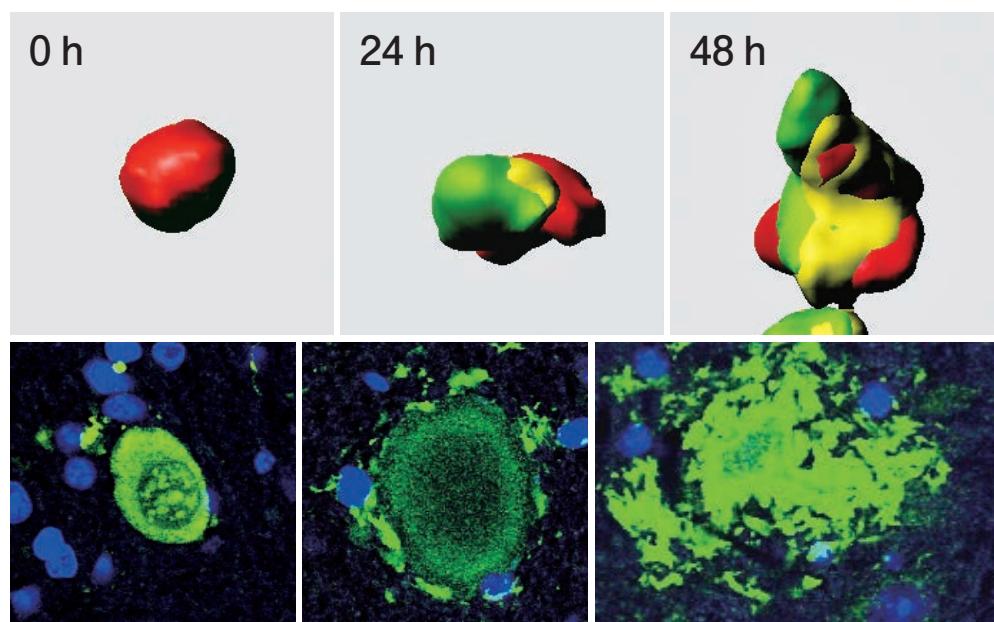


Vol.65

お茶の水醫學雜誌

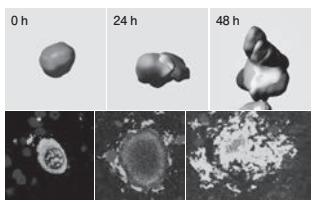
Ochanomizu igaku zasshi

第65卷 第2号 2017年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

表紙の図



上段：二光子顕微鏡を用いたタイムラプスイメージング。アミロイド β （赤）が神経細胞内でオートファゴゾーム（緑）に一部取り込まれている（黄）ものの、48時間経過してもアミロイド β は神経細胞から分解除去されていない。

下段：細胞内アミロイド（緑）を有する神経細胞。アミロイド β を細胞内に蓄積した神経細胞は、やがてネクローシスを起こし、アミロイド β が細胞外に撒き散らされる。これが老人斑のシーズになるとも考えられる。

（「アルツハイマー病における超早期病態解明に向けて」、藤田慶大先生、岡澤均先生提供）

目 次

総 説

糖尿病と肺癌	江川 直人	173
わが臨床と研究の歩み	川島 真人	185
ある Pharmaceutical Physician の足取り	永田 傳	195

プレスリリース研究

アルツハイマー病における超早期病態解明へ向けて	藤田 慶大 他	209
-------------------------	---------	-----

イブニングセミナー

糖尿病の薬物治療	三原 正朋	215
“急性腎不全”から“急性腎障害”へ	佐藤 英彦 他	225

第 29 回お茶の水医科大学研究奨励賞受賞研究

TRPV1 を標的とした shRNA-AAV serotype9 くも膜下腔投与は 神経因性疼痛マウスの熱知覚過敏を有意に抑制する	平井 高志 他	237
--	---------	-----

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.214～224		247
----------------------------------	--	-----

学位論文紹介

東京医科大学大学院医歯学総合研究科医学博士学位論文紹介		271
-----------------------------	--	-----

寄付一覧

291

編集後記

293

お茶の水医学雑誌投稿規程

294

Contents

Review article

Diabetes and pancreatic cancer	Naoto Egawa	173
History of my medical practice and research work	Mahito Kawashima	185
How I become a Pharmaceutical Physician	Tsutae "Den" Nagata	195

Press release research

The earliest-phase pathology in preclinical Alzheimer's disease brain	Kyouta Fujita, et al	209
---	----------------------	-----

Evening seminar

Advances in the medical treatment of diabetes	Masatomo Mihara	215
Paradigm shift from "Acute renal failure" to "Acute kidney injury"	Hidehiko Sato, et al	225

Research Promotion Award 2016 From TMDU Medical Alumm Association

Intrathecal AAV serotype 9-mediated delivery of shRNA against TRPV1 attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of peripheral nerve injury	Takashi Hirai, et al	237
---	----------------------	-----

Brief autopsy reports

Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases : No.214~224	247
TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine	271
List of donations to the journal	291

糖尿病と膵癌

江川 直人 東京都立広尾病院院長

要旨：膵癌は難治性であり、明らかな症状の出現前に発見し切除することが長期生存への道である。より早期での発見のために、膵癌患者の約半数に合併する糖尿病が注目されている。

膵癌と関係する糖尿病には、膵癌の結果としての新規糖尿病と、膵癌のかなり前から先行し膵癌の原因と考えられる2型糖尿病がある。前者は腫瘍随伴症候群の1症状とされ、膵癌診断の2~3年前から認められる。中年以降の糖尿病の新規発症患者では要注意である。一方、2型糖尿病の膵癌のリスクは約1.5~2倍程度で、高インスリン血症、慢性的な高血糖がリスクに関連するとされる。また、膵癌と糖尿病に共通の疾患感受性遺伝子の存在も示唆される。血糖コントロールが急に不良になるときや、検診時におけるCA19-9などの腫瘍マーカーの上昇時などに注意を要する。

効果的なスクリーニングのために、早い時期の膵癌または膵癌とかかわる糖尿病をあぶり出す有用なバイオマーカーの発見、開発が望まれる。

Key words : 膵癌、発癌リスク、新規糖尿病、2型糖尿病、腫瘍随伴症候群、高インスリン血症

I. はじめに

全癌腫の中で、膵癌（本稿では膵管癌を指す）は難治性癌の代表であり、最近の長足の癌治療の進歩にもかかわらず、罹患率はほぼ死亡率に匹敵する。しかも、近年、罹患数が増加しており、日本人癌関連死亡の第4位であり、この疾患での著名人の死亡記事も多く目にするようになった。現在のところ、早期膵癌の定義すらない。腹痛、背部痛、黄疸など典型的な症状が出現した時点ではすでに進行例が多く、無症状の患者をいかに拾い上げるかが課題である。

膵癌のリスクファクターには、膵癌の家族歴、慢性膵炎、糖尿病、喫煙などがあるが、一般集団からハイリスク集団を効率的に絞り込むまではいたっていない。しかし、膵癌患者の約半数に糖尿病がみられ、膵癌の典型的な症状に先立って糖尿病を認めることが多いことから、糖尿病が膵癌のより早い時期での発見の糸口になる可能性があり、最近注目されている。

本稿では、膵癌と糖尿病との関連について、筆者らの検討結果も交え、今までの知見を述べる。

II. 膵癌と二つの糖尿病

膵癌と糖尿病の関連性は古くから知られているが、膵癌に関連する糖尿病はその因果関係から大きく二大別される。一つは膵癌の結果として起こるもので、膵癌の発症時あるいはそれに先行してもごく近い時に認められる新規糖尿病（new onsetまたはrecent onset diabetes mellitus : RO-DM）であり、もう一つは膵癌発症のかなり以前から先行し、膵癌発症の原因とも考えられる糖尿病（long-standing diabetes mellitus : LS-DM）で、典型的な2型糖尿病である。とともに、 β 細胞のグルコースの感受性の低下や末梢組織のインスリン抵抗性を認める。前者は、腫瘍随伴症候群の一つと考えられており、最近はこれに焦点を当てた論文が多くみられるが、本稿ではむしろ後者に焦点を当てて述べたい。

実際の臨床の中では、罹患している膵癌関連糖尿病がRO-DMであるのかLS-DMであるのかを明確に判断することはむずかしい場合も多く、便宜上、多くの論文では、膵癌診断からの先行年数2~3年を分ける基準として扱うことが多い。

米国の症例対照研究では、RO-DM相当例では膵癌診断の2~3年くらい前から新規の糖尿病が認められ

連絡先：江川 直人 naoto_egawa@tmhp.jp

るという結果を示した。765例の膵癌患者において、癌と診断された日を基準日とし、それからさかのぼる60カ月前から12カ月ごとに、対照1,865例との間で糖尿病発症の頻度を比較している。結果、60カ月前～36カ月前までは、膵癌例と対照例との間には差を認めないが、36カ月～24カ月前では膵癌例に有意に糖尿病発症が増え($p=0.04$)、以後基準日に近づくほど、この頻度の差が大きくなることを報告した¹⁾。筆者の以前勤務していた都立駒込病院の膵癌症例のレトロスペクティブな検討では、膵癌診断の3年以上前に診断された糖尿病を有する76症例における糖尿病家族歴(第一度近親者)の頻度は46.1%であり、それ以外の392症例では14.8%と有意な差($p<0.001$)を認め、これはそれぞれ一般日本人2型糖尿病患者の家族歴41～54%²⁾、一般日本人非糖尿病者の家族歴5～15%²⁾に近似した。前者は2型糖尿病を背景としていたと考えられ、LS-DMの設定に3年以上の糖尿病歴を目安とすることの妥当性を示していると考える。

III. recent onset DM と膵癌

膵癌に合併する糖尿病の大多数がRO-DMに相当する。米国からの報告では、糖尿病を有する膵癌240例中、癌と診断される前2年以内の糖尿病発症例が74%を占め³⁾、日本からも256例中150例(59%)を占めるという報告がある⁴⁾。米国、ロチェスター(ミネソタ州)の50歳以上の地域住民をベースにした検討では、糖尿病と診断されて3年以内に膵癌の生ずるリスクは一般集団の8倍であり、50歳以上の新規糖尿病患者の約1%に相当した⁵⁾。

膵癌が糖尿病の原因であるが、癌の尾側に生じる閉塞性膵炎や癌の浸潤による膵組織の荒廃が主因ではない。非癌部膵組織には大きな影響を与えないような小膵癌であっても、糖尿病が生じうることはこれを支持する^{6,7)}。実際、膵癌、それも糖尿病合併例では、血液中のインスリンやCペプチド値は上昇しており⁸⁾、慢性膵炎の場合とはまったく様相が異なる。また、 β 細胞のグルコースの感受性の低下や末梢組織のインスリン抵抗性がみられる⁹⁾点では、2型糖尿病に似ている。しかし、2型糖尿病では、体重減少を図ると血糖コントロールはよくなるが、RO-DMでは体重減少は意図せずに進行し、血糖コントロールとは関係しない¹⁰⁾。

加えて、RO-DMの膵癌では、腫瘍を切除することで耐糖能が改善する場合のある^{3,11)}ことも知られている。さらに、膵癌細胞株の培養上清みの注射で、SCID(重症複合免疫不全)マウスの血糖値が上昇す

るという実験結果もある¹²⁾。

以上のことから、膵癌細胞が糖尿病誘発性因子を產生しているものと考えられ、糖尿病は腫瘍随伴症候群の1症状であると考えられている。なにが主たる糖尿病誘発性因子であるかについて結論は出ていないが、これまで、膵島アミロイドポリペプチド(islet amyloid polypeptide: IAPP)、S-100A8 N-terminal peptide、アドレノメデュリン(adrenomedulin: AM)などが候補としてあげられてきた。前二者はインスリン抵抗性、後者は β 細胞機能不全にかかわるものと考えられている。

1. IAPP

膵癌細胞の培養上清からインスリン抵抗性に関連する候補物質¹³⁾として、IAPPが同定された。本来、IAPPは β 細胞からインスリンとともに分泌されるものであるが、その生理的役割は不明である。膵癌では、癌細胞からの液性因子の刺激により β 細胞から選択的に分泌される¹⁴⁾。膵癌患者では、血清中のIAPP濃度は上昇しており、とくに糖尿病のある患者でより高い¹⁵⁾。

2. S-100A8 N-terminal peptide

S-100A8 N-terminal peptideも糖尿病を有する膵癌患者の膵癌組織から検出され、*in vitro*ではインスリン抵抗性を誘導する¹⁶⁾。

3. AM

AMはヒト褐色細胞腫から発見された強力な血管拡張性ペプチドである。さまざまな組織で生成、分泌されており、血圧低下作用、血管新生作用、抗炎症作用など多彩な作用を有する¹⁷⁾が、AMは膵癌患者の膵での発現が増加しており、グルコース刺激による β 細胞のインスリン分泌を抑える¹⁸⁾。また血漿AMは膵癌患者で高く、とくにRO-DMの膵癌患者ではより高い¹⁸⁾。

最近、このAMがCA19-9とともにエクソソームに内包された形で、膵癌細胞から分泌され、門脈系、大循環系を通して膵 β 細胞に送り込まれ、 β 細胞のAM受容体を介し β 細胞の機能を低下させることが示された。すなわち、AMは小胞体ストレスに関する遺伝子発現を増加させ、増大した小胞体ストレスは小胞体ストレス応答不全を惹起し、インスリンの分泌低下さらには β 細胞のアポトーシスを生じ、糖尿病へ誘導するものと推測されている¹⁹⁾。

IV. long-standing DM と膵癌

1. 痘学的観点から

LS-DM の本体は 2 型糖尿病である。2 型糖尿病は膵癌のみならず肝癌、大腸癌、腎癌などさまざまな癌のリスク因子でもある²⁰⁾。

糖尿病罹患年数と膵癌リスクに関しては、多数の瘡学的検討がある^{21)~27)}。最近の国際的なコンソーシアムによる検討では、8,305 例の膵癌症例と 13,987 例の対照例とを比較して、基準時（症例は膵癌診断時、対照はインタビュー時）の 2 年以上前から糖尿病を認めめた頻度はそれぞれ 15% と 8% で、オッズ比は 1.90 (95%CI 1.72~2.09) と報告されている。膵癌のリスクは糖尿病の罹患期間が長くなると低下するが、15 年以上 20 年未満でも 54% ほどリスクが増し、20 年以上でも 30% のリスク増大が認められた²⁶⁾。44 の研究（18 の症例対照研究、5 つのコホート内症例対照研究、21 のコホート研究）を対象とした最近のメタアナリシスでは、LS-DM（ここでは膵癌診断の 2 年以上前からの糖尿病）の膵癌発症の統合した相対危険度は 1.64 (95%CI 1.52~1.78) である。ここでも、糖尿病の罹病期間が長くなるほどオッズ比は漸減するが、リスクは有意に残る²⁷⁾。

2. 糖代謝異常と膵癌リスク

糖代謝異常と膵癌リスクのかかわりについて、米国の男性約 20,000 人、女性約 15,000 人を対象とした前向きコホート研究がある。調査開始時点で 50g 糖負荷 1 時間後の血糖値を測定し、その後平均 25 年間の追跡調査をしている。負荷後血糖値 119mg/dl 以下を基準とすると、膵癌死亡の相対危険度は血糖値と関連し、血糖値 120~159mg/dl では 1.65 (95%CI 1.05~2.60)、160~199mg/dl では 1.60 (95%CI 0.95~2.70)、200mg/dl 以上では 2.15 (95%CI 1.22~3.80) と血糖値が高くなると危険度も増す²⁸⁾。

韓国でも 30~95 歳の男性約 830,000 人、女性約 470,000 人の前向きコホート研究があり、空腹時血糖値と膵癌発生のリスクとの間に関連を認めている。調査開始時の空腹時血糖値が 90mg/dl 未満の群と比べて、その値が高い群ほど膵癌の危険率が高くなり、140mg/dl を越えると、男性ではそのハザード比は 1.91 (95%CI 1.52~2.41)、女性では 2.09 (95%CI 1.43~2.93) と報告されている²⁹⁾。

一方で、フィンランドの 50~69 歳の喫煙男性約 29,000 人を対象とした前向きコホート研究では、インスリン抵抗性、高インスリン血症と膵癌の関係が示唆されている。調査開始時の空腹時採血における、血糖

値、インスリン濃度、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) とその後の膵癌発生との関係をサブコホートの対照と比較し、血糖値、インスリン濃度、インスリン抵抗性と膵癌の発生リスクとの間に正の相関があることを示した²⁹⁾。

3. なぜ、LS-DM が膵癌のリスクになるのか？

a. 2 型糖尿病と発癌の関連について一般的に考察されている機序

前述したように、2 型糖尿病は膵癌に限らず他臓器の癌のリスクでもある。この機序については、以下のような説がある。

2 型糖尿病下では、全身性のインスリン抵抗性のため高血糖が惹起される。この結果、膵の β 細胞から代償性にインスリン産生が増加し高インスリン血症が生じる。インスリンには肝の成長ホルモン受容体を増加させ、成長ホルモンを介したインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor : IGF)-1 産生を促進し、一方で肝での IGF 結合蛋白 (insulin-like growth factor-binding protein : IGFBP)-1 と -2 の産生を抑える作用がある。高インスリン血症の結果、IGF-1 の産生はより促進、IGFBP-1, -2 の産生はより抑制され、フリーの IGF-1 の活性が亢進する。インスリンと IGF は、PI3K/Akt/mTORC1 経路や RAS/MAPK 経路を介して、細胞増殖、アポトーシスの調節に重要な役割を担っている（図 1）が、高インスリン血症の結果、細胞増殖やアポトーシスの抑制、血管新生などが促進される³⁰⁾。

一方、高血糖により、アルドース還元酵素を介するポリオール代謝経路が亢進するが、その際、NADPH（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）が消費される。NADPH は抗酸化物質である還元型グルタチオンの再生に必要であり、NADPH の減少は酸化ストレスの増加につながる。また、糖は抗酸化作用のある一酸化窒素を化学的に不活化し、酸化ストレスを増加させる。さらに、高血糖による蛋白質の非酵素的糖付加反応の促進に伴い増加する終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGE) は、マクロファージ、内皮細胞などの AGE 受容体と結合し、活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) の産生を招く。また、糖化蛋白質の糖の部分は電子を供与し、ROS である過酸化水素を生成しうる。こうして產生された ROS が細胞増殖や細胞生存にかかる遺伝子 DNA をさまざまな形で損傷し、発癌にかかる可能性がある³⁰⁾。

b. 2 型糖尿病と膵の臓器特異性の観点から

糖尿病と膵癌の関係では、上記のほかにも膵組織に

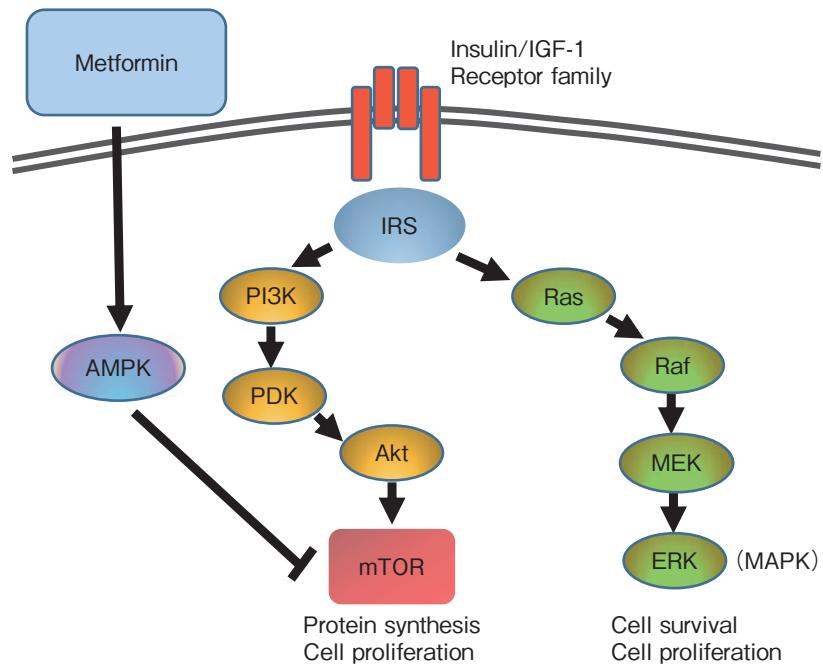


図1. インスリン, IGF-1, メトホルミンのシグナル伝達の概略

IRS : insulin receptor substrate, PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase, PDK : 3-phosphoinositide-dependent protein kinase, mTOR : mammalian target of rapamycin, MEK : MAP kinase/ERK kinase, ERK : extracellular signal-regulated kinase, MAPK : mitogen activated protein kinase, AMPK : 5'AMP-activated protein kinase

特異的なこともあり、それは膵癌の発生母地にもかかわることでもある。膵癌はその組織上の類似性から膵管由来とする説が有力であるが、実はそう単純ではない。

膵癌の前駆病変として、膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN) がある。膵管の円柱上皮細胞の組織学的異型度の程度で low-grade と high-grade (carcinoma *in situ* 相当) に分類され、正常上皮から *Kras* 遺伝子の変異をはじめ多数の遺伝子異常の蓄積とともに、PanIN の異型度が段階的に高まり、浸潤癌にいたる多段階発癌が推定されている^{31,32)}。しかし、最近は、腺房細胞が導管様に変化する腺房導管異形成 (acinar to ductal metaplasia) から PanIN の初期段階へと進行するという考えもある³³⁾。膵には膵島腺房門脈系があり、1~5本の動脈が膵島に輸入血管として入り、島内で糸球体に類似した毛細血管の球状構造を形成した後、十数本の放射状輸出血管となり、膵外分泌部の毛細血管網をつくり静脈にいたる。したがって、膵外分泌部は膵島部から分泌された高濃度インスリン (大循環系の約 20 倍) を含んだ血液にさらされている³⁴⁾。このことが、上記、外分泌部からの発癌に強く関与する可能性がある。なお、Ki67 の免疫染色からみた膵管上皮の増殖能の検討からは、2型糖尿病患者では増殖能の有意な増加があるとの報告がある³⁵⁾。また、2年以上の糖尿病歴

のある膵癌では、乳頭腺癌・高分化型腺癌の頻度が高く、膵管の上皮の乳頭状過形成、異型過形成の出現率が高く、また主膵管を含めた太い膵管からの癌の発生を疑う例が多いという³⁶⁾。

一方で、N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine で誘導したハムスターのさまざまな実験膵癌や臨床での観察結果から、膵癌は膵島内細胞、とくに β 細胞が分化転換を起こし、癌化するという説もある³⁷⁾。膵島はスーパーオキシドジミスターなどの抗酸化酵素の発現がきわめて低く、他の組織よりも酸化ストレスの影響を強く受けやすい可能性があると指摘されている³⁸⁾。膵 β 細胞でも慢性高血糖下では ROS が産生され、機能障害やアポトーシスが引き起こされる³⁸⁾。膵島内細胞からの発癌があるとすれば、この病的状態が誘因となる可能性も考えられる。

c. 疾患感受性遺伝子の観点から

2型糖尿病と膵癌に共通した疾患感受性の遺伝子変異があるかどうかはたいへん興味がある。米国のグループは、それぞれの疾患について GWAS によって検索された SNP が、他方の疾患のリスクになっているかを検討しているが、明らかな共通する遺伝子変異は同定されていない。ただ興味深いのは、*SLC30A8* rs13266634 という SNP が、LS-DM を背景とした膵癌のリスク (オッズ比 4.92, 95%CI 1.71~14.2) の可能性を示した点である。*SLC30A8* は、亜鉛トラン

ポーター8をコードし、主に膵の β 細胞で発現する。しかし、著者らは、サブグループの解析のためサンプル数が少ないうえ、対照のマイナーリアルTの頻度が一般集団のものと一致していないことから、割り引いた評価を下している³⁹⁾。

筆者らは、糖尿病に関連した遺伝子のSNPと膵癌のリスクとの関連を症例対照研究（膵癌360例、対照400例）で検討した。選んだ糖尿病関連遺伝子とSNPはPPARG2(rs1801282), ADIPOQ(rs1501299), ADRB3(rs4994), KCNQ1(rs2237895), KCNJ11(rs5219), TCF7L2(rs7903146), CDKAL1(rs2206734)であり、ADIPOQ(rs1501299)のみが膵癌リスクと正の相関を示した（遺伝子型AAに対しての遺伝子型CCのオッズ比1.85, 95%CI 1.01~3.39)⁴⁰⁾。ADIPOQ(rs1501299)はアディポネクチンのレベルと関連し、CCはAAに比し、アディポネクチンのレベルが低く^{41, 42)}、低アディポネクチンはインスリン抵抗性や2型糖尿病、動脈硬化、肥満と関連した癌（乳癌や大腸癌など）の発生に寄与する^{43~45)}との報告や、血漿中のアディポネクチンの低値は膵癌のリスクを高めるという前向き研究もある⁴⁶⁾。しかし、筆者らの検討もサンプル数が多いとはいはず、また血漿アディポネクチンも測定していないため、さらなる検討が必要である。

d. 糖尿病治療薬と膵癌

前述のように、インスリンには細胞増殖作用があり、糖尿病治療としてのインスリン使用と膵癌リスクとの関連についてはこれまでにも議論がある。サンフランシスコの地域住民をベースとした症例対照研究では、インスリン使用歴が5年未満では、膵癌リスクは約7倍（オッズ比6.8, 95%CI 3.7~12）であるが、5年以上ではリスクを認めていない⁴⁷⁾。前述の国際的なコンソーシアムにおける検討では、インスリン使用者は有意に膵癌発症のリスクが高く（オッズ比2.66, 95%CI 2.07~3.43），とくに5年未満の短期使用例で高かった（オッズ比5.60, 95%CI 3.75~8.35)²⁶⁾。Liらも、症例対照研究の中で、インスリン使用者は非使用者と比較して膵癌の発生頻度が高く（オッズ比4.99, 95%CI 2.59~9.61），2年を越えるインスリン使用歴を有する群をインスリン非使用群と比べても、オッズ比が5.04（95%CI 2.38~10.7）であったと報告している⁴⁸⁾。

インスリンの使用期間によるリスクの多寡はあるようだが、インスリン使用は膵癌リスクを高める可能性が高い。これは、インスリンの直接作用の可能性だけではなく、インスリンの適応となるだけの高血糖を伴う病態が膵癌リスクに関与している可能性もある。

一方、上記Liらの論文の中で、メトホルミンを使

用した群はまったく使用しなかった群と比べて膵癌の危険度が低く（オッズ比0.38, 95%CI 0.22~0.69），2年を越える糖尿病歴の患者に限っても同様であった（オッズ比0.41, 95%CI 0.19~0.87）と述べている⁴⁸⁾。メトホルミンについては、13の論文を集めた最近のメタアナリシスでも、統合した相対危険度は0.63（95%CI 0.46~0.86）であり、メトホルミンが膵癌リスクを減弱させているとの結果であった⁴⁹⁾。

メトホルミンはビグアナイド系の糖尿病治療薬で、膵 β 細胞には作用せず、インスリン分泌促進作用はない。主に肝での糖新生を抑制するが、末梢での糖取り込みの促進、消化管からの糖吸収を抑制する作用もあり、インスリン抵抗性を改善する。

メトホルミンはAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)を活性化することで、mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1)の活性を抑制し、代謝酵素の調節や細胞増殖を抑えるものと考えられている（図1）⁵⁰⁾。一方で、インスリン抵抗性と高インスリン血症の改善が予防につながった可能性もある。

e. 糖尿病家族歴との関係

2型糖尿病では、糖尿病家族歴との関連が濃厚である。糖尿病家族歴と膵癌のリスクについての関連はどうであろうか？

Silvermanらは、膵癌患者488例と対照2,099例とを比較して、糖尿病の家族歴は膵癌リスクとは関連しないと報告している⁵¹⁾。一方、別のグループによる膵癌患者512例と対照933例の比較では、膵癌患者の群に糖尿病家族歴（第一度近親者）をもつものが多い（39% vs 33%, $p=0.04$ ）³⁾。Austinらの膵癌654例、対照697例の比較検討では、糖尿病家族歴（第一度近親者）がある場合、膵癌リスクはオッズ比1.37（95%CI 1.10~1.71）であり、第一度近親者の複数に糖尿病歴がある場合はさらにリスクは高まる（オッズ比1.41, 95%CI 1.06~1.88）。なかでも子どもに糖尿病がある場合がもっとも高く1.95（95%CI 1.23~3.09）であったとしているが、これについてはリコールバイアスの可能性もあると考察している⁵²⁾。Mizunoらは、膵癌を伴う糖尿病40例と伴わない糖尿病120例とを比較検討している。両者とも糖尿病の発症年齢分布は二峰性を示し、高齢発症のピークは膵癌群でより顕著であることを示したうえで、二つのピークを55歳で区切り、55歳未満をearly-onset DM、55歳以上をlate-onset DMとした場合、膵癌群では、ほぼ前者はLS-DM、後者はRO-DMに相当すると考察している。そして、early-onset DM症例では糖尿病の家族歴（第二度近親者内）が膵癌のリスクであり（オッズ比3.60, 95%CI 1.03~15.09）、late-onset DM症例では複数の

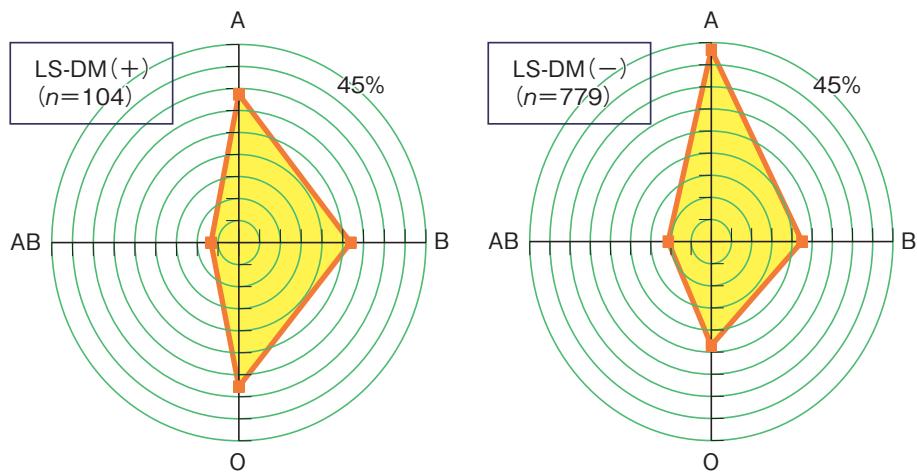


図2. LS-DM合併の有無による膵癌のABO血液型分布（文献58より引用改変）
ロジスティック回帰分析：A型をreferenceとすると、LS-DM（+）のLS-DM（-）に対するB型、O型、AB型のオッズ比と95%CIは、それぞれ2.61；1.24～5.47, 1.92；0.95～3.87, 0.94；0.28～3.14。

糖尿病家族歴（第二度近親者内）が、膵癌リスクとなる（オッズ比6.13, 95%CI 1.20～37.91）と述べている⁵³⁾。

糖尿病家族歴のあるものは、糖尿病ではなくともインスリン抵抗性を認め⁵⁴⁾、血清中のインスリンが高い⁵⁵⁾とされる。したがって、高インスリン血症が膵癌リスクにかかわっている可能性がある。また、糖尿病と膵癌になりやすい共通の遺伝子的感受性や家族的な共通環境、ライフスタイルが関連している可能性も考えられる。

一方で、膵癌患者を糖尿病の有無で分けると、糖尿病を有する膵癌患者に糖尿病家族歴のある頻度が高い（47% vs 31%, p<0.001）との報告もある³⁾。

筆者らは、膵癌患者（都立駒込病院症例）について糖尿病の家族歴（第一度近親者）の有無で臨床像に特徴があるかどうかを検討した。対象は331症例の膵癌患者で、糖尿病の家族歴の有無についてはそれぞれ43例、288例である。ロジスティック回帰分析の結果、家族歴のある膵癌患者群は家族歴のない膵癌患者群よりも65歳未満での発症が多く（オッズ比2.13, 95%CI 1.08～4.22）、頭部癌よりも体尾部癌の頻度が高かった（オッズ比2.46, 95%CI 1.23～4.88）。また、LS-DMに相当する3年以上先行する糖尿病例も、予想されることではあるが、糖尿病家族歴のある患者群に多かった（オッズ比3.75, 95%CI 1.69～8.32）⁵⁶⁾。糖尿病家族歴があると、上述したような体质的な高インスリン血症のため、膵癌発症が早まるのかもしれない。また、膵島は頭部から尾部に向かうに従って、数が増加するとともに、膵島の大きさも脾臓に近いものほど大きい傾向を示し、尾部では膵島は頭部、体部と比べ

て2倍以上の密度であり、構成する内分泌細胞も応じて多くなっている⁵⁷⁾。膵体尾部癌が多いこととの関連が示唆される。

f. LS-DMの有無による膵癌の臨床像の違い

筆者らは、LS-DMの有無で膵癌の臨床像に違いがあるかどうかをレテロスペクティブに検討してみた。膵癌1,017例（都立駒込病院症例）を対象にして、LS-DMのある114例とない903例の両群間で性、年齢、喫煙歴、膵癌の部位、糖尿病家族歴、ABO血液型を比較し、単変量解析で有意差のみられたもの、および差がある傾向を認めた項目を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。結果、LS-DMがある群では、男性が多く（オッズ比3.17, 95%CI 1.67～6.06）、70歳を基準年齢とすると70歳以上の頻度が高く（オッズ比2.19, 95%CI 1.20～3.98）、糖尿病家族歴を有する頻度が高かった（オッズ比6.21, 95%CI 3.38～11.36）。また、血液型A型をレファレンスとした場合にB型の頻度が高い（オッズ比2.61, 95%CI 1.24～5.47）という所見を得た⁵⁸⁾（図2）。とくに注目するのは、血液型である。疾病とABO血液型との関連は以前より論文があるが、近年は膵癌に関しても注目されている。欧米からは、O型はそれ以外の血液型と比べてリスクが低いと報告され^{59～61)}、Nakaoらは日本人でも同様の結果であることを報告している⁶²⁾。筆者の対象とした膵癌患者の血液型分布は、Nakaoらの症例での分布とまったく差を認めず（表1）、一方、一般日本人4,465,349人を調べた血液型分布⁶³⁾とは有意差をもって異なっており（表1）、膵癌集団としての特徴を備えている。しかし、日本人の糖尿病患者と血液型との関連を示すデータがないため、LS-DMの

表1. 自験膵癌例と日本人を対象とした他の報告とのABO血液型比較（文献58より引用改変）

	A	O	B	AB
自験膵癌例*	373 (42.2)	217 (24.6)	203 (23.0)	90 (10.2)
n=883 (%)				
Nakaoら ⁶²⁾ の膵癌例*	85 (46.0)	38 (20.5)	40 (21.6)	22 (11.9)
n=185 (%)				
日本人一般集団 ^{63) **}	1,725,950 (38.7)	1,305,924 (29.3)	988,996 (22.2)	444,479 (9.95)
n=4,465,349 (%)				

*vs** : p<0.05, 62), 63) は文献番号.

表2. LS-DM の罹病期間とABO血液型分布(%) [文献58より引用改変]

	A	O	B	AB
DM-S (n=26)	19.2	42.3	26.9	11.5
DM-M (n=44)	52.3	27.3	18.2	2.3
DM-L (n=34)	20.6	32.4	38.2	8.8

DM-S: 糖尿病歴3~5年, DM-M: 糖尿病歴5.1~14.9年, DM-L: 糖尿病歴15年~. 3群間の血液型分布は同じではない (p=0.03).

血液型分布が糖尿病患者の特徴を示すだけであるのか、膵癌集団の中での特異的なものであるのかについては不明であり、今後の検討課題である。一方で、先行する糖尿病歴の長さでLD-DMをDM-S(3~5年), DM-M(5.1~14.9年), DM-L(15年以上)に分けてその血液型分布をみたところ、3群間の分布は同じとはいえたなかった(p=0.03)⁵⁸⁾(表2)。症例数が少ないので偶然の結果である可能性は排除できないが、LS-DMもまた単一のグループではないのかもしれない。

V. 糖尿病を伴った膵癌の予後

RO-DMとLS-DMとで膵癌の予後に違いがあるかどうかは興味がある。最近の二つの論文を統合したメタアナリシスでは、糖尿病歴2年未満のRO-DMの予後は非糖尿病膵癌と比べて不良(ハザード比1.52, 95%CI 1.20~1.92)であるが、糖尿病歴が2年を越えるLS-DMでは違いは認められていない(ハザード比1.22, 95%CI 0.83~1.80)⁶⁴⁾。これに対して、4年でRO-DMとLS-DMとを区別したときに、前向きコホート研究でもクリニックベースの症例研究でも、非糖尿病膵癌例と比べた予後はLS-DMが不良(それぞれハザード比1.40, 95%CI 1.15~1.69およびハザード比1.53, 95%CI 1.07~2.20)であり、RO-DMでは違いはみられなかつと報告されている⁶⁵⁾。別のレトロスペクティブのコホート研究では、糖尿病の有無だけでもみると両者の予後に差はないが、5年を越える糖尿

病歴のある患者では、非糖尿病患者よりも有意に予後不良である(ハザード比1.16, 95%CI 1.00~1.33)⁶⁶⁾。さらに、もう一つの前向き研究では、糖尿病があると非糖尿病患者よりも予後は不良であり(ハザード比1.52, 95%CI 1.14~2.04), 3年を越える糖尿病歴患者についてもほぼ同様のハザード比であった(ハザード比1.45, 95%CI 1.06~2.00)⁶⁷⁾。

上記のように、論文によって結論はまちまちであり、対象例数や糖尿病罹患歴の区切り方に影響を受けるようで、定まった見解にいたっていない。

一方、有症状と無症状の膵癌の比較では、無症状例のほうが有意に癌の大きさは小さく、進行度が低く、切除率や予後も良好である。この無症状例の約1/4は、新規糖尿病や既往糖尿病のコントロールの増悪が診断の契機となっているが、こうした患者群は有症状の患者群と比べてやはり有意に予後がよい⁴⁾。

VI. 糖尿病患者に隠れた膵癌をみつけるために

レトロスペクティブなCT画像の検討でも、新規糖尿病のほかには症候のない膵癌例(RO-DMを有する症例)の中に、比較的多くの切除可能例があり、この時期に膵癌を診断することが予後の改善に結びつくと考えられる⁶⁸⁾。中年以降の新規糖尿病発症例では、発症3年間はきめこまやかにフォローアップすることが理想と思われる。Pannalaらは、50歳以上を対象として、定期検診で新規糖尿病患者を拾い上げ、二次

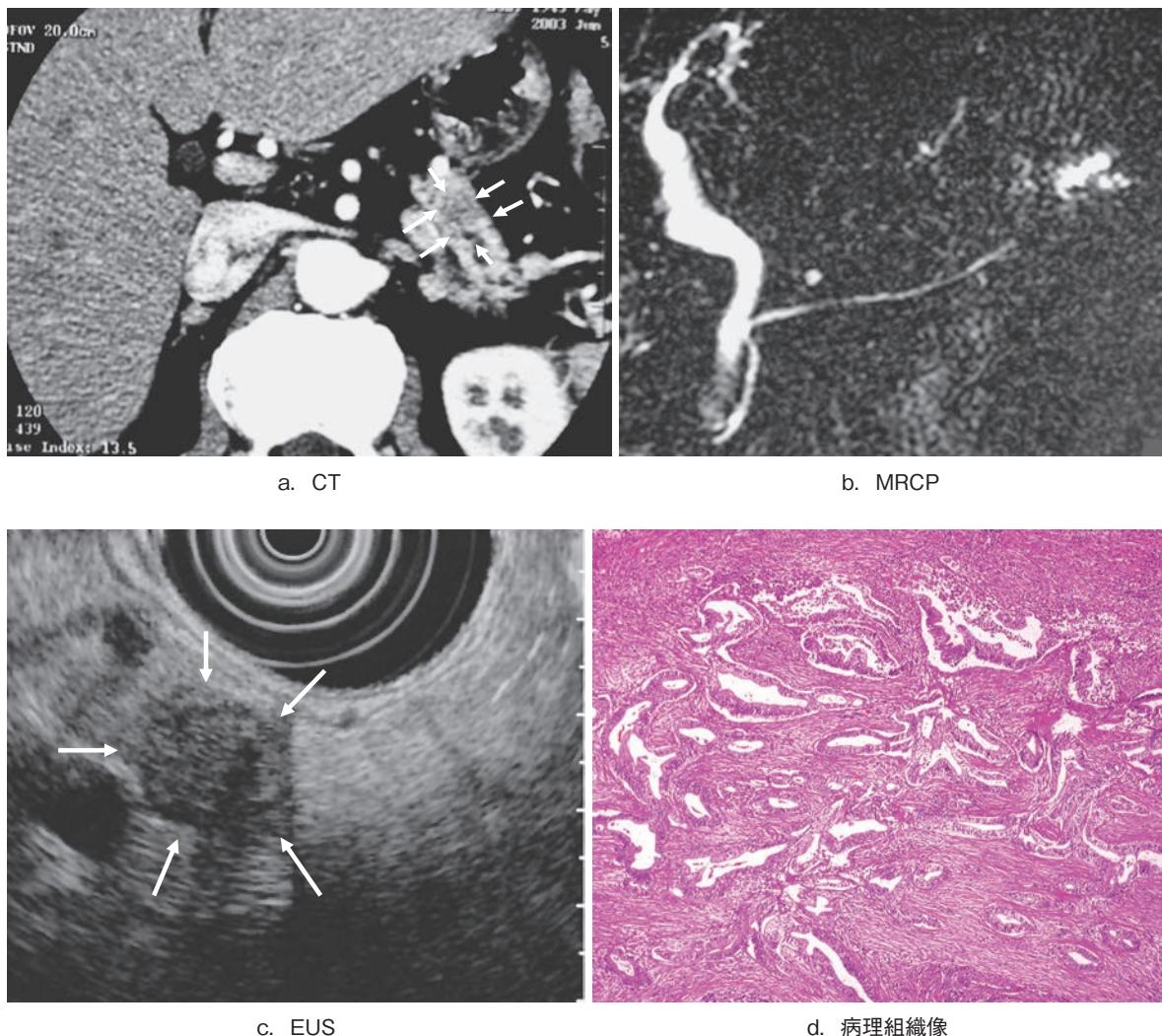


図3. LS-DMを背景とした膵癌例

症例：60歳、男性。血液型B型、家族歴：母、糖尿病、嗜好：タバコ30本/日、30年。

12年来、糖尿病にて通院中、定期検査でのCA19-9値が196U/mlと高値のため精査。

下記a, b, cの所見より膵尾部癌の診断で、膵体尾部切除+術中照射20Gy+体外照射50Gy施行。進行度はStage II B (T1N1M0)で、周囲組織への浸潤のない小膵癌（径15mm）であったが、その後、肝転移を生じ、術後85ヵ月で死亡。

a: CT (膵实质相)。膵尾部に径12mm大の低吸収域の腫瘍とその尾側の膵管拡張を認める。

b: MRCP。膵尾部主膵管の途絶と尾側膵管の拡張を認める。

c: EUS。膵尾部に境界明瞭な径15mm大の低エコー腫瘍を認める。

d: 切除膵癌の病理組織像 (HE染色)。高分化型腺癌の所見である。

スクリーニングにすすめていくことを提案している⁶⁹⁾。しかしながらRO-DMに相当するのは、前述のように50歳以上の新規糖尿病患者の1%にすぎず⁵⁾、こうした患者を対象としたスクリーニングには費用対効果の面で問題がある。

一方、LS-DMからも、糖尿病コントロールが急に不良になる⁴⁾ことや、腫瘍マーカーの上昇を契機に精査の対象となり発見される場合がある(図3)が、すでに切除可能な時期を逸していることが多い。2型糖尿病患者を膵癌の早期発見の観点からどのようにフォローアップすべきかについても、今後解決すべき課題である。

RO-DMにしろLS-DMにしろ、有用なバイオマー

カの開発が望まれる。IAPPはRO-DMと2型糖尿病を鑑別するバイオマーカーとして期待されたが、実際には感度、特異度とも低く有用ではなかった⁷⁰⁾。S-100A8 N-terminal peptideやAMも臨床応用については検討が行われておらず、その有用性については未知数である。最近、膵癌細胞から分泌されるエクソソームに内包された血清中のglypican-1を測定し、健常者や良性膵疾患を対照として、100%という驚くべき感度と特異度で初期の膵癌も含めて同定できる可能性を示す報告があった⁷¹⁾。しかし、血清glypican-1は、乳癌などでも上昇し、膵癌に特異的ではない点や、対照とした良性膵疾患や健常者の例数が少なく、真に有用であるかについてはさらなる検討が必要である。

VII. おわりに

膵癌と糖尿病との関連は古くから知られているが、最近はとくに膵癌の早期発見の手掛かりになるものとして注目されている。RO-DMは腫瘍随伴症候群であることは明らかとなったが、早期での発見に結びつくのは偶然的な要素が大きい。一方、LS-DMの本体である2型糖尿病は多因子疾患であり、遺伝因子、環境因子、加齢などが関与し、不均一な疾患である。2型糖尿病という母集団の中に、膵癌とのかかわりが高いサブグループがある可能性もある。これを調べるためには、膵癌を発症したLS-DMと非担癌糖尿病との比較も必要であるが、十分な例数を対象とした比較研究は見当たらず、今後の検討課題である。

現状においては、中年以降の新規糖尿病患者の診断時や糖尿病歴の長い患者で血糖コントロールが急に不良となる、あるいはCA19-9などの腫瘍マーカーの上昇がみられる場合、膵癌の隠れている可能性を念頭において、臨機に対応することが肝要であろう。

文 献

- 1) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al : Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus ; prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* **134** : 95–101, 2008.
- 2) 羽倉稟子、吉田洋子：糖尿病患者の家族歴. *日本臨床* **55** (増刊号) : 574–578, 1997.
- 3) Pannala R, Leimess JB, Bamlet WR et al : Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* **134** : 981–987, 2008.
- 4) Mizuno S, Nakai Y, Isayama H et al : Diabetes is a useful diagnostic clue to improve the prognosis of pancreatic cancer. *Pancreatology* **13** : 285–289, 2013.
- 5) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al : Probability of pancreatic cancer following diabetes ; a population-based study. *Gastroenterology* **129** : 504–511, 2005.
- 6) Tsuchiya R, Noda T, Harada N et al : Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* **203** : 77–81, 1986.
- 7) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al : Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter ; collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* **46** : 8–15, 1999.
- 8) Permert J, Larsson J, Fruin AB et al : Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas* **15** : 60–68, 1997.
- 9) Chari ST, Zapiach M, Yadav D et al : Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Pancreatology* **5** : 229–233, 2005.
- 10) Hart PA, Kamada P, Rabe KG et al : Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas* **40** : 768–772, 2011.
- 11) Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al : Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* **80** : 1047–1050, 1993.
- 12) Basso D, Brigato L, Veronesi A et al : The pancreatic cancer cell line MIA PaCa2 produces one or more factors able to induce hyperglycemia in SCID mice. *Anticancer Res* **15** : 2585–2588, 1995.
- 13) Basso D, Valerio A, Seraglia R et al : Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor ; 2030 MW peptide. *Pancreas* **24** : 8–14, 2002.
- 14) Ding X, Flatt PR, Permert J et al : Pancreatic cancer cells selectively stimulate islet beta cells to secrete amylin. *Gastroenterology* **114** : 130–138, 1998.
- 15) Permert J, Larsson J, Westermark GT et al : Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* **330** : 313–318, 1994.
- 16) Basso D, Greco E, Fogar P et al : Pancreatic cancer-derived S-100A8 N-terminal peptide ; a diabetes cause? *Clin Chim Acta* **372** : 120–128, 2006.
- 17) 北村和雄；アドrenomедуллинの展開研究. *心臓* **45** : 1496–1502, 2013.
- 18) Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N et al : Adrenomedulin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in β -cells and mice. *Gastroenterology* **143** : 1510–1517, 2012.
- 19) Javeed N, Sagar G, Dutta SK et al : Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic β -cell dysfunction. *Clin Cancer Res* **21** : 1722–1733, 2015.
- 20) Inoue M, Iwasaki M, Otani T et al : Diabetes mellitus and the risk of cancer ; results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* **166** : 1871–1877, 2006.
- 21) Everhart J, Wright D : Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. *JAMA* **273** : 1605–1609, 1995.
- 22) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A et al : Type-II diabetes and pancreatic cancer ; a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* **92** : 2076–2083, 2005.
- 23) Jee SH, Ohrr H, Sull JW et al : Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* **293** : 194–202, 2005.
- 24) Ben Q, Xu M, Ning X et al : Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer ; a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* **47** : 1928–1937, 2011.
- 25) Henry SA, Prizment AE, Anderson KE : Dura-

- tion of diabetes and pancreatic cancer in a case-control study in the Midwest and the Iowa Women's Health Study (IWH) cohort. *JOP* **14** : 243–249, 2013.
- 26) Bosetti C, Rosato V, Li D et al : Diabetes, anti-diabetic medications, and pancreatic cancer risk ; an analysis from the international pancreatic cancer case-control consortium. *Ann Oncol* **25** : 2065–2072, 2014.
- 27) Song S, Wang B, Zhang X et al : Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer ; a meta-analysis. *PLoS One* **10** : e0134321, 2015.
- 28) Gapstur SM, Gann PH, Lowe W et al : Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* **283** : 2552–2558, 2000.
- 29) Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S et al : Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* **294** : 2872–2878, 2005.
- 30) Cowey S, Hardy RW : The metabolic syndrome ; a high-risk state for cancer? *Am J Pathol* **169** : 1505–1522, 2006.
- 31) Hruban RH, Goggins M, Parsons J et al : Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* **6** : 2969–2972, 2000.
- 32) Basturk O, Hong SM, Wood LD et al : A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* **39** : 1730–1741, 2015.
- 33) Fukuda A, Chiba T : Sox9-dependent acinar-to-ductal reprogramming is critical for pancreatic intraepithelial neoplasia formation. *Gastroenterology* **145** : 904–907, 2013.
- 34) Henning R, Ding XZ, Adrian TE : On the role of the islets of Langerhans in pancreatic cancer. *Histol Histopathol* **19** : 999–1011, 2004.
- 35) Butler AE, Galasso R, Matveyenko A et al : Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia* **53** : 21–26, 2010.
- 36) Ishikawa O, Ohhigashi H, Wada A et al : Morphologic characteristics of pancreatic carcinoma with diabetes mellitus. *Cancer* **64** : 1107–1112, 1989.
- 37) Pour PM, Pandey KK, Batra SK : What is the origin of pancreatic adenocarcinoma? *Mol Cancer* **2** : 13, 2003.
- 38) 門脇 孝, 小川佳宏 (編) : 脂肪細胞と脂肪組織, 文光堂, 東京, 2007.
- 39) Wu L, Rabe KG, Petersen GM : Do variants associated with susceptibility to pancreatic cancer and type 2 diabetes reciprocally affect risk? *PLoS One* **10** : e0117230, 2015.
- 40) Kuruma S, Egawa N, Kurata M et al : Case-control study of diabetes-related genetic variants and pancreatic cancer risk in Japan. *World J Gastroenterol* **20** : 17456–17462, 2014.
- 41) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* **26** : 439–451, 2005.
- 42) AlSaleh A, O'Dell SD, Frost GS et al : Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* **94** : 262–269, 2011.
- 43) Li S, Shin HJ, Ding EL et al : Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes ; a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **302** : 179–188, 2009.
- 44) Kaklamani VG, Sadim M, His A et al : Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. *Cancer Res* **68** : 3178–3184, 2008.
- 45) Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M et al : Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOQR1) genes and colorectal cancer risk. *JAMA* **300** : 1523–1531, 2008.
- 46) Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P et al : A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *J Natl Cancer Inst* **105** : 95–103, 2013.
- 47) Wang F, Gupta S, Holly EA : Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15** : 1458–1463, 2006.
- 48) Li D, Yeung SC, Hassan MM et al : Anti-diabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* **137** : 482–488, 2009.
- 49) Wang Z, Lai ST, Xie L et al : Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus ; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **106** : 19–26, 2014.
- 50) Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V : Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* **9** : 33, 2011.
- 51) Silverman DT, Schiffman M, Everhart J et al : Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* **80** : 1830–1837, 1999.
- 52) Austin MA, Kuo E, Van Den Eeden SK et al : Family history of diabetes and pancreatic cancer as risk factors for pancreatic cancer ; the PACIFIC study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **22** : 1913–1917, 2013.
- 53) Mizuno S, Nakai Y, Isayama H et al : Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes ; screening strategy based on diabetes onset age. *J Gastroenterol* **48** : 238–246, 2013.

- 54) Vaag A, Lehtovirta M, Thye-Rönn P et al : Metabolic impact of a family history of Type 2 diabetes : Results from a European multicentre study (EGIR). *Diabet Med* **18** : 533–540, 2001.
- 55) Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al : Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* **319** : 1297–1301, 1988.
- 56) Egawa N, Tu Y, Sanaka M et al : Family history of diabetes and pancreatic cancer. *Pancreas* **30** : 15–19, 2005.
- 57) Wang X, Misawa R, Zielinski MC et al : Regional differences in islet distribution in the human pancreas-preferential beta-cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* **8** : e67454, 2013.
- 58) Egawa N, Lin Y, Tabata T et al : ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* **19** : 2537–2542, 2013.
- 59) Wolpin BM, Chan AT, Hartge P et al : ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* **101** : 424–431, 2009.
- 60) Wolpin BM, Kraft P, Gross M et al : Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles : results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* **70** : 1015–1023, 2010.
- 61) Greer JB, Yazer MH, Raval JS et al : Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* **16** : 5588–5591, 2010.
- 62) Nakao M, Matsuo K, Hosono S et al : ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer in a Japanese population. *Cancer Sci* **102** : 1076–1080, 2011.
- 63) Fujita Y, Tanimura M, Tanaka K : The distribution of the ABO blood groups in Japan. *Jpn J Human Genet* **23** : 63–109, 1978.
- 64) Mao Y, Tao M, Jia X et al : Effect of diabetes mellitus on survival in patients with pancreatic cancer : a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **5** : 17102, 2015.
- 65) Yuan C, Rubinson DA, Qian ZR et al : Survival among patients with pancreatic cancer and long-standing or recent-onset diabetes mellitus. *J Clin Oncol* **33** : 29–35, 2015.
- 66) Hwang A, Narayan V, Yang YX : Type 2 diabetes mellitus and survival in pancreatic adenocarcinoma : a retrospective cohort study. *Cancer* **119** : 404–410, 2013.
- 67) Toriola AT, Stolzenberg-Solomon R, Dalidowitz L et al : Diabetes and pancreatic cancer survival : a prospective cohort-based study. *Br J Cancer* **111** : 181–185, 2014.
- 68) Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG et al : Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes : a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* **102** : 2157–2163, 2007.
- 69) Pannala R, Basu A, Petersen GM et al : New-onset diabetes : a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* **10** : 88–95, 2009.
- 70) Chari ST, Klee GG, Miller LJ et al : Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* **121** : 640–645, 2001.
- 71) Melo SA, Luecke LB, Kahlert C et al : Glypican -1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* **523** : 177–182, 2015.

Diabetes and pancreatic cancer

Naoto Egawa

President, Tokyo Metropolitan Hiro-o Hospital

Summary

Pancreatic cancer is a malignancy with a dismal prognosis. Although early detection is essential for better prognosis, this is difficult given that the early stage of this cancer does not manifest typical symptoms.

Diabetes mellitus (DM) is associated with pancreatic cancer and is a potential clue in its early diagnosis. The causal relationships between diabetes and pancreatic cancer are bidirectional. The development of DM 2 to 3 years before the diagnosis of pancreatic cancer is a potential consequence of the malignancy. This onset of DM is thought to be an expression of paraneoplastic syndromes. Therefore, careful medical attention is needed when DM appears in individuals older than middle age. Long-standing DM has been implicated as a predisposing risk factor for pancreatic cancer. The risk is approximately 1.5- to 2.0-fold for individuals who have had diabetes for 2 to 3 years or longer. Insulin resistance, hyperinsulinemia and chronic hyperglycemia are considered to be involved in the pathogenesis of diabetes-associated pancreatic cancer. Although a common genetic susceptibility for pancreatic cancer and DM may exist, definite genetic variants have not yet been identified. It is necessary for diabetic patients with sudden deterioration of DM control or an increase in tumor markers associated pancreatic cancer to undergo a detailed examination focused on the pancreas.

For cost-effective screening, future studies should focus on identifying reliable biomarkers of early pancreatic cancer or biomarkers specific to pancreatic cancer-induced diabetes that can distinguish this condition from type 2 diabetes.

Key words : pancreatic cancer, carcinogenic risk, recent onset diabetes, type 2 diabetes, paraneoplastic syndromes, hyperinsulinemia

わが臨床と研究の歩み

川嶌 真人 社会医療法人玄真堂 川島整形外科病院 理事長

要旨：筆者は1969（昭和44）年に東京医科歯科大学を卒業後、大学紛争の関係で東京の虎の門病院で研修を受け、そこで骨髓炎の患者をみるとことになった。この患者の慢性骨髓炎の治療に川嶌式局所持続洗浄療法を開発したこと、これを生涯の仕事とし、日本と中国に普及させ、現在では骨髓炎の標準治療法として定着している。1970年からは東京医科歯科大学の難治疾患研究所に籍をおきながら“減圧症と骨壊死”的研究に従事し、1972年からは九州労災病院において潜水病と骨壊死の研究を行い、国際潜水・高気圧環境医学会には毎年のように同級生の故眞野喜洋教授とともに共同研究を発表してきた。さらにウイスコンシン大学とも15年にわたって共同研究に取り組むようになり、1975年には潜水病による骨壊死を本邦初の労災認定とし、またこの研究によって2002年、2012年には学術賞、さらに2012年には国際潜水・高気圧環境医学会の特別名誉会員となり、2015年からは眞野・川嶌アワードを毎年授与する立場になった。大分県の片田舎の開業医がこのような研究ができたのは、母校の先輩や後輩達の協力と支援があってこそであり、心から感謝している。この論文はこれらの研究に関する筆者の歩みである。

Key words : 減圧症、骨壊死、骨髓炎減圧症、骨壊死、骨髓炎

I. はじめに

筆者が生まれ育った中津は、慶應義塾大学を創設した福澤諭吉の出身地である。『福翁自伝』によると、諭吉は蘭学という学問に大変興味をもち、それを学ぶために長崎に留学をしている。

諭吉が1858年、中津藩の要請により江戸の中津藩中屋敷跡（現在の東京・聖路加国際病院前）に蘭学塾を開塾した。この場所は1771年、前野良沢と杉田玄白らがオランダの解剖書『ターヘル・アナトミア』を翻訳し『解体新書』として出版するための大変な労力を費やしたところである。

1869（明治2）年、福澤諭吉は杉田玄白の隨想録『蘭学事始』を復刻している。

筆者は諭吉のこの一連の業績を知ることにより、自分も国際水準の研究や仕事ができるのではないかと考えた。

II. 骨髓炎の治療

筆者は、1969（昭和44）年、医科歯科大を卒業したが、整形外科の7名の入局希望者全員に、学園紛争のため大学の医局に残すことができないので、自分でいきたい病院をみつけていくようにと言い渡され、整形外科の中川三与三助教授と東大の同級生であった虎の門病院の御巫部長との伝手で虎の門病院に研修生としていくことになった。

虎の門病院で筆者は1人の若い女性患者と巡り会った。彼女は12歳のときから化膿性肩関節炎と上腕骨骨髓炎のため、全国各地の病院で繰り返し18回もの手術を受けたにもかかわらず排膿がとまらなかった。すでに21歳になっていた彼女は、虎の門病院でも1回手術を受けていたがまったく治癒せず、相変わらず排膿が続いていた。そのころ、関節内にチューブを留置して持続洗浄をするという治療法が米国の雑誌論文に掲載されていたことを川端正也部長から教えていただき、この治療法を試みることになり、当時の上司で指導医の南條文昭先生とも相談し、このシステム（持続洗浄装置）をつくることになった（図1）。なにしろ通常の点滴セットで試みたので、すぐにチューブが詰まり流れなくなる。生理的食塩水でフラッシュする

連絡先：川嶌 真人 gensin@gamma.ocn.ne.jp

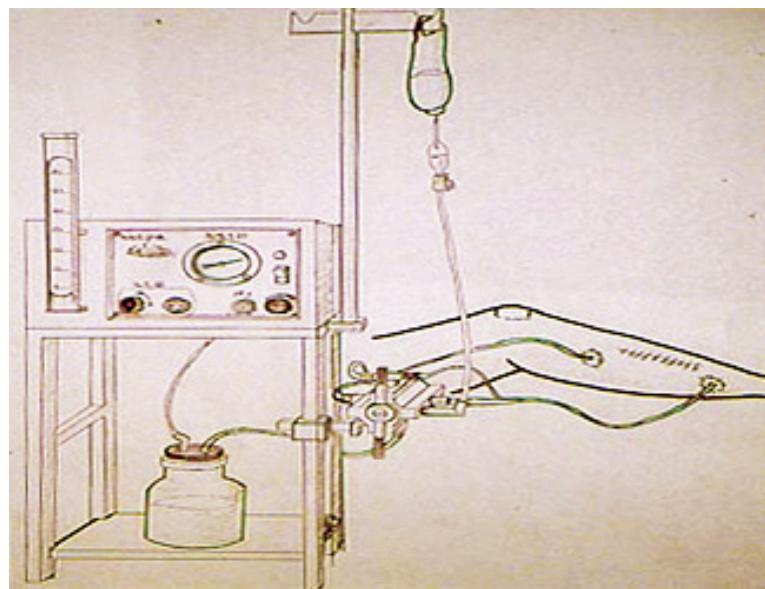


図 1. 初期の局所持続洗浄チューブ

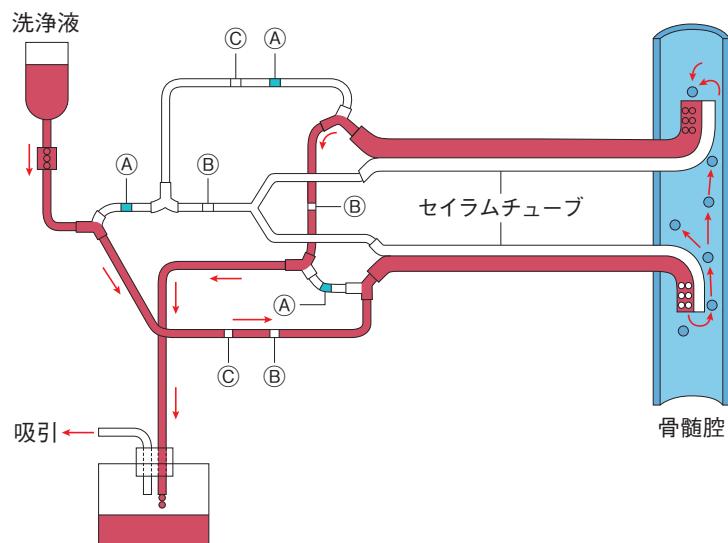


図 2. 局所持続洗浄チューブの構造図

など試行錯誤を繰り返し、持続洗浄を 2 週間続けたところ、劇的に瘻孔が閉鎖して排膿がとまり、炎症も治まった。その後、この洗浄用チューブを改良し、二重管セイラムサンプチューブを組み合わせて「川嶌式局所持続洗浄チューブセット」(図 1, 2, 3) をつくり、東京大学の東京地方整形外科集談会で発表した¹⁾。この集談会会长で当時の東京大学津山直一教授からお誉めの言葉をいただいた。この治療法で虎の門病院で 19 例、九州労災病院で 260 例の治療を行った。その後、この治療法は全国的に広まり、今日では骨髄炎の標準治療となっている。

III. 高気圧医学の研究

虎の門病院で臨床を行いながら本学の難治疾患研究所で研究していたとき、同級生の眞野喜洋先生から、潜水病の研究で 100m の潜水実験中、ガス漏れが起これ急性減圧症になった、救急再圧治療してある程度の痛みやしひれはとれたが、めまいがとまらないで、虎の門病院のめまいの専門医で神経耳鼻科部長（後の東京女子医科大学教授）小松崎先生の治療を受けたいから入院の手続きをしてほしいと頼まれた。筆者は整形外科だったので、とりあえず整形外科のベッドだけは確保して彼を受け入れた。眞野先生は、まったく歩行ができずふらふらの状態であった。しかし、小松崎先生の適切な治療を受け、徐々に回復していく様子を

みていて、潜水病というものをはじめて知り、関心をもった。眞野先生からも、この研究はおもしろいから一緒にやらないかとすすめられた。

筆者は東京医科歯科大学に戻るつもりでいたが、九州労災病院院長であった九州大学名誉教授の天児民和先生から、整形外科の臨床もよいが、減圧症と骨壊死の研究も同時にしてみないかといわれ、おもしろいテーマだと思って、九州に帰郷後も難治疾患研究所の専攻生として研究生活を続けることになった。

1. 九州労災病院で高気圧医学の研究を開始

筆者は1972年に九州労災病院で勤務することになり、天児先生に改めて高気圧医療研究部で減圧症と骨壊死の研究をしっかりするようにいわれたが、よくわからぬままに整形外科医として臨床研究しながら、夜は高気圧医療部で研究をした。九州労災病院には九州各地から多くの減圧症患者が受診していたが、減圧症の原因と、高い頻度で合併症として起こる骨壊死についてはまったく未知の領域であり、労災病としての認定もされていなかった。

2. 減圧性骨壊死の研究を始める

九州労災病院では、朝の8時半～夜11時までは整形外科臨床医として手術をし、夜11時～午前1時までは高気圧医療研究部で研究をするという勤務生活が始まった。高気圧医療研究部でなにを研究したらよいか、高気圧研究部の先輩ですでに労災病院を辞め田川市で医院を開業していた重篠脩先生を訪ね、減圧症について相談した。重篠先生は有明海の潜水士組合の大浦漁協での検診をすすめてくれた。大浦漁協には450人もの潜水士があり、高頻度で骨壊死が発生しているということであった。そこで、以前、大浦漁協で検診した九州労災病院元整形外科部長の太田良實先生を訪れ指導を頼った。太田先生は、大変な研究で、あまりの大変さに途中でやめて今は開業医をしているとのことで、しばらく考え込んでしまった。労災病院で当時の検診資料を探してみたが、重篠先生や太田先生の研究資料はみつからず途方に暮れた。

そのとき、太田先生から、君は局所持続洗浄療法という治療法を開発して川嶌式洗浄チューブで骨髄炎治療を行っているようだが、私が九州労災病院当時からみている大腿骨骨髄炎の患者は6年間で17回も手術をしたが、まったく治らず排膿が続き、現在も私の病院に入院中なので、なんとかしてもらえないかという相談を受けた。筆者の専門であり二つ返事で治療を引き受けた。患者は、患部の四つの瘻孔から膿が排出され悲惨な状態であったが、搔爬を行い川嶌式洗浄チューブを留置して2週間の持続洗浄を行った。8週間後には瘻孔が塞がり、患者は6年ぶりに退院ができた。

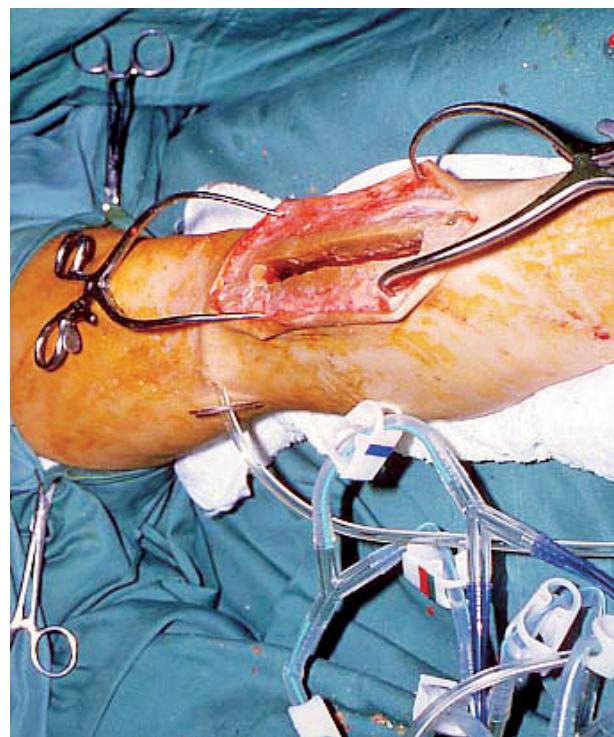


図3. 局所持続洗浄の実際

その後、太田先生を再訪したところ減圧性骨壊死のプレパラートや検診当時の研究資料、調査資料を大量に取り出し、この研究を頼むよとのことであった。併せて、労災病院で保管しているはずのX線フィルムの保管場所も教えていただいた。改めて重篠先生に相談したところ、先生は大浦漁協に同行し、検診を説得してくださった。大浦漁協からは、7年前の調査の報告・説明を求められ、3ヵ月以内の報告を約束した。労災病院では、同僚の加茂洋志先生や上司の林皓先生、鳥巣岳彦先生らの支援を受けながら、7年前の300人分のフィルムを鑑定し、骨壊死のデータを一人ひとり手紙方式にまとめ大浦漁協に持参し報告会を開いた。そのお陰もあって、ついに骨壊死の検診を行えることになった。

われわれの検診が決まるとき、天児先生や安藤正孝副院長とともに大浦漁協を訪問し、ようやく検診ができる運びとなった。天児先生は、この検診の研究のために450万円もの研究費を出してくださり、早速、ポータブルX線装置を購入して高気圧医療研究部と検査室で15人の検診スタッフチームをつくった。3ヵ月後に大浦漁協で2日間にわたって300名以上の潜水士のX線による骨検診、血液検体をとる検診を行った。この検診データはその後、雑誌『臨床整形外科』に4名の分担執筆で掲載され^{3~6)}、出版元の医学書院から

優秀賞をもらうことができた。

天児先生からは国際学会での発表をすすめられ、1973年、バンクーバーで開催された国際高気圧酸素治療学会と、引き続きシアトルで開催された日米天然資源開発会議で初の学会発表をすることになった。

3. 有明海における減圧症の検診

検診後のデータを解析する作業も大変で、仕事が終った後、高気圧治療部の研究室で4人のドクターがX線フィルムや血液検査をみて判定して一人ひとりのダイバーの検査データを作成した。そして、ようやく半年後、再び大浦漁協に出向き、データ分析の報告会をもつことができた。その間、多くの漁師達と親しくなったお陰で、潜水業務の具体的な方法を克明に記録することによって、なぜ骨壊死が起こるのかということも徐々にわかつってきた。

鳥巣先生や加茂先生と毎週末に、この約300名のデータを判定・分類したところ59.6%の高頻度に骨壊死が認められ、これらの潜水士の骨壊死は職業病であることを改めて認識できた。またこの骨壊死がなぜ起こるかという調査の必要性を痛感した。われわれは、前整形外科部長の太田良實先生の7年前のデータをもとに、どのような過程をたどって骨壊死にいたったかを一つずつ追跡していった。

ニューカッスル大学のウォルダ教授などのMRC分類法を基礎に、太田・松永分類（図4A1～6, B1～2）をもとに関節障害型のA群と骨幹部型および頸部型のB群の二つに分類した。なかでも関節障害型のA群がどのように変化・進行するのか、とくに上腕骨、股関節の大腿骨に起こるA2タイプの線状硬化型は、関節面が陥没変形して大きな障害をもたらす骨壊死であることが判明した。やがてそれはA5タイプ股関節陥没型に移行し、最終的にはA6タイプの変形性股関節症となる。この変化を少しでも早く見出せれば、早期の治療ができ、進行を抑える処置がとれるのではないかということも、この検診の結果であった。またBタイプは大腿骨の骨幹部に発生し、ほとんどは関節は破壊されないが、B2タイプの不規則石灰化は、後に2例ほど肉腫が発生したことがわかった。国際的にも同様の事例が報告されており、われわれの調査でも、肉腫が発生し、切断手術をしたにもかかわらず死亡した1例があった。潜水による骨壊死は大きな問題で、国際学会で発表するテーマであることが次第にわかつってきた。

1973年のバンクーバーの国際学会には、日本高気圧環境・潜水医学会の創設者の1人である、心臓移植でも有名な札幌医科大学の和田壽郎先生が出席してお

られた。

「潜水病の骨壊死」と題して有明海のダイバーの骨壊死について発表を終えると多くの質問攻めにあったが、シンポジウムの座長を務めるJ.Pジョーンズ博士（カルフォルニア大学臨床教授・カルフォルニア骨壊死研究所所長）がわかりやすい英語で解説してくれたのでなんとか答えられた。和田先生には喜ばれ、筆者も思わず感激した。

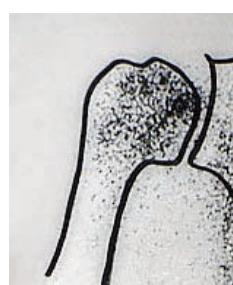
和田先生は、第4回国際高圧学会を主催しており、われわれがこの分野に携わるはるか前からのパイオニアで、心臓移植の手術にこの高圧酸素を応用できなかと考えている研究者だということも知った⁷⁾。

バンクーバーの後、すぐにシアトルでの第2回国米天然資源開発会議・潜水技術専門部会に出席した。この会議は日米双方の潜水病や潜水科学、生理学などの専門医師達が大勢参加して、米国と日本で2年おきに行う政府間レベルの会議であった。日本では科学技術庁海洋科学技術センター、米国では海洋大気局(NOAA)が主催する学会である。筆者は第2回からこの政府間会議の専門委員になった。

シアトルの会議後、講演を依頼され、コロラド州立大学のメディカルセンター整形外科主任教授・マイルズ教授を鳥巣先生と訪れ「潜水病と骨壊死」を講演した。マイルズ先生によると、コロラド大学では数多くの腎臓移植手術が行われ、術後は拒否反応を防ぐために免疫抑制剤やステロイド剤を使用していたが、その副作用で多くの骨壊死が発生していた。そのためにマイルズ教授は骨壊死に大変关心をもっており、潜水病の骨壊死との類似点も多いことから、病態がどのようにして起こるのか、また治療法や予防などについて詳細な質問を受けた。筆者は骨壊死が潜水病だけにとどまらず、特発性大腿骨頭壊死や腎移植手術後の骨壊死、膠原病後に伴う骨壊死など共通した問題を抱えていることを知り、この研究がいかに重要であるかということを痛感した。

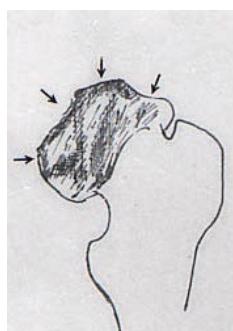
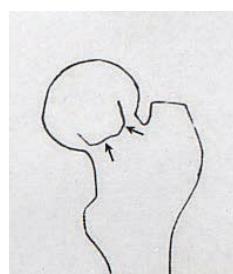
その後、英国ではバーミンガムで開かれた英國整形外科学会に出席し、世界に先駆けはじめて人工関節を開発したライティントン病院のチャンレー教授を訪れ病院を見学した。この病院は1日中、世界中の患者の膝と股関節に人工関節の手術をしていた。まさに人工関節の専門病院であり、当時はまだ日本ではあまり行われていなかった完全無菌手術室でもっともすすんだチャンレー式人工関節手術を行っており驚かされた。

この人工関節の手術は、感染をいかに防ぐかということが大きな問題であり、その解決策としてチャンレー先生が研究・開発した経過と成果が公開されている。それはアメリカのNASAが宇宙船室内を無菌化する



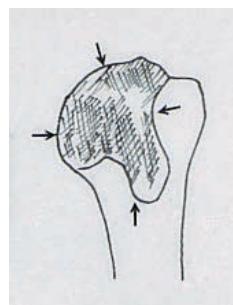
A1.

A5.



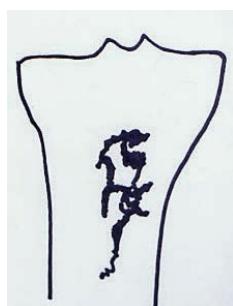
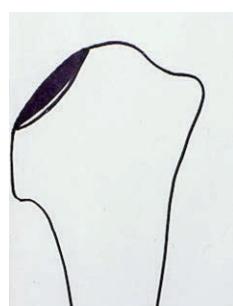
A2. 股関節

A6.



A3.

B1.



A4.

B2.

図 4. 太田・松永による骨壊死の分類

A 群：関節障害型，B 群：骨幹部型・頸部型

ために開発したヘパフィルターを活用する完全無菌手術室で、フルフェイスのヘルメットをかぶって無菌手術を行っていたものを取り入れたとのことであった。このように厳重な無菌システムはいずれ普及するであろうという考え、帰国後、鳥巣先生とともに導入を天児先生にすすめ、数年後には九州労災病院にもクリーンルームができた。当院にも現在、クリーンルームが3室あり、感染率の抑制の重要性を認識した次第である。

1975年には、“潜水病の骨壊死”についてさらに詳しいデータを発表するために、米国サンディエゴで開催された国際水中生理学会に参加した。この学会には、潜水病の病理研究のために、本学難治疾患研究所出身で病理学者の北野 元生博士も参加した。筆者とともに骨壊死と潜水病の剖検の解剖病理を研究するために週1回、労災病院に非常勤でこられていた。その後、九州労災病院の常勤の病理部長となり、われわれは病理学者という仲間を得、また本学の眞野教授が潜水病の公衆衛生的分析を行うために参加し、共同研究者として発表していくことになった^{8,9)}。

この学会が終わった後、ハワイ大学に集まり、高圧生理学のホーン教授主催「マン・イン・ザ・シー」というシンポジウムに出席した。このシンポジウムでは、大分県国東半島沿岸の漁師に発生している重症の減圧症ならびに潜水病の骨壊死の問題について、筆者が撮影した8mm映画を上映した。この映像は、漁師たちが水深約30mの海底で6時間も貝をとった後、わずか20分間で浮上して、帰港する3時間を利用して船上の小さな高圧タンクに入り減圧をするという、世界に類を見ない特殊な潜水漁法を記録したものである。この潜水漁法は非常に危険であり、海外では考えられないものであった。この貝獲りで減圧症が重症化し、ダイバーたちの何名かは死亡している。九州労災病院では、病因解明のために北野先生により世界でもっとも早い時期に減圧症の病理解剖を行い、この学会で発表した。その後、この船上減圧法は非常に危険であるため、労働基準監督署と一緒に九州の潜水士のいる漁村を訪れ、潜水漁法をやめるように指導したが、完全にやめるまでには5年間かかった。その間、多くの犠牲者が出了¹⁰⁾。

4. 潜水病の骨壊死を初の労働災害認定

1975年には、紆余曲折はあったが、潜水病の骨壊死を労働災害（労災）として認定に成功した。これは熊本県玉名郡の漁民が東京の羽田空港へ通じる地下のトンネル工事に従事して潜函病になり、熊本大学から九州労災病院に紹介されてきた患者である。労災病と

して認定を求めて種々申請を行ったが、前例のない事例を日本で認定させるには簡単にはいかないことがわかった。そのため一緒に作業していた12名全員のX線写真を撮ったところ、6名に同様の骨壊死が発生していた。また有明海の大浦漁協301名の検診で、約60%に骨壊死が起こっていることや、英国のウォルダ教授から、テムズ川の潜函作業員から30%の骨壊死が発生していたという論文と併せて、マイクロフィルムを送ってもらった。これらの資料を添えて労働基準監督署と交渉した結果、約1年かかったが、なんとか潜水病、潜函病の骨壊死の労災認定に成功した。

5. 減圧症の病理解剖から病因論へ

このような調査・研究、予防活動をしている間に労災病院でも4名が減圧症で死亡しており、その患者たちを北野病理部長とともに解剖をさせていただいた。その結果、減圧症の新たな原因が突きとめられた。

それまでは潜水病（減圧症）は過飽和した窒素ガスによる塞栓であり、空気塞栓症というのが定説であった。しかし、脊髄の血管や骨髓中の多量の気泡の周囲に血小板血栓ができていることがわかり、北野病理部長は、これを凝固系が亢進して血栓ができたために、骨壊死や脊髄の麻痺が起こるのではないかと推測した。実際、剖検例で、大腿骨の早期の骨壊死、血小板血栓の発見により潜水病の原因そのものに迫ることになった。この4例の剖検例は、当時としては大変めずらしい事例であり、1977年、「減圧症の剖検例にみる早期骨壊死の病理学的研究」としてトロントにおける国際潜水・高気圧環境医学会で発表した¹¹⁾。これは不思議なめぐり合わせで、オンタリオ大学のフィリップ教授からもラットによる実験の結果、電子顕微鏡でみても同様に血小板が凝集し、それが血栓の起因となって減圧症を起こしているという発表があった。その後、減圧症の原因是空気塞栓だけでなく、血小板の凝集や減圧症に伴う凝固系の亢進ということが次第にわかつてきて、治療法として再圧治療のみならず骨壊死予防にワーファリンやアスピリンなどの投与が行われるようになつた。またヘパリンや血栓溶解剤が使用されるようになり、次第に治療法や予防法などについても発表されるようになってきた。

1978年、九州大学名誉教授・九州労災病院院長の天児民和先生が会長をなさった京都で開催された国際整形・災害外科学会でもシンポジストとして発表し、大きな関心を集めた。整形外科でも、骨壊死はほとんどが特発性とかSLEなどによるものしか知られておらず、減圧症の骨壊死はきわめて限られた範囲でしか知られていなかった。そのためこのような研究が国際

整形・災害外科学会で認識されたのは大変ありがたいことである。

6. 動物実験にて病因論と予防法を探る

1979年には、ハワイの米国スポーツ医学会で「潜水士の骨壊死」として講演し、同年、マイアミで開催された国際潜水環境医学会で「実験的減圧症とビタミンEの影響」¹²⁾として発表した。ビタミンEは血小板を安定させるという学説があり、動物実験でネズミを急性減圧症にさせると血小板が急速に減少し、血栓が起こって70%のネズミが死亡するが、このネズミたちにビタミンEを投与すると、逆に血小板の減少がとまり、70%が生存できるという結果で、この学説の証明とともに有効な予防法として発表した。この発表は大きな反響があり、その後、米国のデューク大学で飽和潜水士の深海潜水の実験などにもピーター・ベネット教授（後の米国潜水・高気圧環境医学会理事長）によるビタミンEを使って有効度などを調査した報告がある。

ビタミンEによって減圧性骨壊死を予防できるのではないかという仮説のもとに、われわれはウィスコンシン大学においてヒツジを使った動物実験を行う計画を立てた。われわれは1972～1981年の9年間、ラットなどの小動物に骨壊死をつくってさまざまな実験を行ったが、なかなかヒトにみられるような骨壊死はつくれなかつた。しかし、ヒツジでは小動物よりもさらに明確な骨壊死がつくれるという話を聞き、ウィスコンシン大学のレーナー博士らに、われわれが有明海で調査した潜水夫のダイビングプロファイル（潜水法）のデータを送った。そのデータをもとに同様のパターンでヒツジに減圧をかけた結果、約90%のヒツジに骨壊死が発症した。

北野教授の解析によると、レーナー博士たちがつくれたヒツジの骨壊死はヒトの骨壊死と酷似しており、ヒツジがヒトと同様の血行状態をもち、ヒトと同じような骨壊死になるということがよくわかつた^{13, 14)}。

7. 内外の学会主催

1996年、第29回日本高気圧環境医学会総会を中津で筆者が会長として主催した。この学会は、日本の高気圧医学に関する唯一の学会である。

当院は1981年、開業と同時に中村鉄工所の協力で1人用チャンバーを設置し、2年後の1983年には第2種大型高気圧酸素治療装置が完成し、6人の患者が同時に治療できる多人数用高気圧酸素治療装置を設置した。1989年には3基目、2005年には4基目の多人数用高気圧酸素治療装置を設置し臨床医学の研究に用い

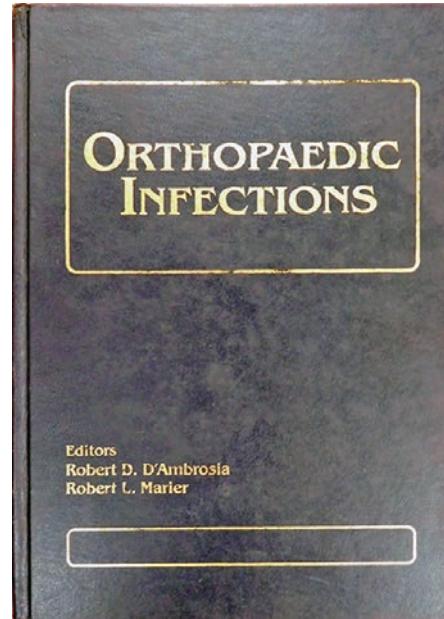


図5. 「Orthopaedic Infections」(Slack社)

られている。これらは、世界の研究者と共同研究ができるのに大変役立っている¹⁵⁾。

1976年、台湾における潜函工の骨壊死の国際鑑定人として調査、裁判鑑定を行ったことから、台湾も潜水士や潜函工の骨壊死を労災認定することとなり、中華民国行政院労工委員会の主催で減圧症予防のシンポジウムが開催され、筆者も特別講演者として招請された。その後、眞野先生とともに日中合同潜水・高圧学会も開催し、2015年にはアジア太平洋学会を群馬大学で、ポストコンгрес学会を中津で主催した。

IV. 骨髄炎の治療に高気圧酸素を応用

高気圧医学の研究は、同時に筆者が生涯のテーマとしている骨髄炎の研究において役立っている。虎の門病院では、局所持続洗浄療法を19例で行い成功し、1962年以降、九州労災病院に移ってから260例の骨髄炎を治療し、局所持続洗浄療法は、日本整形外科学会の教育研修ビデオ¹⁶⁾となり、日本において執筆した多くの専門書^{17~28)}、アメリカの専門書『Orthopaedic Infection』（図5）や学会誌などにも掲載され、世界における標準治療として定着するようになった。

1981年以来、中津において高気圧酸素治療を開始してから700例を超す骨髄炎に応用しているが、国際学会で米国でも骨髄炎に応用されていることを知り、1981年からはすべての骨髄炎患者に高気圧酸素治療を併用して治療している。成績は、局所持続洗浄療法により再発率は10%にまで下がっていたが、高压酸

素の導入により再発率は5%にまで下がっていることがわかった。再発率を下げるには、入院期間の短縮や患者の早期社会復帰など有益な役割を果たしており、骨関節感染症領域の研究にも貢献できていると思われる。

1979年には、日本骨・関節感染症研究会を10名の教授とともに創立し、現在、研究会は大きく成長し、日本骨・関節感染症学会として整形外科における感染症の専門医の唯一の認定学会となっている。

V. 骨髄炎の治療にオゾンナノバブルを応用

眞野教授が開発したオゾンナノバブル（オゾンを超微細気泡化した水）を局所持続洗浄療法の洗浄液に応用できなかということを、すでに60例に応用して良好な結果を得ている。局所持続洗浄療法の最大の欠点は、不良肉芽などによるチューブの閉塞であったが、オゾンナノバブルにより分解作用が働き閉塞しなくなり、管理が大変楽になった。以前はイソジンなど消毒剤や抗菌剤などを使っていたが、消毒剤は副作用があり、閉塞しやすいという問題を一気に解決し、管理しやすくなった^{29~33)}。

このオゾンナノバブルはまったく刺激や毒性がないので安心して使用できる。最近は、難治性潰瘍にも応用されて、この方面においても非常に伸びていく領域ではないかと、眞野先生が残したオゾンナノバブル学会の理事として、先生の研究を進展させている。

VI. おわりに

上記のように、一つの研究を続けることを通じて、さまざまな領域の方々と交流協力ができ、そのお陰で研究の輪が広がり新しい時代が開いていく“温故創新”こそ天児先生のいっていた世界なのだとつくづく感じている。

今なお息子・川嶋眞之とともに国際学会に参加して毎年発表し続けている。これもひとえに東京医科歯科大学の大勢の先輩や後輩、友人、多くの先人、当院スタッフの協力のお陰である。自分1人ではなにもできなかつたとつくづく感じている研究であった。これからわれわれに継ぐ若い人達も、多少の基礎研究や自分の専門外のことでも継続することが、遠回りになるかもしれないが、それがいつかは自分の専門に結びついていくことと思って、富士山のようにすそ野を大きく広げ、専門性を深く研究していくことがまた、臨床医としても研究者としても非常に重要になるであろうということをこれまでの研究を通じて感じている。

文献

- 1) 川嶋眞人、鳥巣岳彦、原　晃ほか：化膿性骨髄炎、関節炎に対する閉鎖式局所持続洗浄療法について。関東整災誌3:31-34, 1972.
- 2) 川嶋眞人、南條文昭、佐倉　朔ほか：Tanner-Whitehouse & Healy法による骨年齢の判定について—杉浦・中沢法との比較検討。臨整外7:24-32, 1972.
- 3) 川嶋眞人、南條文昭、佐倉　朔ほか：減圧症で入院した潜水士の骨壊死について。臨整外8:933-943, 1973.
- 4) 林　皓、川嶋眞人、鳥巣岳彦ほか：減圧症と骨関節の変化—1. 潜水病：その全般的考察。臨整外9:10-18, 1974.
- 5) 林　皓、川嶋眞人、鳥巣岳彦ほか：減圧症と骨関節の変化—2. 減圧症の実験的研究。臨整外9:149-154, 1974.
- 6) 川嶋眞人、鳥巣岳彦、加茂洋志ほか：減圧症と骨関節の変化—3. 潜水士の骨壊死と潜水環境。臨整外9:212-222, 1974.
- 7) 川嶋眞人：和田壽郎名誉会員のご逝去を悼む。日高気圧環境・潜水医会誌46:41-46, 2011.
- 8) 北野元生、川嶋眞人、鳥巣岳彦ほか：多発性無腐性骨壊死を来たした1潜水士の症例—特に病理組織学的検討。臨整外11:1092-1099, 1976.
- 9) 北野元生、林　皓、川嶋眞人ほか：減圧症における骨髄病変—3剖検例を基に減圧症における骨髄病変の病理発生についての考察。臨整外12:1130-1139, 1977.
- 10) 川嶋眞人、田村裕昭、高尾勝浩ほか：有明潜水士の船上減圧法について。日災医会誌36:402-409, 1988.
- 11) Kawashima M, Hayashi K, Torisu T et al : Histopathology of the early stage of osteonecrosis in divers. Undersea Biomed Res 4: 409-417, 1977.
- 12) 川嶋眞人、林　皓、鳥巣岳彦ほか：ビタミンEの実験的減圧症に及ぼす影響について。ビタミン53:391-395, 1979.
- 13) 北野元生、福重和人、川嶋眞人ほか：2頭の羊大腿骨における実験的Dysbaric Osteonecrosis (DON)についての病理組織学的研究。九州・沖縄地区高気圧環境医学懇話会誌2:1-7, 1997.
- 14) 北野元生、川嶋眞人、Lehner CE : 実験的減圧症に伴って羊脛骨に生じた骨髄壊死。九州・沖縄地区高気圧環境医学懇話会誌4:1-3, 1998.
- 15) 川嶋眞人：「国際セミナー in 中津」報告；潜水・高気圧環境医学と宇宙医学。日高気圧環境医会誌37:39-47, 2002.
- 16) 川嶋眞人、田村裕昭：骨髄炎の治療—局所持続洗浄療法を中心に。日本整形外科学会教育研修ビデオ, 1990.
- 17) 川嶋眞人：慢性化膿性骨髄炎。神中整形外科, 21版, 天児民和編, p. 381-386, 南山堂, 東京, 1989.
- 18) 川嶋眞人：骨髄炎治療用の局所持続洗浄装置、別冊整形外科11:224-227, 1987.

- 19) 川嶋眞人：減圧症. 今日の整形外科治療指針, 2版, p153-155, 医学書院, 東京, 1991.
- 20) 川嶋眞人：特発性骨壊死. 今日の整形外科治療指針, 2版, p155-156, 医学書院, 東京, 1991.
- 21) 川嶋眞人：高気圧酸素治療—整形外科と高気圧酸素治療の歴史. 神中整形外科, 23版, p76, 南山堂, 東京, 2013.
- 22) 川嶋眞人：高気圧酸素治療—整形外科と高気圧酸素治療. 神中整形外科, 23版上巻, p77-80, 南山堂, 東京, 2013.
- 23) 川嶋眞人：骨壊死骨端症—減圧性疾患と骨関節病変. 神中整形外科, 23版上巻, p415-423, 南山道, 東京, 2013.
- 24) 川嶋眞人：骨の感染症の歴史と現状. 神中整形外科, 23版上巻, p423-424, 南山堂, 東京, 2013.
- 25) 川嶋眞人：骨の感染症—急性化膿性骨髄炎. 神中整形外科, 23版上巻, p424-428, 南山堂, 東京, 2013.
- 26) 川嶋眞人：骨の感染症—慢性化膿性骨髄炎. 神中整形外科, 23版上巻, p429-435, 南山堂, 東京, 2013.
- 27) 川嶋眞人：骨の結核. 神中整形外科, 23版上巻, p435-439, 南山堂, 東京, 2013.
- 28) 川嶋眞人：骨の感染症 その他の骨の感染症. 神中整形外科, 23版上巻, p439-448, 南山堂, 東京, 2013.
- 29) 川嶋眞人：ガス壊疽. 今日の整形外科治療指針, p49-50, 医学書院, 東京, 1995.
- 30) 川嶋眞人：世界から見た日本の医療の現状と今後の展望. 日高気圧環境・潜水医会誌 46: 215, 2011.
- 31) 王 興義, 許 振華, 川嶋眞人：変形を合併した骨・関節. 日骨関節感染症研会誌 7: 105-107, 1993.
- 32) 川嶋眞之, 川嶋眞人, 田村裕昭ほか：骨・関節・軟部組織感染症および皮膚潰瘍に対する高気圧酸素治療とオゾンナノバブル水の併用療法. 日骨関節感染症研会誌 25: 14-18, 2011.
- 33) 川嶋眞之, 川嶋眞人, 田村裕昭ほか：骨髄炎・化膿性関節炎に対するオゾンナノバブル水を用いた持続洗浄療法. 日骨関節感染症研会誌 27: 146-150, 2014.

History of my clinical practice and research work

Mahito Kawashima, M.D., Ph.D.

Executive Director, Kawashima Orthopaedic Hospital,
Genshindo Social Medical Corporation

I graduated from Tokyo Medical and Dental University on 1969, and since then have researched special clinical and basic studies about closed irrigation and suction therapy (Kawashima method) for osteomyelitis and dysbaric osteonecrosis.

These studies were presented at annual meeting of the Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) and the International Congress on Hyperbaric Medicine (ICHM) in cooperation with Professor Yoshihiro Mano and Professor Motoo Kitano almost every year for 40 years since 1973.

I was awarded the international award (UHMS) on 2002 and 2012. Currently I am in a position to award, "Young Scientist/ Medical Doctor Award" which I sponsor in honor of Professor Mano at UHMS since 2015.

I greatly appreciate cooperation of Tokyo Medical and Dental University and many colleagues.

Key words : decompression sickness, osteonecrosis, osteomyelitis

ある Pharmaceutical Physician の足取り

永田 傳 塩野義製薬株式会社チーフメディカルオフィサー

要旨：筆者は、高校卒業後、大学で政治思想史を専攻し、米国留学、帰国後日本で医師となり、病院勤務を経て製薬医師となった。製薬会社は患者の健康増進に益するくすりを作り出すことを使命としているが、その創薬活動は倫理的かつ医科学的に合理的でなくてはならない。また、昨今ではグローバルな視点なしに創薬は不可能である。患者の役に立つ新薬を開発し世に出すためのプロセスは長く複雑であり、個人の努力および組織力で完結にいたるものである。本稿で記載したような項目に興味をもつ諸氏が増加し、くすりを世の中に迅速に提供できるようにするためにには、どこまでのエビデンスが必要か、科学的、倫理・法規的な議論とともに活発に行える仲間が増えることを願って筆を執った。

Key words : 製薬医学、製薬医師、製薬医学認定医、日本製薬医学会、くすりの人種差

I. 生い立ちから東京医科歯科大学入学まで（図1）

筆者は1944年（昭和19年）に旧満州国新京市（現・長春市）で出生した。敗戦後、幸いにして、練馬区の実家は戦災を受けることがなかったので、引き揚げ家族を受け入れることができた。東京で公立の小学校、中学校、高等学校を卒業した。高校時代は理科系にするか文科系にするかの選択肢があったが、理科系では人間のことがよく学べないだろうから文科系が望ましいという父のアドバイスに、当時はそれなりに納得して、高校のクラスは理科系であったが、受験時には文科系を選択した。大学は1963（昭和38）年東京大学文科一類に入学した。今では、理科系、文科系という二分化した考え方（dichotomy）に基づいて人生を決めるこには疑問をもっている。

法学部では法律を専門とするのではなく、政治コースを選択し、学部時代のセミナーは丸山真男教授の日本政治思想史を2年受講した。1967年卒後、同大学大学院で政治思想史を専攻した。指導教官は西欧政治思想史の福田歓一教授であった。大学院在学中に、学生課の西村秀夫先生からおすすめを受け、米国マサチ

ュセツ州アーモスト大学奨学金の受給者となり留学することになった。旅費はフルブライト奨学金を受けた。

アーモスト大学は日本との関係が深い。同志社大学の創立者の新島譲は1870（明治3年）年に日本人初のアメリカの学士の学位取得者となった。William S. Clarkは新島譲の留学のころアーモスト大学で化学の教鞭をとっていたが、これがきっかけで日本との関係ができ、後に札幌農学校の教頭となった。また内村鑑三は、日本独自といわれるキリスト教の無教会主義を唱えた思想家であるが、新島譲のすすめもあり、アーモスト大学に編入、1897年に卒業している。

筆者は、留学中にアメリカ人女性と結婚した。この間に帰国後の人生設計について考え、医師になることを決心し、米国内で医学部にいく準備をすることに思いいた。母が小児科医をしていたこともあり、医療にすすむ選択肢は高校時代からあったが、上述のような理由で文科系を選択していたのであった。医療であれば直接的な人間関係が構築できると考えたわけである。発展途上国での医療に携わることなどもほんやりと考えていた。

1970年秋の医学部入学を目指して、MCATという試験と、入学願書に志望動機のエッセイを添付し、面接を複数校受けた。入学後のカリキュラムの具体的な説明などがあり、当時のfamily practiceという医療

連絡先：永田 傳 tsutae.den.nagata@shionogi.co.jp



図 1. 東京大学, アーモスト大学, 東京医科歯科大学

全般的なアプローチをとっている医学校にとくに興味をもって応募した。医学生は妊娠している患者を担当し、出産、新生児のケアを体験するというプログラムに関心があった。残念ながら、応募したすべての大学から不合格の通知がきた。後になって、アーモスト大学の医学部進学担当委員会委員長の教授から、小生が学部長に依頼していた、委員会からの各医学部への推薦状提出が期間内になされていなかったことは遺憾であったとの手紙を受領したが、後の祭りであった。人生初の挫折を一度に複数回経験したことになる。翌年に、米国の医学部へ進学できる可能性と、日本で進学できる可能性を秤にかけて、帰国することにした。1970（昭和45）年7月2日の帰国であった。

II. 製薬企業入社までの経緯

東京医科歯科大学入学が決まったのは1972（昭和47）年度である。大学入学後は、日本帰国後に家計を支えるために行っていた英会話教師をする時間が確保しづらくなり、翻訳の仕事を行うようになった。医学関係の仕事が有用と考え探したが、当時、薬害が問題となっており、学会と製薬会社から論文、カルテ、裁判資料の翻訳および、海外本社からの日本での実態調査のための通訳の仕事の需要があった。これが製薬業界とのはじめての接触であった。翻訳の仕事は医学部を卒業する前年の1977年度まで続いた。

1970年代ころまでに問題にされた薬剤や医療の問

題で、筆者が関心をもったのは、サリドマイド、クロマイ、スモン、ベンゾジアゼピン、予防ワクチン接種、アリナミン、グロンサン、フッ素の虫歯予防などである。

1. 進路の決定について

筆者の時代の医学教育は、2年間の一般教養、4年間の基礎、臨床科目の教育の6年からなり、これを修了し卒業すると、医師免許の国家試験が受験でき、合格すれば研修期間なしでも医療に責任をもって携われる制度であった。

このころ、上述のような製薬関連の翻訳の仕事をしていた関係から、製薬会社の労働組合から海外調査に同行することを依頼され、米国西海岸、東海岸、スウェーデン、スイス、フランスの学者を訪問する機会が与えられた。1976（昭和51）年4月15日～5月5日の間であった。ちょうど学部の3年目で臨床の講義が始まるころであった。出席できない講義をカセットテープに録音するよう同級生に依頼して出発した。待ちに待った臨床の講義に出られないのは残念であったが、組合の切実な問題に接し、社会問題を考える機会となつた。

2. 学部卒業後の医学部進学について

卒後の進路に関しては、出身大学の基礎または臨床の教室に入局するか、それ以外の施設に出るかの選択肢があった。もともと臨床にすすむ希望であったので、

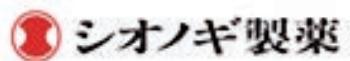


図2. これまで勤務した製薬企業など

内科系にするか、外科系にするかという質問を胃潰瘍の分類で有名な村上忠重第一外科教授に質問する機会を得た。先生の回答は、外科系では医療の結果が比較的早く出ることを考え、自分の性格を考えて決めるのがよいのではないかということであった。

発展途上国での医療に携わることも視野にあったため、医動物学教室（現在は名称が国際環境寄生虫病学となっている）の加納六郎教授にも相談した。加納先生は、熱帯病の勉強も必要であるが、臨床経験を積むことも必要なので、当時飯田橋にあった東京警察病院に知り合いがいるので、そこで一般外科を修業したらとアドバイスしてくださり、選考試験を受けた。東京警察病院には1978～1989年まで11年間勤務した。

大学院では医動物学が専攻であった。1960（昭和35）年刊行の佐々学先生著の岩波新書「風土病との闘い」のはしがきには“今もなお日本のあちこちの片隅に”，“数多くの風土病が巣食っている”と書かれている。筆者が勤務し始めた1978（昭和53）年以降の外科や泌尿器科では、寄生虫が原因の疾患に遭遇することはまれであった。記憶に残っているのは、上部内視鏡検査でみられたアニサキス、大腸内視鏡の生検時にみられた日本住血吸虫卵、胸部X線で肺吸虫が疑われた症例の免疫診断症例などである。

III. 製薬医学について

東京警察病院勤務時代には、大学に戻ることや、WHOのような公衆衛生分野での仕事につくことのお誘いがあった。もともと、行政職ではない方向を求めて医学を選択したこともあり、これらのお誘いには筆者はあまり積極的ではなかった。臨床経験が10年になつたころ、外資系の会社のヘッドハンタントをしていた人から声がかかった。外資系の製薬会社の日本支社でメディカルディレクターとして働く医師を求めていたということであった。製薬会社は患者に使用する医薬品を製造販売するものであるが、医薬品の実際の使用

経験をもった医師が社内にいないことが日本では多かった。これに対し、欧米では製薬企業内に医薬品の研究開発や臨床安全性の評価を社員として行う医師の数は少なくない。日本国内での医療実態が理解でき、欧米本社にそれを説明できるような医師を雇いたいということであった。日本法人のトップである米国人の社長や、米国から直接にきた本社のメディカルディレクターと面接した。彼の専門は精神医学であり、筆者は外科系の臨床医であったが、ベンゾジアゼピン類の退薬症候の話をしたような記憶がある。神経科関係の薬剤の退薬症候が重要な事項であることは、その後も新薬開発に際して直面することになったので、当時の会話は重要なことであったと今になって感じている。

患者を直接対象にする臨床の現場から、患者から遠ざかる仕事に移ることについて、筆者よりも会社側が気を使ってくれて、筆者が会社勤務の決断をした後も数ヵ月以上待たされ、本当にそれでよいのですね、と何回も念を押されたことは特筆すべきことであろう。入社後も定期的に診療を継続することは、臨床の感覚を保つという意味でもしろ推奨するということであった。この会社は医療用医薬品の販売会社であり、研究開発を行う会社は同系統ではあったが、法的には別いわば兄弟会社であった。まだICHもGCPも個人情報保護法もない時代であった。仕事はメディカルディレクターというタイトルであったが、その管掌職務は医薬情報関連であり、会社が発信する情報を臨床医の立場からレビューする仕事であった（図2）。

1. GVHD (graft versus host disease) のこと

新薬の開発業務は筆者の直接の担当ではなかつたが、開発担当の兄弟会社からは相談を受けることがあった。2社で社内医師は筆者1人であったからであろう。セフェピムという今でも使用されているセファロスボリン系の抗生物質が、当時はまだ発売前の臨床試験のステージであったときのことである。尿路系感染症の臨床試験中に死亡例が報告され、原因が未解明のため、

この薬剤の臨床開発全体が中断されたことがあった。尿路系感染症の症例であることで筆者に相談が回ってきた。ちょうどそのころ、古巣の東京警察病院の外科で直腸癌手術後に発熱と紅斑をきたし、多臓器不全で不幸な転帰となった患者の情報を入手していた。術後紅斑という臨床診断であったが、原因は不明とされていた。若いレジデントの医師が、GVHDという大学で習いたての診断名を提案し、結局彼の診断が正しく、術中に実施した輸血が原因だったという結論になった。これは、供血血液中のリンパ球による受血者側の反応であり、当時は輸血製剤へ放射線照射を行いリンパ球を制御し、このような反応を予防するという概念は確立していなかった。

病院でのこの症例と、中止の原因になった臨床試験の症例を比較し、報告された事象は試験中に投与されていた輸血が原因であり、薬剤による副作用で死亡したのではないという結論となり、臨床試験を再開することになった。このような症例に臨床試験中に遭遇することはまれであり、またその原因が薬剤ではなかったことを証明できることもまれであり、貴重な経験をしたと思っている。病院で得られた実臨床の情報が、臨床試験での有害事象の解明に役立つことになる。

2. JAMDI (Japanese Association of Medical Doctors in the Industry)

入社当時は製薬企業に勤務する医師は少なく、話し相手がいるだろうと、日本製薬企業医師連合会 (JAMDI) というグループを紹介された。JAMDIはその後進化をとげ日本製薬医学医師連合会を経て、現在は日本製薬医学会¹⁾ (JAPhMed) となり、会員数は非医師も含め200名を超えているとのことである。

現在とは異なり、筆者の入会当時のJAMDIは大学や病院を定年退職した年齢の会員が多く“若い”筆者の入会は歓迎され、皆さんが親切に対応してくださったことを感謝している。当時は同じ境遇の医師の親睦会のような会であったが、外資系の会社勤務の医師が多く、米国研究製薬工業協会 (PhRMA)²⁾ の活動への参加などの道筋をつけてくださったのはこの会のメンバーである。業界団体としてはPhRMAのほかに、欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)、日本製薬工業協会 (製薬協: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association: JPMA)などがあり、日、米、欧の製薬企業が会員となっているが、在日の外資系の会社が、これらの団体のメンバーシップを複数もっている例も少なくない。製薬企業はこれらの団体を通して、厚生労働省とのコミュニケーションをとることが多い。筆者は、後にEFPIA Japanの理事長を務めた。

3. 製薬医学と製薬医師 (pharmaceutical medicine [PM], pharmaceutical physicians [PP])

仕事の関係上、種々の医学薬学系の学会に出席することがある。学会参加の事前登録時に専門領域を詳しく尋ねられることがある。筆者は pharmaceutical medicine というカテゴリーをその都度探すのであるが、その認知度は低く、諸専門領域の選択肢の中に掲載されていることは皆無である。pharmaceutical medicine (PM) は製薬医学と訳されるが、くすりに関連する医学知識を統合し、医薬品の安全性・有効性を研究する領域で、臨床薬理学、臨床疫学、毒性学、生物統計学、医薬品行政・規制などを包括する医学領域とされる。これを専攻するものを製薬医師 (pharmaceutical physician: PP)³⁾ という。PPは製薬企業内医師であることが多い。

製薬医学は英国、アイルランド、スイス、メキシコでは専門医学領域として認定されている。英国では王立医学会 (Royal Academy of Physicians) の下部組織として British Association of Pharmaceutical Physicians (BrAPP: 日本のJAPhMedに相当する組織) があるが、Faculty of Pharmaceutical Medicine of Royal College of Physicians が PP の認定を行っている。認定されると fellow となり、FFPMといわれる。筆者は2005年からFFPMとなっている。米国では PPについて認定制度は存在しないが、製薬にかかわる医師の組織である American Academy of Pharmaceutical Physicians (AAPP) は大きな団体であり、FDA内の医師もこの会に参画しており、官民共同の組織となって pharmaceutical medicine の進歩発展に寄与している。日本では、JAPhMedが製薬医学認定医制度を運営している。

4. 製薬企業における医師の業務

製薬企業はヒトの疾患に影響を与えるくすりを社会に提供する企業であり、くすりを用いた治療の経験を有する医師が企業内で活用されてしかるべきであり、製薬医師の存在意義もそこにあると思われるが、医師が社内医師として貢献することは日本においてはまだ十分でない。くすりを世に出すためには、ある化合物 (seed, タネともいわれる) が創生され、それに続いて、製造・品質、非臨床、臨床、統計解析、薬事などの諸領域の作業がかかわり、リスク・ベネフィットバランスのよいものが完成されるよう開発がなされ、成功すれば上市可能となる。上市後も既承認薬の安全性の調査・監視やさらなる適応症の検討などがなされる。調査・監視は pharmacovigilance (PV) といわれ、追加適応症の検討は life cycle management

(LCM)といわれる。具体的にはこれらの業務は大雑把には表1のように分類できる。研究開発はR&D (research and development)といわれるが、下記は主として、開発業務について記した。

医師が受ける医学教育やその後の研修・研究内容を考えると、上記はいずれも医師が担当して適切に行いう業務であると考えられる。そのほか、製薬会社には、創薬研究、知財管理、薬剤の他社との導出入などがあるが、これらの業務も担当可能である。さらに、生産、販売、経理、人財開発、会社経営などの業務も医師がかかわってはならないというものはないと思う。現在勤務している会社では、昨日までの毒性担当者が広報担当者になったり、研究担当者が経理の担当者になったりする例をみた。会社の中で種々の業務を経験することは幅を広げ、将来の経営幹部の育成になるという意味もあるだろう。

5. SOP (標準業務手順書), 有害事象と因果関係の証明, 添付文書, インタビューフォーム

製薬企業に入社して病院時代に気づかなかったものは、SOP (standard operating procedure; 標準業務手順書), 有害事象と因果関係の証明, 添付文書, インタビューフォームである。

a. SOP (標準業務手順書)

SOPは、いわばファーストフードレストランのアルバイトのマニュアルのようなものといえようか。それに基づいて手順を踏みさえすれば、経験のないものが実行しても、誤りなく、期待された結果が得られるように設計された標準の手順書であり、関係者は例外なく迅速に、内容に疑義を挟むことなく、遵守することが求められる。そのため、そこから逸脱することは厳しく戒められている。当初は筆者にとって臨機応変の反対語のような概念とも思えた。もともと、こういうものは現場の仕事の関係者の決めごとであり、弾力性を有するべきものと思っていたが、大きな組織になると、内容の合理性を協議・決定して文書化してあるため、字義どおりに周知徹底することが要求されている。そのためか、些細な逸脱が時にはあたかも法律違反であるかのように組織内では大仰に扱われることもある。

また、規制当局が企業の査察を行うときは、企業のSOPの提示を求め、企業自身が自己決定したSOPに従ってものごとが行われたかについて調査を行い、逸脱がみられた場合には、説明・釈明を求められる。臨機応変に対応することが日常であった臨床医としては、無反省に、手順に従っておればよいというようにみえる考え方自体が“親の仇”のように思われた。しかし

表1. 製薬企業における医師の業務

未承認薬関連	
非臨床開発業務	薬剤品質評価 非臨床安全性評価（一般毒性、遺伝毒性、生殖毒性） 薬理学評価（ADME、薬効評価）
臨床開発業務	第I相～III相臨床試験実施計画、実施、データ評価
薬事業務	新薬、新適応症の薬事承認申請準備、規制当局対応
既承認薬関連	
安全性報告業務	有害事象・副作用の評価、ユーザー・行政当局への伝達
医薬情報業務	ユーザーへの医薬情報提供\上市後臨床試験計画・実施・評価・伝達

ながら、企業内のものごとのすすめ方に関して、予測性を確保するためにも、最低限のSOPは必要なものであると、その後考えるようになった。だからといって、SOPがあるからといって個々人がその時に十分な納得なしに行動してはならないと今でも思っている。最近の臨床医療でのガイドラインも同じことがてはまると思っている。種々の治療ガイドラインは一定のエビデンスに基づいて作成されてはいるが、個々の臨床症例にすべて当てはまるものでもない。ガイドラインはよく考えて利用し、形骸化した基準にならないようにして欲しいものである。

b. 有害事象と因果関係の証明

有害事象に対比すると、副作用という言葉は聞き慣れた言葉である。1956年、東京大学法學部長尾高朝雄氏がペニシリソ・ショックで死亡し、新聞などで大きく報道された。その頻度は0.001～0.01%とされている。それ以来、くすりと副作用の関係は時として薬害としてクローズアップされ、社会問題になることが少なからずみられてきた。

これとは異なり、“有害事象”という用語を病院勤務時代に聞いたことはなかったと思う。いつごろから、どこで使われるようになった言葉であろうか？日米EU医薬品規制調和国際会議、いわゆるICH (International Conference on Harmonisation on Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) の第1回の会議が行われたのが1990年であるから、それより数年前くらいであろうか？“副作用”はくすりとの因果関係があるとされる事象、したがって、ある意味では、くすりの作用とみなされるものであるが、個々の事象が特定のくすりが原因であったという因果関係の判定を下すのは容易ではない。米国のNCIのadverse events (AE) のインターネットサイトの情報によると⁴⁾、1982年にはad-

verse drug experience reporting という言葉が使われており、event という言葉は使われていないが、因果関係のあるなしにかかわらず、記載し報告することについて述べられている。

主作用であろうと副作用であろうと、ヒトにおいてくすりとの因果関係を証明することは簡単ではない。とくに重大な副作用の場合、再現性を求めて再投与することが容易でないことが多いからである。*in vitro* の実験や、遺伝的に均質とみなされる動物を用いた実験などでは繰り返し投与して、再現性を評価して、因果関係の有無を決定することが可能であろう。まれで、重大な副作用の原因を求めるために、そのような副作用を起こしうる素地を共通とする個体を複数求めて投与し、再現性をみることが論理的に考えられるが、ヒトでのそのような投与は倫理的に許されるべきものではない。再現できない状況における因果関係の証明には、あらかじめ臨床試験でプラセボ群との比較を行い、統計学的に発生の頻度を比較することや、疫学的なアプローチをとることが考えられる。これに遺伝学的な解析を加味することも行われるようになっている。実例として、HIV のくすりのアバカビルの添付文書に HLA-B5701 保有者に過敏症が多くみられることが記載されている。主要組織適合遺伝子複合体の検査を臨床的に使うようになるとは、病院勤務を始めた時期にはまったく考えもつかなかった。この遺伝子の頻度は、日本人は欧米人に比べてかなり低いとのことである。抗てんかん薬のカルバマゼピンについては、HLA-A3101 の漢民族における調査で、重症薬疹の頻度が高いことが添付文書に記されている。

c. 添付文書、インタビューフォーム^{*1)}

医薬品はハードウエアとソフトウェアから成り立つ。すなわち物質としてのくすりそのものと、その使い方のマニュアルである添付文書から成り立つと筆者は考えるようになった。これはコンピュータのプログラム・ソフトウェア（いわゆるアプリ）で、使い方の解説書のマニュアルが必要なことに相当するかもしれない。他方、アプリの使い方は直感的にわかるのでマニュアルは不要であり、よいアプリはそのようなものは必要としないものであるとの考え方もあり立つかもしれない。

*1) インタビューフォーム（略称 IF）とは、処方箋医薬品の添付文書では不十分な情報を補うために企業から提供される総合的な情報提供書である⁴⁾。日本病院薬剤師会が要領を策定して、作成と配布を製薬企業に依頼している。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）にいくつかの要項を依頼しており、PDF ファイルにて配布されることもその一つである。医薬品医療機器総合機構⁵⁾のホームページよりダウンロード可能である。

い。くすりに関して筆者もそのような感じをもっていた。つまり添付文書について、それほど必要性を感じていなかつた。保険契約書のこまかい情報を読む人が少ないので同じ状況であった。そのような状況であったので、インタビューフォームなどという文書が 1988 年に存在するようになったことすら知らなかつた。添付文書にしろインタビューフォームにしろ、最近は PMDA の HP から簡単にアクセスできる。便利になったものである。同様に、FDA のサイトから米国の薬剤の使用法が簡単に検索できる（Drugs@FDA）。EU についても同様である。添付文書は昔に比べて複雑になってきており、必ずしも user-friendly とはいがたい。その存在意義や重要性は理解するとして、なんとかならないかとも感じている。

1. くすりの反応に人種差はあるか？

くすりの適切な用量はどのように決定されるか？そもそも、特定のグループ一般（たとえば成人）すべてに適用できるような最適用量（optimum dose）というものを一義的に設定できるのであろうか？体重や体表面積が異なれば、くすりの適切な用量は異なるだろう。また成長段階の小児と高齢者は、成人で使われる用量を調節する必要があるだろう。そのほか、同じ成人であっても遺伝的にくすりの代謝の速度が速い・遅いということがあることも知られている（fast/poor metabolizers）が、それは人種差というものであろうか？日本人での適正用量は欧米のそれよりも一般的に低用量であろうか？投与量の違いがあるにしても、体格の違いなど、人種以外の要素に帰するような違いではないのか？何年か前のことになるが、南米で、日系人対象に臨床試験ができないか調査にいったことがある。日系の医師に、日系人には投与量を減らす方針があるかと尋ねたことがあるが、複数の医師がなぜそのような質問をするのかわからないという反応であった。投与量と人種差にこだわること自体が“日本の”なのだろうか？

外資の製薬会社は、すでに海外で承認ずみのくすりを遅滞なく日本で承認取得することを目標としている。海外で開発され臨床試験が実施され、引き続き海外の規制当局に承認されたくすりが日本で使えるようになるには、有効性と安全性を日本人で証明し、日本の規制当局の承認を得ることが求められている。

海外ですでに承認ずみでも、日本では法規上未承認であるため使用できない状態が長く続いている状態は、ドラッグラグ（drug lag）と呼ばれてきた。医療機器の場合はデバイスラグ（device lag）といわれる。これと反対に、日本発のくすりについては、日本で承認

され、世界で最初に使われている国は日本のみということもあったが、日本発で国際的に通用するくすりの数は増加している。海外発のくすりへのアクセスについては、インターネットで個人輸入が以前より容易にできるようになったことに伴い、現在では、drug/device lagなどについての議論は以前よりも減少したようにもみえる。

医薬品の適正使用量と人種差、安全性（副作用）と人種差について、日本で承認された新有効成分医薬品について、欧米と比較した調査の中で、4割くらいに用量の違いがみられたという調査データもある⁶⁾。

筆者が臨床開発で経験した例で、日本人の用量は欧米の承認用量の50%という例がある（elthrombopag）⁷⁾。しかしながら、日本での承認用量が欧米のそれより必ずしも低いというものでもない。欧米での承認用量のほうが、日本でのそれより低いという例も経験した（granicetron）⁸⁾。

人類の起源についてはアフリカ單一起源説が確定しているわけではないが、そうだとすると、人類が発生してから現在までに7万年くらい経過していることになる。この間、人類がいくつかの人種として固定し、人種差がみられるようになったことも考えられるが、最近の急速なグローバル化により国境を越えての人の往来は頻繁となっており、遺伝子が交流することにより人種差は減少して、くすりの人種差が減少していくことも考えられる。

2. ブリッジング試験について

人種により薬物動態が異なるかを比較するには pharmacokinetics (PK) 試験や、投与量と反応の関係を調べる pharmacodynamics (PD) 試験（用量反応試験：DFS）を実施する。日本で行われる臨床試験（第I相試験が多い）中に白人（Caucasians）を含めたり、逆に欧米で行われる試験に日本人を参加させたりして、同一試験中で異なる人種の薬物動態を比較することが行われるようになっている。具体的には同一の試験計画書（clinical study protocol）のもとで、1施設（たとえば日本で日本人と白人を参加させる）あるいは複数の施設（たとえば日本とオーストラリア）でそれぞれの人種について試験をして比較をする。しかしながら、古く中国大陸や朝鮮半島から帰化した人たちの子孫は日本人とPKが同じであるのか、国際結婚した人の子孫の人種性はどう考えればよいのかというような問題がある。このようなことは、なにも日本に限ったことではなく、そう考えると人種という概念自体に疑問が生じてくる。

いずれにしろ、このようなPK試験で人種差がない

ことが示され、また異なる人種で行われたDFSが同様な傾向を示していれば、くすりに人種差はないと結論されるであろう。後者の用量反応試験については試験を二つ実施する必要がある。このような二つの試験をブリッジング試験と呼ぶ。最近はブリッジング試験は行わず、PK試験の結果、人種間にPKの差がみられない場合は、同一の試験計画書に基づき国際共同試験を行い複数の“人種”に試験に参加してもらい、試験の重複や、時間の遅れをきたさない工夫がなされるようになってきた。そのような試験の手続きや試験の同意説明などは、残念ながら1言語（たとえば日本語のみ、英語のみ）で書かれた文書では不十分で、何十という言語の書類の作成が必要となっている。規制当局が複数あり、それぞれが対象とする人種が複数あるとされるため、くすりのグローバリゼーションは複雑である。

V. 外資系から内資系会社に移って感じたこと

筆者は1989年に在日の外資系製薬企業に入社したが、20年後の2009年に内資系の製薬会社に入社した。外資系と内資系でどのように異なるかという質問を受けることがある。さまざまな側面があると思うが、筆者にとって大きな違いは、最終決定機関との距離である。在日の外資系製薬企業は支社であり、海外本社の方針に従ってものが動く。もちろん日本特有の事情を海外本社が斟酌してくれる可能性がないわけではないが、そのような事情を認めてもらうためには大きな努力が必要で、また望んだ結果が本社から与えられるとは限らない。一方、内資系の会社では、本社は日本にあり、海外の組織は日本本社の支社である。したがって、ものごとの最終決定は日本の本社が行うのが基本である。しかしながら、企業のグローバル化がすすみ、日本の会社が国際的活動をするようになると、市場価値の高い国の組織の発言権が増えるため、たとえば薬剤の売り上げの多いアメリカにある支社の発言権が日本の本社より影響力が高くなるという状況も起こりうるし、すでにそのようになっていると考えられる例もあると聞いている。

1. FTIM試験に入るときの緊張感

勤務医時代は、くすりといふものは、処方箋を書きさえすれば投与できるようになると思っていたので、くすりが誕生するまでの長い道のりをあまり意識することはなかった。また、臨床試験に参加する機会もその当時はなかった。実際には、くすりが、国内で承認され病院の薬剤部で採用されるようになるには長い時

間がかかっている。

薬効を示す“タネ”がみつかり、それをヒトに投与しても安全性に問題がなさそうとのデータが得られてはじめて、第Ⅰ相臨床試験というヒトでの評価に移行できるようになる。ここにいたるまでのプロセスは医学部で学ぶ機会は多くはなかった。*in vitro* で同一の効果を示す複数の化合物を合成し最適な構造を決定することに始まり、動物などで毒性（安全性ともいわれる）のデータでヒトへの投与が安全であることをまず証明するには、想像以上の時間を要することを痛感したのは、製薬企業に入社した後のことである。ヒトにはじめて投与する試験を、first time in man/humans の頭文字をとって FTIM または FTIH 試験という。ちなみに、man は単数でヒト・人類、つまりほかの動物ではないということを意味する。男性を意味するものではない。

日本にある外資系の会社で行う第Ⅰ相臨床試験は、海外で創生されたタネの投与が日本人を対象として日本で行われることが多い。多くの場合、すでに海外で非日本人に投与され、安全性がそれなりに確立されてから日本で投与されるということであり、内資系の会社により、世界ではじめてヒトに投与するときは緊張感が異なる。はじめてのヒトでの投与は、それまでに慎重に非臨床のデータを積み上げ、ヒトでの投与が安全であることを予測できるようになってから行われるが、それでも意外な結果がみられることがないわけではない。

2006年に英国で発生した抗体医薬品の第Ⅰ相試験における事故は、世界の新薬開発分野に大きな衝撃を与えた。関節リウマチや1型糖尿病など自己免疫疾患の治療薬としてドイツの未上場小規模企業 TeGenero が開発中であった抗体薬「TGN1412」によるものである⁹⁾。治験の実際は CRO（医薬品開発受託機関）の Parexel が行っていた。3月13日、ロンドンのノースウイック・パーク病院で行われた第Ⅰ相試験で、TGN1412 の静脈注射を受けた健康な被験者6人全員が、頭痛や吐き気、血圧低下などの激しい副作用に襲われ、多臓器不全に陥った。2名は危篤状態にもいたったが、幸いにして全員が命をとりとめたとのことである。

また、最近報告された BIA 10-2474 という化合物のフランスでの第Ⅰ相試験においては、投与数日後に脳死を含む入院を要する事象が発現したということである¹⁰⁾。ヒトに投与するまでのデータそのもの、および試験を行うことに必要とされる諸手続きに瑕疵はみられなかったとのことで、新薬の開発は簡単でないことを示した例であり、FTIH 試験では緊張せざるを

えない所以である。

2. 特許の重要性への留意

外資系の会社では、くすりの特許など知的財産（知財）に関しては、日本を含めた複数の国での知財管理について本社側で十分配慮がなされて後、日本で承認を求めて開発が日本で行われるため、知財関係の業務を日本で行う必要は比較的少ない。化学構造のデータの公開についても、内資系の会社ほど神経質になることは少ない印象を筆者が受けているのも、開発の時期が海外本社より遅いことと関連があるだろう。内資系の会社の管理区域での情報の保持は厳格であることを日常経験するが、欧米の本社においても同様だろうと思う。

知財に関連するが、先発品、後発品という概念も、製薬企業に入るまで意識しなかったものである。特許期間が終了すると後発品の使用が可能となるが、日本での後発品の使用は、従来は、欧米と比較するとあまり大きな問題とはされてこなかったが、最近では後発品の使用が奨励されるようになり、先発品を開発・販売する製薬企業の活動に大きな影響を与えるようになってきている。特許期間に加え、製薬企業に大きな影響を与える仕組みとして再審査期間というものがある。これは英語では data exclusivity に相当するものである。再審査はもともと新薬の安全性を承認後に審査するという制度であるが、この期間には後発品の出現を制限する意味がある。再審査制度にくすりの安全性と先発品の製造企業の利益の保護という二つの意味があるとは、筆者には思いもつかないことがあった。ものを作り出した企業・個人の努力をどこまで保護すべきかは、人々の健康や生命に関するくすりのことであるので議論は簡単ではない。

くすりは生理的影響を与える物質であるが、最近興味深い判例が出ている。米国最高裁は、自然現象や、精神的プロセスおよび抽象的な知的概念は、科学的および技術的研究の基本的ツールであるから、特許されないとした（2012年 Prometheus, Mayo；特定物質の血中濃度を基準にくすりの投与量を決定する方法の特許は無効）。また、単離されただけの自然界に存在するDNAは特許にならないとの判例もある（米国最高裁2013年、Association for Molecular Pathology vs Myriad Genetics；乳がん・卵巣がんの罹患予測マーク【BRCA1, BRCA2】の特許無効例）。また、オーストラリア最高裁も単離されたDNAは特許無効とした（2015年10月6日）。日本ではどうなるだろうか？

3. 上場会社の立場

内資系の製薬会社は、株式が日本で上場されていることが多いのに比べて、外資系の企業は株式会社を名のっていても、海外本社が株を保有しており、株式を日本で上場していることは少ない。上場会社は会社の活動の多くの面が公開されるため、株主、投資家に与える影響を常に考慮する必要がある。

4. 稗 議

内資系の会社では、重要事項決定のプロセスの一部として稗議制というものを採用している。外資の会社では経験しなかったプロセスである。稗議とは、手元の古い広辞苑によると“ひんぎ”の慣用語であり、“官庁・会社などで新事項が生じても会議を開く手続きを取るほど重要でない場合に、主管者が決定案を作つて重役間または関係者間に同付けしその承認を求め、会議の手続きを省略すること”とされている。しかしながら“ひんぎ”と読んでいる例を筆者は聞いたことがない。

また、昔の広辞苑の定義どおりでなく、重要事項の決定プロセスの一部として用いられることがある。この場合は、持ち回りプロセスと呼ばれる。このプロセスにおける稗議は、担当者が上級職の意見を確認したうえで稗議書原案を作成し、それをもとに関係部署と会議・協議し、原案をさらに詰めて調整し、組織としての決定が得られる。稗議は無駄な官僚主義の代表のように思われていることもあるが、このように事前協議が開催されると、最終調整を清書した稗議書の流れは想像以上に早いものとなりうる。事前に内容を熟知しているため、その場でただちに押印されるため、このようなプロセスは予想以上にスピーディーに運用されうる。すでに会議・協議が行われているのに、さらに文章を回覧して確認を得るのは無駄なプロセスともいえるかもしれないが、合意された最終案を文書として残し、複数の上級管理職が署名することは契約書の作成プロセスと同様で重要と考えられる。重要な決定事項は、社内の契約として位置づけるべきであるとの考え方は合理的である。ちなみに、筆者の勤務している今の会社の海外支社では“Ringii”とローマ字で表現している。

5. 海外規制当局との会議

くすりの販売ためには、有効性と安全性のデータに基づいたベネフィット・リスクのバランスの評価に基づいて規制当局に申請し、その承認を得ることが前提である。製薬企業は、くすりの物質としての品質データ、非臨床データ、臨床データを添付してその申請を行

行うのであるが、その完成のためには10年以上の時間が必要となることが多い。そのようなくすりに関するデータの作成の方向性（開発戦略）や具体的な方法（治験などの方法論）について、あらかじめ規制当局に確認しておくことがくすりの長期間にわたる開発プロジェクトを成功させるためには不可欠である。独りよがりで方針を決めて、申請後に当局と考えが大きく異なっていたことを後から思い知らされるのは企業としては望ましくない。当局との会議は、臨床試験について相談する治験相談が主たるものであるが、品質や非臨床試験についての相談も受けることができる^{*)}。

このような相談担当の規制当局は、日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）である。PMDAは、一昔前は医薬品医療機器審査センター（PMDEC）と呼ばれていた。それ以前は、厚生省の審査管理課が少人数で医薬品承認業務の対応をとっていたが、PMDEC/PMDAが設定され、薬学系の技官に加えて、医師や生物統計家が加わり、医薬品の承認審査のレベルは向上してきている。PMDAにおいても製薬医師が養成されてきていると考えられる。

グローバルな医薬品開発を行っている内資系の企業ではPMDAとの相談と同様な会議を海外の規制当局と行っている。外資系企業勤務時代は、筆者はFDAなどの規制当局との会議に参加することはなかった。在日の外資系企業が、本社が行う規制当局との会議に参加する意義はあまりないと考えられたのであろう。内資系企業入社後は現地の子会社のスタッフと協力して、日本からそのような海外規制当局との会議に参加することとなった。

このような会議は、scientific advice meetingといわれることが多い。このためには準備資料として、くすりの概要をまとめた briefing book/briefing document というものを作成し、アドバイスを受けたい質問項目を文書にして提出する。数十ページくらいの文書であることが多い。質問書を提出することは当然で、簡単なことのように聞こえるかもしれないが、何回も質問するわけにはいかず、誤解されないように、また

^{*)}PMDAでは、治験依頼者等からの申し込みに応じて、医薬品・医療機器・再生医療等製品等の治験や再評価・再審査にかかる臨床試験について指導・助言を行っている。治験相談では、実施しようとしている治験の倫理性、科学性、信頼性および被験者の安全性を考慮し、承認申請に必要な要件を正しく満たしているかを確認とともに、治験の質的な向上を目指して指導・助言する。また、品質や非臨床試験等についても指導・助言を行う。このほか、一般用医薬品、医薬部外品等の簡易相談についても、申込者に対して対面する指導・助言を行っている¹¹⁾。



図 3. Paul Ehrlich Institut (ドイツ) での会議参加

期待した答えが得られるように簡潔にまとめるためには慎重な準備が必要である。対面の会議が行われる前に、文書で回答が得られることもある。また、ミーティングを求めて質問書を提出するのであるが、よい質問をして期待した回答が文書で得られれば、ミーティングを対面で face-to-face (F2F と書かれることもある) で実際に行う必要はなくなる。また期待した回答が得られる可能性が高いと思えれば、ミーティングそのものを依頼する必要もなくなるかもしれない。

相談には相談料を求める規制当局と無料の当局がある。最終ステージで支払うくすりの申請料に含まれていると考えるか否かの違いなのかもしれない。PMDA では同時通訳を利用して、日本語が使えない参加者の便宜を図ることが可能であるが、筆者が参加した海外のミーティングはすべて英語で行われるので、通訳の利用はみたことがない。ミーティングの参加者数は企業側が数名～20名くらいで、当局側はそれより少ないようである。参加人数が限定的なこともあるが、電話で会議外から参加することも許されることもある。会議の結果は議事録として文書が確定されるが、企業側が自分たちの理解した会議内容を議事録案として提出して、当局側がそれを確認する形をとり、双方納得のいく文書が確定されるというやり方をとる国もある。

面談の内容により、FDA ではミーティングの種類を A, B, C に分けている。簡単に述べると、A は医薬品開発について当局と意見が異なる場合に問題を解決すべく行うもので、いわば紛争解決手段、B は申請書提出までの開発の主要時点（開発開始、第Ⅱ相終了後、申請前）で行うもの、C はそれ以外の事項について行う会議である。他の当局もカテゴリーは同様であろう。

筆者が出席した会議は以下の規制当局である。日本：PMDA、米国：FDA、欧州 EMA (European

Medicines Agency)、英国：MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)、ドイツ：Paul Ehrlich Institut (図 3)、スペイン：AEMPS (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios)、ベルギー：FAMHP (Federal Agency for Medicines and Health Products)、韓国の KFDA と中国の CFDA (以前は SFDA といわれた) との会議にはまだ出席したことはない。FDA については、プロダクトごとに FDA 内の担当部門を選択するが、欧州については、過去の同系統のくすりにリーダーシップを示した国、すなわち申請審議方法に centralized procedure を選択した場合の rapporteur, corapporteur を務めた国をまず選ぶことが多い。筆者の役割は、子会社の担当者との briefing book および質問書の完成、実際の対面会議の参加、議事録の確定などであり、会議の依頼から議事録の完成まで、一つのプロセスは数ヵ月かかるものである。対面での会議は、担当のプロジェクトマネジャーが企業側で発言することが多いが、どうしても聞いてもらいたい項目や、もっとプッシュしてほしいと思う項目については、筆者も発言するよう努めている。

当局との接触は、開発の相談以外に査察という場面もある。これは、規制当局の担当官が提出された承認申請データの信頼性の有無について、品質、非臨床、臨床の側面に関して調査を行うものである。臨床に関しては、試験実施医療機関や製薬企業（治験依頼者：sponsor）がかかわった治験が GCP (good clinical practice) などに沿って行われたかを調査するプロセスである。PMDA が国内で行うことは当然であるが、担当官が海外の生産拠点などを査察することもある。また、日本の会社に対して FDA が査察を行うこともある。日本の会社が行った治験のデータが FDA に提出されたような場合である。海外規制当局の査察は、前触れなしに行われることもあるが、筆者が経験した国内での査察は、事前に連絡があった。そのため、海外の関係会社と相談をして準備をする時間がとれた。査察の具体的な内容は当日にならないと判明しない。英語で行われることを除いて、日本の規制当局の査察の内容と違いはない。当日の担当官はテレビドラマでみるように担当官のバッジを示して、身分を証明してから査察が開始された。というより、筆者から、冗談半分に “Are you not going to show us your FDA badge?” と質問したため、担当官が気恥ずかしそうにバッジをみせてくれたというのが実態であった。

治験実施施設に関する査察の概要は、組織やスタッフの権限、倫理委員会、契約、プロトコールの合意、被験者選定の適切性、同意取得の状況、主要評価項目

などについて、FDAに提出する資料との整合性、治験薬の管理の妥当性などであった。製薬企業に関しては、治験責任医師のGCP遵守の状況、企業の治験実施体制、施設および医師の選定の適切性、試験関連記録、治験管理体制、治験のモニタリング業務関連、安全性情報収集関連、外部委託（CRO）関連であった。重大な所見がみられた場合は「Form 483」^{*3)}というものが発出される。予想どおり重大な所見はみられないとの結論であったので安心したが、改善提案があったため、それに対して、査察官上司あてに会社側の意見を筆者名で提出して、この査察は終了となった。日本ではPMDAの信頼性保証業務（GLP/GCP/GPSP）GMP/QMS/GCTP適合性業務がFDAの査察業務に対応する。

VI. おわりに

筆者のこれまでの足取りをまとめると、最初の大学で政治学を専攻し、米国留学中、医師になることを決心し、日本で医師となり、勤務医の経験を経て製薬医師となったということになる。今の会社ではチーフメディカルオフィサーという役割を担わせてもらっている。筆者の業務を、以下のように分類してみた。①文書関係：倫理が医科学的に合理的か、倫理・法規的に妥当かを検討する。日本語と英語の両方の文書を扱う。文法的に誤りがないかまで立ち入る必要もある。治験薬概要書、臨床試験実施計画書、臨床試験総括報告書、承認申請関係文書、医科学論文、報道発表文書が考えられる。②会議関係：一対一で行うか複数で行うか、

*3) Form483とは、FDAが行う査察終了時に、査察時の査察官の所見を被査察者に通知する書式である。FDA査察では、指摘すべき査察所見が認められた場合、査察終了時（最終日）に、Form483を発行し、査察時に認められた製品および／あるいはプロセスに関する有害な状態や連邦食品医薬品化粧品法および関連法の違反について責任者（治験実施施設の場合は治験責任医師）に通知する（指摘すべき査察所見がない場合は、とくに発行されない）。

Form483に記載された内容は、査察時に認められた査察官の所見である。記載内容は査察官の所見であり、適合性（compliance）に対するFDAの最終的な決定を示すものではない。そのため、Form483の所見に対しての反論や、すでにForm483の所見の内容に対して対応を実施していた場合は、15営業日以内にForm483の所見に対する回答を提出することができる。査察結果に対する回答に基づき、FDAが、その施設は連邦食品医薬品化粧品法あるいはFDAが実施している規則に重大な違反をしていると決定したとき、FDAは警告状（warning letter）を発行するなどの公的な措置を講じる。

対面で行うか、電話ないしビデオ会議で行うか、その混合型もある。対面の場合も、自分のところにきてもらう、自分が相手の場所まで赴くかの選択肢もある。自分が主催者であるか、参加者であるかについては、筆者が主催する会議は、本社、米国、欧州の関係者が参加し、会社の開発計画について検討し、結論を出すものである。これは対面で行うことが望ましくとも、海外の拠点にいる関係者を一堂に集めることは種々の観点から容易ではなく、回数も限られるので、時差を考慮しながらの電話会議、ビデオ会議を余儀なくされる。

製薬会社は患者の健康増進に益するものを作り出すことを使命としているが、その創薬活動が倫理的でかつ医科学的に合理的でなくてはならない。患者の役に立つ新薬を開発し世に出すためのプロセスは長く複雑であり、個人の努力に基づいた組織力で完成にいたるものであろう。筆者は本年年男（還暦の次のサイクル）となり、毎月の海外出張、毎週の夜間の会議をこなすことについて、スタミナ不足を感じるようになった。健康管理が重要である。本稿で記載したような項目に興味をもつ諸氏が増加し、くすりを世の中に迅速に提供できるようにするためにには、どこまでのエビデンスが必要か、科学的、倫理・法規的議論を活発に行う仲間が増えることを願っている。

文献

- 1) 日本製薬医学会 <<http://japhmed.jp/enkaku.html>> (2017年4月14日)
- 2) 米国研究製薬工業協会 <<http://www.pharma-jp.org/>> (2017年4月14日)
- 3) 製薬医師 <<http://www.japhmed.org/>> <<https://www.fpm.org.uk/>> (2017年4月14日)
- 4) インタビューフォーム <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/resp_AE_rpt.ppt> (2017年4月14日)
- 5) 医薬品医療機器総合機構 <<https://www.pmda.go.jp/>> (2017年4月14日)
- 6) 日本人と外国人の薬物動態の違いが日本における承認用量に与える影響 <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~regsci/files/09JSCPT_fukunaga.pdf> (2017年4月14日)
- 7) エルトロンボパグオラミン錠添付文書 <http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/300242_3999028F1025_2_02.pdf> (2017年4月14日)
- 8) グラニセトロン塩酸塩注射液添付文書 <http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/450045_2391400A3024_4_13.pdf> (2017年4月14日)
- 9) TGN1412事件は不可避だったか? <<http://www.npojip.org/sokuho/060328.html>> (2017年4月14日)
- 10) FAAH阻害剤の治験で犠牲者 <<http://overseas>

pharmanews.blogspot.jp/2016/01/2016124.html〉
(2017年4月14日)

11) 対面助言のうち治験相談等 <<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0012.html>> (2017年4月14日)

How I become a Pharmaceutical Physician

Tsutae “Den” Nagata, MD, PhD, FFPM

Chief Medical Officer, Global Development, Shionogi & Co., Ltd.

Summary

In Japan, I studied the history of political ideas, went abroad for further study but became a physician upon returning to Japan. After clinical practice, I went to work in the pharmaceutical industry. The mission of the industry is to create medicines for the benefit of patients. The activities need to be ethical, scientific, and global. The process of medicine making is long and complicated and can be achieved only by the combined efforts of individuals as well as of organizations. I wrote this article hoping that a number of people will take interest in the subjects I described and actively discuss these matters with me based on science, ethics, and regulations regarding what and how much evidence is required in order to offer worthwhile medicines swiftly to society.

Key words : pharmaceutical medicine, pharmaceutical physician, Japanese Association of Pharmaceutical Medicine (JaPhMed), ethnic difference

アルツハイマー病における超早期病態解明へ向けて

藤田 慶大, 岡澤 均 東京医科歯科大学難治疾患研究所 神経病理学分野

要旨：変性性認知症の最大の原因であるアルツハイマー病（AD）の研究は、病理学的主徴である細胞内外のタンパク質凝集、とりわけアミロイド凝集による細胞毒性の仮定（アミロイド仮説）に基づく治療戦略が立てられ、この数十年の間研究がすすんできた。しかし、臨床試験の失敗などと相俟って、ここ7~8年でいわゆる古典的アミロイド仮説の見直しと、認知症発症前（プレクリニカル期）の病態の探索に領域の研究がシフトしつつある。本稿では、われわれが取り組んできた網羅的プロテオーム解析による発症前・アミロイド凝集前の病態、すなわち“超早期病態”的解明へのアプローチと、それに伴う新たな病態分子の関連性と分子標的治療への応用について報告したい。さらに、いまでも議論の続く細胞内アミロイドとオートファジーとの関係性について、われわれの論文を紹介しながら述べたい。

Key words : アルツハイマー病, リン酸化プロテオーム解析, MARCKS, オートファジー, HMGB1

I. はじめに：アルツハイマー病の病態メカニズム研究の変遷と臨床試験の失敗

アルツハイマー病（Alzheimer disease : AD）は変性性認知症の最大の原因であり、高齢化がすすんだ本邦においては、高齢者の5人に1人が罹患する、あるいは10年後の患者数は600万人に達するといった予想もあり深刻な社会問題としてあげられる。ADはアミロイド β （A β ）の細胞外凝集と、タウタンパク質の細胞内凝集をもって神経病理学的に診断される。さらに、アミロイドPETによる画像診断も今後すすむものと思われる。

ADにおけるこれら病理学的所見は、そのまま、アミロイドとタウタンパク質に着目した研究の進展へつながった。とくにアミロイド仮説が研究領域で優勢を占めてきたが、アミロイド仮説は、細胞外アミロイド凝集を毒性の根源とするものであり、この仮説に沿って凝集物の抗体による除去が試みられた。しかし、抗体療法の失敗などから^{1,2)}、凝集前のアミロイドオリゴマー毒性によるシナプス病態説、タウ毒性（凝集体および凝集前タウ）、あるいはアミロイド・タウ以外の病態分子の可能性などが考えられるようになった。

連絡先：藤田 慶大 kfujnpat@tmd.ac.jp
岡澤 均 okznpat@tmd.ac.jp

II. リン酸化プロテオーム解析による発症前・超早期病態解明への試み

私たちは一切の予見・先入観を排したアプローチである網羅的解析によって、リン酸化にかかわる経時的な分子変化を探索した。すなわち、4種類のADモデルマウスを用いて、A β 沈着の前後にわたってリン酸化タンパク質の量的変化を調べ、その変化をヒト死後脳のリン酸化プロテオームの結果と比較・検討した。

モデルマウスには、家族性AD原因遺伝子の各変異をもつ4種類のトランスジェニックマウス（PS1マウス、PS2マウス、APPマウス、5xFADマウス）を用いることで、個々の病態モデル特異的なバイアスを減らすこととした。これらのマウスの1ヶ月齢、3ヶ月齢、6ヶ月齢の大脳サンプルから信頼度95%で同定したリン酸化タンパク質のうち、コントロールマウスの値から変化が確認されたリン酸化タンパク質をリスト化した後に、これらを国立遺伝学研究所で公開しているタンパク質間結合データベース（PPIデータベース）に重ね合わせることにより、それぞれのモデルマウスで成長・加齢とともに変化する異常リン酸化シグナルネットワークを描出した。とくに、モデルマウスの種類を超えて共通する異常シグナルネットワーク（コア病態ネットワーク）と、その構成タンパク質の重要性に注目すると、コア病態タンパク質はわずか17個に集約し、その大半はAD患者の死後脳でも同

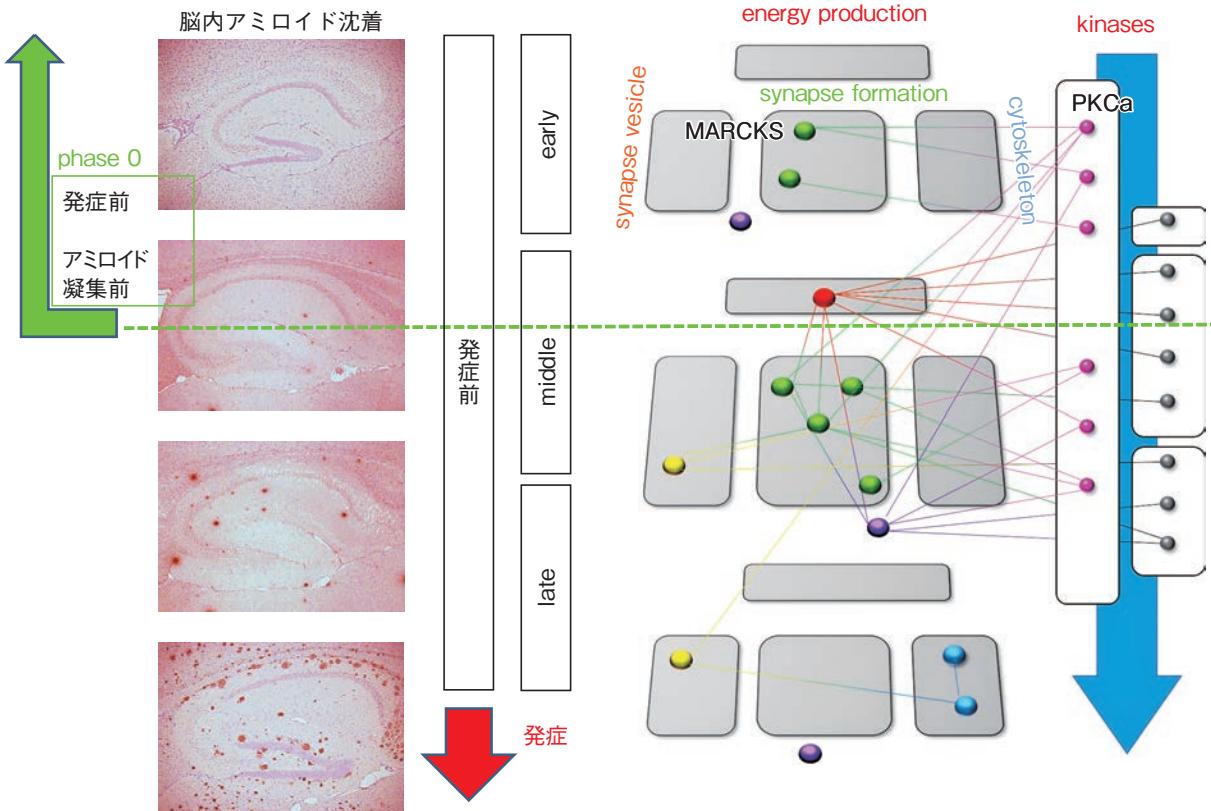


図 1. 脳内アミロイド沈着の時間的推移とコア病態タンパク質リン酸化変化の時間的関係性

17 個のコア病態タンパク質のうち、アミロイド凝集が起きる以前、すなわち phase 0 の段階から、MARCKS を含むいくつかのタンパク質のリン酸化が検出された。これらタンパク質リン酸化シグナルが、phase 0 の時点で存在することから、超早期病態の存在が示された。

様の変化が認められた³⁾。このうち、脳内 A β 沈着が生じる以前（いわゆる phase 0 病期）から、MARCKS と呼ばれる膜裏打ちタンパク質などの少数分子のリン酸化が変化していた（図 1）。また、MARCKS のリン酸化変化はヒト死後脳においても確認された。コア病態タンパク質には、シナプスに深くかかわる分子群が存在していた。MARCKS は PKC の基質でもあることから、PKC 阻害剤を用いると、5xFAD マウスにみられるスパイン（興奮性シナプス後部）の減少は改善され、さらに MARCKS 自体を shRNA にて減少させると同様の効果を得ることができた。これらの結果から、リン酸化 MARCKS が正常 MARCKS に対してドミナントネガティブに働き、MARCKS のスパイン形成維持における作用を阻害することが想定された。PKC、なかでも PKC α は近年、410 家系・1,345 名の AD 患者の全ゲノムシーケンス解析から、gain-of-function mutation が報告されており、すなわち PKC α の活性化がシナプス異常を起こすことが示されている⁴⁾。これは、われわれのマウス実験での成果とも対応すると考えられる。

III. アミロイドクリアランスに対する誘導性オートファジーの功罪

先述のとおり、神経病理学的主徴である細胞内外の異常タンパク質の蓄積は、AD を含む多くの神経変性疾患にみられる特徴である。一方、異常タンパク質の除去にかかわる細胞機構として、ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー系の二つの分解機構が存在する。さらに、オートファジーには、常に一定レベルで働いている基礎的オートファジー（basal autophagy）と、飢餓状態などに活性化する誘導的オートファジー（induced autophagy）に分けられる。脳以外での臓器では、誘導性オートファジーの存在は知られていたが、脳において誘導性オートファジーは存在しないとされていた^{5,6)}。そこで私たちは、*in vivo* で脳内のマクロオートファジーを観察する新たな技術を開発し、飢餓がニューロンにおけるマクロオートファジーを誘導するのかどうか、そしてその誘導が AD 病態にどのようにかかわるかを検討した。今回われわれは、EGFP-LC3 を発現するレンチウイルスを脳内に注入し、2 光子顕微鏡により観察することで、生きたニューロンにおけるオートファゴソームを可視化することに成功した（図 2）⁷⁾。また微速度撮影画像化解析

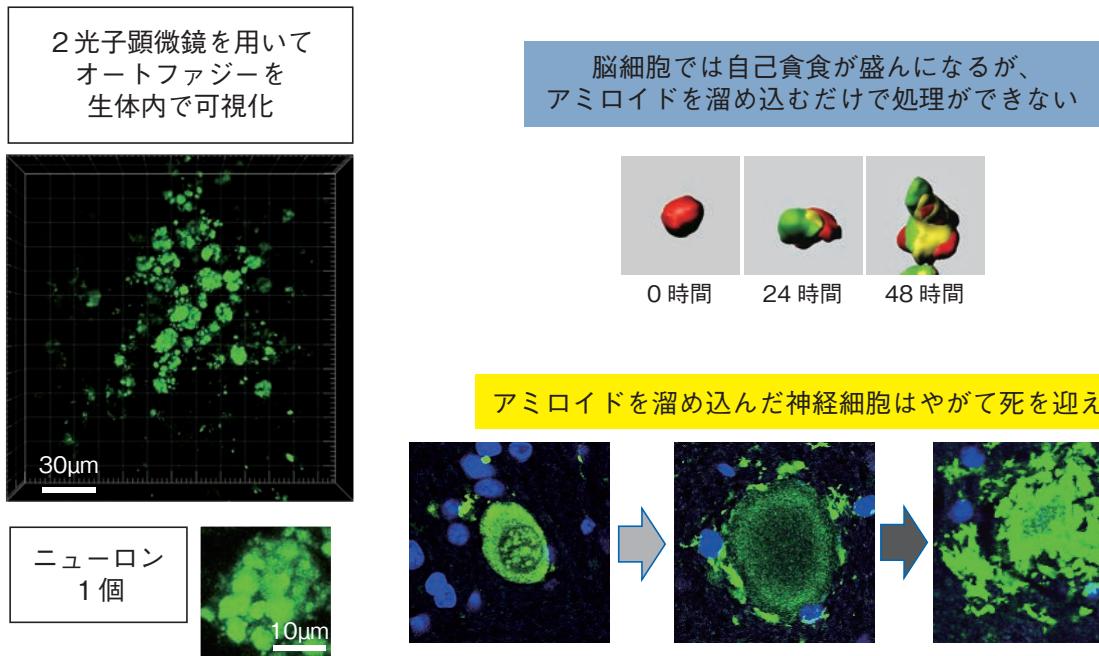


図2. 脳内オートファジーとアルツハイマー病との関係

私たちは、EGFP-LC3 レンチウイルスベクター投与による脳内オートファジーの可視化に成功した。この技術を用いて細胞内アミロイドの動態について観察したところ、細胞内アミロイドを溜め込んでもクリアランスできず、やがて結局死にいたることを見出した。

から、飢餓によって、ニューロンにおけるオートファゴソームの数、サイズ、シグナル強度が増加することが明らかになった。これらのオートファゴソームのパラメーターは、AD モデルマウスでは飢餓前の基準レベルですでに対照群より高く、飢餓開始後は AD モデルマウスでは対照群のマウスよりも速やかに增加了。しかし、標識した外因性 A β の代謝を調べると、このように活性化されたマクロオートファジーでも、飢餓後に細胞外空間からの取り込みにより、細胞内で增加了 A β を分解するには不十分であることが示唆された（図2）。通常の免疫組織化学でも、飢餓は内在性 A β の細胞内での蓄積を増加させ、細胞の機能異常を引き起こすが、細胞外の A β 蓄積をほとんど減らさないことがわかった。さらに、私たちは予期せぬことに、マクロオートファジーの基礎レベルに概日リズムがあることを発見した。

以上の結果は、マクロオートファジーが脳においても誘導されること、AD では basal と induced オートファジーがともに亢進していること、しかし細胞外から取り込まれた A β の分解には不十分であることを示している。

今日では、過度なカロリー摂取などの生活習慣が、AD 進行を早める要素であることが広く認められている。しかし、脳内で細胞外アミロイド濃度がある程度高値を示した後では、むしろカロリー制限がオートファジーと付随するアミロイドの再取り込みを亢進し、

AD 病態を悪化させるリスクとなるかもしれない。また、AD のゲノムワイド関連遺伝子解析 (GWAS) では、オートファジー関連遺伝子が優位な相関を示すことが報告されており、私たちの結果と合わせると、AD においてオートファジーが機能不全に陥っている可能性もある⁸⁾。この点からも、カロリー制限による過度なオートファジー促進が AD の増悪因子となりうることを示唆している。

V. アミロイド凝集前病態シグナルの発見と分子標的治療法への道

私たちは、AD 超早期病態にかかると考えられる MARCKS には、多数のリン酸化部位が存在することを同定した。そこで、どのリン酸化部位が AD 病態に寄与するかを、モデルマウス脳およびヒト患者死後脳との相互比較により検討したところ、Ser46 のリン酸化という特定部位が病態に重要なことを明らかにした⁹⁾。とくに、Ser46 リン酸化抗体を作成し 5xFAD マウス脳切片を染色すると、アミロイドプレークのごく外縁を取り囲むような染色像を得た。これは、教科書的にも知られる変性神経突起を示すと考えられ、神経突起マーカーとの reciprocal な共染色像からも、その可能性がうかがえる。MARCKS-Ser46 のリン酸化は、HMGB1 という DAMPs (damage-associated molecular patterns) の一種が、受容体の一つである TLR4 の活性化を介して誘導されることも

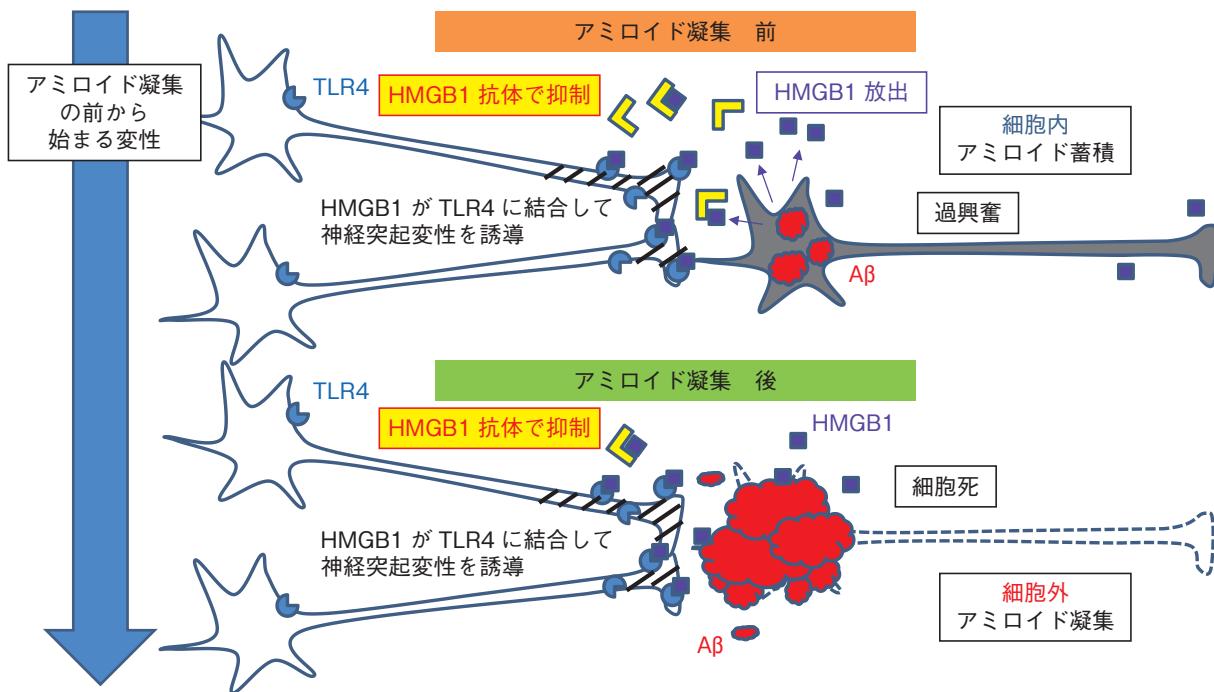


図3. アミロイド凝集前から始まる変性にかかる HMGB1 と HMGB1 抗体による分子標的治療の概念図

HMGB1 は神經細胞が過興奮状態になると細胞外へ放出され、隣接する神經細胞の TLR4 受容体を介して、MARCKS のリン酸化を伴う神經突起変性を誘導する。HMGB1 抗体は、MARCKS のリン酸化を抑制し、神經突起変性を防ぐ。一方、細胞内アミロイドを溜め込んだ神經細胞が細胞死を迎える、死細胞から漏出する HMGB1 もまた、変性惹起分子となる。ここでも HMGB1 抗体は HMGB1 による神經変性を抑制する。

見出した。TLR4 の下流では、Ser46 のコンセンサス配列を認識する MAPK が活性化することも知られている。また、HMGB1 抗体を AD モデルマウスである 5xFAD マウスに発症前から投与すると、発症期における認知機能の改善を認めた。HMGB1 は、細胞内 A β をクリアランスできずに細胞死をとげた死細胞からの漏出のみならず、生きたニューロンが過興奮状態にあると放出される。このことからも、HMGB1 抗体は、アミロイド沈着が起きる前の超早期病態を抑制し、AD 発症を食い止める可能性が考えられる（図3）。われわれの研究は、超早期病態の存在を示し、これに世界ではじめてターゲットしたものである。

V. おわりに

AD 発症前・アミロイド蓄積前の超早期病態として、われわれは、リン酸化シグナル異常によるシナプス病態の存在を示すことができた（2014年プレスリリース）。また、超早期病態において、重要なコア病態タンパク質 MARCKS のリン酸化を促進して神經変性を惹起する HMGB1 に着目した抗体療法の有効性を、モデルマウスで証明することができた（2016年プレスリリース）。細胞内アミロイドの研究では、われわれは脳内での induced autophagy の証明を通じて、AD においては、basal および induced autophagy が

ともに亢進するにもかかわらずアミロイドの処理は不十分であり、オートファジーフラックスの後半に異常があることを示唆した（2015年プレスリリース）。細胞内アミロイドの存在は、私たちが2000年に世界に先駆けて示しており¹⁰⁾、以後、関連報告の蓄積から今日では共通認識になりつつある¹¹⁾。今後、細胞内アミロイドに着目した本成果と、上述した細胞内シグナル異常との関係や、さらには神經細胞死の分子機構を明らかにすることで、AD の病態理解と治療法開発をすすめていきたい。

文 献

- Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C et al : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide ; a case report. *Nat Med* 9 : 448–452, 2003.
- Holmes C, Boche D, Wilkinson D et al : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease ; follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372 : 216–223, 2008.
- Tagawa K, Homma H, Saito A et al : Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet* 24 : 540–558, 2015.
- Alfonso SI, Callender JA, Hooli B et al : Gain-of-function mutations in protein kinase C α (PKC α)

- may promote synaptic defects in Alzheimer's disease. *Sci Signal* 10 : 9 (427) : ra47. doi : 10.1126/scisignal. aaf6209, 2016.
- 5) Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M et al : In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell* 15 : 1101–1111, 2004.
 - 6) Ravikumar B, Acevedo-Arozena A, Imarisio S et al : Dynein mutations impair autophagic clearance of aggregate-prone proteins. *Nat Genet* 37 : 771–776, 2005.
 - 7) Chen X, Kond K, Motoki K et al : Fasting activates macroautophagy in neurons of Alzheimer's disease mouse model but is insufficient to degrade amyloid-beta. *Sci Rep* 5 : 12115. doi : 10.1038/srep12115, 2015.
 - 8) Lipinski MM, Zheng B, Lu T et al : Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 14164–14169, 2010.
 - 9) Fujita K, Motoki K, Tagawa K et al : HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4–MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci Rep* 6 : 31895, 2016.
 - 10) Shoji M, Iwakami N, Takeuchi S et al : JNK activation is associated with intracellular beta-amyloid accumulation. *Brain Res Mol Brain Res* 85 : 221–233, 2000.
 - 11) LaFerla FM, Green KN, Oddo S : Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 8 : 499–509, 2007.

The earliest-phase pathology in preclinical Alzheimer's disease brain

Kyouta Fujita, Hitoshi Okazawa

Medical Research Institute,
Department of Neuropathology,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative disease, but it remains an intractable disease. The pathological hallmark of the disease is aggregation and transmission of two proteins, amyloid beta (A) and tau. Although therapeutics targeting A including antibody treatment with anti-Aa antibody or chemical treatment with β -secretase inhibitors (after the onset of dementia) have been tested, these treatments have shown to be insufficient. These results have shifted research interest to the earliest molecular events in AD. Using a high-end mass spectrometry, we unravel the core signal network that initiates synapse pathology started at an earliest stage. Next, we propose a new molecular target of preclinical antibody therapy, HMGB1, which is related to synapse pathology. HMGB1 triggers the neurite degeneration via MARCKS phosphorylation before and after A deposition. We also introduce a new aspect of neuronal macroautophagy in the progression of AD pathology. Our finding revealed that preclinical antibody therapy targeting neurite degeneration (immunotherapy with anti-HMGB1 antibody) is effective in delaying the onset of disease.

Key words: Alzheimer's disease, phosphoproteome analysis, MARCKS, autophagy, HMGB1

糖尿病の薬物治療

三原 正朋 神戸元町県庁前クリニック

要旨：糖尿病治療の目的は、入院・急性期と外来・慢性期で異なり、治療目標も異なる。入院・急性期では、原疾患悪化の回避や、周術期の創傷治癒と感染予防、急性代謝失調からの回復が目的であり、インスリン療法による迅速な血糖コントロールを基本とし、原疾患の治療や適切な補液を行う。外来における慢性期の管理では、食事・運動療法が基本となり、血糖コントロール不十分な場合に薬物治療を行うことが原則である。治療目標は、糖尿病細小血管合併症および大血管障害の発症・進展抑制によるQOL維持および健康寿命の確保である。患者背景を考慮し、個別に血糖コントロール目標を設定し治療を行うことが推奨される。近年、インクレチニン関連薬やSGLT2阻害薬など、従来の薬剤とは作用機序が異なる薬剤が次々と加わり、それぞれの薬剤の特徴を理解したうえで、患者個々に適した薬剤選択を行う重要性が増してきている。

Key words :糖尿病、薬物治療、インスリン、血糖コントロール目標

I. 入院・急性期の薬物治療

1. 治療の目的

病棟医が入院中の糖尿病患者（教育入院を除く）の管理を行う目的は、感染症併発患者では重篤化回避であり、周術期では創傷治癒と感染予防であろう。また、糖尿病ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA)、高浸透圧高血糖症候群 (hyperosmolar hyperglycemic syndrome : HHS) といった急性合併症では、破綻した酸塩基平衡・水電解質バランスのは正による昏睡からの回復が主目的となる。いずれの場合も、インスリンによる迅速な血糖コントロールを基本とし、適切な輸液や原疾患の治療を行う。これらの点は、慢性合併症の発症・進展抑制を目指し、経口薬を中心として長期的な視野で治療を行う外来での管理とは大きく異なる。

入院中の高血糖は予後マーカーであることが知られている¹⁾。高血糖が予後をわるくする原因として、①好中球をはじめとした免疫細胞機能低下、およびそれに伴う炎症の悪化、②創傷治癒遷延、③浸透圧利尿による脱水、④血管障害、種々の臓器障害、⑤インスリン作用不全による栄養障害、⑥凝固線溶異常などの複

連絡先：三原 正朋 mihara@motomachi.clinic

合的要因が関係している。とくに、免疫機能の低下がもっとも重要な因子と考えられており、血糖値が200mg/dlを越えると好中球の粘着・遊走・貪食・殺菌能が低下することが報告されている²⁾。

2. 血糖管理目標

2001年に発表された、Leuven I studyでは、約1,500例の外科系ICU患者を対象に、厳格（目標血糖値80～110mg/dl）に血糖値を下げる強化インスリン治療群と、従来治療群（目標血糖値180～200mg/dl）に割り振り、有効性を検討した。結果は、強化療法群で、ICU死亡率、病院内死亡率の減少を認め、厳格血糖管理の有用性が示された³⁾。

しかしながら、2009年に発表されたNICE-SUGAR studyでは、従来の厳格管理至上がくつがえされた。6,000例を越える内科系・外科系ICU患者を対象にしたランダム化試験であり、強化インスリン治療群（目標血糖値81～108mg/dl）と従来治療群（目標血糖値144～180mg/dl）に割り振られた結果、強化インスリン治療群で90日死亡率が高く、高度低血糖（40mg/ml未満）の頻度が高くなかった⁴⁾。この結果は、外科系の患者だけを抽出したサブスタディにおいても同様であった。また、同年に発表されたGlucontorol studyでは、1,100例余りの内科系・外科系ICU患者において、強化インスリン治療群（目標血糖値81～

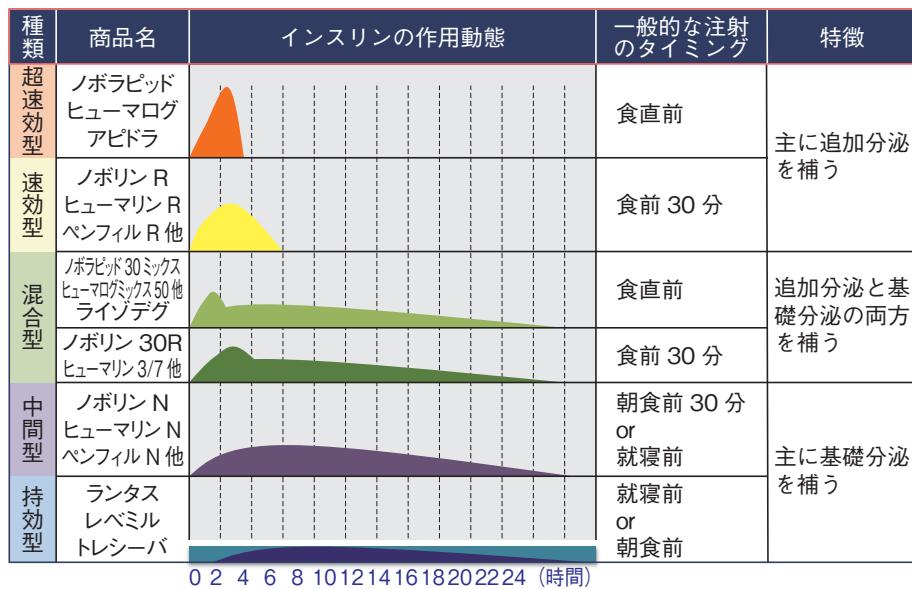


図 1. インスリン製剤の種類（ノボノルディスクファーマ、日本イーライリリー、サノフィ各社資料をもとに作成）

110mg/dl) と従来治療群（目標血糖値 140～180mg/dl）の間で ICU 死亡率に差はなく、強化治療群で低血糖の発生が増加した⁵⁾。

これらの知見に基づき、米国では重症患者の血糖管理指針が策定されており、2012 年の Survival Sepsis Campaign Guidelinesにおいて、血糖値が連続して 180mg/dl を越える ICU 患者にはインスリンの投与を開始し、管理目標は 110mg/dl 以下よりも 180mg/dl 以下にするほうがよいとしている。また、インスリン持続静注と同時にブドウ糖を投与して、血糖値はインスリン投与速度が安定するまでは 1～2 時間ごとに、安定後は 4 時間ごとに測定をすることが示されている⁶⁾。

米国糖尿病学会と米国臨床内分泌学会が共同で作成したガイドラインでも、血糖値は 180mg/dl 以上でインスリン治療を開始して、目標は 140～180mg/dl、おおむね 150mg/dl 前後に血糖を維持するとされている⁷⁾。

注意すべき点として、毛細血管からの採血による血糖値は、動脈血糖値と乖離することがある。また、簡易血糖測定器は種々の干渉物質の影響を受けるため、とくに重症患者では大きな影響が出やすく、POCT (point of care testing) や検査室の大型測定器、血液ガス分析を用いて血糖値を測定する必要がある。

3. 入院患者におけるインスリン治療の原則

インスリンは、持続時間や作用の到達時間によって種類が分かれており、超速効型、速効型、中間型、持効型および混合型があり（図 1）、入院患者に一時的にインスリンを導入する場合は、超速効型、速効型を

用いることが多い。

a. 食事摂取可能時

食事摂取可能な患者では、強化インスリン療法（超速効型各食直前 3 回 + 必要に応じて持効型または中間型 1 回皮下注射）を行う。投与量の目安として、1 型糖尿病では 0.5 単位/kg/日より開始し、維持量は 0.6～1.0 単位/kg/日で、6 割程度が追加分泌、4 割程度が基礎分泌に相当する。2 型糖尿病では、0.1～0.2 単位/kg/日より開始し、血糖値を確認しながら漸増する。インスリン必要量は、患者個々のインスリン分泌能およびインスリン抵抗性により異なるため、緊急時以外は少量より開始し、低血糖に注意しながら增量していく。食事摂取状態が安定している場合には、スライディングスケールを行うと血糖の乱高下を招くため、早期に固定打ちによる強化インスリン療法を行うべきである。また、1 型糖尿病、臍全摘後などインスリン依存状態の患者では、いかなる場合もインスリンを中止してはならない。

b. 食事摂取不可時

食事摂取不可時・禁食時には、輸液内のブドウ糖 5～10g に対し、速効型インスリンを 1 単位混注したうえでスライディングスケールを併用する。種々のストレスにより必要インスリン量は増加するため、スケールでのインスリン使用量を反映させて適宜混注量を增量する。食事摂取可能となれば、1 日の必要インスリン量を目安として、強化インスリン療法へ変更する。

c. DKA, HHS, シックデイ時

インスリン持続静注を行う。生理食塩液 49.5ml に速効型インスリンを 50 単位入れ、1 単位/ml としてシリンジポンプにて精密持続点滴を行う。急激な血糖

コントロール目標値 ^{注4)}			
目 標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c(%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注 1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
注 2) 合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180mg/dL 未満をおおよその目安とする。
注 3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
注 4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

図 2. 血糖コントロール目標（文献 16 より引用）

降下は脳浮腫をきたすため、血糖値が 75~100mg/dL/時間のペースで低下するように、頻回に血糖測定を行い、投与速度を調整する。詳細については成書を参照されたい。

II. 外来・慢性期の薬物治療

1. 治療の目的

慢性期における糖尿病治療の目標は、細小血管障害（網膜症、腎症、神経障害）および動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の発症・進展を抑制し、健康な人とかわらない QOL を維持し、健康寿命を確保することである。

DCCT (The Diabetic Control and Complication study)において、1型糖尿病患者では、強化治療による血糖の厳格な管理が糖尿病合併症（細小血管障害）の発症・進展を抑制することがはじめて明確に示された⁸⁾。DCCT 研究終了後、従来治療群の患者にも強化療法を行い、さらに平均 17 年間追跡を行った結果、強化治療群と従来治療群で血糖コントロールに差がなかったにもかかわらず、心血管疾患の累積発症は常に強化治療群で低下していた。また、UKPDSにおいて、2型糖尿病でも強化治療による厳格な血糖コントロールが、細小血管障害の発症・進展を抑制することが示された⁹⁾。本研究でも、その後、従来治療・強化治療にかかわらず、血糖値を正常に近づける治療を行い、さらに 10 年間追跡を行った結果、血糖コントロールに差がなくなったものの、最小血管障害の発症は強化治療群で低いままであった。

すなわち、治療初期の厳格な血糖管理が後年の合併症発症を引き続き減少させており、このことは、

“metabolic memory” または “legacy effect（遺産効果）”とも呼ばれ、糖尿病治療において早期に厳格な血糖コントロールに取り組むことがいかに大切かということを示している。

2. 血糖コントロール目標

わが国の Kumamoto study では、2型糖尿病患者において、細小血管障害の発症を予防し進展を抑制する値として HbA1c 7.0% 未満をあげており¹⁰⁾、現在の日本糖尿病学会における血糖コントロール目標の根拠となっている（図 2）。

大血管障害については、高血糖以外の危険因子として、加齢、男性、高血圧、脂質異常、肥満、喫煙などがあり、治療にあたっては、血糖値以外に、血圧、脂質、体重、喫煙を管理することが重要である。

大血管障害の発症予防・進展抑制のために、血糖値をできるだけ正常値に近づけたほうがよいかは議論のあるところである。2008 年から集積された大規模臨床試験の結果^{11~13)}からは、大血管障害は細小血管障害と比較し、血糖管理による効果が得られにくく、いまだ厳格な血糖管理によってリスクを低減できるという明確なエビデンスは示されていない（表 1）。この原因として、糖尿病の罹病期間が長く、すでに動脈硬化性病変が進行している例では効果が得られにくい可能性や、強化治療による低血糖や体重増加が問題となつた可能性があげられている。低血糖は、交感神経系の亢進（カテコラミン上昇）による血管の収縮や不整脈の誘発、血液凝固能の亢進、血管内皮機能低下などにより、心血管イベントを惹起すると考えられる。

これらの知見から、①患者個々に治療目標を設定する、②低血糖を避ける、③血糖変動幅を小さくする、

表1. 大血管障害抑制を目的とした大規模介入試験

	ADVANCE ¹¹⁾	ACCORD ¹²⁾	VADT ¹³⁾
症例数（人）	11,140	10,251	1,791
平均観察期間（年）	5	3.5	5.6
糖尿病罹病歴（年）	8	10	11.5
心血管疾患既往歴（%）	32	35	40
目標 HbA1c 値（%）	≤6.5 vs 各国 GL 基準	<6.0 vs 7.0~7.9	<6.0 vs 8.0~9.0
開始時 HbA1c 値（%）	7.2	8.1	9.4
到達 HbA1c 値（%）	6.3 vs 7.0	6.4 vs 7.5	6.9 vs 8.5
体重増加（kg）	-0.1 vs -1.0	3.5 vs 0.4	7.8 vs 3.4
重症低血糖発現率（%）	2.7 vs 1.5	16.2 vs 5.1	21.2 vs 9.9
主要評価項目	細小血管合併症	非致死性心筋梗塞、 脳卒中、心血管死	非致死性心筋梗塞・ 脳卒中、心血管死、 入院が必要な心不全
ハザード比	0.9 (0.82~0.96) 大血管合併症 0.94 (0.83~1.06)	0.90 (0.78~1.04)	0.88 (0.74~1.05)
全死亡ハザード比	0.93 (0.83~1.06)	1.22 (1.01~1.46)	1.07 (0.81~1.42)

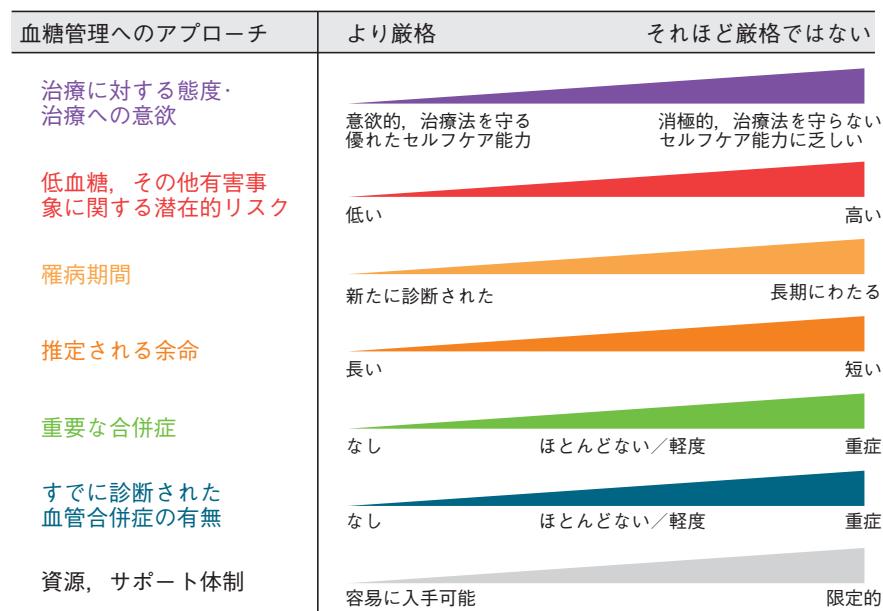


図3. ADA/EASD 2012 による共同声明・個々の患者の病態・背景に応じて、血糖管理目標を達成するためのアプローチを個別化する指針 (Patient-Centered Approach) [文献 14 より引用]



図4. 高齢者の血糖コントロール目標 (HbA1c) [高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会]

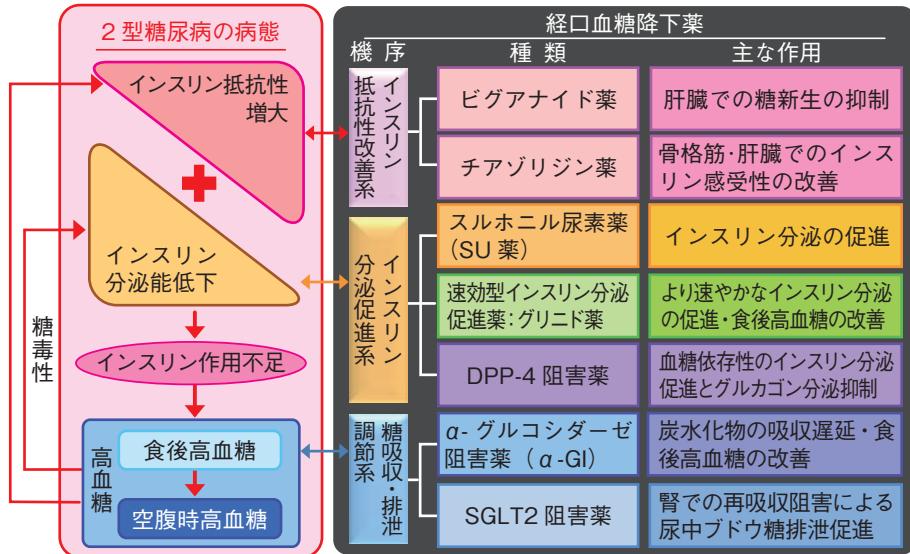


図 5. 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択（文献 16 より引用）

④体重を増加させないという点を意識して治療を行うことがすすめられる。さらに、長期的観点から臍保護を意識した治療が望まれる。

近年、血糖コントロール目標を患者ごとに個別に設定するという考え方 (patient-centered approach) が提唱され¹⁴⁾、患者背景や治療内容を考慮した治療を行うべきとされている（図 3）。わが国における血糖コントロール目標もこの考え方に基づいている。さらに 2016 年 5 月には、日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会により、重症低血糖をきたしやすい 65 歳以上の高齢者糖尿病患者における血糖コントロール目標が発表され、年齢や健康状態、治療内容などで区切り、個々の患者に合わせて、安全かつ効果的に糖尿病の治療を行えるよう工夫されている（図 4）¹⁵⁾。

3. 糖尿病の治療薬

糖尿病治療の基本は食事療法および運動療法であり、それらによってもコントロールが不十分な場合に、薬物治療を開始する。経口薬や注射薬は、少量から始め、血糖コントロールの状態を確認しながら徐々に增量する。薬剤は漫然と投与するのではなく、常に減量・中止の可能性を考慮しつつ投与する。生活習慣の改善や、糖毒性（高血糖状態によってインスリン作用不全がさらに増悪する悪循環）が解除され、内服薬や注射薬の減量や中止が可能となることもある。逆に、3ヵ月経過しても改善しない場合、栄養指導など療養指導の継続とともに、他の薬剤を併用するなど、ほかの治療法を考慮する。

a. 経口薬

経口薬は、インスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、糖吸収・排泄調節系の 3 種類に分けられる

（図 5）¹⁶⁾。妊娠前～妊娠中および授乳中には、いずれの経口薬も使用せず、インスリン治療が原則である。

1) ビグアナイド薬：主な作用機序は肝臓での糖新生の抑制であるが、筋肉など末梢組織でのインスリン感受性の改善など種々の作用を有する。

体重が増加しにくく、肥満・インスリン抵抗性患者では第一選択薬である。また、非肥満例にも有効である。薬価も低く、欧米においては、すべての 2 型糖尿病患者において第一選択として推奨されている。単独使用では、低血糖を生じる可能性はきわめて低い。

わが国におけるメトホルミンの最大使用量は従来、750mg/dl と欧米に比べ少なく制限されていたが、2010 年より最大 2,250mg/dl まで引き上げられた。

重篤な副作用として乳酸アシドーシスがある。eGFR が 30ml/分/1.73m² 未満の患者では禁忌である。また、肝・腎・心・肺機能障害のある患者、循環障害を有する患者、脱水、大量飲酒者、周術期、栄養不良患者では使用しない。eGFR が 30～60ml/分/1.73m² の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時に中止して 48 時間後に eGFR を再評価して再開する¹⁷⁾。

メトホルミンは長期間臨床で使用されており、大規模臨床試験も数多く実施され、安全性と有効性を支持するエビデンスも確立している^{18,19)}。近年、分子レベルでの作用機序も明らかになりつつあり、発がん抑制の可能性なども報告されており、今後より積極的に使用されることが予想される。

2) チアゾリジン薬：核内受容体 PPAR γ のリガンドとして作用し、脂肪細胞においてインスリン抵抗性の改善により血糖降下作用を発揮するため、インスリン抵抗性を有する患者において有効である。

主な副作用として浮腫があり、水分貯留傾向を示す

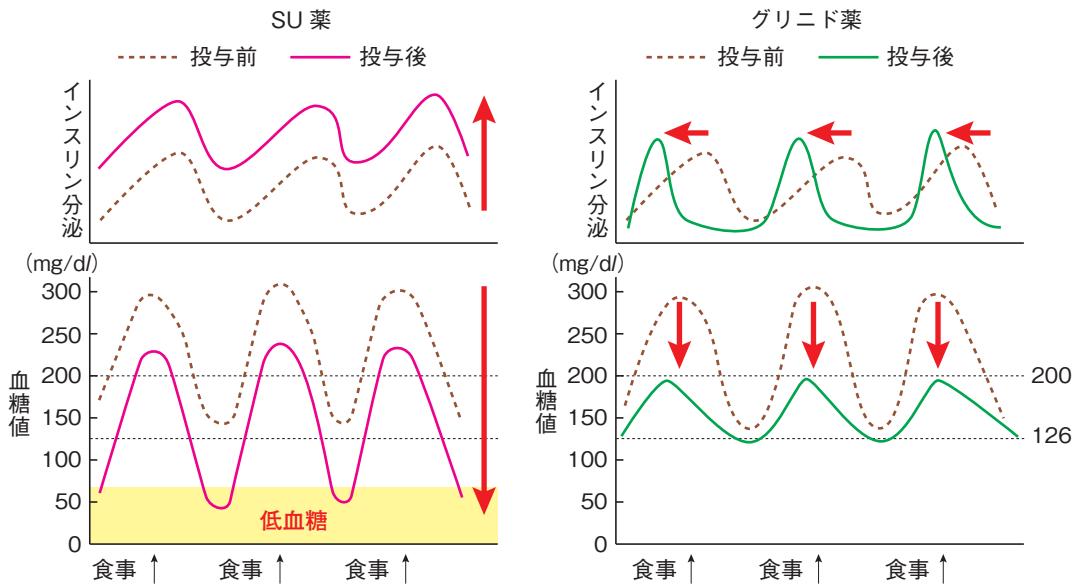


図 6. SU 薬と速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）のインスリン分泌パターンと血糖降下作用の違い（文献 20 より引用）

ため、心不全患者には使用しない。また体重が増加しやすい。

女性において骨折リスクを高めることが報告されている。また、海外の疫学研究において、膀胱癌の発症リスクを高めたとの報告があり、添付文書上、膀胱癌治療中の患者には使用せず、既往のある患者へは慎重に判断して、十分説明のうえ使用することになっている。

3) スルホニル尿素 (SU) 薬：膵 β 細胞膜上の K_{ATP} チャネルである SU 受容体に結合してチャネル活性を抑制することでインスリン分泌を促進する。強力な血糖降下作用を有しており、インスリン分泌低下主体の患者が適応である。症例によっては、ごく少量でも低血糖を起こすことがあり、また遷延性低血糖を生じやすく、低血糖時の対応について患者に十分指導する必要がある。また、服用により体重が増加しやすく、肥満・インスリン抵抗性患者には適さない。上記のような副作用に加え、膵 β 細胞保護の観点から、使用が必要最小量となるように、常に薬剤の減量・中止が可能かを意識しながら治療を行うべきであると考えられる。

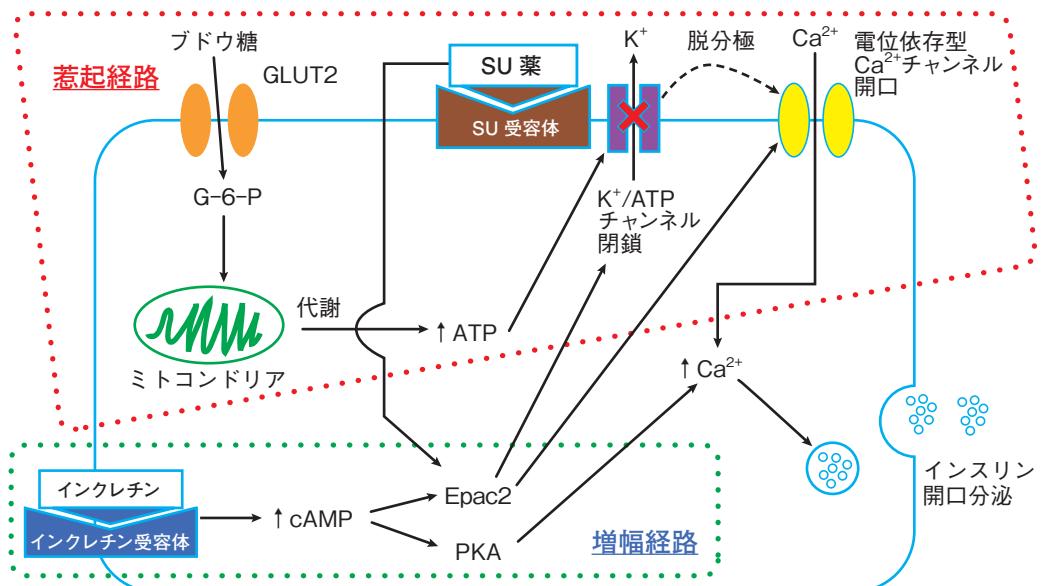
4) 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)：SU 薬同様、膵 β 細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進するが、SU 薬に比べ、吸収と血中からの消失がはやい。このため、食後の高血糖をタイミングよく抑制し、1 日 3 回食直前内服により、パルス状のインスリン分泌パターンを形成し、慢性高インスリン血症を生じることなく血糖を降下させることができる（図 6）²⁰⁾。SU 薬に比べて低血糖が生じにくいため、肝・腎障害のある患者や高齢者では低血糖を生じない。

るおそれがあり、使用は慎重に行う。

5) DPP-4 阻害薬：生体内のジペプチダーゼ-4 (DPP-4) を阻害し、活性型インクレチニン濃度を高めることでインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。インクレチニンによるインスリン分泌促進機構が血糖依存性であることから、血糖値が高いときにのみ血糖降下作用をもたらす。単剤では低血糖をきたしにくく、食後高血糖のは正に適する。また体重増加をきたしにくい。DPP-4 阻害薬と SU 薬との併用では、相乗的にインスリン分泌を促進する（図 7）²¹⁾ため、重篤な低血糖を起こす症例が報告されており、高齢者などでは SU 薬の減量を必須とする²²⁾。

6) α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)： α -グルコシダーゼの作用を阻害し、糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖を抑制する。毎食直前に内服する。食後高血糖の症例に有効である。STOP-NIDDM 試験において、アカルボース群における心血管疾患発生率の抑制²³⁾や、頸動脈内膜中膜複合体 (IMT) 肥厚の抑制²⁴⁾が報告され、大血管障害発症抑制をもたらす可能性が示されている。単独投与では低血糖を生じる可能性はきわめて低いが、SU 薬やインスリンとの併用により生じる低血糖に対しては、ショ糖の摂取では回復に時間を要するため、ブドウ糖を十分に摂取するよう指導する。副作用として、腹部膨満、放屁、便秘、下痢などの消化器症状が高頻度にみられる。また、頻度は非常に低い（0.1% 以下）が、重篤な肝障害例が報告されており、定期的な肝機能検査が推奨されている。

7) SGLT2 阻害薬：近位尿細管において SGLT2 (Na^+ /グルコース共役輸送担体) を選択的に阻害し、



GLUT2: Glucose transporter 2, G-6-P: Glucose-6-phosphate, ATP: Adenosine triphosphate, PKA: Protein kinase A, cAMP: cyclic AMP, Epac2: Exchange protein activated by cAMP

図7. 膜β細胞におけるインクレチニンおよびSU薬によるインスリン分泌機構（文献21より引用）

ブドウ糖の再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進することにより血糖を低下させる。直接インスリン作用に影響せず、単独では低血糖をきたす可能性は低い。また、体重低下が期待できるが、筋肉量も減少する可能性があり、サルコペニアのリスクが高い高齢者などでは注意を要する。尿糖排泄促進により浸透圧利尿作用が働くため、脱水症状を起こすことがあるため、適度な水分補給を行うよう指導する。また、シックデイ時には服用を中止するよう指導する。尿路感染症、性器感染症（とくに女性）にも注意が必要である。最近、エンパグリフロジンが心血管死を有意に抑制することが報告された²⁵⁾。内服開始数ヵ月後から明らかに減少しており、SGLT2阻害薬がもつ利尿作用が、心血管死の予防に働いたのではないかと考えられるが、詳細な機序の解明には今後のさらなる検討が望まれる。

b. 注射薬

注射薬の導入に際しては、とくにインスリン治療の場合、手技などの療養指導の点も含め、専門医受診による導入が望ましい。また、不明な点は積極的に専門医に助言を求めるといい。

1) インスリン：インスリン療法の基本は、健常者にみられるインスリン分泌パターンを注射によって再現することである。現在、種々のインスリン製剤が上市されており（図1）、利便性も考慮しながら、個々の病態や患者背景（実行力や生活環境）により、適切な投与法を選択する。近年、製剤やデバイスの改良、自己血糖測定器の普及などにより治療環境は著しく改善されてきているが、長期の良好な血糖コントロール維持の実現には、患者自身の意志に加え、医師や医療

スタッフによる継続的な療養サポートが必須である。

インスリン療法の適応を表2に示す。導入に際しては、1型糖尿病や妊娠糖尿病などの絶対的適応例では、入院管理下で導入する。血糖コントロール不良の2型糖尿病などの相対的適応の場合も、外来での注射管理・指導が充実している場合を除き、入院での導入が望ましい。

投与方法の例について図10に示す。1型糖尿病は強化インスリン療法を基本とし、いかなる場合もインスリン注射を中断してはならない。インスリン投与量は、責任インスリン（その血糖値にもっとも影響を及ぼしているインスリン）の増減により行う。インスリンと経口薬の併用を行っており、持効溶解型インスリンとの併用（basal supported oral therapy: BOT）はしばしば用いられている。小児や血糖変動が大きく不安定な1型糖尿病患者などでは、持続皮下インスリン注入療法（CSII）が適応となる。

従来、インスリン療法は治療の最終手段ととらえられてきた面があるが、高血糖が長期にわたり持続すると糖毒性により膜β細胞のインスリン分泌能およびインスリン抵抗性がいっそう進行するため、現在では、早期からのインスリン療法は長期間の血糖コントロール安定化につながると考えられている。インスリン療法により糖毒性が解除されると、インスリン必要量が減少し、離脱できることも少なくない。インスリン療法が必要な患者では、時期を逃すことなく導入することが重要である。

2) GLP-1受容体作動薬：膜β細胞膜上のGLP-1受容体に結合し、インスリン分泌を促進し、グルカゴ

表2. インスリン療法の適応（文献16より引用）

絶対的適応
①インスリン依存状態
②高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、乳酸アシドーシス）
③重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
④重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき
⑤糖原病合併症妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）
⑥静脈栄養時の血糖コントロール
相対的適応
①インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖（たとえば、空腹時血糖値250mg/dl以上、隨時血糖値350mg/dl以上）を認める場合
②経口薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合
③やせ型で栄養状態が低下している場合
④ステロイド治療時に高血糖を認める場合
⑤糖毒性を積極的に解除する場合

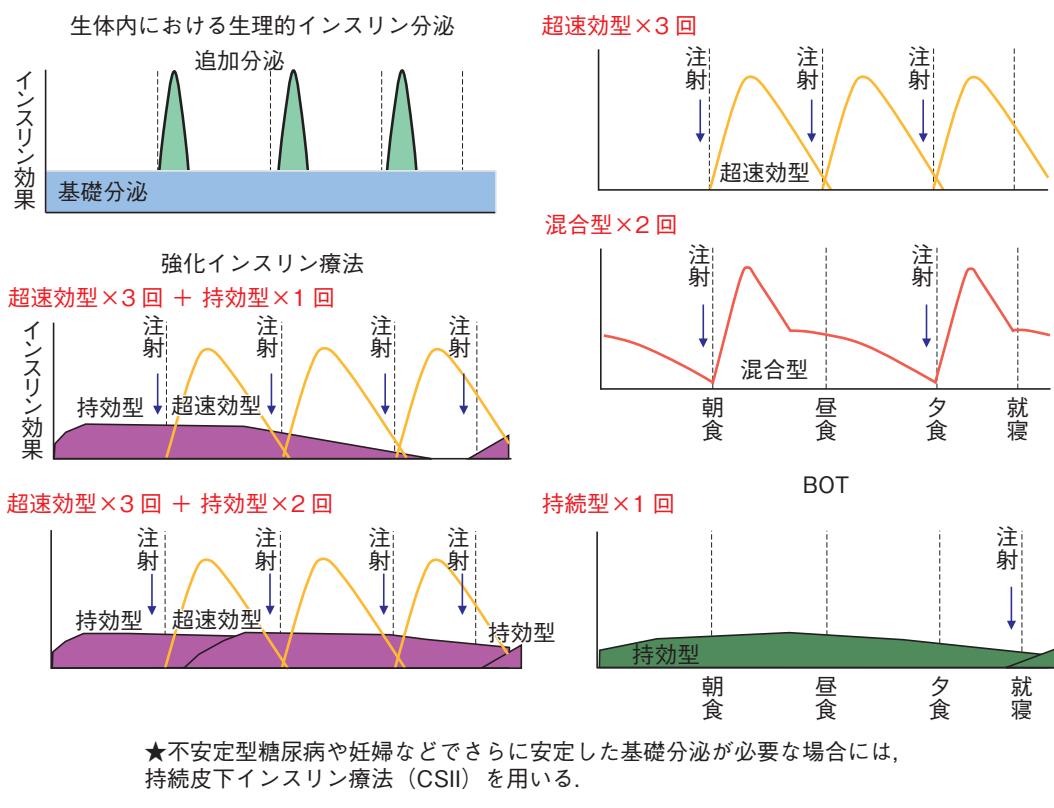


図8. インスリン投与方法(例)

ン分泌を抑制する。また、食欲抑制作用があり、体重低下作用を有する。インクレチニンによるインスリン分泌促進機構が血糖依存性であることから、血糖値が高いときにのみ血糖降下作用をもたらすため、単独では低血糖をきたしにくい。副作用として、嘔気、下痢、便秘などの胃腸症状が初期に認められるため、1日1回または2回の注射製剤は、低用量より開始し漸増する。現在、週1回投与製剤もあり、患者の生活様式やアドヒアランスなどを考慮して製剤を選択する。インスリンの代替薬ではなく、インスリンから切り替える

場合には、インスリン依存状態がないことを確認したうえで慎重に行う。急性胰炎のリスク増加の可能性が報告されているほか、長期使用による安全性は現時点では不明であり、導入に際しては専門医による適応判断が望ましい。

文 献

- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al : Hyperglycemia ; an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed

- diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **87** : 978–982, 2002.
- 2) Turina M, Fry DE, Polk HC Jr : Acute hyperglycemia and the innate immune system ; clinical, cellular, and molecular aspect. *Crit Care Med* **33** : 1624–1633, 2005.
 - 3) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* **345** : 1359–1367, 2001.
 - 4) NICE-SUGAR Study Investigators : Finfer S, Chittock DR, Su SY et al : Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* **360** : 1283–1297, 2009.
 - 5) Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al : A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units ; the Glucontrol study. *Intensive Care Med* **35** : 1738–1748, 2009.
 - 6) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al : Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* **39** : 165–228, 2013.
 - 7) Etié S, Moghissi K, Mary T, Korytkowski M, Monica DiNardo et al : American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* **32** : 1119–1131, 2009.
 - 8) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329** : 977–986, 1993.
 - 9) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **12** : 837–853, 1998.
 - 10) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus ; a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* **28** : 103–117, 1995.
 - 11) ADVANCE Collaborative Group : MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2560–2572, 2008.
 - 12) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Miller ME, Byington RP, Goff DC et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2545–2559, 2008.
 - 13) Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **360** : 129–139, 2009.
 - 14) Inzucchi SE, Bergenfelz RM, Buse JB et al : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. *Diabetes Care* **35** : 1364–1379, 2012.
 - 15) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会 : 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標について. <<http://www.jds.or.jp>>
 - 16) 日本糖尿病学会(編著) : 糖尿病治療ガイド 2016–2017, 文光堂, 東京, 2016.
 - 17) 日本糖尿病学会ビッグアナイド薬の適正使用に関する委員会 : メトホルミンの適正使用に関する Recommendation. <<http://www.jds.or.jp/>>
 - 18) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al : Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346** : 393–403, 2002.
 - 19) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **352** : 854–865, 1998.
 - 20) 片平 宏, 石田 均 : 薬物療法—IGT・境界型に用いられる経口糖尿病用薬の特徴—速効性インスリン分泌促進薬 ; ミチグリニド. *日本臨床* **63** : 444–450, 2005
 - 21) 足立淳一郎, 三原正朋, 小川佳宏 : インクレチン関連薬を使いこなす. *治療* **94** : 945–947, 2012.
 - 22) 日本糖尿病学会インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP4阻害薬)の適正使用に関する委員会. <<http://www.jds.or.jp/>>
 - 23) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance ; the STOP-NIDDM trial. *JAMA* **290** : 486–494, 2003.
 - 24) Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C et al : Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* **35** : 1073–1078, 2004.
 - 25) Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al : EMPA-REG OUTCOME Investigators : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **373** : 2117–2128, 2015.

Advances in the medical treatment of diabetes

Masatomo Mihara

Kobe Motomachi Kenchoumae Clinic

Summary

The therapeutic goals for diabetes mellitus are different between the acute (hospitalization) phase and chronic (outpatient) phase. In the acute (hospitalization) phase, the objectives are to prevent worsening of the underlying disease, facilitate wound healing and prevent infections during the perioperative period, and promote the recovery from acute metabolic disorders. Therefore, the basic strategy is to administer insulin therapy to rapidly achieve the desired control of blood sugar, treat the underlying disease, and provide adequate fluid replacement. In the chronic (outpatient) phase, the primary strategy includes diet therapy and exercise therapy and, as a rule, drug therapy when blood sugar is not adequately controlled. The therapeutic goal in this phase is to inhibit the development or progression of diabetic microangiopathy and macroangiopathy to keep the quality of life at satisfactory levels and improve healthy life expectancy. During the treatment of patients with diabetes mellitus, appropriate blood glucose control targets should be set for individual patients, taking into account individual characteristics. Incretin-related drugs, SGLT2 inhibitors, and other drugs have been marketed in recent years. However, the mechanisms of action of these drugs are different from those of conventional drugs. It is increasingly important for physicians to have a good understanding of the features of each of these drugs so as to select drugs appropriate for individual patients.

Key words : diabetes mellitus, medical treatment, insulin, target for glycemic control

“急性腎不全”から“急性腎障害”へ

佐藤 英彦, 蘇原 映誠 東京医科歯科大学 腎臓内科

要旨：従来の血清クレアチニン値の上昇で診断された急性腎不全（ARF）は、より早い段階での腎障害に対処すべく急性腎障害（AKI）へとパラダイムシフトをとげている。AKIは心筋梗塞よりも死亡率の高い疾患であり、早期の診断、治療により死亡率を低下させることができることが喫緊の課題となっている。AKIはあらゆる科の医師が関与する疾患であるが、2012年のKDIGOガイドラインで定義が統一されたことにより、ついにAKIの共通理解のための礎が作成された。同時に前向きの臨床研究も多く行われるようになってきており、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。AKIの全体像が理解しやすいように本稿を作成した。KDIGOガイドラインを中心にAKIの概念、疫学、診断、予防法、治療法にいたるまで、最新のエビデンスに基づいて解説した。

Key words : AKI, ARF, KDIGO 分類, AKI バイオマーカー, 腎代替療法

I. はじめに

以前は急性腎不全 (acute renal failure : ARF) という言葉が用いられ、急激な腎機能低下により血清クレアチニン (Cr) や尿素窒素が上昇し、体液の恒常性が維持できなくなった状態として理解されていた。腎臓内科医としても、血清 Cr が相当量上昇してから他科からコンサルトを受けることが一般的であった。一方で、腎機能が低下してから Cr や尿素窒素が上昇するまでには時間がかかるることは認識されており、早期に対応すべき病態として急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という概念が生まれた。とともに定義、診断基準が曖昧であった ARF から、血清 Cr 値と尿量で診断する AKI へと臨床的に移行し、統一した概念での臨床研究が可能となってきた。

臨床的に ARF の病態が認識されるようになったのは 1941 年の crush injury 例の報告からと考えられている¹⁾。ロンドン大空襲時 4 人の無尿性急性腎不全を伴う crush injury の剖検所見で、急性尿細管壞死と考えられる病変が報告され、これにより ARF の概念が明確になったと考えられている。さらに acute renal failure という言葉は 1951 年に腎生理学者の Homer Smith により用いられ、その概念が確立され

ていった。1970 年前後には、BUN や Cr の測定が頻繁に行われるようになり、乏尿を伴わない急性腎不全 (非乏尿性急性腎不全) とともに間質性腎炎や糸球体性疾患による急激な腎機能の低下が多く発見されるようになり、より広義に“急激に腎機能が低下するもの”すべてを急性腎不全とするようになってきた。そしてその原因により、腎前性急性腎不全、腎性急性腎不全、腎後性急性腎不全と大別されることとなった。1980 年代に入ると、手術や外傷を契機に発症する急性腎不全が、呼吸不全や心不全などを伴い、多臓器不全の一つとして注目が集まるようになった。こうした患者は集中治療室 (ICU) で管理されることが多く、集中治療専門医の間でも急性腎不全対策が重要と認識されるようになった。しかし ARF の定義や分類、診断基準が統一されていなかったため、疫学調査や治療法による比較研究など質の高い臨床研究を行うことが十分できず、エビデンスの不足のため各施設、医師によりそれぞれ異なる予防、治療法などが選択され、結果、予後改善の妨げとなっていた。

そうした背景で、これまで ARF として認識されていた病態は、不全 (failure) に陥るずっと早期あるいは軽症の段階から死亡のリスクであることが広く認識され、AKI へとパラダイムシフトをとげている。

連絡先：蘇原 映誠 esohara.kid@tmd.ac.jp

II. AKI の概念

1. Cr と GFR の違い

日常診療で Cr が軽度上昇したとき、誤差として経過観察されることも多いと思われるが、実際わずかな血清 Cr の上昇も実は大きな腎機能の低下の現れで、予後に影響を与えることがわかっている。具体的には、血清 Cr 値が 0.3mg/dl 上昇しただけで、死亡リスクは 2 倍となり、1mg/dl 上昇すると死亡リスクが 10 倍になることが知られている²⁾。

腎臓が障害を受けたとき Cr 値が上昇するまでにはタイムラグがある。図 1 は GFR と Cr との関係を示したものであるが、GFR が極端に低下した際も Cr の上昇は緩徐であり、さらに上昇までにタイムラグがある³⁾。このように AKIにおいて、Cr は GFR の低下を適切に反映していない可能性があり、より病態を早期に反映するバイオマーカーの臨床応用が急務となっている。

2. AKI バイオマーカー

AKI を早期に診断できれば、より早い段階で腎臓専門医へのコンサルテーションができ、適切な腎の血行動態管理、腎毒性物質の回避が可能となる。新規バイオマーカーとしては NGAL、L-FABP、シスタチン C、IL-18、KIM-1、TIMP-2、IGFBP7 などがある。現在日本の保険診療においては、尿中 L-FABP、NAG、 α 1-MG の測定が承認されている。

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) はリポカリンファミリーに属し、活性化した好中球および近位尿細管上皮細胞で発現する分子量約 25kDa

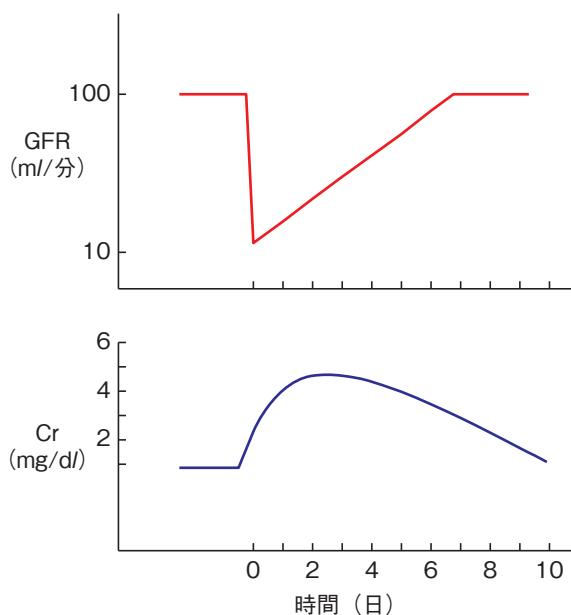


図 1. Cr と GFR との関係（文献 3 より一部改変）

の低分子蛋白である。尿中 NGAL の早期診断能については複数のシステムティックレビュー/メタ解析があり、有用であることが示されている。

L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) は、リポカリンファミリーに属し、主に肝臓、小腸、腎臓に発現する分子量約 14kDa の低分子蛋白である。傍尿細管毛細血管の血流とよく相関し、腎虚血障害のマーカーとなりうることが示されている。尿中 L-FABP の早期診断能については複数のシステムティックレビュー/メタ解析があり、有用であることが示されている。

シスタチン C は全身の有核細胞で産生される分子量約 13kDa の低分子蛋白である。細胞外に分泌されたシスタチン C は糸球体で濾過され、99% が近位尿細管から再吸収・異化される。したがって尿細管の障害はシスタチン C の再吸収に影響するため、尿中シスタチン C 濃度は AKI のバイオマーカーとして検討されている。しかし現在のところ、早期診断に対する有用性は限定的となっている。

IL-18 は近位尿細管から分泌される炎症性サイトカインである。尿中 IL-18 は AKI の鑑別診断および予後推定に関して鋭敏なマーカーであることが示されているが、NGAL、L-FABP に比べてピークは遅く、早期診断のマーカーとしてのポテンシャルは前者の二つのマーカーのほうが高いと考えられている。予後推定に関しては NGAL と同等である。

KIM-1 は正常な腎臓では発現していないが、腎虚血障害時に近位尿細管の管腔側での発現が増加する。尿中 KIM-1 は NAG とともに予後推定のマーカーとしての有用性が報告されている。また KIM-1 は AKI 発症後 24 時間以内に尿中排泄が上昇する超早期の AKI 診断マーカーの一つであることが報告されている。

現在のところ、これらの AKI バイオマーカーは早期診断に期待されているが、従来の血清 Cr 上昇による診断に基づいた AKI への介入と比較した研究がないため、真に有用かどうか今後の検討課題となっている。

3. 診断基準

はじめての国際基準として RIFLE 基準が提唱され、次いで RIFLE を修正し、診断基準に血清 Cr 値の軽度の変化を導入した AKIN 基準が提唱された。さらに 2012 年には RIFLE と AKIN 基準を組み合わせた KDIGO 基準が出された。

a. KDIGO 分類

RIFLE 基準と AKIN 基準を比較した臨床研究から、

表 1. KDIGO 分類による AKI の定義（文献 5 より一部改変）

- 1) 血清 Cr の 48 時間以内での 0.3mg/dl 以上の上昇
- 2) 血清 Cr が 7 日以内にベースラインより 1.5 倍以上に上昇
- 3) 尿量が 6 時間で 0.5ml/kg/ 時以下に減少

表 2. KDIGO 分類の病期（文献 5 より一部改変）

病期	血清 Cr	尿量
1	基礎値の 1.5~1.9 倍の増加 または $\geq 0.3\text{mg/dl}$ の増加	6~12 時間で $<0.5\text{ml/kg/時}$
2	基礎値の 2.0~2.9 倍	12 時間以上で $<0.5\text{ml/kg/時}$
3	基礎値の 3.0 倍以上 または $\geq 4\text{mg/dl}$ の増加 または 腎代替療法の開始 または 18 歳未満の患者では $\text{eGFR} < 35\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ の低下	24 時間以上で $<0.3\text{ml/kg/時}$ または 12 時間以上の無尿

どちらか一方の分類でのみ AKI と診断される症例があり、しかも両者とも予後がわるいことが報告された⁴⁾。これを受けて KDIGO Work Group が主に AKIN 基準・分類を踏まえて、より多くの AKI 患者を診断できるステージが検討され、2012 年に KDIGO 基準（表 1）、分類（表 2）として発表された⁵⁾。KDIGO 基準と AKIN および RIFLE 基準を比較した 11 の観察研究において、KDIGO は RIFLE、AKIN よりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することが示されている。

そのほか入院患者⁶⁾、ICU 入室患者⁷⁾、急性非代償

性心不全⁸⁾、心臓手術後⁹⁾、敗血症¹⁰⁾における AKI の診断基準についての検討でも、KDIGO 基準は、RIFLE、AKIN 基準と比較し、生命予後の予測能に關して同等もしくは優れていると報告されている。

4. AKI の概念

以前は AKI による腎機能障害は一定期間の経過後に自然回復するものと考えられていたが、多くの観察研究で、AKI から CKD への移行率が高いことがわかってきてている。図 2 は、AKI から回復後の患者と対照群で CKD への累積移行率を比較したものであるが、AKI からの回復群で有意に CKD への移行率が高かった¹¹⁾。このように AKI と CKD は完全に独立した病態ではない。さらに、比較的急速な腎機能の障害は認めるが、AKI の定義にも CKD の定義にも当てはまらない状態が存在する。このような状態も予後の悪化を避けるために腎機能を温存し、障害を回復するための医学的な注意が必要であり、このため新しい概念として acute kidney disease and disorder (AKD) が付記された。また運用上の定義として、これらに当てはまらない no known kidney disease (NKD) が設けられた⁵⁾（表 3）。この概念に基づくと AKI は AKD に含まれ、ほかの CKD に伴って発症する場合も含まれる（図 3）。

III. AKI の疫学

AKI を検討するうえで、調査対象（一般人、入院患者、ICU 入室患者）や発症場所（院内、院外）により疾患の様相が大きく異なる。たとえば、表 4 のように院内発症 AKI は腎性が多いが、院外発症 AKI は腎前性の原因が多いとされている¹²⁾。よって調査対

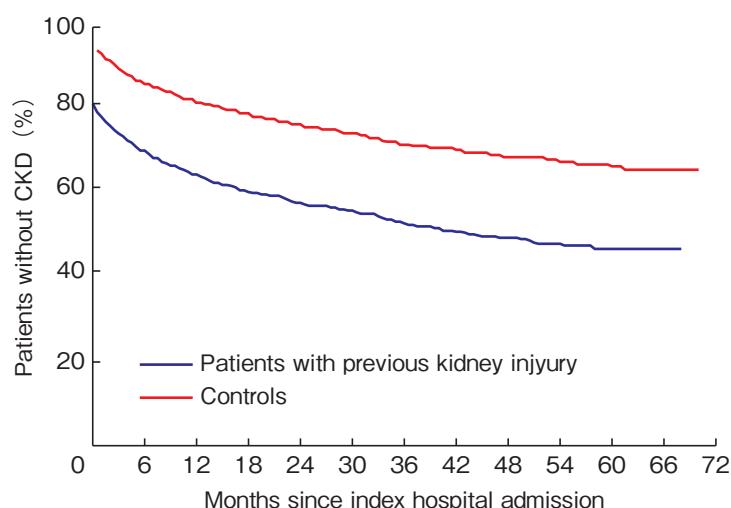


図 2. AKI 後の CKD 割合（文献 11 より一部改変）

表3. AKI, CKD, AKD の定義（文献5より一部改変）

	機能的基準	構造的基準
AKI	7日以内の血清 Cr > 50% or 2日以内の血清 Cr ≥ 0.3mg/dl or 乏尿	なし
CKD	3ヵ月以上にわたる GFR < 60ml/min/1.73m ²	3ヵ月以上にわたる腎障害
AKD	AKI or 3ヵ月未満の GFR < 60ml/min/1.73m ² or 3ヵ月未満の GFR ≤ 35% or 3ヵ月未満の血清 Cr > 50%	3ヵ月未満の腎障害
NKD	GFR ≥ 60ml/min/1.73m ² 血清 Cr 安定	腎障害なし

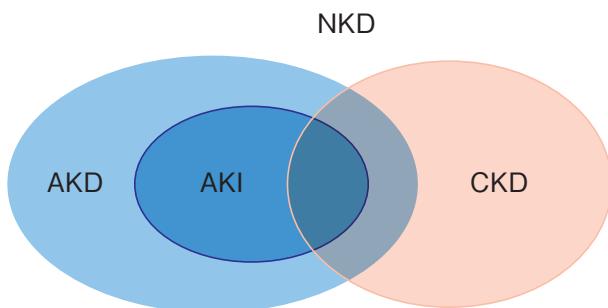


表4. AKI の原因別頻度 (%) [文献12より一部改変]

原 因	院 外	院 内	
		ICU 以外	ICU
腎前性	70	30	20
腎性	10	55	79
腎後性	20	15	1

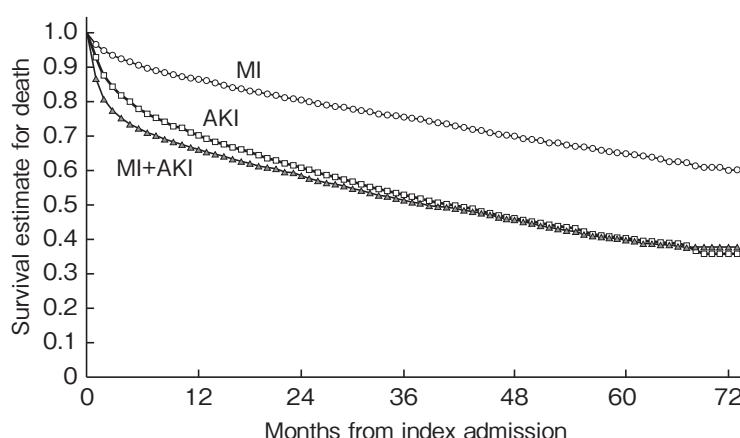


図4. 心筋梗塞(MI), AKI症例における長期予後（文献16より一部改変）

象別に疫学の検討が必要となる。

一般人口による AKI の頻度は海外の調査によると、人口 10 万人当たり透析を必要としない症例が約 200～500 例/年、透析を必要とする症例が約 20～30 例/年¹³⁾、国内での多施設疫学調査によると、透析を必要とした AKI 患者は人口 10 万人当たり 13.3 人/年と報告されている¹⁴⁾。院内発症する AKI の頻度は、一般人口と比べて 5～10 倍高いと報告されている。海外の報告のうち、AKI の頻度と透析を必要とする症例は 1988 年には人口 10 万人当たり 61 例/年と 4 例/年であったのに対し、2002 年には 288 例/年および 27 例/年と増加し、2009 年には透析を必要とする症例は

53.3 例/年とさらに増加していた¹⁵⁾。入院患者における AKI の増加は先進国のみならず、発展途上国でも報告されており、世界的な潮流にある。AKI は、ICU 症例のおおむね 30～40% 前後に発症し、AKI の早期診断と有効な治療介入が ICU における予後（死亡率、ICU 滞在期間）の改善に貢献しうる。ICU における AKI の死亡率は急性心筋梗塞（heart attack）や脳卒中（brain attack）と比較して高い。Chawla らの報告では、AKI、心筋梗塞（MI）、両者の合併症例で、総死亡については、AKI 単独群が MI 単独群より有意に死亡率が低いことが示された（図4）¹⁶⁾。

表5. AKIの原因疾患（文献17より一部改変）

1. 腎前性急性腎不全
1) 心拍出量の減少：心不全，心筋梗塞，心筋症，心筋炎，不整脈，心タンポナーデ，肺梗塞
2) 体液量の減少：下痢，嘔吐，大量発汗，熱傷，利尿薬，出血
3) 有効循環血漿量の減少：肝硬変，ネフローゼ症候群，急性脾炎，イレウス，急性肝不全
4) 末梢血管の拡張：敗血症，アナフィラキシーショック，降圧薬
5) 腎動脈障害：腎動脈血栓，大動脈解離
6) 腎血管の収縮：肝腎症候群，非ステロイド性抗炎症薬，シクロスボリン，タクロリムス
7) 輸出細動脈の拡張：ACE阻害薬，アンギオテンシンII受容体拮抗薬
2. 腎性急性腎不全
1) 血管障害：抗リン脂質抗体症候群，血栓性微小血管症（HUS, TTP），DIC，結節性多発動脈炎，悪性高血圧，強皮症，腎クリーゼ，コレステロール塞栓症
2) 糸球体疾患：急性糸球体腎炎，急速進行性糸球体腎炎
3) 急性間質性腎炎：薬剤（抗生物質，非ステロイド性抗炎症薬，利尿薬，アロブリノール，シメチジンなど），感染症，特発性間質性腎炎，免疫異常，急性腎孟腎炎
4) 急性尿細管壞死（狭義の急性腎不全）：腎虚血（敗血症，出血，ショック，外傷，熱傷，急性脾炎，手術後），腎毒性物質〔抗生物質（アミノグリコシド，セファロスボリンなど），抗腫瘍薬（シスプラチン），造影剤，重金属（水銀），パラコート，横紋筋融解症（ミオグロビン），異形輸血（ヘモグロビン）〕
5) 尿細管閉塞：多発性骨髄腫，腫瘍崩壊症候群（高尿酸血症），メソトレキサート，アシクロビル
6) 敗血症（急性尿細管壞死を認めない）
3. 腎後性急性腎不全
1) 両側尿管の閉塞：後腹膜線維症，悪性腫瘍の骨盤腔内浸潤
2) 膀胱・尿道の閉塞：前立腺肥大，前立腺癌，膀胱腫瘍
3) 神経因性膀胱

IV. AKIの原因

治療が遷延すれば容易に腎性腎不全に移行する。

広義の急性腎不全は、原因部位によって腎前性（腎血流量の減少），腎性（腎実質の障害），腎後性（腎以降の尿流障害）の三つに分ける方法が古典的にとられている。実際は複数の病態が混在することも多いが、この分類は“腎機能低下を起こしている原因に対する特異的治療を行うことで腎機能の回復をはかる”という臨床的アプローチに有用であり広く定着している。表5にAKIの原因疾患を示す¹⁷⁾。

1. 腎前性腎不全

腎血流量が減少し、糸球体濾過量が急激に低下することによって生じる病態である。原因には心筋梗塞などによる心拍出量の減少、下痢・嘔吐・出血などによる絶対的な体液量の減少、肝硬変やネフローゼ症候群など低アルブミン血症による循環血液量の減少や、敗血症、アナフィラキシーショック、降圧剤などによる末梢血管の拡張などがあげられる。

また腎血管を収縮する薬剤として非ステロイド性抗炎症薬、シクロスボリン、タクロリムスなどがあり、腎血流量減少の原因となりうる。RAS系阻害薬は、輸出細動脈の拡張により糸球体内圧を低下させ腎血流量低下の原因となる。腎前性腎不全は基本的には腎実質に器質的な障害がないものを指し、腎血流が改善すればすみやかに腎機能が回復する病態を意味するが、

2. 腎性腎不全

腎実質の器質的障害によって腎機能が低下する病態である。原因となる部位は血管障害、糸球体疾患、急性間質性腎炎、急性尿細管壞死、尿細管閉塞、敗血症などがある。

血管障害の原因としては血栓性微小血管症、播種性血管内凝固症候群、抗リン脂質抗体症候群、悪性高血圧などがあげられる。

糸球体疾患としては急性糸球体腎炎と急速進行性糸球体腎炎があげられる。急性糸球体腎炎は多くがA群β溶連菌感染後急性糸球体腎炎であり、管内増殖性糸球体腎炎の病理組織像を呈しうる。急速進行性糸球体腎炎は半月体形成性壞死性糸球体腎炎の病理組織像を呈し、免疫蛍光染色によりpauci-immune型、免疫複合体型、抗基底膜抗体型に分けられる。pauci-immune型は多くの症例で抗好中球細胞質抗体(ANCA)を認め、顕微鏡的多発血管炎やChurg-Strauss症候群ではMPO-ANCA、Wegener肉芽腫症ではPR3-ANCAが陽性となることが多い。免疫複合体型では糸球体基底膜やメサンギウム領域に免疫グロブリンや補体の沈着を認め、原因疾患としてループス腎炎、IgA腎症、紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血漿などがある。抗基底膜抗体型では糸球体基底膜に沿ってIgGの線状沈着を認め、血清抗GBM抗体陽

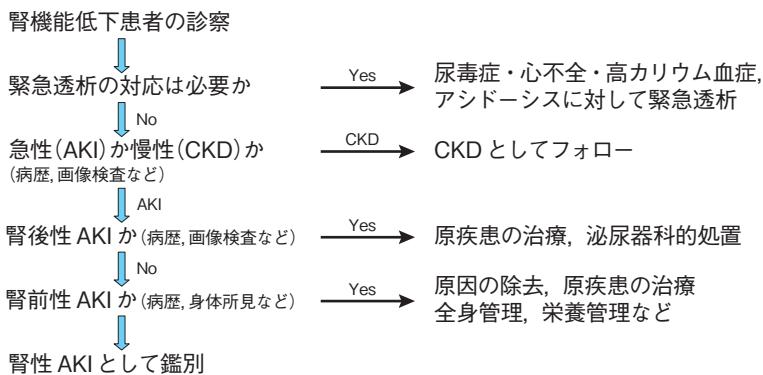


図 5. 急性腎障害 (AKI) の診断フローチャート

性なら抗 GBM 抗体腎炎と診断される。

急性間質性腎炎は糸球体に著変を認めず、間質の浮腫やさまざまな細胞浸潤を認め、尿細管上皮の腫大、増生、変性や周囲への炎症細胞浸潤を特徴とする。原因の多くは薬剤性で、ほかにも感染症、免疫異常なども原因となりうる。

急性尿細管壊死は狭義の急性腎不全と呼ばれることが多い、急性腎不全の中でもっとも頻度が高い。病理組織では尿細管の拡張、尿細管上皮の扁平化、刷子縁の減少・消失、間質の浮腫、リンパ球の浸潤を認め、虚血性では糸球体の虚脱を見ることがある。原因としては敗血症、出血ショックなどによる腎虚血や抗生素、抗腫瘍薬、造影剤などの腎毒性物質の曝露があげられる。

尿細管閉塞は多発性骨髄腫、腫瘍崩壊症候群、アシクロビルなどが原因となって生じる。多発性骨髄腫では骨髄腫内円柱、腫瘍崩壊症候群では尿酸血症、アシクロビルなどでは薬剤の結晶が形成され尿細管閉塞が起こる。

敗血症による AKI は予後がわるく最近注目されている。病態としてグラム陰性桿菌からエンドトキシンが産生され、サイトカインや活性酸素の产生刺激、iNOS (inducible nitric oxide) の過剰発現を介して、全身性血管拡張に伴う低血圧、内皮依存性 NO 合成の低下、尿細管障害、糸球体微小血栓形成などが想定されている。

3. 腎後性腎不全

両側尿管、膀胱、尿道の閉塞により尿流出障害が起り生じる病態である。両側性の尿細管閉塞の場合に急性腎不全の原因となる。基本的には両側性でなければ急激な腎機能低下を呈することはないが、片腎もしくは片側の高度な腎機能障害がもともとある場合には、健側の尿管閉塞が起こると急性腎不全が発症する。神経因性膀胱や前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱腫瘍などでは膀胱や尿道の閉塞が起こり、特徴的所見として膀

胱内に大量の尿貯留が認められる。後腹膜線維症や骨盤内悪性腫瘍による尿細管閉塞では膀胱内の尿貯留は認めず、罹患側での水腎症を認める。

V. AKI の原因診断

実際に AKI 診療では、図 5 のフローチャートのようにすすめていくとわかりやすい。まず患者が腎不全による尿毒症、心不全、高カリウム血症、アシドーシスなど緊急治療が必要な際には、救命のために血液透析など管理を行うことが重要である。また並行して原疾患の鑑別を行い、原疾患に対しての適切な治療を行う。

AKI と CKD の鑑別には病歴、既往歴の聴取、また以前の Cr 値のデータがあれば、その変化量、エコーによる画像評価（腎サイズ、腎皮質の厚さ、腎皮質の輝度など）が参考となる。実際、腎障害があっても、CKD なら上記緊急透析の必要がなければ早急な治療は必要ない。次に CKD が否定的であれば、まず腎後性の除外を行う。腎後性の評価は病歴、エコーや CT での画像評価（水腎など尿路拡張）が有用である。閉塞起点が特定できれば、尿道バルーン、膀胱瘻、腎瘻などで閉塞解除を試みる。腎後性が否定されたら腎前性と腎性の鑑別を行う。病歴、理学所見、薬剤投与歴などより明らかに腎前性を疑える症例もあるが、鑑別がむずかしい症例のほうが多い。また尿所見 (FeNa, FeUN, Uosm など) が鑑別に有用であることがあるが、絶対的なものではない。実際、臨床の場では輸液に反応するかという診断的治療から分類されることもある。そうして腎前性 AKI の可能性が高いと考えられたら、原因の除去、原疾患の治療、細胞外液量減少が明らかであるならば補液を行う。腎前性、腎後性とともに否定的で、腎性 AKI の可能性が高いと考えられたら、図 6 のステップにすすむ¹⁸⁾。表 5 で示された鑑別疾患を念頭に診断を行い、原疾患に対する治療を行う。

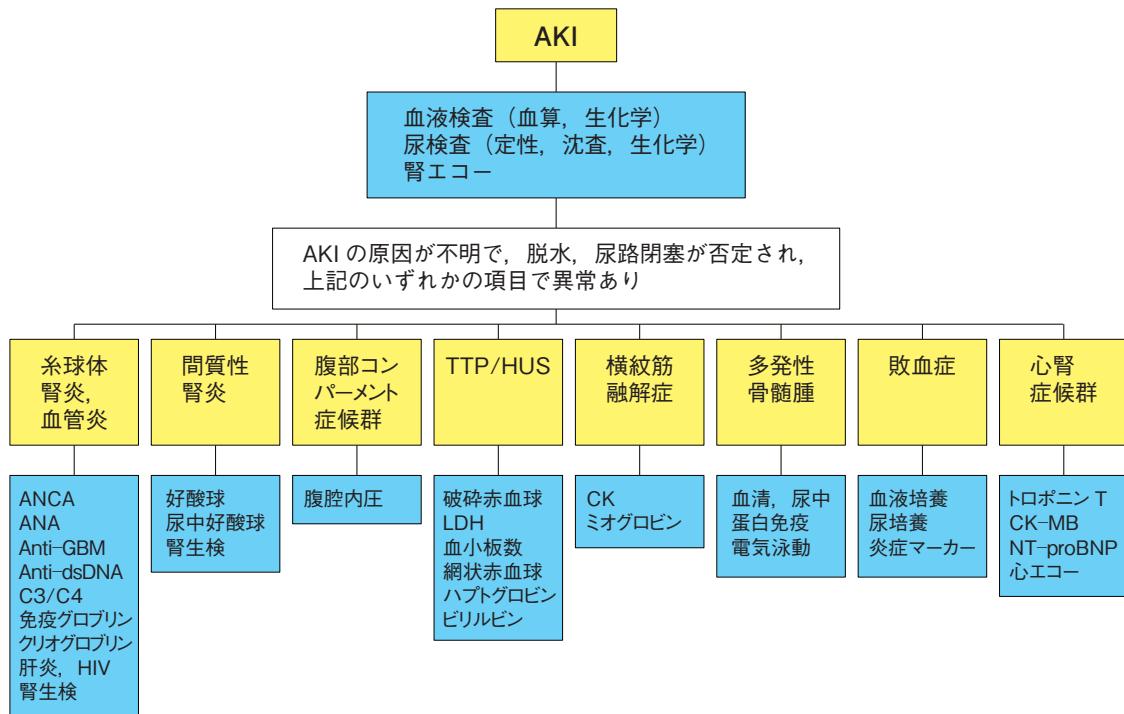


図 6. 腎性 AKI 診断の work up (文献 18 より一部改変)

VII. AKI の予防法、治療法

1. 総 論

AKIはいったん発症すると治療が困難である。そのため予防が最善の対策となるが、現時点ではAKIを予防するのに有効性が証明された特別な薬剤は存在しない。そのため、起こりやすい状況下であることをあらかじめ理解し、増悪しやすい状況を作り上げないことが重要となる。

AKIを発症する危険性の高い状況を表6に示す。まず、敗血症を含む重症感染症があげられる。重症肺炎、腎孟腎炎は代表的なものである。次に外傷による出血性ショック、創部感染、挫滅症候群なども多い。また心臓血管外科や胸部外科などの侵襲の大きい手

術もAKI発症の原因となる。事前に腎虚血の予測が可能であるため、適切な予防策により回避が可能と考えられる。またCKDなどすでに腎機能が低下した患者では、腎灌流圧の自己調節能が衰えていることより、わずかな血行動態の異常が腎虚血につながりうる。よって、CKD患者やすでにAKIが起こっている患者ではAKIが惹起されやすい。ほかにも腎毒性物質の使用もAKI発症リスクとなりうる。それらの使用を避けることが一番の予防となるが、やむをえず使用する際には、事前に十分な補液を行うなど最善の予防策を講じる必要がある。

表 6. AKI の原因となる侵襲や病態 (文献 17 より一部改変)

AKI を惹起する侵襲	AKI を起こしやすい病態
敗血症	脱水
感染症（重症肺炎、管孟腎炎）	有効循環血液量低下
外傷（大量出血、横紋筋融解症）	高齢
高度熱傷	CKD
心原性ショック、急性心不全	すでに発症している AKI
心臓手術（とくに心筋バイパス術）	慢性疾患（心、肺、肝）
その他大手術（大血管手術、骨盤内手術）	糖尿病
急性脾炎	動脈硬化症
腎毒性薬物（NSAIDs、RAS 阻害薬、利尿薬、アミノグリコシド、シスプラチン）	悪性腫瘍
造影剤	貧血

2. 薬物療法

a. カルペリチド

カルペリチド（心房性ナトリウム利尿ペプチド：ANP）は日本で発見された循環ホルモンで、健常時には心房で產生されるが、心不全時には心房・心室の両方からの產生と分泌が亢進する。ANPは血管拡張、ナトリウム再吸収抑制、水再吸収抑制、輸入細動脈拡張および輸出細動脈収縮による糸球体濾過量増加、血中レニン活性・アンジオテンシンⅡ濃度・アルドステロン濃度の低下、交感神経抑制など複数の独立した作用機序を有し¹⁹⁾、全体として強力なナトリウム利尿効果を發揮する。そのためAKIの予防や治療で腎保護効果が期待され、多くの臨床研究が行われてきた。

AKIに対する高用量 ANP の投与については有効性に否定的な報告が多いが、低用量 ANP の投与については小規模ランダム化比較試験で腎代替療法の頻度を低下させたとの報告もある²⁰⁾。2009年のコクランレビュー²¹⁾では低用量 ANP 投与は、とくに心臓血管外科手術などの大手術で腎代替療法の必要性を減らす可能性があると報告された。しかし2012年のKDIGOによるAKI診療ガイドライン⁵⁾および2013年のコクランレビュー²²⁾では、症例数、ランダム化・盲検化の詳細、エンドポイントの定義の厳密さなどが不十分であると評価され、低用量 ANP が AKI の予防に有効と結論づけることはできないとされた。現時点では AKI 予防の有用性が示唆されているが、エビデンスの質は十分でない。

b. ドパミン

ドパミンは内因性カテコラミンで、ノルエピネフリンの前駆物質である。以前は、いわゆる renal dose と呼ばれる低用量（1～3 μg/kg/分）のドパミン投与が AKI 患者に頻用されていた。ドパミン投与は健常人においては、腎血管拡張、ナトリウム利尿、GFR 増加を引き起こすとされ、腎保護効果が期待されていた。しかし有効性について複数の RCT で否定的な結果が出ており²³⁾、メタアナリシスでも低用量ドパミンが生存期間を延長させないこと、透析導入率を低下させないこと、腎機能を改善しないこと、および尿量の改善はドパミン治療開始日のみに認められることが明らかにされており²⁴⁾、KDIGO ガイドラインでも、AKI の予防および治療目的でドパミンを使用しないことが推奨されている⁵⁾。またガイドライン以後の予防効果を検証した5つの RCT でも有効性は否定されている。さらにドパミンは、頻脈、心筋虚血、腸管血流の減少、下垂体機能低下症およびT細胞の機能抑制を引き起こし²⁵⁾、安易な使用は慎まれるべきである。

c. ループ利尿薬

ループ利尿薬は、Henle 係蹄の太い上行脚に存在している Na-K-2Cl 共輸送体への阻害作用により、ナトリウム再吸収能を抑制し利尿効果をもたらし、AKI での乏尿時にしばしば使用される。尿量の確保により尿細管内の脱落細胞による閉塞を予防し、さらに髓質内の酸素濃度の上昇や腎髓質の血流増加などを介し、AKI に対し有効性を示すと推察されており、以前より臨床研究が行われてきた。

ループ利尿薬による AKI の予防については、RCT が3編報告されている。メタアナリシスではループ利尿薬によって院内死亡率および透析導入率に改善はみられなかった²⁶⁾。むしろループ利尿薬の投与群で腎機能障害が高頻度に起きていたという RCT もあり、現時点では AKI の予防目的での投与は推奨されていない。

ループ利尿薬による AKI の治療については、RCT が7編報告されている。前述のメタアナリシスでも、ループ利尿薬により院内死亡率および透析導入率に改善はみられなかった²⁶⁾。またいずれの研究でも、ループ利尿薬の投与群で腎機能障害からの回復が早いという報告はなかった。腎代替療法を施行している AKI に限定した検討でも、ループ利尿薬投与群において、腎代替療法の施行頻度は減少せず、腎機能障害からの早期の回復も認めなかった²⁷⁾。以上より AKI の治療に関しても、ループ利尿薬の投与は推奨されてはいない。また、体液過剰や高カリウム血症などを伴った AKI 症例に限定した RCT は現時点では存在せず、投与自体は否定されていないもののエビデンスは乏しい。

3. 血液浄化療法

a. 腎機能代替療法（RRT）の開始のタイミング

1960年代の観察研究では、腎不全が高度に進展して尿毒症症状が明らかになる前に血液浄化を開始することで、生存率が改善することが示してきた。これまで早期の血液浄化開始が死亡率低下と関連していたことを示す RCT は存在したが、メタ解析では早期の有効性は否定されていた。2016年5月には ICU における AKI を対象とした二つの RCT が発表された。フランスの多施設 RCT (AKIKI 研究) で早期血液浄化の有用性が検討されたが、60日死亡率に有意差を認めなかった²⁸⁾。ドイツの単一施設 RCT (ELAIN 研究) では 90 日死亡率を評価し、早期開始群が有意に低い死亡率を示した²⁹⁾。しかし、28日あるいは30日死亡率を評価した三つの RCT (AKIKI, ELAIN, Bouman³⁰⁾) を用いたメタ解析では早期開始の有効性

表7. IRRTとCRRTの比較

	利 点	欠 点
IRRT	急速に体液異常の是正が可能 患者の拘束時間が短い 抗凝固曝露が少ない コストが安い	循環変動が大きい。 治療終了後のリバウンド現象
CRRT	循環動態が安定 ホメオスタシスを維持しやすい	体液異常の是正が遅い 持続的に抗凝固薬の投与が必要 長時間患者を拘束する コストが高い 24時間監視可能なマンパワー と設備が必要

は否定された。ただし早期開始を検討したRCTでも、開始時期が異なることや治療モダリティに相違があることに留意すべきである。2016年、多施設RCTであるSTARRT研究³¹⁾、IDEAL-ICU研究³²⁾が進行中である。これまでより大規模な検討で、早期開始について新たな知見が得られる可能性がある。現時点ではAKIに対する早期の血液浄化開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである。

b. RRTの終了のタイミング

AKIに対する血液浄化に関して、その終了基準を検討した報告はほとんどない。これまで三つの観察研究が血液浄化終了時における離脱可否の予測因子を報告している。Wuらの報告では、血液浄化の期間、終了時SOFAスコア、乏尿（8時間で100ml以下）、65歳以上の高齢が離脱不成功の予測因子とされた。逆にSOFAスコアの減少、尿量の増加は離脱成功と有意に関連していた³³⁾。Kawarasakiらの報告では、持続的腎補助療法（CRRT）早期離脱群と対照群を比較した結果、CRRT開始時の尿量（ml/時）とSOFAスコア、ICU入室からCRRT開始までの時間（日）が早期離脱と有意に関連していた³⁴⁾。UchinoらのBEST研究のサブ解析³⁵⁾では、透析離脱予測因子として尿量がもっとも有用であり、カットオフ値は利尿剤投与時で2,330ml/日（約100ml/時）、利尿剤非投与時で436ml/日（約20ml/時）であった。血清Cr濃度も有意な離脱予測因子として報告されている。

c. 間欠透析と持続透析

AKIに対する血液浄化療法の至適なモダリティに関しては、これまで多くの議論がされてきた。現在本邦で用いられている標準的なモダリティは、持続ではCHDF、間欠ではHDであるが、その方法に関しては、患者の循環動態、凝固能、出血の有無、施設規模、スタッフの経験とマンパワーなどを鑑み選択されていると思われる。CRRTと間欠的腎補助療法（IRRT）の特徴を表7に示す。現在のところ、CRRTとIRRT

を比較するいくつかのRCTやメタ解析で両者の死亡率の差を示したものは存在しない。しかし循環動態の不安定な症例を除外したRCTも含まれており、循環動態が不安定な症例のみを対象としたRCTの報告はない。両者の長所を取り入れたsustained low-efficiency dialysis（SLED）に関してのメタ解析では、CRRTとの比較においては死亡率に差を認めなかつた³⁶⁾。

d. 血液浄化量の設定

AKIに対して海外の推奨量（20～25ml/kg/時）以上に血液浄化量を増やすことで、予後が改善できたとする報告はない^{37,38)}。日本の保険診療で認められる血液浄化量（10～15ml/kg/時）と海外の推奨量を比較したRCTではなく、二つの観察研究があるのみで、死亡率に有意差は認めなかった。したがって、現時点では日本の浄化量を海外の推奨量に変更する明確なエビデンスもない。

e. 血液浄化療法での抗凝固薬の選択

血液は血管内皮細胞以外と接触すると凝固するため、体外循環を伴う治療であるRRTでは抗凝固薬が必要となることが多い。RRTを必要とする重症のAKI患者では出血性合併症を併発していることが多く、可能な限り出血リスクの少ない抗凝固薬を使用する必要がある。現在日本で保険適用が認められている抗凝固薬は未分画ヘパリン、低分子ヘパリン（LMWH）、メシリ酸ナフオモスタット（NM）、アルガトロバンの4種類である。日本ではAKIに対するCRRTの抗凝固薬としては半減期が短く、出血リスクが他の抗凝固薬より低いという理由でNMが広く使用されている。しかしNMは欧米での承認が得られておらず、また顆粒球減少³⁹⁾、高カリウム血症⁴⁰⁾、アナファイラキシー反応⁴¹⁾などの副作用も無視できない。AKIに対するCRRTの抗凝固薬としてNMに関するRCTは二つあり、いずれも無抗凝固薬との比較であるが、生命予後には有意差は認めなかった。ヘパリンと比較した二つの観察研究でも、生命予後に有意差を認めなか

った。現時点では、出血リスクの高い症例においてはNMを使用することを検討し、さらに活動性出血が生じている症例に対しては無凝固による血液浄化を検討することが推奨される。

f. 血液浄化膜の選択

現在本邦で主に用いられている浄化膜は、いずれも生体適合性がよく、 β_2 ミクログロブリンなどの中分子の除去も可能なハイフラックス膜がほとんどである。しかしこれらの浄化膜の違いで、AKI症例に対する予後や腎機能回復に影響を与えるとする報告はない。本邦ではとくに敗血症性AKIに対して、吸着の原理による高サイトカイン血症の是正を目的としてPMMA膜⁴²⁾やAN69ST膜⁴³⁾を用いた血液浄化が試みられている。とくにAN69ST膜については、2014年に重症敗血症および敗血症性ショック患者を適応として保険収載された。しかしこれらの大孔径膜、吸着膜のいずれにおいても、臨床効果についての高いレベルでのエビデンスは存在しないため、今後のエビデンスの蓄積が期待されている。

VII. おわりに

AKIの概念、診断、治療について概説した。AKIはどの診療科の医師でも遭遇しうる疾患である。AKIの概念が広く普及し、早期発見、早期治療により救命率、生存率があがることを期待したい。

文 献

- 1) Bywaters EG, Beall D : Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J 1 : 427–432, 1941.
- 2) Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX et al : The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients ; a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 50 : 712–720, 2007.
- 3) Moran SM, Myers BD : Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. Kidney Int 27 : 928–937, 1985.
- 4) Joannidis M, Metnits B, Bauer P et al : Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS3 database. Intensive Care Med 35 : 1692–1702, 2009.
- 5) Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int (Suppl) 2 : 1, 2012.
- 6) Fujii T, Uchino S, Takinami M et al : Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. Clin J Am Soc Nephrol 9 : 848–54, 2014.
- 7) Levi TM, de Souza SP, de Magalhaes JG et al : Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva 25 : 290–296, 2013.
- 8) Roy AK, McGorrian C, Treacy C et al : A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. Cardiorenal Med 3 : 26–37, 2013.
- 9) Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ et al : Acute kidney injury after cardiac surgery according to risk/injury/failure/loss/end-stage, acute kidney injury network, and kidney disease ; improving global outcomes classifications. J Crit Care 28 : 389–396, 2013.
- 10) Peng Q, Zhang L, Ai Y : Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. Chin Med J (Engl) 127 : 1820–1826, 2014.
- 11) Lameire NH, Bagga A, Cruz D et al : Acute kidney injury ; an increasing global concern. Lancet 382 : 170–179, 2013.
- 12) Mehta RL, Cerdá J, Burdman EA et al : International Society of Nephrologists 0by25 initiative for acute kidney injury. Lancet 385 : 2616–2643, 2015.
- 13) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury : Online Appendices A-F. Kidney Int (Suppl) 2 : 1–132, 2013.
- 14) Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y et al : Incidence and clinical outcomes of acute kidney injury requiring renal replacement therapy in Japan. Ther Apher Dial 14 : 541–546, 2010.
- 15) Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA et al : Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. J Am Soc Nephrol 24 : 37–42, 2013.
- 16) Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD et al : Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. Clin J Am Soc Nephrol 9 : 448–456, 2014.
- 17) 堀野太郎, 寺田典生 : 急性腎障害—疫学と病態. 日内会誌 103 : 1055–1060, 2014.
- 18) Ostermann M, Joannidis M : Acute kidney injury 2016 ; diagnosis and diagnostic workup. Critical Care 20 : 299, 2016.
- 19) Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H : Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. Can J Physiol Pharmacol 79 : 730–735, 2001.
- 20) Swärd K, Valsson F, Odencrants P et al : Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure ; a randomized placebo-controlled trial. Critical Care Medicine 32 : 1310–1315, 2004.
- 21) Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR et

- al : Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev 2009 : CD006028.
- 22) Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP et al : Interventions for protecting renal function in the perioperative period. Cochrane Database Syst Rev 2013 : CD003590.
 - 23) Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al : Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction ; a placebo-controlled randomised trial ; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 356 : 2139–2143, 2000.
 - 24) Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al : Meta-analysis : low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 142 : 510–524, 2005.
 - 25) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW et al : Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines C. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. J Parenter Enteral Nutr 27 : 355–373, 2003.
 - 26) Ho KM, Power BM : Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. Anaesthesia 65 : 283–923, 2010.
 - 27) van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M et al : Furosemide dose not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients ; a double blind randomized controlled trial. Crit Care Med 37 : 533–538, 2009.
 - 28) Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al : Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. N Engl J Med 375 : 122–133, 2016.
 - 29) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al : Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury ; The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA 315 : 2190–2199, 2016.
 - 30) Bouman CSC, Oudemans-Van Straaten HM, Tijsse JGP et al : Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure ; a prospective, randomized trial. Crit Care Med 30 : 2205–2211, 2002.
 - 31) Smith OM, Wald R, Adhikari NK et al : Canadian Critical Care Trials Group : Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARTR-AKI) ; study protocol for a randomized controlled trial. Trials 14 : 320, 2013.
 - 32) Barbar SD, Binquet C, Monchi M et al : Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock ; the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit) ; study protocol for a randomized controlled trial. Trials 15 : 270, 2014.
 - 33) Wu VC, Ko WJ, Chen YW et al : Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. Intensive Care Med 34 : 101–108, 2008.
 - 34) Kawarazaki H, Uchino S, Tokuhira N et al : Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? Hemodial Int 17 : 624–632, 2013.
 - 35) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al : Discontinuation of continuous renal replacement therapy ; a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. Crit Care Med 37 : 2576–2582, 2009.
 - 36) Zhang L, Yang J, Eastwood GM et al : Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury ; a meta-analysis. Am J Kidney Dis 66 : 322–330, 2015.
 - 37) Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS et al : Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. J Am Soc Nephrol 19 : 1233–1238, 2008.
 - 38) Bellomo R, Cass A, Cole L et al : Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med 361 : 1627–1638, 2009.
 - 39) Okada H, Suzuki H, Deguchi N et al : Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate. Nephrol Dial Transplant 7 : 980, 1992.
 - 40) Muto S, Imai M, Asano Y : Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. Gen Pharmacol 26 : 1627–1632, 1995.
 - 41) Higuchi N, Yamazaki H, Kikuchi H et al : Anaphylactoid reaction induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate, following nine administration in a hemodialysis patient. Nephron 86 : 400–401, 2000.
 - 42) Hirayama Y, Oda S, Wakabayashi K et al : Comparison of interleukin-6 removal properties among hemofilters consisting of varying membrane materials and surface areas ; an in vitro study. Blood Purif 31 : 18–25, 2011.
 - 43) Shiga H, Hirasawa H, Nishida O et al : Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock ; a preliminary report. Blood Purif 38 : 211–218, 2014.

Paradigm shift from “Acute renal failure” to “Acute kidney injury”

Hidehiko Sato, Eisei Sohara
Department of Nephrology,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Recently, there has been a paradigm shift concerning the diagnosis of acute exacerbation of renal function. Rather than the term acute renal failure (ARF) which was previously defined mainly by elevated blood creatinine level, a new concept of acute kidney injury (AKI) was introduced in order to cope with renal injury at an earlier stage. AKI is a disease with a higher mortality rate than myocardial infarction, and it is an urgent task to reduce the mortality rate by early diagnosis and treatment. For the physicians involved in AKI, a cornerstone for common understanding of AKI was prepared by the unified definition in 2012 KDIGO guidelines. At the same time, many positive prospective clinical studies have been carried out, and accumulation of future evidence is awaited. In this article, we review the recent overall picture of AKI, including the concept, the epidemiology, the diagnosis, the prevention, and the treatment of AKI.

Key words : AKI, ARF, KDIGO classification, AKI biomarkers, renal replacement therapy

TRPV1 を標的とした shRNA-AAV serotype 9 くも膜下腔投与は神経因性疼痛マウスの熱知覚過敏を有意に抑制する

平井高志¹, 榎本光裕², 大川 淳¹, 横田隆徳³

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 整形外科学分野¹, 東京医科歯科大学医学部附属病院 高気圧治療部², 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野³

要旨：神経因性疼痛の治療は中枢・末梢神経におけるレセプターや伝達物質を標的とする化合物が開発され、鎮痛効果が確認されてきた。だが、それらの作用時間は短く、導入効率もわるいため新たな工夫が必要であった。われわれは short hairpin RNA (以下、shRNA) をコードしたアデノ随伴ウイルス (以下、AAV) を開発し、これが末梢神経のみならず脊髄まで到達し、標的となる内因性物質を長期間調節することを示した（副論文）。これに着目し、AAVを担体とすることで有効な疼痛緩和治療が期待された。今回われわれは、神経障害性疼痛に transient receptor potential vanilloid 1 (以下、TRPV1) が関与していることを突き止め、TRPV1に対する shRNA を搭載した AAV9 を神経因性疼痛マウスに投与し疼痛緩和効果を検証した。

方法としては 8 週齢 ICR マウスを用い、spared nerve injury を作成した。このモデルでは、TRPV1 が脊髄後根神経節（以下、DRG）ともに発現が増加していた。治療は TRPV1 を標的とした shRNA をコードした AAV9 (AAV9-shTRPV1 群)、対照としてコントロール shRNA をコードした AAV9 もしくは PBS を、それぞれ第 3 腰椎レベルから 10 μ l くも膜下腔注射を行った。疼痛評価は von-Frey フィラメント、アセトンテスト、ホットプレートで後肢引き上げ動作の閾値もしくは潜時を調査した。脊髄腰膨大部、腰部後根神経節における TRPV1 mRNA を定量 PCR で、タンパクを Western blot で解析した。ウイルスの感染範囲をゲノム PCR で、また副作用の有無を末梢血液検査と脊髄 DRG における interferon β (以下、INF β) 発現量を定量 PCR でそれぞれ検証した。

結果は AAV9-shTRPV1 群では、50°C 热刺激で他の 2 群に比べ有意に知覚過敏が改善した。そのほか機械、アセトン、55°C 热刺激での知覚過敏は差がなかった。TRPV1 mRNA およびタンパクは投与後 28 日でも有意に抑制されていた。ウイルスは注射部位周囲に集積する傾向にあったが、頸隨～腰仙椎まで広汎に感染しうることがわかった。血液検査、INF β は 3 群間で差はなかった。

以上の結果から神経障害性疼痛に対し AAV の分子標的治療は有効であり、副作用もほとんどないため難治性疼痛や神経変性疾患などへの治療応用へ期待ができると考えられた。

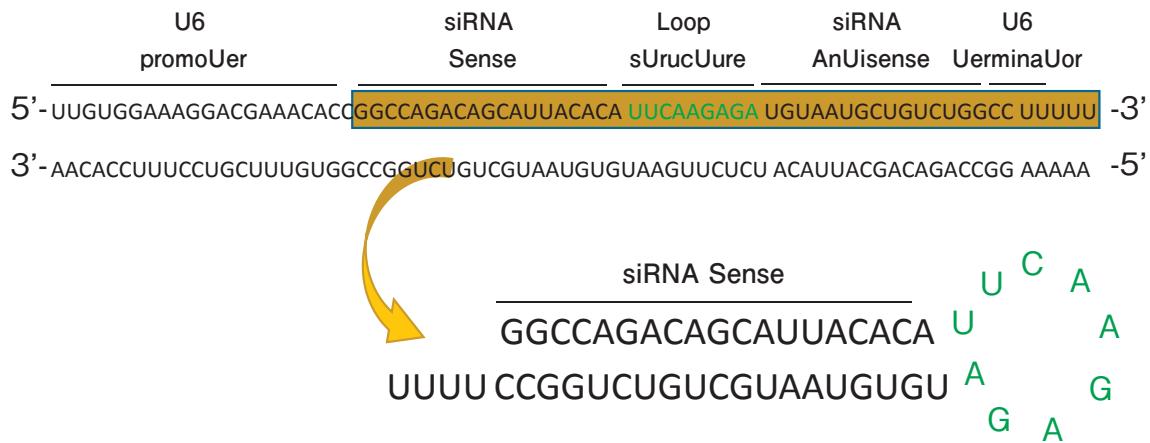
Key words : 分子標的治療、神経障害性疼痛、アデノ随伴ウイルス、TRPV1

I. はじめに

外傷や糖尿病を代表とする代謝性疾患によって、末梢・中枢にかかわらず神経障害をきたし、運動機能が損なわれ、日常生活動作に影響をきたすことは古くから医療の問題点となっていた。しかしながら実際には、

連絡先：平井 高志 hirai.orth@tmd.ac.jp

患者側の生活の質の低下の原因は、運動機能障害よりも知覚障害による疼痛や知覚過敏が最大の問題点としてとらえるケースも少なくない^{1~3)}。神経障害性疼痛は炎症性疼痛に比して慢性の経過をたどり、その発症メカニズムもいまだ十分な解明はなされていないのが現状である。いくつかの研究では外傷性神経損傷に伴う末梢神経における細胞体（後根神経節 [dorsal root ganglia]、以下 DRG) でのイオンチャネルや神経伝達物質などの発現変化は報告されており、治療のターゲット



a. TRPV1 に対する shRNA 配列と shRNA を組み込んだ AAV9 ベクターの配列

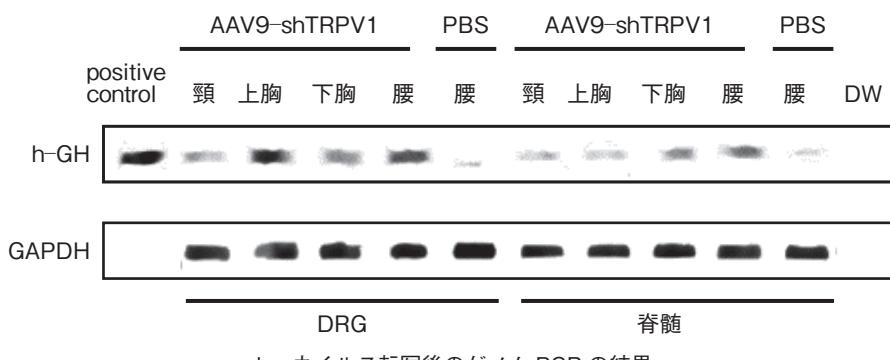


図 1.

ゲットとなりうると考えられてきた⁴⁾.

transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) は知覚神経線維に発現する陽イオンチャネルで、酸やカプサイシン、熱などの多くの外的刺激をリガンドとしたセンサーである。TRPV1 はさまざまな急性炎症に生じる機械刺激や熱刺激に対する知覚過敏に関与していることが示されてきたが⁵⁾、神経損傷後に生じる神経障害性疼痛にどの程度関与しているかはいまだ明らかにされていない。そこでわれわれの教室では、神経障害性疼痛モデルとして spared nerve injury (SNI) モデルを作成し、慢性期に DRG および脊髄における TRPV1 mRNA の発現増加を確認した⁶⁾。この TRPV1 発現上昇が神経障害性疼痛にどの程度関与しているかを詳細に調査した報告は今までにない。

一方で、RNA 干渉は特定の分子を選択的に発現抑制する核酸医薬の技術であり、その分子が生体内もしくは細胞内でどのような機能を担うか、分子メカニズムを探求するうえで有用なツールであることが示ってきた。しかしながら、この技術の一つである short interfering RNA (siRNA) の中枢神経系へのデリバリーは単独ではきわめて困難であり、少なくとも血液脳関門 (BBB) を通過するような担体と結合させた

状態で行う必要がある。ナノ粒子や脂質粒子、陽イオン電荷リポソームなどの非ウイルス担体を使用しても、その通過効率はかなり限局的であり^{7~9)}、非常に短時間で効果が失活しやすいことがわかっており、慢性疾患に対する治療戦略として不利であることがわかっている。そこで本研究は、デリバリーの観点から、より効率的で長時間作用するウイルスベクターに着目した¹⁰⁾。安全性を考慮した非増殖性ウイルスベクターであるアデノ随伴ウイルス (AAV) セロタイプ 9 を担体とし、神経障害性疼痛に関与していると思われる TRPV1 の遺伝子を特異的に抑制する short hairpin RNA (shRNA) 構造を組み込んで治療ベクターとして作製した。本稿では坐骨神経の 3 枝のうち腓腹神経のみを温存する spared nerve injury (SNI) マウスモデルを用い、治療ベクターのくも膜下腔投与を行い、実際に DRG および脊髄への発現抑制効果があるか、また投与後に対照群と比べ除痛効果がもたらされるかを調査したので報告する。

II. 結 果

1. AAV9-shTRPV1 ベクターのデザインと発現効率の確認

マウス TRPV1 mRNA に対する siRNA の構造として 7つの配列をデザインし, *in vitro* でもっとも抑制効果の高い配列をヒトポリメラーゼⅢU6 プロモータ下流にウイルスに組み込んだ (図 1a). TRPV1 を発現させた HEK293T 細胞を用いて, shRNA を載せた AAV9 (AAV9-shTRPV1) は標的遺伝子の 95% 発現抑制を達成した.

2. AAV9 ベクターのくも膜下腔投与による脊髄および DRG の分布調査

ウイルスベクターの上位腰椎 (L2/L3) くも膜下腔投与により, 核酸医薬が DRG と脊髄に適切にデリバリーされるかを検証するために, ウィルス構造内にヒト成長因子カセット (hGH) を挿入し, *in vivo* で, これがどの程度検出されるかゲノム PCR を用いて観察した. AAV9 ゲノムは, 上位胸椎～腰椎レベルの DRG と脊髄に分布していることがわかった (図 1b).

3. spared nerve injury (SNI) モデルの行動解析および TRPV1 の発現検証

SNI マウスモデルでは, 足底における知覚過敏が, 損傷 1 週後より機械刺激, アセトンテストで観察され, また比較的遅れて受傷から 3 週後で 50°C および 55°C 温度プレートでの知覚過敏がみられた. いずれの刺激でも, 知覚過敏がみられた受傷 3 週後での腰椎 DRG と脊髄の TRPV1 mRNA 量を非損傷マウスと比べたところ, DRG では約 1.8 倍, 脊髄では 1.5 倍と有意に発現増加していたことがわかった (図 2).

4. SNI モデルに対して AAV9-shTRPV1 投与による除痛効果の検証

in vitro で TRPV1 の抑制効果を確かめたウイルスベクターが神経障害性疼痛にどの程度効果を示すかを検証した. AAV9-shTRPV1 を 2×10^{12} virus genome per mL (vgm) を 10 μ L, また対照群として内因性にほぼすべての臓器に広く発現している superoxide dismutase 1 (SOD1) に対する shRNA を組み込んだ AAV9 (AAV9-shSOD1, 2×10^{12} vgm を 10 μ L) を, さらにリン酸緩衝液 (PBS) 10 μ Lを投与した群と各刺激に対する知覚過敏の経時的推移を比較した. いずれの群も, SNI 損傷後 3 週時点 L2/L3 より投与した. 機械刺激 (図 3a), アセトンテスト (図 3b), 55°C ホットプレート (図 3c) の反応は 3 群で差はみ

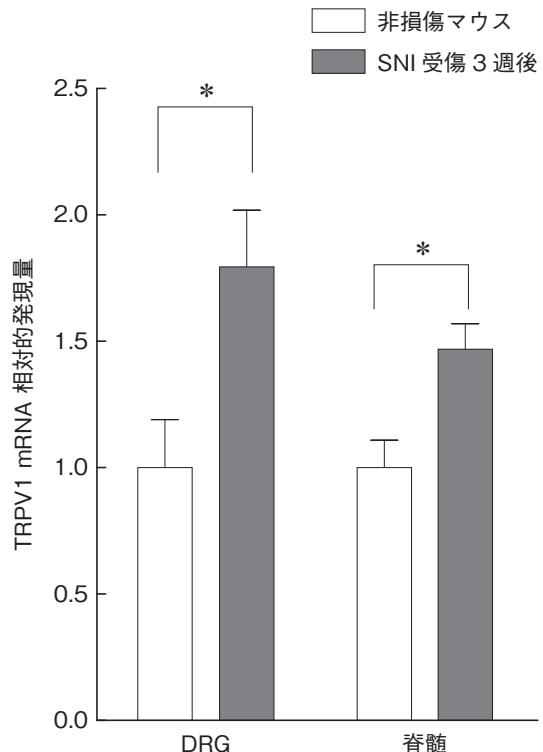


図 2. SNI モデルと非損傷マウスとの TRPV1 mRNA 発現比較. * $p < 0.05$

られなかった. しかし 50°C ホットプレートにおける後肢引き上げの潜時は, AAV9-shTRPV1 群で投与後 10 日で有意に延長し, 28 日まで治療効果を確認できた (図 3d).

5. shRNA を組み込んだ AAV9 ベクターのくも膜下腔投与による標的分子の発現抑制効果とオフターゲット効果の検証

前項の実験で投与した 2 種類のウイルスベクターと, PBS の 3 群における DRG と脊髄の TRPV1 mRNA レベルとタンパク量を経時的に調べた. mRNA レベルは AAV9-shSOD1 投与群では PBS と比べ変化はなかったが, AAV9-shTRPV1 投与群では DRG で 55%, 脊髄では 95% 発現抑制がみられた (図 4a). タンパクレベルも AAV9-shTRPV1 投与群でのみ TRPV1 が明らかな発現低下がみられた (図 4b). これらの発現抑制効果は mRNA レベルで, DRG, 脊髄とともに投与から 4 週まで持続した. しかしながら 8 週以降では, DRG では発現抑制がみられたが, 脊髄ではすでに効果がなくなっていた (図 4a).

shRNA を搭載したウイルスベクターが内因性遺伝子に対して非特異的抑制効果があるかを検証した. GAPDH とトランスサイレチン (TTR) の mRNA 発現量を 3 群で DRG と脊髄で比較したが, 群間において差はみられなかった (図 4c).

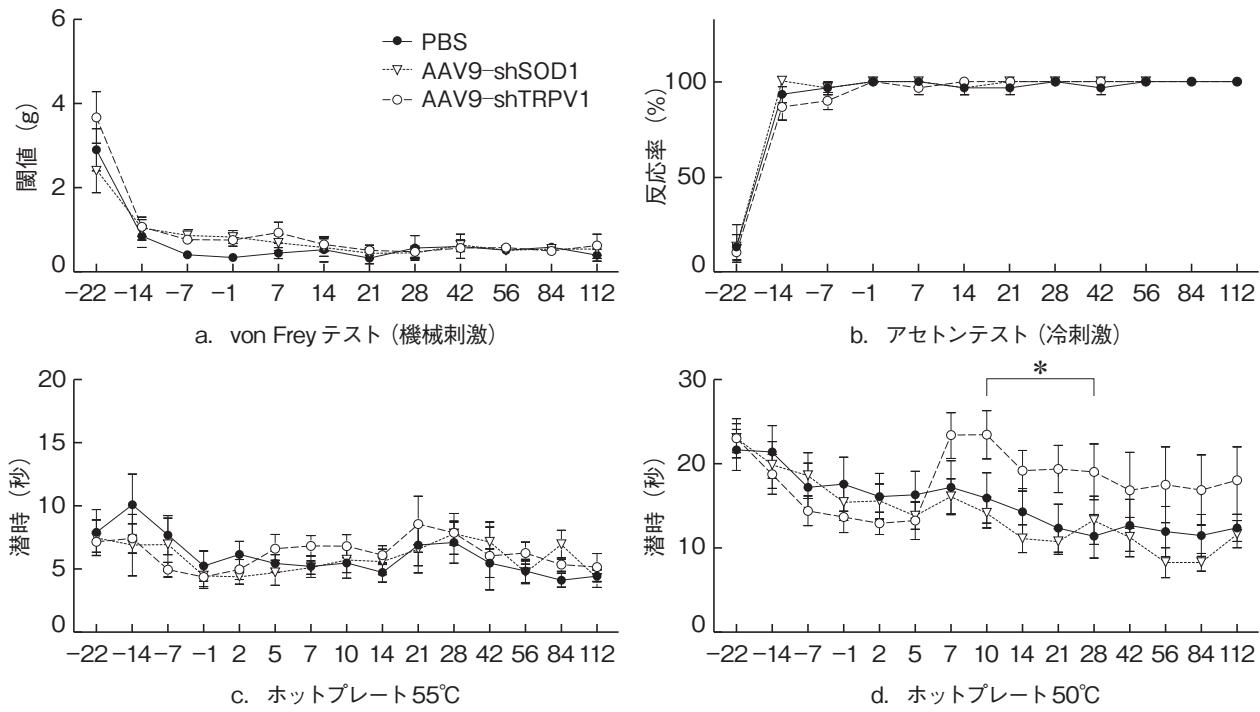


図3. 損傷前～損傷後、治療後（損傷後3週）のマウスの行動解析（von Frey, アセトン, ホットプレート 50°C および 55 °C）。*p<0.05。

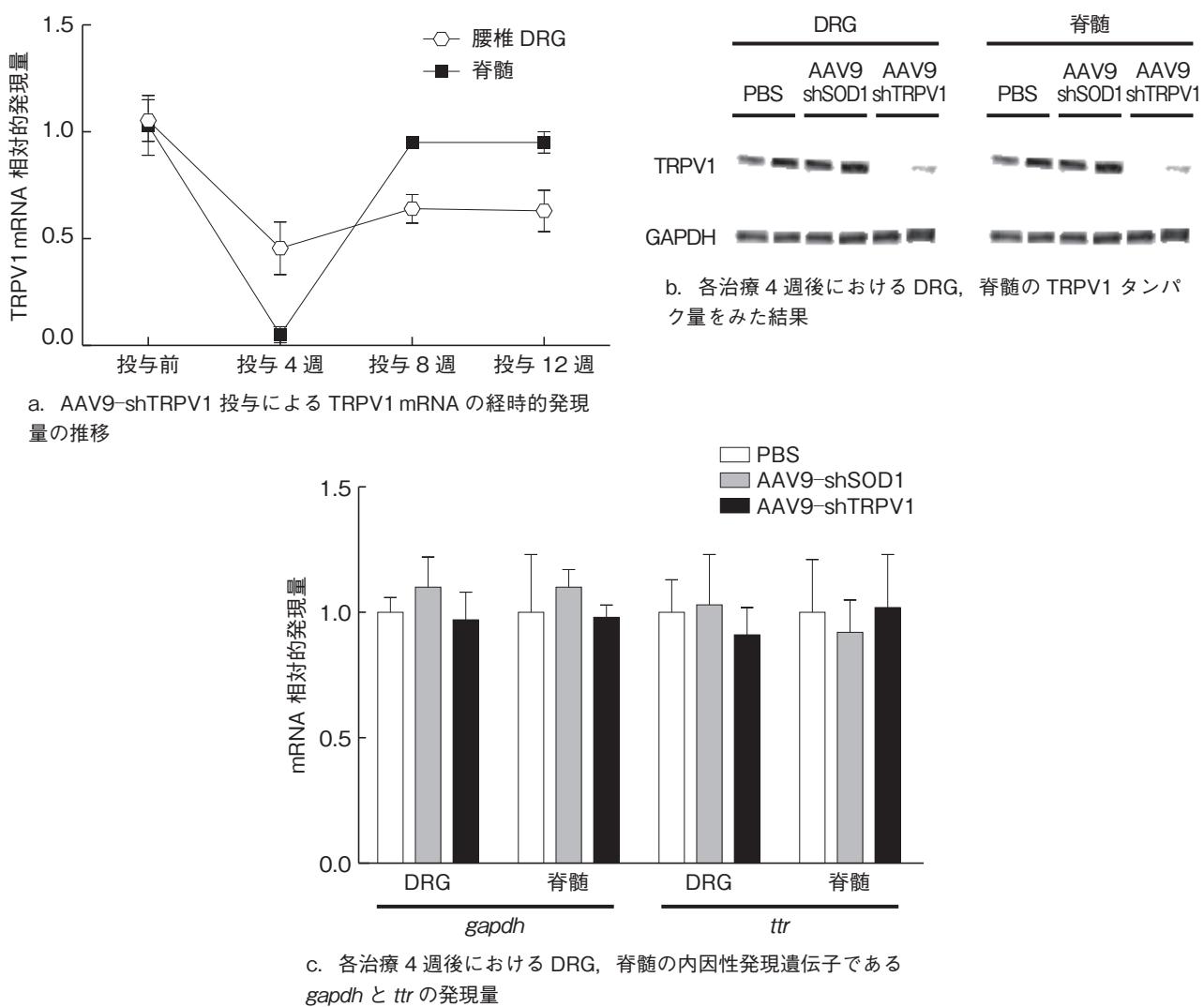


図4. AAV9ベクターのくも膜下腔投与による標的分子の発現抑制効果とオフターゲット効果

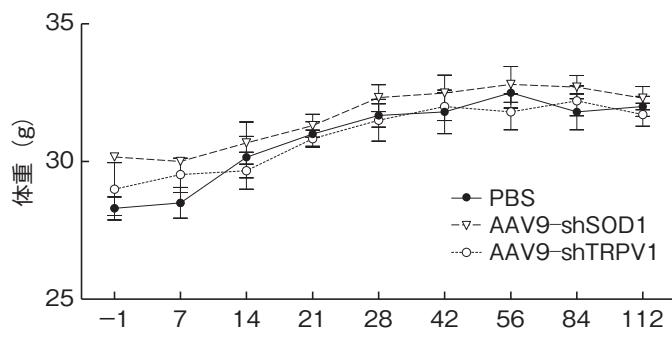
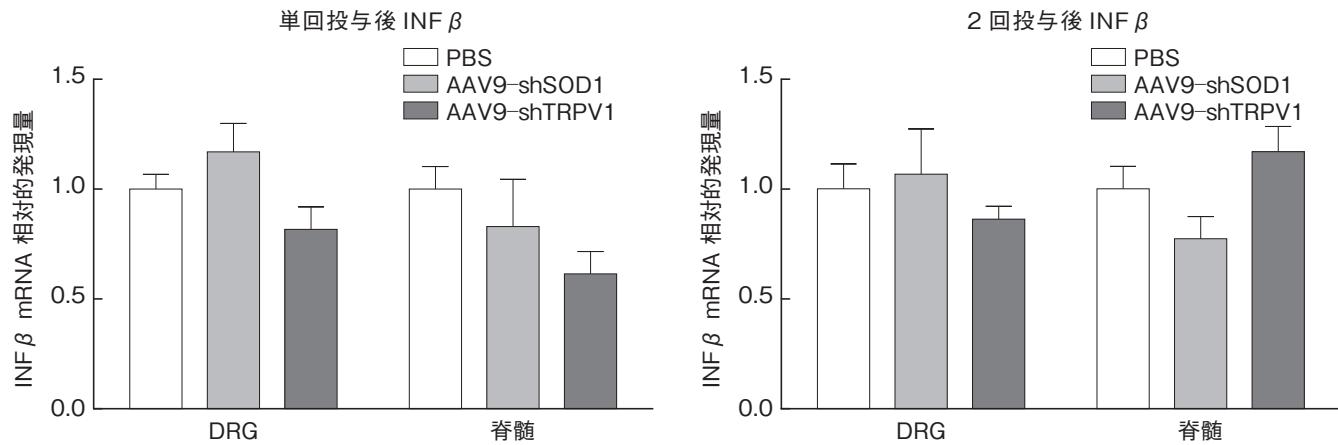
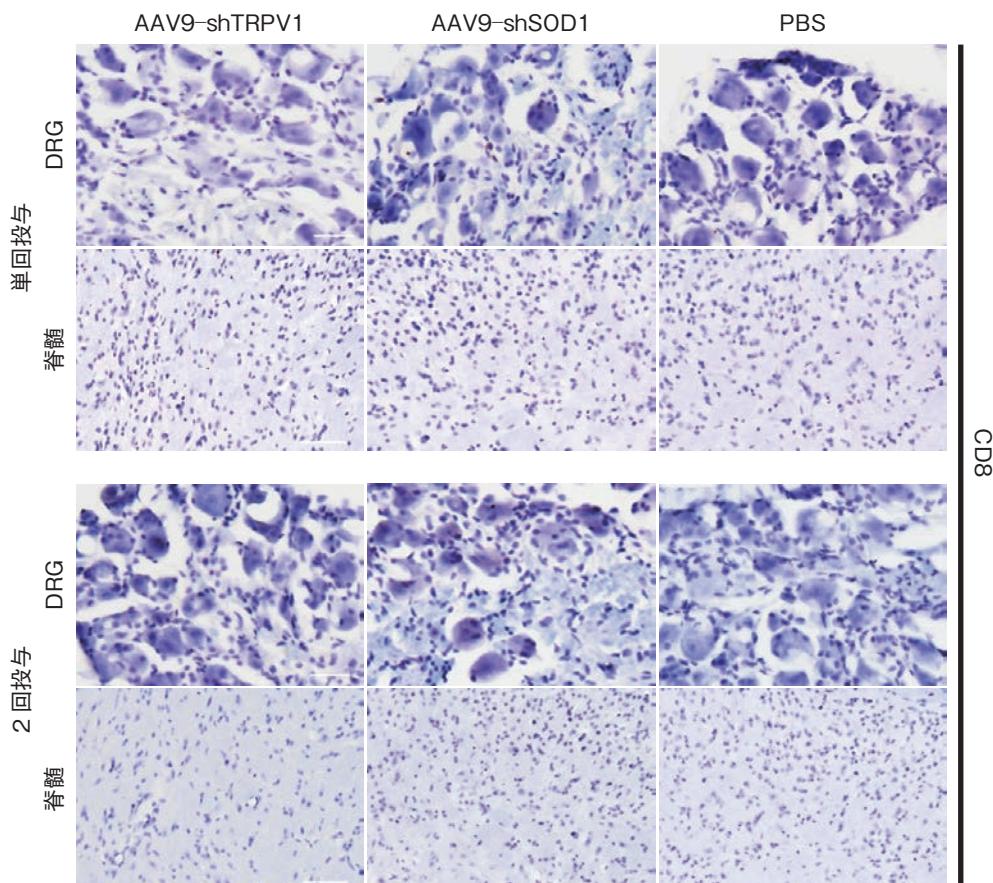


図5. ウイルスベクター投与後の各治療群の体重の推移



a. 各治療群における投与後 24 時間および初回投与から 4 週後に 2 回目投与を行い、24 時間後にそれぞれの群の DRG と脊髄における INF β mRNA の発現量



b. 各治療群で単回投与後および初回投与から 4 週後に 2 回目投与を行い、DRG および脊髄の CD8 の免疫染色をみた（文献 25 より一部引用）

図6. ウイルスベクター投与後の細胞性免疫応答

表1. shRNAによる肝障害、腎機能障害の有無

投与群	Alb (g/dl)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cre (mg/dl)
投与後 24 時間						
PBS	2.8±0.09	68.8±7.3	27.6±4.6	202±22.0	25.6±2.7	0.14±0.01
AAV9-shSOD1	2.9±0.1	78.0±15.9	40.3±9.8	193±50.0	26.4±1.9	0.13±0.01
AAV9-shTRPV1	3.0±0.1	71.0±2.9	30.2±3.1	214±18.4	25.9±1.9	0.13±0.01
投与後 16 週						
PBS	2.4±0.03	87.3±25.2	27.3±6.0	203±41.0	27.5±1.7	0.19±0.02
AAV9-shSOD1	2.3±0.1	79.7±17.7	37.3±10.4	225±19.4	23.6±2.4	0.22±0.02
AAV9-shTRPV1	2.6±0.3	69.3±2.6	31.3±3.5	225±26.4	25.1±0.7	0.18±0.01

全データは平均±SEM (n=3).

6. ウイルスベクター投与後のマウスの全身状態評価と免疫応答の検証

三つの治療群の体重の推移において差はみられなかった(図5)。またshRNAによる肝障害や腎機能障害の有無を血液データで調べたが、投与後24時間および16週の時点いずれも、3群で肝トランスアミナーゼと尿素窒素、クレアチニンの異常な値は観察されなかった(表1)。

また、ウイルスベクター投与後にどの程度細胞性免疫応答が起こっているか、AAVベクター単回投与と2回投与でINF β の定量PCRおよびCD8の組織学的免疫染色で調べたところ、注射後24時間でいずれの群でもINF β の有意差はなく(図6a)，ウイルスベクター投与群におけるCD8の陽性細胞の増加もみられなかった(図6b)。

III. 考 察

内因性にとどまらず外因性要素をリガンドとして機能することで知られる transient receptor potential (TRP) ファミリーは多刺激侵害受容体であり、さまざまな痛みの病態において病的に生じる知覚過敏に関与していることがわかつてきた。このうち熱や酸、カプサイシンといった外的刺激に対して、TRPV1はC線維やA δ 線維といった侵害刺激に反応する小径知覚細胞において主に活性化することが知られている¹¹⁾。とくにさまざまな病態で生じる炎症によって細胞内のTRPV1の発現を上昇させ、同時にTRPV1陽性細胞数を増加させ、炎症性疼痛を惹起している¹²⁾。げつ歯類の神経絞扼モデルや脊髄神経結紮モデルなどの神経障害性疼痛モデルでは、罹患神経においておおむね TRPV1の発現が上昇し、またヒトにおいても、外傷後に温存された末梢神経でTRPV1が発現・増加していることも確認されているものの^{13~15)}、神経障害性疼痛ではTRPV1の直接の関与はいまだは

つきりと解明されていない。

本研究では、TRPV1mRNAがSNI損傷3週後に腰椎DRGで79%、脊髄で47%の増加をみた。これは以前の研究で報告された知覚過敏モデルにおける発現増加を追視した結果となった¹⁶⁾。また、一次侵害受容感覚ニューロンは、脊髄後角で中枢神経にシナプスを形成する中枢側末端でもTRPV1が発現しており、このシナプス前膜におけるTRPV1の活性が神経伝達物質であるグルタミン酸や神経ペプチドの放出を促進することも知られている¹⁷⁾。その一方で、GABA作動性介在ニューロンのシナプス後膜では、TRPV1が神経障害に伴う機械刺激アロディニアや侵害受容サーキットの脱抑制に関与しているともいわれており^{18,19)}、末梢神経のみならず中枢神経系でも神経障害性疼痛の発症と維持に関与している可能性が示されてきた。われわれの先行研究で、AAV9はくも膜下腔投与によって、DRGのみならず脊髄にもデリバリーされ、ウイルスに組み込まれたshRNAがDRG、脊髄の標的分子の発現を十分に抑制したことを確認し⁹⁾、この治療プラットフォームを応用することで、今回DRGと脊髄両方のTRPV1の発現調節を行うことにより治療効果につながるとわれわれは考えた。

カプサイシンによる過興奮、脱感作、神経毒性は無痛性効果をもたらすことは古くから知られている。TRPV1のアゴニストで知られているresiniferatoxinを成ラットの神経障害性疼痛モデルに全身投与することで、TRPV1陽性細胞を脱感作させ、熱刺激アロディニアを永続的に抑制させる報告がある²⁰⁾一方、TRPV1ノックアウトマウスでは神経損傷後の知覚過敏には影響しなかった報告もある²¹⁾。これら一貫しない結果を踏まえ、われわれは非常に効率のよい核酸医薬によってDRGと脊髄におけるTRPV1の発現抑制を行い、TRPV1が神経障害で引き起こされる知覚過敏の一部に関与していることを明らかにした。また今後、この手法によって標的分子を変化させることで、オーダーメード治療を行うことが可能となることが示

唆された。

AAVベクターは難治性神経疾患に応用され始めており、治験の報告では比較的安全で耐性ができにくいことがわかつてきたり^{22,23)}。本研究で2回投与においても細胞性免疫応答は非常に少なく、ウイルスベクターを反復しての治療の可能性が期待される。だが、AAVベクターの免疫応答はヒトとげっ歯類とでは必ずしも同じであるというわけではなく、ウイルスに対する自然免疫の獲得などが治療における障害となる可能性もあり、今後、靈長類での研究が必要と考えられる。また今回、shRNAの飽和によって生じる肝毒性はなかったが、ベクターによってもたらされるshRNAが過剰な抑制効果を示す場合、安全性担保のうえでは視野に入るべき問題点である。ウイルスベクターのプロモーターを調節可能なテトラサイクリン制御性に置換し、ドキシサイクリンによってその効果を調整などの工夫をすることも可能であろう²⁴⁾。本研究から、比較的安全でDRGと脊髄に確実な標的分子を抑制する治療系であることがわかり、臨床応用可能な技術と考えている。

N. おわりに

今回われわれは、TRPV1を標的としたshRNAを組み込んだAAV9ベクターを作成、マウスにくも膜下腔注射で腰椎DRGと脊髄において、安全で十分な分子標的治療が可能であることを示した²⁵⁾。さらに神経障害性疼痛の病態の一部でTRPV1が関与していることも明らかにした。ウイルスベクターであるため、さらなる安全性の検証や、非ウイルス担体による分子標的治療の開発の余地はあるものの、本研究が将来の神経疾患に対する分子標的治療のマイルストーンとなることを願っている。

文 献

- 1) Saverino A, Solaro C : Pain in individuals with multiple sclerosis, knee prosthesis, and post-herpetic neuralgia : learning from focus group patients'experience. *Clin J Pain* **28** : 300–308, 2012.
- 2) Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B et al : The specific disease burden of neuropathic pain : results of a French nationwide survey. *Pain* **152** : 2836–2843, 2011.
- 3) Hirai T, Yoshii T, Enomoto M et al : Pregabalin versus acetaminophen for a treatment of chronic neuropathic pain on extremities after cervical surgery : a prospective randomized, open-label preliminary study. *J Pain Relief* **5** : 273, 2016.
- 4) Clapham DE : TRP channels as cellular sensors. *Nature* **426** : 517–524, 2003.
- 5) Levine JD, Alessandri-Haber N : TRP channels : targets for the relief of pain. *Biochim Biophys Acta* **1772** : 989–1003, 2007.
- 6) Hirai T, Enomoto M, Ukegawa M et al : Expressions of pain substances in the dorsal root ganglion after spared nerve injury. *Neuroscience Research* **68** : e159, 2010.
- 7) Yokota T, Iijima S, Kubodera T et al : Efficient regulation of viral replication by siRNA in a non-human primate surrogate model for hepatitis C. *Biochem Biophys Res Commun* **361** : 294–300, 2007.
- 8) Baigude H, McCarroll J, Yang CS et al : Design and creation of new nanomaterials for therapeutic RNAi. *ACS Chem Biol* **2** : 237–241, 2007.
- 9) Nishina K, Unno T, Uno Y et al : Efficient in vivo delivery of siRNA to the liver by conjugation of alpha-tocopherol. *Mol Ther* **16** : 734–740, 2008.
- 10) Hirai T, Enomoto M, Machida A et al : Intrathecal shRNA-AAV9 inhibits target protein expression in the spinal cord and dorsal root ganglia of adult mice. *Hum Gene Ther Methods* **23** : 119–127, 2012.
- 11) Calixto JB, Kassuya CA, André E et al : Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. *Pharmacol Ther* **106** : 179–208, 2005.
- 12) Chan CL, Facer P, Davis JB et al : Sensory fibres expressing capsaicin receptor TRPV1 in patients with rectal hypersensitivity and faecal urgency. *Lancet* **361** : 385–391, 2003.
- 13) Schafers M, Geis C, Svensson CI et al : Selective increase of tumour necrosis factor-alpha in injured and spared myelinated primary afferents after chronic constrictive injury of rat sciatic nerve. *Eur J Neurosci* **17** : 791–804, 2003.
- 14) Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G et al : VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci* **13** : 2105–2114, 2001.
- 15) Rasband MN, Park EW, Vanderah TW et al : Distinct potassium channels on pain-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 13373–13378, 2001.
- 16) Obata K, Katsura H, Sakurai J et al : Suppression of the p75 neurotrophin receptor in uninjured sensory neurons reduces neuropathic pain after nerve injury. *J Neurosci* **26** : 11974–11986, 2006.
- 17) Hwang SJ, Burette A, Rustioni A et al : Vanilloid receptor VR1-positive primary afferents are glutamatergic and contact spinal neurons that co-express neurokinin receptor NK1 and glutamate receptors. *J Neurocytol* **33** : 321–329, 2004.
- 18) Kosugi M, Nakatsuka T, Fujita T et al : Activati-

- tion of TRPA1 channel facilitates excitatory synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* **27** : 4443–4451, 2007.
- 19) Ferrini F, Salio C, Vergnano AM et al : Vanilloid receptor-1 (TRPV1)-dependent activation of inhibitory neurotransmission in spinal substantia gelatinosa neurons of mouse. *Pain* **129** : 195–209, 2007.
- 20) Ossipov MH, Bian D, Malan TP et al : Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats. *Pain* **79** : 127–133, 1999.
- 21) Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB et al : Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288** : 306–313, 2000.
- 22) Suhy DA, Kao SC, Mao T et al : Safe, long-term hepatic expression of anti-HCV shRNA in a nonhuman primate model. *Mol Ther* **20** : 1737–1749, 2012.
- 23) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C et al : Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease : an open label, phase I trial. *Lancet* **369** : 2097–2105, 2007.
- 24) Kappel S, Matthess Y, Kaufmann, M et al : Silencing of mammalian genes by tetracycline-inducible shRNA expression. *Nat Protoc* **2** : 3257–3269, 2007.
- 25) Hirai T, Enmotomo M, Kaburagi H et al : Intrathecal AAV serotype 9-mediated delivery of shRNA against TRPV1 attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of peripheral nerve injury. *Mol Ther* **22** : 409–419, 2014.

Intrathecal AAV serotype 9-mediated delivery of shRNA against TRPV1 attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of peripheral nerve injury

Takashi Hirai¹, Mitsuhiro Enomoto², Atsushi Okawa¹, Takanori Yokota³

¹Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School,
Tokyo Medical and Dental University

²Hyperbaric Medical Center, University Hospital of Medicine,
Tokyo Medical and Dental University

³Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School,
Tokyo Medical and Dental University

Summary

Gene therapy for neuropathic pain requires efficient gene delivery to both central and peripheral nervous systems. To evaluate the therapeutic potential of this approach, we constructed an adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) vector encoding shRNA against vanilloid receptor 1 (TRPV1), which is an important target gene for acute pain but its role in chronic neuropathic pain remains unclear. Intrathecal delivery of AAV9 shRNA at the upper lumbar spine of mice 3 weeks after spared nerve injury (SNI) effectively suppressed mRNA and protein expression of TRPV1 in the DRG and spinal cord, and attenuated nerve-injury-induced thermal allodynia 10 to 28 days after treatment. Our study provides important evidence for the contribution of TRPV1 to thermal hypersensitivity in neuropathic pain and thus establishes intrathecal AAV9-mediated gene delivery as an investigative and potentially therapeutic platform for the nervous system.

Key words : molecular targetting therapy, neuropathic pain, TRPV1, dorsal root ganglion, spinal cord, adeno associated virus

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.214~224

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. 214 多発転移を伴った原発不明神経内分泌癌の症例

剖検依頼科：肝胆脾外科

【概要】多発肝転移、脳転移を伴った原発不明神経内分泌癌の1剖検例である。解剖時、右上葉に気腫性囊胞を背景とした2cm大の腫瘍性病変が認められ、原発巣と考えられた。高度の肝転移により肝臓の大部分は腫瘍に置き換えられ、背景肝にも出血や胆汁うっ滞、肝細胞壊死が認められた。肝転移巣の増大による肝不全および、腫瘍の増大による全身状態の悪化が死因に関与したと考えられる。

【症例】67歳、男性。

主訴：腰痛。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：高血圧、高脂血症。

【臨床経過】

死亡9カ月前：腰痛の精査で多発骨・肝腫瘍および肺腫瘍を指摘された（図1）。

8カ月前：前医を紹介受診し、肝腫瘍に対する肝生検、神経内分泌腫瘍と診断されたが、全身精査で原発巣不明と診断された（肺門・縦隔リンパ節の腫大がないことなどから、肺原発は否定的とされた）。骨転移に対して、デノスマブの投与を開始した。

7カ月前：神経内分泌腫瘍（NEC [NET-G3]）に準じて、肝機能障害も考慮し、CDDP（シスプラチニン）療法を開始した。肝機能は改善し、CDDP（シスプラチニン）+ETP（エトポシド）投与。

6カ月前：当院肝胆脾外科、セカンドオピニオン外来受診。

5カ月前：CDDP（シスプラチニン）+CPT-11（トポテシン）療法開始。

3カ月前：CTにて病変の増大あり（図1）。

1カ月前：見当識障害出現。CTにて多発脳転移と腫瘍内出血を認めたため（図2、3）入院、ステロイド治療を開始した。

死亡2~3週間前：全脳照射を施行（20Gy/5fr）。意識レベルは比較的保たれていたが、全身の衰弱は徐々に進行し、死亡した。

【検索希望事項】

原発巣および腫瘍の広がりの検索、腫瘍に対する化学療法・放射線療法の治療効果判定、脳出血の評価。

【剖検診断】

1. 肺大細胞神経内分泌癌。
2. 多発転移。

【剖検所見】

A. 肺大細胞神経内分泌癌

1. 肺（左440g/右575g）：両肺尖部には気腫性変化を伴い囊胞が形成されている（図4）。右上葉内側の気腫性囊胞内に2cm大の壊死を伴う黄白色腫瘍を認める。組織学的には、腫大核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞の増殖が認められる。広範囲に凝固壊死に陥っており、血管周囲を主体に変性を伴った腫瘍細胞が残存する。核は中型～大型で明瞭な核小体を有している（図5）。免疫組織化学的には、chromogranin A (+), synaptophysin (+, weak), CD56 (+), TTF-1 (-), Ki-67陽性細胞は66% (676/1,019)程度である（図8）。神経内分泌細胞癌の所見であり、大細胞内分泌癌に相当する。腫瘍は囊胞壁を主体に腔内に突出するように増殖し、胸腔および肺内に広がっている。一部で胸膜内に露出している。背景の肺組織には、両側ともに血管侵襲像が多数認められ、とくに腫瘍周辺で目立つ。

2. 転移巣

肝臓（2,990g）は著明に腫大し、最大10cm径までの大小の黄色充実性腫瘍が全体に多発し（図6）、肝臓の大部分を占めている。腫瘍中央部には壊死変性を伴う。背景の肝組織には、zone3を主体とする出血と肝細胞の脱落が認められ、胆汁うっ滞およびヘモジデリンの沈着を伴っている。

脳（1,480g）には、前頭葉を主体として大脳両半球の全領域に、実質内に約7cm大までの複数の血種を認める（図7）。辺縁部を主体に腫瘍細胞が認められる。部分的に、核に空胞変性を伴う細胞が少数みられ、放射線照射による腫瘍細胞の変性をみていると考えられる。

脊椎 Th11, L4 に黄白色的硬化領域がある。Th7 には、髄腔内に腫瘍細胞の浸潤がある。

脾臓、両側副腎、心外膜、腎被膜下および腎周囲脂肪組織に4mm大までの小転移巣がある。3mm大までの結腸間膜播種がある。

リンパ節転移：気管分岐部（35mm大）、肝門部、脾周囲（頭部）、傍気管、左右鎖骨下にリンパ節に転移を認める。

【病理所見まとめ】

1. 肺や肝臓、脳をはじめとして多臓器に内分泌癌の広がりが認められた（図9）。右肺上葉に気腫性囊胞を背景とした単発の腫瘍がみられ、血管侵襲が高度で、とくに腫瘍周囲でやや目立つ。腫瘍の広がりや神経内分泌細胞癌の好発部位を鑑みると肺病変が原発巣と考えられる。
2. 腫瘍内には広範な凝固壊死が目立つが、治療効果によるものか、腫瘍そのものによるものか判断がむずかしい。大脳においてわずかに変性の加わった腫瘍細胞がみられる程度で、そのほかの臓器では変性像は乏しく、治療効果は限局的であったと考えられる。
3. 高度の多発肝転移によって肝臓の大部分は腫瘍に置き換えられており、背景肝にも肝細胞壊死が認められたことから、肝不全が直接の死因になったと考えられる。さらに、腫瘍の増大による全身状態の悪化も死因に関与した可能性がある。

臨床画像

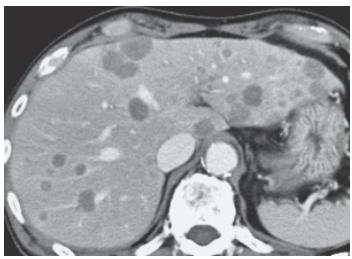


図 1. 腹部造影 CT. 両葉に境界や
や不明瞭な低吸収域が多発して
いる。多発肝転移の所見である。



図 2. 腹部 CT (来院 1 カ月前).
bulla が多発している。右肺上
葉末梢に腫瘍影がある (矢印)。

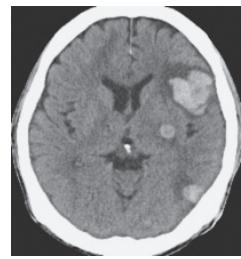


図 3. 頭部 CT (死亡 1 カ
月前). 出血を伴った多
発脳転移が認められる。

病理画像

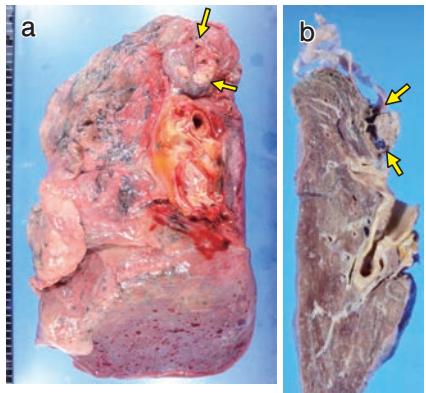


図 4. 摘出肉眼標本
(1). 右肺. 右肺上葉
内側に 2cm 大の充実
性腫瘍を認める (矢印).
背景には気腫性
囊胞の形成がある。

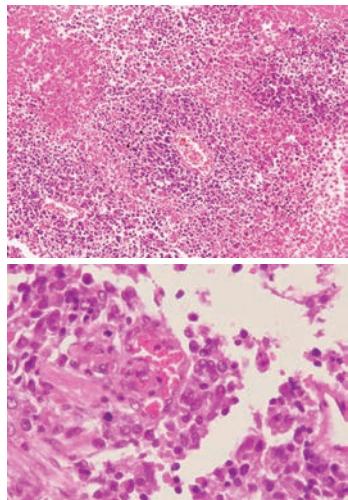


図 5. 病理組織像 (1). 肺腫瘍
(HE 染色). 腫瘍細胞の充実
性増殖を認める。壞死を伴う。
好酸性細胞質を有し、核小体
は明瞭である。

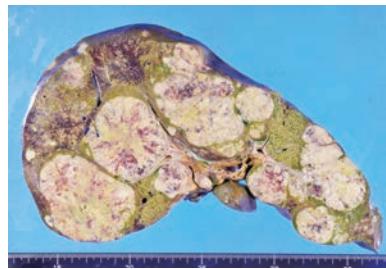


図 6. 摘出肉眼標本 (2). 肝臓. 黄
白色充実性腫瘍が多発している。
背景肝には黄疸および出血を伴う。

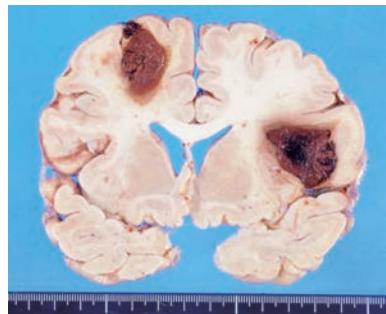


図 7. 摘出肉眼標本 (3). 脳. 大脳
両半球に複数の血種形成がある。

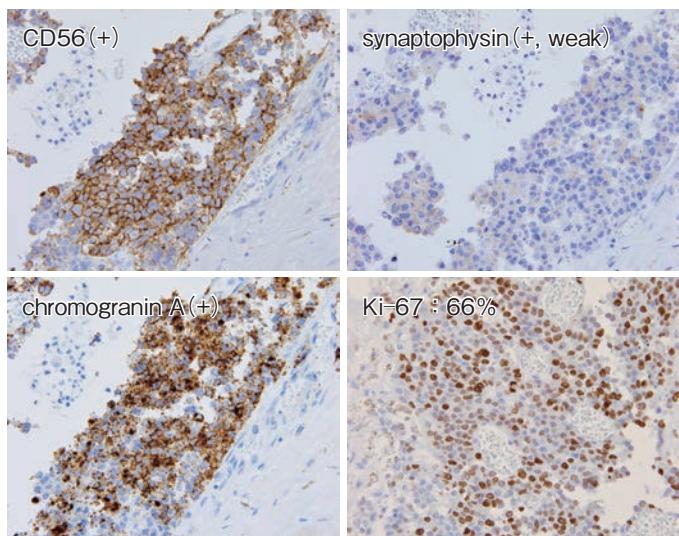


図 8. 病理組織像 (2). 免疫組織化学的検索 (肺腫瘍)

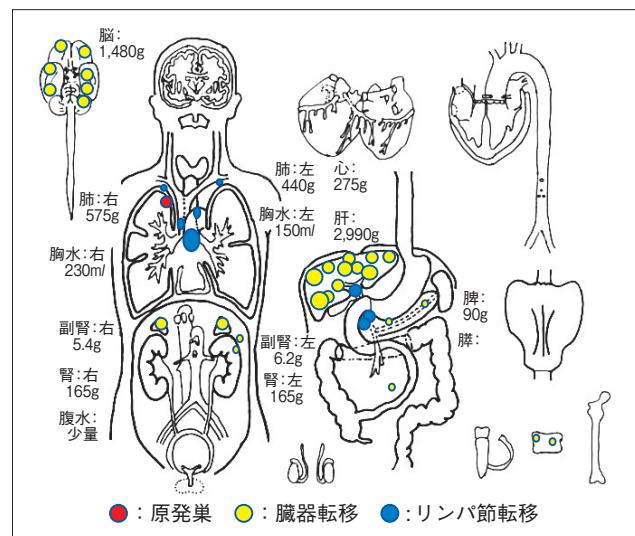


図 9. 病変の広がり

症例 No. 215 子宮頸癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の症例

剖検依頼科：心臓血管外科

【概要】死亡 2 カ月前から呼吸困難が出現した。以後、症状は増悪し、死亡 1 カ月半前に肺高血圧症と診断された。全身状態不良のため肺高血圧症の原因検索を十分行えず、人工呼吸器管理・肺バイパス作成などを行ったが死亡にいたった。剖検では、全身への転移を伴った子宮頸癌を認めた。肺動脈末梢には無数の腫瘍塞栓がみられ、pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の状態であった。

【症例】37 歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：右鼠径ヘルニア、ヘルニア内子宮内膜症に対し 2015 年 8 月手術。子宮内膜症でピル内服中。

【臨床経過】

死亡 2 カ月前：労作時呼吸困難を自覚した。

1 カ月半前：前医受診。d-dimer 7.8、心エコーで d-shape がある。粗大な肺塞栓はないが、下肢静脈血栓があり、末梢型肺塞栓症と診断し、ヘパリンを開始した（図 1, 2）。ヘパリン起因性血小板減少症の疑いで薬剤を変更したが、呼吸状態・心機能は悪化し、挿管管理および経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support : PCPS）を開始した。腫瘍マーカー高値（CA125, CEA, CA19-9）から腫瘍塞栓を考え、Wedge 血から細胞診を行うが陰性であった。

1 カ月前：酸素化維持できず、当院へ転院となる。転院時より左下腿にチアノーゼがあり、転院後コンパートメント症候群を発症し、PCPS 送血管による下腿虚血と考えられた。悪性腫瘍の検索目的で他科コンサルトしたが、全身状態不良のため十分な検索ができず、細胞診にて子宮頸部異形成が疑われたのみであった。

28 日前：veno-venous extracorporeal membranous oxygenation (VV-ECMO) 追加。

25 日前：肺バイパス作成（肺動脈-左心房 ECMO）。

死亡当日：肺バイパス作成により動脈血の酸素化は改善したが、X 線上の肺野透過性は改善しなかった（図 3）。また肝臓、腎臓などの多臓器不全が進行し、凝固障害も遷延し、最終的に血圧低下し死亡した。

【検索希望事項】肺高血圧症・呼吸不全の原因。

【剖検診断】

1. 子宮頸癌。
2. pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)。
3. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) 疑い。
4. 多発梗塞を伴う器質化肺炎。
5. 虚血性肝細胞傷害・高度黄疸。
6. 胆汁性腎症。
7. 線維素性心外膜炎 (PCPS 後)。

【剖検所見】

A. 子宮頸癌およびその関連所見

1. 原発巣：子宮に腫瘍形成や腫大はみられないが、子宮の剖面はびまん性に粗造となっている（図 4）。組織学的には筋層のはば全層に大小さまざまな胞巣を形成しながら浸潤性に増殖する癌を認める。小型の腺腔を散見する一方で、一部には個細胞角化が疑われる。わずかであるが子宮頸部に SCC *in situ* 成分がある（図 5）。免疫染色にて腫瘍細胞は、p16 (+), p63 (-), p40 (-), CK5/6 (+), CEA (少量+)。子宮頸部原発の癌と考えるが、組織型の確定は困難である（図 6）。リンパ管・静脈に腫瘍塞栓が多数ある。腫瘍は子宮全体に広がり、壁～両側基脚帶にも及んでいる。
2. 血行性転移：肺、心、肝、脾、副腎、骨、胃、直腸の小血管に腫瘍塞栓がある。肺では両肺全体において腫瘍塞栓を認め、PTTM の状態である（図 9）。肝では腫瘍塞栓は主に末梢門脈内に観察される。また、心筋内の小血管および腎系球体にわずかながら微小血栓を認め、DIC を疑う。
3. リンパ節転移：両側骨盤、傍大動脈、左鼠径、両側頸部、気管分岐部リンパ節に転移がある。左腋窩リンパ節内には小血管内腫瘍塞栓がある。
- B. 多発梗塞を伴う器質化肺炎（右 995/左 630g）：両肺ともほぼびまん性に硬度が増し含気が低下する。色調は褐色～暗赤色～緑色まだら状。肺動脈に肉眼的な血栓形成はない（図 7）。組織学的には、両側肺とも広い範囲に器質化肺炎を認める（図 8）。一部では腔内の出血やマクロファージの浸潤を伴う。また、両肺ともに小型の壞死巣が散見され、PTTM に伴う多発肺塞栓を考える（図 8）。
- C. 虚血性肝細胞傷害・高度黄疸（2,175g）：剖面はうっ血調で、黄疸を伴う。小葉中心性の肝細胞の変性・壞死がびまん性に認められる。単核球・好中球の浸潤、うっ血、類洞の拡張を伴う。胆汁うっ滞を伴った毛細胆管の拡張が目立つ。髄外造血がある。
- D. 胆汁性腎症（右 180/左 160g）：尿細管の多くは拡張し、内腔にビリルビン円柱を含む。一部では壞死物や炎症細胞の混在を伴う。糸球体はおおむね保たれる。

【病理所見まとめ】

1. 腫瘍は子宮全体に広がり、原発が頸部か体部かの鑑別がむずかしいが、子宮頸部に SCC *in situ* 成分を認める点、免疫組織化学的に p16 (+) である点から、子宮頸部原発と判断する。組織型については、SCC *in situ*、個細胞角化、CK5/6 (+) などの所見から扁平上皮癌を考えたいが、明瞭な腺腔が散見される点や、p63 (-)/p40 (-) である点から、腺癌との鑑別が問題となる。なお、扁平上皮癌領域と腺癌領域の明確な区別は困難であり、腺扁平上皮癌とはしがたい。腫瘍全体を“腺分化の目立つ扁平上皮癌”と解釈したいが、組織型の確定は困難である。
2. 腫瘍は、肺・肝をはじめ、多臓器の小血管内に腫瘍塞栓を形成していた。肺ではとくに多くの腫瘍塞栓がみられ、肺高血圧症および呼吸不全の原因は腫瘍塞栓およびそれに伴う血栓形成と考えられ、PTTM の病態に合致する。また、剖検時は器質化肺炎と多発梗塞巣を認め、これも腫瘍塞栓により惹起された変化と考える。
3. 肝には小葉中心性の肝細胞壞死がみられ、末梢門脈内腫瘍塞栓による虚血性肝細胞傷害と考える。
4. 直接死因としては、癌の全身転移による多臓器不全を考える。また、心筋の小血管および腎系球体には、微小なフィブリン血栓からは腫瘍に伴う DIC の可能性が示唆され、これも直接死因の一つとなっていた可能性がある。なお、肺バイパスを作成後も酸素化の改善がみられなかったのは、多臓器不全が不可逆的な段階まで進行していたためである可能性が高い。

臨床画像

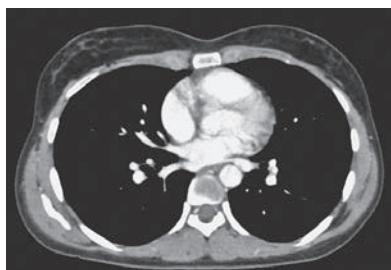


図 1. 前医で撮影された CT. 肺動脈に血栓はない.

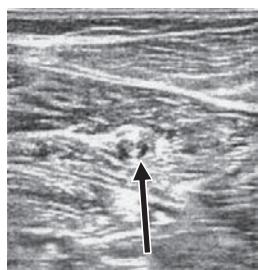


図 2. 前医で施行された下肢エコー. 左ひらめ静脈内に幅 3mm, 長さ 40mm の血栓がある.

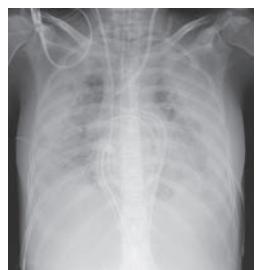


図 3. 死亡 3 日前の胸部 X 線像. 両側全肺野の透過性低下がある.

病理画像

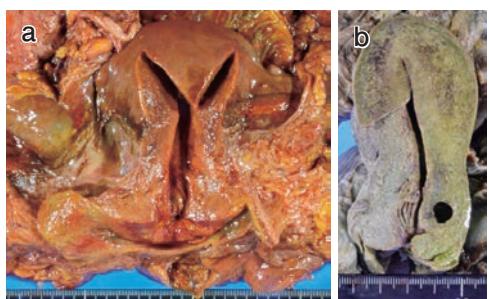


図 4. 摘出肉眼標本 (1). 子宮. 子宮に腫瘍形成や腫大はない (a). 子宮の剖面はびまん性に粗造である (b).



図 7. 摘出肉眼標本 (2). 肺の剖面. 両肺ともほぼびまん性に硬度が増し含気が低下する. 色調は褐色～暗赤色～緑色まだら状を呈する. 肺動脈に粗大な血栓はない.

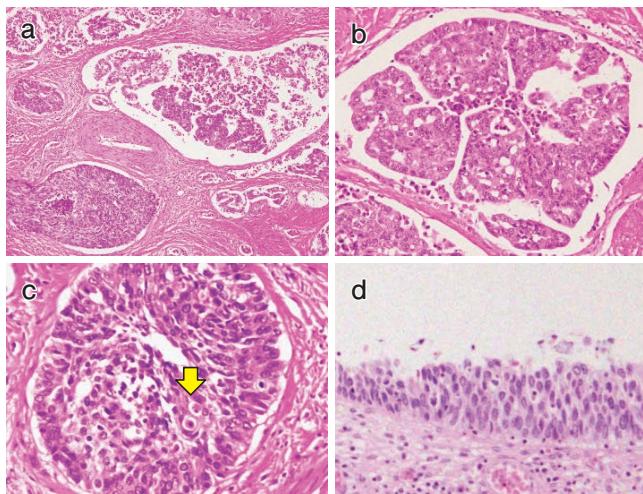


図 5. 病理組織像 (1). 子宮頸部 (HE 染色). a : 胞巣状に増殖する腫瘍があり, b : 腹腔形成を認める. c : 個細胞角化 (矢印) を疑う局面も混在する. d : 子宮頸部粘膜に SCC *in situ* 病変がある.

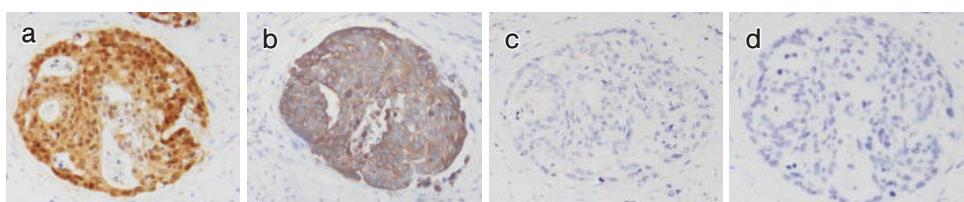


図 6. 病理組織像 (2). 腫瘍に対する免疫染色. a : p16 陽性, b : CK5/6 陽性, c : p63 陰性, d : p40 陰性.

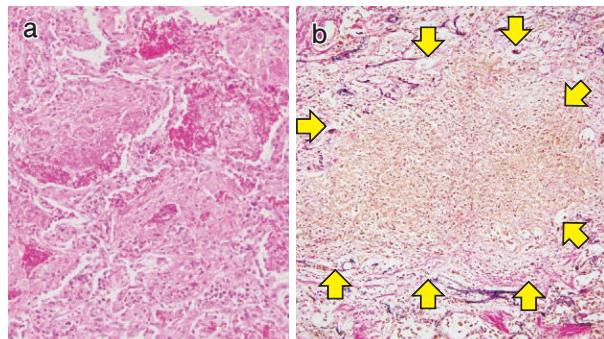


図 8. 病理組織像 (3). 肺 (a : HE 染色 b : EVG 染色) a : 肺胞腔内に器質化巣を認める. b : 小型梗塞巣を散見する (矢印).

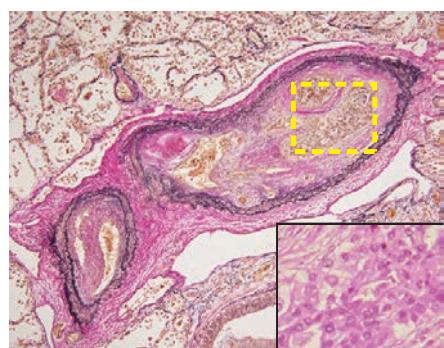


図 9. 病理組織像 (4). 肺動脈腫瘍塞栓 (EVG 染色, 右下囲みは HE 染色). 内膜の線維性肥厚, 血栓の再疎通像がある. 右下囲みは黄枠の腫瘍の拡大.

症例 No. 216 関節リウマチ経過中に器質化を伴う誤嚥性肺炎により、呼吸機能の低下をきたして死亡した症例

剖検依頼科：膠原病・リウマチ内科

【概要】関節リウマチ経過中に嚥下機能の低下を認め、誤嚥性肺炎を発症した86歳・男性である。発熱後、治療により一時回復したが唾液の誤嚥が持続し、酸素化は不良であった。剖検では両肺に肺胞腔内の器質化が広がり、左肺下葉には異物と異物型肉芽腫形成を認め、器質化を伴う誤嚥性肺炎と考えられた。死因は誤嚥性肺炎による呼吸不全を考えた。関節リウマチの肺病変はみられず、関節炎のコントロールも良好であった。

【症例】86歳、男性。

主訴：発熱、呼吸困難感。

既往歴：陳旧性肺結核（20歳）、左鼠径ヘルニア、胆囊炎、関節リウマチ（82歳）、前立腺肥大、高血圧症、左陰嚢水腫、虫垂炎。生活歴：喫煙（20本/日×6年、20～26歳）、飲酒：機会飲酒。

感染：特記すべきことはない。

【臨床経過】

死亡6年前：肺の異常陰影および炎症反応高値を認めるが、自然軽快した。

4年前：関節リウマチの診断、免疫抑制剤の導入を開始した。

8カ月前：細気管支肺炎の診断。嚥下機能の低下があり、嚥下リハビリテーションを開始した。

3週間前：発熱・呼吸困難感を主訴に緊急搬送・入院となった（図1）。抗生素による治療で一時改善したが、唾液の誤嚥が持続し、炎症反応の高値と全身状態の悪化を認めた。胃管導入開始。

1週間前：泥状便があり、CD抗原（+）、トキシン（-）。腹痛はなく、経過観察となった。

3日前～死亡当日：酸素化が不良になる（図2）。徐々に呼吸状態・全身状態が悪化し、死亡した。

【検索希望事項】

誤嚥を第一に考えるが、左全肺野に及ぶ肺野透過性低下の原因、関節リウマチと肺病変部の悪化との関連、起炎菌の同定。

【剖検診断】

1. 器質化を伴う誤嚥性肺炎。
2. 限局性気管支拡張症（右下葉）。
3. 関節リウマチ関連所見。
4. 上行結腸限局性急性腸炎と多発憩室。

【剖検所見】

A. 器質化を伴う誤嚥性肺炎（左 815/右 680g）

1. 左右器質化肺炎：左肺では上葉の大部分と下葉の一部、右肺では上葉の一部に灰白色の硬化した領域を斑状に認める（図4）。喉頭蓋、気管、左右気管支に喀痰貯留がある。組織学的に、左右肺ともに肺胞腔内には好中球浸潤、マクロファージの集簇、浸出液の貯留、フィブリンの析出、充満性の腔内器質化を広く認める（図5a, b, c）。器質化肺炎の所見である。部分的には肺胞中隔の軽度肥厚や硝子膜の形成が混在してみられる。左肺下葉では、肺胞領域に好酸性を示す異物と、それを取り囲む異物型多核巨細胞や多数の泡沫細胞からなる異物肉芽腫を散見する（図5d）。
 2. 左右線維素性胸膜炎：臓側胸膜表面にフィブリンの付着、軽度の单核球浸潤、器質化がある。右側胸膜に線維性瘻着があり、胸水は、左：淡黄色透明 900ml、右：胸水なし。
 3. 肺門部リンパ節には珪酸塩を伴う硝子化を少数散見する。
 4. 培養結果：（喀痰）*Corynebacterium* sp., （剖検時）左右肺 *Corynebacterium* sp.（菌量4個）。
- B. 限局性気管支拡張症
- 右肺下葉は全体が囊胞様に拡張した気道で占められ、正常肺胞が不明瞭化する（図4）。亜区域気管支よりも末梢の気管支が拡張しており、胸膜直下まで認められる。気管支壁の肥厚と胸膜の肥厚を伴う。右肺下葉は横隔膜面と線維性の瘻着がある。組織学的に、気管支・細気管支壁には慢性炎症細胞浸潤を伴う（図5e, f）。随伴する動脈の拡張が目立つ。周囲肺胞腔内には好中球浸潤・器質化を伴うが、虚脱・瘢痕化は目立たず蜂巣肺とは異なる。左肺下葉横隔膜面には肺胞の虚脱線維化、細気管支上皮化生、平滑筋増生を伴う蜂巣肺様部分がある。右肺中葉と左肺下葉にはごく軽度の気腫性変化を認める。
- C. 関節リウマチ関連所見：①右膝関節滑膜はやや絨毛状でフィブリンの析出を軽度に認めるが、リンパ球浸潤は目立たない（図6）。②膝関節軟骨は広く消失し、軟骨下骨には骨梁の硬化、髄腔の線維化がある（変形性関節症の所見）。
- D. 上行結腸限局性急性腸炎と多発憩室：上行結腸には発赤、粘膜壞死、滲出、出血が目立つ領域を認める。組織では粘膜下層に著明な浮腫、急性炎症、血管のフィブリノイド変性がみられる。同領域には部分的に固有筋層を欠いた仮性憩室が多発する。

【病理所見まとめ】

1. 左上葉を主体とする広範な器質化肺炎が認められた。左下葉には異物および異物型巨細胞を認め、誤嚥性肺炎と考えられる。死因は誤嚥性肺炎による呼吸不全を考える。
2. 起炎菌として生前の喀痰および剖検時の肺培養で認められた*Corynebacterium*を疑うものの、*Corynebacterium*による肺炎の報告はごく少数であり、起炎菌とは積極的には考えにくい。
3. 右肺下葉全体には気管支拡張症を認める。原因として既往の肺結核あるいは既往には明らかでない呼吸器の感染症が考えられる。
4. 背景肺には明らかな間質性肺炎を示唆する所見は認められず、関節リウマチの肺病変は指摘できない。関節病変は軟骨の変性は目立つが、膝関節滑膜には炎症は目立たず、炎症のコントロールは良好であったと考える。
5. 盲腸～上行結腸にかけて出血・びらんを伴う急性炎症があり、CD抗原陽性であったことから、偽膜非形成性の*Clostridium difficile*感染が考えられる。同部位には憩室が多発するが、急性炎症の所見は認められない。

臨床画像



図 1. 死亡 3 週間前入院時の胸部 X 線像。左肺下葉に浸潤影を認める。



図 2. 死亡前日の胸部 X 線像。左肺全域に浸潤影を認める。

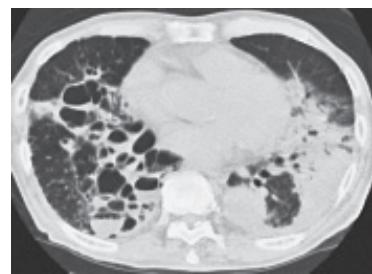


図 3. 入院時胸部 CT. 右肺下葉では多数の気管支が囊胞状に拡張している。

病理画像



図 4. 摘出肉眼標本 (1). 肺門部剖面。左肺では上葉の大部分と下葉の一部、右肺では上葉の一部に灰白色の硬化した領域を認め。右肺下葉は全体が囊胞様に拡張した気道で占められる。

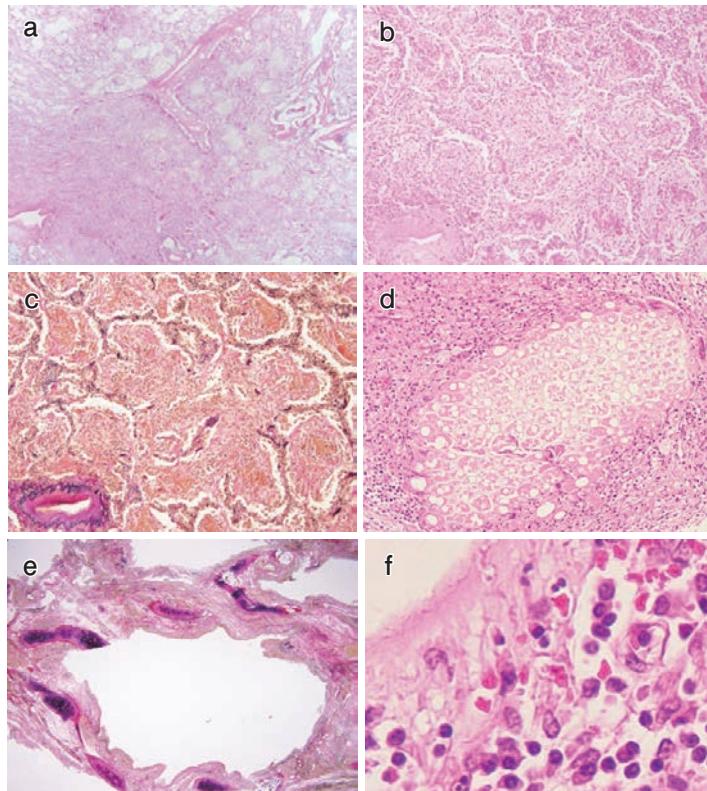


図 5. 病理組織像 (1). 肺. a, b, c : 左上葉 (図 4 ①). 肺胞領域には広範な充満性の器質化を認める。肺胞構造は保たれている。d : 左下葉. 好酸性を示す異物と、それを取り囲む異物型巨細胞からなる異物肉芽腫を認める。e, f : 右下葉 (図 4 ②). 気管支が著明に拡張し、気管支壁も肥厚する。気管支壁にはリンパ球、形質細胞などの慢性炎症細胞が浸潤する。a, b, d, f : HE 染色, c, e : EVG 染色.

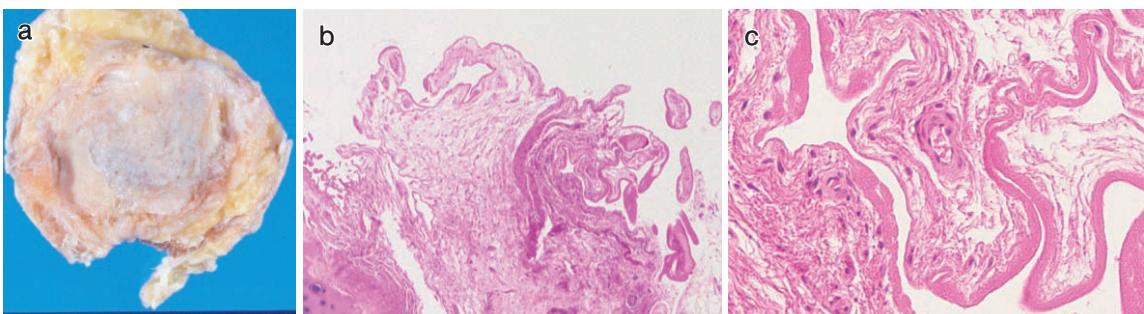


図 6. 摘出肉眼標本 (2). 膝蓋骨関節面 (a). 滑膜増生は明らかでない。病理組織像 (2). 関節滑膜 (b, c). 表面はやや絨毛状でフィブリンの析出を伴うが、炎症細胞は目立たない。

症例 No. 217 高安動脈炎の経過中に肝機能低下をきたし、著明な浮腫および腹水貯留により全身状態が悪化し死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】高安動脈炎の経過中に肝機能が低下し、著明な浮腫および大量腹水による心機能低下をきたし死亡した57歳・女性である。剖検では肝臓は著明に萎縮し、肝細胞の高度変性や小葉内の軽度線維化がみられた。肝細胞の再生像はごく少数であり、広範な肝細胞障害後の再生不全による遷延性の肝不全が疑われる。高安動脈炎の病変は大動脈全体と主要分岐および左右冠動脈まで及び、陳旧性心筋梗塞や腎虚血性変化を呈した臓器循環障害を認めた。

【症例】57歳、女性。

主訴：全身倦怠感、浮腫。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：高血圧症（52歳）、高安動脈炎（53歳）、陳旧性心筋梗塞（53歳）、心尖部瘤（55歳）、右眼白内障（57歳）、右眼底出血（57歳）。

生活歴：喫煙（40本/日×35年、53歳で禁煙）、飲酒（ビール5～6L/日、52歳で禁酒）。

感染：HCV（-）、HBV（-）、HEV（+）。

【臨床経過】

死亡する5年前から、めまいおよび血圧の左右差が出現し、高安動脈炎が疑われた。翌年、精査・治療目的に受診した際、急性心筋梗塞を発症した。その後、高安動脈炎の診断となり、PSL、MTXが導入された。

死亡3カ月前：顔面浮腫、四肢浮腫が増悪した。利尿薬を増加し、経過観察となった。

1～2カ月前：全身倦怠感・腹部膨満感の増強、体重増加、食欲不振あり（図1、2）。

1カ月前～：精査目的に入院。肝萎縮、肝機能低下から肝不全状態と判断された。IgA-HEV抗体陽性がある。腹水コントロールのため利尿剤を投与。その後、徐々に腎前性腎障害が進行する。経過中、汎血球減少がみられ、MTX服用中止および拮抗薬、G-CFS製剤の投与を開始した。

死亡当日：心停止となり、死亡した。

【検索希望事項】

腹水の原疾患（肝臓の病変精査）、心疾患（高安動脈炎、大動脈弁閉鎖不全症）と病態の関連性、汎血球減少の原因、高安動脈炎の病変部位の検索、腎機能低下の精査（腎萎縮など）、前下行枝6番の精査（生前の心筋梗塞の原因血管）。

【剖検診断】

1. 肝線維症。
2. 高安動脈炎。
3. 陳旧性心筋梗塞（心室瘤を伴う）。
4. 侵襲性肺アスペルギルス症（初期）。

【剖検所見】

既往検体：骨髓穿刺吸引（死亡9日前）。markedly hypocellular bone marrow, aspiration. C/F=1/9～10, M/E=2/1, 巨核球：0～1個/mm²（図7a）。

【解剖時所見】

A. 肝の所見とその関連所見

1. 急性肝障害後の肝線維症（635g）：肝全体が著明に萎縮し、剖面では黄褐色を呈する（図3a）。組織学的に、小葉内には肝細胞周囲性の線維化と、リンパ球浸潤を伴うspotty necrosisが目立つ（図3b, c）。多数のセロイド貪食細胞を壞死巣や門脈域に認める。ごく一部に肝細胞の結節様再生像がある（図3d）。肝細胞には核腫大が目立ち、大～小滴性脂肪変性を伴う。風船様腫大が散見され、Mallory小体の形成を一部に疑う（図3e）。門脈域は軽度に線維性拡大し、軽度～中等度のリンパ球浸潤を伴う。辺縁部には軽度に肝限界板の破壊を認める。

2. 合併症：腹水貯留。3,200mlの黄色透明な腹水を認める。四肢に高度の浮腫がある。皮下・粘膜下出血があり、出血傾向を認める。

B. 高安動脈炎とその関連所見

1. 高安動脈炎：肉眼的に、大動脈全域とその主要分岐、冠動脈に血管壁の肥厚と中等度硬化を示す病変を認める。腕頭動脈分岐部～右総頸動脈は著明に拡張し、左鎖骨下動脈は80～90%狭窄して4cm長の血栓を伴う（図4a, b）。左冠動脈主幹部にも拡張が目立つ。組織学的に、大型動脈中膜は外膜側～全層性に弾性線維が断裂・消失し、虫食い状態を示す（図4c）。内膜・外膜には著しい線維性肥厚を伴う。中膜外側～外膜側養血管周囲に炎症がある。炎症は大動脈弓部分岐部に強調され、部分的に化膿性炎を呈する。肉芽腫形成はない。以上より、びまん性増殖炎型および線維症型の高安動脈炎の所見である。

2. 陳旧性心筋梗塞（左心室前壁、前壁中隔）[405g]：左室腔は拡張し、前壁～前壁中隔では5cm長の貫壁性線維性梗塞巣を認める（図5a）。左冠動脈主幹部～左前下行枝および右冠動脈の#1には外膜・内膜の線維性肥厚が目立ち、部分的に中膜弾性線維の消失を伴い、高安動脈炎の波及がある（図5b）。炎症細胞浸潤は目立たない。軽度の石灰化がある。

3. 左腎血管性萎縮、新鮮梗塞（左125/右170g）：左腎では皮質が萎縮し、下極には25mm大の黄褐色調を呈する楔状梗塞巣を認める。組織学的には尿細管の萎縮が目立ち、糸球体や周囲の小血管にはうっ血がみられる。梗塞巣近傍の小葉間動脈には血栓塞栓を認め、再疎通がみられる（図6）。

C. 侵襲性肺アスペルギルス症（初期）[左685/右920g]

左肺の上下葉に硬度の増した局面を散見する。組織学的には、Y字型に2分岐し、隔壁を伴う菌糸の増殖を認める。部分的に肺静脈壁や血管壁内への浸潤がみられる。

D. その他の所見

大腿骨髄・脊椎骨髄は赤色髄である。C:F=2:1, M:E=3:1, 巨核球：5個/mm²軽度減少（図7b）。

【病理所見まとめ】

1. 肝細胞の高度変性や脱落、小葉内の軽度線維化を認める。一部、肝細胞の結節様再生像を散見するが、軽度であり、再生不全の可能性が高い。臨床経過からはなんらかの原因により広範な肝細胞障害が生じ、遷延性の肝不全を合併した可能性がある。HEV-IgA抗体陽性であったが、急性の変化に乏しく、HEVによる急性肝炎の合併は考えにくい。
2. 高安動脈炎は大動脈全体と主要分岐、左右冠動脈基部に認められ、大部分は線維瘢痕化を呈するが、大動脈弓部分岐部に炎症が強く残存する。高安動脈炎の解剖学的分類はtype III（大動脈全体がおかされるもの）に相当する。高安動脈炎の病変は左冠動脈基部から前下行枝#6にもみられ、陳旧性心筋梗塞の原因に関与した可能性がある。左腎皮質は萎縮しており、左腎動脈の狭窄による虚血性変化を考える。部分的に血栓塞栓による腎梗塞も認められる。
3. 経過中にみられた骨髄低形成の原因是MTXを疑うが、剖検時の骨髄は軽度に過形成性を示しており、MTXの休薬と拮抗薬の投与により造血機能の回復が認められる。
4. 左肺にはアスペルギルスの増殖巣を散見し、一部で血管侵襲を認めるが、検索した範囲では他臓器への感染は認められない。
5. 死因としては肝機能低下による高度な浮腫および腹水の貯留により、心機能の低下をきたして死亡したと考える。

臨床画像

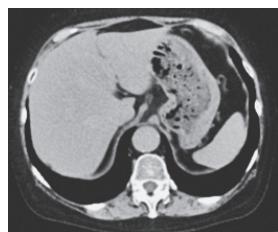


図1. 死亡1年2ヵ月前の腹部CT. 肝臓は保たれている。

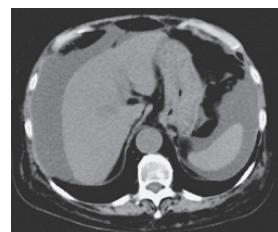


図2. 死亡1ヵ月前の腹部CT. 腹水が著明で、肝臓の萎縮がある。

病理画像

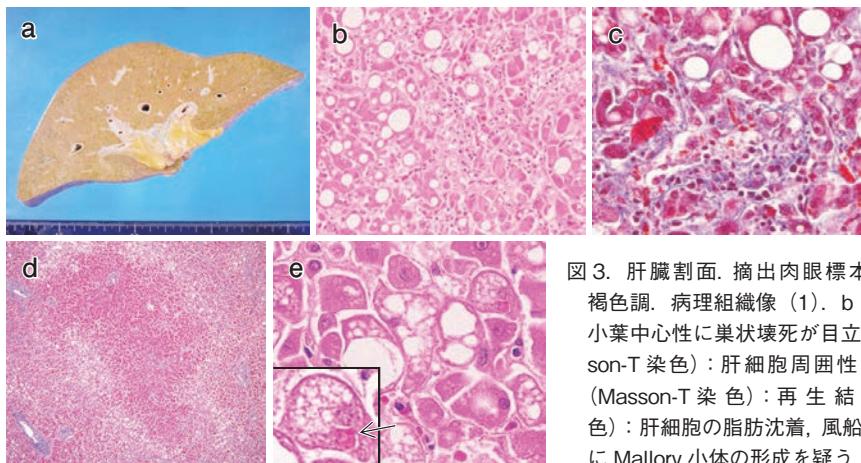


図3. 肝臓剖面. 摘出肉眼標本 (1) [a]. 黄褐色調. 病理組織像 (1). b (HE染色) : 小葉中心性に巣状壊死が目立つ. c (Masson-T染色) : 肝細胞周囲性の線維化. d (Masson-T染色) : 再生結節. e (HE染色) : 肝細胞の脂肪沈着, 風船様腫大, 一部にMallory小体の形成を疑う (左下矢印).

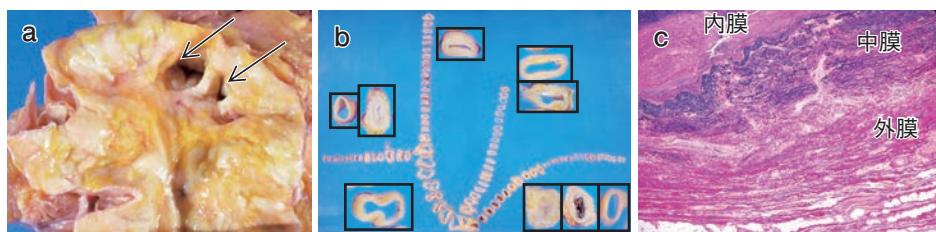


図4. 大動脈弓部. 摘出肉眼標本 (2). a : 分岐部拡張が目立つ. b : 弓部主要分枝動脈剖面. 中枢側に拡張や狭窄病変が目立つ. 末梢に病変はみられない. c : 病理組織像 (2) [EVG染色]. 中膜の弾性線維は虫食い様の消失を呈する. 内膜, 外膜は線維性に肥厚する.

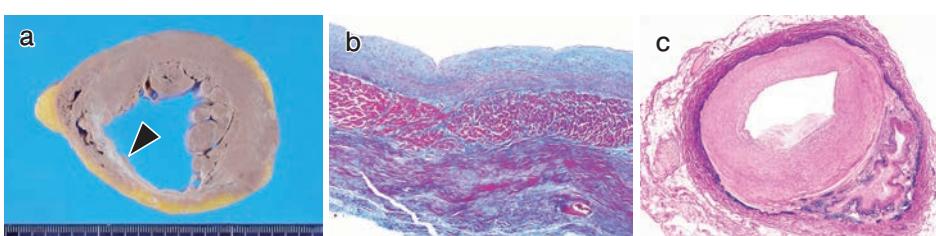


図5. 心臓. 摘出肉眼標本 (3). a : 前壁～前壁中隔に貫壁性梗塞. 病理組織像 (3). b (Masson-T染色) : 心筋組織は線維性組織に置換される. c (EVG染色) : 左前下行枝 #6 に中膜弾性線維の走行の乱れと内膜・外膜の線維性肥厚を認める.

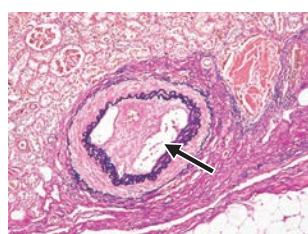


図6. 病理組織像 (4). 左腎 (EVG染色). 左腎梗塞部近傍では葉間動脈の血栓塞栓の再疎通像がある (矢印).

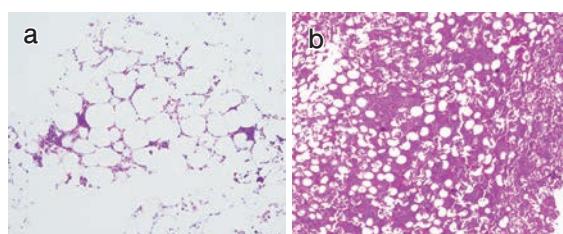


図7. 病理組織像 (5). 骨髄 (HE染色). a : 既往生検. 低形成性骨髄. b : 剖検時の骨髄. 軽度過形成性骨髄.

症例 No. 218 食道静脈瘤に対する EVL 施行後に肺炎を発症して死亡した症例

剖検依頼科：練馬光が丘病院総合診療科

【概要】 肝硬変に付随した食道静脈瘤に対する EVL, EIS 施行後に発熱が継続し、右肺炎から敗血症性ショックにいたり、短期間に全身状態不良となって死亡した1剖検例である。両肺の広範囲（右肺優位）に炎症所見を認めた。生前および剖検時培養検査結果より *Klebsiella pneumoniae* が起炎菌と考えられた。食道の EVL 施行部は潰瘍となるが、組織学的にも穿孔は認められず、同部位では炎症は比較的局所に限局したものであり、EVL, EIS の施行と肺炎との因果関係は積極的には疑われない。肝臓では大小の再生結節を認め、完成された肝硬変の所見であった。

【症例】 76歳、男性。

主訴：胸部違和感。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：アルコール性肝硬変、食道静脈瘤、肝性腹水、糖尿病、大腸ポリープ、胃炎、女性化乳房、左慢性硬膜下血腫。

生活歴：喫煙は10年前より禁煙、飲酒は数ヵ月前より禁酒（それまでは3合前後/日）、輸血（-）、アレルギー（-）。

【臨床経過】

死亡10日前：食道静脈瘤（連珠状静脈瘤、発赤所見陽性）に対する治療目的で入院、EVL3個所を施行した。

6日前：EVL3個所施行。その後胸部違和感の訴えがある。

5日前：37.8°Cの発熱がある。

3日前：発熱継続。インフルエンザ検査を施行するが陰性であった。予定どおり EIS（10個所）を施行した。

2日前：発熱継続。茶色の喀痰がある。

前日：発熱継続。低血糖、黒色便、頻脈、頻呼吸、右呼吸音の低下が出現した。胸部X線（図1）、CT（図2）にて右肺に浸潤影を認める。尿量、血圧の低下がある。敗血症性ショックと診断され挿管管理となる。急速な腎機能低下とアシデミアの進行に対して持続的腎代替療法を導入した。

死亡当日：経時に増悪傾向を示し、循環作動薬（バソプレシン、ステロイド）を追加した。経過中に心房細動が出現しアミオダロンを投与するが、その後もアシデミアと多臓器不全の進行があり死亡した。全経過11日。

【検索希望事項】

死因の検索、肺病変について、敗血症にいたる感染源（食道の治療部位との関連）、肝硬変の程度。

【剖検診断】

1. 右側融合性巣状肺炎、左側巣状肺炎。
2. 肝硬変。
3. 食道静脈瘤（EVL, EIS 施行後）。

【剖検所見】

A. 右側融合性巣状肺炎、左側巣状肺炎（右1,540/左1,070g）

両肺とも重量は著明に増加している。淡血性の胸水がある（右250/左100ml）。右肺上葉は軽度の胸膜炎を伴い臟側胸膜と中等度瘻着する。両気管支とも泡沢状喀痰は明らかではない。肉眼的には、右肺は上葉～中葉にかけて灰白色調の病変が融合性巣状に広がる（図3a）。左肺では小結節が散在している（図3b）。周囲縫隔に著変はない。組織学的には、肉眼的な変化の目立たない個所まで肺胞内に好中球主体の炎症細胞の浸潤を認める（図4）。右肺では上～中葉優位に下葉まで広範に炎症を認め、左肺では上葉、下葉ともに軽度～中等度の炎症を認める。小膿瘍形成、器質化、出血を伴う。明らかな菌塊や肉芽腫形成は認められない。

剖検時肺組織培養：左肺 *Klebsiella pneumoniae* (<1+), *α-streptococcus* (2個), 右肺 *Klebsiella pneumoniae* (1+)。

B. 肝硬変 (1,150g)

外表面は凹凸不整が目立ち、硬度を増す。組織学的には、線維性隔壁で分断された大小の再生結節を認め、完成された肝硬変の所見である（図5）。肝細胞には小滴性～大滴性の脂肪沈着がある。核内への糖原沈着を少数認める。中心静脈周囲の線維化や pericellular fibrosis を軽度認める。アルコール性肝硬変として矛盾しない。

C. 食道静脈瘤（EVL, EIS 後）

肉眼的に EVL, EIS の治療痕はいずれも潰瘍となる（図6a）。組織学的には、表層に炎症性滲出物の析出を伴う潰瘍を認め、粘膜下層～筋層、漿膜面まで好中球を混じえた炎症細胞の浸潤がみられる。一部で筋層の壊死を認めるが（図6b），穿孔にはいたらない。粘膜下層には不規則な拡張を示す静脈が認められる（治療後の状態であるが、静脈瘤と考える）[図6c]。血管壊死がある。

【病理所見まとめ】

1. 死因、肺病変については、両側肺に強い肺炎の所見を認めており、患者背景（糖尿病、肝硬変）により炎症が重症化し、死につながったと考えられる。臨床的に指摘されていた左肺の小結節は組織学的には肺炎巣であった。明らかな空洞形成はなく、肺化膿症とはいいがたい。剖検時の培養では、ごく少量の *Klebsiella pneumoniae* が検出された。容体急変時の血液、痰培養からも同菌は有意な量が検出されており、起炎菌と考えられる。
2. 治療に関連すると考えられる炎症巣が食道壁に認められたが、肺炎とは直接的関係はないと考えられる。そのほかの臓器には明らかな急性炎症は確認できない。
3. 肝臓は完成された肝硬変であり、アルコール性肝硬変として矛盾しない。

臨床画像



図1. 死亡前日の胸部X線像。
右肺上～中葉に浸潤影を認める。

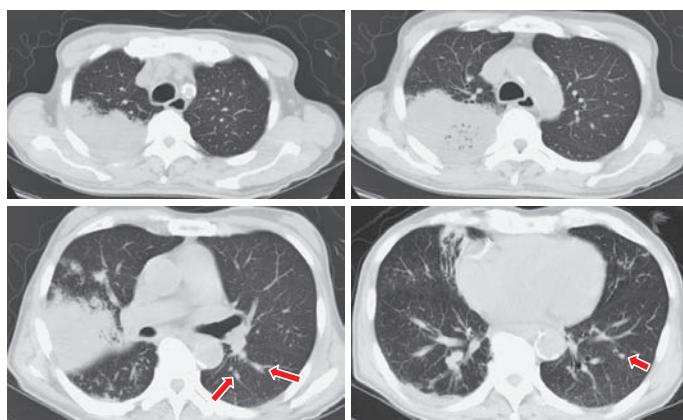


図2. 死亡前日の胸部CT。右肺に浸潤影、左肺に小結節の散在（矢印）を認める。

病理画像



図3. 摘出肉眼標本(1). 肺. a: 右肺の剖面（右側から前方→後方）. 上葉～中葉にかけて灰白色調を呈する肺炎巣が癒合性巣状に広がる（矢印）. b: 左肺の剖面. 小結節を認める（赤線で囲った部分）.

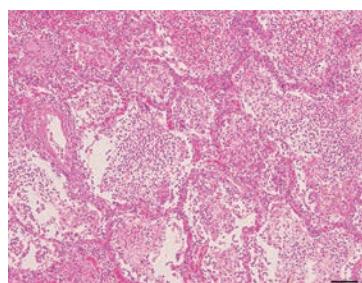


図4. 病理組織像(1). 肺 (HE染色). 肉眼的な病変および肉眼的な変化の目立たない個所においても、肺胞内に高度な好中球を中心とする炎症細胞浸潤を認める。

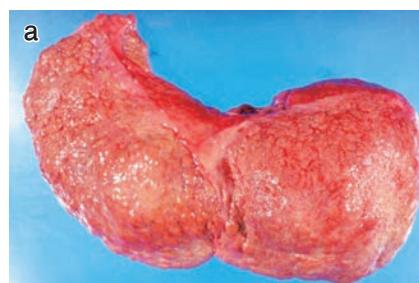


図5. 肝臓. 摘出肉眼標本(2) [a]. 病理組織像(2) [b: Masson-T染色]. 肉眼的に、表面は凹凸不整が目立ち、硬度を増す。組織学的には、線維性隔壁により分断された大小の再生結節を認める。

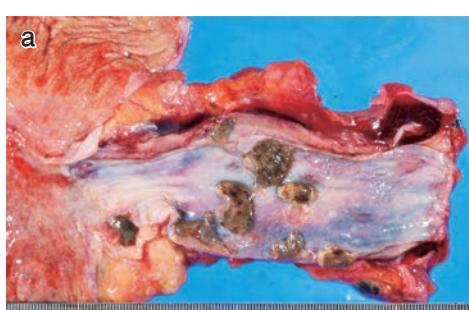


図6. 食道. 摘出肉眼標本(3) [a], 病理組織像(3) [b: HE染色, c: EVG染色]. 肉眼的に、EVL施行部は潰瘍となる(a). 組織学的には、粘膜下層～漿膜面まで炎症細胞浸潤を認め、一部筋層は壊死を呈する(b). 不規則な拡張を示す静脈を認め、治療後の状態ではあるが、静脈瘤と考えられる(c).

症例 No. 219 間質性肺炎の急性増悪をきたした顕微鏡的多発血管炎の症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】 間質性肺炎、顕微鏡的多発血管炎（MPO-ANCA）として約4年前より治療されていた75歳・女性である。MPO-ANCA高値のため再入院したが、間質性肺炎の増悪、感染症の合併が疑われ死亡した。解剖所見では、半月体形成性糸球体腎炎を認め、肝臓、副腎では陳旧化した血管炎が疑われた。肺では、滲出期～器質化期のびまん性肺胞傷害（DAD）を認め、顕微鏡的多発血管炎に随伴した間質性肺炎、その急性増悪が直接死因と考えられた。

【症例】 75歳、女性。

主訴：咳嗽、労作時呼吸困難感。

家族歴：妹が関節リウマチ。

既往歴：橋本病、ニューモシスチス肺炎、原発性胆汁性肝硬変疑い。

生活歴：飲酒は機会飲酒、喫煙（10本/日、35～55歳）。

【臨床経過】

死亡3年10ヵ月前：乾性咳嗽、下腿浮腫を認める。MPO-ANCA陽性、間質性肺炎、急速進行性糸球体腎炎から、ANCA関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎）と診断、ステロイドパルス療法施行。以後、MPO-ANCAは陰性で経過した。

2ヵ月前：MPO-ANCAが107と高値。

1ヵ月前：咳嗽、労作時呼吸困難、Creが上昇した。顕微鏡的多発血管炎再燃の診断で入院となる（図1a）。ステロイドパルス療法を施行した。

3週間前：CTで肺野病変の増悪がある（図1b）。ステロイドパルス療法を施行したが、改善に乏しい。

2週間前：血漿交換を施行（4回）したが改善しなかった。

9日前：白血球增加、CRP上昇、呼吸状態の増悪があり、ステロイドパルス療法を施行し、やや改善した。

死亡7～8日前：再度呼吸状態が増悪、CMVアンチゲネミア陽性。ガンシクロビルを投与したが、汎血球減少を認め中止した。以後呼吸状態は改善せず、死亡した。全経過3年10ヵ月。

【検索希望事項】 肺病変の評価（間質性肺炎、肺胞出血の状態、感染症）、腎臓の病理組織学的評価。

【剖検診断】

1. 間質性肺炎の急性増悪（びまん性肺胞傷害、肺線維症）。
2. 顕微鏡的多発血管炎。
3. 橋本病。
4. 慢性顎下腺炎。

【剖検所見】

A. 間質性肺炎（びまん性肺胞傷害、肺線維症）

1. びまん性肺胞傷害（DAD）滲出期～増殖期/器質化期：肺（左425/右345g）。淡黄色透明の胸水貯留（左200/右160ml）。左右とも肺はびまん性に硬化、含気は低下している。肺胞腔内にびまん性に種々の程度の硝子膜形成があり（図2），隨所に線維化を伴う。腔内充満性の器質化、軽度～中等度の炎症細胞浸潤がある。
2. 肺線維症：胸膜はびまん性に軽度駆肌状である。肉眼的には蜂巣肺の形成は明らかでなく、左右や部位による差は目立たない（びまん性肺胞傷害による変化が強く、評価がむずかしい）。組織学的には、胸膜直下では部分的に肺胞の虚脱、旧い線維化がある。また肺底部では局限的な蜂巣肺形成がある（図3）。肺胞壁構造が保たれる部分も混在している。
3. その他：①両側巣状肺炎、②右肺下葉の限局的なサイトメガロウイルス感染、③肺培養陰性、④肺胞出血や血管炎はない。

B. 顕微鏡的多発血管炎

1. 半月体形成性糸球体腎炎：腎臓（左90/右85g）。糸球体の30%程度で線維性～線維細胞性半月体の形成がある（図4）。一部細胞性半月体もみられる。糸球体係蹄壁やBowman嚢の基底膜の破綻を伴う。フィブリノイド壊死はない。小葉間動脈～弓状動脈の一部では、陳旧化した血管炎がある。
 2. そのほかの臓器の血管炎疑い：肝臓および副腎で、陳旧化した血管炎を疑う（図5）。
- C. 橋本病：甲状腺は著明に萎縮（固定後9.6g）している。濾胞のびまん性の変性・破壊、巣状リンパ球浸潤や線維化がある。
- D. 慢性顎下腺炎：顎下腺は著明に萎縮している。小葉間の脂肪浸潤や間質の線維・瘢痕化があり、一部に巣状のリンパ球浸潤がある。

【病理所見まとめ】

1. 腎臓では半月体形成性糸球体腎炎を認め、糸球体外の血管には旧い血管炎を認めた。また他臓器（肝臓、副腎）にも陳旧化した血管炎が疑われる点や、臨床的にMPO-ANCA陽性であることと併せて、顕微鏡的多発血管炎を考える。腎臓では慢性変化を背景に、一部血管炎が残存していた。
2. 背景肺については、DADによる修飾が高度で詳細な評価がむずかしいが、一部で旧い間質性肺炎によると思われる変化を認め、顕微鏡的多発血管炎に随伴した間質性肺炎、その急性増悪と考える。ただし、目立った肺胞出血や血管炎は認められない。
3. 両側巣状肺炎を認め、細菌性肺炎の合併を考える。サイトメガロウイルス感染も認められたが、限局的である。
4. 背景には自己免疫疾患の合併があり、橋本病、慢性顎下腺炎を認めた。
5. 直接死因は、間質性肺炎を背景にしたびまん性肺胞傷害による呼吸不全である。

臨床画像

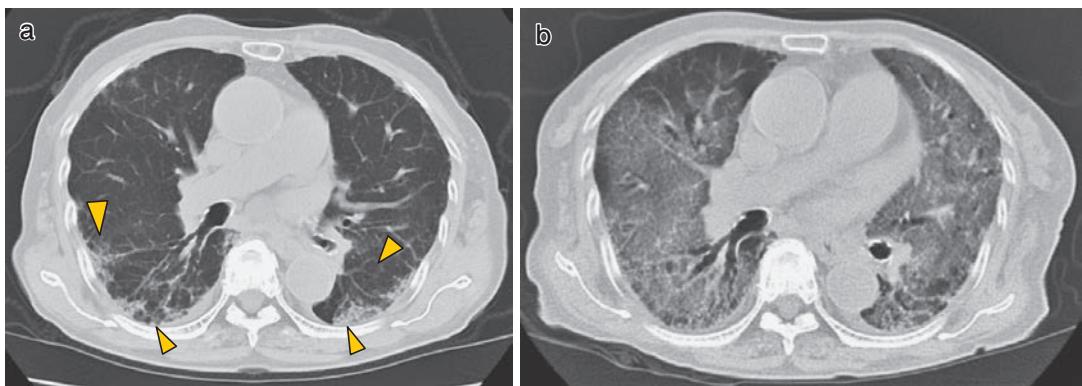


図1. 胸部CT (a: 入院時, b: 死亡3週間前). a: 両肺末梢と気管支血管周囲のすりガラス影・網状影(矢頭), b: 両肺びまん性の中枢側優位のすりガラス影・網状影. 入院時(a)には認められなかった範囲への新規病変であり、肺胞出血あるいは間質性肺炎の急性増悪と考えられた.

病理画像

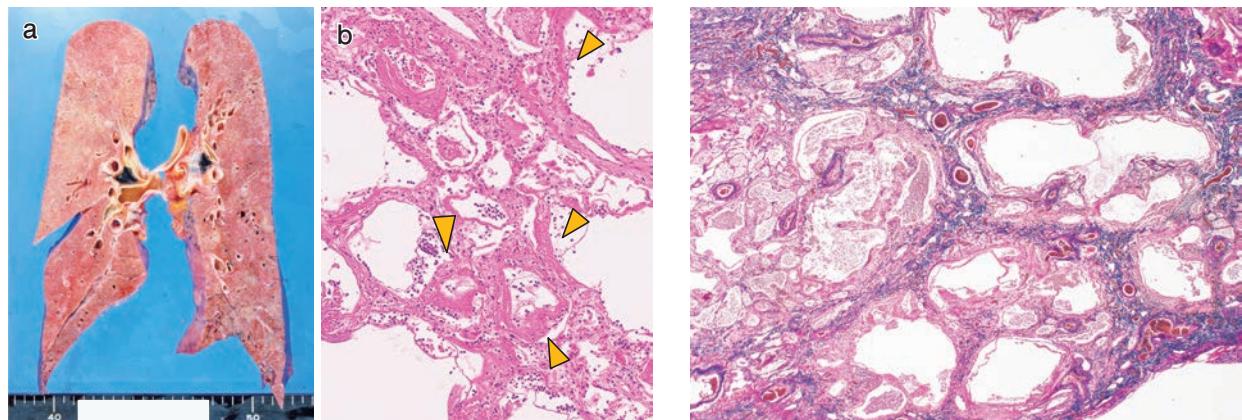


図2. びまん性肺胞傷害滲出期. 摘出肉眼標本(1)[a], 病理組織像(b)[HE染色]. 肺胞腔内にびまん性の硝子膜形成(矢頭).

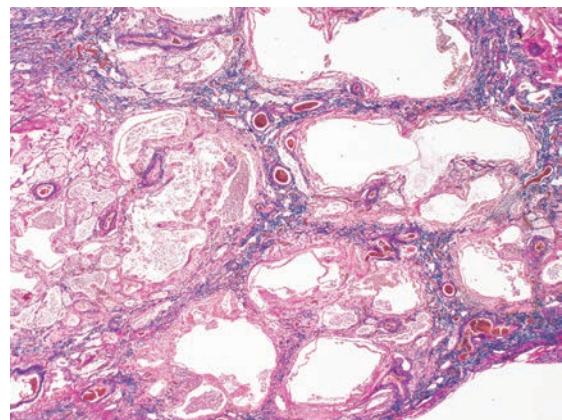


図3. 病理組織像(2). 肺線維症(EVG染色). 肺底部の局所的な蜂巣肺形成.

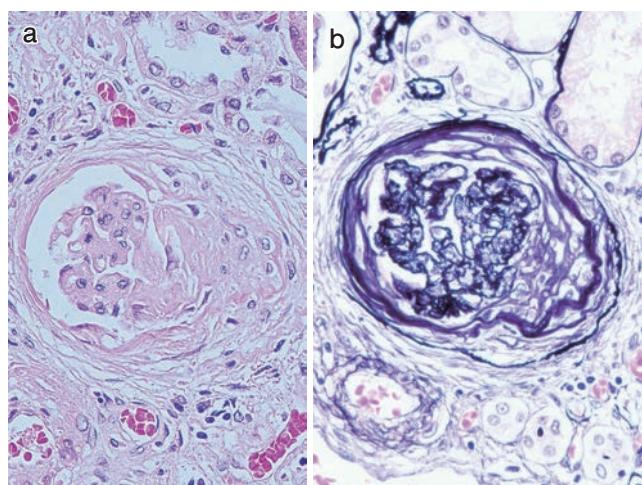


図4. 病理組織像(3). 半月体形成性系球体腎炎(a: HE染色 b: PAM染色). 線維細胞性半月体形成. フィブリノイド壞死は認められない.

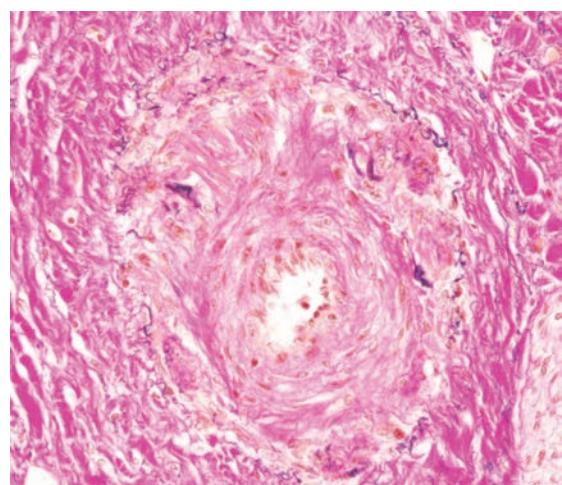


図5. 病理組織像(4). 陳旧化した血管炎疑い(肝臓: EVG染色). 血管壁構造が不規則に断裂・破壊される.

症例 No. 220 経気道グラム陽性球菌感染が致死的要因となった高齢者の症例

剖検依頼科：救急

【概要】食事中に冷汗、顔面蒼白となり意識消失し、救急要請となった80歳代・男性である。入院後、意識レベルは改善したものの低血糖が遷延した状態であり、急激な呼吸状態の悪化を認め死亡した。剖検時には、胸腔内に著明な胸水貯留と肺実質に広がる炎症巣、左肺下葉の虚脱がみられ、心臓ではValsalva洞の拡張、左心拡張・肥大を認めた。組織学的には、肺にはグラム陽性球菌を伴う膿瘍形成を認めた。慢性的な心不全状態に、グラム陽性球菌を起因とした肺炎が重なり呼吸状態が悪化し、死亡したと考えられる。

【症例】80歳代、男性。

主訴：意識消失。

家族歴：兄（胃癌）、弟（胃癌）。

既往歴：肺癌（詳細不明）、高血圧、狭心症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、解離性大動脈瘤ステントグラフト留置。

生活歴：運動障害（杖、車椅子）、過去喫煙（20本/日、50年間）、飲酒（アルコール依存症の既往あり）。

【臨床経過】

入院時：介護施設にて食事中、意識消失し救急要請となる。胸部X線、脳CTを撮影（図1、2）。意識障害、低酸素に対し気管挿管を行う。

死亡5日前：意識レベルの改善があり、抜管する。

4日前：低血糖遷延に対し、内分泌科にコンサルトし、副腎皮質ステロイド（ヒドロコルチゾン）増加。

前日：呼吸状態が悪化する。右上肺野に浸潤影が出現した（図1b）。

死亡当日：血圧低下、死亡した。全経過8日。

【検索希望事項】

急激な呼吸状態悪化の原因精査、心不全、肺炎、悪性腫瘍などの有無。

【剖検診断】

- 両側巣状肺炎および左肺下葉虚脱。
- 解離性大動脈瘤（DeBakey III b型/Stanford B型）・ステントグラフト留置後。
- 胃消化管間質腫瘍。
- 右副腎神経節細胞腫。

【剖検所見】

A. 両側巣状肺炎および左肺下葉虚脱（図3）

肺（左375g/右815g）：黄色透明な胸水貯留がある（左1,500ml/右800ml）。気管内容物は少量の泡沫状喀痰。左肺上葉には細気管支周囲に好中球を混じた炎症細胞浸潤がみられ、下葉底部では胸膜側に虚脱瘢痕巣を認める。右肺には、中葉の胸膜下にグラム陽性球菌を伴う膿瘍（1.2cm大）が形成され（図4）、上葉腹側と下葉背側に複数の微小膿瘍を認める。両肺とも肺尖部に気腫性の変化がある。胸膜炎はない。

B. 解離性大動脈瘤・ステントグラフト留置後、右腸骨動脈ステント留置後

下行大動脈～腹部大動脈に6cm大の紡錘形の大動脈瘤があり、左鎖骨下動脈分岐部からやや末梢寄りに解離のエントリー部（30×17mm大）を認める。解離は腸骨動脈分岐部の頭側にまで及び、腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈起始部は偽腔に巻き込まれていない。ステントグラフト（28cm長）の留置がある。偽腔内は血栓形成により閉塞する。組織学的に、中膜の外膜寄り1/3のところで解離する。右総腸骨動脈～外腸骨動脈に12cm長のステント留置がある。

C. 心肥大

心臓（415g）：黄色透明な心囊水があり（30ml）、左室に中等度の肥大・拡張を認める（図5）。大動脈Valsalva洞が高度に拡大する（図6）。組織学的には、左室乳頭筋と左室壁に狭小な線維化巣を認める。有意な梗塞巣や凝固壊死、感染巣はない。

D. 胃消化管間質腫瘍

上部前壁固有筋層内に異型の弱い紡錘形細胞からなる腫瘍（7×7×4mm）を認める。免疫染色にて腫瘍細胞は、DOG-1（+）、CD34（+）、c-kit（一部に+）、Ki-67陽性率：0.45%を示す（Fletcher分類：超低リスク、Miettinen分類：nine）。

E. 右副腎神経節細胞腫

右副腎（8.4g）の髓質に成熟した神経節細胞とSchwann細胞が束状に増殖する腫瘍（4mm大）を認める。

【病理所見まとめ】

- 右肺中葉のグラム陽性球菌を伴う膿瘍形成のほか、両肺に顕微鏡で確認される微小な膿瘍がみられ両側巣状肺炎が認められた。肺炎が直接的な呼吸状態悪化の原因と考えられる。また、心臓には、大動脈弁Valsalva洞の拡大と左室肥大・拡張が認められ、左心系に慢性的な機械的負荷が存在していたことが示唆される。
- 入院時よりみられた胸水貯留の要因としては、慢性的な心不全の関与を考えたい。また、既往に下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症があり、心不全への関与も示唆されるが、甲状腺に機能低下をきたす組織所見は認められなかったことより、中枢性甲状腺機能低下症の可能性が疑われる。
- 慢性的な心不全をベースとして、細菌感染を契機とした炎症の波及、胸水量増加により呼吸状態が悪化したものと考える。
- 肺、心臓以外の臓器に致死的病変は認められなかった。

臨床画像

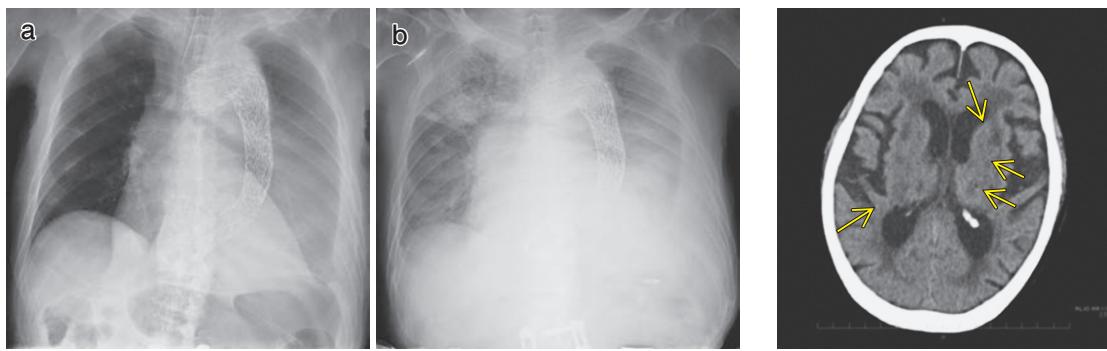


図 1. 胸部X線像にみる経時的变化。a：入院時より左に多量の胸水と圧排性無気肺を認めている。b：死亡前日には、新たな右肺胸水貯留と左肺胸水増加がみられる。

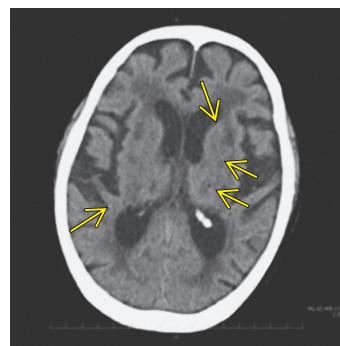


図 2. 入院時脳CT。多発ラクナ梗塞（矢印）、慢性虚血性変化、加齢に伴う脳萎縮を認める。

病理画像

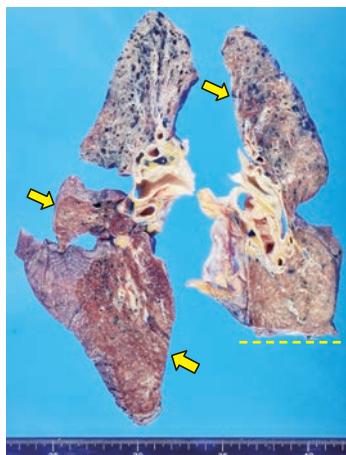


図 3. 摘出肉眼標本(1)。肺門部固定後、左肺下葉は虚脱にて平坦となる点から、慢性的な胸水貯留が示唆される（破線）。肺実質に暗褐色調を示す炎症巣がある（矢印）。

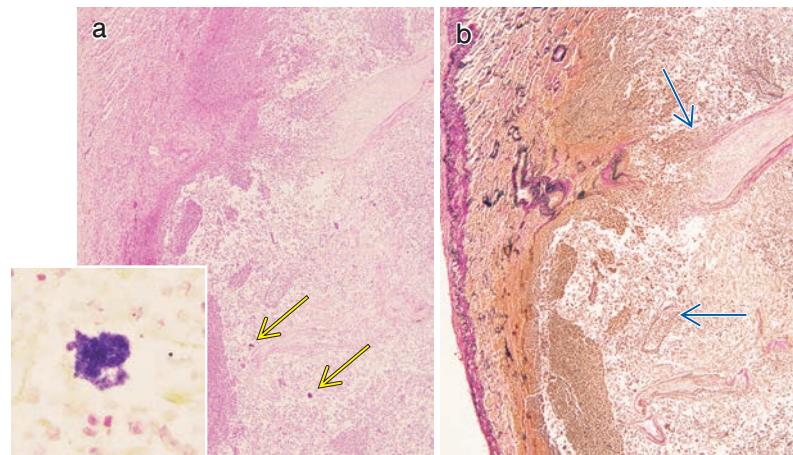


図 4. 病理組織像(1)。右肺中葉に形成された膿瘍(a: HE染色, Gram染色, b: EVG染色)。膿瘍内に浮遊する菌塊（黄矢印）はGram染色陽性の球菌よりなる。破綻した気腔や細気管支が断片状に認められ（青矢印）、経気道的感染が示唆される。

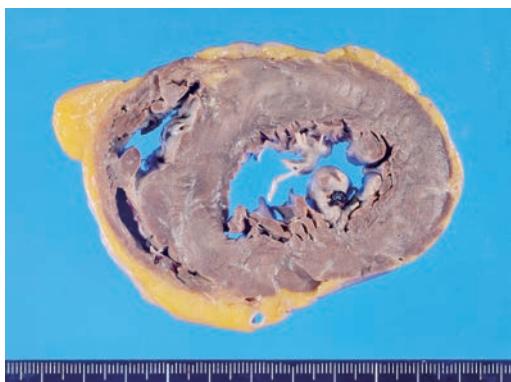


図 5. 摘出肉眼標本(2)。心臓固定後、左室壁厚13mm、右室壁厚3mm。冠動脈は右冠動脈優位で狭窄は認められない。

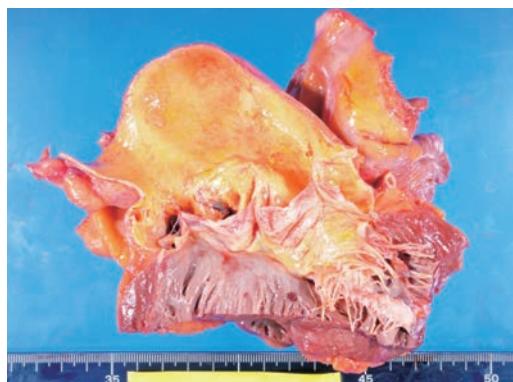


図 6. 摘出肉眼標本(3)。大動脈弁。大動脈は拡張し、右冠尖、無冠尖、左冠尖にValsalva洞の拡大を認める。

症例 No. 221 関節リウマチ関連間質性肺炎に細菌性肺炎と肺アスペルギルス症を合併し死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 関節リウマチ関連間質性肺炎の経過中に感染を繰り返し、呼吸不全にいたった56歳・男性である。生前の喀痰培養では細菌、真菌、非結核性抗酸菌が検出され、感染のコントロールは困難であった。剖検にて UIP 型の間質性肺炎が認められ、肺実質の残存部には細菌性肺炎とびまん性肺胞傷害類似の病態が認められた。真菌の肺組織への侵襲や明らかな抗酸菌感染の所見は得られなかった。死因は細菌性肺炎を誘因とした間質性肺炎の増悪による呼吸不全を考える。

【症例】 56歳、男性。

主訴：労作時の呼吸困難。

家族歴：母は膀胱癌。

既往歴：関節リウマチ（2014年）、副鼻腔炎（2009年発症、2011年手術）。

生活歴：喫煙（20本/日×26年、46歳で禁煙）、飲酒（5回/週）。

【臨床経過】

12年前より労作時呼吸困難、乾性咳嗽が出現した。その後、検診にて胸部X線異常影を指摘され、精査治療目的に当院呼吸器内科を受診した。間質性肺炎の診断にて治療を開始した。2年前には右MPA関節痛から関節リウマチと診断された。

死亡1年8ヶ月前：細菌性肺炎および肺アスペルギルス症で入院。

1年6ヶ月前：間質性肺炎の急性増悪に対してステロイド治療を行う。入院中に細菌性肺炎と肺アスペルギルス症が増悪した。

5ヶ月前：倦怠感、血痰が出現し、慢性呼吸不全の増悪を認め入院（図1）となる。ステロイドパルス療法後、経過中に何度か肺炎を合併し、喀痰からアスペルギルスや非結核性抗酸菌も認め、抗菌薬、抗真菌薬、抗結核薬を開始した。

17日前：右肺下葉に浸潤影出現、徐々に拡大し、経過中消退しなかった（図2）。

死亡当日：間質性肺炎の進行に加え肺炎の合併を繰り返し、徐々に呼吸状態が悪化し死亡した。

【検索希望事項】

真菌、抗酸菌、細菌の感染のコントロール状況と呼吸状態の悪化に関与した程度、間質性肺炎の活動性と呼吸状態との相関。

【剖検診断】

1. 関節リウマチ随伴性間質性肺炎。
2. 肺アスペルギローマ。
3. 関節リウマチ関連所見。

【剖検所見】

A. 関節リウマチ随伴性間質性肺炎（左765/右900g）

1. 外表面は凹凸不整で鯫肌状の外観で、全体的に硬度が増す（図3）。剖面では胸膜直下を主体に蜂窩肺の形成を下葉優位に認め、病変の進行に左右差はない（図4）。上葉を主体に気腫性囊胞が多発する。組織学的には、胸膜直下を主体に気腔の著明な拡張と介在する肺胞の虚脱・瘢痕化を認める。肺胞上皮の線毛円柱上皮化生や扁平上皮化生も認められ、間質には平滑筋の増生、リンパ球の巢状浸潤が散見される。一部に線維芽細胞の増生巣が疑われる（図5）。UIPパターンを呈する肺線維症の所見である。肺実質の比較的保たれた部分にも時間の経過した巣状の線維化巣があり、一部は小葉中心性と思われる。
2. 肺胞腔内器質化、出血を伴う胞隔炎：肺実質の残存部は黄色調ないし暗赤色調に硬化する。組織像では肺胞腔内に好中球の浸潤、マクロファージの集簇、滲出液の貯留、フィブリンの析出、出血、ヘモジデリンの沈着、壁在性・充満性の器質化が混在して広く認められる。肺胞壁にも好中球、单核球の浸潤を認め、部分的には硝子膜の形成、壁在性の幼弱な器質化がある（図6）。肺動脈に血栓が散見される。
3. 細菌性肺炎：右上葉および左下葉の拡張した気腔内に著明な好中球の浸潤を伴う滲出物の貯留が散見される。
4. 剖検時の培養：血液；*Escherichia coli*, *Enterococcus sp.*, 左肺；*Citrobacter koseri* (<1+), *Staphylococcus sp.* (<1+), *Stenotrophomonas maltophilia* (<1+), *Aspergillus fumigatus* (15個), *Enterococcus sp.* (30個), 右肺；*Staphylococcus sp.* (20個), *Stenotrophomonas maltophilia* (25個), *Citrobacter koseri* (1個), *Bacillus subtilis* (2個), *Enterococcus sp.* (30個)。

B. 両肺アスペルギローマ

- 左右上葉気腫性囊胞内には黄色調の真菌塊がある（最大3cm大）[図7a]。組織像では、Y字型に2分岐し、隔壁を伴う菌糸の増殖を認める（図7b）。菌糸はGrocott染色とPAS染色に陽性を示す。菌球を容れる囊胞辺縁では炎症性滲出物を伴う壊死組織が認められるが、明らかな真菌の浸潤像は認められない。

C. 関節リウマチ関連所見

1. 右手第2指～4指の第2関節が内側へ屈曲し硬直している。
2. 右膝関節滑膜には明らかな乳頭状増生やリンパ球浸潤は認められない。膝関節軟骨表面に裂隙形成、表層付近の軟骨細胞の小集簇がやや目立つ。
3. 関節リウマチ随伴性間質性肺炎（A項参照）。

【病理所見まとめ】

1. 間質性肺炎は蜂窩肺形成が目立ち、UIP型間質性肺炎と考えられる。肺胞構造の比較的保たれた部分に広く認められた胞隔炎、肺胞腔内の滲出、器質化、部分的な硝子膜形成については、細菌性肺炎そのものというよりは細菌感染を誘因として、びまん性肺胞傷害（DAD）類似の病態（間質性肺炎の増悪）が起きていたと考える。
2. 剖検時の培養結果からは細菌感染が示唆されるが、明らかな細菌性肺炎を呈する部分は限局しており、ある程度の感染のコントロールはされていたと考える。肺組織および肺門部リンパ節には類上皮細胞肉芽腫の形成は認められず、抗酸菌感染を示唆する所見は認められなかった。肺組織への明らかな真菌の浸潤は認められず、非侵襲性アスペルギルス症の状態である。
3. 関節病変に関しては、膝関節滑膜では炎症は目立たず、炎症のコントロールは良好であったと考える。
4. 死因としては細菌性肺炎を誘因とした間質性肺炎の増悪による呼吸不全を考える。

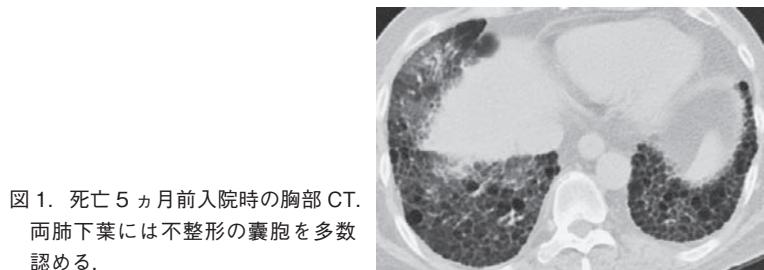


図1. 死亡5ヵ月前入院時の胸部CT。両肺下葉には不整形の囊胞を多数認める。

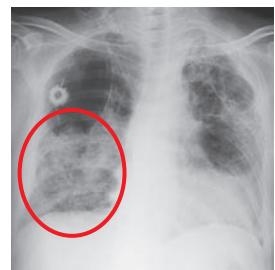


図2. 死亡17日前の胸部X線像。右下葉に浸潤影が出現する(丸囲み)。

病理画像

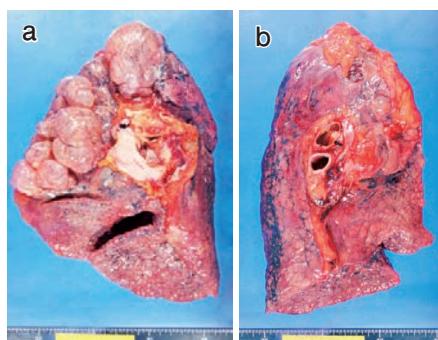


図3. 摘出肉眼標本(1). 両肺外觀。外表面は凹凸不整で絞肌状を呈する。右肺では上葉の肺尖部～腹側にかけて、左肺では上葉～下葉上部に囊胞がみられる。

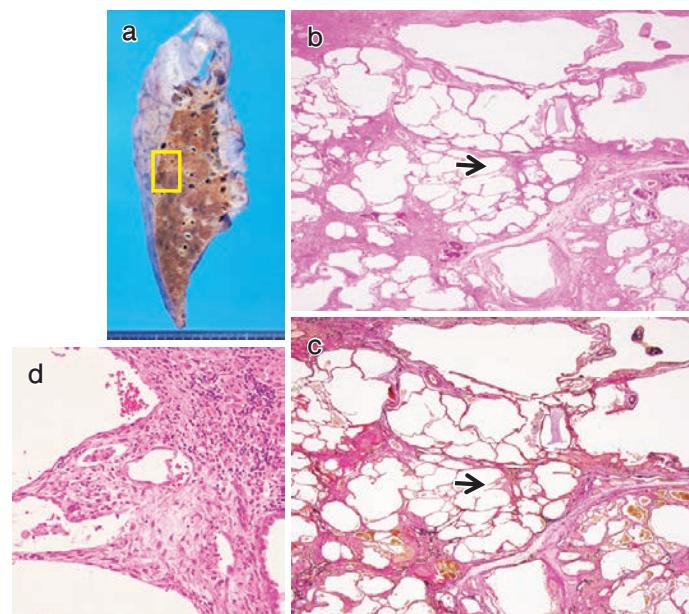


図4. 摘出肉眼標本(2). 肺剖面。胸膜直下を主体に蜂窩肺の形成を下葉優位に認める。病変の進行に左右差はない。

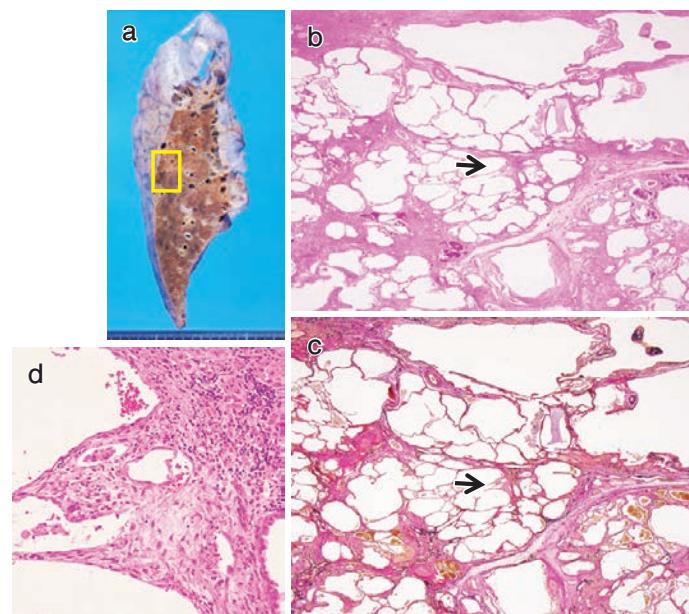


図5. 右肺上葉. 摘出肉眼標本(3)[a]. 病理組織像(1). aの黄色囲み部分(b:HE染色,c:EVG染色,d:矢印部分の拡大)。肺胞構造の保たれた部分と線維化のみられる病変部はまだら状に分布している。病変部と正常部との境界には線維芽細胞の増生巣がみられる(d)。

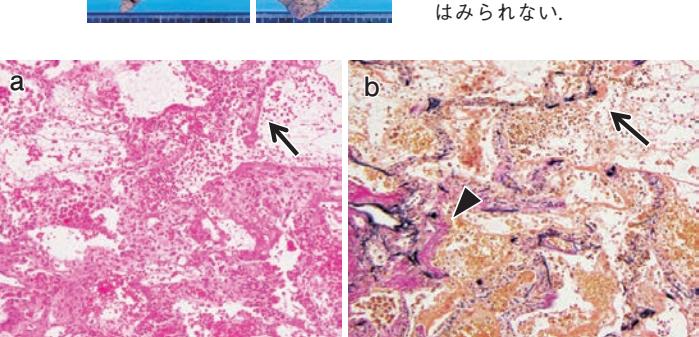


図6. 病理組織像(2) [a:HE染色,b:EVG染色]。肺胞構造の保たれた部分では、広範に肺胞腔内への滲出液の貯留や炎症性細胞の浸潤、出血がみられる。硝子膜の形成(a:矢印)および膠原線維の増生した古い線維化巣も認められる(b:矢頭)。

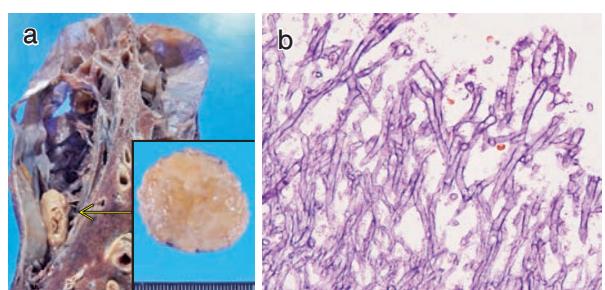


図7. 右肺上葉. 摘出肉眼標本(4)[a]. 囊胞内部には菌球を認める(右下囲み)。病理組織像(3)[b](PAS染色)。Y字型に2分岐し、隔壁を伴う菌糸の増殖を認める。

症例 No. 222 移植腎に生じた腎細胞癌の肺転移で呼吸不全をきたし死亡した末期腎不全の症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】 原疾患不明の末期腎不全で40年にわたり血液透析を継続していた64歳・男性である。死体腎移植を実施（死亡10年前）していたが、papillary renal cell carcinoma (pRCC) により摘出され（死亡3年前）、また右腎はrenal cell carcinoma associated with acquired cystic disease of kidney (ACDK) で摘出されていた（死亡5年前）。死亡1年前に原因不明の呼吸苦が出現、透析関連の胸膜炎として抗生素質治療を開始した。死亡1ヵ月前には原因不明の両側重症下肢虚血に対し両側下肢切断術が施行された。死亡6日前より、呼吸苦が出現し、酸素化不良および徐脈をきたし、治療に反応せず死亡した。呼吸苦および両側下肢虚血の原因精査のため病理解剖が実施され、pRCCの多発転移（肺、胸膜、副腎、心筋、椎体、リンパ節）、癌性胸膜炎、および癌性リンパ管症と診断された。

【症例】 64歳、男性。

主訴：呼吸苦。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：末期腎不全（原因不明、腎移植後、血液透析中）、papillary renal cell carcinoma（移植腎摘出）、renal cell carcinoma associated with ACDK（自腎摘出）、慢性胸膜炎、高血圧症、両側重症下肢虚血、副甲状腺機能亢進症、手根管症候群、脊柱管狭窄症、十二指腸潰瘍。

生活歴：飲酒（-）、喫煙（-）、輸血（+）、アレルギー（+）[エビ、ロルカム、ガナトン、ガスモチンなど]。

【臨床経過】

死亡40年前：原疾患不明の末期腎不全で血液透析導入。

死亡10年前：腎移植を施行（死体腎左→患者右腎）し透析を終了した。

9年前：BKウイルス腎症で血液透析を再導入した。

5年前：右腎（自腎）のrenal cell carcinoma associated with ACDKに対し腎摘出術を施行。

3年前：右腎（移植腎）のpapillary renal cell carcinoma（疑い）に対し腎摘出術を施行。

1年前：呼吸困難感を自覚し、感染性胸膜炎または透析関連の尿毒症性胸膜炎と診断、抗生素質で軽快し経過観察となる。

1ヵ月前：両下肢に黒色調変化をきたし、重症下肢虚血および敗血症の診断で両側下腿切断術を施行、術後の創部管理は良好であった。

死亡6日前：呼吸苦が出現した（図1、2）。透析の除水不十分や肺炎・胸膜炎が疑われた。酸素化不良および徐脈となり死亡した。

【検索希望事項】 胸水の性質および貯留の原因、呼吸不全の原因、感染の有無。

【剖検診断】

1. pRCCの多発転移（肺、胸膜、副腎、心筋、椎体、リンパ節）、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症。
2. 左後天性囊胞腎（長期透析後）。
3. 非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）。
4. 前立腺癌（ラテント癌）。

【剖検所見】

A. pRCCの多発転移（肺、胸膜、副腎、心筋、椎体、リンパ節）、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症

1. 既往検体（右腎〔移植腎〕切除材料）：papillary renal cell carcinoma, type 1（図3）、G2>G3（Fuhrman Grade 3）、INFa, v（-）、ly（-）、eg, fc0, im0, rc-inf0, rp-inf1, s-inf0, pT1a。

2. 多発肺転移、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症
右肺（1,000g）は胸腔と強く癒着する。肥厚した臓側胸膜とその直下の肺実質内に、白色調結節を複数認める（図4a）。背側では臓側胸膜と壁側胸膜との間に壞死物が充満する。肺実質内にも灰白色調領域がまだらに分布する。左肺（705g）の癒着はごく軽度で、表面および剖面に灰白色調の領域が散在する（図4b）。組織学的には、細い線維血管束を軸とした乳頭状構造を主体に、微小乳頭構造、管状構造、および肺胞腔内における個細胞状の浮遊像を呈する腫瘍を認める（図5）。免疫染色では、CK7（一部+）、CD10（一部+）、P504s（+）、PAX-2（+）、p63（-）、34βE12（一部+）、vimentine（+）、TTF-1（-）、napsin A（一部+）、ALK（-）。以上、pRCCの転移の所見である。腫瘍は両側の肺内や胸膜に広範に進展する。肉眼的に腫瘍形成や色調変化のない部分でも、組織学的には気管支血管束を取り巻き進展する腫瘍を認め、癌性リンパ管症の所見である。右胸水は癒着が強く測定不能、左胸水は血性で350ml。

3. 肺・胸膜以外の転移巣：右副腎、左室心筋内、椎体に転移がある。

4. 両側肺門部リンパ節および傍気管リンパ節に転移がある。

B. 左後天性囊胞腎（長期透析後）

1. 既往標本（右腎〔自腎〕摘出材料）：renal cell carcinoma associated with ACDK（図6）、G2>G3（Fuhrman Grade 2>3）、INFa, v（-）、ly（-）、eg, fc0, im0, rc-inf1, rp-inf0, s-inf0, pNX, pT3a。

2. 左腎（100g）：1cm大までの囊胞が多発する。腎実質は著明に萎縮し皮髓境界は不明瞭（図7）である。組織学的には、糸球体はほぼすべてが球状硬化し、尿細管も大部分が変性に陥る。長期の血液透析に伴う後天性囊胞腎の所見である。微小血栓は指摘できない。

C. 非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）

大動脈弁の3尖いすれの左室面にも乳頭状の疣状が付着する（図8）。大動脈面には結節状の石灰化がある。組織学的に疣状はフィブリン、血小板、赤血球、および少量の好中球からなる血栓であり、菌塊の付着はない。

【病理所見まとめ】

1. 肺および胸膜に広範に腫瘍を認め、既往のpRCCの転移と判断する。胸膜肥厚の著明な右肺だけでなく、左肺でも腫瘍が臓側胸膜まで浸潤し、両側で癌性胸膜炎をきたしていたと考える。癌性リンパ管症も認める。
2. 直接死因は呼吸不全で、癌性胸膜炎による胸水貯留、癌の浸潤による肺胞構造の破壊、および胸膜癒着に伴う肺の換気能低下が種々の程度に関与したと考える。肺炎を疑う所見に乏しく、剖検時の肺培養および血液培養も陰性で、感染の関与は否定的である。
3. 本例では、動脈硬化の所見は比較的軽度であり、急性に生じた両側の重症仮死虚血の主因として下肢の動脈硬化は考えにくい。大動脈弁に非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）を認めており、遊離した血栓が下肢動脈に塞栓症をきたした可能性は考えられる。また、重症仮死虚血およびNBTEの背景に、腫瘍性のDICが存在した可能性は考えられるが、腎臓の小血管に明らかな微小血栓形成は指摘できず、DICを支持する組織所見は明らかでない。

臨床画像

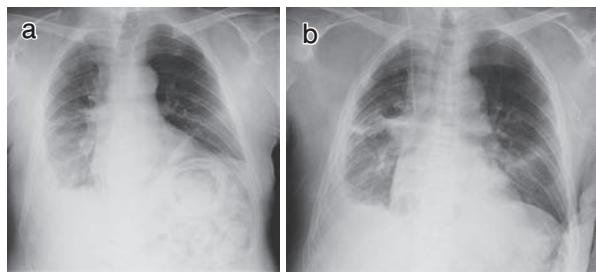


図1. 入院時 (a) と呼吸苦出現時 (b: 死亡 6 日前) の胸部X線像。入院時より右胸水貯留を認め、呼吸苦出現に伴う胸水増加は指摘できない。

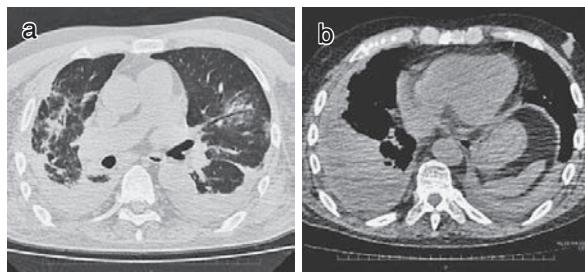


図2. 呼吸苦出現時の胸部CT。右肺S3および両肺下葉に、容積低下を伴うconsolidationを認める。両側胸水貯留があり、右胸水は肥厚した胸膜で被包化される。

病理画像

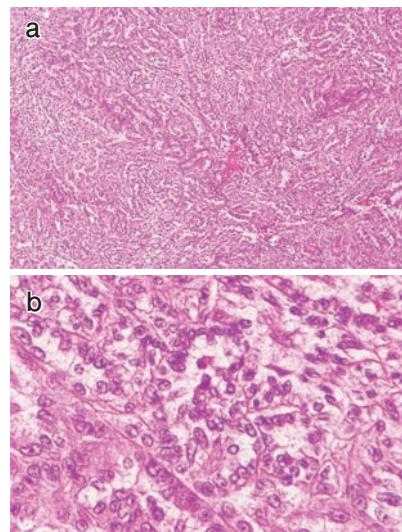


図3. 病理組織像(1). 移植腎のpRCC (a: 弱拡大, b: 強拡大, いずれもHE染色)。血管線維性間質を軸にした密な乳頭状構築をとる。

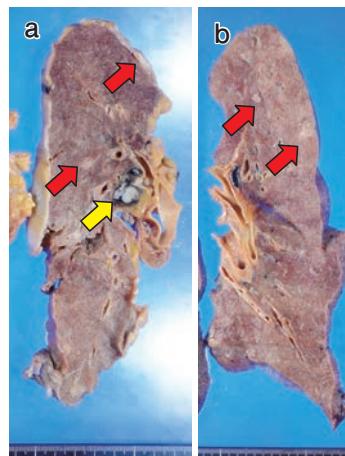


図4. 摘出肉眼標本(1). 右肺の1割面 (a). 臓側胸膜が肥厚し、胸膜内および肺実質に結節性病変がある(赤矢印)。肺門部リンパ節に転移がある(黄矢印)。左肺の1割面 (b). aと同様の結節性病変が散在する(赤矢印)。

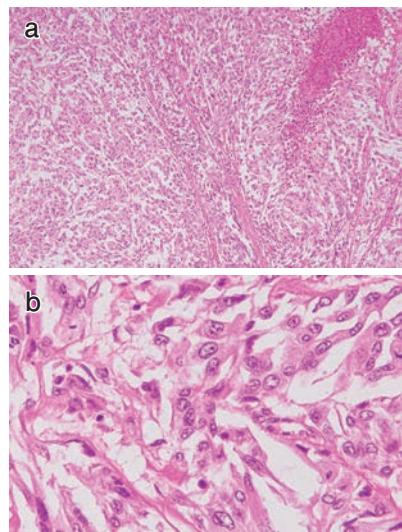


図5. 病理組織像(2). 肺腫瘍(a:弱拡大, b:強拡大, いずれもHE染色)。乳頭状構造を主体に増殖する腫瘍である。管状構造、微小乳頭状構造、および肺胞腔内の浮遊像もみられる。pRCCの再発の所見である。

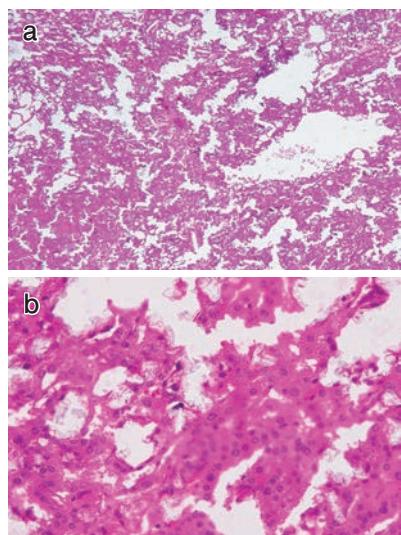


図6. 病理組織像(3). 右自腎のrenal cell carcinoma associated with ACDK (a: 弱拡大, b: 強拡大, いずれもHE染色)。好酸性胞体を有する細胞が囊胞状や乳頭状を呈する。

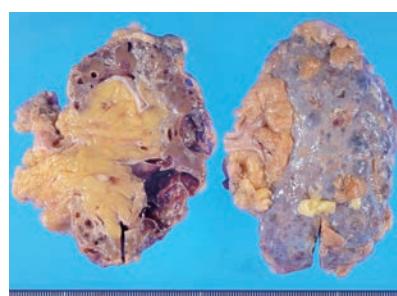


図7. 摘出肉眼標本(2). 腎臓(左自腎)。1cm大までの囊胞が多発している。腎実質は高度に萎縮する。糸球体はほぼすべてが球状硬化し、尿細管も大部分が変性に陥る。長期透析に伴う後天性囊胞腎の所見である。

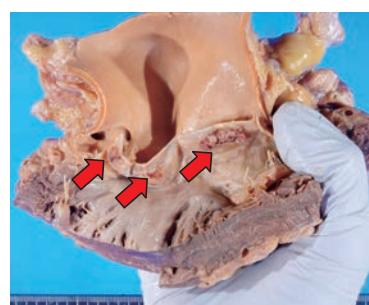


図8. 摘出肉眼標本(3). 大動脈弁。3尖の左室面に乳頭状の疣が付着する(矢印)。疣はフィブリン、血小板、赤血球、および好中球からなる血栓である。菌塊の付着はない。

症例 No. 223 うつ血性心不全で死亡した90歳代・男性の症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】既往に慢性腎臓病のある92歳・男性の1剖検例である。剖検時、心室後壁中隔に急性～陳旧性心筋梗塞が認められ、責任血管として、左回旋枝起始部に新鮮血栓を伴った完全閉塞が認められた。死亡約40日前に生じた浮腫、倦怠感などの一連の症状は心筋梗塞によるものと考えられ、糖尿病、高齢といった因子により胸痛が顕在化しなかったものと推察された。直接死因は心筋梗塞、それによるうつ血性心不全、呼吸状態の悪化と考えられた。

【症例】92歳、男性。

主訴：呼吸困難。

入院時身体所見：体温36.6°C、血圧167/98mmHg、心拍数100 bpm、呼吸数30回/分。肺聴診では、右下肺野呼吸音減弱、右中肺野・左下肺野中心にcoarse crackles、腹部は平坦・軟、腸蠕動音正常で、肝脾は触知しない。四肢は、足背動脈、後脛骨動脈、膝窩動脈：触知(+)、下腿浮腫(-)、皮膚ツルゴール低下(-)、腋窩潤湿(+)。

既往歴：脳梗塞(70代)、尿閉(80歳、尿道ステント留置)、十二指腸潰瘍(84歳)、腎孟腎炎(84歳)、左鎖骨下動脈狭窄(84歳)、生活習慣病〔糖尿病(+)、高血圧(+)、脂質異常症(+)〕、前立腺肥大症、腰椎椎間板ヘルニア。

【臨床経過】

死亡12年前ころから前立腺肥大症、腎機能障害を認め、往診で治療が継続されていた。

死亡43日前ころ：下腿浮腫、嘔気、食思不振が出現した。

36日前：頻呼吸があり、往診医にうつ血性心不全と診断され、酸素投与、フロセミド40mgが静注された。

35日前：往診時SpO₂80%台であり、酸素投与にても改善せず、利尿剤にも反応しないため救急要請となった。咳嗽や喀痰の増量は認めなかった。救急隊到着時JCS2(普段どおりのこと)、HR84、SpO₂83%(O₂5l)、90%(O₂10l)、BP100/60mmHg、BT36.6°C。当院到着時の胸部X線、胸腹部CTで心拡大、右胸水貯留を認める(図1)。うつ血性心不全として同日から入院治療となった。入院後フロセミドが増量され、うつ血所見は改善した。

30日前：黒色便、貧血を認め、上部消化管出血が疑われたが、腹部単純CTでは、明らかな出血点は指摘されなかった(図2)。その後脱水となり腎機能が増悪し、透析導入も考慮される状態であったが、全身状態も鑑み透析は導入せず、経過観察の方針となった。次第に尿量が低下し、心静止に移行し死亡した。

【検索希望事項】心不全にいたった原因と冠動脈病変の状態、消化管出血の原因となった出血点、そのほか死亡に関与したと考えられる病変の有無について。

【剖検診断】

1. 急性心筋梗塞。
2. 右腎萎縮。
3. 前立腺過形成。

【剖検所見】

A. 心筋梗塞と心不全所見

1. 心筋梗塞(535g)：心臓は重量を増し、両室の中等度心拡大・左室求心性肥大がみられる。左心耳に器質化血栓、右心耳に新鮮血栓が付着する。後壁心内膜下を主体にほぼ全壁にわたる急性の梗塞巣がある(図3)。後壁中隔には約1cm大的陳旧性の梗塞巣があり、前乳頭筋にも梗塞が及ぶ(図3)。冠動脈は左優位型で、左回旋枝が右心室壁まで分布する。左回旋枝基部に赤色血栓を容れた完全閉塞があり(図4)、その末梢側でも50～75%程度の狭窄が認められる。左前下行枝にはほぼ全長にわたり、最大90%までの狭窄がある。右冠動脈はやや細く、起始部より約1cmの部位に90%狭窄がある。

2. 心不全所見
a. 胸水貯留、肺うつ血(肺重量：左540/右545g)：右肺上中葉は胸壁と軽度癒着する。胸腔内に左800/右700mlの黄色透明な胸水の貯留がある。気管上部粘膜に点状出血がある。肺割面は軟らかく、老人肺の状態である。両側上中葉に炭粉沈着を伴った軽度気腫性変化があり、両側下葉、左肺優位にうつ血、心不全細胞が出現している(図5)。左上葉に瘢痕形成があり、右下葉は軽度の肺胞性肺炎の所見である。

b. うつ血肝(970g)：肝臓表面は平滑で、暗赤色調を呈する。組織学的に中心静脈の拡張、類洞のうつ血がみられる。

c. 脾腫(130g)：やや腫大し、軽度うつ血を伴う。脾索の疎開があり、うつ血の所見である。

B. 右腎萎縮(左120/右50g)：両腎ともに萎縮調で、表面は粗顆粒状、皮髓境界は不明瞭(図6)である。右腎は萎縮が顕著で、残存した糸球体はほぼすべて全節性硬化に陥る。間質は濾胞様に拡張し、荒廃する。左腎は右腎より大きいが、陥凹が目立つ。両側とともに腎孟の拡張があり、水腎症の所見である。左腎は剖面でやや黄色味がかり、腎孟粘膜周囲に単核球の浸潤があり、腎孟腎炎の所見である。弓状～葉間動脈に内膜肥厚が目立つ。右腎動脈に75%狭窄がある。

C. 前立腺過形成：膀胱頸部に尿道内腔に突出する径25mm大的肉柱形成がある。尿道部にステントが留置され、内腔の開存が保たれているが、ステントを除去すると、突出した肉柱により尿道に蓋をするようにおおいかぶさり、尿道が完全に近い閉塞をきたす。組織学的に突出部は分泌上皮と、膠原線維性の間質細胞の両成分の増生像よりなる。上皮・間質いずれも異型に乏しい。前立腺過形成の所見である。

【病理所見まとめ】

1. 既往に慢性腎臓病のある92歳・男性の1剖検例である。心室後壁中隔に急性～陳旧性心筋梗塞が認められ、病変の古さから、死亡約40日前からの一連の症状は心筋梗塞によるもので、糖尿病、高齢といった背景因子により胸痛が顕在化しなかったものと考える。
2. 責任血管は左回旋枝起始部で、完全閉塞していた。直接死因は心筋梗塞、それによるうつ血性心不全、呼吸状態の悪化と考える。そのほか、直接死因につながるような塞栓症などの所見は認められなかった。
3. 生前あった消化管出血については、剖検時に十二指腸潰瘍瘢痕がみられたことから、同部位からの出血と考えられる。
4. そのほか、動脈硬化性の腎萎縮(とくに右側)が認められた。著明な前立腺過形成が認められ、尿閉の原因となっており、剖検時に水腎症、水尿管が認められた。

臨床画像

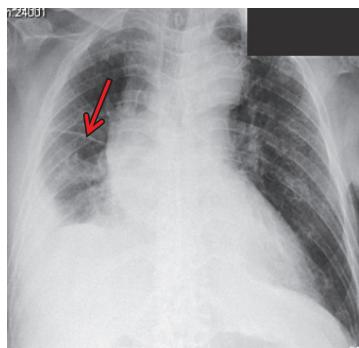


図 1. 入院時の胸部単純X線像. 心拡大（心胸郭比 60%）、両側 CP angle は鈍で、胸水貯留を考える。右肺には葉間胸水が認められる（矢印）。右横隔膜拳上がある。右中下肺野に透過性低下がみられる。



図 2. 消化管出血指摘時の腹部単純CT. 腸管内に液体貯留がある。消化管の浮腫性の壁肥厚といった、明らかな出血点は指摘できない。右腎優位に両腎萎縮があり、両尿管が拡張するが閉塞点はみられない（尿管：矢印）。

病理画像

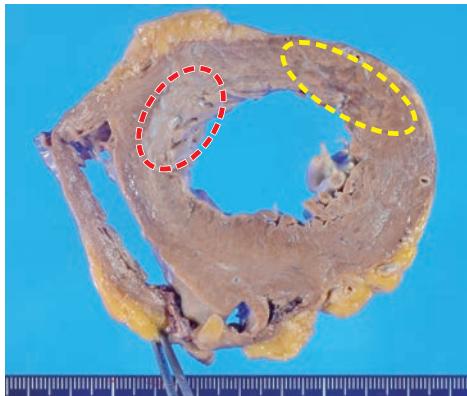


図 3. 摘出肉眼標本(1). 心臓剖面. 後壁心内膜下に急性の梗塞巣（黄色点線）がある。後壁中隔には約1cm大の陳旧性の梗塞巣（赤色点線）が認められる。

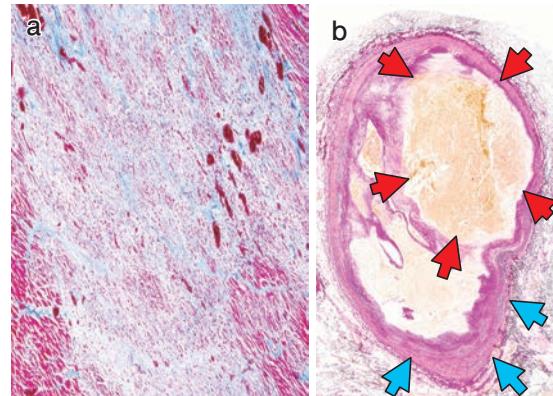


図 4. 病理組織像(1). 陳旧性心筋梗塞(a:MT染色)と冠動脈左回旋枝(b:EVG染色). a: 梗塞巣の心筋（赤色）は、膠原線維（青色）で置換される。b: 左回旋枝基部には赤色血栓を容れ、完全閉塞に陥る（赤矢印）。内膜肥厚がみられる（青矢印）。

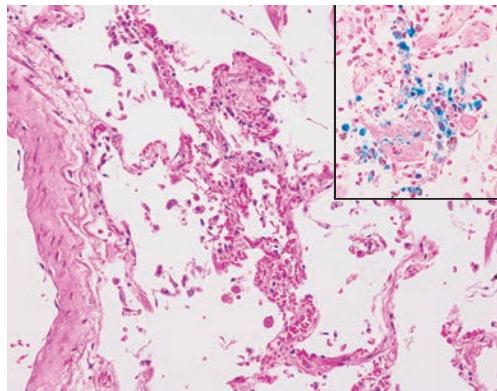


図 5. 病理組織像(2). 左肺(HE染色、右上囲み: Fe染色). 胞隔の血管にうっ血が認められる。肺胞腔内にはヘモジデリン貪食マクロファージ（心不全細胞）が出現している（右上囲み: 青色）。

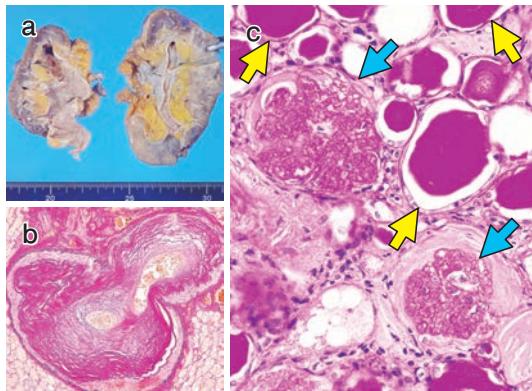


図 6. 腎臓. 摘出肉眼標本(2). a: 両腎ともに萎縮調で、右腎は萎縮が著明である。腎孟拡大が両腎で認められ、水腎症の状態である。病理組織像(3). b: 弓状動脈内膜肥厚が著明で、内腔は高度狭窄に陥る(EVG染色)。c: 全節性硬化に陥った糸球体（青矢印）と、濾胞状に拡大した尿細管（黄矢印）[PAS染色]。

症例 No. 224 通常型間質性肺炎および廃用症候群が緩徐に増悪し、呼吸不全をきたして死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 死亡の4年前より、特発性肺線維症に対し外来で内服治療を継続していた65歳・男性である。治療経過中は、緩徐な呼吸状態悪化およびADL低下を認めていたが、死亡1ヵ月前の白内障手術を契機にさらにこれらが進行した。自宅療養が不能となり呼吸器内科に入院し、緩和療法導入となり、入院後数日で死亡した。剖検時はるいそうが著明であり、剖検所見として通常型間質性肺炎、胸膜アスペルギルス症、気管支肺炎（軽度）、および肺気腫を認めたが、肺および他臓器に急性の致死的イベントを示唆する所見は認められず、上記の肺疾患と廃用症候群により緩徐な経過で呼吸不全に陥り、死亡したものと考えられた。

【症例】 65歳、男性。

主訴：呼吸困難、食思不振。

入院目的：精査・加治療。

家族歴：父は大腸癌。

既往歴：逆流性食道炎、右上腕部骨折、外傷性気胸（59歳）。

生活歴：飲酒（-）、喫煙（20本/日×23年、18～40歳）[BI: 460]、輸血（-）、アレルギー（ヨード）。

ペット飼育歴：15～22歳、ハト40羽、23～28歳、オウム1羽。

職業歴：建築業内の配管工事（アスベスト曝露あり）。

内服薬：prednisolone 15mg/日、itraconazole 200mg/日。

【臨床経過】

死亡4年前：乾性咳嗽を自覚し、他院で間質性肺炎と診断される。

2年4ヵ月前：当院呼吸器内科を初診。薬剤性および鳥関連の間質性肺炎は否定的で、特発性肺線維症としてステロイドおよび免疫抑制剤の内服を開始した。自宅療養可能となったが、その後もKL-6は緩徐に上昇した。

11ヵ月前：労作時呼吸困難が強く同科入院となった。抗生素質投与とステロイドパルス療法で、画像所見およびKL-6・SP-D値はわずかに改善（図1、2）した。入院中に両側気胸を発症し、左側は自然軽快、右側は自己血瘻着を2回施行した。その後は外来でステロイド内服量を調整していた。呼吸機能は横ばいで、ADLが徐々に低下した。

1ヵ月前：本人の強い希望で白内障手術を施行し、その後さらにADLが低下した。呼吸機能低下も著明で、死亡2日前に同科に入院、頻呼吸で体動はほぼなく、緩和療法を導入したが、入院2日後に死亡した。全経過4年1ヵ月。

【検索希望事項】肺病変の評価。

【剖検診断】

- 通常型間質性肺炎。
- 胸膜アスペルギルス症。
- 気管支肺炎（軽度）。
- 肺気腫。

【剖検所見】

1. 通常型間質性肺炎、肺気腫

右肺525g（瘻着した胸膜と横隔膜を含む）、左肺395g。右肺優位に、胸膜が肥厚し胸郭内腔と瘻着する。剖面では、上葉に肺うっ血が目立ち、3.0cm大までのブラがある。中葉と下葉では胸膜直下を主体に蜂巣肺形成を認め、右下葉はほとんど含気がない（図3）。組織学的には、上記の蜂巣肺を形成した領域では、肺胞が大小に拡張し、線維増生、平滑筋増生、单核球浸潤を伴った間質の開大を認める。間質の変化が強い領域と目立たない領域が明瞭な境界を形成しているが、変化が乏しい領域にも、fibroblastic fociが観察される（図4）。通常型間質性肺炎の所見である。右肺の臓側胸膜は線維性に肥厚し、下葉では肥厚した壁側胸膜と瘻着する。

2. 胸膜アスペルギルス症、気管支肺炎（軽度）

右中葉の胸膜内にはY字に分岐した真菌の増殖巣がある（アスペルギルスに対する免疫染色陽性）[図6]。胞巣部分には、喀痰貯留と好中球浸潤をきたした領域が部分的に観察される（図5）。両側気管支に少量の泡沫状喀痰貯留がある、胸水の貯留はない。

【病理所見まとめ】

- るいそうが著明な65歳・男性である。肺の主たる病変は通常型間質性肺炎であり、慢性過敏性肺臓炎としては合致しない組織像であった。
- 胸膜アスペルギルス症、気管支肺炎、肺気腫、および胸膜の肥厚・瘻着をきたしていた。しかし、間質性肺炎の急性増悪（びまん性肺胞傷害）や肺血栓塞栓などは認められず、気管支肺炎も軽微にとどまっており、呼吸状態を急速に悪化させる所見は見出せない。
- 上記の肺疾患に、廃用症候群の進行も加わり、緩徐な経過で呼吸不全に陥り死亡したと考える。

臨床画像



図 1. 入院時胸部 X 腹像. 両肺には右優位の網状影を認める.

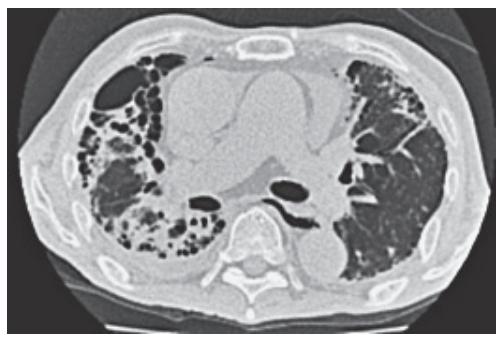


図 2. 入院時胸部 CT. 両肺下葉, 胸膜下優位に網状影と蜂巣肺がある. 右肺中葉, 下葉に浸潤影を認める. 右胸水貯留がある.

病理画像

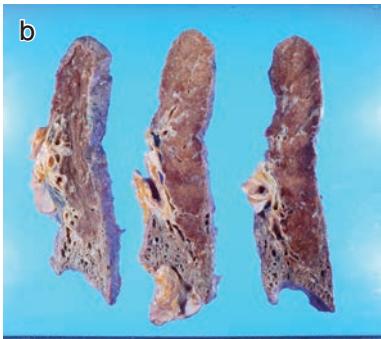


図 3. 摘出肉眼標本 (1). 肺 (a : 右肺, b : 左肺). 上葉はうっ血調で, 中～下葉には胸膜直下主体の蜂巣肺の形成を認める. 右下葉にはほとんど含気はみられない. 右肺では臓側胸膜が肥厚し, 壁側胸膜と癒着する (矢印).

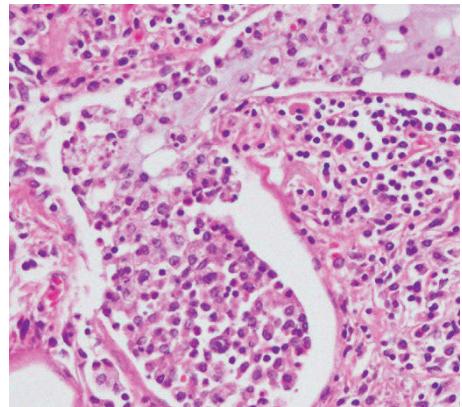


図 5. 病理組織像 (2). 肺 (HE 染色). 胞巣肺領域では, 拡張した肺胞腔内の喀痰貯留, 好中球浸潤が部分的に観察される.

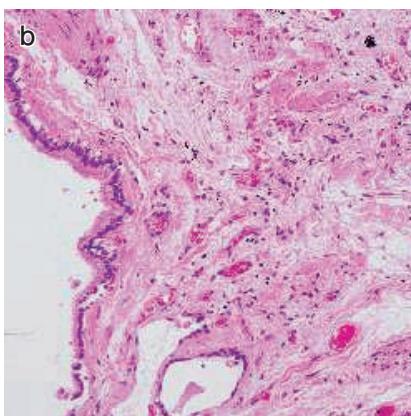
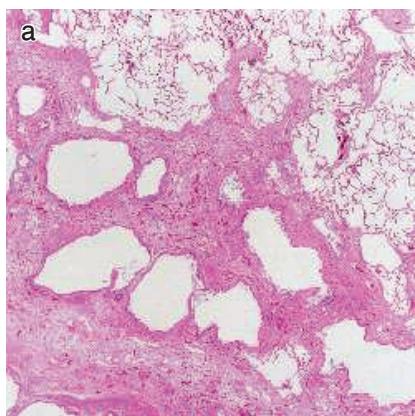


図 4. 病理組織像 (1). 肺 (a : 弱拡大, b : 強拡大, いずれも HE 染色). 間質開大と肺胞拡張をきたした領域が, ほぼ正常な肺野と明確な境界を有して認められる. 高倍率では, 間質には膠原線維, 線維芽細胞, および平滑筋の増生と单核球浸潤が認められる.

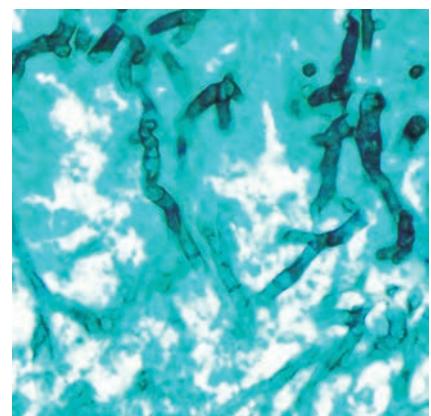


図 6. 病理組織像 (3). 胸膜 (アスペルギルスに対する特殊染色). 右胸膜内に, Y字に分岐した真菌の増殖巣がある. アスペルギルスに対する特殊染色陽性.

神田 敏博 博士 (医学) Toshihiro Kanda

学位記番号 / 甲第 2267 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 / Favorable outcome of intraoperative radiotherapy to the primary site in patients with metastatic prostate cancer
(有転移前立腺癌に対する術中前立腺開窓照射の有用性の検討)

International Journal of Clinical Oncology 第 21 卷第 4 号 764-772 頁 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員 / 主査 : 吉村 亮一 副査 : 植竹 宏之 副査 : 田邊 稔

〈論文要旨〉

有転移前立腺癌、特に Stage D2 (所属外リンパ節転移、骨転移、他臓器転移) 前立腺癌に対する標準治療は男性ホルモン枯渇療法ないし抗がん剤投与 (ドセタキセル) である。一方、こうした症例に対し、前立腺への局所治療を追加することで予後の改善並びに前立腺癌局所進行による有害事象が軽減できる可能性が示唆されている。そこで、1993 年から 2000 年まで術中開窓前立腺照射 (Intraoperative radiotherapy = IORT) を受けた、有転移前立腺癌症例 48 名 [IORT 群 = Stage D1 (所属リンパ節転移) 16 名 (D1 IORT 群)、Stage D2 32 名 (D2 IORT 群)] を対象として疾患特異生存率に関する予後因子を解析した。その結果、重度の骨転移 (Extent of disease = EOD4) および所属外リンパ節転移が予後不良因子であることが判明した。また、2000 年から 2005 年までに経験した局所療法非施行の stage D2 38 症例を D2 control 群とし、Stage D2 前立腺癌に対する IORT の生存期間延長効果について検討したところ、D2 IORT 群の疾患特異生存率は D2 control 群より有意に優れていた。以上より EOD3 以下で、所属外リンパ節転移のない、有転移前立腺癌に対し、IORT による局所療法が予後改善効果を示すことが示唆された。IORT による合併症は比較的軽微であった。また、IORT により前立腺癌局所進行に伴う下部尿路通過障害が軽減できる可能性が示唆された。

池田 大輔 博士 (医学) Daisuke Ikeda

学位記番号 / 甲第 2268 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) / 環境社会医歯学系 (政策科学) 専攻

学位論文 / Study on Evaluation of Alanine Aminotransferase (ALT) as Surrogate Marker in Hepatitis Virus Test
(肝炎ウィルス検査における surrogate marker としての ALT の評価に関する研究)

Journal of Medical and Dental Sciences 第 63 卷第 3 号 45-52 頁 平成 28 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査 : 東田 修二 副査 : 田中 雄二郎 副査 : 伏見 清秀

〈論文要旨〉

1999 年 10 月に日本赤十字社 (Japanese Red Cross Society) が導入したウイルス核酸增幅検査 (nucleic acid amplification test : NAT) が、2014 年 8 月より全輸血製剤 (Transfusion formulation) に対して行われることになった。この結果をもとに HBsAg, HBcAb, HBsAb, HCVAb, HIVAb の各種免疫学的スクリーニング (Immunological screenings) の精度についての評価、また従来通り ALT 検査 (alanine aminotransferase test) の意義についても再評価をおこなった。

その結果、HBsAg, HBcAb, HBsAb, HCVAb, HIVAb の各種免疫学的スクリーニングによる感染症検出能力 (Infectious disease detection capability) が高いこと、その一方で ALT 検査による感染症スクリーニング (Infectious disease screening) の意義が極めて低いことが示された。

また、ALT 値上昇については NAT や免疫学的スクリーニングの結果よりも γ -GTP と BMI (body mass index) に比較的強い相関関係がみられており、感染症よりも飲酒や肥満などの生活習慣が関与している可能性が高いことが今回の分析で判明した。

萬野 智子 博士 (医学) Tomoko Manno

学位記番号 / 甲第 2269 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 器官システム制御学系 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / Factors Suggestive of Cardiac Complications in Takotsubo Cardiomyopathy : Multicenter Study
(たこつぼ心筋症における心合併症予測因子についての多施設共同研究)

Journal of Heart and Cardiology 第 2 卷第 2 号 1-6 頁 平成 28 年 5 月発表

論文審査委員 / 主査 : 古川 哲史 副査 : 木村 彰方 副査 : 吉田 雅幸

〈論文要旨〉

たこつぼ心筋症は急性心筋梗塞様の胸痛を伴い、心尖部の一過性の壁運動異常を来す疾患である。一般的には予後両行な疾患と考えられているが、心不全や致死的不整脈などの重篤な心合併症や死亡に至る症例もある。多施設において、たこつぼ心筋症と診断された 83 症例を後ろ向きに調査を行い、重症心合併症の予測因子に関して検討を行った。重症心合併症の有無により、患者を二群に分類した上で患者背景、初発症状、発症契機や各種検査所見について比較検討した。結果として、呼吸困難での発症が重症心合併症の予測因子であった。また、重症心合併症では、より広範な左室壁運動異常を来し、炎症反応、心筋逸脱酵素も高値であった。以上より、心筋障害範囲の広いたこつぼ心筋症では重症心合併症を来す可能性を考慮し、慎重な管理が必要と考えられる。

池田 崇 博士（医学） Takashi Ikeda

学位記番号 / 甲第 2270 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（リハビリテーション医学）専攻

学位論文 / Effects and feasibility of exercise therapy combined with branched-chain amino acid supplementation on muscle strengthening in frail and pre-frail elderly people requiring long-term care : a crossover trial
(長期療養を要する虚弱高齢者に対する運動療法および分枝鎖アミノ酸投与の併用の効果と実現可能性に関する研究)
Applied Physiology Nutrition and Metabolism 第 41 卷第 4 号 438-435 頁 平成 28 年 4 月発表

論文審査委員 / 主査：宗田 大 副査：緒方 泰子 副査：下門 顯太郎

〈論文要旨〉

分枝鎖アミノ酸（BCAA）は、運動前に摂取することによりタンパク質同化に影響するが、週 2 回程度の頻度でも有用かは不明であったため、効果と実現可能性を検討した。クロスオーバー比較試験を用いて、6g の BCAA もしくはマルトデキストリン（MD）を各 3 か月間摂取した上で、最大筋力の 30% 負荷での筋力練習を中心とした運動療法を行った。結果、BCAA 群の下肢粗大筋力、バランス能力は約 10% 高い改善率を示した。また、BCAA の投与順序による比較でも、BCAA 摂取と運動療法の相乗効果を認めた。この点から BCAA と運動療法との併用による筋力増強効果の再現性が認められた。BCAA 摂取を併用し、30% 負荷での筋力練習を中心とした運動療法を週 2 回程度の頻度で実施することにより、虚弱高齢者であっても、効率的に下肢筋力とバランス能力を改善することが示唆された。

相澤 宏樹 博士（医学） Hiroki Aizawa

学位記番号 / 甲第 2271 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（医療政策情報学）専攻

学位論文 / Factors associated with 30-day readmission of patients with heart failure from a Japanese administrative database
(日本の管理データベースを用いた心不全患者における 30 日以内の再入院関連因子に関する研究)
BMC Cardiovascular Disorders 第 15 卷第 134 号 平成 27 年 10 月発表

論文審査委員 / 主査：磯部 光章 副査：藤原 武男 副査：河原 和夫

〈論文要旨〉

多くの国々において心不全患者の再入院関連因子を検討する研究が行われているが、今まで日本での大規模な管理データベースを用いたこのような研究はなされていない。そこで、本研究の目的は、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いて日本における心不全患者の 30 日以内の再入院関連因子を明らかにすることである。2012 年 4 月から 2013 年 3 月までの DPC データから 68,257 名の患者を抽出（複数回再入院のあった患者においては再入院までの期間が最短だった場合以外を除外し、開胸あるいは開心術、計画的な再入院、院内死亡の症例も除外）し、30 日以内の再入院の有無で群分けを行った。独立変数は年齢、性別、NYHA 重症度分類、併存症（Charlson comorbidity index <CCI>）、入院日数（LOS）、体格指数（BMI）、入院施設における心不全入院患者数及び退院時処方（アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEs）あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARBs）、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、ジギタリス、ループ利尿薬、サイアザイド、スピロノラクトン、硝酸薬）とした。30 日以内の再入院群は 4,479 名、30 日以内の再入院なし群は 63,778 名であり、多重ロジスティック回帰分析を用い 30 日以内の再入院関連因子の解析を行ったところ、増加させる因子は高齢（65 歳未満；reference, 65~74 歳；オッズ比 1.267, 75 歳以上；オッズ比 1.330）、NYHA 高値（I；reference, II；オッズ比 1.354, III；オッズ比 1.548, IV；オッズ比 1.627）、CCI 高値（オッズ比 1.087）、β遮断薬（オッズ比 1.225）、ループ利尿薬（オッズ比 1.286）、サイアザイド（オッズ比 1.280）、硝酸薬（オッズ比 1.405）の使用で、30 日以内の再入院を減らす因子は、長い LOS（オッズ比 0.997）、BMI 高値（オッズ比 0.972）、ACEs あるいは ARBs（オッズ比 0.749）、カルシウム拮抗薬（オッズ比 0.834）、スピロノラクトン（オッズ比 0.795）の使用であった。これらの結果から、特に退院後数週間において、高齢者、重症度の高い者、併存症の多い者、β遮断薬、ループ利尿薬、サイアザイド、硝酸薬の服用者に対し注意深い診察を行うことで、再入院を減らすことができる可能性が示された。

大滝 陽一 博士（医学） Yoichi Otaki

学位記番号 / 甲第 2272 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 器官システム制御学系（循環制御内科学）専攻

学位論文 / Dielectric permittivity change detects the process of blood coagulation : Comparative study of dielectric coagulometry with rotational thromboelastometry
(誘電率変化は血液凝固の過程を検出する：誘電コアグロメトリーとトロンボエラストメトリー（ROTEM®）との比較研究)
Thrombosis Research 第 145 卷 3-11 頁 平成 28 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査：東田 修二 副査：古川 哲史 副査：小山 高敏

〈論文要旨〉

誘電コアグロメータ（DBCM）は血液の誘電率の変化を経時に計測し血液凝固状態を評価する新規の検査法である。本研究では東京医科歯科大学附属病院循環器内科外来を受診した患者 128 人における DBCM およびトロンボエラストメトリ（ROTEM）による血液凝固時間を測定し、抗血小板剤および抗凝固薬の内服内容に基づき比較した。その結果、DBCM と ROTEM の凝固時間に有意な相関関係を認め ($R=0.707$, $p<0.001$)、抗凝固薬内服群において対照群と比較し凝固時間に有意な延長を認めた（抗凝固薬内服群 43.8 ± 11.9 min 対 対照群 29.4 ± 8.3 min, $p<0.001$ ）。これより DBCM が抗凝固療法の状態を評価できるものと示唆された。

高崎 千尋 博士（医学） Chihiro Takasaki

学位記番号 / 甲第 2273 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（呼吸器外科学）専攻

学位論文 / Expression of hypoxia-inducible factor-1 α affects tumor proliferation and antiapoptosis in surgically resected lung cancer
(肺癌手術検体における低酸素誘導因子 1 α の発現と腫瘍増殖・アポトーシス抵抗性との関連)
Molecular and Clinical Oncology 第 5 卷第 2 号 295-300 頁 平成 28 年 6 月発表

論文審査委員 / 主査：清水 重臣 副査：稻瀬 直彦 副査：石川 俊平

〈論文要旨〉

酸素は、好気生物にとってエネルギー产生に欠かせない重要な物質である。組織の酸素欠乏は生体の危機に直結するため、細胞には低酸素環境に対応するためのさまざまな機構が備わっている。細胞の低酸素応答のなかで、主要な役割を果たす遺伝子として、低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor : HIF) -1 が広く知られている。HIF-1 タンパクは、 α と β のヘテロ 2 量体として存在し、核内に移行して DNA に結合することで転写因子として機能する。HIF-1 β タンパクは酸素分压に関係なく恒常に存在するが、HIF-1 α タンパクは、酸素分压依存的に分解調節される。通常酸素下において、HIF-1 α は速やかに細胞質で pVHL と結合し、ユビキチンプロテアソーム系にて分解される。しかし低酸素下では、HIF-1 α は pVHL と結合することができず、核内に移行して HIF-1 β と 2 量体を形成し、標的遺伝子の転写を促進する。HIF-1 が転写調節する遺伝子群は血管新生、細胞増殖、糖代謝亢進などに関わり、細胞の低酸素環境下での生存を有利にする。

固形癌は、正常組織と比較して無秩序に増大するため、癌細胞は極度の低酸素環境にさらされる。そのため癌細胞においても、しばしば HIF-1 α の発現が認められる。複数の癌において、腫瘍細胞内における HIF-1 α 発現と、腫瘍増殖能、アポトーシス抵抗性、血管新生亢進、解糖系亢進、患者予後との間に相関があると報告される。

しなしながら、原発性肺癌の切除検体での HIF-1 α タンパク発現を調べた報告は少ない。今回、我々は肺癌の臨床検体を用いて HIF-1 α の免疫染色による腫瘍内発現を調べ、その標的遺伝子となる cMyc, Survivin 及び腫瘍増殖指標となる Ki67 の腫瘍内発現との関連について、臨床病理学的所見を含めて包括的に検討した。

金子 俊 博士（医学） Shun Kaneko

学位記番号 / 甲第 2274 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（消化器病態学）専攻

学位論文 / Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus
(宿主-B 型肝炎ウイルス間の相互作用解析の新規モデルとしてのヒト人工多能性幹細胞由来肝臓系細胞株の開発)
Scientific Reports 第 6 卷 29358 平成 28 年 7 月発表

論文審査委員 / 主査：仁科 博史 副査：田邊 稔 副査：田賀 哲也

〈論文要旨〉

B 型肝炎ウイルス (HBV) は現存の治療薬では宿主細胞に HBV covalently closed circular DNA (cccDNA) が長期残存してしまうために根治ができない。従って、宿主細胞から cccDNA を排除しうる治療薬の開発が望まれているが、*in vitro* 感染培養系において HBV の完全な life cycle を再現しつつ、汎用性のある宿主細胞がなく、創薬研究の妨げになっていた。そこで我々は、ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から誘導した肝細胞系譜細胞を用い、新たな HBV 感染培養系を構築する事を目的に本研究を行った。

iPS 細胞から誘導・純化して培養した肝幹/前駆様細胞株 (iPS-HPCs) とより成熟化した肝細胞様細胞 (iPS-Heps) を宿主細胞として使用した。これら iPS-HPCs と iPS-Heps で受容体の発現解析や HBV 感染実験を行ったところ、iPS-Heps の方が HBV 侵入受容体である NTCP の発現が高く、HBV 感染性が有意に上昇した。一方で、iPS-Heps では成熟化の進行と増殖の停止に伴い、長期維持培養が困難であり、感染後長期間のウイルス動態を観察する事はできなかった。そこで、感染性は比較的低いが長期培養も可能である iPS-HPCs において、Tetracycline (Tet) 誘導性に NTCP を強制発現できる iPS-HPC-NTCP 株を樹立した。iPS-HPC-NTCP では doxycycline (Dox) 依存的に NTCP の発現が増加し、感染性の有意な増加を認めた。これらヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞では Interferon (IFN) 誘導性自然免疫応答が肝癌細胞株と比較して、有意に高く維持されており、既存の様々な機序の抗ウイルス薬に対する反応性が確認された。さらに iPS-HPC-NTCP を用いた検討では、IFN signal 抑制下に約 2 か月間 cccDNA の残存がみられ、cccDNA 維持には IFN 関連自然免疫応答の抑制が関与する事が示唆された。iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞は自然免疫応答を維持し、かつ分化段階の調節と遺伝子改変が可能であり、HBV life cycle の再現および創薬研究に有用な宿主細胞である事が示された。

伊藤 美帆 博士（医学） Miho Ito

学位記番号 / 甲第 2275 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） / 全人的医療開発学系（心療・緩和医療学）専攻

学位論文 / Presentation of Coping Strategies Associated with Physical and Mental Health during Health Check-ups
(健診受診者のコーピングスタイルに基づく保健指導に関する研究)
Community Mental Health Journal 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員 / 主査：吉田 雅幸 副査：藤原 武男 副査：平井 伸英

〈論文要旨〉

健康診断では、受診者が結果をどのように受け止め、いかに適切な対処行動をとるかが重要である。本研究では、健診受診者のコ-

ピングに着目し、精神的・身体的健康状態と関与しているかどうか明らかにすることを目的とした。本研究は横断研究デザインであり、小金原健診クリニックで健康診断を受診した201名を対象に実施された。評価項目は、身体的健康、健康的健康、コーピング（Brief COPE）である。結果から、いくつかのコーピングと精神的・身体的健康との間には関連がみられ、コーピングに基づいた認知行動的な保健指導は、精神的・身体的健康の増進に寄与することが示唆された。

岩崎 優子 博士（医学） Yuko Iwasaki

学位記番号／甲第2276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（眼科学）専攻

学位論文／Differentiation/purification protocol for retinal pigment epithelium from mouse induced pluripotent stem cells as a research tool

（マウス人工多能性幹細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導および純化プロトコル）

PLoS One 第11巻第7号 e0158282 平成28年7月発表

論文審査委員／主査：田賀 哲也 副査：淺原 弘嗣 副査：関矢 一郎

〈論文要旨〉

【目的】マウスの induced pluripotent stem cells (iPSC, 人工多能性幹細胞) から Retinal pigment epithelium (RPE, 網膜色素上皮細胞) を分化誘導し、高純度で培養する方法を作成した。【方法】既報に従いマウス iPSC から網膜前駆細胞を誘導し、RPEへの分化を促進した。分化した色素細胞を Accutase® 处理と用手的な処理により純化し、維持培養した。遺伝子発現を quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) で、構造を免疫細胞染色及び電子顕微鏡で評価し、種々の機能を解析した。【結果】iPS-RPE の純度は約 98% であった。細胞は頂端—基底極性と RPE に特徴的な構造的特徴を有した。RPE の分化・機能に関する遺伝子の発現は、生後 10 日目のマウスの RPE と比べ低値であったが、RPE 機能に関する遺伝子の発現はマウス初代培養 RPE (pRPE) と同等であった。iPS-RPE は視細胞外節の貪飢能を有し、密着結合を形成し、T 細胞増殖抑制能を示した。【結論】RPE の機能・形態学的な研究に有用と考えられるマウス iPS-RPE の分化、純化手順方法の作成に成功した。

篠原 宏成 博士（医学） Kosei Shinohara

学位記番号／甲第2277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（眼科学）専攻

学位論文／Establishment of novel therapy to reduce progression of myopia in rats with experimental myopia by fibroblast transplantation on sclera

（ラット実験近視モデルにおける強膜への線維芽細胞移植による近視進行抑制治療の確立）

Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 平成29年1月発表

論文審査委員／主査：関矢 一郎 副査：北川 昌伸 副査：岸田 晶夫

〈論文要旨〉

近視は最も一般的な視覚障害の原因の一つで、眼軸長の過度な延長が特徴的である。近視眼に生じる過度な眼軸延長を抑制する試みはこれまでにもなされてきたが、未だ確立された方法は報告されていない。眼軸の病的延長を生じた近視眼では、強膜の菲薄化とコラーゲン線維の狭細化が生じており、我々は線維芽細胞の強膜上への移植により、移植した線維芽細胞が強膜直上でコラーゲンを産生することで強膜を補強し、近視化と病的軸延長を抑制することを試みた。この検討のため、我々は Wistar ラットを用いて視覚刺激遮断による実験近視モデルを作成した。眼瞼縫合を用いた視覚刺激遮断にて、ラットでも眼軸延長を伴う近視化を誘導でき、また強膜では菲薄化とコラーゲン線維の狭細化が見られた。ラット強膜直上の線維芽細胞移植を行ったところ、強膜直上で 1 型コラーゲン線維の産生が見られた。産生されたコラーゲン線維は束状の構造をしており、また縞様構造も見られ、成熟したコラーゲン線維であると考えられた。ラット実験近視誘導眼を用いた線維芽細胞移植による近視抑制実験では、線維芽細胞移植眼は非移植眼と比較して有意に近視化と眼軸延長が抑制された。移植した線維芽細胞により産生されたコラーゲンが強膜を補強し、近視化と眼軸延長を抑制したと考えられた。

松本 太一 博士（医学） Taichi Matsumoto

学位記番号／甲第2278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（消化器病態学）専攻

学位論文／Retinol promotes in vitro growth of proximal colon organoids through a retinoic acid-independent mechanism

（レチノールはレチノイン酸非依存性に近位大腸上皮細胞増殖を促進する）

PLoS One 第11巻第8号 e0162049 平成28年8月発表

論文審査委員／主査：橋木 俊聰 副査：影近 弘之 副査：植竹 宏之

〈論文要旨〉

アルコール型ビタミン A であるレチノール（ROL）は細胞内でレチノイン酸（RA）に変換され、さまざまな細胞の増殖・分化調節に関わることが知られている。しかしながら、正常大腸上皮幹細胞に対する ROL の作用は不明であった。本研究では、大腸上皮を 3 次元的に培養するオルガノイド培養技術を用いて、マウス大腸上皮に対する ROL の作用を解析した。ROL を RA へ変換する酵素群の発現が近位と遠位の大腸上皮で異なることから、これら 2 つの部位の大腸上皮オルガノイドそれぞれに対する ROL の作用を調べた。その結果、ROL の投与が近位大腸細胞におけるオルガノイド形成と細胞増殖、さらには幹細胞マーカー Lgr5 の発現を著明に促進すること、一方遠位大腸細胞にはこれらの作用を示さないことが明らかとなった。RA、あるいは ROL から RA への変換の中間代謝物である RAL には近位大腸上皮増殖促進効果がないことから、ROL の作用は RA への代謝経路を介さない可能性が示された。実際、RA

による転写促進機構を抑制する薬剤の投与によっても ROL による大腸上皮細胞増殖作用が阻害されないことから、ROL の作用が RA 非依存性であることを確認した。これらより、ROL が未知の機構を介して大腸上皮増殖にはたらく作用をもつことが明らかとなった。

石津 暁隆 博士（医学） Nobutaka Ishizu

学位記番号 / 甲第 2279 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（脳神経病態学）専攻

学位論文 / Impaired striatal dopamine release in homozygous Vps35 D620N knock-in mice
(Vps35 D620N ホモ接合ノックインマウスでは線条体からの dopamine 放出が障害される)
Human Molecular Genetics 平成 28 年 8 月 Published Online

論文審査委員／主査：田中 光一 副査：赤澤 智宏 副査：石川 欽也

〈論文要旨〉

家族性パーキンソン病 PARK17 は常染色体優性遺伝形式を示し、近年 VPS35 遺伝子の点変異（多くは D620N 変異）がその原因であることが同定されている。VPS35 は様々なタンパク質のリサイクリングを行うレトロマータンパクとして VPS26 および VPS29 と複合体を形成し、細胞質内に幅広く存在しているがその発症機序については未だ不明な点が多い。我々はその病態を解明するため、CRISPR/Cas9 法により Vps35 D620N ノックインマウス及び non-homologous end-joining (NHEJ) Deletion 1 (Del 1) マウスを作成し、遺伝学的解析をはじめ、生物学的、組織学的および神経化学的解析等を行った。CRISPR/Cas9 法で得られたヘテロ接合 Vps35 D620N ノックイン (Vps35^{D620N/+}) マウス (+, WT : 野生型) の交配で得たホモ接合ノックイン (Vps35^{D620N/D620N}) マウスは野生型 (Vps35^{WT}) マウスと同様に成長し、70 週齢まで黒質 tyrosine hydroxylase (TH) 免疫染色陽性細胞数、線条体の同陽性線維は保たれていた。一方ヘテロ接合 Vps35 Del1 (Vps35^{Del1/+}) マウスの交配ではホモ接合 (Vps35^{Del1/Del1}) マウスは誕生せず、同アレルは致死性を伴うと考えられた。また Vps35^{D620N/+} 及び Vps35^{Del1/+} マウスの交配では Vps35^{D620N/Del1} マウスの誕生を認め、Vps35D620N シングルノックインアレルは致死性 Vps35 Del1 アレルを rescue 可能であることが示された。生後 3 日までの同マウスの総数は野生型 Vps35^{WT} マウスと同様であったが、3 週齢における Vps35^{D620N/Del1} マウスの総数は約 30% 減少し、経過中の死亡が認められた。誕生後 3 日から 3 週までの間に生存に対して不利な因子が作用している可能性が推測されたことから Vps35D620N アレルは、WT が持つ全ての機能は備えておらず、partial loss of function アレルであると考えられた。また 20 週齢の Vps35^{D620N/+}、Vps35^{D620N/D620N} 及び Vps35^{WT} マウスのホモジエネート線条体 dopamine (DA) 濃度は各遺伝子型マウス間で有意差は認められなかっただが、in vivo microdialysis 解析では、Vps35^{D620N/D620N} マウス線条体シナプス末端からの細胞外 DA 放出量が Vps35^{WT} マウスの DA 放出量に比べ優位に少なく、線条体シナプス末端での DA 放出障害が認められた。これらの解析結果より Vps35 D620N ノックインアレルは partial loss of function アレルであり、本疾患は、VPS35 遺伝子変異に加齢性変化などが加わり、黒質線条体 DA システムの変性が生じ発症するものと考えられる。

武川（澤田） 麻紀 博士（医学） Maki Sawada-Mukawa

学位記番号 / 甲第 2280 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（脳神経機能外科学）専攻

学位論文 / Exome Sequencing Identified CCER2 as a Novel Candidate Gene for Moyamoya Disease
(エクソームシーケンスによりもやもや病新規候補遺伝子として CCER2 遺伝子を同定した)
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 平成 28 年 10 月 Published Online

論文審査委員／主査：角田 達彦 副査：根本 繁 副査：立石 宇貴秀

〈論文要旨〉

近年、東アジアにおけるもやもや病 (MMD) の疾患感受性遺伝子として RNF213 遺伝子が同定された。しかし、同遺伝子変異から MMD 発病に至る機序に関しては、未だに不明な点が多い。我々は先行研究で、日本人 MMD 患者の約 20% が RNF213 遺伝子変異を持たず、遺伝学的に多様な変異を持つことを明らかとした。そこで、RNF213 遺伝子以外にも新規候補遺伝子が存在するのではないかと考え、全エクソーム解析を行って網羅的に探索した。

まず、RNF213 遺伝子変異を持たない MMD 患者群のうち、全エクソーム解析の対象として 3 人の患者を有する家系 A と、形質不一致の一卵性双生児姉妹の家系 B を抽出した。家系 A において共通検出され、一般人口でのアレル頻度 (MAF) 0.01% 未満のきわめて稀な変異は、12 遺伝子 12 変異であった。このうち、CADD の C スコアおよび PROVEAN によって予測された機能障害度も高く、家系 B でも変異が検出された遺伝子は CCER2 遺伝子（家系 A : p. T76_G80delinsPS, 家系 B : p. E242K）だけであった。

CCER2 遺伝子変異によるタンパク二次構造変化を *in silico* で解析すると、タンパク凝集やオリゴマー形成が促進されると予測された。

次に、MMD 患者 135 例と正常群 199 例で CCER2 遺伝子のリシークエンスを行った。機能障害度の高い変異は、家系 A と同じ p. T76_G80delinsPS が 1 例、新たな p. H218_H220del, p. E229del が各 1 例、いずれも患者群で同定された。

最後に、CCER2 遺伝子の組織発現量を RT-PCR で半定量すると、脳で特異的に発現していることが明らかとなった。

CCER2 遺伝子の機能は十分には解明されていないが、脳で特異的に発現する分泌タンパクであることから、MMD のバイオマーカーとなる可能性が示された。

廣田 晋 博士（医学） Shin Hirota

学位記番号 / 甲第 2281 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） / 認知行動医学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文 / Correlations between Cognitive Impairments and Employment Status in Patients with Diffuse Axonal Injury
(び慢性軸索損傷症例における、認知機能障害と復職予後の相関について)
Neurologia medico-chirurgica 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査：泰羅 雅登 副査：松島 英介 副査：大友 康裕

〈論文要旨〉

びまん性軸索損傷（DAI）患者では後遺した認知機能障害のために失職することがある。本論文では、受傷後早期（3ヶ月以内）と後期（2年以内）において神経心理検査を施行し、検査結果と復職予後との相関を検討した。

運動・視機能障害を負っていない DAI 症例 56 例について、神経心理検査の Wechsler Adult Intelligent Scale - Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R), Trail Making Test (TMT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Word Fluency Test (WFT) の結果を検討した。全神経心理検査値は早期から後期にかけて有意に改善し、TMT 以外は正常域 (Z-score が -2 以上) にまで改善した。患者因子（年齢、性別）や外傷重症度（受診時 GCS、外傷後健忘の持続時間）は予後に相関しなかったが、早期・後期両方の TMT part B の結果が、復職に有意に関与した ($p=0.01, 0.04$)。

TMT は注意機能検査であり、DAI 患者の失職が注意機能障害に起因しているといえる。また DAI 患者において、早期・後期の TMT part B の結果が慢性期機能障害を予見できる可能性も示唆された。

SAKHA Sujata 博士（医学） Sujata Sakha

学位記番号 / 甲第 2282 号 学位授与 / 平成 28 年 9 月 30 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（分子細胞遺伝学）専攻

学位論文 / Exosomal microRNA miR-1246 induces cell motility and invasion through the regulation of DENND2D in oral squamous cell carcinoma
(エクソソーム内包性 miR-1246 は、DENND2D の制御を介して細胞の移動・浸潤を促進させる)
Scientific Reports 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査：田中 真二 副査：石川 俊平 副査：渡部 徹郎

〈論文要旨〉

がん転移は、がん悪性化の要因の一つであり、複雑かつ多段階のステップによって成立する現象である。近年、細胞から分泌される小胞（エクソソーム）が、がん転移に重要な役割を果たしていることが報告されている。そこで我々は、当教室で独自に樹立した高転移性を獲得した口腔扁平上皮がん細胞株 (HOC313-LM) 由来のエクソソームを解析することにより、がん転移とエクソソームの関係を明らかにすることを試みた。まず、我々は培養上清中のエクソソームをカラムクロマトグラフィーを用いて単離し、機能検証を行った。LM 由来エクソソームをその親株 (HOC313-P) に添加することにより、細胞増殖ならびに移動・浸潤能が上昇すること確認した。また、エクソソーム中のマイクロ RNA (miRNA) を解析するため、miRNA 発現アレイを実施した。その結果、miR-342-3p, -1246 の 2 つの miRNA がエクソソーム内に豊富に存在していることがわかり、それら miRNA を過剰発現させることにより、細胞の移動・浸潤能が亢進した。さらに、miR-1246 の過剰発現では遺伝子の発現プロファイルが高転移性のものと類似したため、miR-1246 の標的探索を行った。標的予測データベースの結果を基に、miR-1246 の直接の標的として DENND2D を同定し、その発現抑制は、細胞の移動・浸潤を亢進させることを明らかにした。これらのデータは、エクソソーム内 miRNA の機能解析が核酸治療法の開発に寄与する可能性を示唆するものである。

荒木 智子 博士（医学） Tomoko Araki

学位記番号 / 甲第 2283 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） / 老化制御学系（リハビリテーション医学）専攻

学位論文 / Incidence of floating toe and its association with the physique and foot morphology of Japanese children
(日本人幼児における足部形態と浮き趾に関する研究)

Journal of Physical Therapy Science 第 27 卷第 10 号 3159–3162 頁 平成 27 年 10 月発表

論文審査委員 / 主査：秋田 恵一 副査：宗田 大 副査：星 治

〈論文要旨〉

昨今散見される「浮き趾 (Floating toe)」について、身体発育、運動発達が著しく進む 3-5 歳の日本人の幼児に注目し、「浮き趾」の出現状況、および身体発育と足部形態の成長と足趾の接地状況の関係について検討した。対象は 3-5 歳の健康な幼児 198 名であった。身体計測としては身長・体重を測定し、足部形態として足長・足幅を計測した。「浮き趾」の評価はフットプリントを用い、インクプリントの陰影で足趾の接地状況を評価した。質問紙調査として出生時の体格および歩行開始時期について聴取した。3 歳児で 87.7% (50 名)、4 歳児で 88.7% (55 名)、5 歳児で 98.7% (78 名) に 1 趾以上の「浮き趾」がみられた。特に第 5 趾の「浮き趾」が最も多く、全体の 74.2% を占めた。3-5 歳の幼児において、「浮き趾」は高率にみられ、出生時体重以外の身体形態、足部形態、歩行開始時期とは関連がみられなかった。浮き趾の本数については、足部形態、出生時の身長、歩行期間は関係しないことが明らかとなり、浮き趾は月齢、身長、足部形態、歩行期間に関わらずみられることが示唆された。浮き趾が月齢の増加や体格の発育に伴って出現するのではなく、運動発達、環境要因や生活習慣などほかの要因が影響している可能性があると考えられた。

佐藤 敦子 博士（医学） Atsuko Sato

学位記番号／甲第 2284 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（運動器外科学）専攻

学位論文／Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2 mutations - genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment

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（COL1A1/COL1A2 mutationによる骨形成不全症における側弯症—臨床症状（phenotype）と遺伝子変異（genotype）の関係とビスホスホネート治療の効果）

Bone 第 86 卷 53-57 頁 平成 28 年 5 月発表

論文審査委員／主査：大川 淳 副査：吉田 雅幸 副査：江面 陽一

〈論文要旨〉

ビスホスホネートは主に I 型コラーゲン (COL1A1, COL1A2) の変異によって引き起こされる骨脆弱性疾患である骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta；以下 OI) の小児患者の治療として広く使用されている。しかし、本治療が OI における側弯症のリスクを低下させるかどうかは不明である。我々は COL1A1 もしくは COL1A2 変異を病因とする 437 人（女性 227 人）の OI 患者について、側弯症と遺伝子型及びビスホスホネート治療歴の関係を比較した。最終観察時（平均年齢 11.9 歳（SD : 5.9 歳））に 242 人（55%）の患者に側弯症を認めた。側弯症の発症頻度は OI III 型で最も高く（89%）、IV 型（61%）、I 型（36%）の順であった。中～高度の側弯症（Cobb 角 ≥ 25°）は COL1A1 のハプロ不全 mutation 患者では稀であったが triple-helical glycine substitutions または C-propeptide mutation では 40% に認めた。ビスホスホネート治療の最初の 2～4 年で III 型は Cobb 角の増加率が治療前より低かったが、I 型と IV 型では変化を認めなかった。骨成熟期における側弯症の有病率はビスホスホネート治療歴には影響をうけなかった。

丸山 陽子 博士（医学） Yoko Maruyama

学位記番号／甲第 2285 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（形成・再建外科学）専攻

学位論文／Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as predictors of wound healing failure in head and neck reconstruction

（頭頸部再建における術後創傷治癒遅延の血液学的リスク因子に関する研究）

Acta Oto-Laryngologica 平成 28 年 8 月 Published online

論文審査委員／主査：朝蔭 孝宏 副査：田邊 稔 副査：横関 博雄

〈論文要旨〉

頭頸部癌は、手術、放射線、化学療法などによる集学的治療が行われることが多く、術後合併症である創感染や縫合不全、皮弁トラブルなどの局所合併症が生じた場合、術後療法を遅らせることになる。そこで、頭頸部癌に対して腫瘍切除および血管吻合を伴う自家遊離組織移植による再建を行う患者において、術後局所創傷治癒障害の発症を予測できるリスク因子の評価を行った。その結果、70 才以下の症例において、好中球割合 < 64.9%，NLR (neutrophil-lymphocyte ratio, 好中球のリンパ球数に対する比) < 3.5, PLR (platelet-lymphocyte ratio, 血小板数のリンパ球数に対する比) < 160 では、術後局所創傷治癒障害発生が高いことが示唆された。

永田 紘子 博士（医学） Hiroko Nagata

学位記番号／甲第 2286 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（消化器病態学）専攻

学位論文／Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy

（IFN-based または IFN-free 治療を施行した C 型慢性肝炎患者において経時の血清 WFA+Mac-2 binding protein 測定は肝線維化、肝発癌予測に有用である）

Hepatology International 第 10 卷第 6 号 956-964 頁 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：田邊 稔 副査：田中 雄二郎 副査：藍 真澄

〈論文要旨〉

Wisteria floribunda agglutinin⁺ (WFA⁺) Mac-2 binding protein (M2BPGi) は M2BP の糖鎖異性体であり、肝臓の線維化による微小な糖鎖の構造変化を指標とした、非侵襲的な肝線維化マーカーとして近年実臨床で用いられるようになった。本研究では治療前後で経時に血清 M2BPGi 値、また M2BP 全体の蛋白量を測定することにより、C 型肝炎患者における肝線維化、肝発癌の予測因子としての有用性を検討した。IFN-based 治療を行った 97 例、IFN-free 治療を行った 22 例において、治療前、治療終了時、治療終了後 24 週の血清 M2BPGi 値、M2BP 値を測定し、臨床学的所見、血液学的所見、治療効果、肝発癌との関連について解析を行った。IFN-based 治療群では治療終了時に一旦上昇し、その後低下したのに対し、IFN-free 治療群では上昇はみられず治療開始後から漸減した。治療前 M2BPGi 値は治療効果に関わらず肝線維化と有意相関を認めたが、治療後は sustained virological response (SVR) 症例では線維化の程度に関わらず治療前より有意に低下した。多変量解析にて治療終了後 24 週時の M2BPGi ≥ 2.2 (C. O. I) に関わる因子として非 SVR、肝発癌が独立因子として抽出された。血清 M2BP 値も肝線維化、肝発癌と有意に相関していた。C 型慢性肝炎患者における血清 M2BPGi 値の経時的測定は肝発癌予測に有用であることが示唆された。本研究は C 型慢性肝炎患者における IFN-based, IFN-free 療法施行前後の M2BPGi 値の変化を詳細に解析した初めての臨床報告と考える。さらに M2BP そのものの增加とその糖鎖の

変化いずれもが肝発癌機構に関与している可能性が考えられた。

杉浦 真貴子 博士（医学） Makiko Sugiura

学位記番号 / 甲第 2287 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（統合呼吸器病学）専攻

学位論文 / Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock
(敗血症性ショックの治療において、ポリミキシン B 固定化カラムによる血液灌流法はおもに末梢血管収縮に寄与する)

Journal of Intensive Care 第 3 卷第 1 号 14 平成 27 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査：大友 康裕 副査：横田 浩史 副査：蘇原 映誠

〈論文要旨〉

エンドトキシン吸着療法である polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion (PMX) は、敗血症性ショックの患者に効果をもたらすといわれている。しかし PMX がどのような状態の患者にどのような効果をもたらすかは明らかでない。そこで、PMX の臨床効果について検討し、考察した。重症敗血症あるいは敗血症性ショックのため、PMX の治療を行った 78 名を対象とし後ろ向きに検討した。循環動態（平均動脈圧、inotropic score、vasopressor dependency index）、酸素化能 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio)、血中エンドトキシン濃度、血清乳酸値、生存期間、微生物学的データ、APACHE II score、SOFA score を検討項目とし、さらに、PMX 治療前後で inotropic score が改善した群を改善群、改善しなかった群を非改善群としてさらに比較検討を行った。結果は、PMX 治療後に inotropic score、vasopressor dependency index は有意に改善していた。一方で、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio は差を認めなかった。また、改善群のほうが PMX 治療前の inotropic score が有意に高く、カテコラミンを多量に必要とする循環動態であった。結論として、PMX 治療により循環動態の改善がみられることが示唆された。また、改善群のほうが PMX 治療前の inotropic score が有意に高く、末梢血管が拡張しカテコラミンを多量に必要な状態であったことから、PMX 治療はおもに、末梢血管が拡張した敗血症性ショック患者の循環動態改善に寄与するのではないかと考える。

木野 智幸 博士（医学） Tomoyuki Kino

学位記番号 / 甲第 2288 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） / 認知行動医学系（脳神経機能外科学）専攻

学位論文 / Effect of N-arachidonoyl-L-serine on human cerebromicrovascular endothelium
(ヒト脳毛細血管内皮細胞における N-arachidonoyl-L-serine の効果)
Biochemistry and Biophysics Reports 第 8 卷 254–260 頁 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査：吉田 雅幸 副査：横田 隆徳 副査：瀧谷 浩司

〈論文要旨〉

内因性カンナビノイドは生体の恒常性を保つために多くの生理機能に関与していると考えられている。例えば脳虚血や頭部外傷において、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸のシナプスにおける大量放出を抑制する神経保護的な作用や、また障害された脳血管における blood-brain barrier の透過性を減少させる血管保護効果なども報告されている。

N-arachidonoyl-L-serine (ARA-S) は内因性脂質であり、内因性カンナビノイドの一つである N-arachidonoyl ethanolamine (anandamide) と化学構造および生理作用に類似性がある物質である。ARA-S も血管作動性および神経保護作用を有するが、文献的には古典的カンナビノイド受容体である CB1, CB2 受容体への親和性は低いとされ、他のカンナビノイドと一線を画して“カンナビノイド様物質”などとも呼ばれている。ARA-S による内皮細胞依存性血管拡張作用に関する最初の報告でも、CB1, CB2, TRPV1 受容体に対する各阻害剤によって効果は抑制されなかった。本研究において、ヒト脳毛細血管内皮細胞 (HBEC) における CB1, CB2 受容体蛍光免疫染色は ARA-S の投与により増強され、かつその反応は選択的受容体阻害剤により抑制された。また ARA-S は HBEC のアクチン細胞骨格の構造変化を誘導することが確認され、強力な血管収縮物質である endothelin-1 (ET-1) 投与下においても同様の効果が認められた。さらに ARA-S は種々のシグナル分子 (MAPK, Akt, JNK, c-Jun) を活性化し、アクチン細胞骨格への影響とともに CB1, CB2, TRPV1 受容体を介することが確認された。また ARA-S によるシグナル分子の活性化およびアクチン細胞骨格の構造変化には Rho/Rock 経路と PI3K/Akt/NO 経路が関与していることが示された。MAPK, JNK, c-Jun の活性化は Rho/ROCK 阻害剤である H1152 の投与により抑制された一方 Akt では増強された。今回の研究により ARA-S は Rho キナーゼ活性の調節に重要な作用を及ぼし、その結果内皮細胞における細胞骨格と関連した必須細胞機能である血管拡張作用や増殖、運動などに影響しえると考えられた。

日比谷 秀爾 博士（医学） Shuji Hibiya

学位記番号 / 甲第 2289 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（消化器病態学）専攻

学位論文 / Long-term Inflammation Transforms Intestinal Epithelial Cells of Colonic Organoids
(長期炎症による大腸上皮培養細胞形質変化)
Journal of Crohn's and Colitis 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員 / 主査：小川 佳宏 副査：山岡 昇司 副査：神奈木 真理

〈論文要旨〉

潰瘍性大腸炎の患者は罹患期間に応じて炎症性発癌の罹患率が高くなることが報告されているが、その機序はいまだ解明されていない。我々の研究室で開発された大腸初代上皮細胞培養法を用い、長期間炎症を惹起することにより起こる形質変化を解析することを目指す。

的とした。マウス大腸上皮を培養し、慢性的な炎症状態を模倣するために、サイトカイン・細菌由来成分の混合物を培地内に添加し、1年以上の期間にわたり培養を継続した。炎症物質による刺激によって、NF- κ Bシグナルの標的遺伝子の発現が刺激期間により増幅した。マイクロアレイを用いた解析では、NF- κ Bシグナル関連遺伝子群の活性化を認めた。刺激期間によりNF- κ Bシグナル活性が増強することが示唆された。刺激後にサイトカインを除去することでシグナル活性が解除されるか検討したところ、長期間刺激で増幅したNF- κ Bシグナル応答は除去後も残存し、長期間の炎症により非可逆的なNF- κ Bシグナル活性が引き起こされることが明らかとなった。今回の実験結果より、慢性炎症による非可逆的なNF- κ Bシグナル亢進が炎症発癌の過程の1つの現象をみている可能性が示唆された。

伊豆上 智子 博士（医学） Satoko Izugami

学位記番号／甲第2290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）／環境社会医歯学系（研究開発学）専攻

学位論文／Consumer Perception of Inpatient Medical Services
(入院医療サービスに対する消費者の認識)
PLoS One 平成28年11月発表

論文審査委員／主査：河原 和夫 副査：伏見 清秀 副査：川渕 孝一

〈論文要旨〉

【背景】医療サービススマネジメントに消費者側の視点を反映する取り組みが浸透しつつあるが、消費者側の視点で医療サービス評価を推進するには医療サービスに対する消費者側の認識を詳細に把握する試みが十分ではない。本研究の目的は、医療サービスの消費者が医療機関で受けた医療サービスをどう認識しているのか、入院医療の場に焦点を当てて記述的に明らかにすることである。

【方法】5日以上の入院を経験した10名の成人に半構成的面接を行って入手した記述データを継続的比較分析した。

【結果】医療サービスの消費者の入院中の認識対象を表す5つのカテゴリー、1) 医療サービスの行為、2) 医療専門職による説明、3) 医療サービス提供者の様子、4) 身体の感覚、5) 自分で見た身体の状態、これらの認識対象を認識した後の反応が抽出された。認識対象を認識した後の反応のうち、入院前に予想したことと比較する反応は、医療サービスの消費者が認識した対象を確かめる重要な反応である様子が示された。

【結論】入院医療サービスの認識対象に対する反応から、医療サービスの消費者が様々な認識対象に関心をもちながら医療に参加している様子が明らかになった。入院医療サービスの消費者が認識している入院前の予想は、入院医療サービスの評価に大きく影響する要素である可能性が示された。

後藤 文男 博士（医学） Fumio Goto

学位記番号／甲第2291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（消化器病態学）専攻

学位論文／Bone morphogenetic protein-4 modulates proliferation and terminal differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells
(Bone Morphogenetic Protein-4 は胎生期マウス肝幹／前駆細胞の増殖と終末分化を制御する)
Hepatology Research 平成28年9月発表

論文審査委員／主査：仁科 博史 副査：瀧谷 浩司 副査：田中 雄二郎

〈論文要旨〉

Bone Morphogenetic Protein-4 (BMP-4) は様々な臓器の発生・分化において重要な役割を果たすことが示されてきたが、胎生中期以降の肝幹／前駆細胞（肝芽細胞）の増殖、終末分化における機能は不明であった。今回我々は、BMP-4のマウス肝芽細胞における機能を解析した。BMP-4刺激により肝芽細胞は Smad1/5の活性化を認め、肝芽細胞の colony formation では BMP-4 は容量依存性にコロニー形成を抑制した。肝芽細胞の分化誘導培養において、BMP-4 は胆管様 Cyst 構造の形成を抑制し、肝細胞への成熟化を促進した。BMP-4 は肝芽細胞において、ERK, Akt, CaMKIIc, p38MAPK など肝芽細胞の終末分化に関与する数種類の MAP Kinase の活性化を調節していた。これらの結果より BMP-4 は胎生期肝幹／前駆細胞の増殖を抑制し、肝細胞や胆管細胞への終末分化の制御を行っていることが示された。

山添 正博 博士（医学） Masahiro Yamazoe

学位記番号／甲第2292号 学位授与／平成29年3月23日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文／Serum alkaline phosphatase as a predictor of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure
(急性心不全患者における新たな腎機能増悪予測因子としての血清アルカリファスファターゼに関する研究)
Journal of Cardiology 第67巻第5号412-417頁 平成28年5月発表

論文審査委員／主査：古川 哲史 副査：東田 修二 副査：内田 信一

〈論文要旨〉

急性心不全患者における腎機能増悪（worsening renal function, WRF）は予後不良因子であり、静脈うっ血はWRFの原因となる血行動態として注目されてきている。一方血清アルカリファスファターゼ（alkaline phosphatase, ALP）の上昇は肝うっ血を示唆する所見として報告されているが、WRFとの関連は未だ明らかにされていない。そこで急性心不全患者においてALPがWRFの予測因子であるかどうかを検討した。急性心不全で入院した患者を対象とし、WRFは入院中の血清クレアチニン0.3mg/dl以上の上昇と

定義した。ALP を 3 群 (<203 IU/L, 203–278, >278 IU/L) に層別化し後ろ向きに解析を行った。972 名の患者（平均年齢 73±13 歳、男性 54%）のうち、WRF は 132 名 (13.6%) に認められた。多変量ロジスティック解析において、ALP<203 IU/L 群に比べて、WRF 発症の adjusted odds ratio (OR) は ALP 203–278 IU/L 群では 1.69 (95% confidence interval [CI] 1.02–2.79, p value = 0.040), ALP>278 IU/L 群では 1.95 (95% CI 1.20–3.21, p value = 0.008) であった。その他ベースラインの慢性腎不全、血清アルブミン値の低下、糖尿病罹患が WRF に関連していた。血清 ALP は急性心不全患者における WRF 発症の独立した予測因子であることが示された。

月精 智子 博士 (医学) Tomoko Gessei

学位記番号 / 甲第 2293 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) / 先端医療開発学系 (先端技術開発医学) 専攻

学位論文 / A fiber-optic sorbitol biosensor based on NADH fluorescence detection toward rapid diagnosis of diabetic complications
(糖尿病合併症の迅速評価を目的とした NADH 蛍光検出に基づく光ファイバ式ソルビトール用バイオセンサ)
Analyst 第 140 卷第 18 号 6335–6342 頁 平成 27 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査 : 下門 顕太郎 副査 : 東田 修二 副査 : 永井 亜希子

〈論文要旨〉

糖尿病合併症である細小血管障害は、組織中に蓄積するソルビトールが一因であることが報告されている。本研究では、糖尿病合併症のバイオマーカーとして有効性が示唆されているソルビトールに着目し、光ファイバ式のソルビトール用バイオセンサを開発した。本バイオセンサは、高い基質特異性を有するフラビモナス属の微生物由来ソルビトール脱水素酵素 (sorbitol dehydrogenase, SDH) を利用し、酵素反応により生成される還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH : ex. 340nm, fl. 491nm) の蛍光強度の変化を検出することで、ソルビトールの測定を行う。本センサシステムは、励起光源 (UV-LED) と光電子増倍管 (photomultiplier tube, PMT) (もしくは分光器) を二分岐光ファイバで接続し、その先端に SDH 固定化膜を備えた光ファイバプローブを取付けて構築した。作製したバイオセンサの光ファイバプローブを酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) 溶液に浸漬し、ソルビトール濃度に伴う蛍光強度の変化を測定した。本バイオセンサは、健常者及び糖尿病患者の血液中および尿中のソルビトール濃度を含む、1.0–1000 μmol/L の範囲でソルビトールの選択的測定が可能であった。本センサは、糖尿病患者に対する Point of Care Testing (POCT) 検査および日常的な健康管理への利用が期待される。

小林 建太 博士 (医学) Kenta Kobayashi

学位記番号 / 甲第 2294 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 医歯学系 (消化管外科学) 専攻

学位論文 / Prognostic significance of PAK4 expression in gastric cancer
(胃癌における PAK4 発現と予後との相関について)
Journal of Clinical Pathology 第 69 卷第 7 号 580–585 頁 平成 28 年 7 月発表

論文審査委員 / 主査 : 石川 俊平 副査 : 北川 昌伸 副査 : 田中 真二

〈論文要旨〉

p-21 activated kinase (PAK) ファミリーである PAK4 は成長因子シグナル伝達、細胞骨格のリモデリング、遺伝子転写、細胞増殖、および発瘤形質転換などにおいて重要な役割をはたすことが知られている。しかし、胃癌における PAK4 の臨床的意義はまだ十分に解明されていない。本研究では胃癌における PAK4 発現を免疫染色で評価し臨床病理学的因子、および胃癌患者予後との相関について検討した。217 人から得られた胃癌組織を免疫染色し、PAK4 の発現を評価したところ 95 人 (43.8%) の胃癌組織が PAK4 高発現を示した。PAK4 高発現は胃癌の進行と相関しており、組織学的深達度、リンパ節転移有り、病理ステージ、遠隔転移・再発と相関していた。単変量解析において PAK4 高発現は胃癌の予後不良因子であった ($p < 0.001$)。多変量解析において PAK4 は独立した予後不良因子であった (ハザード比 2.5, 95% 信頼区間 1.4–4.7, $p = 0.003$)。また、ステージ 2, 3 患者においても PAK4 は独立した予後不良因子であった (ハザード比 2.2, 95% 信頼区間 1.1–4.5, $p = 0.029$)。PAK4 は胃癌患者における新たな予後因子であり、分子標的治療のターゲットの候補となる可能性が示唆された。

富井 翔平 博士 (医学) Shohei Tomii

学位記番号 / 甲第 2295 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 / Cortical Actin Alteration at the Matrix-Side Cytoplasm in Lung Adenocarcinoma Cells and Its Significance in Invasion
(肺腺癌における間質側細胞膜下での皮質アクチン線維の集積と浸潤に関する研究)
Pathobiology 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査 : 北川 昌伸 副査 : 中田 隆夫 副査 : 稲澤 譲治

〈論文要旨〉

アクチンが細胞膜下に形成する皮質アクチン線維はその収縮によってアメーバ型細胞運動を制御すると考えられているが、癌化に伴う細胞内局在の変化、浸潤、転移との相関は不明である。本研究では肺腺癌手術 109 例の臨床病理学的検討、肺腺癌細胞株 A549 のゲル内 3 次元培養を行い、皮質アクチン線維の分布と浸潤との相関を検討した。

気管支上皮・2 型肺胞上皮では皮質アクチン線維は内腔側・細胞間細胞膜下に限局するが、浸潤癌では間質側にも集積を認め、基底

膜の消失、脈管侵襲、リンパ節転移、予後と相関した。

I型コラーゲン内に3次元培養したA549コロニーの間質面に線維状アクチンとリン酸化ミオシン、PI(4,5)P2結合性プローブが集積したが、基底膜物質マトリケル内では集積は抑制された。超解像蛍光顕微鏡、透過電顕で見るとI型コラーゲン内では細胞膜の屈曲／突出が認められる一方、基底膜物質マトリケル内では平坦化していた。間質面での線維状アクチンの増加は線維状アクチン量自体の増加と細胞膜の屈曲／突出による見かけ上の増加を反映しており、基底膜によるアクチン線維の重合、収縮が制御される機序が考えられた。

ミオシン阻害薬Blebbistatinで間質面の皮質アクチン線維の集積は不明瞭となり、活性型Cdc42、MT1-MMPの遺伝子導入によるゲル内への浸潤は抑制された。また細胞実験と同様に浸潤癌症例でも間質面の細胞膜の屈曲／突出、平坦化が認められ、癌の浸潤・転移に皮質アクチン線維の収縮が関与している可能性が考えられた。

藤井 悟 博士（医学） Satoru Fujii

学位記番号 / 甲第2296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（消化器病態学）専攻

学位論文 / PGE₂ is a direct and robust mediator of anion/fluid secretion by human intestinal epithelial cells
(ヒト腸管上皮細胞の陰イオン／水分泌作用に対するプロスタグランジンE₂の効果に関する研究)
Scientific Reports 平成28年11月発表

論文審査委員／主査：内田 信一 副査：櫻木 俊聰 副査：植竹 宏之

〈論文要旨〉

腸管は生体の体液・電解質バランスを司る極めて重要な臓器である。腸管粘膜上皮からの水分泌は、Cl⁻を主体とする陰イオンの分泌に伴って受動的に生じると考えられているが、従来の解析手法ではヒト腸管上皮細胞の水分泌能を直接的に解析することは困難であった。本研究では腸管上皮培養細胞（オルガノイド）を用い、生理的状態および炎症環境においてヒト小腸上皮細胞のCl⁻／水分泌能を直接制御する因子の探索と同定を試みた。腸管上皮細胞からのCl⁻／水分泌は、当該因子添加によるオルガノイド断面積の変化により判定し、これを3Dスキャナを用いて定量化し、各因子のEC₅₀を算出した。同手法を用いて、下痢を惹起すると考えられているプロスタグランジンE₂（PGE₂）、Vasoactive Intestinal Peptide（VIP）、アセチルコリン（ACh）、ヒスタミン等の生理活性物質に対するオルガノイドのCl⁻／水分泌能を解析したところ、PGE₂が最も強力で持続的な生理活性物質と考えられた。また、PGE₂による腸管上皮細胞からの水分泌は、培地中のCl⁻に依存していること、およびCl⁻チャネルであるCFTRや各種Kチャネルおよびイオントランスポーター等と関連していることが示唆された。一方、TNF-α等の炎症性サイトカインの腸管上皮細胞のCl⁻／水分泌に対する直接作用は認められず、またPGE₂の効果を修飾する効果も認められなかった。よって、炎症環境において発現が上昇する様々な因子のうち、PGE₂がヒト腸管上皮細胞のCl⁻／水分泌を直接制御する因子として主たる役割を担っていると考えられた。

廣瀬 俊輔 博士（医学） Shunsuke Hirose

学位記番号 / 甲第2297号 学位授与 / 平成29年3月23日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 医歯学系（循環制御内科学）専攻

学位論文 / Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty : benefits over scoring balloon angioplasty alone
(ステント内再狭窄へのレーザー治療の有用性 Scoring balloon 単独を超えた利益)
Lasers in Medical Science 第31巻第8号 1691-1696頁 平成28年11月発表

論文審査委員／主査：荒井 裕国 副査：古川 哲史 副査：下門 顯太郎

〈論文要旨〉

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後のステント内再狭窄（in-stent restenosis (ISR)）は通常の病変と比較して再発を繰り返しやすく、PCIの有用性が低下することが知られている。

本研究では、ISR治療に対する、excimer laser coronary angioplasty (ELCA) 治療を有用性と安全性の評価を目的として行われた。対象となるPCI後のISR患者23人ともscoring balloonによる治療を行った。12名のELCA群ではscoring balloon拡張の前処置としてELCAを行った。scoring balloonとは、バルーンの外側に沿ってワイヤーや金属製のスコアリングエレメントが数本付いたバルーンである。エレメントがballoon拡張時に病変に亀裂を入れて拡張する。Non-ELCA群11人はscoring balloon拡張のみを行った。すべての患者に治療前後にquantitative coronary angiography (QCA) およびfrequency domain optical coherence tomography (FD-OCT) を用いた評価を行い、ISR治療から6ヶ月後のフォローアップ冠動脈造影で、標的病変再血行再建（target lesion revascularization (TLR)）の有無を判定した。なお、FD-OCTとは光ファイバーを用いた走査装置で、病変の詳細な観察、計測が可能である。

患者背景および病変背景には両群間に有意差を認めなかった。6ヶ月時点では、心臓死、心筋梗塞、ステント血栓症は、両群間で認めなかった。Scoring balloonの拡張圧はELCAグループで有意に低かった(9.0 ± 3.1 atm vs. 14.9 ± 4.3 atm, $p = 0.001$)。治療6ヶ月後のフォローアップ造影では、TLR率は両群間に有意差はなかったが(16.7% vs. 45.5%, $p = 0.09$)、晩期内腔損失径(late luminal loss)はELCA群で有意に低かった(0.7 ± 0.6 mm vs. 1.3 ± 0.7 mm, $p = 0.03$)。

ELCAはISR治療に安全に施行可能であった。scoring balloon単独と比較して、晩期内腔損失径を有意に改善し、有意ではないが相対的に再狭窄率は低い傾向にあった。ELCAを併用することで、scoring balloonの拡張圧を低下させ、血管のダメージを減らせる可能性が示唆された。

村井 典史 博士 (医学) Tadashi Murai

学位記番号 / 甲第 2298 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 医歯学系 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / The influence of elective percutaneous coronary intervention on microvascular resistance : a serial assessment using the index of microcirculatory resistance
(待機的経皮の冠動脈形成術の冠微小循環への影響 : Index of Microcirculatory Resistance を用いた経時的な評価)
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY 第 311 卷 第 3 号 H520-H531 頁 平成 28 年 9 月発表

論文審査委員 / 主査 : 古川 哲史 副査 : 荒井 裕国 副査 : 下門 顯太郎

〈論文要旨〉

冠微小循環の異常は患者の予後に影響を与える因子であることが今までの研究で報告されているが、percutaneous coronary intervention (PCI) による冠動脈狭窄の解除により最大充血時の冠微小循環にどのような影響を与えるのか未だ明らかになっていない。PCI により冠動脈狭窄病変の治療に成功した安定狭心症患者 71 例において、Index of Microcirculatory Resistance (IMR) を冠微小循環の指標として用いて、術前・術後・10か月後の遠隔期の IMR を経時的に評価し、PCI の冠微小循環への影響を調べた。その結果、IMR は術前、術後、遠隔期でそれぞれ中央値 19.8 (四分位範囲 14.6-28.9), 16.2 (11.8-22.1), 14.8 (11.8-18.7) であり、治療後に全体として有意に低下を認めた ($p < 0.001$)。また術前の IMR の値は術後、遠隔期までの IMR の変化のどちらとも相関を認めた (それぞれ $r = 0.84$; $p < 0.001$, $r = 0.93$; $p < 0.001$)。遠隔期までに IMR が低下する群の術前の IMR は IMR が上昇する群に比べ有意に高値であり [術前 IMR : 25.4 (18.4-35.5) vs. 12.5 (9.4-16.8); $p < 0.001$], 逆に IMR 低下群の遠隔期の IMR は IMR 上昇群に比べて低値であった。[遠隔期 IMR : 13.9 (10.9-17.6) vs. 16.6 (14.0-21.4); $p = 0.013$]。さらに IMR の低下は熱希釈法で求めた mean transit time を指標とした冠血流の上昇と関連していた ($p < 0.001$)。術後・遠隔期の IMR の低下を予測する術前の IMR の値はそれぞれ 16.8 と 17.0 であった。結論として PCI による冠動脈狭窄の解除は冠微小循環に影響を与え、その変化は術前の冠微小循環の状態と関係があった。全体として最大充血時の冠微小循環抵抗は遠隔期までに低下を示し、PCI による冠微小循環抵抗の変化は PCI 後の冠血流に影響を与えること示唆された。

菱刈 景一 博士 (医学) Keiichi Hishikari

学位記番号 / 甲第 2299 号 学位授与 / 平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (博士課程) / 医歯学系 (循環制御内科学) 専攻

学位論文 / ST-Segment Elevation on Intracoronary Electrocardiogram After Percutaneous Coronary Intervention is Associated With Worse Outcome in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
(非 ST 上昇型心筋梗塞患者において、経皮的冠動脈形成術後の冠動脈内心電図の ST 上昇は予後の悪さと相関する)
Catheterization and Cardiovascular Interventions 第 87 卷第 4 号 E113-E121 頁 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員 / 主査 : 荒井 裕国 副査 : 古川 哲史 副査 : 下門 顯太郎

〈論文要旨〉

導入 :

近年、致死的な心疾患である非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) の発症は増加している。1990 年から 2006 年までに発症した 250 万人の心筋梗塞患者についてまとめたアメリカのレジストリーでは、NSTEMI 患者は 1994 年は心筋梗塞患者において 19% であったのに対して、2006 年には 54% にまで上昇していると報告している。NSTEMI の予後は、ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) に対して、短期的には良いとされているが、長期的には同等に悪いとの報告もある。そのために、どのような患者の予後が悪いのか、NSTEMI 患者をいち早く、リスク層別化することはとても重要となる。

近年では、単一電極のガイドワイヤーを用いた、病変部位の冠動脈内心電図が、体表 12 誘導心電図よりも、より部分的な心筋虚血を高い感度で反映することが報告されている。そこで我々は、NSTEMI 患者において経皮的冠動脈形成術 (PCI) 後に、冠動脈内心電図を記録して、冠動脈内心電図の結果と心筋障害の程度及びその予後との相関について検討した。

高田 亮平 博士 (医学) Ryohei Takada

学位記番号 / 甲第 2300 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 / Inhibitory Effect of Zirconium Coating to Bone Bonding of Titanium Implants in Rat Femur
(ジルコニウムコーティングによるチタン製インプラントとラット大腿骨との骨癒合抑制効果)
Materials Transactions 第 58 卷第 1 号 113-117 頁 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員 / 主査 : 宗田 大 副査 : 宇尾 基弘 副査 : 永井 亜希子

〈論文要旨〉

チタン (Ti) 合金はその優れた強度・生体親和性により、整形外科手術において広く用いられるが、生体骨内における金属表面の骨形成作用はインプラント抜去時の骨折等の合併症や応力遮蔽の原因ともなりうる。Ti 同様高い生体適合性を持つジルコニウム (Zr) を金属表面にコーティングした Zr コーティング Ti 合金は Ti 合金の特性を保つつつ、擬似体液中において金属表面の骨形成抑制作用をもつことは既に報告されている。しかし、Zr コーティング Ti 合金の生体内での骨形成抑制効果を検討した報告はない。そこで、本研究において Zr コーティング Ti 合金の生体内での骨形成抑制効果を検討した。Ti 合金製の円柱状ロッドを作製し、Zr コーティングの有無でロッドを 2 群に分け、雄ラットの両側大腿骨髄腔内に挿入した。術後 4 週時のロッド引き抜き試験において、Zr コーティン

グ群で有意に引き抜き剪断応力が小さく、抜去ロッドに付着した骨構成元素量も少なかった。一方で、2群のロッドの表面粗さに差は認めなかった。また、Zr コーティングは引き抜き試験後も金属表面に残存していることが確認された。これらのことから、Zr コーティングにより Ti 合金の生体内骨形成作用は抑制されることが示された。

渡辺 雄一郎 博士（医学） Yuichiro Watanabe

学位記番号／乙第 1772 号 学位授与／平成 29 年 2 月 15 日

研究科専攻／

学位論文／Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63
(オートファジーは Cep63 を介して中心体数を制御する)
Scandinavian Journal of Surgery 平成 28 年 8 月発表

論文審査委員／主査：三木 義男 副査：稻澤 譲治 副査：北川 昌伸

〈論文要旨〉

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

井上 牧子 博士（医学） Makiko Inoue

学位記番号／甲第 2301 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（形成・再建外科学）専攻

学位論文／Inflammatory cytokine levels in synovial fluid 3, 4 days postoperatively and its correlation with early-phase functional recovery after anterior cruciate ligament reconstruction: a cohort study
(前十字靱帯損傷から前十字靱帯再建術までの期間が長期化するほど術後急性期の関節液中の炎症性サイトカイン濃度は上昇し、術後の回復が遅れる)
Journal of Experimental Orthopaedics 第 3 卷第 30 号 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：大川 淳 副査：上阪 等 副査：淺原 弘嗣

〈論文要旨〉

膝前十字靱帯（Anterior cruciate ligament：以下 ACL）は膝関節内に存在し、大腿骨の後方と脛骨の前方を結んでいる強靱な靱帯であり膝関節の安定性を保つ役割がある。ACL 損傷は膝の外傷の中でも代表的なものである。ACL 損傷はほとんどの症例でスポーツ時に起こっている。ACL 再建術後の関節内の状態を探るために、術前および術後 3~4 日目関節液を採取し、サイトカイン濃度を測定した。受傷後から再建術までの期間がより長かった群（受傷後 60 日以降）では、短かった群（受傷後 60 日以内）に比して、関節液中のサイトカイン濃度（IL1- β , IL6, IL10, IFN- γ ）の増加を認めた。また同群は術後早期の運動機能回復程度においても低値を示した。この報告は臨床的指標である運動の回復程度と生化学的指標である関節液中のサイトカイン濃度に関連があることを示した最初の報告である。

樋口 京子 博士（医学） Kyoko Higuchi

学位記番号／甲第 2302 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／Cadherin 5 expression correlates with poor survival in human gastric cancer
(カドヘリン 5 の高発現と予後不良胃癌との関連性について)
Journal of Clinical Pathology 平成 28 年 7 月発表

論文審査委員／主査：石川 俊平 副査：明石 巧 副査：田中 真二

〈論文要旨〉

胃癌は、全世界において約 952000 人が罹患し約 723000 人が死亡する今なお予防、治療共に難渋する疾患である。根治的治療は現在も外科的治療であることに変わりはないものの、局所コントロールと生存率の改善に関してはもはや限界の域と言え、胃癌の浸潤や転移におけるメカニズムの解明と、分子標的治療を行うためのバイオマーカーの発見が望まれるところである。また、細胞接着分子として Epithelial Cadherin として知られているカドヘリン 1 (CDH1) は癌進行の抑制に重要な役割を果たしており、CDH1 の低発現と胃癌の生存率の高さの関連性もすでに報告されている。一方で、カドヘリンスーパーファミリーの一つである Vascular Endothelial Cadherin (CDH5) は細胞間の接着阻害に関与されるとされており、乳癌や悪性黒色腫の細胞株で正常細胞と比較して腫瘍細胞で高発現し、腫瘍細胞の増殖を促進するとの報告がされている。また、ヒト癌細胞において CDH5 の mRNA やタンパクの高発現も報告されているが、胃癌に関しての報告はまだない。本研究では、胃癌における免疫組織学的な CDH5 の高発現と臨床病理学的特徴を検討した。

小林 正典 博士（医学） Masanori Kobayashi

学位記番号 / 甲第 2303 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（消化器病態学）専攻

学位論文 / The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development
(ユビキチンコード遺伝子 UBA52 はリボソームのユビキチン化を制御し、胎生発達を維持させる)
Scientific Reports 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：三木 義男 副査：稻澤 譲治 副査：田中 真二

〈論文要旨〉

ユビキチンは細胞内の重要な翻訳後修飾分子として多様な機能が報告されている。ユビキチンは 4 種の遺伝子から発現するが、それぞれの機能は明らかではない。今回、ユビキチンとリボソームタンパク質 RPL40 の融合分子である UBA52 の欠損マウスが胎生致死となることを発見した。ヒト大腸癌細胞株において、UBA52 si RNA を用いた発現抑制を行うと、ユビキチンの総量は減少しないがタンパク質合成能は低下し、Cyclin D が減少した結果、細胞周期が抑制されることを発見した。さらに、これらの細胞で UBA52 を過剰発現させると細胞周期を回復させたが、RPL40 のみの過剰発現では Cyclin D の発現回復には十分ではなく、UBA52 が切断されてユビキチンと RPL40 を生じることがタンパク質翻訳・合成に何らかの機能を有している可能性が示唆された。さらに、RPL40 が UBA52 から生じたユビキチンとリボソーム複合体を形成することを確認し、UBA52 は RPL40 と一緒にユビキチンもリボソームへ動員していることを発見した。本研究では UBA52 がユビキチンをユビキチンプールへ供給するためだけの遺伝子ではなく、リボソーム機能を制御する分子である可能性を明らかにした。これらの事実は、ユビキチンによるタンパク質翻訳や胎生発達における新たな制御機構を示すものである。

木原 まり 博士（医学） Mari Kihara

学位記番号 / 甲第 2304 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（膠原病・リウマチ内科学）専攻

学位論文 / Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis
(関節リウマチに対する tocilizumab の選択と有効性 : British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis を用いた観察研究)
Clinical Rheumatology 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員／主査：安原 真人 副査：窪田 哲朗 副査：小池 竜司

〈論文要旨〉

目的：UK の臨床現場で tocilizumab (TCZ) を使用した関節リウマチ (RA) 患者の特徴を分析し、TCZ と腫瘍壞死因子 (TNF) 阻害薬の実臨床の場での有効性を比較する。過去の生物学的製剤使用歴、methotrexate (MTX) の併用が TCZ の有効性に与える影響を分析する。

方法：UK で生物学的製剤を開始する RA 患者を集めた前向きコホートスタディ (British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis) を用い、ベースラインの患者特徴と 6 ヶ月時での治療効果、1 年間の治療継続率を 1 剤目の生物学的製剤として TCZ を開始した患者と TNF 阻害薬を開始した患者、TCZ を 1 剤目の生物学的製剤として開始した患者と 2 剤目以降の生物学的製剤として開始した患者、MTX を併用して TCZ を使用した患者と併用しなかった患者で比較した。

結果：UK では TCZ は主に 2 剤目以降の生物学的製剤として使用されていた。1 剤目の生物学的製剤として TCZ を使用した患者は TNF 阻害薬使用患者よりも併存症を有する割合が高かった。1 剤目の生物学的製剤として TCZ を使用した患者は 6 ヶ月時で TNF 阻害薬を開始した患者よりも DAS28 寛解を達成しやすかったが、その他の有効性の指標では両群に差は見られなかった。2 剤目以降の生物学的製剤として TCZ を使用した患者と 1 剤目の生物学的製剤として使用した患者では、背景因子の差を調整したところ治療反応性に有意差は見られなかった。MTX の併用の有無で治療効果の差は認めなかった。

結論：TCZ は UK で主に 2 剤目以降の生物学的製剤として使用されている。1 剤目の生物学的製剤として使用された場合、治療効果は TNF 阻害薬と比べて差を認めなかった。

長谷川 久紀 博士（医学） Hisanori Hasegawa

学位記番号 / 甲第 2305 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） / 生体環境応答学系（膠原病・リウマチ内科学）専攻

学位論文 / Direct suppression of autoaggressive CD8⁺ T cells with CD80/86 blockade in CD8⁺ T cell-mediated polymyositis models of mice
(CD8⁺T 細胞依存性多発性筋炎モデルマウスにおける CD80/86 阻害による自己反応性 CD8⁺T 細胞の直接抑制)
Clinical and Experimental Rheumatology 平成 29 年発表

論文審査委員／主査：神奈木 真理 副査：櫻木 俊聰 副査：横関 博雄

〈論文要旨〉

CD80/86 阻害による CD28 への補助刺激阻害は、CD4⁺T 細胞のアロ反応を阻害するが、CD8⁺T 細胞のアロ反応は阻害しない。一方、抗原非特異的な刺激下では、CD28 補助刺激は CD8⁺T 細胞による細胞傷害を増強する。そこで我々は、CD80/86 阻害が CD8⁺T 細胞依存性多発性筋炎 (PM) モデルマウスに対して有効性を示し、その有効性が自己反応性 CD8⁺T 細胞の直接抑制によるかを評価した。

C蛋白をマウスに皮内注射し、C蛋白誘導性筋炎（CIM）を誘導した。また、C蛋白由来のCD8+T細胞エピトープペプチドを提示させた樹状細胞（DC）をマウスに静脈内注射し、CD4+T細胞非依存的に活性化したCD8+T細胞によるC蛋白ペプチド誘導性筋炎（CPIM）を誘導した。免疫したマウスをCTLA4-Igまたは抗CD80/86抗体で治療し、C蛋白免疫後21日目にCIMマウスの、DC移入後7日目にCPIMマウスの筋を組織学的に評価した。CTLA4-Igまたは抗CD80/86抗体は、免疫時からの予防的投与、筋炎発症後からの治療的投与のいずれの場合でもCIMを抑制し、さらにCTLA4-Igは、DC移入時からの投与でCPIMを抑制した。

CD80/86阻害は多発性筋炎モデルマウスに有効であり、CPIMの改善は、CD80/86阻害が直接、自己反応性CD8+T細胞を抑制したことを見えた。以上より、CTLA4-Igは、CD4+T細胞だけでなくCD8+T細胞も直接抑制し、PMや他のCD8+T細胞依存性疾患に対して有効な治療薬に成り得ると考えられた。

柳澤 克昭 博士（医学） Katsuaki Yanagisawa

学位記番号／甲第2306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／Weekly injections of Hylan G-F 20 delay cartilage degeneration in partial meniscectomized rat knees
(ラット内側半月板部分切除モデルに対してHylan G-F20関節内注射は軟骨の変性を抑制する)
BMC Musculoskeletal Disorders 平成28年4月発表

論文審査委員／主査：大川 淳 副査：浅原 弘嗣 副査：上阪 等

〈論文要旨〉

ヒアルロン酸(hyaluronan:HA)関節内注射が軟骨変性を抑制するかに関して、いまだ臨床ではevidenceが乏しい。半月板切除後の外傷性関節症は良く知られているが、半月板切除モデルに対するHAの効果を検討する報告は少ない。今回、ラット内側半月板前方1/2切除モデルで、Hylan G-F20関節内注射の軟骨変性抑制効果について検討した。ラット両膝内側半月板前方1/2を切除し、1週後から片膝にHylan G-F20を、毎週1回関節内注射、反対膝はPBSを同様に毎週1回関節内注射した。切除後2、4、8週で、関節軟骨・滑膜を肉眼・組織学的評価した。切除後2週ですでに、対象群で早期から軟骨の変性を認めた。肉眼所見をスコアと変性面積を評価すると、全期間でHA群が対象群よりも良好であった。対象群は2週間後からサフラニン-O染色で軟骨基質の低下、軟骨変性を認めた。組織所見をスコアで評価すると、HA群が対象群よりも4、8週の時期で良好であった。滑膜細胞の増生は両群間に差はなかった。しかし、Hylan G-F20群では滑膜内にヒアルロン酸のfragmentと考えられる、周囲にCD68陽性細胞の集積が認められる無構造の部位が認められた。内側半月板前方1/2切除モデルは、低侵襲で再現性よく施行でき、軟骨変性的程度も強いが半月板の自然治癒が見られる。このモデルで、Hylan G-F20の毎週投与は半月板の再生を促進しなかったが関節軟骨変性進行を抑制した。

大原 敏之 博士（医学） Toshiyuki Ohara

学位記番号／甲第2307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／Hypoxia enhances proliferation through increase of colony formation rate with chondrogenic potential in primary synovial mesenchymal stem cells
(低酸素培養は初代ヒト滑膜幹細胞の軟骨分化能を維持してコロニー形成率を上昇させ増殖を促進する)
Journal of Medical and Dental Sciences 第63巻第4号61-70頁 平成28年12月発表

論文審査委員／主査：浅原 弘嗣 副査：田賀 哲也 副査：赤澤 智宏

〈論文要旨〉

間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells:MSCs)の中でも滑膜MSCsは軟骨分化能が高く関節軟骨や半月板の再生医療に有用である。初代滑膜MSCsは継代MSCsより染色体異常が少ないと臨床的に安全性や準備期間、コストの面から優れている。低酸素環境がMSCsの増殖能に与える影響について一定の見解ではなく、初代滑膜MSCsの報告は皆無である。我々は今回低酸素が初代ヒト滑膜MSCsの増殖を促進するか検討するため、人工膝関節置換術を施行する患者の膝滑膜を用い、低酸素で14日培養した細胞と通常酸素で14日培養した細胞のコロニー数と細胞数、表面抗原、ミトコンドリア活性、電子顕微鏡所見、軟骨分化能について検討した。さらにディッシュへの接着能に対する低酸素の影響を評価するため最初3日間のみ低酸素培養を行った群と14日間通して通常酸素培養を行った群を比較した。最後に低酸素が接着能を除いた増殖能に与える影響を評価するため、最初3日間通常酸素培養を行いその後11日間低酸素培養を行った群と、14日間通して通常酸素培養を行った群を比較した。低酸素は有意に細胞数とコロニー数を増加したが、1コロニー当たりの細胞数や表面抗原、ミトコンドリア活性、細胞形態、軟骨分化には影響を与えたなかった。最初3日間のみ低酸素培養とした群ではコロニー数、細胞数ともに差は認めなかったが、最後11日間を低酸素培養とした群では有意にコロニー数、細胞数ともに増加した。

低酸素環境での培養はコロニー形成率を上昇させ軟骨分化能を維持したまま細胞増殖を促進することが分かった。

中田 徹 博士（医学） Toru Nakata

学位記番号／甲第2308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（消化器病態学）専攻

学位論文／Indispensable role of Notch ligand-dependent signaling in the proliferation and stem cell niche maintenance of APC-deficient intestinal tumor
(Notchリガンド依存的なシグナル経路がマウス腸管腫瘍の幹細胞ニッチの形成および増殖において必須である)
Biochemical and Biophysical Research Communications 第482巻第4号1296-1303頁 平成29年1月発表

論文審査委員／主査：田賀 哲也 副査：櫻木 俊聰 副査：東田 修二

〈論文要旨〉

腸上皮の恒常性維持には Dll1 及び Dll4 分子による Notch シグナルの活性化が重要な役割を担っている。一方、消化管腫瘍は腸上皮幹細胞を起源として発生し、その増殖・維持に於いても Notch シグナルの活性化が重要である事が知られているが、同腫瘍組織における Notch リガンド分子の発現やその機能的な役割については全く明らかとなっていない。本研究ではまずマウス腸上皮幹細胞における APC 変異により発生する腫瘍において発現する Notch リガンドの同定を行い、次にその分子を欠損させた場合における腫瘍の細胞構築の変化と増殖について解析した。具体的には腸上皮幹細胞特異的に CreERT を発現するマウスと APC^{f/f} マウスを交配することにより、Tamoxifen (TX) 誘導性の消化管腫瘍モデルを作製した (LGR5-Cre; APC^{f/f} マウス)。TX 誘導後 21 日目に腸管組織の解析を行ったところ、小腸および大腸に LGR5 陽性細胞及び Lysozyme 陽性細胞で構築される腫瘍の発生を認めた。同腫瘍の組織学的解析の結果、1) LGR5 陽性細胞に一致して Hes1・Ki67 の発現を認め、2) Dll1, Dll4 と比較し、Jag1 の発現頻度が高い、ことが判明した。そこで Jag1 欠損腫瘍について解析するために LGR5-Cre; Jag1^{f/f}; APC^{f/f} マウスを作製し、組織学的解析を行った。非欠損時と比較し腫瘍組織内の Hes1 及び Ki67 の発現が著明に低下した。また同腫瘍において、LGR5 陽性細胞の減少、Lysozyme 陽性細胞の著明な増加をきたすことも分かった。一方 Notch canonical pathway の主要転写因子である RBPJ を欠損したマウス (LGR5-Cre; RB-PJ^{f/f}; APC^{f/f}) においては、RBPJ 非欠損時の腫瘍と表現型に変化を認めなかつた。以上より腸管腫瘍の幹細胞ニッチおよび増殖には Notch リガンドを介する RBPJ 非依存性の Notch シグナルの活性化が重要であることが明らかとなった。

平野 史生 博士（医学） Fumio Hirano

学位記番号 / 甲第 2309 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（膠原病・リウマチ内科学）専攻

学位論文 / Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy
(実臨床における活動性関節リウマチ患者に対する treat-to-target 治療戦略下では、simplified disease activity index 寛解の達成はその後の良好な機能的・構造的アウトカムと関連する)
Modern Rheumatology 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員／主査：宗田 大 副査：大川 淳 副査：安原 真人

〈論文要旨〉

Treat-to-target (T2T: 目標に向けた治療) は定期的な疾患活動性の評価を行い、臨床的寛解を達成するよう治療を最適化する関節リウマチ (RA) の治療戦略である。Simplified disease activity index (SDAI) は T2T で用いられる疾患活動性の指標の一つであるが、T2T 実施コホートにおいて SDAI による寛解が、良好な構造的、機能的アウトカムの予測因子であるかは証明されていない。我々は中等度～高疾患活動性の RA 患者を対象に、T2T 治療戦略を 72 週間実施し、Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) による機能的アウトカムの評価、van der Heijde-modified total Sharp score (vdH-mTSS) による構造的アウトカムの評価を行った。多重代入法を用いた多変量ロジスティック解析を行い、24 週時の SDAI 寛解が 72 週時の良好な機能的アウトカム (HAQ 寛解；HAQ-DI≤0.5)、良好な構造的アウトカム (Δ vdH-mTSS<smallest detectable change) の独立した予測因子であることを示した。

中山 菜央 博士（医学） Nao Nakayama

学位記番号 / 甲第 2310 号 学位授与 / 平成 28 年 3 月 31 日

研究科専攻 / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程） / 全人の医療開発学系（心療・緩和医療学）専攻

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

論文審査委員／主査：三宅 智 副査：森尾 友宏 副査：田上 美千佳

〈論文要旨〉

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

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

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

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

佐々木 真理 博士（医学） Mari Sasaki

学位記番号／甲第 2311 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（血流制御内科学）専攻

学位論文／Sulforaphane promotes murine hair growth by accelerating the degradation of dihydrotestosterone
(スルフォラファンは、ジヒドロテストステロンの分解を亢進し、マウスの毛髪の成長を促進する)
Biochemical and Biophysical Research Communications 第 472 卷第 1 号 250–254 頁 平成 28 年 3 月発表

論文審査委員／主査：西村 栄美 副査：横関 博雄 副査：藤井 靖久

〈論文要旨〉

ジヒドロテストステロン（DHT）はヒトの頭頂部の毛包を後退させ、男性型脱毛をひきおこす。スルフォラファンは、は 3α -HSD など、DHT 分解酵素の発現を増加させるため男性型脱毛を改善する可能性がある。スルフォラファンの毛髪の成長への影響を確認するため、ob/ob マウスにスルフォラファン 10mg/kg を 6 週間腹腔内投与し DMSO を投与したコントロール群と比較した。さらに 3α -HSD である aldo-keto reductase1c21 と dehydrogenase/reductase (SDR family) member 9 の発現を *in vitro*, *in vivo* 両方で確認した。スルフォラファンは ob/ob マウスにおいて有意に毛髪の発育を促進させた。またスルフォラファンを投与したマウスでは、血漿テストステロンと DHT 濃度がコントロール群と比較して低下していた。スルフォラファンは ob/ob マウスの肝臓および培養マウス肝細胞 Hepalclc7 細胞の aldo-keto reductase1c21 と dehydrogenase/reductase (SDR family) member 9 の mRNA とタンパク量を増加させた。

これらの結果から、スルフォラファンは肝臓での 3α -HSD の発現を増加させ DHT の分解を亢進させることにより、DHT による毛髪成長の抑制を阻止する可能性が示唆された。

壹岐 美紗子 博士（医学） Misako Iki

学位記番号／甲第 2312 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（免疫アレルギー学）専攻

学位論文／Basophil tryptase mMCP-11 plays a crucial role in IgE-mediated, delayed-onset allergic inflammation in mice
(好塩基球トリプターゼ mMCP-11 は、IgE 依存的慢性アレルギー炎症の誘導に重要な役割を果たす)
Blood 第 128 卷第 25 号 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員／主査：横関 博雄 副査：神奈木 真理 副査：樺木 俊聰

〈論文要旨〉

近年、好塩基球がアレルギーや生体防御において重要な役割を担うことが明らかになってきた。好塩基球は肥満細胞と同様、ヒスタミンや各種プロテアーゼを顆粒内部に貯蔵し、脱颗粒により放出することが知られている。しかしながら、好塩基球が産生するプロテアーゼの生理的機能は、肥満細胞のそれと比べよくわかっていない。そこで本研究では、好塩基球に選択的に発現するトリプターゼ mouse mast cell protease-11 (mMCP-11) に着目し、その生体内における機能を明らかにするため、mMCP-11 欠損マウスを作製し解析を行った。mMCP-11 欠損マウスに IgE 依存的慢性アレルギー炎症 (IgE-CAI) を誘導すると、野生型マウスに比べ耳介皮膚の腫脹、血管透過性亢進、炎症性細胞浸潤が半減した。また、組換え型 mMCP-11 を野生型マウスの耳介に皮内投与すると、酵素活性依存的に耳介腫脹や炎症性細胞浸潤が惹起された。加えて *in vitro* の系で、mMCP-11 が好塩基球や好酸球、マクロファージに対して遊走活性を持つことが示された。興味深いことに、mMCP-11 は血清蛋白質を分解し、その分解産物が G 蛋白質共役受容体 (GPCR) に作用することで、標的細胞を遊走させることが示唆された。以上のことから、好塩基球トリプターゼ mMCP-11 は IgE 依存的慢性アレルギー炎症を誘導する鍵分子であることが明らかになった。本研究により、好塩基球由来のプロテアーゼが生体内で重要な役割を果たすことが初めて明らかとなった。

八木 洋輔 博士（医学） Yohsuke Yagi

学位記番号／甲第 2313 号号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（脳神経病態学）専攻

学位論文／Next-generation sequencing-based small RNA profiling of cerebrospinal fluid exosomes
(次世代シーケンサーによる脳脊髄液エクソソーム中スモール RNA の発現プロファイルに関する研究)
Neuroscience Letters 第 636 卷 48–57 頁 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員／主査：稻澤 讓治 副査：石川 鈴也 副査：浅原 弘嗣

〈論文要旨〉

マイクロ RNA (miRNA)，特にヒト体液中に含まれる miRNA は各種疾患のバイオマーカーとしての有用性が示唆されている。各種の体液の中で、脳脊髄液 (CSF) は神経疾患の診断、あるいは疾患活動性のマーカーとして有望であることが示されている。しかしながら、これまでに報告されている CSF 中の RNA プロファイルに関する網羅的な解析研究の数は限られており、特に CSF エクソソーム中の miRNA に関するプロファイルはまだ報告されていない。以上のことから、我々は同一ドナーから得られた CSF および血清を用いて、各体液のエクソソーム分画および上清分画について次世代シーケンサー (NGS) による miRNA を含むスモール RNA の網羅的解析を行った。解析により、CSF においても血清においてもエクソソーム分画により多くの miRNA が存在していること、CSF と血清とではエクソソーム中 miRNA のプロファイルが異なることが明らかとなった。また、データベース上の脳組織の miRNA 発現プロファイルと我々の解析結果を比較したところ、脳に発現しているとされる miRNA のうち約 50% が CSF エクソソーム分画に存在することが明らかとなった。特に、miR-1911-5p の発現は脳に特異性が高いとされているが、我々の解析でも miR-1911-5p は CSF に特異的に発現し、血清には存在しないことが確認された。本研究により、CSF エクソソーム分画中の miRNA は、主として脳

に由来し、中枢神経系の病態生理を反映し得ることが示唆された。

古川 佑介 博士（医学） Yusuke Furukawa

学位記番号／甲第 2314 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（包括病理学）専攻

学位論文／Learning and Memory Deficits in Male Adult Mice Treated with a Benzodiazepine Sleep-Inducing Drug during the Juvenile Period
(幼若期マウスにおけるベンゾジアゼピン系睡眠導入薬の投与による学習記憶機能の低下)
Frontiers in neuroscience 第 10 卷第 339 号 平成 28 年 7 月発表

論文審査委員／主査：田邊 勉 副査：杉原 泉 副査：泰羅 雅登

〈論文要旨〉

抑制性神経伝達物質 γ -アミノ酪酸（GABA）は、脳発達において重要な役割を演じていることが知られている。よって、脳発達期における GABA 受容体（GABA-R）を介するシグナル伝達の攪乱は、脳発達に影響し、持続的な脳機能不全を生じさせる恐れがある。本研究では、GABA-R シグナルの異常刺激による脳発達への影響を調べるために、GABA-R シグナルを活性化する 2 種類の睡眠導入薬の、ベンゾジアゼピン（BZD）系の Triazolam（TZ）と、非 BZD 系の Zolpidem（ZP）をマウスへ単回強制経口投与し、オープンフィールド試験（OF）、明暗往来試験（LD）、高架式十字迷路試験（EP）、条件付け学習記憶試験（FZ）、驚愕反応抑制試験（PPI）の 5 つの試験からなるパッテリー式の行動解析を行った。その結果、幼若期に TZ を投与した群において学習記憶障害が生じる事を見いだした（FZ による）。一方で、ZP においては、いずれの投与群においても行動変化は認められなかった。次に、GABA-R シグナル刺激により生じる成長後の海馬への影響を Western Blot により検討した結果、TZ の幼若期投与群において、記憶機能に重要とされる AMPA 型グルタミン酸受容体サブタイプの GluR1, GluR4 の発現低下が認められた。なお、ZP については、いずれの投与群においても影響が認められなかった。次に、TZ と ZP の投与影響が異なる理由を調べるために、幼若期に両物質を投与して 8 時間後に海馬における神経活動の指標とされている初期応答遺伝子（IEG）の mRNA 発現を調べた。その結果、TZ 投与によって IEG の発現が有意に低下していることが認められた。なお、ZP 投与は IEG の発現に影響は認められなかった。以上から、脳発達期の TZ の投与は、GABA-R シグナルを介して IEG 発現低下を受けて学習記憶障害を誘発する事が示唆された。これらのことから、TZ など BZD 系の睡眠導入薬は、脳発達への影響を踏まえた慎重な使用が必要と考えた。

安藤 史顕 博士（医学） Fumiaki Andō

学位記番号／甲第 2316 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（腎臓内科学）専攻

学位論文／Wnt5a induces renal AQP2 expression by activating calcineurin signalling pathway
(Wnt5a は、calcineurin シグナルを介し AQP2 を活性化する)
Nature Communications 平成 28 年 11 月発表

論文審査委員／主査：瀧谷 浩司 副査：畠 裕 副査：前嶋 康浩

〈論文要旨〉

先天性腎性尿崩症は、腎臓の尿濃縮力が低下する疾患である。多尿は QOL を著しく低下させ、水腎症や腎機能障害などの合併症を引き起こす。尿の濃縮は、腎臓集合尿細管において vasopressin type 2 receptor（V2R）からの刺激が aquaporin-2（AQP2）水チャネルを活性化し、水の再吸収が増加することで起こる。V2R の機能喪失型（loss-of-function）変異が先天性腎性尿崩症の一一番多い原因として知られており、治療のためには V2R を介さずに AQP2 水チャネルを活性化することが重要である。

我々は、Wnt5a が AQP2 のリン酸化・膜輸送・タンパク発現量增加に関わることを発見した。Wnt5a は、マウス皮質集合管の灌流実験において水透過性を上昇させ、尿崩症モデルマウスにおいても尿浸透圧を上昇させた。Wnt5a は calcineurin の活性化を介し、既存の vasopressin シグナルとは異なる機序で AQP2 を制御していた。Calcineurin を直接活性化するアラキドン酸も vasopressin 様効果を持ったことから先天性腎性尿崩症における calcineurin 活性化薬の重要性を確認した。

劉 鍵 博士（医学） Lian Liu

学位記番号／甲第 2317 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（分子細胞循環器学）専攻

学位論文／Genetic Variants Associated With Susceptibility to Atrial Fibrillation in a Japanese Population
(日本人における心房細動感受性遺伝子の解析研究)
Canadian Journal of Cardiology 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員／主査：村松 正明 副査：角田 達彦 副査：平尾 見三

〈論文要旨〉

心房細動は日常診療で最も頻繁にみられる持続性不整脈であり、日本だけでなく多くの罹患者が認められる。その危険因子として、加齢や性別（男性）、体格指数（BMI）、心不全などの既往歴のほか、遺伝的関連について多く報告されるようになった。心房細動に関するゲノムワイド関連研究（GWAS）によってこれまで 14 の遺伝子座が同定されている。

増富 裕文 博士（医学） Hirofumi Masutomi

学位記番号／甲第 2318 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（血流制御内科学）専攻

学位論文／Induction of Peptidylarginine Deiminase 2 and 3 by Dibutyryl cAMP via cAMP-PKA Signaling in Human Astrocytoma U-251MG cells
(ヒトアストロサイトーマ U-251MG 細胞において、ジブチリル cAMP によるペプチジルアルギニンデイミナーゼ 2 と 3 の誘導は、cAMP-PKA シグナル伝達を介する)
Journal of Neuroscience Research 平成 28 年 10 月発表

論文審査委員／主査：畠 裕 副査：田賀 哲也 副査：中田 隆夫

〈論文要旨〉

ペプチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD) は、タンパク質中のアルギニン残基をシトルリン残基に脱イミノ化するカルシウム (Ca) 依存性の翻訳後修飾酵素である。シトルリン残基に修飾されたタンパク質は、シトルリン化タンパク質と総称される。塩基性アミノ酸のアルギニンから中性アミノ酸のシトルリンへの修飾は、タンパク質の高次構造や機能に影響を及ぼす。PAD には、5つのアイソフォーム (PAD1-4, 6) が存在し、その発現組織は異なる。中枢神経系では、PAD2, PAD3, PAD4 の発現が報告されており、中でも PAD2 の発現が最も高い。また、PAD2 は神経細胞やミクログリア、オリゴデンドロサイト、アストロサイトなどのグリア細胞で発現が認められる。

アストロサイトは、神経細胞に栄養を供給するなど脳の恒常性維持に働く。脳が酸化ストレス、炎症、虚血などにより障害を受けると、アストロサイトは反応性アストロサイトへと細胞の性質を変える。しかし、その詳細な変換機構は明らかではない。In vitro 実験において、初代培養アストロサイトは、サイトカインであるインターロイキン、腫瘍壊死因子 α 、インターフェロン γ の添加によって、細胞の性質を変化させる。また、細胞内透過性の cAMP の類似体であるジブチリル cAMP (dbcAMP) の添加は、ラット C6 グリオーマ細胞とラット初代培養アストロサイトを反応性アストロサイトへ変化させる。反応性アストロサイトのマーカータンパク質として、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) が知られている。

PAD の増加とシトルリン化タンパク質の発現は、アルツハイマー病 (AD), プリオン病、パーキンソン病、多発性硬化症といった神経変性疾患で認められている。我々は、以前に AD 患者脳において、シトルリン化タンパク質の異常な蓄積及び PAD2 タンパク質の増加を明らかにしている。また、シトルリン化タンパク質陽性細胞の多くは反応性アストロサイトであり、GFAP がシトルリン化していることも明らかにしている。反応性アストロサイトにおいて、シトルリン化タンパク質の異常な蓄積と PAD2 の亢進は、AD の発症や進行に関係していると考えた。そこで本研究では、ヒトアストロサイトーマ U251MG 細胞を用いて、dbcAMP による PAD の発現誘導を検討した。

堀口 華代 博士（医学） Kayo Horiguchi

学位記番号／甲第 2319 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（免疫アレルギー学）専攻

学位論文／Real-time imaging of mast cell degranulation in vitro and in vivo
(in vitro および in vivo におけるマスト細胞のリアルタイムイメージング)

Biochemical and Biophysical Research Communications 第 479 卷第 3 号 517-522 頁 平成 28 年 10 月発表

論文審査委員／主査：東 みゆき 副査：横関 博雄 副査：安達 貴弘

〈論文要旨〉

マスト細胞はアレルゲンなどの刺激により、細胞内の分泌顆粒に貯留している多様なメディエーターを放出し、即時型のアレルギー反応を誘導する。現在用いられているマスト細胞の脱顆粒評価方法は、脱顆粒によって放出されたメディエーターを検出する手法が主であり、これらの手法では個々の細胞や生体内における脱顆粒を観察することは困難である。そこで我々は、in vitro だけでなく in vivo の条件下でもリアルタイムで脱顆粒の様子を可視化することのできる新規ツールを開発することにした。本研究で考案した脱顆粒検出ツール (immuno-pHluorin, 略称 impH) は、マスト細胞の分泌顆粒に発現する膜タンパク質に pH 感受性の蛍光タンパク質が融合された人工遺伝子であり、pH が酸性の環境下では蛍光を発せず、中性環境下では強い蛍光を放つ性質を持つ。実際に impH をマスト細胞に発現させると、impH が集積する分泌顆粒内は酸性に保たれているため定常状態では蛍光を発さないが、ひとたび脱顆粒が起きたと、顆粒内が細胞外に露出することで pH が上昇し、強い蛍光を発することが分かった。さらに、このツールは顆粒が放出される様子をリアルタイムで観察することができるため、アレルゲンの存在する方向に顆粒が放出されているという事実を突き止めた。また、マスト細胞に impH を発現させたマウスを作製し、即時型皮膚アレルギー炎症を誘導したところ、炎症を起こしている部位のマスト細胞で蛍光が観察され、impH は生体内でも機能することを証明した。以上のことより、impH は in vitro と in vivo のどちらにおいてもマスト細胞の脱顆粒を観察することのできる有用なツールであり、脱顆粒を抑制する薬剤や物質の探索に役立つことが示唆された。

安藤 聰美 博士（医学） Satomi Ando

学位記番号／甲第 2320 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（免疫治療学）専攻

学位論文／HTLV-1 Tax-Specific CTL Epitope-Pulsed Dendritic Cell Therapy Reduces Proviral Load in Infected Rats with Immune Tolerance against Tax
(HTLV-1 Tax 特異的 CTL エピトープパルス樹状細胞療法は、Tax に対する免疫寛容を示す感染ラットのプロウイルス量を下げる)

Journal of Immunology 平成 28 年 12 月発表

論文審査委員／主査：檜木 俊聰 副査：山岡 昇司 副査：三浦 修

〈論文要旨〉

成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染によって引き起こされる極めて予後不良な CD4⁺T 細胞の悪性腫瘍である。ATL 発症の危険因子の一つは、高い持続感染量（プロウイルス量；PVL）である。我々は以前、HTLV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の主要認識ウイルス抗原である Tax タンパクに対する CTL の機能が、一部の無症候性キャリアで減退していることを報告した。また、CTL 応答は PVL と逆相関する傾向があったことから、減弱した HTLV-1 特異的 CTL 応答は PVL の増加に関与していると考えられる。さらに、我々が今まで行ってきた動物実験による研究結果から、主要感染経路である経口感染は、他の感染経路と比べて PVL が高いことを示してきた。

本研究では、経口感染ラットの Tax 特異的 CD8⁺T 細胞は、一部の無症候性キャリアで示されたように、検出することはできるが、それらの機能は著しく損なわれていることを突き止めた。また、Tax 特異的 CTL エピトープパルス樹状細胞療法は、Tax に対する免疫応答の低い経口感染ラットであっても増殖能および IFN γ 産生能を保持する Tax 特異的 CD8⁺T 細胞を誘導し、PVL を減少させた。さらに、我々はほとんどの感染者から单球由来樹状細胞 (MoDCs) が誘導でき、in vitro で自己の CMV 特異的 CTL を増殖刺激する能力を保持していることが明らかになった。このことは、我々の樹状細胞療法がほとんどの感染者で適用可能であることを示唆している。

以上より、ペプチドパルス樹状細胞免疫療法は、HTLV-1 特異的 CTL 応答が減弱し高い PVL を保持する感染者に対して、機能的な HTLV-1 特異的 CTL を誘導し、結果的に、ATL 発症危険因子の一つである高い PVL を減少させる有用なワクチン療法であると考えられた。

筒井 英充 博士（医学） Hidemitsu Tsutsui

学位記番号／甲第 2321 号 学位授与／平成 29 年 3 月 23 日

研究科専攻／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）／医歯学系（免疫アレルギー学）専攻

学位論文／The Basophil-specific Protease mMCP-8 Provokes an Inflammatory Response in the Skin with Microvascular Hyperpermeability and Leukocyte Infiltration
(好塩基球特異的プロテアーゼ mMCP-8 は血管透過性亢進と炎症性細胞浸潤を伴う皮膚炎症を引き起こす)
Journal of Biological Chemistry 第 292 卷第 3 号 1061-1067 頁 平成 29 年 1 月発表

論文審査委員／主査：横閑 博雄 副査：檜木 俊聰 副査：東 みゆき

〈論文要旨〉

mMCP-8 (mouse mast cell protease-8) は、好塩基球特異的に発現するセリンプロテアーゼの一つである。その特異性から、これまで mMCP-8 は好塩基球のマーカーとして広く利用されてきたが、生理的機能に関してはほとんど分かっていない。そこで本研究では、組換え型 mMCP-8 を作成しその機能を解析した。マウスの耳介に mMCP-8 を皮内投与した結果、Cyclooxygenase (COX) 依存的に皮膚の腫脹と血管透過性亢進が惹起された。加えて、皮膚投与局所におけるケモカインの発現上昇、ならびに好中球やマクロファージ、好酸球といった炎症性細胞の浸潤が観察された。以上の結果から、mMCP-8 は好塩基球の関連する皮膚炎症において、重要なエフェクター分子として機能することが示唆された。

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

編集後記

入学式で始まった本年度も気がつけばもう夏休みになっています。歳月とはそのような短い時間の積み重ねではありますが、ときに立ち止まりその経過に気づいて、いくばくかの軌道修正をすることもまた、大切なことではないでしょうか。半年に1度の『お茶の水医学雑誌』発行時には、務めてそのような時間経過の認識を心がけてきましたが、今回は情報の鮮度に焦点を当てて振り返ってみました。

新生『お茶の水医学雑誌』の“創刊”時は、まず編集委員の間で広く意見を出し合い、新しいアイディアを具現化して第60巻1号の発行にこぎつけましたが、その後も新しい企画を立て、総合医学雑誌としての充実を図ってきました。総説論文、症例報告、プレスリリース研究、同窓会研究奨励賞受賞論文、イブニングセミナーなど、内容もさまざまな論文を専門の先生方にご執筆いただきましたが、どのように素晴らしい論文も鮮度が大切です。プレスリリース研究論文、同窓会研究奨励賞受賞論文およびイブニングセミナーは、多少時間を遡って依頼をしてきました。前二者はほぼ現在に追いついてきましたが、一番新しい企画のイブニングセミナーにはまだ若干の時間差があるため、歩幅を大きめにとることにしました。本号から、2編ずつの掲載です。

学内からは、発行日に配布された本誌をとくに関係ある部分だけ抜き出してファイルし、研究室内で参考資料として自由に閲覧できるよう保管しているというお話を聞き及んでいます。学外からの問合せも途切れることなく続いており、とくに東京以外の医科大学の図書館からのご連絡を多くいただき、これらには、できる限りの対応を心がけています。さらに、海外の大学医学部へも数年前より配本しています。

また、先日は、ホッとする嬉しい話を聞きました。本誌を各研究分野のメールボックスに投函してもらっている学生達に、ある教授からお声をかけていただき、励ましのお言葉を頂戴したというのです。「君たちが配っているの、勉強になるでしょう。」という一言は、当の学生達のみならず、発行に携わる関係者への何よりの一言となりました。

しかし、このような活動も財政基盤を支えるご支援があつてのことです。新生『お茶の水医学雑誌』発行時から多大なご尽力をいただいている一般財団法人和同会、配送業務も含めて多くの雑誌発行活動を支えてくださっている一般社団法人東京医科歯科大学医科同窓会、各方面からのご助成の窓口となり、法律的な手続きのサポートをいただいている公益財団法人藁力学研究会などの諸団体には、この場を借りて編集委員一同心より御礼を申し上げます。

6年前に私たち編集委員は、先駆者の先生方が60年の間守り、継続してこられた本誌の“権”を受け取りましたが、回を重ねるごとに“権の重み”を全員が実感しております。半年に一度の発行を積み重ねながら、さらなる内容の充実を図り、総合医学雑誌としての歳月を継続して積み上げていく所存です。

最後に、編集委員として長期間、本誌を支えていただいた河野辰幸先生が退官なされ、本号から後任編集委員として植竹宏之教授（総合外科学分野）をお招きしました。末筆ながら、河野先生にはこの間のご尽力に深謝申し上げます。

平成29年7月 お茶の水医学雑誌 編集委員長
江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る。
2. 日本語で書かれた学位申請論文、および総説、原著論文、症例（事例）報告、資料、教室研究業績等を受け付ける。
3. 論文の採否は編集委員会が決定する。掲載は採択順とする。特別掲載については別途考慮する。
4. 原稿は、A4の用紙を用い、ワードプロセッサ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

秋田 恵一 古川 哲史

宮崎 泰成 明石 巧

沢辺 元司 植竹 宏之

Editorial Committee

Editor in chief

Yoshinobu Eishi

Editors

Keiichi Akita

Tetsushi Furukawa

Yasunari Miyazaki

Takumi Akashi

Motoji Sawabe

Hiroyuki Uetake

お茶の水医学雑誌 第65巻 第2号

発 行 2017年7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
