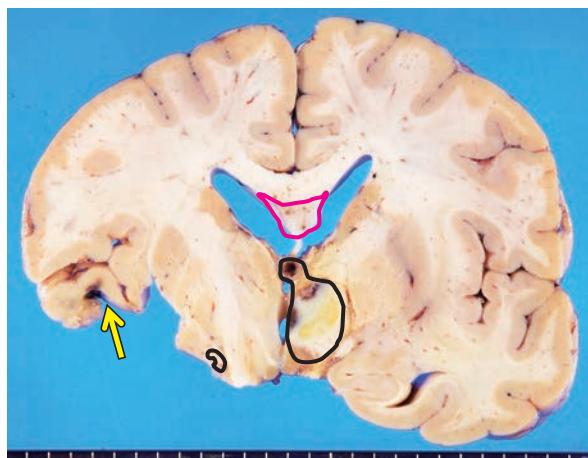


図 7. 摘出肉眼標本 (2). 赤枠部に viable な腫瘍, 黒枠部に凝固壊死巣が認められた. 矢印は右側頭葉の出血を示す.

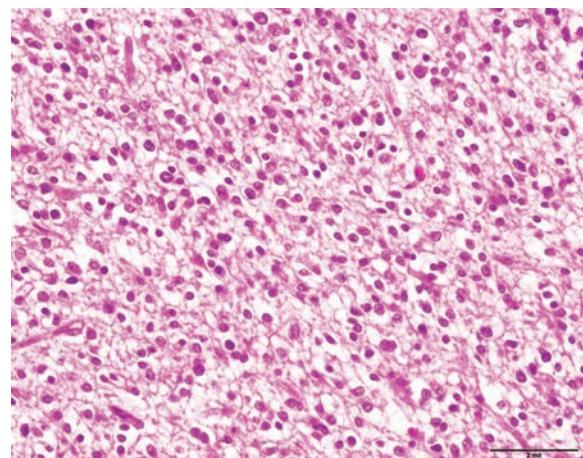


図 8. 病理組織像 (2) [HE 染色]. 剖検時にみられた脳梁部の腫瘍組織. 手術時とほぼ同様の組織像を呈する.

症例 No.205 胆管ステント留置後に黄疸が出現し、ドレナージへの反応も乏しかった膵頭部癌の症例

剖検依頼科：とりで医療総合センター消化器内科

【概要】80歳代・男性。10ヵ月前に黄疸を契機に膵頭部癌と診断される。化学療法で治療されたが、腹膜播種、原発巣の拡大を認め、黄疸が進行した。入院後減黄を行ったが効果は限定的であり、徐々に貧血が進行した。悪液質によるるい痩と腹水多量で全身状態は悪化し、入院1ヵ月後に死亡した。剖検ではメタリックスステントのフィルムが破綻し、ステント内に腫瘍が充満していて、閉塞性黄疸の原因と考えられた。胃角部に12mm大の胃潰瘍を認め、貧血に関与していると考えられた。

【症例】80歳代、男性。

主訴：黄疸。

【臨床経過】

10ヵ月前：黄疸を主訴に受診、膵頭部癌と診断された。胆管ステント留置により黄疸は改善した。総胆管への浸潤、総肝動脈リンパ節腫大があり stage IIIと考えられたが、高齢であるため化学療法の方針とした。

4ヵ月前：SDと判断し、化学療法継続とした。

1ヵ月前：腹膜播種の出現と原発巣の拡大を認めた。

入院時：1週間前より腹部膨満感を訴え、入院時に著明な黄疸と炎症反応高値を認めたため緊急入院となった。画像所見から金属ステントの閉塞による閉塞性黄疸と診断した（図1）。

入院後：胆管ドレナージで高ビリルビン血症はやや改善したが、依然として血清ビリルビン値は高値であった。また入院中にヘモグロビン値の低下が徐々に進行していった。悪液質によるるい痩と腹水多量で全身状態は悪化し、入院1ヵ月後に死亡した。

【検索希望事項】

ヘモグロビン値低下の原因、胆管ステントの状態と黄疸との関係。

【剖検診断】

1. 膵頭部癌
2. 胃潰瘍出血。

【剖検所見】

A. 膵頭部癌

1. 原発巣の所見：膵頭部～膵体部にかけて最大径6cmの境界不明瞭な白色腫瘍を認める。腫瘍は膵頭部を占拠していて、胆管、十二指腸への直接浸潤を認める。胆管内に三つのステントが留置されており、メタリックスステントは乳頭部～左右の胆管分岐部まで、プラスチックスステントは乳頭部～胆管右枝、pigtailカテーテルは乳頭部～胆嚢内にそれぞれ留置されている（図2）。乳頭部近傍ではメタリックスステントのフィルムが破綻し、ステント内に腫瘍が入り込んでいる（図3）。ステント内には多量の胆泥が充満している。

組織学的には不規則な中型～小型腺管を形成する管状腺癌の成分を主体（図5）に、小型胞巣、個細胞性に浸潤する低分化腺癌や粘液癌が認められる。一部に明瞭な腺管を形成する比較的分化のよい成分も混在している。

癌は十二指腸、胆管に直接浸潤し、内腔に露出している（図4）。静脈侵襲は中等度、リンパ管侵襲は軽度である。神経周囲浸潤は目立つ。門脈系（上腸間膜静脈）、腹部大動脈周囲の神経叢への浸潤があり、明らかな動脈系（上腸間膜動脈）への浸潤は認められない。主膵管は病変部で閉塞し、末梢膵管は拡張する。末梢膵管の上皮はほぼ脱落していて、上皮内進展の有無は評価できなかった。

2. 転移・播種

血行性転移：肝右葉、左上葉、右下葉に癌の転移を認める。リンパ行性転移：膵周囲に複数の転移を認める。播種：腹膜表面に多数の播種結節を認める。播種結節から腸管壁への浸潤が認められるが、内腔での露出はない。腹水1,800ml（淡血性）。

B. 胃潰瘍出血

胃内容物は血性で、血性胃角部小弯に12mm大の平滑筋層まで達する潰瘍（UL-III）を認める（図6）。潰瘍の周囲には癌の播種巣からの浸潤が認められるが、潰瘍最深部からはやや離れており、潰瘍との関連は明らかではない。

【病理所見まとめ】

1. 消化管出血の出血源：胃潰瘍が主な出血源と考えられるが、胆管壁のびらんからの出血も関与していた可能性がある。
2. 胆管ステントによるドレナージの有効性：乳頭部でメタリックスステント内に腫瘍が認められ、ステント内腔の狭窄が認められたが、完全閉塞にはいたっていなかった。臨床的にもプラスチックスステント挿入後、ビリルビン値の低下が認められ、一定の減黄効果があったと考えられる。

臨床画像

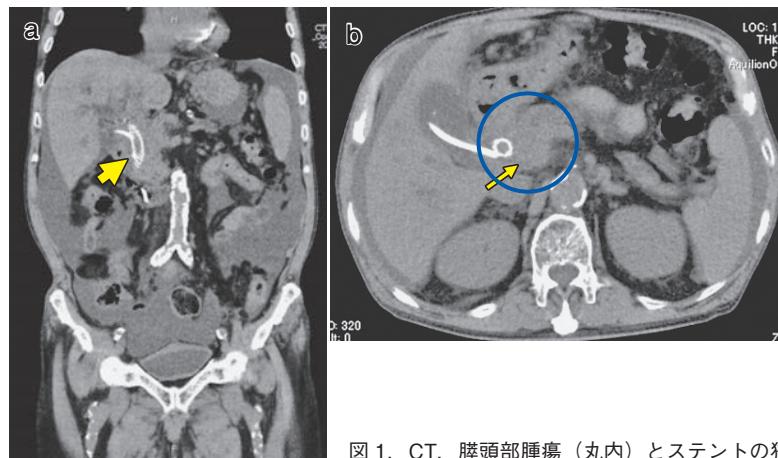


図 1. CT. 膵頭部腫瘍（丸内）とステントの狭窄（矢印）を認める。

病理画像

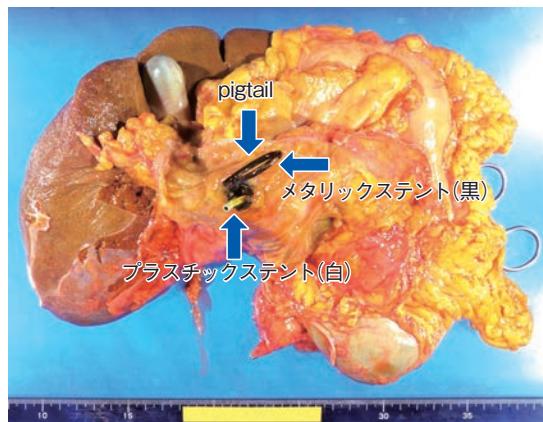


図 2. 摘出肉眼標本（1）. 脇頭部. 3本のステントは正しい位置に留置されていた.

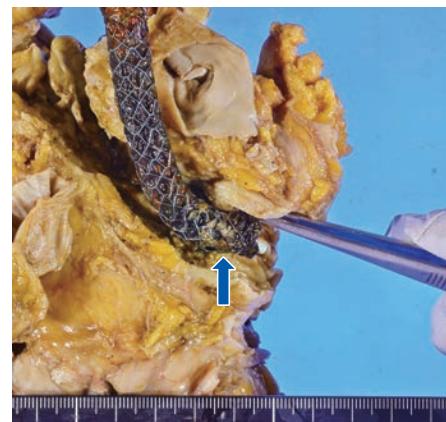


図 3. 摘出肉眼標本（2）. メタリックスステント内に腫瘍が充満していた（矢印）.



図 4. 摘出肉眼標本（3）. 脇頭部腫瘍の剖面像. 十二指腸, 胆管, SMV を巻き込んだ腫瘍を認める.

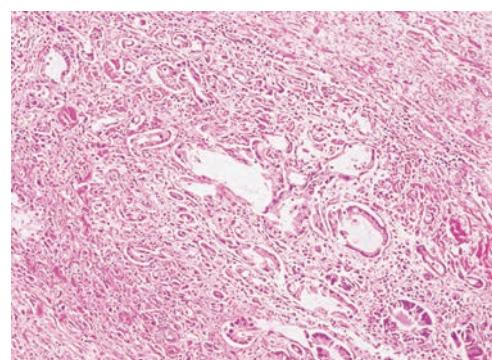


図 5. 病理組織像（1）[HE 染色]. 脇頭部腫瘍. 中～小型腺管を形成する腺癌を認める.



図 6. 摘出肉眼標本（4）. 胃角部の潰瘍（矢印）. 肿瘍との直接の関係は指摘できなかった.

症例 No.206 脾内分泌癌術後の肝転移に対して化学療法で治療中に、肝膿瘍の形成と敗血症を認め死亡した症例

剖検依頼科：肝胆脾外科

【概要】 脾神経内分泌癌 stage III，亜全胃温存脾頭十二指腸切除術（SSPPD），術後化学療法後の62歳・男性である。術後に肝転移を認めたため化学療法を施行したが、増悪と奏功を繰り返した。意識レベル低下のため緊急入院し、肝膿瘍および敗血症、DICを認め、1週間後に全身状態が悪化して死亡した。剖検では肝臓に多発の転移巣および膿瘍形成を認めた。腫瘍による肝内胆管の圧排・閉塞から膿瘍形成にいたったと考えられる。そのほか、残脾尾部、骨、肺への転移およびリンパ節転移が認められた。癌による消耗と肝転移巣に起因する肝不全により全身状態が悪化したところに、肝膿瘍および敗血症が重なり死亡したと考えられる。

【症例】 62歳、男性。

主訴：黄疸。

既往歴：C型肝炎（20年前、インターフェロン治療）、ヘルニア整復術。

生活歴：喫煙（4本/日×40年、59歳で禁煙）、機会飲酒（+）。

【臨床経過】

死亡2年3ヵ月前：黄疸が出現し、前医にて十二指腸乳頭部腫瘍、閉塞性黄疸の診断。

2年2ヵ月前：SSPPDを施行した。脾神経内分泌癌の病理診断であった。

1年11ヵ月前：術後化学療法開始（CPT-11+CDDP4コース）。

1年前：CTにて肝S1領域に下大静脈を圧排する転移性腫瘍が出現した（図1）。

10ヵ月前：精査治療目的で当院を紹介され受診。

9ヵ月前：化学療法（ステント）開始。肝転移巣の増悪あり。

7ヵ月前：化学療法（GEM+nabPTx）を開始した。その後、肝転移巣の増大、肋骨・腰椎、脾尾部に転移巣が出現した。

1週間前：意識レベルの低下があり、救急搬送、緊急入院となる。肝膿瘍（図2）および敗血症、DICの診断であった。全身状態が悪化し、死亡した。

【検索希望事項】

脾神経内分泌癌の広がり、肝膿瘍の原因や範囲、肝転移との関連、直接死因について、側頭部皮下転移および癌全体への化学療法治療効果について。

【剖検診断】

1. 脾神経内分泌癌術後・化学療法後、多臓器・リンパ節転移。
2. 肝膿瘍。

【剖検所見】

[既往検体] SSPPD材料（他院、死亡2年2ヵ月前、図3）：neuroendocrine carcinoma of the pancreas. Ph, TS2, P-NET G3 : infiltrative type, pT3, pCH (+), pDU (+), S (-), pRP (+), PV (-), A (-), PL (-), OO (-), pN1, M0, stage III : synaptophysin (+; 50~60%), chromogranin A (-), CD56 (-), Ki-67 : 75.3%, 核分裂像 (20個以上/10HPF), SSTR-2A : Score 0, SSTR-5 : Score 0, p53 (+; 約20%)。

[血液培養] *Klebsiella pneumoniae*を検出した（死亡1週間前に採取）。

【解剖時所見】

1. 脾神経内分泌癌、亜全胃温存脾頭十二指腸切除術（SSPPD）後・化学療法後の状態

1) 術後の状態：Child変法により再建されており、挙上空腸は口側～総肝管、残胃の順で吻合され、残脾は胃体部後壁に吻合していた。各吻合部、脾断端に縫合不全はない。

2) 血行性転移

肝（1,945g）。残脾、挙上空腸、およびその周囲の脂肪を含む重量）[図4]：全体に瘻合を伴う転移結節が多数認められる。剖面では淡褐色～灰白色調で出血を広く伴う。組織学的には、淡好酸性～好酸性胞体を有するN/C比の高い腫瘍細胞が充実性に増殖している。核分裂像は高倍率10視野で19個。広範な壞死・変性も伴う。免疫染色ではsynaptophysin (+), chromogranin A (+), CD56 (-), Ki-67陽性率37.6%, SSTR-2A : Score0, SSTR-5 : Score0, p53(過剰発現なし) [図5]。腫瘍は総肝管の上皮直下にまで達し、総肝管内腔は狭窄しているものと考えるが、明らかな閉塞は認められない。

その他：残脾尾部、骨（右第3肋骨、右第5肋骨、左背側胸壁、腰椎仙骨[L5～S1]）、両肺、左側頭部皮下組織への転移がある。

3) リンパ行性転移

肝門部・傍大動脈リンパ節、脾尾部周囲リンパ節、腸間膜リンパ節、左肺門部リンパ節、甲状腺周囲リンパ節に転移を認める。

2. 肝膿瘍：肝後区域に7.5×7×6cmの大の中空性の空洞形成を認める（図6）。組織学的には膿瘍であり、周囲には多数の好中球浸潤と肝細胞の凝固壊死を認める（図7）。膿瘍の末梢側には、10mm前後に拡張し、上皮の剥離と内腔面への炎症細胞浸潤を伴う胆管が散見される。左葉では胆管の拡張はみられない。肝膿瘍からは*Klebsiella pneumoniae*（菌量2+）が検出された。

3. そのほかの臓器の所見：左肺には巣状の肺胞性肺炎が認められた。

【病理所見まとめ】

1. 癌の広がりとして、肝臓、脾尾部、骨、両肺、左側頭部皮下に血行性転移巣を認め、肝門部・傍大動脈部、脾尾部周囲、腸間膜、左肺門部、甲状腺周囲の各リンパ節に転移がみられた。また、肝背側の腹膜に播種を認めた。
2. 肝膿瘍および胆管の拡張が右葉後区域におおむね限局していることから、後区域の中枢において腫瘍による肝内胆管の圧排・閉塞から胆管の拡張と感染を引き起こし、膿瘍形成にいたったと考える。肝膿瘍からは生前の血液培養と同様の*Klebsiella pneumoniae*が検出されたことにより、肝膿瘍が敗血症の感染のフォーカスとなっていたものと考えられる。
3. 直接死因については、癌による消耗や肝転移巣に起因する肝不全により全身状態が悪化していたところに、肝膿瘍および敗血症が重なり、死亡にいたったと考える。
4. 化学療法効果は、全体に対しては、腫瘍内に種々の程度の壊死が認められるものの、腫瘍の阻血性壊死か治療による壊死かの鑑別は困難であり、viableな癌細胞が多数観察されるため治療効果は限られていたものと思われる。左側頭部転移に対しては、辺縁に泡沫状マクロファージの集簇が認められるが、viableな癌巣に比してマクロファージの集簇巣は小範囲にとどまる。

臨床画像

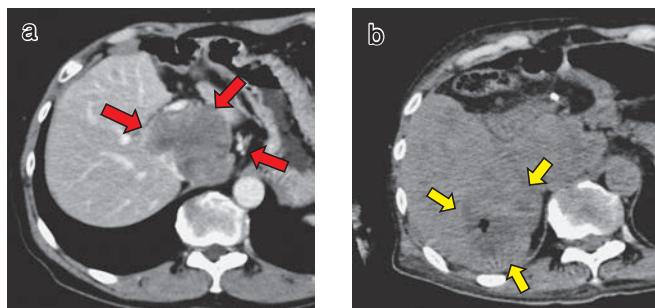


図1. 死亡10ヵ月前の腹部CT. 肝S1に転移巣を認め(7cm大, 矢印).

図2. 死亡6日前の腹部CT. 肝後区域にairを含む低吸収域を認める(矢印). 肝膿瘍の形成と考えられる.

病理画像

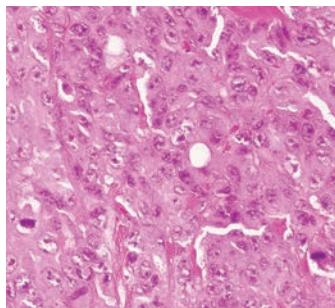


図3. 病理組織像(1) [HE染色]. 既往の脾腫癌. 明瞭な核小体を有する腫瘍細胞のびまん性増殖を認める. 増殖能はきわめて高い(核分裂像は高倍率10視野で20個以上).

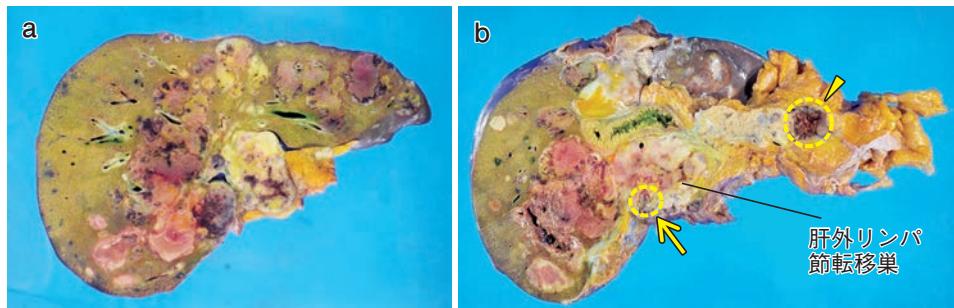


図4. 摘出肉眼標本(1). 肝臓、脾臓、挙上空腸およびその周囲脂肪組織を水平断にて観察した剖面. a: 肝臓の全体に転移結節が多数認められる. b: 肝門部では転移結節と肝外のリンパ節転移巣とが融合し一塊となっている. 下大静脈に腫瘍栓が認められる(矢印). 残脾尾部には2×1.5cm大の結節がある(矢頭). 挙上空腸の周囲は腫瘍で取り囲まれている.

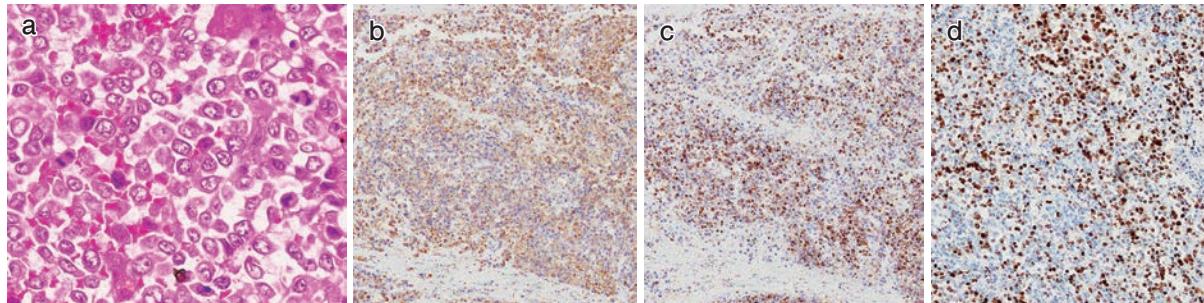


図5. 病理組織像(2). 肝転移巣. a: HE染色, 免疫組織化学染色(b: synaptophysin染色, c: chromogranin A染色, d: Ki-67染色). 脳瘍はsynaptophysinとchromograninに陽性を示す. 増殖能は高い(核分裂像は高倍率10視野で19個. Ki-67陽性率は37.6%).

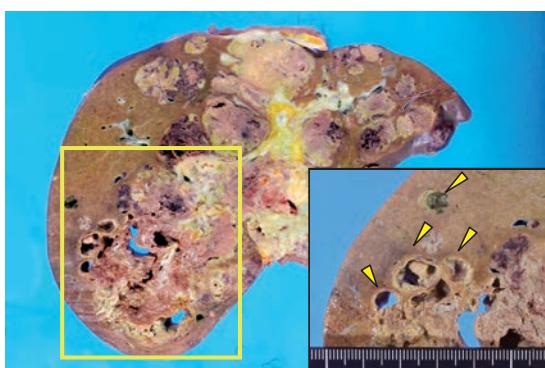


図6. 摘出肉眼標本(2). 肝膿瘍. 肝後区域に7cmの大の多房性の空洞形成がある(左囲み). 膿瘍の末梢側には10mm程度に拡張した胆管を認める(右下囲み. 矢頭).

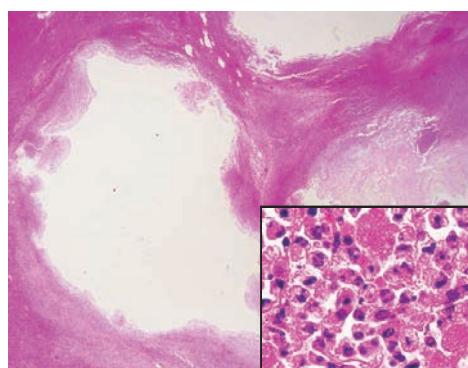


図7. 病理組織像(3) [HE染色]. 肝膿瘍. 脓瘍形成を認める. 内腔には多数の好中球浸潤と肝細胞の凝固壊死像がみられる(右下囲み).

症例 No.207 膀胱癌術後 14 年、著明な血糖低下を伴い、呼吸不全、敗血症、腎不全を呈した症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】膀胱癌術後 14 年、透析導入目的に入院治療されていた 72 歳・男性である。誤嚥性肺炎や敗血症が疑われ、急激な血糖低下を伴い改善されず死亡した。解剖時には、両側細菌性肺炎を認め、これによる呼吸不全が主たる死因と考えられた。血糖低下については、敗血症による消耗や著明なるい痩の影響が考えられた。

【症例】72 歳、男性。

主訴：食欲不振、全身倦怠感、下腿浮腫（透析導入のため入院）。

家族歴：母、脳梗塞、姉、脳出血。

既往歴：高血圧、脳梗塞、膀胱癌（14 年前に膀胱全摘・回腸導管増設、右尿管回腸吻合狭窄・右水腎症に対し 9 年前に右腎瘻増設）、両腎結石（腎結石に対し 2004 年、2014 年に ESWL、左はサンゴ状結石〔未治療〕）、胃癌（死亡 6 ヶ月前に胃全摘、R-Y 再建）。

【臨床経過】

死亡 1 ヶ月前：透析導入目的に入院（図 1a）、週 2 回の透析施行。

2 日前：夕食中に意識レベル低下、SpO₂ 80% 程度に低下。誤嚥性肺炎を疑い（図 1b）、抗生素質の投与を開始した。

30 時間前：再度意識レベルの低下、血糖低下、血圧低下。血糖補充により回復した。

20 時間前：下顎呼吸の出現、意識レベルの再度低下。敗血症および DIC の診断、以後 DNR の方針となり、死亡を確認した。

【検索希望事項】

敗血症の評価、急な血糖低下の原因。

【剖検診断】

1. 両側細菌性肺炎。
2. 膀胱癌術後再発なし、左サンゴ状腎結石、両側水腎症、腎孟腎炎。
3. 陳旧性脳梗塞。
4. 胃癌術後、再発なし。
5. 著明なるい痩。
6. カンジダ症（食道、両側肺）。

【剖検所見】

A. 両側細菌性肺炎および関連所見

1. 両側細菌性肺炎：肺（左 800/右 1,050g）は両側とも著明に重量を増し、黄色透明胸水が貯留する（左 500/右 210ml）。組織学的には両側下葉主体に肺胞性肺炎を認める。肺胞内に Gram 陰性桿菌がびまん性に認められ、好中球やマクロファージを主体とした炎症細胞浸潤を伴う（図 2）。肺水腫や出血を伴う。解剖時の肺培養では *Klebsiella pneumoniae*（左右とも 3+）を検出し、死亡 2 日前の血液培養では *Klebsiella pneumoniae* を検出した。
2. 右側器質化肺炎：右肺には限局的な器質化肺炎像がある（ただし、左右ともに誤嚥性肺炎を示唆する所見は明らかでない）。

B. 膀胱癌術後再発なし、左サンゴ状腎結石、両側水腎症、腎孟腎炎

1. 膀胱癌術後の状態：膀胱癌に対する膀胱全摘 + 回腸導管増設術および、右腎瘻造設術後、残存する左尿管～回腸導管移行部は開存し、右尿管～回腸導管移行部は狭窄する。左右ともに尿管は拡張する。組織学的には著変はない、膀胱癌の再発はない。
2. 左腎サンゴ状結石、両側水腎症、腎孟腎炎：腎臓は左 95/右 90g、腹水は黄色透明 900ml。左腎は 50mm 大のサンゴ状結石を伴う水腎症（図 3）、左腎は皮質の萎縮が著明で、残存する糸球体は表層を主体に 40～50% 程度が硬化糸球体に陥る。尿細管はびまん性に萎縮、変性する。間質にはリンパ球主体の軽度～中等度の炎症細胞浸潤がある。小葉間動脈や細小動脈の硬化は軽度～中等度である。右腎では腎孟は軽度拡張し、左腎に類似する変化を軽度認める。両腎ともに明らかな微小血栓はない。

C. 陳旧性脳梗塞

脳（1,190g）。右前頭葉内側の 20mm 大の陳旧性脳梗塞。左尾状核と左小脳にも陳旧性の梗塞（3mm 大）がある。右前大脳動脈の一部では 60% 程度の狭窄を認める。右内頸動脈は 50% 程度狭窄がある。不安定プラークは認められない。

D. 胃癌に対する胃全摘、R-Y 再建術後、癌の遺残・再発なし

E. 著明なるい痩

全身の脂肪組織で膠様変性が目立つ（図 4）。身長 166cm、体重 43kg、BMI 15.6。

F. カンジダ症

1. 両側肺：右肺中葉気管支周囲を主体に、カンジダ様の真菌が著明（図 5）で、周囲には壞死物の沈着を伴う。左肺にも集塊状にカンジダ様真菌を認める。解剖時肺培養では両肺で *Candida albicans*（3+）を検出する。
2. 食道：粘膜面にびまん性に白苔が付着し、上皮表層に多数のカンジダ様真菌を認める。炎症は単核球主体で軽度である。

【病理所見まとめ】

1. 感染症について：両側細菌性肺炎を認め、生前の血液培養からは *Klebsiella pneumoniae* が検出されている。これらのことから死亡直前には敗血症の状態であったことが推察される。
2. 急激な血糖低下の原因について：全身の脂肪組織に著明な膠様変性を認め、敗血症による消耗に加えて著明なるい痩も原因として考えられる。
3. 直接死因：細菌性肺炎に伴う呼吸不全を主因とし、臨床像も加味すると敗血症、腎不全、DIC などが相俟って死にいたったと考えられる。敗血症に伴う全身の組織学的な変化は、肺以外には目立った所見はみられなかったが、総合的には敗血症が存在し、それが死因に大きく影響したと思われる。DIC については組織学的には明らかな所見は指摘できない。

臨床画像

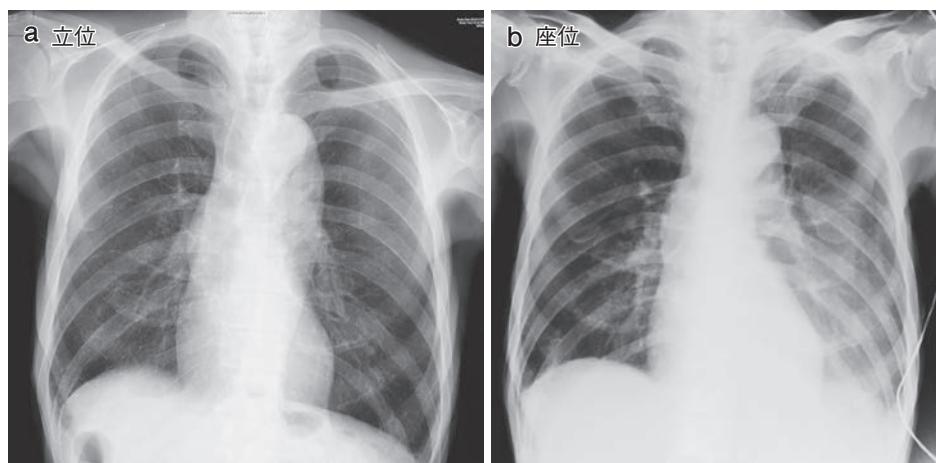


図1. 胸部X線像 (a: 入院時, b: 死亡前日). a: 縦隔や肺野に異常陰影はない/CPA sharp, b: 左肺下葉主体に浸潤影の出現/CPA dull.

病理画像

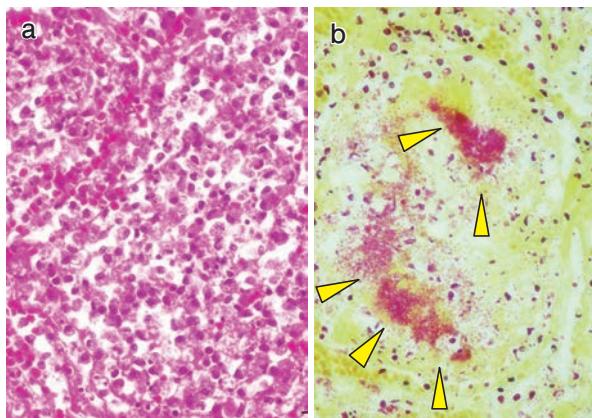


図2. 病理組織像 (1). 細菌性肺炎 (a: HE染色, b: Gram染色). 肺胞腔内のGram陰性桿菌 (b: 矢頭)と、それを貪食するマクロファージ主体の炎症細胞浸潤 (a)

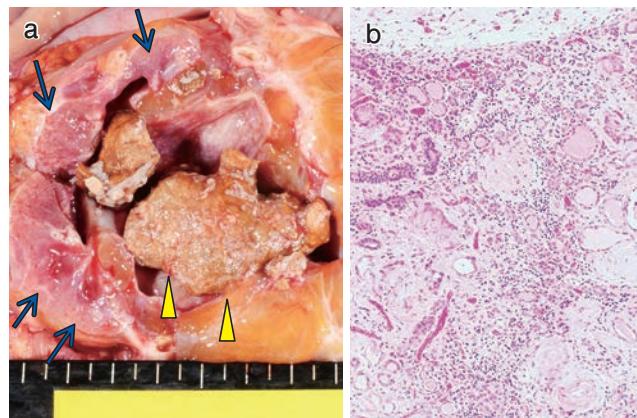


図3. サンゴ状結石, 水腎症, 腎盂腎炎. 摘出肉眼標本 (1) [a], 病理組織像 (2) [b]. 左腎のサンゴ状結石 (a: 矢頭は結石, 矢印は腎実質), 皮膚の萎縮, 間質の単核球主体の炎症細胞浸潤 (b).

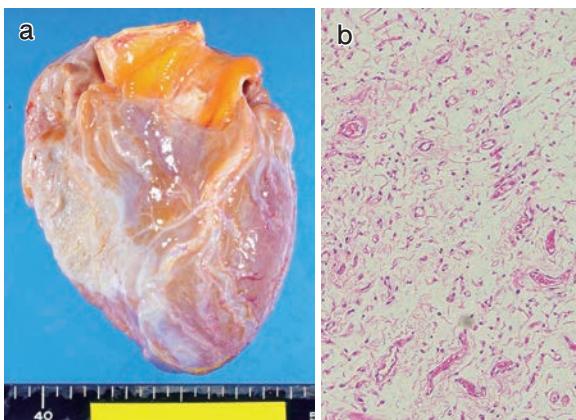


図4. 著名な膠様変性. 摘出肉眼標本 (2) [a], 病理組織像 (3) [b: HE染色]. 心外膜脂肪組織の著明な膠様変性.

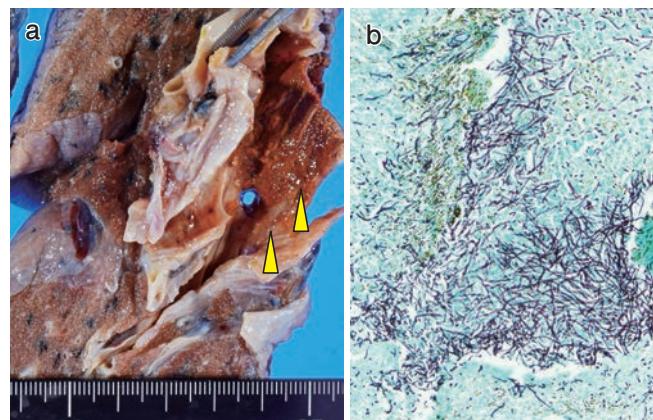


図5. 両肺カンジダ症. 摘出肉眼標本 (3) [a: 固定後右肺], 病理組織像 (4) [b: Grocott染色]. 気管支内腔に茶褐色調の付着物 (a: 矢頭), カンジダ様真菌塊 (b).

症例 No.208 心不全を契機に発見された心アミロイドーシス、多発性骨髄腫の症例

剖検依頼科：JAとりで総合医療センター 循環器内科

【概要】心不全を契機に発見され、全経過5ヵ月で死亡した60歳代・女性のアミロイドーシスの剖検例である。アミロイド沈着は心臓に目立ったほか、多数の臓器に認められた。免疫組織化学的に沈着物は γ -グロブリン鎖で、AL型アミロイドーシスであった。心機能低下の原因は心筋へのアミロイド沈着に伴う収縮/拡張機能の低下と考えられ、種々の臓器のうっ血、胸水貯留といった心不全の所見がみられた。多発性骨髄腫病変は生前の骨髄生検で異型細胞がみられたほか、剖検時に腰椎（L3）に溶骨性変化に一致した異型形質細胞が認められた。直接死因は心アミロイドーシスに伴ううっ血性心不全、それに伴う呼吸不全と考えられた。

【症例】80歳代、女性。

主訴：呼吸困難。

入院時身体所見：体温37.9°C、血圧151/77mmHg、心拍数100 bpm、呼吸数30回/分、SpO₂94%（室内気）、両側下腿浮腫著明。

【臨床経過】

死亡140日前：呼吸困難を主訴に外来を受診した。NT-proBNP 11,486と上昇、胸部X線検査で胸水貯留、心拡大（図1）、心エコーで壁運動低下、左室肥大、拡張障害、高輝度エコーが認められ、虚血性心疾患ないし拡張型心筋症、そのほか二次性心筋症による慢性心不全と診断され、精査治療が開始された。

119日前：尿中免疫電気泳動でBence Jones蛋白陽性。

97日前：骨髓穿刺で形質細胞の増加、CTで椎体の骨溶解像を指摘され（図2）、多発性骨髄腫と診断されたが、多発性骨髄腫の治療による予後の改善は期待できない状態と判断され、緩和医療を行う方針とした。

93日前：直腸生検でアミロイド沈着があり、アミロイドーシスの診断。口唇、腹部皮膚生検ではアミロイドは検出しなかった。

死亡当日：18時33分、胸水貯留による呼吸不全の進行により死亡した。（全経過5ヵ月）。

【検索希望事項】

心筋に対するアミロイド沈着の程度、消化管や腎臓に対するアミロイドーシスの進展、椎体の溶骨性変化の成因（多発性骨髄腫との関連）。

【剖検診断】

1. AL型アミロイドーシス。
2. 多発性骨髄腫。

【剖検所見】

A. AL型アミロイドーシス

1. 心アミロイドーシス（490g）：肉眼的に中等度～高度の左室肥大、右室肥大がみられる。滑面では心筋は暗赤色で光沢を帯びる（図3）。組織学的に心筋間の血管周囲や筋束間に淡好酸性無構造物の沈着が広く認められ（図3）、右心房の心内膜直下に沈着がとくに目立つ。これらの好酸性無構造物はCongo-red、DFS染色で橙色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色調を呈する。免疫組織学的に沈着物は κ 鎖陰性、 λ 鎖陽性、トランクサイレチン陰性、 β_2 -microglobulin陰性（図4）。以上、AL型アミロイドーシスの所見である。心アミロイドーシスに伴ううっ血性心不全の所見として、うっ血肝（1,020g）、両側胸水貯留（1,500/1,650ml）、脾腫（180g）が認められる。肝、肺、脾臓とともにアミロイド沈着を伴う。
2. そのほかの臓器のアミロイド沈着：腎糸球体血管極、メサンギウム領域、葉間～弓状動脈にアミロイド沈着がみられる（図5）。消化管は胃～直腸まで粘膜層～漿膜下の血管を主体にアミロイド沈着がある。十二指腸は潰瘍形成を伴い、潰瘍底の血管にもアミロイド沈着がみられる。甲状腺、舌、副腎（血管）にアミロイド沈着がみられる。
- B. 多発性骨髄腫：第11胸椎に1×1cm大的溶骨性病変が認められる。組織学的に骨髄は過形成性で、C:F=1:3～5、M:E=1:5。顆粒球系細胞が増加し、大型で偏在核を有する異型細胞が集塊状ないし個細胞状に分布する。異型細胞はCD56陽性、CD138陽性、 $\kappa < \lambda$ 、IgG、A、Mに有意な陽性像はない。以上、多発性骨髄腫の所見である（図6）。

【病理所見まとめ】

1. 心不全を契機に発見された心アミロイドーシス、多発性骨髄腫の1剖検例である。剖検時、心臓はアミロイド沈着が目立ち、心アミロイドーシスに合致する像であった。アミロイド沈着でゴム様に硬度を増した心臓は、拡張能/収縮能ともに低下し、高度の心不全症状をきたしていたことが推察される。それに関連して、両肺、肝臓、脾臓のうっ血、両側胸水貯留がみられた。腎臓には糸球体、血管にアミロイド沈着が認められ、消化管にも胃～直腸まで血管壁を主体に広くアミロイド沈着が認められた。
2. アミロイドーシスの原因は、多発性骨髄腫によるAL型アミロイドーシスと考えられる。多発性骨髄腫の主病変は第11胸椎に溶骨性変化が認められ、剖検時にも異型形質細胞の増加が確認された。
3. 十二指腸潰瘍については、骨髄腫細胞の浸潤がないかCD56、CD138で検討したが、骨髄腫細胞の浸潤は認められなかった。
4. 直接死因は心アミロイドーシスに伴ううっ血性心不全、それに伴う呼吸不全と考えられる。心筋梗塞、血栓塞栓症といった急死の原因となりうる所見は認められない。

臨床画像

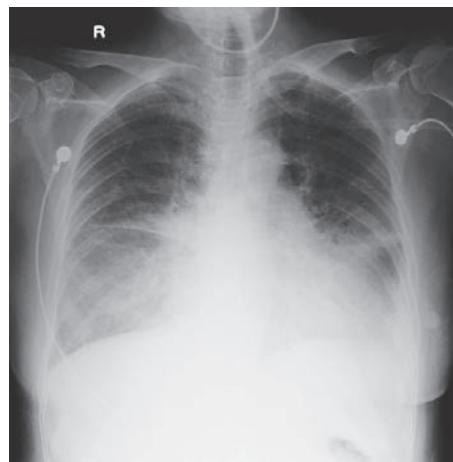


図 1. 初診時の胸部単純X線像（ポータブル坐位）。両側胸水貯留、心拡大が認められる。



図 2. 死亡 119日前（入院時第13病日）の腹部～骨盤部単純CT（矢状断）。椎体の不均一な溶骨性変化が認められる（黄線内）。

病理画像

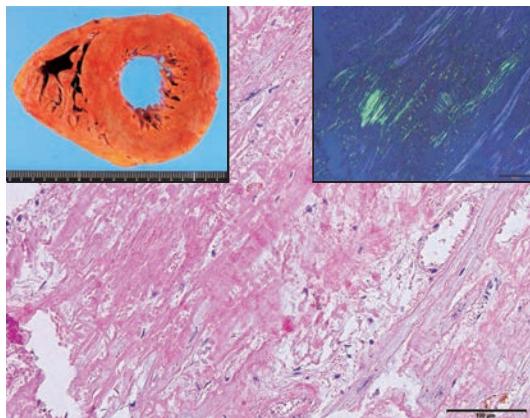


図 3. 心臓。摘出肉眼標本(1) [左上囲み：固定前]。左室壁肥厚、両室の軽度拡大を伴う。病理組織像(1) [HE染色]。心筋には好酸性の無構造物の沈着を伴い、Congo-red染色にて偏光下にapple greenを呈する(右上囲み)。

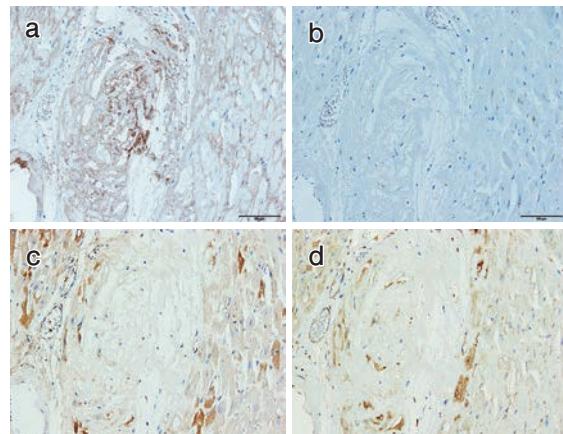


図 4. 心臓左室後壁免疫組織化学染色。アミロイドは λ 鎖陽性(a), κ 鎖陰性(b), リンスサイレチン陰性(c), β_2 -microglobulin陰性(d)を示す。AL型アミロイドーシスの所見である。

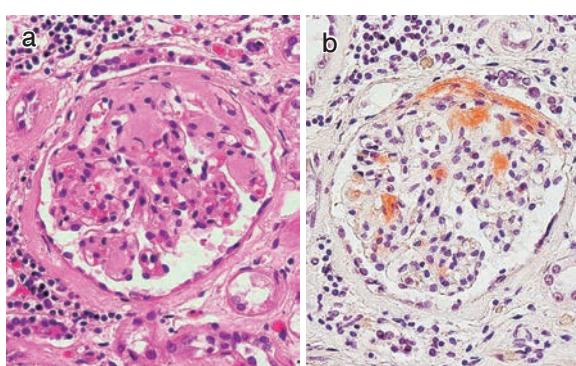


図 5. 腎臓。病理組織像(2) [a: HE染色, b: DFS染色]。糸球体血管極、メサンギウム領域にアミロイド沈着がみられる。

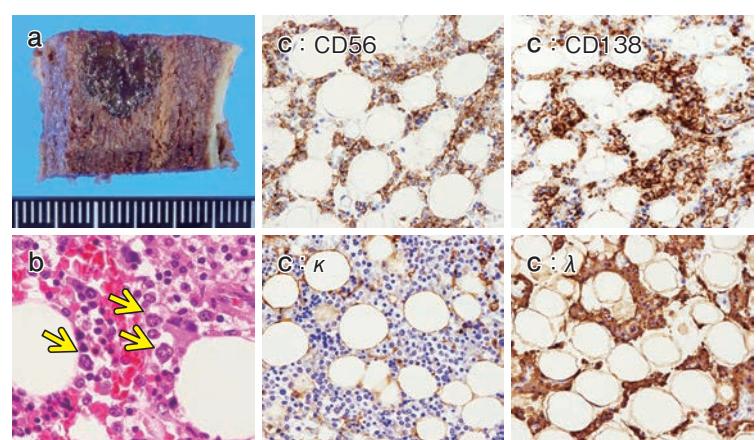


図 6. 多発性骨髄腫。摘出肉眼標本(2)。a: 肉眼的に第11腰椎に溶骨性変化が認められる。病理組織像(3)。b (HE染色)：核クロマチン濃染を示す偏在核を有する異型細胞が認められる。c: 免疫組織化学染色。異型細胞はCD56陽性, CD138陽性, $\kappa < \lambda$ を示す。

症例 No.209 膜芽腫術後再発に対し放射線化学療法を施行したが、腫瘍が増大し死亡した症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】 死亡約3年前に運動性失語を発症し、精査にて左前頭葉に膜芽腫が認められた症例である。手術を施行され、その後、放射線療法および化学療法を行っていた。ガンマナイフおよびbevacizumab (BEV) による治療も施行されたが腫瘍は増大し、それに伴って全身状態が悪化し死亡した。解剖では、左脳～右脳にかけて広範に広がる膜芽腫が認められ、一部では出血を伴っていた。ガンマナイフ照射部では治療効果と思われる凝固壊死が認められたが、そのほかの部分の腫瘍はviableな状態で、治療の効果は明らかではなかった。

【症例】 50歳、男性。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：高血圧。

【臨床経過】

死亡約3年前：運動性失語を発症し、精査にて左前頭葉腫瘍を指摘される（図1）。左前頭葉腫瘍摘出術（部分摘除）を施行、病理にて膜芽腫の診断。術後は temozolamide および radiation 54Gy (2Gy×27回) 施行。

2年前：失語症状の増悪、MRIにて腫瘍増大を指摘され、ガンマナイフ3期分割照射を施行（図2）。

2年前：右不全麻痺の出現と失語の増悪を認め、BEVを開始した。

9カ月前：MRIにて左前頭葉に再発を指摘される（図3）。

3カ月前：失語、左右失認の増悪、MRIにて脳梁を介した対側への腫瘍の進展が認められ入院となった（図4）。腫瘍内出血を併発（BEVの影響か）。腫瘍増大に伴い発語困難となり、意識レベルも徐々に低下し、死亡した。

【検索希望事項】

腫瘍の広がり、脳ヘルニアの有無、治療効果の評価。

【剖検診断】

1. glioblastoma、腫瘍摘出術および術後放射線化学療法後状態。

【剖検所見】（脳のみの局所解剖）

A. glioblastoma、腫瘍摘出術および術後放射線化学療法後状態

1. 既往標本：glioblastoma、WHO grade IV

核腫大を伴う腫瘍細胞が密に増殖する腫瘍である（図5）。核分裂像が多く、偽柵状配列を伴う壊死（図6）や血管増生、微小血管増殖がみられる。

免疫染色では、GFAP（一部の腫瘍細胞の突起に+）、oligo-2（一部+）、IDH-1（-）、p53（一部+）、MGMT（+）、Ki-67陽性率38.6%。

2. 剖検所見（大脑1,420g、下垂体0.5g）

左前頭葉は腫瘍摘出術後の状態で、組織が欠損している。外表所見上、脳全体が軟化しており、とくに左前頭葉～側頭葉、脳底部では組織の崩れが著明である。脳溝は浅く浮腫状で、小脳扁桃ヘルニアを認める。剖面では壊死を伴う境界不明瞭な黄白色調腫瘍が左前頭葉～後頭葉にかけて認められ、脳梁を介して右脳にも広範に広がっている（図7）。左後頭葉や脳底部では出血が目立つ。両側脳室は拡張する。右後頭葉は比較的保たれている。脳幹は左右非対称で、構造が不明瞭化して組織学的には、不整形に腫大した核を伴う腫瘍細胞の密な増殖が左脳～右脳にかけて広範に認められる（図8）。腫瘍細胞の核は不整形で、巨核、多核、奇怪核が混在する。腫瘍中心部には偽柵状配列を伴う壊死や血管増生が目立つ。腫瘍辺縁では比較的均一な腫瘍細胞が境界やや不明瞭な広がりを示す。左前頭葉の手術部位上方では泡沫細胞の出現がやや目立つ。ガンマナイフ照射部では凝固壊死が認められる。免疫染色にて腫瘍細胞は、GFAP（+）、oligo-2（-）、IDH-1（-）、p53（一部+）、MGMT（一部弱+）、Ki-67陽性率12.0%。生前の腫瘍摘出標本と剖検標本を比較すると、factor VIIIにて認識される血管の密度は手術標本より剖検標本で減少している。VFGFは有意な違いはみられない。脳幹や小脳への腫瘍の進展はないが、広範な変性と細胞の脱落がみられ、橋底部左側、延髄の左側錐体、頸髄の右外側皮質脊髄路に変性が認められる。脳底部の血管には軽度の粥状硬化が認められる。

B. 外表所見

左側頭部に約30cm長の術後瘢痕がある。瞳孔は左右ともに正円同大、5mm大で、眼瞼結膜に貧血があり、眼球結膜に黄疸はない。鼻腔粘膜に出血なし、口腔粘膜はやや蒼白である。表在リンパ節は触知せず、四肢の浮腫は軽度である。死後硬直軽度、背部全体に圧迫にて消退する紫斑を認める。背部正中に褥瘡があり、腹部は膨満している。下肢は細い。

【病理所見まとめ】

- 左前頭葉腫瘍部分摘除および術後放射線化学療法後の状態である。脳全体が軟化と浮腫を伴っており、壊死を伴う腫瘍が左脳～右脳にかけて広範に認められた。また、左後頭葉や脳底部では出血も伴っていた。テント下への腫瘍の広がりは認められないが、脳幹には広範な変性がみられ、大脑の変性に伴う皮質脊髄路を主体としたWaller変性が考えられた。
- 脳底部は組織の崩れが目立つが、小脳扁桃ヘルニアが認められ、これによる呼吸不全が死因に関与したと考える。ガンマナイフ照射部では治療効果と考えられる凝固壊死が認められ、手術部位上方では泡沫細胞がほかの部位と比べてやや目立つ。また、腫瘍内の血管増生も手術標本に比べ剖検標本ではやや減少しており、BEVの影響をみている可能性も考えられた。

臨床画像

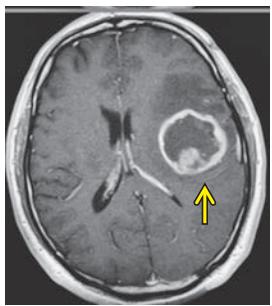


図 1. 初発時の脳 MRI
(T1Gd). 冠状断. 左前頭葉に腫瘍がある(矢印).

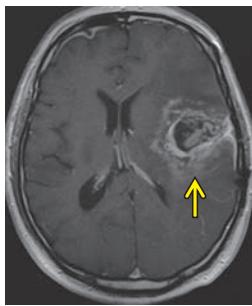


図 2. ガンマナイフ照射後の脳 MRI(T1Gd). 冠状断. 左前頭葉の腫瘍はやや縮小している(矢印).

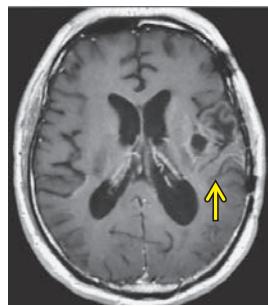


図 3. 再発時の脳 MRI
(T1Gd). 冠状断. 左前頭葉に腫瘍の再発がある(矢印).

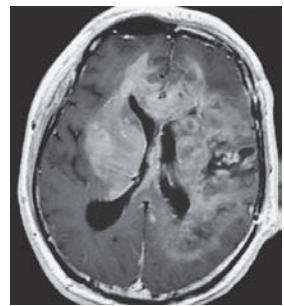


図 4. 死亡直前の脳 MRI
(T1Gd). 冠状断. 左前頭葉の腫瘍が脳漿を介して対側に進展している.

病理画像

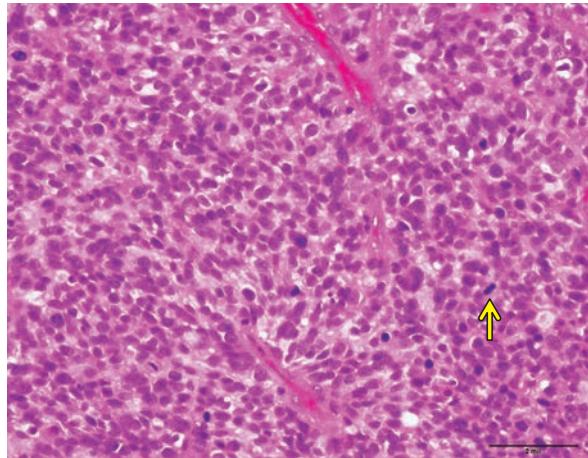


図 5. 病理組織像(1) [HE染色]. 脳腫瘍摘出術時. 腫瘍細胞が密に増殖し, 核分裂像(矢印)が認められる.

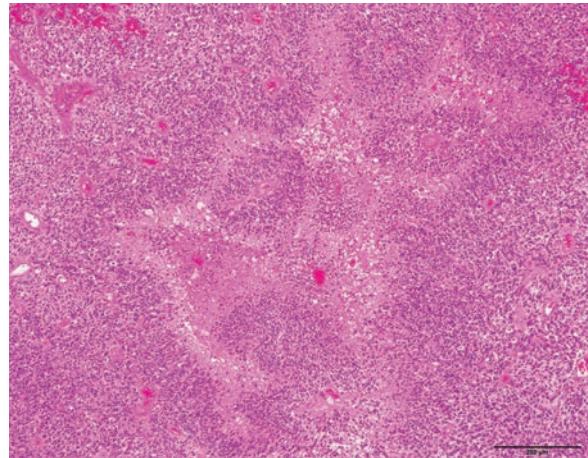


図 6. 病理組織像(2) [HE染色]. 脳腫瘍. 偽柵状配列を伴う壊死が認められる.

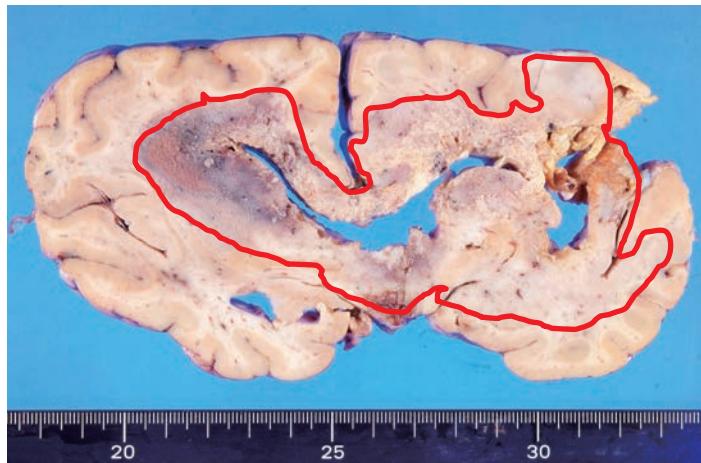


図 7. 摘出肉眼標本(1). 脳の剖面像. 赤枠部に腫瘍が認められる.

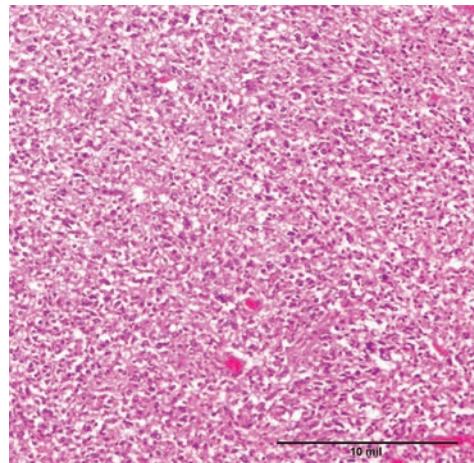


図 8. 病理組織像(3) [HE染色]. 割検時の脳腫瘍. 腫瘍細胞の密な増殖を認める.

症例 No.210 アルコール性肝硬変を背景に、肝細胞癌が全身に転移し死亡した症例

剖検依頼科：消化器内科

【概要】 アルコール性肝硬変を背景に肝細胞癌が異時性に多発しており、そのつどTACEやRFAなどの治療でコントロールしていた症例である。死亡2ヵ月前より乏血性腫瘍がS7に認められ、急速に増大した。肝機能および呼吸機能が急速に悪化し死亡した。死因の一つである呼吸不全の原因は生前は不明であったが、剖検により肺動脈内に多数の腫瘍塞栓が認められ、呼吸不全の原因となっていたことが明らかとなった。

【症例】 69歳、男性。

主訴：下腹部痛、前胸部痛、呼吸困難。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：食道静脈瘤、右鼠径ヘルニア。

生活歴：飲酒は焼酎5杯/日、喫煙は不明。

【臨床経過】

入院8年4ヵ月前：近医でアルコール性肝硬変、食道静脈瘤を指摘された。

8年2ヵ月前：吐血で当院へ救急搬送され、食道静脈瘤にEVLを施行された。

2年前～：異時性に肝細胞癌が多発するようになり、TACEやRFAなどの治療を繰り返した。

1年11ヵ月前：左大腿骨転移に対し人工骨頭置換術を施行した。

2ヵ月前：食道静脈瘤に対するEVL、肝細胞癌に対しTACEを施行した。その際にS7に乏血性腫瘍が認められた（図1）。

入院当日：下腹部痛、前胸部痛、呼吸困難が出現し緊急入院、胆囊炎が疑われたが治療に反応しなかった。

4日後：肝機能、呼吸機能が急速に悪化した。呼吸不全の原因は画像上明らかではなかった（図2）。

9日後：改善なく死亡した。

【検索希望事項】

直接死因、肝細胞癌の状態、呼吸不全の原因、腹痛の原因、肝機能増悪の原因。

【剖検診断】

1. 肝細胞癌、左大腿骨転移（人工骨頭置換術後）、肺転移、胆嚢転移、食道転移、リンパ節転移。
2. びまん性肺出血。
3. 肝硬変。
4. 門脈血栓症。
5. 脾腫、食道静脈瘤（治療後）[門脈圧亢進症]。

【剖検所見】

A. 肝細胞癌

1. 原発巣：肝臓右葉の広範囲を占める境界不明瞭な腫瘍を認めた（図3）。組織学的には低分化な癌であり、肝細胞マーカーであるHepPar-1免疫染色が陽性なことから低分化肝細胞癌と判断された（図4）。腫瘍形成部以外にも左葉にいたるまで門脈、肝静脈、リンパ管内に腫瘍栓を多数形成していた。そのほかにも中分化相当の肝細胞癌からなる結節や、治療により変性した病変などが認められた。
2. 転移巣：左大腿骨は死亡前1年前に人工骨頭置換術後で、その際、中分化肝細胞癌の転移が認められた。剖検時には、そのほかに肉眼的には明らかな転移巣がみられないものの、組織学的には肺内血管に多数の腫瘍栓が認められたほか（図5、6）、胆嚢、食道の脈管内、傍大動脈リンパ節への転移が認められた。
3. 関連する所見：肺（860/805g）は著明に重量が増しており、びまん性に肺出血が認められた（図5）。肺内腫瘍栓により循環不全が生じ、組織破壊が起こったことに起因すると思われた（図6）。

B. 肝硬変および関連する所見

1. 背景肝の状態：肝臓（2,820g）は完成された肝硬変の状態であり、緑色調となる。全身の黄疸、腹水貯留（800ml）を合わせて肝不全の状態であったと判断した。全体に死後変性が目立ち、アルコール性との断定にはいたらなかった。
2. 関連する所見：脾腫が著明（505g）であり、また食道静脈瘤も頻回の治療が行われていた。また、肝内門脈区域枝レベル～門脈本幹、および上腸間膜靜脈に比較的新しい血栓が充満していた（図3）。

C. そのほかの所見：心臓に卵円孔の開存がみられた。また、骨髓で血球貪食像がやや目立ち、腫瘍隨伴性のもの可能性が考えられた。胆囊炎の所見は認められなかった。

【病理所見まとめ】

1. アルコール性肝硬変を背景に、急速に進行する肝不全および呼吸不全により死亡した症例である。肝不全の原因是背景のアルコール性肝硬変および門脈血栓症に加え、急速に増殖した肝細胞癌によるものと思われた。また、呼吸不全の原因是臨床的には不明であったが、組織学的には肺血管内に多数の腫瘍栓が認められたことから、腫瘍栓による肺循環障害によるものと判断された。なお、びまん性の肺出血に関しては、入院～死亡直前まで画像上認められることから、死戦期前後に起こったイベントと思われ、入院当初の呼吸困難には関与していないものと思われた。以上、肝細胞癌を主因とする肝不全、呼吸不全により死亡したと判断した。
2. 剖検時には明らかな胆囊炎は認められず、胆嚢に腹痛の原因を求めるのはむずかしいと判断した。腹痛の原因は急速に増大する腫瘍による肝臓被膜の伸展や腫瘍内出血が腹痛の原因となったものと考えた。

臨床画像



図1. 入院時腹部CTAP. S7に門脈血流の欠損した腫瘍が認められる。



図2. 入院後5日目胸部X線像。横隔膜の拳上がみられるが、明らかな呼吸不全の原因は不明であった。

病理画像

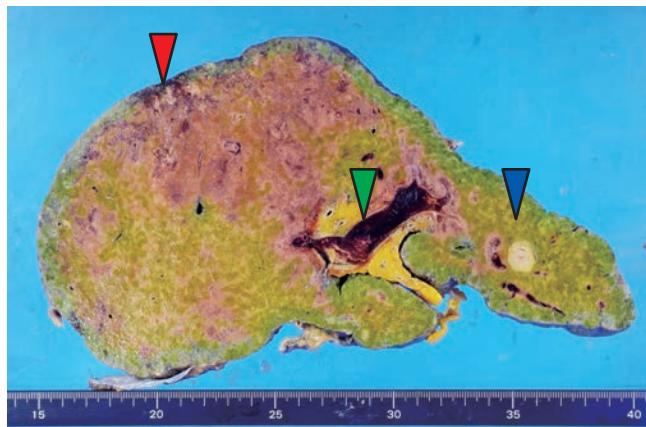


図3. 摘出肉眼標本(1). 肝臓(ホルマリン固定後). 右葉に境界不明瞭な灰白色調腫瘍を認めた(赤矢頭). 一方、左葉には典型的なHCCによる腫瘍もみられた(青矢頭). さらに、門脈を充満する血栓も認められた(緑矢頭).

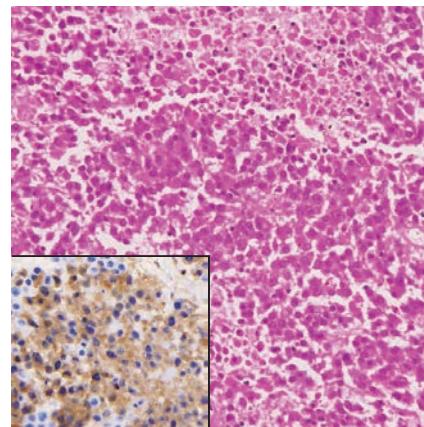


図4. 病理組織像(1)[HE染色]. 肝臓右葉腫瘍. 索状構造の不明瞭な低分化癌. HepPer-1免疫染色が陽性となり肝細胞癌と判断した(左下囲み).



図5. 摘出肉眼標本(2). 左肺(ホルマリン固定後). 血液が充満していた. 明らかな腫瘍は認められなかった.

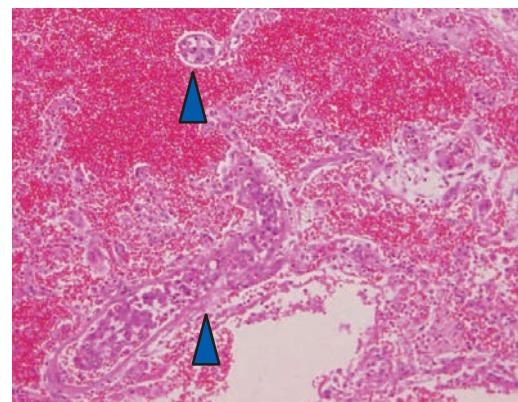


図6. 病理組織像(2)[HE染色]. 左肺. 肺出血を背景に、血管内に多数腫瘍栓を認めた(矢頭).

症例 No.211 舌癌/食道癌治療後に肺空洞陰影が出現し、扁平上皮癌と診断された症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 非喫煙者。4年前に舌癌（T2N0）と診断され、小線源治療を施行した。翌年、左頸部リンパ節に転移し、遺残腫瘍を切除した。その後、外照射治療を行っていた。2年前に食道癌を指摘され、内視鏡的に切除された。術後のCTで胸部病変を指摘され、内科受診。喀痰細胞診で扁平上皮癌と診断され、Th9椎体の転移性骨腫瘍病変を同時に認めた。放射線化学療法を施行したが、原発巣は増大し、遠隔転移も多数出現した。全身状態悪化のため死亡した。剖検では多臓器に扁平上皮癌の転移を認め、高度の癌性腹膜炎、胸膜炎がみられた。組織学的な類似性と遠隔転移が同時に指摘されていることから舌癌の肺転移と判断した。

【症例】 50歳代、男性。

主訴：腹痛・腹部膨満感。

生活歴：非喫煙者、アルコール（ワイン数杯/日）。

【臨床経過】

死亡4年前：舌癌を指摘され、小線源治療を施行。

3年前：頸部リンパ節転移を指摘され、残存腫瘍を切除した。

2年前：食道癌を指摘され、内視鏡的に切除。術後の画像検査で胸部病変を指摘された（図1）。内科を受診し、喀痰細胞診で扁平上皮癌と診断される。Th9に転移性骨腫瘍を指摘され、化学放射線療法を施行。原発巣は増大し、遠隔転移も多数出現した（図2）。

2週間前：発熱、腹痛、腹部膨満感のため入院した。腹水で扁平上皮癌を認めた。呼吸状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

直接死因、原発性肺癌か舌癌肺転移か、全身転移の状況、腸閉塞の原因、真菌感染について。

【剖検診断】

1. 舌癌術後（局所再発なし、多臓器転移、多発リンパ節転移、胸・腹膜播種、胸壁浸潤）。
2. 食道癌術後（局所再発なし）。
3. 肺動脈血栓塞栓症。
4. 肝硬変。

【剖検所見】

A. 舌癌術後

1. 既往検体：squamous cell carcinoma (Grade 2 : YK-4c) [図3]。CAM5.2は陰性。
2. 剖検所見

局所所見：舌は皮弁により置き換えられている。癌の遺残は認められない。

右肺腫瘍：胸水1,350ml（左：黄色）、600ml以上（右：淡血性）。右上葉には空洞形成を伴う8cm大の白色腫瘍（図4）が認められ、肉眼的に中葉、胸壁に直接浸潤し、胸壁と瘻着する。組織学的には壊死傾向の強い腫瘍であり、明瞭な角化や層状構造を形成する（図5）。扁平上皮癌（中分化～高分化）の所見である。CAM5.2は陰性。

血行性転移：舌の扁平上皮癌と同様の組織像を呈する腫瘍を心臓（左室後壁、乳頭筋7mm大〔左心室内腔に露出する〕、心外膜0.4mm）、肺（両側5mm程度までが多数）、肝（右葉8mm大）、腎臓（両側、腎杯を充満する、図6）、副腎（右7mm大）、椎骨（Th5, Th9, S1）、軟部組織（右腋窩：神経周囲浸潤あり）に認める。

リンパ行性転移：縦隔、腹部大動脈周囲リンパ節に扁平上皮癌の転移を認める。

播種（胸膜、腹膜）、癌性胸膜炎/腹膜炎：右胸腔の臓側/壁側胸膜には不整型な白色腫瘍が多数認められる。播種結節は肺実質、心膜に浸潤する。腹部臓器の表面には無数の播種が認められ、とくに腸管は播種、癌性腹膜炎により高度に瘻着している（図7）。播種結節が腸管壁に浸潤し、内腔に露出している個所は確認できない。

B. 食道癌術後

1. 既往検体：squamous cell carcinoma (poorly differentiated), SM1 ($75\mu\text{m}$), ly1, v0, pHM0 (3mm), pVM0.
2. 剖検所見：瘢痕部に食道扁平上皮癌の残存を認めない。

C. 肺動脈血栓塞栓症：右心耳や右室、左肺の肺動脈末梢枝内に新鮮血栓を認める。主幹部に血栓は認められない。

D. 肝硬変（1,230g）：組織学的には1～2mm程度の再生結節が形成されている。脂肪滴の沈着はごく軽度で、pericellular fibrosisはほとんどみられないが、門脈域の炎症は乏しく、アルコール性肝硬変の可能性が疑われる（図8）。

【病理所見まとめ】

1. 直接死因：高度の胸膜炎、腹膜炎と考える。
2. 原発性肺癌か舌癌肺転移か：既往の舌癌と右肺の扁平上皮癌で分化度において大きな隔たりではなく、臨床的に骨転移巣がほぼ同時に指摘されていること、CAM5.2が陰性（肺扁平上皮癌で8割程度陽性、舌癌で3割程度陽性）であること（Ohta, 2010）からは、舌癌の転移である可能性がより支持される。
3. 全身転移の状況：腎臓、心臓、肝臓など多臓器に転移を認めた。
4. 腸閉塞の原因：内腔閉塞ではなく、腹膜播種による腹膜炎が原因と考える。
5. 真菌感染について：真菌感染はみられない。

臨床画像

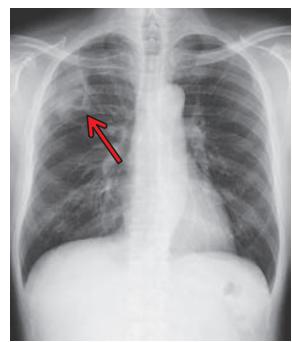


図 1. 胸部X線像. 右肺上葉に結節影を認める(矢印).

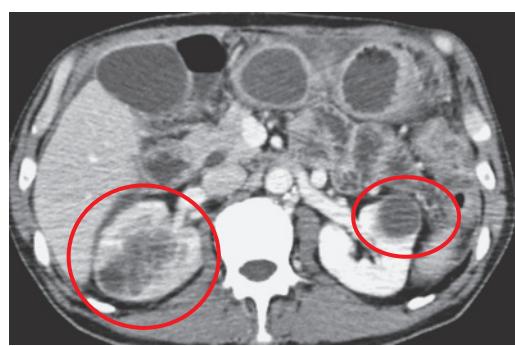


図 2. 腹部CT. 腹水と両側腎転移を認める(赤丸囲み).

病理画像

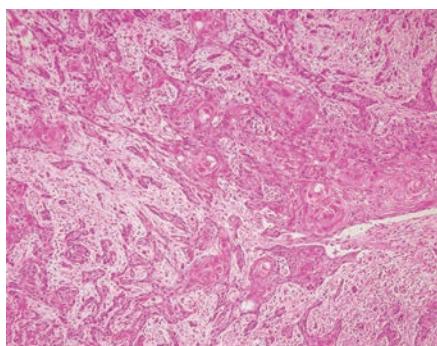


図 3. 病理組織像(1) [HE染色]. 舌癌. 中分化相当の扁平上皮癌.



図 4. 摘出肉眼標本(1). 肺腫瘍. 空洞形成を伴う病変(赤丸囲み).

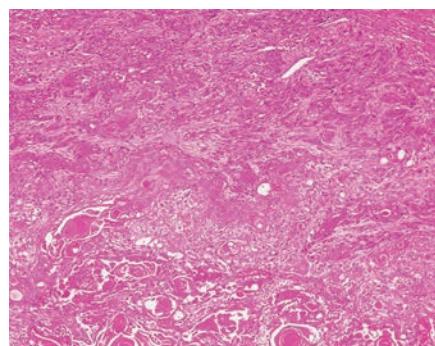


図 5. 病理組織像(2) [HE染色]. 肺腫瘍. 中分化～高分化扁平上皮癌.



図 6. 摘出肉眼標本(2). 腎臓固定後剖面. 腫瘍が腎杯を充満している.



図 7. 摘出肉眼標本(3). 結腸の剖面. 多数の腹膜播種を認める(矢印).

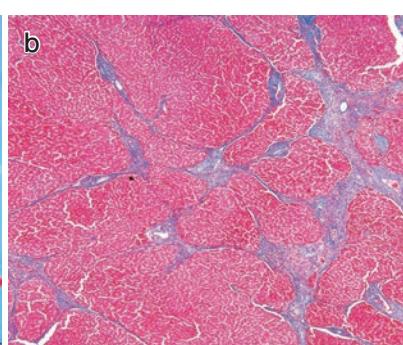
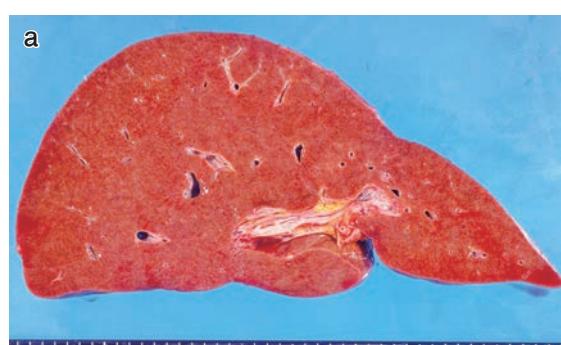


図 8. 肝臓. 摘出肉眼標本(4) [a: 固定後剖面], 病理組織像(3) [b: Masson染色]. 架橋線維化により1～2mmの再生結節が形成される.

症例 No.212 呼吸困難を契機に発見された悪性リンパ腫に対し化学療法を施行したが、全身状態が悪化し死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院内科

【概要】呼吸困難を契機に悪性リンパ腫を指摘され、B-cell lymphoma の診断で R-CHOP を開始されたが全身状態が悪化し全経過 7 カ月で死亡した 1 例である。生前時の生検で diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と診断された。解剖時、DLBCL は全身リンパ節へ広がり、多臓器への浸潤を認めた。直接死因は DLBCL の肺へのびまん性浸潤による呼吸不全を考える。

【症例】66 歳、男性。

主訴：呼吸不全。

既往歴：大腸ポリープ切除後。

生活歴：機会飲酒、喫煙 30 本×40 年。

【臨床経過】

死亡 7 カ月前：労作時の呼吸困難を自覚した。

2 カ月前：食欲不振が出現した。

1 カ月前：呼吸困難を主訴に前医を受診したが、ECG、胸部 X 線で異常なく経過観察となる。

10 日前：安静時呼吸困難も出現し当院受診。汎血球減少、全身リンパ節の腫脹を認め入院となる（図 1）。

5 日前：悪性リンパ腫疑いで右浅頸リンパ節から生検を施行。直接 Coombs (+)，血小板低下から Evans 症候群を疑いステロイドパルスを施行した。

4 日前：胸部 X 線像および胸部 CT で、両側すりガラス影が出現した（図 2, 3）。呼吸不全が増悪。

3 日前：フローサイトメトリーより B-cell lymphoma を疑い R-CHOP 開始。呼吸不全は改善せず挿管管理となった。

前日：発熱も出現し、肺炎像疑いで抗生素投与開始。乳酸アシドーシスが出現し、腫瘍崩壊症候群を疑い CHDF を開始した。

死亡当日：高カリウム血症が進行し、不整脈出現。脈拍の減少と血压低下が進行し死亡した。

【検索希望事項】

リンパ腫の広がり、呼吸不全の原因、乳酸アシドーシスの原因（腫瘍崩壊症候群以外の可能性はあるか）。

【剖検診断】

1. diffuse large B-cell lymphoma (R-CHOP 後).
2. 肺気腫.
3. 大腸癌.

【剖検所見】

A. diffuse large B-cell lymphoma (R-CHOP 後)

1. 生前時の右頸リンパ節生検検体では、明瞭な核小体と広い胞体を有する大型異型リンパ球がびまん性に増殖する。免疫染色結果は、CD20, CD79a, Bcl-2, Bcl-6, MUM1, c-Myc, EBER-ISH (+), CD3, CD5, CD10, CD138 (-), Ki-67 陽性率 8 割程度。以上、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) の所見である（図 4）。
2. 剖検時、両頸部、腋窩、縦隔、腹腔内、大動脈周囲リンパ節に 2cm 大までの腫大を多数認める。両鼠径リンパ節に腫大はみられない。組織学的には、大型異型リンパ球がびまん性に増殖する。免疫染色結果では CD20 (+), CD79a (+), CD3 (-), EBER-ISH (一部 +)。DLBCL の所見である（図 5）。DLBCL は脾臓、肝臓、心臓、肺、胃、回腸、腎、精巣、顎下腺、舌扁桃にも浸潤する。とくに肺では、左肺上葉 S3 領域に 2.0×1.5×1.0cm 大の囊胞形成を伴う灰白色調の結節性病変を認める。組織学的にはリンパ腫細胞が浸潤しており、肺胞構造は破壊され線維化を伴う。結節性病変以外でも両側とも全葉において同様の所見を巢状に認める（図 6）。
3. 腫瘍細胞の多くは viable であるが、肝臓、リンパ節ではマクロファージの浸潤が散見される。心臓では壞死が目立ち、R-CHOP による効果が部分的にみられる（図 7）。

B. 肺気腫およびその他の肺の所見（右 785/左 640g）

- 両側全葉において胸膜直下を主体に著明な気腫性変化を認める（図 8）。両下葉、背側主体にうっ血と硬化がみられる。気管内分泌物は両側とも粘稠血性、胸水は両側ともに黄褐色で、右 500/左 170mL。右胸膜に軽度の瘻着がある。組織学的にも全体的にうっ血がみられる。両側下葉では肺出血も軽度あり、血栓形成軽度あり、肺炎、気管支炎の所見はみられない。

C. 大腸癌

- 盲腸に 3cm 大の Ip 型病変を認める。組織学的には、高分化腺癌 (tub1) の所見である。深達度 SM (head invasion), 脈管侵襲はない。

【病理所見まとめ】

1. DLBCL は全身のリンパ節に広がり、他臓器への浸潤も認める。viable な腫瘍細胞が多くみられるが、一部に壞死やマクロファージの浸潤も認められ、R-CHOP 後に腫瘍壞死が起きていたと考えられる。
2. 呼吸不全の原因是、肺気腫を背景としたリンパ腫の浸潤と肺うっ血の合併を考える。感染を示唆する所見はみられない。
3. 乳酸アシドーシスの原因としては R-CHOP 後の腫瘍壞死がもっとも考えられるが、呼吸不全による低酸素状態の持続も寄与していると思われる。内分泌系の臓器に変化は乏しく、そのほかの代謝障害による乳酸アシドーシスは否定的である。
4. 直接死因としては、腫瘍崩壊症候群による乳酸アシドーシスや電解質異常に加え、呼吸不全を考える。

臨床画像

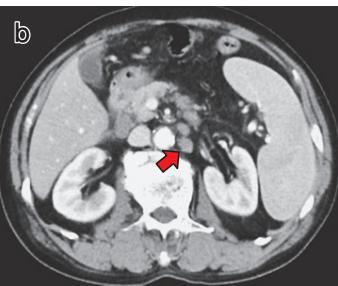


図1. 入院時のCT. 頤下、頸部、大動脈周囲リンパ節腫大を認める(a:矢印). 肝脾腫もみられる(b:矢印).



図2. 死亡4日前の胸部X線像. 両側全肺野にすりガラス影が出現した.

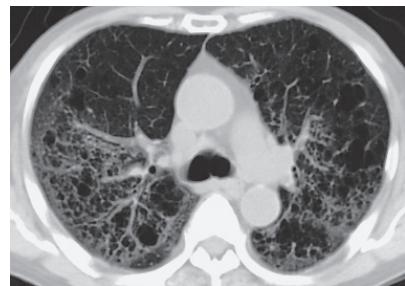


図3. 死亡4日前の胸部CT. 高度な肺気腫を背景にほぼ両側肺にびまん性にすりガラス影が出現した.

病理画像

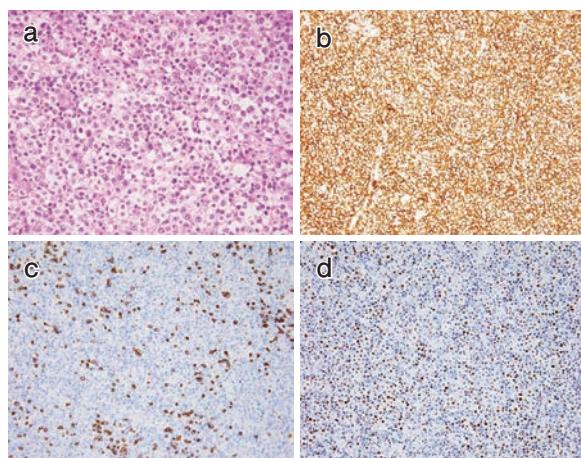


図4. 病理組織像(1). 生前のリンパ節生検像. a: HE染色(X400), b: CD20 (+) [X200], c: CD3 (-) [X200], d: EBV-ISH (+) [X200]. 大型のリンパ腫細胞が増殖する. 大型核小体を有し, 核分裂像も散見される.

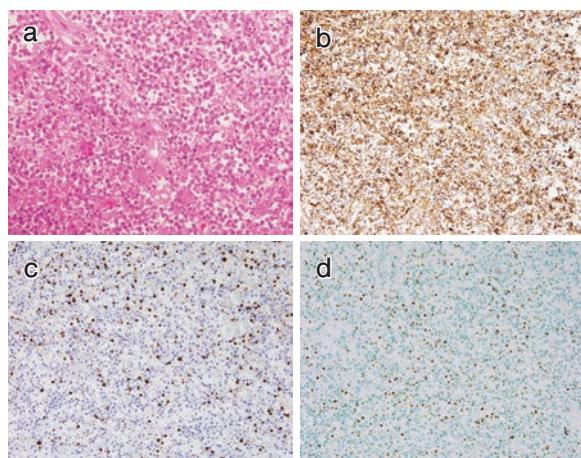


図5. 病理組織像(2). 剖検時の右頸部リンパ節像. a: HE染色(X400), b: CD20 (+) [X200], c: CD3 (-) [X200], d: EBV-ISH (-一部+) [X200]. 生検時と同様のリンパ腫細胞を認めるが, 一部は壊死する.

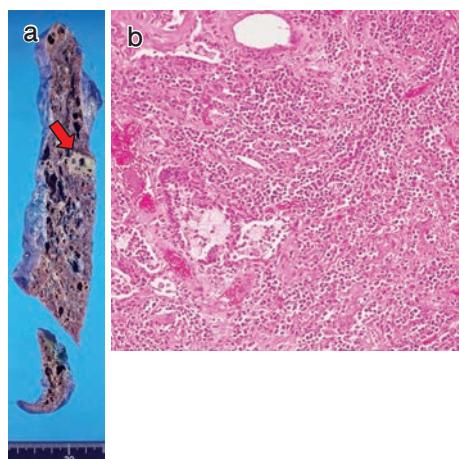
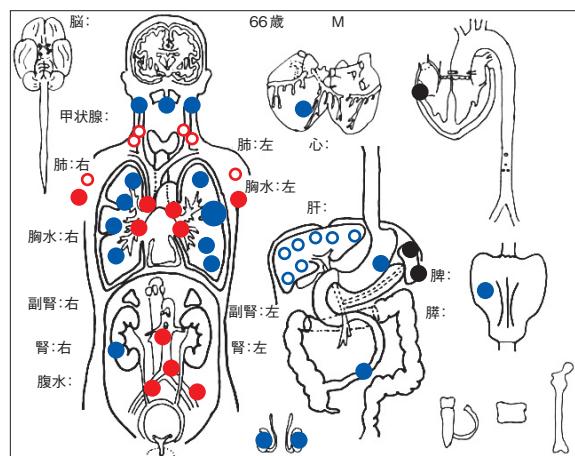


図6. 左肺. 摘出肉眼標本(1)[a], 病理組織像(3)[HE染色]. S3領域に2cmの大結節性病変がある(a:矢印). 結節部では密なリンパ腫細胞の浸潤を認める. ほかの領域でも両側全葉において巣状のリンパ腫浸潤がある.



- : リンパ節にリンパ腫細胞あり.
- : リンパ節以外の臓器にリンパ腫細胞あり.
- : まとまった壊死あり.
- : まばらな壊死あり, または組織球の浸潤あり.

図7. リンパ腫の広がり

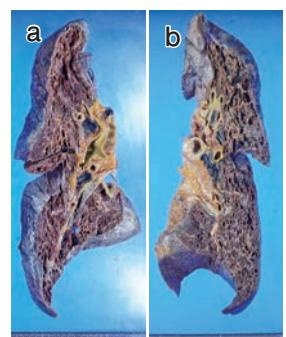


図8. 摘出肉眼標本(2). 両側肺(肺門部). 胸膜直下を主体に高度な肺気腫がびまん性にみられる.

症例 No.213 間質性肺炎の急性増悪により死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 間質性肺炎に対し1年2ヵ月前から治療されていた59歳・男性である。経過中にサイトメガロウイルス感染を併発し、以後、急性増悪により死亡した。解剖所見では、上葉優位に蜂窩肺の形成を認め、通常型間質性肺炎（UIP）としては病変の広がりが非典型的であった。全体的に活動性の炎症は目立たず、明らかな細菌、真菌、ウイルス感染は認められなかった。直接死因は、間質性肺炎の急性増悪と考えられた。

【症例】 59歳、男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：父、舌癌、母、糖尿病。

既往歴：脂質異常症、糖尿病（境界型）、高血圧。

生活歴：飲酒（-）、喫煙50本/日（20～54歳）、鳥接触歴：チャボ飼育歴（+）、ダウニジャケット使用歴（+）、羽毛布団使用歴（+）。住居：木造築45年2階。

【臨床経過】

死亡6年前：健康診断で胸部X線像の異常陰影を指摘される。

5年前：再度同様の指摘を受け近医受診。胸部CTで肺野にスリガラス陰影を認め、経過観察となる。

4年前：当院呼吸器内科を紹介され受診。特定の原因は示唆されず、UIPパターン以外の間質性肺炎が疑われ経過観察となる。

1年2ヵ月前：呼吸困難感の増悪のため入院。ステロイド治療により改善した。在宅酸素療法導入。

6ヵ月前：間質性肺炎の進行が疑われ入院。cyclosporin（CyA）を導入。

4ヵ月前：呼吸困難の悪化、KL-6上昇あり。以後、CTですりガラス影、網状影の拡大がある。

2ヵ月前：治療強化目的に入院（図1a）。CMV antigenemia陽性でガンシクロビル開始。CyAを中止しピルフェニドン開始。

2週間前：急性増悪を認める（図1b）。ステロイドパルスを行ったが、呼吸状態は横ばいで経過した。

4日前：再度呼吸状態の悪化と肺野陰影の増加を認める。CMV antigenemia再度陽性化。以後、ステロイドパルス、エンドキサンパルス、ガンシクロビル投与など行ったが、呼吸状態は改善せず死亡した。全経過6年。

【検索希望事項】

間質性肺炎の診断（病理区分）、感染症の合併の有無、ほかの呼吸不全（肺塞栓など）の合併の有無。

【剖検診断】

1. 間質性肺炎の急性増悪（びまん性肺胞傷害、慢性間質性肺炎）。

【剖検所見】

A. 間質性肺炎急性増悪および関連所見

1. びまん性肺胞傷害（DAD）滲出期～増殖期/器質化期

肺（975/810g）は著明に重量を増す。左胸水は黄色透明（150ml）、右胸水はない。左右気管支粘膜は発赤が目立ち、泡沫状～粘稠性の血性喀痰の貯留を認める。割面はびまん性に赤褐色調を呈する。全体的に含気が低下し、充実性で硬度を増し、細気管支は拡張する。左肺側面には比較的含気が保たれる部位もわずかにみられる。組織学的には、左右とも部分的に肺胞腔内の硝子膜形成（図2）や、II型肺胞上皮の増生を認める。大部分の肺胞～肺胞囊では、びまん性に幼若～やや時間の経過した充满性主体の腔内器質化を認め（図3）、種々の程度にマクロファージの集簇や、出血がみられる。炎症は単核球が主体で、軽度～中等度である。間質や肺胞内には部分的にリンパ球の集簇がある。

2. 慢性間質性肺炎

左右肺ともに胸壁との瘻着ではなく、胸膜面はびまん性にサメ肌状を呈する（図4）。割面では変化は顕著とはいえないが、左上葉の胸膜下を主体に、蜂巣状の変化が散見される（図5）。右肺底部の一部でもやや気腔が拡張する部位があるが、肺底部での変化は全体的に目立たない。組織学的には、胸膜下の肺実質は虚脱し、膠原線維・弾性線維の増生や骨化が散見される。肉眼的に蜂巣状を示す部分では、虚脱した肺胞構造の内在や壁の線維性肥厚を伴った気腔の拡張を認め、平滑筋の増生も目立つ。内腔には細気管支上皮化生や扁平上皮化生もみられる。小葉中心瘢痕は（DADのため判断がむずかしいが）、明らかなものを指摘できない。

3. 背景肺

軽度好中球浸潤や変性物が貯留する個所が散見される。しかし明らかな細菌や真菌は確認されない。一部でウイルス感染を疑う核内封入体をもつ細胞をごく少数認めるが、明らかなサイトメガロウイルス感染は指摘できない（免疫染色により確認）。肺培養：*Enterococcus sp.*（左<1+右15個）。

【病理所見まとめ】

1. 間質性肺炎について：上葉優位に蜂窩肺の形成を認め、通常型間質性肺炎としては病変の広がりが非典型的である。過敏性肺臓炎の可能性も考えられるが、明らかな小葉中心瘢痕は指摘できず確定はむずかしい。滲出期～増殖期/器質化期相当のびまん性肺胞傷害を伴っており、死亡2週間前に発症した急性増悪に合致する。
2. 感染症の有無について：肺では限局的に好中球浸潤を認める部位もあるが、全体的に活動性の炎症は目立たず、解剖時点での明らかな細菌、真菌、ウイルス感染は指摘できない。そのほか全身にも明らかな感染所見を認めない。
3. 肺塞栓について：肺塞栓はなく、そのほかに呼吸不全の誘因となりうる所見は認められない。
4. 直接死因：間質性肺炎の急性増悪と考える。急性増悪の原因については、感染症などを含め組織学的には指摘がむずかしい。

臨床画像

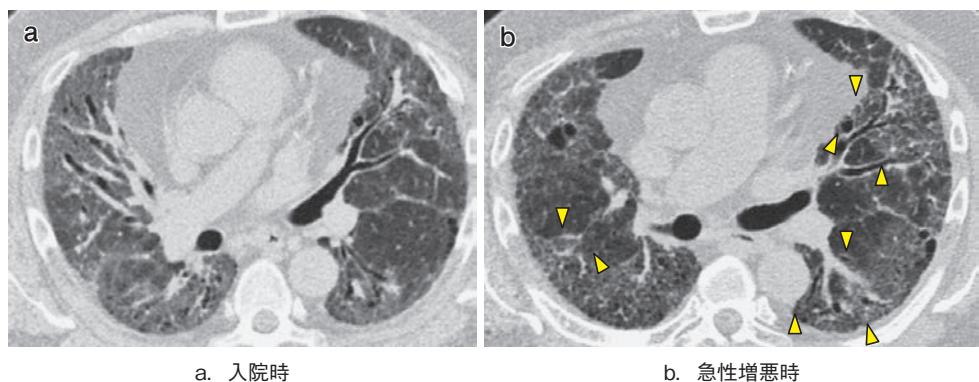


図1. 胸部CT. a: 非対称性に両肺胸膜下・気管支血管束周囲のすりガラス影様高吸収や、小葉内網状影、蜂巣肺、牽引性気管支拡張を認める。b: 全体的にすりガラス影の範囲が中枢側にやや拡大し(矢頭)、炎症の増悪が示唆される。

病理画像

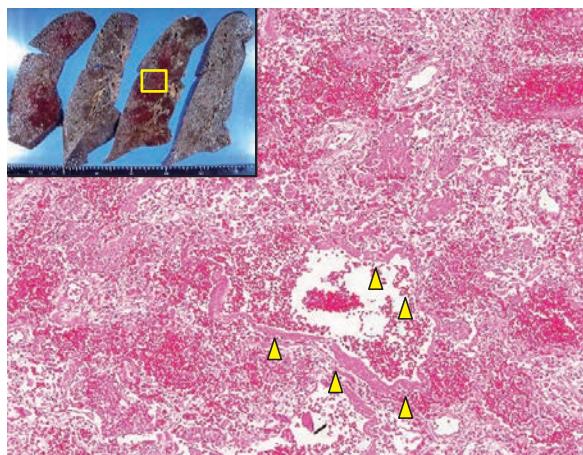


図2. 病理組織像(1) [HE染色]. びまん性肺胞傷害滲出期(摘出肉眼標本[1]:左上囲み枠内). 著明な硝子膜形成(矢頭)、肺胞腔内出血を伴う。

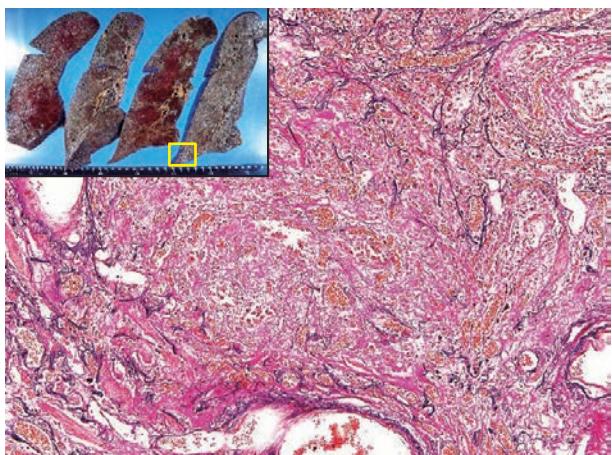


図3. 病理組織像(2) [EVG染色]. びまん性肺胞傷害増殖期/器質化期(摘出肉眼標本[2]:左上囲み枠内). 肺胞～肺胞囊の充満性腔内器質化を認める。

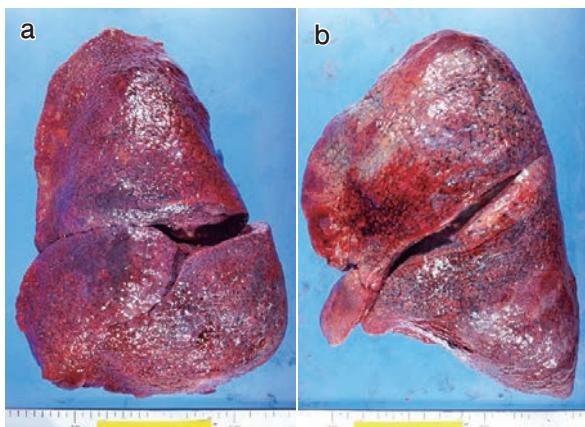


図4. 摘出肉眼標本(3). 肺(左975g/右810g). 両肺ともに重量が増加し、胸膜はびまん性にサメ肌状を呈する。

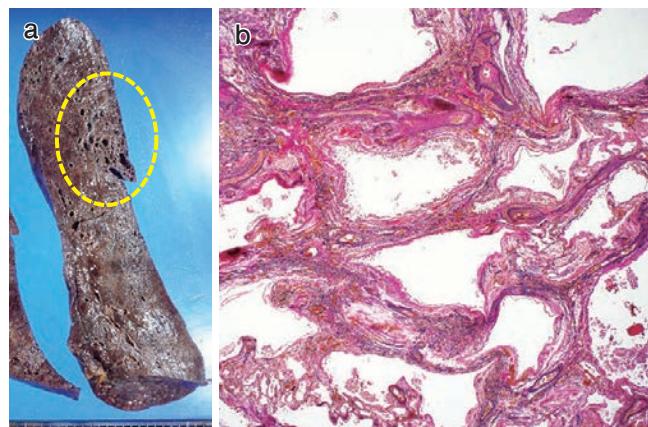


図5. 慢性間質性肺炎. 摘出肉眼標本(4)[a], 病理組織像(3)[b:EVG染色]. 上葉優位の蜂巣肺形成がみられる(a:点線部)。

川岸 将彦 博士 (医学) Masahiko Kawagishi

学位記番号 / 乙第 1771 号 学位授与 / 平成 28 年 9 月 7 日

研究科専攻 /

学位論文 / Direct label-free measurement of the distribution of small molecular weight compound inside thick biological tissue using coherent Raman microspectroscopy
 (小分子化合物の生物組織内の分布の、コヒーレントラマン顕微分光を用いた非標識での直接測定)
 Scientific Reports 平成 27 年 9 月 発表

論文審査委員 / 主査 : 宇尾 基弘 副査 : 大野 京子 副査 : 奈良 雅之

〈論文要旨〉

分子量が 300 kDa 以下の低分子化合物の、生物組織中の局在分布は、適切な測定方法がないため、あまり良く調べられていない。蛋白などの大きな生体分子では蛍光標識の技術が使えるが、低分子化合物では、標識と同程度の大きさのため、標識を使いにくいからである。この研究では、CARS (Coherent Anti-Stokes Raman Scattering、コヒーレント反ストークスラマン散乱) 分光法を用いて、低分子化合物を非標識で検出同定する事を試みた。湿潤な組織での CARS 測定では、水分子由来の非共鳴背景ノイズが生じるため、その中から特異的な共鳴信号を検出するために、時間分解法、位相敏感法を用いた。この測定法による低分子化合物の検出のモデル実験として、タウリン溶液に浸漬したマウス角膜を測定したところ、角膜内部において、タウリンに相当する波数 1033 cm^{-1} のラマンピークを検出する事が出来、また、深さによる濃度分布も測定する事ができた。この CARS 分光法による測定は、低分子化合物を、非標識で、湿潤なままの組織で、検出し、分布を可視化する方法として、有用であると考えられる。

今田 安津子 博士 (医学) Atsuko Konta

学位記番号 / 甲第 2244 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 医歯学系 (人体病理学) 専攻

学位論文 / A functional SNP in *FLT1* increases risk of coronary artery disease in a Japanese population
 (*FLT1* の機能性 SNP は冠動脈疾患のリスクを増加させる)
 Journal of Human Genetics 平成 28 年 1 月 発表

論文審査委員 / 主査 : 石川 俊平 副査 : 村松 正明 副査 : 磯部 光章

〈論文要旨〉

冠動脈疾患 (Coronary artery disease : CAD) は多くの国で主要な死因の一つである。CAD は遺伝学的要因及び環境要因の複雑な相互作用により引き起こされると考えられている。最近、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により CAD に関する新たな 15 個の SNP が発見された。今回これらの SNP と CAD の関連を日本人において再検証したところ *Fms* 様チロシンキナーゼ 1 をコードする *FLT1* (rs9319428) に強い関連が見出された ($P=5.98 \times 10^{-8}$)。さらに、*FLT1* の tag SNPs を用いたファインマッピングにより CAD とより強い関連を示す SNP (rs74412485) を発見した。この SNP は *FLT1* のイントロン 1 に存在し、*FLT1* の転写を促進した。RNAi を用いた実験により、*FLT1* のノックダウンは炎症性接着分子群の発現を抑制することが判明した。免疫染色ではヒトの冠動脈血管内皮に *FLT1* タンパクの発現が認められた。これらの結果から SNP による *FLT1* の発現上昇が CAD の発症、進展に関係する炎症性カスケードの活性化を引き起こす可能性が示された。

宇土 美於 博士 (医学) Mio Udo

学位記番号 / 甲第 2245 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 医歯学系 (運動器外科学) 専攻

学位論文 / Monoiodoacetic acid induces arthritis and synovitis in rats in a dose and time-dependent manner : proposed model-specific scoring systems
 (モノヨード酢酸は濃度依存性および時間依存性に関節炎、滑膜炎を生じさせる)
 Osteoarthritis and Cartilage 平成 28 年 2 月 Published Online

論文審査委員 / 主査 : 大川 淳 副査 : 上阪 等 副査 : 金井 正美

〈論文要旨〉

モノヨード酢酸 (monoiodoacetic acid : MIA) は関節炎モデルに用いられるが、従来の用量 (1~3mg) では軟骨変化に留まらず、骨破壊をも生じ、軟骨の解析に適さない。今回 Wistar ラットを用いて、MIA ラット関節炎モデルを作成し、用量を振り分け、関節内変化を継時的に検討した。組織学的所見は OARSI score で、肉眼所見は MIA モデルに特徴的な所見で構成したオリジナル・スコアを作成し定量的に評価した。また滑膜炎の推移についてオリジナル・スコアを作成し、定量的に評価した。肉眼的所見では低用量群では早期では変化は見られず、4~6 週で軟骨表面の不整がみられるものの、骨破壊は認めなかった。高用量群では 4 週以降で強い骨破壊と認めた。組織学的所見では 0.1mg 群と 0.2mg 群では 2 週から軟骨層の染色性の低下を認め、徐々に深層に拡大した。0.2mg 群では 12 週で軟骨下骨が一部露出した。どちらの群でも骨破壊は認めなかった。0.5mg 群と 1mg 群では 4 週以降で強い骨破壊を認めた。膝蓋下脂肪体の炎症は低用量群では注射後 5 日をピークとして、減衰したが、高用量群では注射後 14 日まで増強した。MIA によるラット関節炎モデルを疼痛モデルとして用いられている文献が散見されるが、従来の使用量では骨破壊が強く、不可逆的な変化となるた

め、治療効果などを検討するには有用ではない。低用量MIAは骨破壊のない軟骨変性を生じることができ、よりヒト変形性関節症に近い関節変性を得られる。低用量MIAによるラット関節炎モデルは、変形性関節症の病態や疼痛機序、治療効果の評価において有用である。モノヨード酢酸は濃度依存性および時間依存性に関節炎、滑膜炎を引き起こすことがわかった。

熊谷 智彰 博士（医学） Tomoaki Kumagai

学位記番号／甲第2246号 学位授与／平成28年3月31日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（シグナル遺伝子制御学）専攻

学位論文／Loxoprofen sodium induces the production of complement C5a in human serum
(ロキソプロフェンナトリウムはヒト血清中で補体C5aの産生を誘導する)
International Immunopharmacology 第33巻55-62頁 平成28年4月発表

論文審査委員／主査：鳥山 一 副査：吉田 雅幸 副査：横関 博雄

〈論文要旨〉

好塩基球活性化試験（BAT）は、アレルゲンによる好塩基球の活性化を指標としてIgE依存型アレルギーのアレルゲンを同定する検査である。我々は予備実験で、シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害薬の非ステロイド型抗炎症薬（NSAID）の一種であるロキソプロフェン製剤に対し過敏症既往歴を持つ患者検体のBAT測定をおこなった。通常アッセイの15～30分間の反応では好塩基球の活性化例はなかったが、反応時間を24時間に延長するとほとんどの検体で好塩基球の活性化が認められた。また、健常人検体においても、高濃度のロキソプロフェン製剤を添加し24時間反応すると好塩基球活性化が見られた。

この結果から、ロキソプロフェン添加24時間反応により、好塩基球活性化作用を持った何らかの因子が生じたと考えられた。本研究では好塩基球活性因子の同定を試みた。血液とロキソプロフェンの24時間培養液中に好塩基球活性化因子が存在することを確認し、活性化因子は細胞からではなく血清から生じることを突き止めた。プロテオミクスと薬理学手法により、活性化因子がアナフィラクチンとして知られるC5aであることを明らかにした。

本研究結果は、*in vitro*でロキソプロフェンが健常人血清からC5aを生じさせ、好塩基球を活性化させることを示している。健常人血清からのC5a産生には、高濃度のロキソプロフェン（300μg/mL）が必要で、ロキソプロフェンのCmaxが5.04μg/mLであることを考えると、生体内で起こる可能性は低いと推測されるが、今後、患者検体を用いた解析を行ない薬物アレルギーとの関係を調べることが重要と考える。

川村 尚子 博士（医学） Naoko Kawamura

学位記番号／甲第2247号 学位授与／平成28年3月31日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／器官システム制御学系（泌尿器科学）専攻

学位論文／Recovery of renal function after radical nephrectomy and risk factors for postoperative severe renal impairment : A Japanese multicenter longitudinal study
(根治的腎摘除後の腎機能回復、および重篤な腎機能低下の予測因子の検討：国内多施設共同縦断的研究)
International Journal of Urology 第23巻第3号219-223頁 平成28年3月発表

論文審査委員／主査：内田 信一 副査：植竹 宏之 副査：明石 巧

〈論文要旨〉

この約10年で、根治的腎摘除は腎部分切除と比較して術後の慢性腎臓病発症のリスクを有意に上昇させることが、欧米や東アジアから複数報告されている。根治的腎摘除と比較して腫瘍学的成績は同等であり、機能温存に優れるため、近年、腎部分切除が小径腫瘍の標準治療となった。しかし、外科的手術後に発症した慢性腎臓病は、内科的疾患を原因とする慢性腎臓病と異なり、全生存率に影響しないという報告もあり、根治的腎摘除後の腎機能低下の影響に関してはまだ不明な点が多い。

根治的腎摘除後の経時的な推移についての報告は世界的にも少なく、日本人における比較的短期間の観察や、欧州における比較的長期間の観察では有意な回復が報告されているが、日本人の長期的な推移はこれまで報告されていない。

また、根治的腎摘除後に徐々に腎機能が低下し、最終的に透析にいたる症例も1-2%程度存在するが、重篤な腎機能低下がどのような患者に生じるのかはまだ十分に解明されていない。

中川 潤 博士（医学） Jun Nakagawa

学位記番号／甲第2248号 学位授与／平成29年3月23日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（心療・緩和医療学）専攻

学位論文／Women's Preference for a Male Acquaintance Enhances Social Reward Processing of Material Goods in the Anterior Cingulate Cortex
(女性の知人男性に対する選好は、前帯状回において物品の社会的報酬処理を促進させる)
PLOS ONE 第10巻第8号 e0136168 平成27年8月発表

論文審査委員／主査：泰羅 雅登 副査：豊福 明 副査：成相 直

〈論文要旨〉

ギフトの受け渡しは世界中で普遍的に見られる、感情・認知・意思決定を含む高度な対人コミュニケーションの一形態である。特に異性間では交際関係の促進などを目的として、男性はしばしば女性にギフトを贈る。このとき受け手の女性がギフトに込められた暗黙の意味を正しく判断することは、円滑な対人関係の確立のために極めて重要である。このように、物品に込められた社会的意味を判断する神経基盤の理解は、高度に発達した対人コミュニケーションの脳内機序の基礎を明らかにする上でも重要であるが、これまでに得られている知見はほとんどない。そこで、本研究ではギフトに込められた意味の判断を通して、高度な対人コミュニケーションを支え

る神経基盤の一部を明らかにすることを目的とした。具体的には女性被験者が実在する知人男性から受け取ったギフトの価値判断をするという設定のもと、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いて脳活動を計測した。実験は (i) 女性被験者の知人男性に対する態度 (好意のある異性、または興味のない異性の 2 人), および (ii) ギフトのタイプ (ブーケ、イヤリング、香水などロマンティックな物品、または鉛筆、メモ帳、貯金箱などロマンティックでない物品の 2 種類) を因子とし、それぞれの異性からそれぞれのタイプのギフトをもらったときにその価値を評価する際の脳活動を検討した。その結果、(1) 好意のある異性からギフトを受け取った場合は、そのタイプに関わらず報酬系の尾状核が活性化した。また (2) 好意のある異性からロマンティックなギフトを受け取った時は、そうでないギフトを受け取った時よりも前帯状回が選択的に活性化することが分かった。一方、興味のない異性の時ではそのような活動の違いはなかった。さらに (3) 好意のある異性からロマンティックなギフトを受け取った場合に限り、(2) で活性化した前帯状回は補足運動野・背側前帯状回と機能的に結合することがわかった。この結合領域は背内側前頭皮質に位置し、他者の行動を観察したり、意思決定において感情・認知を統合したりする機能を持つ。これらの結果は物品の社会的意味判断において以下の 3 つの情報処理の可能性を示唆する。すなわち、女性が男性からギフトを受け取った時、(1) 贈り手に対する選好が高いほどそのギフトの報酬価値は高く評価される。(2) 贈り手への選好が高い場合に限り、ギフトに込められた社会的意味に対する報酬価値の判断が前帯状回によって計算される。(3) 選好の高い贈り手から受け取った社会的報酬価値の高いギフトに対する総合的な価値判断には、前帯状回と補足運動野・背側前帯状回の協調的な活動が関与しており、これらの活動が高度な対人コミュニケーションを可能にしている。

徐 成 博士 (医学) Cheng Xu

学位記番号 / 甲第 2249 号 学位授与 / 平成 28 年 7 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 先端医療開発学系 (整形外科学) 専攻

学位論文 / Circadian Clock Regulates Bone Resorption in Mice
(概日時計システムは骨吸収を制御する)

Journal of Bone and Mineral Research 平成 28 年 3 月 Published Online

論文審査委員 / 主査: 宗田 大 副査: 関矢 一郎 副査: 平山 順

〈論文要旨〉

概日時計システムは、毎日のリズム及び日常行動など様々な生理活動に制御する役割を有する。概日機能障害は癌、肥満、心血管および代謝性疾患のリスクを増大させる。概日時計システムは、レプチニン調節を介して、骨形成および成長板と軟骨内骨化における遺伝子発現に影響することが知られているが、骨吸収の調節における概日時計システムのメカニズムがまだ解明されていなかった。

我々は本研究で、骨吸収における概日時計システムの役割を明確にするために、破骨細胞特異性 *Bmal1* ノックアウトマウスを作製し、解析した。破骨細胞特異性 *Bmal1* ノックアウトマウスは、破骨細胞の数が著しく減少した同時に、高骨量を示した。さらに、転写因子 BMAL1 : CLOCK heterodimer は *Nfatc1* プロモーターの E-box (-5281bp) との相互作用を介して *Nfatc1* の発現量を調節していた。最終的に、P160 ステロイドレセプターコアクチベーター (SRCs) は BMAL1 の転写活性をアップレギュレートすることが実証された。つまり、概日時計遺伝子は SRCs ファミリーと相互作用により *Nfatc1* プロモーターと結合することを介して、破骨細胞の分化を制御していることが示唆された。

千葉 恭敬 博士 (医学) Takanori Chiba

学位記番号 / 甲第 2250 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 医歯学系 (分子内分泌代謝学) 専攻

学位論文 / MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status
(活性型 YAP 発現 MDCK 細胞は隣接細胞の状態に依存して頂端側に突出する)
Scientific Reports 平成 28 年 6 月 発表

論文審査委員 / 主査: 畑 裕 副査: 浅原 弘嗣 副査: 稲澤 譲治

〈論文要旨〉

細胞競合とは多細胞生物における細胞間相互作用のひとつである。ある細胞集団において性質の異なる細胞が混在する場合、細胞同士はどちらの性質をもった細胞がその環境に適しているのか (適応度) を比較し、適応度の高い細胞は競合の勝者となり、適応度の低い細胞は敗者として細胞集団から排除される。近年、転写共役因子である YAP が細胞競合を誘導し、YAP 活性が亢進した細胞は勝者となることが報告された。しかしながら、YAP 誘導性細胞競合現象のメカニズムは未だ解明されていない。今回、我々は活性型 YAP 発現細胞と親株細胞が隣接すると、活性型 YAP 発現細胞が予想外にも敗者として頂端側に突出することを哺乳動物上皮培養細胞を用いた実験系を使用して新たに見出した。代謝に関与することが知られている PI3K, mTOR, p70S6K の阻害剤は本突出現象を抑制した。隣接細胞の親株において filamin や vimentin の発現を抑制することでも本突出現象は抑制された。さらに興味深いことに、活性型 YAP 発現細胞を K-Ras (G12V) 発現細胞や v-Src 発現細胞と混合培養すると、活性型 YAP 発現細胞は敗者ではなく勝者に切り替わることを我々は見出した。以上の結果は、YAP 誘導性細胞競合現象は細胞内の代謝の変化が必要であることや、隣接細胞の状態に依存して勝者と敗者が決定されることを示唆する。

千葉 佐保子 博士（医学） Sahoko Chiba

学位記番号／甲第 2251 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文／Chronic Hypersensitivity Pneumonitis With a Usual Interstitial Pneumonia-Like Pattern Correlation Between Histopathologic and Clinical Findings
(UIP パターンを呈する慢性過敏性肺炎における臨床病理学的検討)
Chest 第 149 卷第 6 号 1473-1481 頁 平成 28 年 6 月発表

論文審査委員／主査：北川 昌伸 副査：吉村 亮一 副査：横関 博雄

〈論文要旨〉

過敏性肺炎は経気道的に吸入された抗原に対するⅢ型、Ⅳ型アレルギーによって引き起こされる間質性肺疾患である。臨床経過から急性と慢性に分類され、慢性型は、自覚のないまま持続的な抗原曝露が続き肺に不可逆的な線維化を来たし、進行性の咳嗽、呼吸困難、体重減少などを呈する。特に病理学的に通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia；UIP）パターンを呈する場合予後不良であることが報告されている。近年、慢性過敏性肺炎の特徴的病理像についての知見が集積されてきたが、それらがどのような臨床所見を反映しているかについては未だ明らかになっていない。今回我々は、外科的肺生検で UIP パターンと組織診断された慢性鳥関連過敏性肺炎 16 例について、病理所見と臨床・画像所見との関連について検討した。その結果、病理組織で線維芽細胞巣が多い症例では、高分解能 CT (HRCT) での蜂巣肺、牽引性気管支拡張、網状影をより広範に認め、また予後が不良であった。多変量解析でも線維芽細胞巣は有意な予後不良因子であった。以上より、診断時の肺組織における線維芽細胞巣の程度は、予後を予測するうえで重要な所見であると考えられる。

中村 輝子 博士（医学） Teruko Nakamura

学位記番号／甲第 2252 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（人体病理学）専攻

学位論文／Autophagy induced by intracellular infection of Propionibacterium acnes
(*Propionibacterium acnes* の細胞内感染によって誘導される Autophagy に関する研究)
PLoS ONE 第 11 卷第 5 号 e0156298 平成 27 年 5 月発表

論文審査委員／主査：清水 重臣 副査：鈴木 敏彦 副査：宮崎 泰成

〈論文要旨〉

Propionibacterium acnes は、なんらかの原因物質に対する Th1 型免疫反応によって引き起こされるサルコイドーシスの原因細菌のひとつとして知られている。近年、細胞内病原体において Autophagy による MHC class II 分子を介した抗原提示が注目されている。本研究では、サルコイドーシス病因追求の一貫として、*P. acnes* が Autophagy を誘導しうるかどうか検討した。実験に用いる被感染細胞として、マクロファージ系 Raw 細胞、間葉系 MEF 細胞、上皮系 HeLa 細胞の 3 系統の培養細胞を用いた。サルコイドーシス病変部リンパ節から分離した *P. acnes* の生菌と死菌それぞれを、細胞あたりの菌量 (Multiplicity of infection : MOI) で 100 と 1000 に調整し 1 時間感染させた。その後感染細胞を洗浄し、細胞外の菌だけを殺菌できる抗生素入りの培養液で被感染細胞の培養を継続した。一定時間の培養を行ったサンプルを用いて、Colony assay による細胞内生菌数の測定、電子顕微鏡観察、LC3、LAMP1 に対する抗体を用いた蛍光顕微鏡観察を行った。その結果いずれの細胞株においても、生菌を MOI 1000 で感染させた場合、少数または多数の菌体を含んだ小型または大型の LC3 陽性空胞（以下、LC3 陽性 *P. acnes*）が高頻度に観察された。LC3 陽性 *P. acnes* の数量は MOI 100 の感染条件下では低下し、死菌を用いた場合にはまったく認められなかった。また、Autophagy 機能を欠如した Atg5^{-/-} MEF 細胞では、同様の LC3 陽性 *P. acnes* はまったく観察されず、MOI 1000 感染後 48 時間時点の細胞内生存菌数も Wild type の MEF 細胞に比較して 7.2 倍高値を示した。電子顕微鏡観察では、細胞内菌体の多くは一重膜に取り囲まれていたが、一部で二重膜や多層膜で取り囲まれた菌体も認められた。稀に、破綻した後期エンドゾーム内の菌体や、細胞質内に膜状構造を欠如して遊離状態にある菌体も観察された。いずれの細胞株でも LC3 陽性 *P. acnes* の多くは LAMP1 陽性であった。本研究では、*P. acnes* の細胞内感染によって Autophagy が誘導されることを初めて証明した。本菌の細胞内感染により誘導される Autophagy は細胞内殺菌に寄与しており、MHC class II を介した細胞内菌体の抗原提示を亢進させる可能性もある。今後、本菌による Autophagy がサルコイドーシスの病因や病態にどのように関与しているか検討する必要がある。

廣瀬 明日香 博士（医学） Asuka Hirose

学位記番号／甲第 2253 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（生殖機能協関学）専攻

学位論文／Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and fatigue in middle-aged women
(ミドルエイジ女性の不眠に関する主観的評価は、睡眠効率と疲労度に関連する)
Climacteric 369-374 頁 平成 28 年 5 月発表

論文審査委員／主査：西川 徹 副査：豊福 明 副査：宮崎 泰成

〈論文要旨〉

ミドルエイジ女性は睡眠障害や疲労感に悩まされることも多い。不眠に関する主観的評価が、日々の活動・睡眠状況を含むどのような背景因子と関連するかを調べるために横断調査を行った。多重ロジスティック回帰分析により、睡眠効率の低さと疲労感の強さが不眠に関する主観的評価に関連することがわかった。睡眠効率の低下が不眠症状の原因となり、さらに不眠症状は疲労感と双方向性に関連する可能性が示唆された。

毛 瑩 博士（医学） Ying Mao

学位記番号 / 甲第 2254 号 学位授与 / 平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（神経病理学）専攻

学位論文 / The hnRNP-Htt axis regulates necrotic cell death induced by transcriptional repression through impaired RNA splicing
(RNA スプライシング不全を介した転写障害性ネクローシスに対するヘテロリボ核タンパク (hnRNP)-Htt axis の抑制的制御)

Cell Death and Disease 平成 28 年 4 月 Published online

論文審査委員 / 主査：石川 俊平 副査：横田 隆徳 副査：黒柳 秀人

〈論文要旨〉

本研究において、我々は選択的 Pol II 阻害剤 α -amanitin による転写抑制性細胞死 (TRIAD) のシグナルネットワークを、網羅的関連遺伝子スクリーニングを基盤として解析し、TRIAD の主要な分子経路を同定した。この際、ショウジョウバエの幼虫/成虫変態 (PL ratio) を指標とし、遺伝子ノックダウンショウジョウバエライブラリーを用いたスクリーニングを実施した。得られた候補遺伝子を蛋白質-蛋白質間相互作用データベースにマッピングし、システムズバイオロジーを用いて TRIAD におけるシグナルパスウェイを探査し、その中で中心的役割を果たす分子として hnRNPs や Htt を同定した。また、RNA シークエンス解析により、 α -amanitin は hnRNPs の発現低下を介して ER 構造安定性関連分子である Htt の転写阻害・RNA スプライシング不全を生じることが明らかとなつた。これら RNA スプライシング不全および PL ratio 変化は、Htt 同様に転写不全の影響を受ける hnRNPA を強制発現させると改善した。Htt や hnRNP の発現制御と PL ratio との関係については、発現を促進すれば α -amanitin による PL ratio 減少を抑え、発現抑制に転ずれば PL ratio を悪化させた。以上の結果から、転写抑制性ネクローシスの過程には、RNA スプライシングおよび hnRNA-Htt axis が関わることが明らかとなった。

祖力皮亚 艾比布拉 博士（医学） Zulipiya Aibibula

学位記番号 / 甲第 2255 号 学位授与 / 平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 先端医療開発学系（整形外科学）専攻

学位論文 / Xanthine oxidoreductase activation is implicated in the onset of metabolic arthritis
(メタボリック OA におけるキサンチンオキシダーゼの機能解析)

Biochemical and Biophysical Research Communications 第 472 卷第 1 号 26–32 頁 平成 28 年 3 月 発表

論文審査委員 / 主査：宗田 大 副査：関矢 一郎 副査：浅原 弘嗣

〈論文要旨〉

変形性関節症 (OA) はメタボリックシンドローム (MetS) の一症候として位置づけられる。メタボリックシンドロームは高尿酸を伴うが、尿酸は、キサンチンやヒポキサンチンのようなオキシブリンからキサンチンオキシダーゼ (XOR) によって合成される。血中や関節液中の尿酸濃度と OA 発生率の相関が認められ、尿酸コホート研究では、関節液中の尿酸濃度と IL-18 濃度は正の相関を示し、これらの濃度は膝 OA の進行度と正の相関を示す。以上から尿酸代謝と OA 発症が関連する可能性が示唆されるが、そのメカニズムは不明である。メタボリックシンドロームに伴う変形性膝関節症モデルとして、C57BL/6J マウスに高脂肪食 (HFD) を与えることによって給餌開始後 2 カ月以降に変形性膝関節症を惹起 (HFDOA モデル) することに成功した。このモデルでは HFD 群において膝蓋下脂肪体の肥大、炎症に伴い骨棘形成、関節軟骨変性の進行、及び IPFP における IL-1 β の発現が増加したことが示された。FEB 投与によって抑制された。本研究の目的は、このモデルを用いて MetS と OA の関連における XOR の機能を XOR 阻害剤であるフェブキソスタット (FEB) の関節内投与により解明することである。

加茂 実武 博士（医学） Minobu Kamo

学位記番号 / 甲第 2256 号 学位授与 / 平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 先端医療開発学系（画像・核医学開発学）専攻

学位論文 / Kinking of the upper ureter in CT urography : anatomic and clinical significance
(CT urography 画像における上部尿管の「屈曲」：解剖学的および臨床学的意義の検討)
Surgical and Radiologic Anatomy 平成 28 年 5 月 Published Online

論文審査委員 / 主査：植竹 宏之 副査：星 治 副査：藤井 靖久

〈論文要旨〉

従来から、尿管は腎臓と膀胱をつなぐ後腹膜を真っ直ぐに下降する構造として認識してきた。しかし逆行性尿路造影や CT urography などの放射線画像において、上部尿管がちょうど同側の性索静脈を交差する領域近傍で高度の屈曲を呈している症例にしばしば遭遇する。本研究の目的は、この上部尿管の「屈曲」の頻度、位置および程度を把握し、その臨床解剖学的意義を検証することである。はじめに尿路精査目的に施行された CT urography 画像、連続 176 症例について後方視的に検討を行った。画像上有意な「屈曲」は右側で 18.4%、左側で 21.8% に認められ、全ての場合において「屈曲」は尿管と性索静脈の交差部 (Crossing point : CP と定義付ける) よりも頭側に位置していた。統計的評価を行った。尿管は腎周囲脂肪体を通過する領域においては比較的可動性を有する一方、それより尾側では大腰筋の前内側に強固に固定されており、その固定の上端はほぼ CP のレベルと一致していた。本研究から、上部尿管の「屈曲」は放射線画像においてしばしば認められる正常所見であり、それは尿管の後腹膜における固定の程度の差によって生じることが明らかとなり、尿管が固定される境界を認識するマルクマールとして CP が有用であることが明らかとなった。

植島 大輔 博士（医学） Daisuke Ueshima

学位記番号／甲第 2257 号 学位授与／平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／器官システム制御学系（循環制御内科学）専攻

学位論文／Popliteal Retrograde Approach is Effective and Safe for Superficial Femoral Artery Chronic Total Occlusion
(浅大腿動脈完全閉塞治療における膝窩動脈穿刺逆行性アプローチの安全性と有効性)
Annals of Vascular Diseases 第 8 卷第 3 号 220-226 頁 平成 27 年 8 月発表

論文審査委員／主査：立石 宇貴秀 副査：根本 繁 副査：井上 芳徳

〈論文要旨〉

浅大腿動脈完全閉塞に対する血管内カテーテル治療（Endovascular treatment : EVT）において膝窩動脈逆行性穿刺によるアプローチは時に有用であるが、その有効性と安全性の評価は確立していない。我々は 2008 年から 2013 年にかけて 3 施設で施行した 324 例の連続した EVT において浅大腿動脈完全閉塞を含む 91 件で「膝窩動脈穿刺を行った群」(with popliteal approach : WPA) と「膝窩動脈穿刺を行わなかった群」(without popliteal approach : WOPA) の比較対象試験を行った。

高血圧併発率 (WPA, 88.9% vs. WOPA, 69.1% ; p = 0.04), 血管完全閉塞長 > 200mm の率 (55.6% vs. 28.3%, respectively ; p < 0.01) は WPA 群で高かった。一方初期成功率は WPA 群で有意に高かった (97.2% vs. 78.2%, respectively ; p < 0.01)。全合併症率、重大合併症率は両群間に差がなかった。

膝窩動脈アプローチにシースを用いた群と、シースを使用せず、さらに細い microcatheter を用いた群を比較したが、両群間に成功率 (95.5% vs. 100%, respectively ; p = 0.61, 合併症率 (22.7% vs. 14.2%, respectively ; p = 0.53) の差はなかった。

浅大腿動脈完全閉塞に対し膝窩動脈アプローチは初期成功率向上に寄与した。

国分 貴徳 博士（医学） Takanori Kokubun

学位記番号／甲第 2258 号 学位授与／平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（リハビリテーション医学）専攻

学位論文／Effect of Changing the Joint Kinematics of Knees With a Ruptured Anterior Cruciate Ligament on the Molecular Biological Responses and Spontaneous Healing in a Rat Model
(関節キネマティクスの変化がラット損傷膝前十字靱帯の分子生物学的反応と自然治癒に及ぼす影響)
The American Journal of Sports Medicine 平成 28 年 8 月 Published online

論文審査委員／主査：宗田 大 副査：秋田 恵一 副査：柳下 和慶

〈論文要旨〉

膝前十字靱帯 (Anterior Cruciate Ligament : 以下 ACL) は、膝関節の関節包内という特殊な環境下に存在し、自己治癒能が低いことから、完全損傷では自己治癒しないとされてきた。今回、メカノバイオロジーの概念を背景に ACL 損傷後の関節不安定性に着目し、損傷により生じる異常な関節運動が、ACL の自己治癒能に影響を及ぼしていると仮説を立てた。そのため、異常な関節不安定性を制動することが ACL の損傷後治癒反応の正常化あるいは促進に繋がるのではないかと考え、実験動物を対象として研究を行った。結果として組織学的分析により、ACL 損傷後介入せず自由飼育とした群と比較し、ACL 損傷後の異常運動を制動した群では、損傷後 1 週時点から治癒に向かう反応が観察され、損傷後 2 週目時点では断端部の再接合が観察された。この時、治癒に向かう ACL 断端においては、靱帯損傷後の治癒に関連するいくつかの遺伝子で mRNA レベルの発現量が増加し、細胞外マトリックス分解酵素である MMP などの治癒を阻害しうる因子では発現の亢進が抑えられていた。また、損傷後 8 週目時点における治癒靱帯の破断強度は、正常な同靱帶の 50% 程度まで回復していた。本研究結果より、ACL 損傷後の関節内においては、損傷に伴う関節の異常運動という関節キネマティクスが関節内組織の治癒に影響を及ぼしている可能性が示唆され、関節運動を介したメカノバイオロジーの概念が、ACL 損傷後の治癒反応に影響を及ぼしている可能性の一端を明らかにした。

JAMAL Ripa 博士（医学） Ripa Jamal

学位記番号／甲第 2259 号 学位授与／平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／環境社会医歯学系（国際環境寄生虫病学）専攻

学位論文／Anti-trypanosome effects of nutritional supplements and vitamin D3 : in vitro and in vivo efficacy against Trypanosoma brucei brucei
(補助栄養食品とビタミン D3 の抗トリパノソーマ効果 : Trypanosoma brucei brucei に対する in vitro および in vivo での効果)
Tropical Medicine and Health 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員／主査：山岡 昇司 副査：中村 桂子 副査：藤原 武男

〈論文要旨〉

アフリカトライパノソーマ原虫 (*Trypanosoma brucei brucei*) に対しては今まで効果の高い薬剤開発が進んでいない。その克服の方法の一つとして、現有治療薬効果の增强をめざすアプローチがあり、栄養サプリメントの非特異的な抗原虫効果を検討する研究が進められているが、治療応用の意義が確認できるものはまだ得られていない。今回の研究では、生体に何らかの增强効果を持つことが期待される栄養補助食品やビタミンの *T. b. brucei* 原虫に対する効果を *in vitro* で検討し、安全で効果が高いことが期待されるものをさらに *in vivo* で調べて、アフリカトライパノソーマ症への治療応用の可能性を検討した。その結果、ビタミン D₃ やエピガロカテキンは *in vitro* で安全で抗原虫活性を示し、さらにビタミン D₃ 投与は実験感染マウス体内での原虫増殖を緩徐化し、脾臓の肥大が有意に抑えられた。しかし、原虫のクリアランスは見られず、救命効果は観察できなかった。ビタミン D₃ は単独で直接原虫に阻害効果

を持つことが示唆され、今後の治療薬との併用による治療効率向上に資する可能性が考えられた。

増尾 昌宏 博士（医学） Masahiro Masuo

学位記番号 / 甲第 2260 号 学位授与 / 平成 28 年 9 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文 / Factors associated with positive inhalation provocation test results in subjects suspected of having chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis
(慢性鳥関連過敏性肺炎の疑われる患者に対する吸入誘発試験の陽性予測因子に関する検討)
Respiratory Investigation 平成 28 年 7 月 Published Online

論文審査委員／主査：横閑 博雄 副査：東田 修二 副査：明石 巧

〈論文要旨〉

慢性鳥関連過敏性肺炎（bird-related hypersensitivity pneumonitis；BRHP）の診断において吸入誘発試験（inhalation provocation test；IPT）は最も有用性の高い検査法であるが、疾患の増悪リスクもあり限られた施設での実施に留まっている。今回、臨床的に慢性BRHPを疑う患者においてIPTの陽性予測因子を探索するための検討を行った。慢性BRHPが疑われIPTを試行した患者107例を対象に後方視的に行った。鳩糞抽出物に対する抗体の陽性率は、IPT陽性患者で52%，陰性患者で38%であった（ $p=0.172$ ）。ロジスティック回帰分析を行ったところ、(1) 鳩の飼育歴（odds ratio [OR] 3.112）、(2) 自宅周囲への鳥の飛来（OR 7.321）、(3) 白血球数（ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ；OR 0.959）の3項目がIPTの陽性予測因子として同定され、鳥関連抗原の暴露歴が慢性鳥関連過敏性肺炎を疑わされた患者におけるIPT陽性予測因子である事が示された。

齊藤 正徳 博士（医学） Masanori Saito

学位記番号 / 甲第 2261 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（整形外科学）専攻

学位論文 / The Indispensable Role of Cyclin-Dependent Kinase 1 in Skeletal Development
(骨格形成において Cyclin-Dependent Kinase 1 は必須である)
Scientific Reports 第 6 卷第 20622 号 平成 28 年 2 月発表

論文審査委員／主査：淺原 弘嗣 副査：関矢 一郎 副査：江面 陽一

〈論文要旨〉

骨格の形成および発達は、主として軟骨細胞の増殖および分化によって制御されている。しかしその制御機構については未だ不明な点が多い。また、細胞増殖において重要な役割を果たす細胞周期制御因子と軟骨細胞の増殖・分化との関連について、In vivo レベルでの報告は未だない。今回、我々は骨格形成における cyclin-dependent kinase1（Cdk1）の働きを解明するため、軟骨細胞において Cdk1 を特異的に欠損させ、その表現型について解析した。

マウス大腿骨において Cdk1 は長管骨成長板の柱状増殖細胞層に強く発現しており、分化が進んだ肥大軟骨細胞層においてはその発現がほぼ消失していた。また、軟骨細胞特異的 Cdk1 ノックアウトマウスにおいては正常の増殖軟骨層の形成が著しく障害されており、長管骨の成長障害を認めた。また、Ex vivo の実験の結果、軟骨の増殖と分化を司る PTHrP シグナリングにおいて Cdk1 は必須のタンパクであり、Cdk1 が軟骨細胞の増殖から分化への切り替えにおける重要な分子スイッチの働きをしていることが明らかとなった。

鈴木 英嗣 博士（医学） Hidetsugu Suzuki

学位記番号 / 甲第 2262 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（整形外科学）専攻

学位論文 / Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis
(Mohawk ノックアウトラットでは腱分化機構が破綻し、アキレス腱での異所性骨化を呈する)
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 第 113 卷 28 号 7840–7845 頁
平成 28 年 7 月発表

論文審査委員／主査：関矢 一郎 副査：岡崎 瞳 副査：北川 昌伸

〈論文要旨〉

腱の発生・恒常性維持について分子生物学的機構はいまだ不明な点が多く、再生医学による腱損傷治療には課題が多い。マウスを用いた腱の研究からは多くの知見が得られているが、体格が小さいことから制約も多い。今回我々は、遺伝子編集技術 CRISPR/Cas9 を用いて転写因子 Mohawk ノックアウトラット (*Mkx*^{-/-} ラット) を作成した。*Mkx*^{-/-} ラットでは *Mkx*^{-/-} マウスと同様に全身性の腱の低形成を認めるだけでなく、アキレス腱での早期の異所性骨化を認めた。tendon stem/progenitor cells (TSPCs) を解析すると、*Mkx*^{-/-} により骨分化能・軟骨分化能が亢進する一方、*Mkx* の過剰発現により骨分化能・軟骨分化能は抑制された。また伸長刺激により野生型では腱細胞への分化誘導が起こる一方、*Mkx*^{-/-} では軟骨分化能が亢進した。*Mkx* を過剰発現させた TSPCs による ChIP-seq 解析では、*Col1a1*・*Col3a1* といった腱関連遺伝子のみならず、*Sox5*・*Sox6*・*Sox9* といった軟骨関連遺伝子にもピークを認めた。これらのことから *Mkx* が腱分化に促進的に作用する一方、軟骨分化・骨分化に抑制的に働くことで、腱分化を調節する可能性が示唆された。

齋藤 賢将 博士（医学） Katsumasa Saito

学位記番号／甲第 2263 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（食道・一般外科学）専攻

学位論文／Is a Central Venous Catheter Necessary for the Perioperative Management of Esophagectomy? A Prospective Randomized Pilot Study Comparing Two Different Perioperative Regimens
(胸部食道癌切除術後の周術期管理に中心静脈カテーテルは必要か)
Digestive Surgery 第 33 卷第 6 号 478-487 頁 平成 28 年 6 月発表

論文審査委員／主査：植竹 宏之 副査：田邊 稔 副査：三宅 智

〈論文要旨〉

胸部食道癌周術期管理は術前に中心静脈カテーテル（CVC）を挿入し、これを利用して行ってきた。近年、術後早期から経腸栄養（EN）が開始されるようになり栄養路としての CVC の必要性が低下した可能性が高い。

胸部食道癌切除再建術を行う 41 例を無作為に、CVC を挿入せず末梢静脈栄養（PPN）に EN を併用する周術期管理（PPN 群）と、CVC を挿入し TPN に EN を併用する従来の管理（TPN 群）とに割り付け、CVC の必要性を検証した。TPN 群：手術前 2 日間経口摂取に加え TPN を実施する。手術後から術後第 2 病日までは両群間で同様の輸液管理を行い、術後第 3 病日より TPN と EN を開始する。PPN 群：同様に手術前 2 日間 PPN を実施し、第 3 病日から PPN、EN を開始する。同等のカロリーを投与するため脂肪製剤を 1 日 1 回投与した。栄養指標として Albumin 値および Retinol Binding Protein (RBP) 値を測定し、術後早期合併症発生率、カテーテル関連合併症を評価した。

両群間で体重当たり同等のカロリーを投与でき Albumin 値、RBP 値に有意差を認めなかった。術後早期合併症発生率にも有意差を認めず、カテーテル関連合併症の発生率にも有意差は認めなかった。

CVC なしでも従来と同様に安全な周術期管理が施行可能であり、周術期の状況に応じて CVC の要否を選択可能と考えられた。

吉井 紗織 博士（医学） Saori Yoshii

学位記番号／甲第 2264 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（細胞生理学）専攻

学位論文／Systemic Analysis of Atg5-Null Mice Rescued from Neonatal Lethality by Transgenic ATG5 Expression in Neurons
(神経特異的 ATG5 発現による Atg5 欠損マウス新生仔致死のレスキュー：Atg5 不全マウスの全身的解析)
Developmental Cell 第 39 卷第 1 号 116-130 頁 平成 28 年 9 月 28 日発表

論文審査委員／主査：清水 重臣 副査：中田 隆夫 副査：古川 哲史

〈論文要旨〉

オートファジーは細胞内分解システムで、飢餓応答や細胞内の品質管理に重要である。オートファジー因子である Atg5 を全身で欠損したオートファジー不全マウスは新生仔致死となるが、その致死の原因は明らかとなっていた。新生仔致死の原因として神経変性による母乳吸収障害が疑われたため、この Atg5 不全マウスに神経細胞でのみ外因性 ATG5 を発現させたところ、Atg5 不全マウスが新生仔致死を克服することが観察された。成体まで生き延びる Atg5 不全マウスが作成されたため、このマウスを全身網羅的に解析することが可能となった。この神経特異的 Atg5 レスキュー馬では成長不全、肝脾腫、全身性の炎症、生殖器の発達不全、鉄欠乏性貧血などの様々な異常が観察された。

馬場 裕信 博士（医学） Hironobu Baba

学位記番号／甲第 2265 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（消化管外科学）専攻

学位論文／Identification of SATB1 as a Specific Biomarker for Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer
(大腸癌リンパ節転移関連因子としての SATB1 遺伝子の同定)
Anticancer Research 第 36 卷第 8 号 4069-4076 頁 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員／主査：三木 義男 副査：田中 真二 副査：三宅 智

〈論文要旨〉

大腸癌においてリンパ節転移は予後不良因子であり、リンパ節転移に関わる因子の同定は大腸癌における新しい診断法や治療に寄与する。本研究において、コピー数解析および発現解析の統合解析を利用し、大腸癌リンパ節転移に関連する遺伝子の同定およびその有用性の検討を目的とした。手術を施行した Stage I ~ III 大腸癌 156 例の凍結組織標本を用いたマイクロアレイ法により網羅的遺伝子発現解析と網羅的ゲノムコピー数解析を行い、リンパ節転移なし群とリンパ節転移あり群に分けて遺伝子発現量とコピー数変化を比較した。リンパ節転移あり群でコピー数の増幅とともに遺伝子発現が有意に上昇している遺伝子をリンパ節転移関連遺伝子とし、抽出された遺伝子による組織標本での免疫組織化学的染色 (IHC) を行い蛋白発現を評価した。結果と臨床病理学的因子との関連について統計学的解析を行った。網羅的統合解析によりリンパ節転移に有意に関連する遺伝子として SATB1 (Special AT-rich binding protein 1) が抽出された。IHC では SATB1 高発現群においてリンパ節転移陽性例が多く、またリンパ節転移のない大腸癌においても予後不良因子であった。網羅的分子情報の統合的解析により大腸癌のリンパ節転移関連因子として、SATB1 を同定した。SATB1 の高発現は、リンパ節転移予測因子および予後予測因子となる可能性がある。

小谷野 岳 博士（医学） Gaku Koyano

学位記番号／甲第 2266 号 学位授与／平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／先端医療開発学系（整形外科学）専攻

学位論文／Comparison of Bone Remodeling Between an Anatomic Short Stem and a Straight Stem in 1-Stage Bilateral Total Hip Arthroplasty
(両側一期的人工股関節全置換術におけるアトミカル・ショートシステムとストレート・システムの骨リモデリングの比較)

Journal of Arthroplasty 平成 28 年 7 月 Published Online

論文審査委員／主査：関矢 一郎 副査：立石 宇貴秀 副査：塙 隆夫

〈論文要旨〉

骨リモデリングは人工股関節置換術（THA）後の大軸骨への荷重伝達の変化によって生じる。X 線学的には荷重部の骨新生による cancellous condensation (CC) と応力遮蔽による骨萎縮 (SS) などが観察される。SS はシステム周囲骨折や再置換術の困難さの原因となる可能性が指摘されており、骨温存は重要である。日本人の変形性股関節症の 9 割以上は寛骨臼形成不全が原因と報告されている。寛骨臼形成不全股では大軸骨の形状が特異的で、モジュラー型や、特別に設計されたシステムの使用が推奨されている。アトミカル・ショート・システム (A-stem) は寛骨臼形成不全股のデータを三次元的に解析し、より近位での固定・荷重伝達を目的として設計された。本検討ではシステム形状が骨リモデリングに与える影響を明らかにするために、両側一期的 THA において、片側に A-stem を、反対側に従来型ストレート・システム (S-stem) を設置し、前向きに中期の骨リモデリングを検討した。単純 X 線によりシステム固定性、CC、SS を、また DEXA を用いてシステム周囲の骨密度を検討した。これらの評価は Gruen の zone 分類と、新たに設定した等間隔 zone 分類を行った。

システムは全例固定性良好だった。A-stem 側では S-stem 側より CC を近位に認め、SS の範囲は狭く、骨密度は近位まで高く保たれた。これらのこととはより近位固定されたため骨温存できたことを示している。A-stem では設計思想通りの荷重伝達・骨温存が実現できたと考えられる。

お茶の水医学会にご寄附をいただいた法人、団体

- ◎一般財団法人 和同会
- ◎薬力学研究会
- ◎東京医科歯科大学医科同窓会

お詫びならびに訂正

本誌 64 卷 2 号 (2016) 総説「泌尿器科領域のがん治療の進歩」(著者:福井 岩先生) (239 頁) におきまして誤りがありました。お詫び申し上げるとともに訂正いたします。

「お茶の水医学雑誌」編集委員会

訂正個所: 239 頁. 連絡先

誤

福井 岩 ifukui@ifcr.or.jp → 福井 岩 ifukui@jfcr.or.jp

正

編集後記

新しい年を迎え、読者ならびに関係者の方々にはご健康、ご活躍のことと存じます。

「お茶の水醫學雑誌」電子版へのアクセスは、学内ホームページおよび医科同窓会ホームページ経由となって約1年が経過しました。引き続き、医療系大学等多くの機関からの問い合わせが続いている、これら問い合わせには、その都度、できる限り不便をかけないように対応をしています。読者からの問い合わせは、読者層の広がりを知ることにつながり、このことは雑誌発行を続けていく上でエネルギー源の一つとなっています。新生「お茶の水醫學雑誌」が誕生から満5年を迎えることができたのも、学内外からの多大なるご支援、ご助言に支えられてのことと心より御礼申し上げます。

創刊、再出発以来、変化と進化をとげてきた本誌ですが、本誌の掲載論文区分の「原著」には、論文投稿が間断なく続き、また学位論文の掲載を目的とする大学院生の投稿もあり、さらに学位を取得し本学を卒業した後に、自身の活躍、研究成果を原著論文として投稿される先生方もおります。また新生「お茶の水醫學雑誌」第1号から掲載論文区分の一つとしてきた「症例報告」はお陰様で、ここ数年多くの投稿をいただいています。これらの論文の投稿には投稿料が必要ですが、投稿費用を考え投稿をあきらめることがないように、投稿者の負担軽減となる投稿料の助成を一つの目標とした施設会員制度が2013年に始まり、その効果が少しずつ実を結んできたのではと考えています。より多くの若い先生方からの投稿を容易にするために、昨年再び施設会員登録をお願いしました。

施設会員登録のお願いの際、学外施設で活躍の同窓諸先生方と連絡をとる機会がありました。普段連絡をとる機会の少ない先生方から、このときにお聞きした貴重なお話には、大いに刺激を受けました。本誌を職場に持参し、毎号、全員で読んでいるというお話は、編集委員はじめ本誌発行に携わるすべての関係者にとって何よりのエールとなっています。喜ばしい気持ちと同時に、身の引き締まるような責任を感じています。

本誌は皆様からの寄附と会員からの会費を財源として発行をしてきました。財政的には「入るを量りて出づるを制す」の精神でやってきましたが、どうしても「出づるを制す」に关心が向き、思考が内向きになっている感があります。これからも本誌をタイムリーな資料として、また投稿先としてより多角的に利用していただくためにも、症例報告などの投稿料免除等の利用を通して、本誌をより積極的にお役に立ていただきたいと考えています。財政基盤の整備の一環として、改めて学内外の施設会員登録をお願いする次第です。ちなみに、施設会員の登録は通年受け付けております。

末筆となりましたが、本誌発行のためにご尽力をいただいている一般財団法人和同会、一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会、公益財団法人薬力学研究会の関係者の皆様に心より御礼を申し上げます。

平成29年1月 お茶の水醫學雑誌 編集委員長
江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る。
2. 日本語で書かれた学位申請論文、および総説、原著論文、症例（事例）報告、資料、教室研究業績等を受け付ける。
3. 論文の採否は編集委員会が決定する。掲載は採択順とする。特別掲載については別途考慮する。
4. 原稿は、A4の用紙を用い、ワードプロセッサーを用いて作成する。原文と複写2部、計3部を投稿する。原稿の構成は表紙、要旨、本文、引用文献表、図の説明、表、図の順序とする。
 - 1) 表紙：分類、論文題名、著者名、所属、連絡先、別冊希望部数を明記する。
 - 2) 和文要旨：400字以内で作成し（ダブルスペース）、下に5語以内のkey wordを日本語と英語で付記する。
 - 3) 英文要旨：300語以内で作成する（ダブルスペース）。これに英文題名、ローマ字による著者名および所属名を付記する。なお英文については、native speakerによる校閲済の証明を必要とする。この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し、その費用を別途著者に請求する。
 - 4) 本文：ダブルスペースで作成する。新かなづかい、横書で原稿サイズはA4判、文字サイズは12ポイントとする。改行は1字下げ、大見出しがI. II. III. ……、中見出しが1. 2. 3. ……、小見出しがi. ii. iii. ……、細見出しがa. b. c. ……とする。文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける。
なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより、それ以降用いても良い。
 - 5) 文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書、原著、総説に限る。本文中に引用順に1), 2), 3)と番号を入れ、その順に整理する。
*原著（雑誌名の省略は、医学中央雑誌およびIndex Medicusに準ずる。）
例：1) 鈴木太郎、山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について。糖尿病 29: 975-982, 1986.
2) Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes 29: 975-982, 1986.
- *著書（分担執筆）
引用文献の著者に関しては、3名まで記述する。
和文では、4名以下の方は、ほか。
英文では、4名以下の方は、et alと表記する。
- 6) 図、写真、表
 - ①そのまま縮小して印刷できる大きさ・画質の原画または表を本文とは別に作成する。
 - ②図については、その上に図の番号を「図1」、「図2」のように記載する。なお図の説明は別紙にまとめて記載することとし、図番号、図の表題、図の説明文を和文で記載する。
 - ③写真については、縮小印刷にも耐える鮮明な写真（デジタル写真の場合は十分な解像度で撮影した写真）として作成する。なおカラー写真の場合は別途費用を請求する。
 - ④表については表番号、表題をまず記し、その下に表、表の下に表の説明を入れる。
5. 費用
 - ①掲載料は1頁12,000円とする。ただし編集委員会から依頼した原稿については徴収しない。
 - ②別刷代は実費を著者が負担する。
 - ③カラー図版がある場合はその印刷にかかる実費を著者が負担する。
 - ④英文要旨の校閲を編集委員会から依頼する場合には、その費用を別途著者が負担する。
6. 症例における患者情報保護に関する指針
社団法人日本病理学会より症例報告における患者情報保護に関する指針が、「診断病理」vol.29, No.1, January 2012に公表されている。
従って、以下の基準を順守のこと。
 - ①患者の氏名、イニシャル、雅号は記述しない。
 - ②患者の人種、国籍、出身地、現住所、職業歴、既往歴、家族歴、宗教歴、生活習慣・嗜好は、報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない。
 - ③日付は、記述せず、第一病日、3年後、10日前といった記述法とする。
 - ④診断科名は省略するか、おおまかな記述とする（たとえば、第一内科の代わりに内科）
 - ⑤既に診断・資料を受けている場合、他病名やその所在地は記述しない。
 - ⑥顔面写真を提示する際には目を隠す。眼疾患の場合は、眼球のみの拡大写真とする。
 - ⑦症例を特定できる生検、剖検、画像情報の中に含まれる番号などは削除する。
7. 施設会員
お茶の水医学会の施設会員となっている病院に勤務する職員による投稿は、原則これを無料とする。又、二人以上の投稿があった場合も追加で料金を請求することはない。



The Ochanomizu Medical Society

Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo

Japan

編集委員会

委員長

江石 義信

委 員

河野 辰幸 秋田 恵一

古川 哲史 宮崎 泰成

明石 巧 沢辺 元司

Editorial Committee

Editor in chief

Yoshinobu Eishi

Editors

Tatsuyuki Kawano

Keiichi Akita

Tetsushi Furukawa

Yasunari Miyazaki

Takumi Akashi

Motoji Sawabe

お茶の水医学雑誌 第65巻 第1号

発 行 2017年1月20日

編集権 お茶の水医学会
発 行 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
