

# 日本医科大学医学会雑誌

第12巻 2016年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
ブランドの認識と再構築 弦間 昭彦 4
- グラビア  
慢性血栓性肺高血圧症の深吸気呼吸停止下肺血流SPECT-CT 木曾 翔平 他 6
- 綜 説  
全身性疾患としての慢性腎臓病 酒井 行直 他 7  
ベーチェット病の免疫病態 岳野 光洋 15
- 症例報告  
脊索腫に対する重粒子線治療前に腹腔鏡下スパーサー挿入術を行った1例 中山祐次郎 他 26
- 関連施設だより  
“医療で地域を支える”の旗のもと 久保田 憲 30
- 話 題  
白内障手術の進歩～開眼手術から屈折矯正手術へ～ 鈴木 久晴 32
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 2 Summary 33  
Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 3 Summary 34
- 集会記事  
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 35
- 会 報 36

# 平成 28 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

平成 28 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会  
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

## 1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者（グループで応募する場合には研究代表者）は、応募締切日現在、本会会員歴 3 年以上、満 45 歳以下とし、個人またはグループとします。

## 2. 申込方法

応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データ<sup>\*1</sup>を含む）に必要な事項を記入のうえ、お申し込みください。

## 3. 締切期日：平成 28 年 6 月 13 日（月）

## 4. 申込先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号 日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内<sup>\*2</sup>）

## 5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。  
（授賞内定期日は平成 28 年 7 月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。  
（授賞式は、9 月上旬に開催される「第 84 回日本医科大学医学会総会」にて行なう予定です。）
- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、医学会誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。  
ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

<sup>\*1</sup> 書類は、本会ホームページから出力してください。

([http://college.nms.ac.jp/individual/ma\\_nms/](http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/))

<sup>\*2</sup> ご持参での申込みの場合は、日本医科大学医学会事務局（大学院棟 2 階大学院課内 2B03）までご提出ください。

上記お問い合わせ先：医学会事務局 齋藤  
電話：03-3822-2131（内線 5111）  
FAX：03-3822-3759  
E-mail：manms@nms.ac.jp



## ブランドの認識と再構築

弦間昭彦

日本医科大学学長

平成 27 年 10 月より、140 年の歴史と伝統を誇る日本医科大学の学長という重責を担うことになりました。よろしくお願ひします。

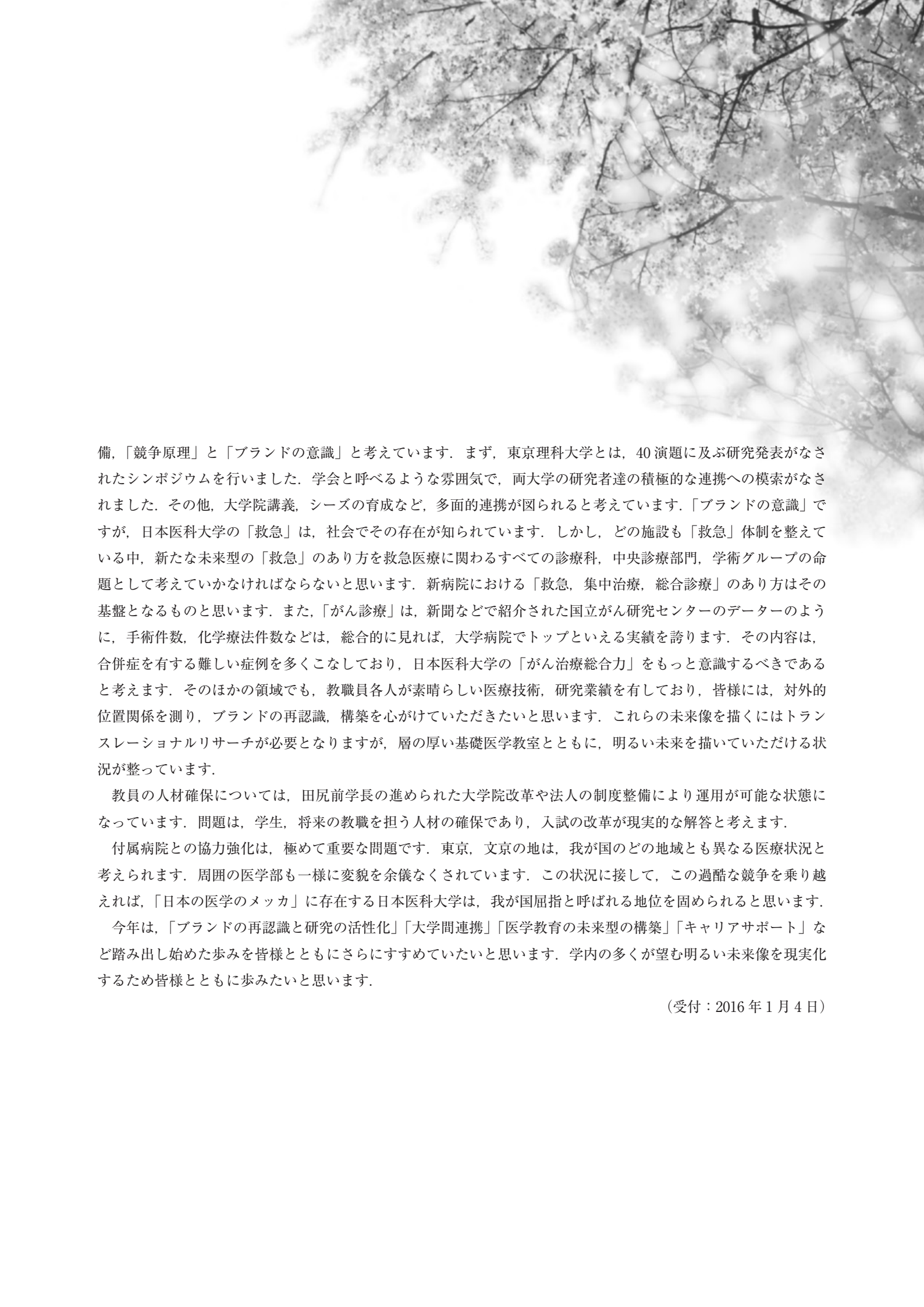
この数年、日本医科大学の学事面は、大きな変貌の時代にありました。アクションプランが進められる中で、新丸子校舎が武蔵境に移り、日本獣医生命科学大学と校舎をともしております。また、大学院の改組、付属病院第一期工事の終了、多くの基礎系、臨床系教授の方々の交代期など、いろいろな波が同時に寄せる時期でありました。皆様の協力の結果、当面の荒波を何とか越えることが出来ました。しかし、この変貌を活かすためには、「明確なビジョン」とその実現のための「周到な戦略」が無ければなりません。

私は、「旧制医科大学として築き上げられた伝統と誇り」を再認識し、「新たなブランドの構築」を進めたいと思います。教育理念「愛と研究心を有する質の高い医師、医学者の育成」は、まさに、その伝統を意識したものであり、その実現が基本と考えます。「戦略」は、現状把握と将来の予測に基づかなければなりません。日本医科大学の前に横たわっている当面の問題は、(1) 我が国が迫られている高等教育改革への対応、(2) 我が国の国家戦略としての研究拠点化への対応、(3) 少子化社会での人材の確保、(4) 付属病院診療体制への協力強化などがあげられると思います。

高等教育改革については、予習、復習を常識とした能動的学習をどこよりも実のある形で進めたいと考えます。すでに、国家予算補助も獲得し、教務部、大学院、ICT センター、医学教育センターなどが力を合わせ、e-learning など、ネットをフル活用した「医学教育の未来型」を構築しつつあります。卒後教育については、新専門医制度のもと、研究、教育の体制をどう再構築するかは大きな問題です。大学院入学資格を抜本的に変更するとともに、並行して「内科」「外科」などプログラム構築の難しい領域での専門医コースの対応を進めています。今後、大学が卒業生のキャリアパスに積極的に関与しなければならないと考えます。

研究拠点化については、単科大学、医系大学には、逆風です。「シーズ」確保、人材の育成、研究支援体制など、単科大学の弱点となりうる領域をどのように補うか特別な戦略が必要と考えます。鍵は、「特別な連携」環境の整





備、「競争原理」と「ブランドの意識」と考えています。まず、東京理科大学とは、40演題に及ぶ研究発表がなされたシンポジウムを行いました。学会と呼べるような雰囲気、両大学の研究者達の積極的な連携への模索がなされました。その他、大学院講義、シーズの育成など、多面的連携が図られると考えています。「ブランドの意識」ですが、日本医科大学の「救急」は、社会でその存在が知られています。しかし、どの施設も「救急」体制を整えている中、新たな未来型の「救急」のあり方を救急医療に関わるすべての診療科、中央診療部門、学術グループの命題として考えていかなければならないと思います。新病院における「救急、集中治療、総合診療」のあり方はその基盤となるものと思います。また、「がん診療」は、新聞などで紹介された国立がん研究センターのデータのように、手術件数、化学療法件数などは、総合的に見れば、大学病院でトップといえる実績を誇ります。その内容は、合併症を有する難しい症例を多くこなしており、日本医科大学の「がん治療総合力」をもっと意識するべきであると考えます。そのほかの領域でも、教職員各人が素晴らしい医療技術、研究業績を有しており、皆様には、対外的位置関係を測り、ブランドの再認識、構築を心がけていただきたいと思います。これらの未来像を描くにはトランスレーショナルリサーチが必要となりますが、層の厚い基礎医学教室とともに、明るい未来を描いていただける状況が整っています。

教員の人材確保については、田尻前学長の進められた大学院改革や法人の制度整備により運用が可能な状態になっています。問題は、学生、将来の教職を担う人材の確保であり、入試の改革が現実的な解答と考えます。

付属病院との協力強化は、極めて重要な問題です。東京、文京の地は、我が国のどの地域とも異なる医療状況と考えられます。周囲の医学部も一様に変貌を余儀なくされています。この状況に接して、この過酷な競争を乗り越えれば、「日本の医学のメッカ」に存在する日本医科大学は、我が国屈指と呼ばれる地位を固められると思います。

今年は、「ブランドの再認識と研究の活性化」「大学間連携」「医学教育の未来型の構築」「キャリアサポート」など踏み出し始めた歩みを皆様とともにさらにすすめていきたいと思ひます。学内の多くが望む明るい未来像を現実化するため皆様とともに歩みたいと思ひます。

(受付：2016年1月4日)

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の深吸気呼吸停止下肺血流 SPECT-CT

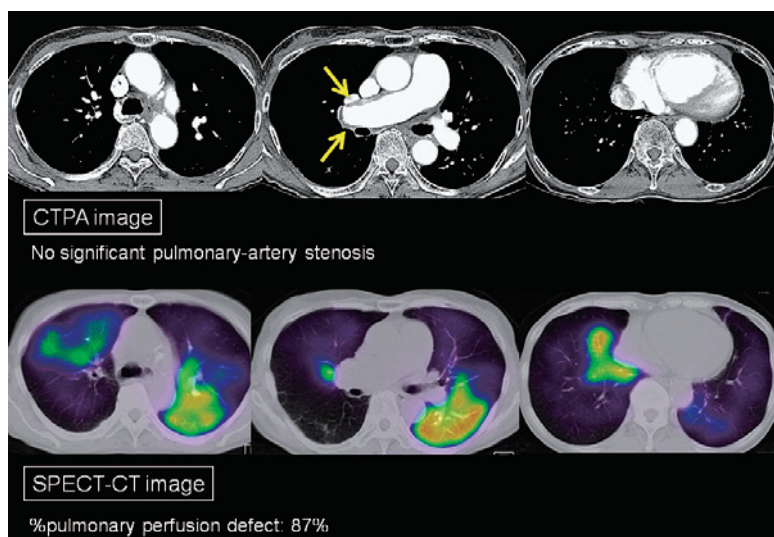
木曾 翔平 福嶋 善光 汲田伸一郎

日本医科大学付属病院放射線科

## Deep-inspiratory Breath-hold Pulmonary Perfusion SPECT-CT for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Shohei Kiso, Yoshimitsu Fukusima and Shin-ichiro Kumita

Department of Radiology, Nippon Medical School Hospital



慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) は器質化血栓により肺動脈閉塞を生じ、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6カ月以上にわたって固定している病態で平均肺動脈圧が25 mmHg以上の肺高血圧を合併している状態と定義されている。不溶性フィブリンや遺伝子関与を示唆する報告があるが、発症機序はまだまだ不明確である。急性肺血栓塞栓症 (acute pulmonary thromboembolism: APE) の既往による反復型と明らかな基礎疾患のない潜伏型に区別され、APEの3.8%が慢性肺血栓塞栓症 (chronic pulmonary thromboembolism: CPE), 0.1~0.5%がCTEPHに移行すると報告されている<sup>1,2</sup>。われわれの施設では日常臨床で深吸気呼吸停止下肺血流 SPECT-CTを施行しており、CTEPH例の画像を紹介する。

症例は69歳女性。半年前に他院でAPEに対する入院加療歴がある。今回呼吸不全症状が増悪したため当院受

診、入院精査となった。

CT pulmonary angiography (CTPA) (図上段): 肺動脈本幹と区域枝に壁在性血栓 (矢印) を認めるが、有意狭窄所見なし。

肺血流 SPECT-CT (図下段): 両肺全区域に及ぶ多発血流欠損を認め、肺血流欠損率も87%と高値。

Swan-Ganzカテーテル検査にて平均肺動脈圧: 49 mmHg, 肺動脈楔入圧: 4 mmHgで画像所見と総合しCTEPHと診断された。

CPEにおける血栓は壁在化あるいは末梢肺動脈に限局する傾向があり、CTPAで血栓閉塞を指摘しにくいにも関わらず、肺血流 SPECTで高度の血流欠損を示す傾向がある。CTPAの感度: 51.3%, 特異度: 99.3%, 肺血流 SPECTの感度: 96.2~97.4%, 特異度: 90.0~94.6%と報告されており<sup>3</sup>、CTPAでCPEが否定的であっても臨床的に疑わしい場合には肺血流 SPECTでの確認を要する。

## 文 献

1. Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al: Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 131-138.
2. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K, et al: Recent progress in the diagnosis and management of

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2013; 51: 134-146.

3. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al: Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.

連絡先: 木曾翔平 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学臨床放射線医学

E-mail: sk6954japan@yahoo.co.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

## 全身性疾患としての慢性腎臓病

酒井 行直 鶴岡 秀一

腎臓内科学分野

## Total Management of CKD

Yukinao Sakai and Shichi Tsuruoka

Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

**Abstract**

One-eighth of adults are Chronic Kidney Disease (CKD) in Japan. Intensive multifactorial interventions are required to prevent the onset of End Stage Kidney Disease (ESKD) and Cardio Vascular Disease (CVD). In this report, we will describe hypertension, diabetes and hyperuricemia that are the maximal cause of CKD, as well as our findings.

The hypertension treatment target value of the CKD patient is still controversial. However, the prepotency of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAS) inhibitor is denied for the patient without proteinuria. The characteristic of hypertension to be found in the CKD patient is Na-sensitive hypertension and disorder of the circadian rhythm, whereas the improvement of the medication adherence is important, too. We showed that adherence improvement of long-action type Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) olmesartan had good influences on renal function. Also, the decrease in albuminuria was found, too. However, we were not able to prove the renal protective effect for patients with CKD Stage 4 or more about the direct renin inhibitor aliskiren.

40% of patients with type II diabetes mellitus are CKD, and incretin related drug and Sodium Glucose Transporter-2 (SGLT-2) inhibitor were released, and the option of treatment expanded. Recently, it has been known that various mediators and nervous systems were involved between gastrointestinal tract and kidney. This is called Gut-Renal Axis. As for the incretin related drug, it is suggested by gastrointestinal tract for body fluid homeostasis maintenance in that through Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) which is a main mediator to work to kidney. It is hoped that the incretin related drug prevents progress of diabetic nephropathy. We examined the effect to inflict for renal function of alogliptin and showed the possibility that alogliptin improved progression of diabetic nephropathy.

Hyperuricemia was associated with a cause and progress of CKD seriously, but available therapies were limited to the patient whom renal function decreased. We performed the change to febuxostat in the CKD patient whom the uric acid level did not decrease in allopurinol enough. As a result, the uric acid level achieved the goal, and the renal function was significantly improved, too.

The kidney links with various kinds of organs to maintain quantitative and qualitative homeostasis of the body fluid and finally manages the regulation. With the decrease of renal function, metabolic derangements such as water, electrolyte, sugar, uric acid, lipids, acid base, bone mineral, iron and erythropoiesis develops. The noumenon of CKD is organ linkage, and the viewpoint for it is important.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 7-14)

**Key words:** chronic kidney disease, hypertension, diabetic nephropathy, hyperuricemia

## はじめに

わが国における慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の患者数は 1,330 万人と推定されており, 成人の 8 人の 1 人が CKD であるといわれている。また, 血液透析患者は 2013 年末の時点で 31 万人を超え増加の一途をたどっている。CKD 患者は世界的にも増加傾向にあり, 日本では Stage 3 の割合が高いのが特徴である<sup>1</sup>。その原疾患は糖尿病性腎症, 慢性糸球体腎炎, 腎硬化症などが多くを占めている。最近の Meta-analysis では eGFR の低下は生命予後に直結することが明らかにされている<sup>2</sup>。CKD 治療の目的は末期腎不全 (ESKD) への進展や心血管疾患 (CVD) の発症の抑制であり, 包括的かつ有効な集学的治療が必須である。一般的には, 生活指導や食事指導を行うとともに, 血圧や血糖の管理, 脂質異常の是正を行い, 貧血や骨・ミネラル代謝異常などへの対策を行う。血清尿酸値もその管理の対象のひとつである。本稿では CKD における最大の原因である高血圧と糖尿病, および高尿酸血症について, 自験を交えながら述べる。

### (1) 診断基準

CKD は①腎障害を示唆する所見 (尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在, 特に 0.15 g/gCr 以上の尿蛋白 (微量アルブミン尿として 30 mg/gCr 以上) の存在, ②GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満, のいずれかまたは両方が 3 カ月以上持続することと定義され, GFR, 尿蛋白のレベルによって CKD ステージ G1~G5, A1~A3 に分類されている。特に, CKD ステージ G3b~G5 が末期腎不全・心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の危険因子であることは多数の臨床研究で明らかとなっている。また, ほかにも蛋白尿およびアルブミン尿が腎機能低下や末期腎不全・CVD の危険因子であり, その量が増加するごとにリスクが高くなることが示されている。

### (2) 原疾患

慢性腎不全の原疾患として糖尿病性腎症, 腎硬化症, 慢性糸球体腎炎, 痛風腎, 常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) などが多くを占めている。中でも糖尿病性腎症から透析療法に導入される患者数は, 1998 年より 1 位であり, 早期診断にはアルブミン尿の測定は必須である。アルブミン尿 30 mg/gCr 以上が早期腎症の基準とされており, アルブミン尿増加により腎機能予後, 心機能予後が悪化するため, 早期の診断と治療が必要である。

腎硬化症は, 高血圧の持続の結果生じた糸球体の硬化と間質の線維化に基づく病態であり, 長期にわたる高血圧の既往と, 尿所見に乏しい場合に除外的に診断されることが多い。動脈硬化性疾患の増加, 高齢化に伴い, 末期腎不全の原因としてさらなる増加が予想される重要な疾患である。根本的な原因である高血圧を治療することで, 腎機能障害の進行を抑制すると考えられている。

慢性糸球体腎炎の中で, 頻度が最も高いのは IgA 腎症である。IgA 腎症は腎炎徴候を示唆する尿所見 (糸球体性の血尿と尿蛋白) を呈し, その原因となる基礎疾患がなく, 腎生検にて, メサンギウム・係蹄への IgA や C3 の沈着を認める疾患である。臨床的重症度分類 (尿蛋白, eGFR で C-Grade I~III を決定), 組織学的重症度分類 (半月体, 硬化性病変で H-Grade I~IV を決定) にて, 末期腎不全へのリスクの層別化を行う。治療は, RA 系阻害薬, 抗血小板薬, ステロイド薬, 口蓋扁桃摘出術, 免疫抑制薬などを用いる。

ADPKD は, 両側腎臓に多数の嚢胞が加齢とともに進行性に発生・増大し, 腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる日本人で最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。60 歳までに約半数が末期腎不全に至る。診断は家族歴, 画像検査 (超音波, CT, MRI) にて行い, 他合併症である脳動脈瘤, 心臓弁膜症の精査が必要である。これまで根本的な治療法は見出されていなかったが, TEMPO study にて tolvaptan の有効性が示さ

れ、両腎容積が750 mL以上であり、かつ、腎臓容積が5%/年以上の速度で増大するADPKD患者においては、その使用が推奨されるに至っている。

### CKDと高血圧

1960年代から高血圧に対する臨床試験が始まった。当初は「拡張期高血圧は治療すべきか」という命題で進められ、ついで高齢者を対象とした研究や治療のゴールや適切な薬剤を探る研究へと進んできた。2010年頃までは各国のガイドラインで厳格な降圧が求められていたが、最近では高齢者にはより緩やかな降圧を求めるようになってきている<sup>3</sup>。一方、蛋白尿を有するCKD患者に対しては多くのガイドラインにおいて目標値は130/80 mmHgのままである。ここで大事なことは蛋白尿を合併しないCKD患者に対しては一般区分と同様の140/90 mmHgに設定されていることである<sup>4</sup>。最近、CKD患者においても厳格な降圧群の死亡率が上昇したとの報告があり<sup>5,6</sup>、今後の検討が望まれている。蛋白尿の重要性については治療薬の選択にも影響があり、蛋白尿を認めないCKD患者に対しJSH2014ではACE阻害薬やARB以外にCCBや利尿剤も可としている。つまり、蛋白尿がない患者におけるACEiやARBの優位性は認められなくなっている。

種々のガイドラインで目標血圧値が緩くなりつつあるなかでも、CKD患者において難治性高血圧は依然として大きな問題である。Kojimaらは難治性高血圧の最も有意な要因はeGFRが低値であることを報告している<sup>7</sup>。高血圧はCKDの発症・進展に影響を及ぼす。10年間でCKDステージG1G2の患者のCKDを発症する危険率は、I度高血圧では1.21~1.67、II度高血圧以上では1.73~2.17と上昇し、正常高値血圧の患者においてもCKDのリスクになることも示されている。難治性高血圧の一般的な原因として白衣高血圧や仮面高血圧、および服薬アドヒアランス不良がある。CKD患者に見られる特徴としては、ナトリウム感受性高血圧とそれによる日内リズムの乱れがある<sup>8</sup>。これは腎機能障害により不足するナトリウム排泄を補うために夜間に圧利尿を行うもので、そのためにいわゆるnon-dipper型やriser型の高血圧を呈する。そのため、夜間に降圧剤を投与するクロノセラピーといわれる治療法の有効性が示されている<sup>9</sup>。

今後、腎機能を改善する可能性を持つ新規の降圧剤がいくつか上市予定である。特にアルドステロンを対象とした薬剤が期待を集めている。アルドステロン合

成阻害薬のosilodrostat (LCI699)<sup>10</sup>やMR阻害薬のfinerenone<sup>11</sup>などである。またspironolactoneも改めて降圧治療において見直されている<sup>12</sup>。一方でRAS系阻害薬の併用が特に糖尿病性腎症において高カリウム血症のリスクを高めるとして一部が禁忌になる中、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) とアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) の組み合わせが腎死を予防するために最も効果的であることが報告された<sup>13</sup>。さらに高血圧を伴うCKD患者に対する心血管イベントおよび全死亡のリスク軽減効果においてARBが最も高く、ついでACEiであることも示された<sup>14</sup>。

高齢者の夏場におけるAKIがしばしば診られ、原因としてRAS系阻害薬服用によるnormotensive ischemic kidney failure<sup>15</sup>が指摘されて以来、腎毒性物質として注意喚起されてきたが、最近の知見では改めて対象を選ぶことでその有用性が再確認されたと言えよう。

### 長時間作動型ARBオルメサルタンの服薬 アドヒアランス向上が腎機能に与える影響<sup>16</sup>

CKD患者ではレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) は活性化されている。そして、心血管イベントのリスクを増し、高血圧と密接に関係していることに加えて末期腎不全への移行を加速する。よって、血圧コントロールと基礎疾患の治療が重要であるのは先に述べた。しかしながら、24時間に渡る血圧コントロールは降圧剤の1日1回の投与では一般的に困難であり、複数回の投与を行うことが多い。したがってCKDの多くの患者は、アンジオテンシン受容体遮断抗体 (ARBs) のより安定な有効性を得るために、朝と夜に1日2回薬を投与される。一方では、長期にわたる治療の継続を必要とする高血圧を有するCKD患者において、より少ない数の錠剤と投薬回数は良いアドヒアランスを期待できる。そして、それは治療有効性と治療の継続性を改善する。したがって、単純な処方でも高血圧をコントロールできる薬は理想的と考えられる。

わが国では、1日1回 (QD) と1日2回 (BID) 療法の効果をアドヒアランスの上で比較したものはなかったため、われわれはolmesartanを用いて高血圧を伴うCKD患者において、家庭血圧と診察室血圧、および腎機能への影響に関して、QD (朝) とBID (朝と夕方) 治療の効果の差を調べた。olmesartanを朝、夕にそれぞれ20 mg内服中で、かつ家庭血圧を測定



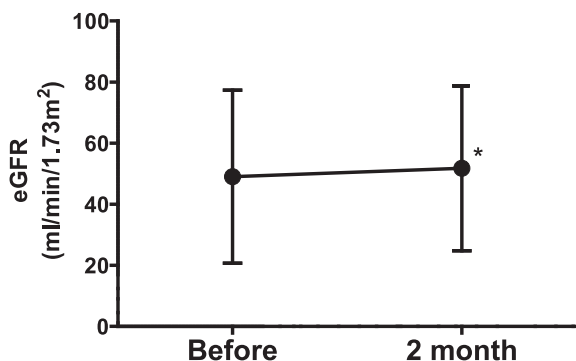


Fig. 1 Changes of eGFR during administration of once daily high-dose olmesartan. Mean  $\pm$  SD. Paired t-test  
Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate. \*P<0.05.

している高血圧を伴う CKD 患者 39 名に対し、40 mg 錠を朝 1 回の内服に変更後 2 カ月間の家庭血圧、診察室血圧、eGFR および尿中微量アルブミン量 (UACR) の変化を観察した。その結果、血圧はともに変化を認めなかったが (家庭血圧  $p=0.999$ , 診察室血圧  $p=0.826$ ), eGFR に有意な上昇を認めた ( $p=0.0424$ , Fig. 1, 文献<sup>16</sup>より転載)。また UACR は減少傾向を認めたものの、有意ではなかった ( $p=0.119$ )。家庭血圧を記録している人においても、さらなるアドヒアランスの向上が腎機能にも良い影響を与えたことが示唆された。

#### 直接的レニン阻害薬アリスキレンの追加が 腎機能に与える影響<sup>17</sup>

アリスキレンは 110 余年にわたるレニン—アンギオテンシン—アルドステロン系 (RAS 系) の研究当初から開発が目指されて来た直接的レニン阻害薬である。これまでの研究から RAS 系は単なる循環調節因子ではなく、高血圧を含むさまざまな病態に関与していることが知られている。そして、薬剤による RAS 系の抑制が心血管イベントの低減や、臓器保護に有効であることが、多くの大規模臨床試験で証明されている。RAS 系の最上流に位置するレニンの酵素活性を阻害することで、その下流の反応を抑制する、という明解な作用機序を持つアリスキレンは、降圧効果に依存しない心臓および腎臓への保護作用の可能性が報告されており、これまでの RAS 系阻害薬とは異なる臓器保護作用が期待されている。今回の研究では、CKD 患者を対象に、アリスキレンの追加による併用投与もしくはアリスキレンの単剤投与によるさらなる降圧効

果を検討することに加え、蛋白尿の推移および腎機能に対する効果を検討した。

高血圧合併 CKD 患者 ( $n=43$ , aged 53.7 years) を対象とした。アリスキレンの初期の投与量は 150 mg とした。効果不十分な場合は 300 mg に増量した。観察期間は 6 カ月とし、月に 1 回、血圧を座位にて測定し、血液生化学検査と尿検査を実施した。eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の群と 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の群に分け、比較検討した。

150 mg 群の systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) は 6 カ月後に 126.8  $\pm$  21.6/69.3  $\pm$  15.1 mmHg (降圧度 -7.4/-8.3 mmHg) に低下する傾向を示した。一方、300 mg 群は 6 カ月後に 133.5  $\pm$  14.0/71.5  $\pm$  11.7 mmHg (降圧度 -21.1/-14.6 mmHg) に有意に低下した。高 eGFR 群 ( $n=27$ , 65.6  $\pm$  27.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) と低 eGFR 群 ( $n=16$ , 22.9  $\pm$  4.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) の間に有意差はなかった。蛋白尿は投与開始時が 1.4  $\pm$  2.5 g/gCr, 投与 6 カ月後が 1.1  $\pm$  1.7 g/gCr であった。有意差はないが、低下傾向を示した。aliskiren 投与前後 6 カ月のそれぞれの回帰直線の傾きを比較したところ、0.013 から -0.049 に低下した。血清 Cr 値は投与開始時が 1.78  $\pm$  0.82 mg/dL, 投与 6 カ月後に 1.81  $\pm$  1.10 mg/dL と、有意な影響を認めなかった。高 eGFR 群では、血清 Cr 値が 1.28  $\pm$  0.45 mg/dL から 1.27  $\pm$  0.57 mg/dL と減少した。しかし、有意差はないものの、低 eGFR 群では、血清 Cr 値が 2.49  $\pm$  0.64 mg/dL から 2.69  $\pm$  1.11 mg/dL へと上昇傾向を示した。投与前後 6 カ月の回帰直線の傾きは、高 eGFR 群では 0.023 から 0.007 に低下したが、低 eGFR 群では 0.025 から 0.049 と上昇した。

本研究において、直接的レニン阻害薬アリスキレンは、CKD 患者に対して、既存の降圧薬に追加併用もしくは単剤投与することにより、さらなる降圧効果を示し、蛋白尿を減少させ、腎機能の改善作用の可能性を示唆した。アリスキレンは CKD における有用な降圧薬であると考えられる。ただし、CKD Stage G4 以上ではさらなる腎機能低下に対する注意が必要である (Fig. 2, 文献<sup>17</sup>より転載)。

#### CKD と糖尿病

2012 年、2 型糖尿病に対する ADA/EASD の意見表明にてそれまでの EBM 重視のアルゴリズムから大幅な方針転換が提示された。そこには ACCORD 試験の教訓とも取れるような、これまでの厳格血糖管理一辺倒の考え方に猛省を促し、患者の病態や背景に応じ

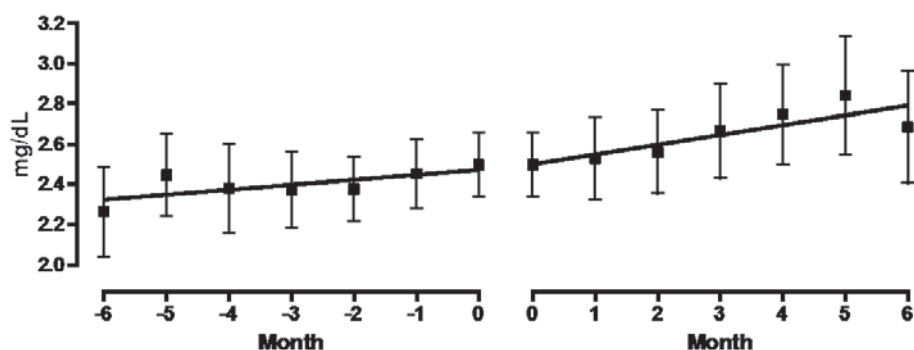


Fig. 2 Comparing the gradient of regression lines of the serum Cr level of low eGFR group. Left is before administration (-6 to 0 month) and right is after administration (0 to 6 month).

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate.

て、治療を個別化することが重要であるとのメッセージが込められ、薬剤の選択基準もあくまで患者と薬剤の特徴に基づいて個別化すべきであるという論理が優先されていた。それは2015年のClinical Practice Recommendationにも引き継がれ、新規薬剤であるSGLT-2阻害薬までもほかの薬剤と同列で扱われている。2型糖尿病患者に占めるCKDの割合は約4割といわれている。腎障害患者にはmetforminが使用し難い中で、われわれは次に選択すべき薬剤に悩まされていた。本邦で処方率の高かったSU剤も遷延性低血糖など座視できない副作用が多く決して使用しやすくなかった。よってinsulinに頼らざるを得ないことが多かったが、インクレチン関連薬やSGLT-2阻害薬が上市され、選択肢が一気に広がった。

現在までのエビデンスとしては、血糖管理に関しては、早期腎症ではHbA1c (NGSP) 7.0%未満にすることで腎症進展を抑制することが示されているが<sup>18</sup>、顕性腎症以降では、腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない<sup>19</sup>。治療薬に関しては、腎症発症・進展における治療薬間の優劣は明らかではなく、個々の病態・腎機能に応じた治療薬を選択する必要がある。

肥満症も腎機能低下とアルブミン尿の危険因子であり、摂取エネルギー量の制限による体重減少、内臓脂肪組織の減少が腎機能低下の進行を抑制する可能性がある。しかし、CKDステージG4~G5、閉経前女性においては、データが少なく、生命予後との関係は明らかではない。

### DPP-4阻害薬アログリプチンの糖尿病性腎症の進展に及ぼす影響<sup>20</sup>

近年の糖尿病治療薬の進歩に伴い登場した経口Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (DPP-4阻害薬)は低血糖を生じにくく、また体重増加も来しにくい特性がある。また、腎保護効果に関する研究も報告されて来っており、腎機能低下を伴う糖尿病治療の新たな選択薬として期待がされている。DPP-4には多種の基質が存在し、その阻害による多面的な効果が期待されている<sup>21</sup>。また最近、Gut-Kidney ConnectionまたはGut-Renal Axisと言う概念が提唱され消化管と腎臓の間には様々なメディエーターや神経系が関与していることが分かってきた<sup>22</sup>。インクレチン関連薬はその中でも主要なメディエーターであるGLP-1を介し、体液恒常性維持のために消化管から腎臓に働くことが示唆されている。糖尿病性腎症の進展には、いわゆるインスリン抵抗性から慢性炎症の惹起などのmetabolic pathwayと、微小血管障害から糸球体高血圧をもたらすhemodynamic pathwayの大きく二つのルートがある<sup>23</sup>。インクレチン関連薬はinsulinなどのそれまでの糖尿病薬と異なり、その両面に作用することが期待される。そこで、今回われわれは2型糖尿病を合併するChronic Kidney Disease (CKD)患者に対し、アログリプチンを投与し、血糖コントロールとともに腎機能への影響を検討した。

36名の糖尿病性腎症の患者(男性:23例,年齢:63.0±13.1歳,罹病期間:16.3±9.1年,HbA1c:7.1±1.2%,1,5-AG:5.0±3.1µg/mL,eGFR:71.0±28.9mL/min/1.73mm<sup>2</sup>,尿中アルブミン排泄量(Urinary

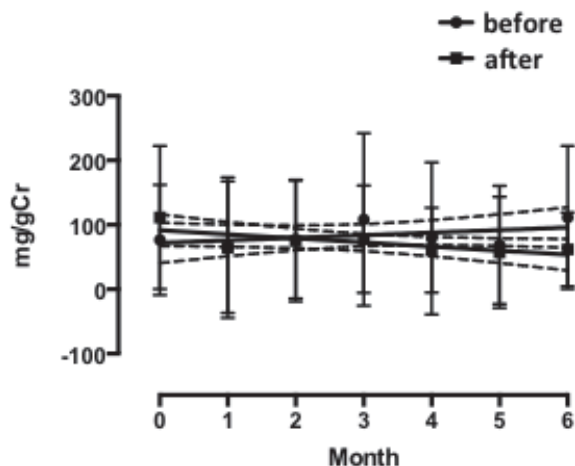


Fig. 3 Comparison of gradient of the regression lines of UACR before administration and after administration

Before:  $Y=3.992 \cdot X+71.93$ , After:  $Y=-6.335 \cdot X+91.68$ ,  $P=0.037$

Abbreviation: UACR, Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio.

Albumin-to-Creatinine Ratio : UACR) :  $111.5 \pm 111.1$  mg/gCr) に対し, alogliptin を 6 カ月間投与し, 投与前 6 カ月間と比較した. その結果, HbA1c にはほとんど変化を認めなかったが, 1,5-AG は有意に増加した ( $p=0.0059$ ). 腎機能の推移については eGFR に有意差は認めなかったが ( $p=0.6439$ ), UACR は減少した ( $p=0.037$ , Fig. 3, 文献<sup>20</sup>より転載). また HbA1c の改善群, 非改善群に分けても違いは認めず, alogliptin の UACR 減少効果は血糖コントロールに依存しないものと考えられた. 一方, eGFR が年間に  $5 \text{ mL/min/1.73 mm}^2$  以上低下するものを急速進行型糖尿病性腎症と定義し, 該当する 15 名についての eGFR の推移を観ると, alogliptin 投与後に eGFR の低下傾向が止み, わずかに上昇に転じていた.

alogliptin は CKD 患者に対し, 安全に投与できることが示唆され, また, 糖尿病性腎症の進行を緩やかにする可能性も示唆された.

### CKD と尿酸

高尿酸血症は腎障害の原因となり, また, 腎機能低下により腎からの尿酸の排泄が低下し, 高尿酸血症をきたすため, 治療を考慮する必要がある. 薬剤としては, 尿酸産生過剰型に対しては尿酸産生抑制薬を用い, 尿酸排泄低下型に対しては尿酸排泄促進薬を用いるが, 腎機能障害が進むにつれ, 禁忌薬 (特に尿酸排泄促進薬), 減量が必要な薬剤 (アロプリノールなど)

があるため注意が必要である.

### アロプリノールからフェブキソスタットへの切り替えによる腎機能への影響<sup>24</sup>

高尿酸血症とは血清尿酸値が  $7.0 \text{ mg/dL}$  を超える状態であると定義される. 尿酸の体液中の溶解限界は  $6.4 \text{ mg/dL}$  といわれており, 高尿酸血症が持続することにより, 溶解限界を超えた尿酸が体内に沈着する. その典型的な疾患は痛風関節炎だが, 腎疾患との関連では, 尿路結石や痛風腎が知られている. 痛風腎では腎髓質に結晶が沈着し, 慢性間質性腎炎が引き起こされる. また, 最近では尿酸の沈着を介さない病態として, 高尿酸血症に基づく酸化ストレスが, 高血圧や糖代謝・脂質代謝異常と関連し, 動脈硬化をもたらし, 腎性高血圧や腎機能低下が起きると考えられている. 疫学においても高尿酸血症は腎機能低下の危険因子と考えられており, 男性では血清尿酸値  $7 \text{ mg/dL}$  以上, 女性では  $6 \text{ mg/dL}$  以上で ESKD のリスクが高くなると報告されている<sup>25</sup>.

しかしながら, 腎機能に対する高尿酸血症の治療介入に関する研究は多くは行われていない. その背景には, 従来使用されている薬剤は, 腎機能が低下している患者において使用しづらい状況にあったことが要因と考える. アロプリノールは, キサンチンオキシダーゼを阻害し, 尿酸生成を抑制する薬剤だが, プリン骨格を有し, ほかの核酸代謝酵素にも影響することが知られている. アロプリノールは自らキサンチンオキシダーゼにより代謝され, 活性代謝物オキシプリノールが生成する. オキシプリノールは腎排泄であるため, 腎機能が低下した患者では, 血中濃度が中毒域に達しやすく, 血清尿酸値を十分に低下する用量で治療することが難しかった. また, ベンズプロマロンに代表される尿酸排泄促進薬は, 腎機能が低下した患者では作用が減弱するため推奨されない.

2011 年 5 月にわが国にて発売された新規尿酸降下薬フェブキソスタットは, プリン骨格を持たないため, キサンチンオキシダーゼへの選択性が高く, 新しい阻害機序によりキサンチンオキシダーゼを強力かつ持続的に阻害する. また, 多排泄経路をもつことから, 腎機能が低下した患者においても使いやすく, 腎機能の低下に関わらず強力に血清尿酸値を低下させ, 治療目標値  $6.0 \text{ mg/dL}$  以下までの高い達成率を示すことが臨床試験で示されている<sup>26</sup>. フェブキソスタットは, 重度の腎機能低下患者では投与経験が少ないため慎重投与となっているが, 徐々に使用経験が報告されつつ

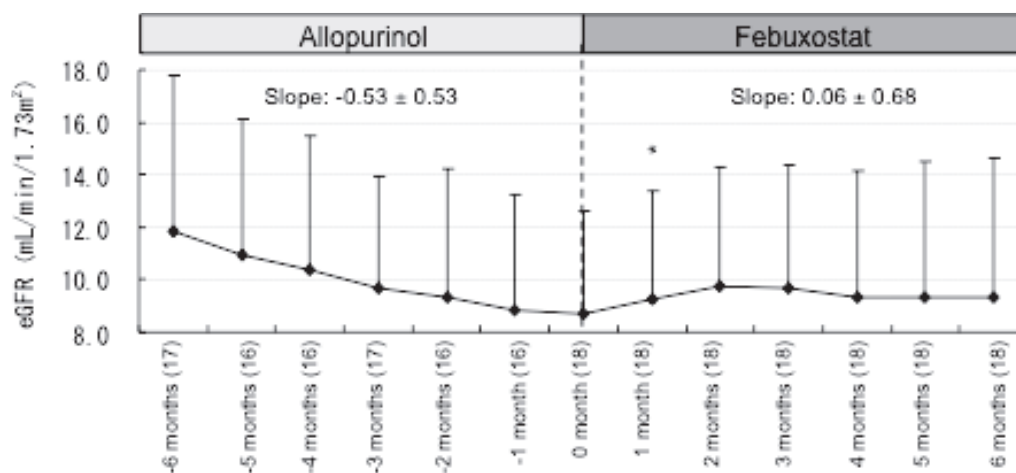


Fig. 4 Change in eGFR (mean  $\pm$  SD) before and after the start of febuxostat treatment in patients with a baseline eGFR  $<$  15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (number in parentheses indicates number of patients).

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate. \*P  $<$  0.05 vs Month 0 (paired t-test).

ある。このように、新しい尿酸降下薬の登場により、腎機能に対する高尿酸血症の積極的な治療介入の意義について、検討することが可能となりつつある。

そこで、われわれはアロプリノールで十分に尿酸値が低下できない腎機能低下患者に対するフェブキソスタットへの切り替え治療の意義を検討することを目的とし、切り替え前後でのフェブキソスタットによる尿酸低下効果、さらには、フェブキソスタットによる腎機能への影響について評価を行った。

患者は60名（男性：44名，年齢：63.1  $\pm$  16.6歳，eGFR 27.21  $\pm$  19.16 mL/min/1.73 mm<sup>2</sup>，血清尿酸値：8.39  $\pm$  1.43 mg/dL）でフェブキソスタットに切り替え後のeGFRと血清尿酸値を比較した。フェブキソスタットへの切り替え後の平均投与量は15.9  $\pm$  8 mg/日であった。尿酸値は1カ月目より有意に低下し，eGFRの変化については，アロプリノール投与中は低下したが，フェブキソスタットへの切替え後は改善傾向に転じた（Fig. 4，文献<sup>24</sup>より転載）。

アロプリノールからの切り替えによるフェブキソスタットの使用により，血清尿酸値を治療目標値である6.0 mg/dLレベルまで低下させることが可能であり，慢性腎臓病患者の腎機能低下に対しても，一定の抑制効果があることが示唆された。

## まとめ

成人体重の60%を占める体液の質的，量的恒常性を維持するために腎臓は種々の臓器と関連し，最終的

にその調節を司っている。腎機能の低下に伴い，水・電解質，糖，尿酸，脂質，酸塩基，骨ミネラル，鉄・赤血球などの代謝障害が出現する。「腎臓病」には様々な原因や原疾患があり，そのすべてが上に列挙したような代謝障害を同様に生じるわけではないが，共通する点も多い。そして，その病態を理解，把握し，対策を立てるためにCKDの概念が生まれた。本稿ではその中でも代表的な高血圧，糖尿病，高尿酸血症についてこれまでの研究内容を紹介する形で述べてきた。CKDはGFRの低下と蛋白尿という単純なサロゲートマーカーで表すが，本態には臓器連関があり，その表現形としての臓器障害のもとには細胞間相互作用や分子間相互作用があり，それらを時間軸でもとらえていく必要がある。今後のさらなる研究が期待される領域である。

## 文献

1. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, Kanavos PG, Narva AS: Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nature reviews Nephrology* 2015; 11: 491-502.
2. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al.: Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Jama* 2014; 311: 2518-2531.
3. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al.: Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA internal medicine* 2015; 175: 989-995.
4. Townsend RR, Taler SJ: Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nature*

- reviews *Nephrology* 2015; 11: 555–563.
5. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, et al.: Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014; 174: 1442–1449.
  6. Weiss JW, Peters D, Yang X, et al.: Systolic BP and Mortality in Older Adults with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2015; 10: 1553–1559.
  7. Kojima M, Dohi Y, Ohashi M, Sato K, Kimura G: Crucial role of kidney function in resistance to antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus. *Journal of hypertension* 2010; 28: 2323–2328.
  8. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, et al.: Clinical correlates of ambulatory BP monitoring among patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2013; 8: 721–730.
  9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR: Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2011; 22: 2313–2321.
  10. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF: Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 56: 831–838.
  11. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al.: Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314: 884–894.
  12. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.: Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet (London, England)* 2015.
  13. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al.: Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2015; 385: 2047–2056.
  14. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al.: Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney international* 2015; 88: 622–632.
  15. Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 797–805.
  16. Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, et al.: Comparison of once daily versus twice daily olmesartan in patients with chronic kidney disease. *IJNRD* 2013; 6: 223–227.
  17. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Mizuno K: Efficacy of Aliskiren in Japanese Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension. *Ren Fail* 2012; 34: 442–447.
  18. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2011; 343: d6898.
  19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2560–2572.
  20. Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, et al.: Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2014; 53: 195–203.
  21. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M: The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney international* 2014; 86: 701–711.
  22. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M: The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nature reviews Nephrology* 2014; 10: 88–103.
  23. Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, Egido J: Therapeutic approaches to diabetic nephropathy—beyond the RAS. *Nature reviews Nephrology* 2014; 10: 325–346.
  24. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S: Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014; 36: 225–231.
  25. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S: Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2004; 44: 642–650.
  26. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al.: The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis research & therapy* 2010; 12: R63.

(受付 : 2015 年 11 月 24 日)

(受理 : 2015 年 12 月 25 日)

## — 綜 説 —

## ベーチェット病の免疫病態

岳野 光洋

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科分野

## Immunopathology of Behçet's Disease

Mitsuhiro Takeno

Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

## Abstract

Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disorder with recurrent oral aphthosis, skin lesions, uveitis, and genital ulcers as its main manifestations. More serious involvement of the central nervous system (CNS), gastrointestinal tract, and large vessels is observed in some patients. Because of the diverse clinical manifestations, diagnosis is made on the basis of symptoms. Therapeutic approach is determined according to the disease phenotype, and anti-TNF $\alpha$  mAb therapy is available for serious subtypes of BD in patients with ocular, CNS, gastrointestinal tract, and large vascular involvement. This therapy is ineffective in some patients, but it generally improves prognosis greatly and has proved effective in cases of organ involvement. Both genetic and environmental factors have been shown to contribute to the immunopathology of BD, and whether BD is an autoimmune disease or an autoinflammatory disorder is a subject of debate. In the 1990s, we and others showed that 60/65 kD heat shock protein (HSP) T cells play a pathological role in mediating cross-immune reactions between microbial pathogens and hosts, although no disease specific antibodies have been ever identified. On the other hand, its clinical features, responsiveness to colchicine, and increased levels of proinflammatory cytokines rather suggest that BD is an autoinflammatory disorder. A recent genome-wide association study (GWAS) and subsequent studies have shown that BD is associated with *IL10*, *IL23R/IL12RB2*, *ERAP1*, *CCR1*, *STAT4*, *KLRC4*, *TLR4*, *NOD2*, *MEFV* in addition to HLA-B\*51, suggesting that both innate and acquired immune systems are involved in the development of BD. *IL10*, *CCR1* and *KLRC4* suggest the involvement of macrophages and NK cells, while *IL23R/IL12RB2* and *STAT4* indicate that Th1/Th17 cells play pathological roles. *TLR4* and *NOD2* indirectly suggest that microbial organisms are environmental factors. Moreover, epistasis between HLA-B\*51 and risk allele of *ERAP1* suggest the contribution of an antigen-specific CD8+ T cell response to the disease. Elucidation of the immunopathology of BP would lead to new therapeutic targets.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 15-25)

**Key words:** Behçet's disease, HLA-B51, autoimmune disease, autoinflammatory disease, anti-TNF $\alpha$  mAb

---

Correspondence to Mitsuhiro Takeno, Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: m-takeno@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

## はじめに

ベーチェット病 (BD) は、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を反復しつつ慢性に経過する炎症性疾患で、一部の患者には腸管、血管、神経など、難治性の臓器病変も生じる<sup>12</sup>。経過を通じて出現した症状の組み合わせにより診断され、その臨床的病型は多様である。治療は病型およびその重症度を鑑み、選択される。近年、抗 TNF $\alpha$  抗体治療が導入され、BD 眼病変の予後は大幅に改善した。また、腸管、血管、神経などの臓器病変にもその適応が拡大し、治療効果が期待されている。

原因はいまだ不明で、HLA-B\*51 をはじめとした遺伝素因に何らかの環境因子が加わり、発症に至ると考えられる。その病態の中核は免疫異常であるが、臨床像、免疫異常、さらには近年の遺伝解析から自己免疫と自己炎症の双方の側面が寄与していると考えられる。本稿では BD の臨床像を概説し、これまでの病態に関する知見を紹介したい。

## I. 臨床

### 1. 疫学

日本から地中海沿岸にかけて、かつてのシルクロード沿いに多く、本邦では平成 25 年度特定疾患医療受給者は 19,147 人 (人口 10 万人対 15 例) である。北海道 (人口 10 万人対 23.4)、青森 (22.7) で高く、最少は沖縄 (9.5) である。発症のピークは 30 歳代にあり、男女比はほぼ 1:1 だが、重症病型は男性、特に若年発症者に多い。かつては続発性ぶどう膜炎の原因疾患の首位であったが、近年減少し、サルコイドーシス、原田氏病に次ぐものとなった。発症年齢の上昇、不全型の増加、皮膚粘膜病変を主体とした女性患者の増加が近年の傾向である。

### 2. 臨床症状と診断

BD では多彩な症状がいろいろな組み合わせで出現する。口腔内アフタはほぼ必発であるが、それぞれの症状の頻度は国際間で若干の相違があり、本邦では腸管型が多く、血管型が少ない傾向にある (表 1)<sup>1,3,4</sup>。疾患特異的な検査所見がないため、経過中に出現する症状の組み合わせにより診断される。通常、再発性口腔内アフタが先行し、ほかの主症状が出現して診断に至るのが典型的な経過であり、その後、一部に臓器病

変が発症する (図 1)<sup>3,4</sup>。厚生労働省診断基準では頻度の高い 4 つを主症状、5 つを副症状として、その組み合わせで病型が決定される。臨床的実用性が高いが (表 2)、一部の症例は国際診断基準を満たさない (表 3)<sup>5,6</sup>。特に、腸管型でその解離が大きい傾向にある。また、厚労省診断基準にも示されるよう、症状が多彩であるがゆえに多くの鑑別診断がある (表 2)。

## 3. 治療

BD の治療は一律ではなく、病型および重症度に応じた治療が必要である。ヨーロッパリウマチ学会 (European League against Rheumatism: EULAR) の診療推奨 (表 4) は各病変に応じた 9 項目の指針を示している<sup>7</sup>。日本の実情とも若干違いがあるため、厚生労働省ベーチェット病研究班では病型別の診療指針を作成または作成中で、インターネットでアクセスできるので、是非参考にしていきたい<sup>8-11</sup>。

これまでの治療はコルヒチン、ステロイド、免疫抑制薬、特にシクロスポリンが中心であった。2007 年に難治性ブドウ膜炎に対するインフリキシマブ、2013 年には腸管型に対するアダリムマブ、2015 年腸管型、神経型、血管型に対するインフリキシマブに保険適応になり、すべての難治性病態に抗 TNF $\alpha$  抗体治療が可能になった。

インフリキシマブは眼発作を強く抑制し、市販後調査における有効率は 90% 近い。長期成績は今後蓄積されるが、視力予後が大幅に改善していることは間違いない。しかし、その効果は濃度依存性で、抗薬剤抗体出現に伴う効果減弱が見られる。投与間隔の短縮や増量による対応とともに併用免疫抑制薬の工夫などが必要と思われる。一方、特殊型に対しては、腸管型以外の使用経験は少数例にとどまり、今後、症例を蓄積し、適応を明確することが課題である。

## II. 免疫病態

### 1. 臨床面からみる自己免疫と自己炎症

BD は遺伝素因に何らかの環境因子が加わり、免疫が活性化され、病態が形成される。以前は自己免疫という考えが有力であったが、1999 年 Kastner DL らが tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の遺伝変異を同定して、自己炎症性疾患の概念が提唱されて以来<sup>12</sup>、BD と自己炎症性症候群の臨床的類似性が指摘されるようになった (表 5)<sup>13</sup>。自己炎症性症候群では眼病変、関節炎、皮膚病変など BD と類似した症状が発作性あるいは周期

表1 Frequency of clinical manifestations in patients with Behçet's disease

Author	Year	Country	Patient Number	percentage of patients									
				OA	GU	Eye	Skin	Pathergy	Arthritis	Epididymitis	GI	CNS	Vascular
BDRC	1972	Japan	2031	96	72	67	83	75	54	6	25	13	7
Nakae	1991	Japan	3316	98	73	69	87	44	57	6	16	11	9
Ideguchi	2010	Japan	412	100	73	65	88	NA	48	6	10	13	8
Zouboulis	1996	Germany	130	98	79	48	73	53	59	32	NA	NA	NA
Dilsen	1993	Turkey	496	100	77	47	78	NA	47	NA	5	8	38
Azizerli	2003	Tueky	101	100	70	28	(40*, 37**)	69	32	NA	NA	NA	NA
Krause	2007	Israel	112	100	68	53	41	44	70	NA	NA	12	18
Assaad-Khalil	1997	Egypt	274	92	76	76	39	58	50	NA	NA	NA	NA
Kim	1988	Korea	410	99	82	40	73	NA	31	NA	10	12	2

OA: oral aphthosis, GU: genital Ulcer, GI: gastrointestinal tract, CNS: cetral nervous system, BDRC: Behçet's Disease Research Committee

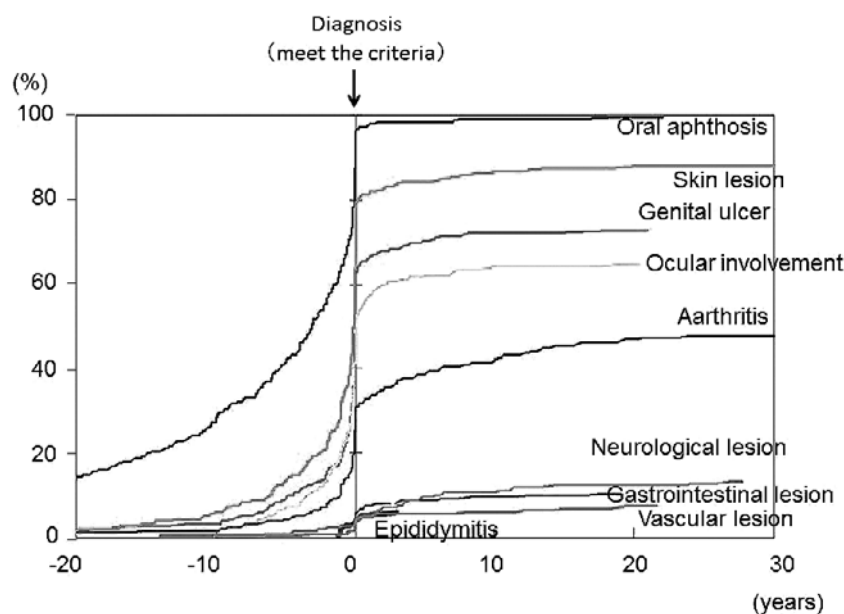


図1 Evolution of clinical manifestations in patients with Behçet's disease  
Diagnosis is made at point "0". Negative and positive value indicates before and after the diagnosis

性に出現している。表5で唯一、非遺伝性疾患である PFPAP (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis) 症候群は周期性発熱とともに口腔内病変が主症状であり、好発年齢を除くと、BD との臨床的類似性が高く、BD 患者の一部は幼少期に PFPAP 症候群の診断基準を満たすという<sup>14</sup>。また、イタリアから成人発症 PFPAP 症候群も報告されている<sup>15</sup>。

BD の臨床的特徴について全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) をはじめとした膠原病や自己炎症症候群と比較してみると、双方の要素があることがわかる (表6)<sup>13</sup>。自己炎症症候群

が一つの責任遺伝子により発症が規定されるのに対し、HLA を含めた複数の遺伝素因が疾患感受性に関わる点では膠原病に類似している。性別では、膠原病が女性優位であるのに対し、BD の男女比はほぼ1:1で、むしろ眼病変、血管病変、神経病変などの重症例は男性に多い。先述したよう症状、特に主症状の出現パターンは自己炎症性症候群に類似するが、特殊型の臓器障害は増悪・寛解の間隔が長く、むしろ膠原病と類似する。しかしながら、疾患特異的抗体を欠く点、臓器特異的自己免疫疾患との合併が少ないことは膠原病との大きな相違点である。さらに、BD 病変部の好中球浸潤は膠原病では決して典型的な病理像ではな



表2 Diagnostic Criteria for Behçet's disease by Behçet's Disease Research Committee, Ministry Health, Welfare, and Labour, Japan (2015 revision)

## 1 主要項目

## (1) 主症状

① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

② 皮膚症状

(a) 結節性紅斑様皮疹

(b) 皮下の血栓性静脈炎

(c) 毛囊炎様皮疹, 瘡瘍様皮疹

参考所見: 皮膚の被刺激性亢進

③ 眼症状

(a) 虹彩毛様体炎

(b) 網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)

(c) 以下の所見があれば (a) (b) に準じる

(a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆

④ 外陰部潰瘍

## (2) 副症状

① 変形や硬直を伴わない関節炎

② 副睾丸炎

③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④ 血管病変

⑤ 中等度以上の中枢神経病変

## (3) 病型診断の基準

① 完全型: 経過中に (1) 主症状のうち 4 項目が出現したもの

② 不全型:

(a) 経過中に (1) 主症状のうち 3 項目, あるいは (1) 主症状のうち 2 項目と (2) 副症状のうち 2 項目が出現したもの

(b) 経過中に定型的眼症状とその他の (1) 主症状のうち 1 項目, あるいは (2) 副症状のうち 2 項目が出現したもの

③ 疑い: 主症状の一部が出現するが, 不全型の条件を満たさないもの, 及び定型な副症状が反復あるいは増悪するもの

④ 特殊型: 完全型又は不全型の基準を満たし, 下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し, 以下のように分類する.

(a) 腸管 (型) ベーチェット病—内視鏡で病変 (部位を含む) を確認する.

(b) 血管 (型) ベーチェット病—動脈瘤, 動脈閉塞, 深部静脈血栓症, 肺塞栓のいずれかを確認する.

(c) 神経 (型) ベーチェット病—髄膜炎, 脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と, 体幹失調, 精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する.

## 2 検査所見

参考となる検査所見 (必須ではない)

(1) 皮膚の針反応の陰・陽性: 20 ~ 22 G の比較的太い注射針を用いること

(2) 炎症反応

赤沈値の亢進, 血清 CRP の陽性化, 末梢血白血球数の増加, 補体価の上昇

(3) HLA-B51 の陽性 (約 60%), A26 (約 30%).

(4) 病理所見

急性期の結節性紅斑様皮疹では中隔性脂肪組織炎で浸潤細胞は多核白血球と単核球の浸潤による. 初期に多核球が多いが, 単核球の浸潤が中心で, いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる. 全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので, その有無をみる.

(5) 神経型の診断においては髄液検査における細胞増多, IL-6 増加, MRI の画像所見 (フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像) を参考とする.

## 3 参考事項

(1) 主症状, 副症状とも, 非典型例は取り上げない.

(2) 皮膚症状の (a) (b) (c) はいずれでも多発すれば 1 項目でもよく, 眼症状も (a) (b) どちらでもよい.

(3) 眼症状について

虹彩毛様体炎, 網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆は主症状として取り上げてよいが, 病変の由来が不確実であれば参考所見とする.

表2 (つづき)

(4) 副症状について  
副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない(鑑別診断の項参照)。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。

(5) 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、 $\gamma$ グロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むし膠原病などを疑う。

(6) 主要鑑別対象疾患

(a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患  
多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、Reiter 病

(b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患  
口腔粘膜症状：慢性再発性アフタ症、Lipschutz 陰部潰瘍  
皮膚症状：化膿性毛囊炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、Sweet 病  
眼症状：サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27 関連ぶどう膜炎、仮面症候群

(c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患  
口腔粘膜症状：ヘルペス口唇・口内炎(単純ヘルペスウイルス1型感染症)  
外陰部潰瘍：単純ヘルペスウイルス2型感染症  
結節性紅斑様皮疹：結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、Sweet 病  
関節炎症状：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症  
消化器症状：急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核  
副睾丸炎：結核  
血管系症状：高動脈炎、Buerger 病、動脈硬化性動脈瘤  
中枢神経症状：感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神疾患、サルコイドーシス

表3 Comparison of BDRC criteria with two sets of International criteria

	BDRC	ISG	ITR-ICBD
Oral aphthosis	Major	Must	2
Skin lesion	Major	○	1
Ocular lesion	Major	○	2
Genital Ulcer	Major	○	2
Arthritis	Minor		
Epididymitis	Minor		
Gastrointestine	Minor		
Large Vessel	Minor		1
CNS	Minor		1
Pathergy test	Reference	○	1*
HLA-B51, A26	Reference		

BDRC: Behçet's Disease Research Committee, Ministry Health, Welfare, and Labour, Japan. See details in Table 2.

ISG: International Study Group for Behçet's Disease. Diagnosis of BD is made in a patient having two or more symptoms besides recurrent oral aphthosis as an essential symptom.

ITR-ICBD: *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease*. Diagnosis of BD is made in a patient having more than 4 score.

い。これらの点は膠原病と比較すると、獲得免疫系より自然免疫系の活性化が病態により強く寄与している

ことを示している。

2. BDにおける外因と免疫応答

多くの場合、病原微生物の自己免疫疾患の病態への関与は、病原体への免疫応答が宿主抗原との交差反応による自己免疫応答を惹起するという図式により説明されてきた。BDにおいては1990年代には病原微生物にユビキタスに存在する65 kDa熱ショック蛋白(heat shock protein: HSP65)が疾患関連抗原として注目された。この蛋白は哺乳類のHSP60として構造が保存され、免疫原性が強い。BD患者リンパ球がヒトHSP60ペプチド断片に過剰反応することが英国から報告されると<sup>16</sup>、日本、トルコで追試された<sup>17,18</sup>。これらの報告をもとに、特定の微生物ではなく、細菌HSP65に対する免疫反応が宿主HSP60に対する自己免疫応答を惹起し、Th1型サイトカインが炎症病態を形成するという仮説に至った。当時はTh17の提唱前で、その成績は示されていない。

その後、自然免疫におけるtoll-like receptor (TLR)をはじめとしたpathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs)の認識機構が解明されると、BD病態においてもその関与が検討された。筆者らは特にHSP60がリガンドとなりうるTLR2, TLR4に着目

表4 Therapeutic Recommendations by EULAR

	COL	CS	AZA	CPA	MTX	CsA	IFX/ADA	IFN- $\alpha$	SSZ
Uveitis		○	◎						
Refractory uveitis						◎	○	◎	
Mucocutaneous lesion	○	topical	○				○	○	
Arthritis	◎		○				○	○	
Large vascular lesion		○	○	○		○			
Intestinal lesion		○	○				○		○
CNS lesion		○	○	○	○	○	○		

◎: recommendation with evidence, ○: recommendation, X: contraindication

COL: colchicine, CS: corticosteroid, AZA: azathioprine, CPA: cyclophosphamide, MTX: methotrexate, CsA: cyclosporine A, IFX: infliximab, ADA: adalimumab, IFN- $\alpha$ : interferon- $\alpha$ , SSZ: Salazosulfapyridine

し、BD患者末梢血単核細胞におけるTLR4 mRNAの過剰発現を見出したほか<sup>19</sup>、表6のようにBD患者末梢血白血球、病変局所でのTLRファミリーの発現亢進が報告された<sup>20-25</sup>。また、活動性眼病変を有する患者末梢血単核細胞ではTLR2のリガンドであるペプチドグリカン、TLR4のリポポリサッカライド刺激に対するIL-1 $\beta$ 産生の亢進が観察されている<sup>25</sup>。これらの所見はPAMPsのBD病態への寄与が示唆している。後述する遺伝解析でもこれらの自然免疫機能分子が疾患感受性遺伝子に同定されており、この経路を介した免疫系の賦活がBDの病態に寄与することを支持している<sup>26</sup>。

ここ数年、腸内細菌をはじめとした細菌叢が宿主の免疫および代謝系を修飾し、種々の疾患の病態に寄与することが注目されている。BDでもmicrobiomeの異常が報告されている<sup>27</sup>。こうした最近の知見は、決してかつて仮定された病原微生物の自己免疫への関与を否定するものではないが、より多様な形で宿主免疫応答を修飾していると考えられるべきであろう。

### 3. 遺伝素因の解析

遺伝素因が重要といっても、日常臨床でBD患者家族内発症に遭遇することはさほど多くないが、トルコの検討では $\lambda_s$ は11.4~52.5と報告され、BD発症における遺伝素因の重要性を支持している<sup>28</sup>。しかし、日本人の場合、最も強い遺伝素因であるHLA-B\*51でもBDの発症は、その保有者1,500~2,000程度に1人にすぎない。2010年、日本およびトルコ-米国のグループが報告したGWASをブレイクスルーとして<sup>29,30</sup>、imputation法やdeep sequencing法によりIL10, IL23R/IL12RB2, ERAP1, CCR1, STAT4, KLRC4, TLR4, NOD2, MEFVなどHLA以外の疾患感受性遺伝子が次々と同定された<sup>26,31</sup>。そのほとんどが免疫機能分子をコードしているが、獲得免疫系にも自然免疫系にも

広く分布していることがわかる(図2)。すなわち、これらの遺伝子解析は先行した臨床的観察や免疫病態解析に基づく自己免疫および自己炎症の関与をより科学的に証明したと言える。

HLA-B\*51の病因的意義は不明であるが、特定の(自己)抗原ペプチドの抗原提示し、BD特異的な免疫応答を惹起する可能性が考えられる。例えば、YasuokらはMICAの膜貫通部ペプチド特異的HLA-B\*51拘束性CD8+T細胞の病因的意義を論じている<sup>32</sup>。近年同定された疾患感受性遺伝子でこの抗原提示に関連するのはERAP1(endoreticulum aminopeptidase 1)をコードするERAP1である<sup>31</sup>。これはMHC上に提示される抗原ペプチドをトリミングする酵素で、そのリスクアレルはHLA-B\*51陽性者のみ有意性が検出される。この遺伝子相互作用はエピスタシスといわれる。このリスクアレルはHLA-B\*51上に結合するpeptidomeのレパートアを規定し、疾患に関連する抗原特異的T細胞反応を起りやすい状況にしている可能性がある。興味深いことに、強直性脊椎炎のHLA-B\*27、乾癬のHLA-C\*06はBDのERAP1保護的アレルとエピスタシスを示している。したがって、これらMHCクラスI分子疾患に共通した機序が介在し、自己免疫反応を惹起する基盤が形成されているものと想定される。

HLA-B\*51以外にもHLA-A\*26, B\*15, B\*27, B\*57が感受性アレルとして、A\*3, B\*49は保護的アレルとして同定されている<sup>33</sup>。これらの構造解析から疾患関連抗原をさらに絞り込むことが試みられている。さらに、KLRC4が疾患感受性遺伝子であることから、HLAクラスI分子によるNK細胞機能の制御という観点からも検討されている。

そのほか、Th1/Th17型の増殖・活性化に必要なIL23R/IL12RB2、受容体後の細胞内シグナル伝達経路にあるSTAT4が感受性遺伝子であり、いずれも獲得

表 5 Clinical manifestations of autoinflammatory syndromes

	Behcet's disease	FMF	TRAPS	Cryopyrin related periodic fever	Blau syndrome	Hyper-IgD syndrome	PAPA syndrome	PFAPA syndrome
Responsible gene		MEFV	TNFSF1A	CIAS1	NOD2	MVK	PSTPIP	
Onset	20 ~ 30 yo	~ 20 yo	~ 40 yo	~ 10 yo	~ 5 yo	~ 1 yo	~ 10 yo	nonhereditary
Oral aphthosis	99.5%	70%	rare	possible		50%		~ 5 yo
Genital ulcer	72.6%	rare			granulomatous uveitis	often		70%
Ocular lesion	64.6%	rare	conjunctivitis/ uveitis	conjunctivitis/ uveitis	exanthema	rare		
Skin lesion	88.1%	erysipelas like erythema	erythema with myalgia	urticaria	maculopapular rash		pyoderma gangrenosum, acne	
Arthritis	48.1%	monoarthritis (hip, knee)	arthralgia	polyarthritis	granulomatous arthritis		aseptic pyogenic arthritis	arthralgia
Epididymitis	6.0%	rare						
GI lesion	10.4%	peritonitis	peritonitis					
CNS lesion	13.1%	aseptic meningitis		aseptic meningitis, hearing loss		mental retardation		
Vascular lesion	7.8%		myalgia, periocular edema					
Others					IgD, lymphadenopathy, diarrhea	cervical lymphadenopathy, pharyngitis, tonsillitis		

FMF: familial Mediterranean fever, TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PFAPA: periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis

表6 Comparison of clinical features among Behçet's disease, collagen disease, and autoinflammatory syndrome

	Behçet's disease	Collagen disease	Autoinflammatory syndrome
Hereditary	polygenetic	polygenetic	a single responsible gene
HLA	HLA-B51	strong link	no association
Onset	adult	adult	child
Female predominance	no	yes	no
Pattern of symptoms	episodic	exacerbation and remission	epicodic or periodic
Organ involvement	yes	yes	a part
Disease specific autoantibody	no	yes	no
Therapy			
Colchicine	main drug	no	1st choice for FMF
Corticosteroid	for organ involvement	main drug	symptomatic
TNF inhibitor	ocular lesion organ involvement	RA	a part
Type I interferon	ocular lesion	anti-type I IFN mAb (for SLE etc.)	FMF
IL-1 inhibitor	possible	no	effective

表7 Abnormal expression of toll-like receptors in patients with Behçet's disease

Author	Main lesion	Material and Method	Findings	Ref.
Kirio Y 2008		PBMC mRNA	TLR2 →, 4 ↑	19)
Yavuz S 2008		Granulocytes FCM	HSP stimulated TLR6 ↑	20)
Nara K 2008	Intestine	PBMC mRNA Intestine IHC	TLR2, 4 → TLR2, 4 ↑	21)
Do JE 2009		PBMC mRNA	TLR2, 4 ↑	22)
Hazaoui K 2012	Lung	BAL mRNA	NOD2, T-bet, TLR2, TLR4 ↑	23)
Liu X 2013	Eye	PBMC mRNA	TLR2, 3, 4, 8 ↑	24)
Liang L 2013	Eye	PBMC mRNA	TLR2, 4 ↑ IL-1b	25)

PBMC: peripheral mononuclear cells, HS: heat shock protein, FCM: flowcytometry  
IHC: Immunohistochemistry, BAL: bronchoalveolar lavage

免疫の重要性を示唆する<sup>29-31</sup>。

一方、自然免疫系のPAMPs認識分子TLR4, NOD2も疾患感受性遺伝子として同定された<sup>26</sup>。TLR4のエンドトキシンに対する低反応と関連するD299G, T399I, NOD2のMDPに対する低反応と関連するR702W, G908R, L1007fsはずれもBD発症に保護的に働く<sup>26</sup>。遺伝子解析の結果からはTLR4, NOD2の機能保持が発症リスクであるという解釈になり、先行したBD末梢白血球、病変部でのTLRの発現過剰と矛盾するものではない(表7)<sup>19-25</sup>。

FMFとBDは臨床的類似性や合併例の存在、コルヒチン反応性などから、その病態に共通の因子があるものと考えられてきたが、FMFの重症型に見られるMEFVのM694V変異もBDの疾患感受性遺伝子として同定された<sup>26</sup>。ノックインマウスの解析によりM694V変異はLPS刺激に対するIL-1β過剰反応を示

す機能獲得型変異であることが判明した<sup>34</sup>。さらに、インフラマソームの構成分子であるNLRP/cryopyrinのT195M, V200M変異が血管病変を有するBD患者で検出された<sup>35</sup>。V200Mはアナキンラ反応性のMuckle-Wells症候群患者でも報告されており<sup>36</sup>、インフラマソームの活性化が病態に寄与している可能性が高い。先のTLR4, NOD2と合わせ、これら自然免疫系機能分子を介した微生物に対する過剰反応がBDの病態形成に寄与することを示唆している。

CCR1非翻訳部のリスクアレルはその機能低下と関連し、微生物のクリアランスの低下が宿主反応の遷延を招くことも炎症増幅に寄与すると考えられ、IL10とともにマクロファージ、とりわけM2マクロファージの関与を示唆している<sup>29-31</sup>。

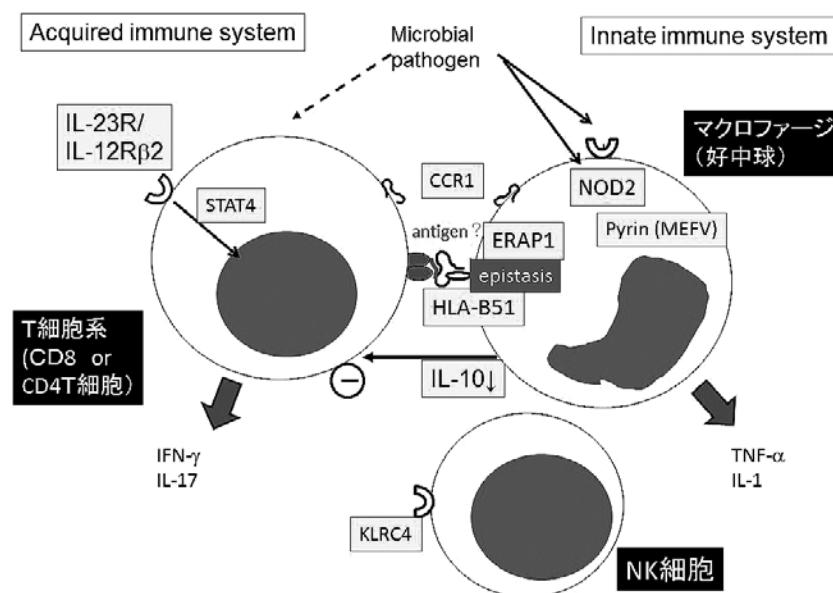


図2 Possible hypothesis of immunopathology of Behçet's disease

#### 4. 治療からみて

BDの治療薬剤はステロイドのほか、T細胞のサイトカイン産生を標的とするシクロスポリンをはじめとした免疫抑制薬など膠原病と共通するものもあるが、膠原病ではほとんど使用されないコルヒチンの位置づけが高い(表1)。また、日本ではほとんど使用されないが、I型インターフェロン(interferon: IFN)は眼病変に対して欧州リウマチ学会の治療推奨に上げられるほど評価が高く<sup>7</sup>、全身性エリテマトーデスなどにその抗体製剤が試みられるのとは対照的と言える。

コルヒチンはFMFでは第一選択薬であり、その主な標的は好中球と言われてきたが、複数の薬理学的作用点がある<sup>37</sup>。コルヒチンは細胞内でチューブリンに結合し、微小管重合の阻害する結果、チロシンキナーゼやフォスホリパーゼの細胞内刺激伝達の阻害、遊走能低下、食食中のリゾチーム酵素放出抑制、変形能の低下による血管外遊出阻害、活性酸素産生低下、内皮細胞との細胞接着低下など複数の作用点により好中球機能を制御する。さらに、古くから、臨床的にコルヒチンが用いられてきた痛風発作の病態の本態が尿酸結晶の成分である尿酸ナトリウムによるインフラマソーム活性化に基づく炎症であることが解明され、NLRP3とASCの会合阻害によるインフラマソーム活性化抑制もコルヒチンの作用点の一つであることが判明した<sup>38</sup>。この薬剤がインフラマソーム機能抑制を標的とすると考えるとFMFや痛風の効果も非常に理解しやすい。MEFVのM694V変異がBDの疾患感受性遺伝子であることと考え合わせ、BDにも共通の分子病態

が関与している可能性がある。

インフラマソームの活性化による最終的な炎症メディエーターはIL-1βであり、その阻害は多くの自己炎症疾患に有効な治療手段である。BDでもIL-1受容体拮抗薬であるアナキンラ、抗IL-1β抗体のカナキマブ、ゲボキズマブなどの有効性が報告されている<sup>33</sup>。標準的治療とは言えないが、TNF阻害薬治療抵抗性でも有効例の報告がある。膠原病で炎症性サイトカインが治療標的となっている関節リウマチでさえ、IL-1阻害薬の評価は高くないことを考慮すると、治療反応の点からもBDには自己炎症の色彩が関与していると考えられるかもしれない。

#### おわりに

BDは臨床像だけでなく、現時点までの遺伝解析および免疫機能解析の結果からも、治療薬剤に対する反応性などの知見では、その病態に自己免疫の要素に自己炎症の双方の異常が関わっているのが妥当であろう。このBDの免疫学的な特徴を分子レベルで解明できれば、疾患特異的な新規治療法の開発につながるかもしれない。

#### 文献

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-1291.
2. 岳野光洋: ベーチェット病. 免疫症候群 (第2版) 日本臨床 別冊. 2015; pp 625-630.
3. Ishigatsubo Y, Takeno M: Overview. Behçet's

- disease. In: Ishigatsubo Y (ed). 2015; pp 1-20, Springer, Tokyo.
4. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y: Behçet's disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 125-132.
  5. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
  6. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338-347.
  7. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al: EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662.
  8. 水木信久, 澁谷悦子, 目黒 明ほか: ベーチェット病眼病変診療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究 平成 20~22 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). pp 195-226 [http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/Bechet2014\\_1.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_1.pdf)
  9. 久松理一, 平井郁仁, 松本主之ほか: 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究平成 23~25 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). 2014; pp 237-243 [http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/Bechet2014\\_2.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_2.pdf)
  10. 廣畑俊成, 菊地弘敏, 桑名正隆ほか: 神経ベーチェット病の診療のガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究平成 23~25 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). 2014; pp 247-252 [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_shinkeibd.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_shinkeibd.pdf) [http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/Bechet2014\\_3.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_3.pdf)
  11. 岳野光洋, 黒澤美智子, 桑名正隆ほか: 血管型ベーチェット病診療ガイドラインステートメント案厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服事業. ベーチェット病に関する調査研究平成 23~25 年度総括・分担報告書 (研究代表者 石ヶ坪良明). pp 255-259 [http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/Bechet2014\\_4.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_4.pdf)
  12. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-144.
  13. 岳野光洋: 自己炎症疾患としてのベーチェット病. *リウマチ科* 2015; 54: 191-197.
  14. Cantarini L, Vitale A, Bersani G, et al: PFAPA syndrome and Behçet's disease: a comparison of two medical entities based on the clinical interviews performed by three different specialists. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb 10. [Epub ahead of print].
  15. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D: Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 269-271.
  16. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, et al: T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* 1993; 151: 2273-2282.
  17. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, et al: Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 204-212.
  18. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, et al: T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 708-713.
  19. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, et al: Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R16.
  20. Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H: Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behçet's disease etiopathogenesis. *Rheumatol Int* 2008; 28: 401-406.
  21. Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, et al: Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 245-251.
  22. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES: Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 840-848.
  23. Hamzaoui K, Abid H, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui A: NOD2 is highly expressed in Behçet disease with pulmonary manifestations. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 3.
  24. Liu X, Wang C, Ye Z, Kijlstra A, Yang P: Higher expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 6012-6017.
  25. Liang L, Tan X, Zhou Q, et al: IL-1 $\beta$  triggered by peptidoglycan and lipopolysaccharide through TLR 2/4 and ROS-NLRP3 inflammasome-dependent pathways is involved in ocular Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 402-414.
  26. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al: Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 8134-8139.
  27. Consolandi C, Turrone S, Emmi G, et al: Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 269-275.
  28. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M: Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-625.
  29. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 703-706.
  30. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al: Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010; 42: 698-702.
  31. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility

- loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013; 45: 202-207.
32. Yasuoka H, Okazaki Y, Kawakami Y, et al.: Autoreactive CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3658-3662.
  33. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF: Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 8867-8872.
  34. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al.: Gain-of-function Pypin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 $\beta$  activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 2011; 34: 755-768.
  35. Yüksel Ş, Eren E, Hatemi G, et al.: Novel NLRP3/cryopyrin mutations and pro-inflammatory cytokine profiles in Behçet's syndrome patients. *Int Immunol* 2014; 26: 71-81.
  36. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF: Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607-612.
  37. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S: Colchicine: Old and New. *Am J Med* 2015; 128: 461-470.
  38. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR: Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther* 2014; 36: 1465-1479.
  39. Caso F, Costa L, Rigante D, et al.: Biological treatments in Behçet's disease: beyond anti-TNF therapy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 107421.

(受付 : 2015 年 12 月 1 日)

(受理 : 2015 年 12 月 25 日)

---



## —症例報告—

## 脊索腫に対する重粒子線治療前に腹腔鏡下スペーサー挿入術を行った1例

中山祐次郎 松本 寛 河村 英恭  
 中野 大輔 山口 達郎 高橋 慶一  
 がん・感染症センター都立駒込病院外科

Laparoscopic Spacer Insertion for Carbon Ion Radiotherapy in Patient with Sacral Chordoma:  
 A Case Report

Yujiro Nakayama, Hiroshi Matsumoto, Hidetaka Kawamura,  
 Daisuke Nakano, Tatsuro Yamaguchi and Keiichi Takahasi  
 Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

**Abstract**

Carbon ion radiotherapy is more effective than ordinary radiotherapy for locally advanced cancer control. However, its use against tumors adjacent to the gastrointestinal tract or urinary tract is restricted, because the intestines have low tolerance to radiation. This article describes a new technical procedure of laparoscopic spacer insertion (LSI) that prevents radiation-induced intestinal damage during treatment of sacral chordomas. On the basis of computed tomography and magnetic resonance imaging, a patient with sacral pain was diagnosed with an unresectable chordoma (5×3.5 cm in size) located at S3 and S4. We selected carbon ion radiotherapy, but because the tumor was adjacent to the rectum, we first performed LSI. We mobilized the colon and the rectum from the distal sigmoid colon to the lower rectum at the levator ani muscle via two 12-mm and three 5-mm ports. Then we covered the tumor completely with a spacer, a GORE-TEX® Soft tissue patch (2 mm thick, 20×12 cm in size), and sutured it in place with 4-0 Vicryl®. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged on the 6th postoperative day. Simple, relatively noninvasive, and effective in reducing intestinal damage, this LSI procedure opens up new possibilities for the application of carbon ion radiotherapy.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 26-29)

**Key words:** chordoma, carbon ion radiotherapy, spacer, laparoscopic insertion

**緒言**

脊索腫は遺残した胎生期脊索組織から発生すると考えられ、原発性悪性骨腫瘍のおおよそ1~4%を占め

るまれな悪性腫瘍であり5年生存率は約70%と報告されている<sup>1)</sup>。

治療法は一般的に外科的切除が選択されるが、根治切除が困難な場合には重粒子線照射が有効との報告がある<sup>2,3)</sup>。今回われわれは仙骨部に発生し直腸と近接し

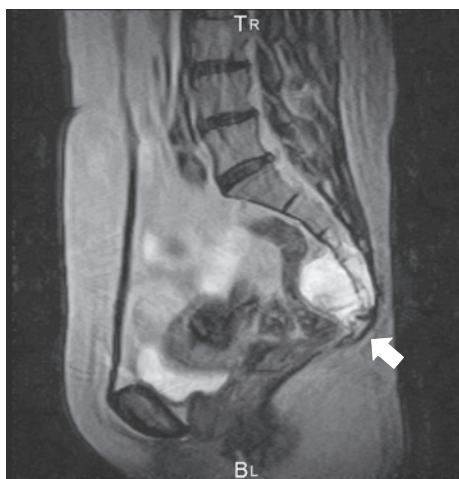


Fig. 1 Preoperative MRI (T1 Weighted image) showed a high-intensity mass, 5×3 cm in size, located from S3 to coccyx and displaced rectum anteriorly (arrow).

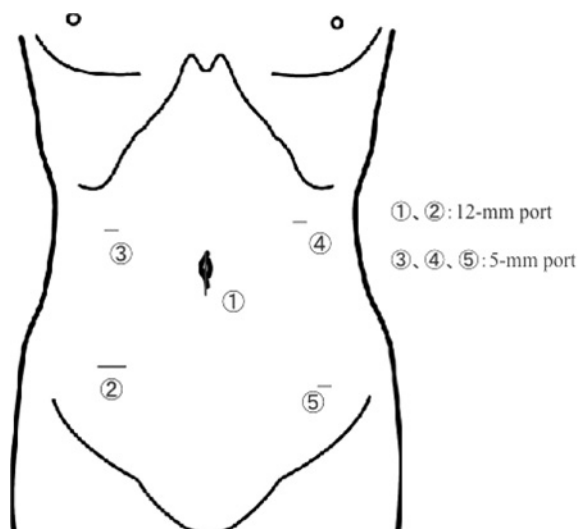


Fig. 2 Port site.

た脊索腫に対し、重粒子線の有害事象である腸管障害を軽減させる目的で、照射治療開始前に腹腔鏡下手術によりスパーサーを腫瘍と直腸の間に留置した症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：60歳代 女性

主訴：仙骨部の疼痛

現病歴：200X年7月、仙骨部の疼痛を自覚し、同年10月に近医を受診。腹部単純X線検査で仙骨腫瘍を指摘され、翌年1月に当院骨軟骨部腫瘍科を初診。骨盤部CTおよびMRIにて仙骨脊索腫が疑われ、生

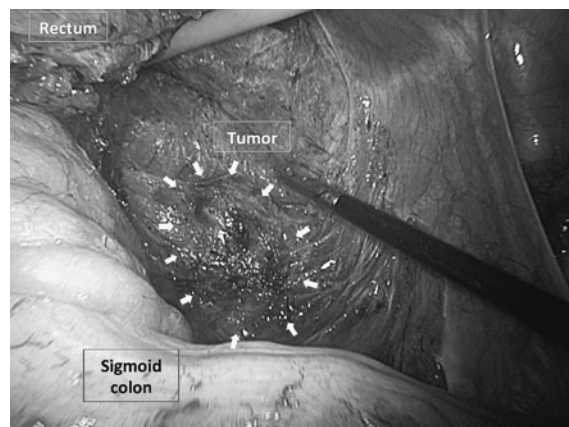


Fig. 3 Operative finding showed that the tumor (arrow), 5 cm in size, located in front of sacral bone after mobilization of the rectum.

検で仙骨脊索腫の診断となり翌月当科へ紹介となった  
既往歴・家族歴：特記事項なし

入院時検査所見：仙骨部の自発痛を認めた。血液検査上、異常所見を認めず。

術前骨盤部MRI所見：仙骨S3から尾骨を巻き込み腹側で直腸を圧排する5×3.5 cm大の腫瘍を認める。周囲との境界は明瞭で、T1強調画像で高信号を呈する (Fig. 1)。

CTガイド下針生検組織の病理所見：粘液腫様の淡い基質を背景として、クロマチンの増量した不整形の腫大核と好酸性～空胞状の広い細胞質を有する腫瘍細胞がシート状や小胞巣状に増殖しており、細胞質が多空胞状を示す physaliphorous cell が多数認められた。chordoma に矛盾しない所見であった。

治療方針決定へのプロセス：以上の所見から腫瘍の外科的完全切除は腫瘍の占拠部位から考え困難と判断した。骨軟部腫瘍科医師と相談しスパーサー留置後に重粒子線照射療法を行う方針となった。腹腔鏡下スパーサー留置を行うことについては、直腸癌に対する腹腔鏡下手術において日常的に仙骨と直腸間膜の間隙を安全に剥離する手技が確立しており、そのメリットを生かして施行可能と考えられた。患者とその家族にスパーサー逸脱や腸管損傷による感染の可能性を説明し同意を得たうえで行った。

手術：腹腔鏡下スパーサー術：全身麻酔・硬膜外麻酔下碎石位で手術を開始。臍に12 mm、右下腹に12 mm、左右側腹部と左下腹部に5 mm ポートの計5ポートとした (Fig. 2)。体位を頭低位、右低位とし、S状結腸から下部直腸の肛門挙筋の高さに至るまでの腸管と腸間膜を後腹膜から授動すると、仙骨前面に前方に突出する腫瘍を認めた (Fig. 3)。臍に4 cmの小

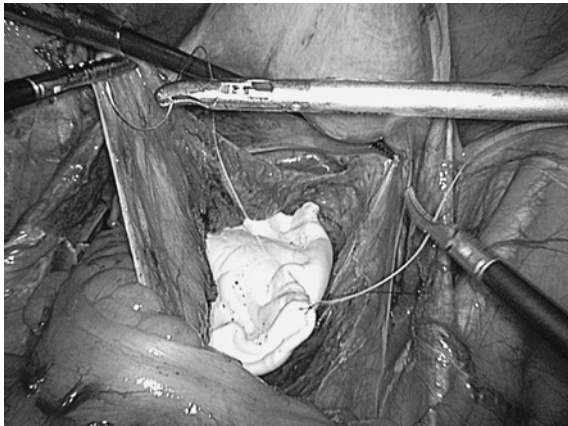


Fig. 4 Operative finding showed that the goretex sheet was fixed using 4-0 vicryl and covered the tumor completely.



Fig. 5 Postoperative MRI (T1 weighted image) showed low intensity spacer (arrow) was located between the rectum and the tumor.

開腹をし、4層に折りたたみ4隅を縫合しておいたスペーサー (GORE-TEX<sup>®</sup> patch) を直腸と仙骨の間に置き、4隅を4-0Vicryl<sup>®</sup>で縫合固定した (Fig. 4)。直腸間膜を縫合閉鎖し、閉創し手術を終了した。

手術時間：1時間33分、出血量：少量

術後経過：術後2日目に食事を開始し、6日目に退院した。退院後に行ったMRIでは、スペーサーは腫瘍と直腸の間の良好な位置に留置できていた (Fig. 5)。

術後25日後より重粒子線治療を70.4 GyE/16 frで行い、現在外来経過観察中である。重粒子線治療後、わずかな排便感覚の低下を認める以外は合併症を認めていない。

## 考 察

脊索腫は原始脊索の遺残部から発生する腫瘍で、仙骨部に発生したものは手術が第一選択で、切除により良好な生命予後が得られるが、診断時すでに巨大化し根治切除困難な場合が多い<sup>1</sup>。切除可能でもS3以上の高位仙骨切除では排尿・排便障害、歩行障害などQOLが低下する。そこで近年では切除にかわり、X線より線量集中性がよく生物学的効果も高い重粒子線療法が適応されてきた。しかし、消化管や尿路は放射線感受性が高いためにこれらが腫瘍に隣接する場合には、照射により消化管・尿管穿孔などの重篤な有害事象をきたす可能性があり、治療の適応外とされていたが、最近ではスペーサー留置により適応が拡大している<sup>2,3</sup>。

現在までスペーサー留置術の報告はほぼすべてが開腹術によるもので<sup>4</sup>、腹腔鏡下で施行された報告は山崎ら<sup>5</sup>の一例のみであった (医学中央雑誌 1977年から

2015年までの期間で「スペーサー、腹腔鏡」で会議録を除き検索、PubMedで1950年から2015年までの期間で「spacer, laparoscopic」で検索)。山崎らは腹腔鏡下スペーサー挿入術の開腹術と比べた際の利点として、低侵襲性に加え開腹術では得られない良好な視野・展開を挙げている。本症例においても、直腸が存在する状況下で骨盤底の最深部にGORE-TEX<sup>®</sup> Patchを縫合固定するという、開腹手術では視野展開に難渋する手技を、比較的良好な視野で行えた。

また本術式の工夫として、スペーサーとして用いたGORE-TEX<sup>®</sup> Patchは、挿入前に留置する大きさ (今回は四つ折り) にしておき、あらかじめ四隅を縫合結紮しシートを束ねておくことが有用であると考えられる。それにより腹腔内での縫合固定の際、スペーサーに針を刺通する操作が容易になるためである。

注意点としては、GORE-TEX<sup>®</sup> Patchは人工物であり感染にきわめて弱いため、消化管の剥離の際に穿孔させない点が非常に重要である。

以上のことから、本症例のように (1) 腹腔内の高度癒着がなく (2) 開腹アプローチよりも視野展開が有利になると予想される場合には、腹腔鏡下スペーサー留置術は良い適応であると考えられる。

## 結 論

仙骨脊索腫に対する重粒子線治療前に、腹腔鏡下スペーサー挿入術を施行した一例を経験したので報告する。

文 献

1. Azzarelli A, Quagliuolo V, Cerasoli S, et al: Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *J Surg Oncol* 1988; 37: 185-191.
2. 高橋応典, 福本 巧, 楠 信也ほか: スペーサー手術と粒子線治療による2段階治療が有効であった仙骨脊索腫の1例. *Jpn J Cancer Chemother* 2010; 37: 2804-2806.
3. 村上昌雄, 小松昇平, 福本 巧, 具 英成, 菱川良夫: 悪性腫瘍に対する粒子線治療. *外科* 2009; 71: 587-593.
4. 岩崎寿光, 福本 巧, 出水祐介ほか: 後腹膜脂肪肉腫術後再発に対してスペーサー手術および陽子線照射による2段階治療が奏功した1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2014; 47: 403-409.
5. 山崎将人, 安田秀喜, 幸田圭史, 手塚 徹, 小杉千弘, 樋口亮太: 肝細胞癌に対する重粒子線治療のために腹腔鏡下スペーサー挿入術を行った1例. *日鏡外会誌* 2010; 15: 73-78.

(受付: 2015年9月2日)

(受理: 2015年10月28日)

## —関連施設だより—

## “医療で地域を支える”の旗のもと

久保田 憲

東京都保健医療公社荏原病院

Under the Banner of Supporting a Local Community with Medical Treatment

Ken Kubota

Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, Ebara Hospital

東京都区南部に属する大田区の北西部、武蔵野台地の末端が舌状に張り出した台地上に位置する荏原病院は、隣接の品川区・目黒区・世田谷区を含む城南地区を主な診療対象地域とする総合病院です。その源流は明治31年、当時は荏原郡と呼ばれていた城南地区においてコレラ・チフス・痘瘡・赤痢などの伝染病に対処するために世田谷村殿山（現在の世田谷区豪徳寺付近）に設立された隔離病舎に遡ります。昭和9年に現在の大田区雪谷の地に移ってからも伝染病院としての使命を担い、昭和30年総合病院の併設を経て平成6年に現在の病舎が新築され、500床を有する総合病院“都立荏原病院”として歩み始めました。平成18年には東京都保険医療公社に移管され“医療で地域を支える”を運営理念とする公社病院の一翼を担うこととなり、平成21年には地域医療支援病院の指定を受けて現在に至っています。急性期の総合病院として20診療科に加えて中央部門としての検査・病理・放射線診断・輸血・治験の各科を加えて地域の医療ニーズに応えるべく様々な医療活動を展開しております。以下には当院の特徴的な点についてご紹介します。

4階南側の2病棟には神経内科と脳神経外科が入りSCU6床を有する総合脳卒中センターを開設しており、24時間体制で脳血管障害急性期に対応しつつ、リハビリ部門の早期介入により在宅復帰に至る一貫した脳卒中治療を展開しています。地階には年間4,000件をこなす6名収容の第2種高気圧酸素療法装置を設置していますが、減圧症・突発性難聴・ガス壊疽など多くの適応症のなかで脳卒中治療においても有用性を発揮しています。

設立の原点である感染症内科では多くの急性感染症やHIV感染症の日常診療と院内感染症管理に加え、都内に3つある第一種感染症指定医療機関のひとつとして、病院の3階北側に陰圧2病棟を備えて、一類感染症を収容する病床2床と二類感染症の病床18床を管理しています。昨年、西アフリカで広がったエボラ出血熱への対応に備えて患者受け入れ訓練を重ね、今年度はMERS疑似患者を2例受け入れました。羽田国際空港に近い感染症指定病院と



連絡先：久保田憲 〒145-0065 東京都大田区東雪谷 4-5-10 東京都保健医療公社荏原病院

URL：http://www.ebara-hp.ota.tokyo.jp/

E-mail：thydm-kk@tokyo-hmt.jp

Journal Website (http://www.nms.ac.jp/jmanms/)

して今後も輸入感染症に対処するため、都の感染症対策課や空港検疫所・区保健所と連携を図って受け入れ体制を整えています。

都立から公社に移ってからも公的病院として東京都の指定を受けて、地域リハビリテーション支援・高次脳機能障害支援・脳卒中医療連携推進・認知症疾患医療センター運営・精神科医療地域連携の5事業に参加しています。中でも認知症については区南部の連携拠点病院として認知症疾患医療センターを開設し、もの忘れ外来での診療を行うほかに、地域の連携協議会を主宰して医師やコメディカルスタッフも含めた多職種への研修や一般住民への啓蒙を行っています。同時に認知症の早期診断・早期介入を目的にアウトリーチチームを配置して、大田区および品川区のコーディネーターと連携し、認知症を疑われる住民を把握・訪問して地域の医療や介護に結び付ける取り組みを積極的に行っています。

医療法に基づく医療計画制度のなかで連携体制の構築がうたわれる五疾病にすべて対応していますが、がん医療については、がん診療連携協力病院として大腸がんで届けているほか、乳がん、肺がんなどにも力を入れ、さらに緩和ケアも専門医を配してチームの活動と外来を行っています。急性心筋梗塞、糖尿病、精神疾患についてもそれぞれに専門医による診療を展開しています。医療計画制度の五事業については、9系列の当直体制で年間の救急車受け入れ4,000台を超える二次救急診療、防災拠点病院としての災害時医療、年間分娩数500例を超える周産期医療、小児救急を含む小児医療の四事業に対応しています。在宅医療支援については、地元田園調布医師会と連携して地域包括ケアシステムを支える病院として、昨年、40床の地域包括ケア病棟を開設し在宅復帰に向けてのリハビリテーション医療の展開などを行っています。

これらの医療を支える医師の育成については研修支援病院として臨床研修医と東京都医師アカデミー制度下で後期研修医を受け入れています。地元の昭和大学、東邦大学を始めとする多くの大学病院の医局と人事交流を図っていますが、日本医科大学については常勤医80名中4名の出身者がおり、特に神経内科の医局とは連携させていただいており、今後とも支援をお願いしたく存じています。

(受付 2015年12月25日)

## 一話 題一

## 白内障手術の進歩～開眼手術から屈折矯正手術へ～

日本医科大学武蔵小杉病院眼科  
鈴木 久晴

白内障手術の始まりは、古代インドにおいて行われていた、針で白内障を眼の中に落として明るさを取り戻すという Couching 法と呼ばれる治療とされる。これが、白内障手術を開眼手術と呼ぶ所以である。日本でも平安時代には針立て法という、同様の治療が行われており、これは 1800 年ごろまで施行されていたといわれている。その後、眼を大きく切る（約 1 cm）ことによって白内障を丸ごと取り出すという治療法が一般的となったが、術後の乱視（目のゆがみ）が大きく残り屈折矯正は二の次であった。その後、アメリカ人のケルマンが超音波装置を使い、眼の中で白内障の濁りを細かく砕いて吸い出すという手術法を考案してから、白内障手術は劇的に変わってゆく。切開創は 3 mm 程度となって術後の乱視は軽減し、白内障手術が屈折矯正手術として認識されるようになった。

一方、水晶体（レンズ）を取ってしまうと、牛乳瓶の底のような分厚い眼鏡が必要となってしまふ。そこで、眼の中にレンズを入れるいわゆる眼内レンズ（IOL）が登場する。この発展には第二次世界大戦が大きく関わっているといわれている。なぜなら、戦闘中にイギリス空軍のパイロットの眼の中に飛行機の強化プラスチック（PMMA と呼ばれるもの）が入り、のちに他の疾患で眼球を取らなければならなくなった時、その PMMA に対する炎症反応が極めて少なく、眼の中にレンズを入れても大丈夫ではないのかという発想が生れたからである。世界で最初に眼内に IOL を移植した医師はイギリス人のリドレーである。当初の IOL は PMMA 素材であり、長年使用されていたが、この素材は硬いため折りたたむことができず、挿入の際には IOL の大きさまで切開創を広げる必要があった。せっかく白内障摘出までは小さい切開創で行えても、このために術後に惹起される角膜乱視は大きく、屈折矯正手術としては不十分なレベルに留まっていた。これを解決したのが折りたたみ IOL の登場である。IOL の素材がシリコンやアクリルへと変わり、IOL を折りたたんで眼の中に挿入できるようになった。現在では 1.8～3 mm と非常に小さい切開創からの手術が可能となり、術後の惹起乱視も大幅に軽減した。いよいよ白内障手術は単なる混濁除去術ではなくまさに屈折矯正手術となったのである。

そして、まだまだ白内障手術は進歩し続けている。手術法としては、更なる術後の屈折の正確性を高めるため、フェムトセカンドレーザーを用いて切開創や水晶体前囊切開を作成し、加えて超音波による侵襲を減らすために、このレーザーであらかじめ水晶体核を切っておく、という最新の手術

術が登場している。最近の国際学会ではこのフェムトセカンドレーザーによる白内障手術が大きな話題となっている。しかし、このレーザー機器にはかなりの設備投資も必要で施術のコストも高いことから、現在我が国の保険診療において用いることができる機器ではない。普及には今後の更なる改良が求められる。

一方、IOL は、数年前から広まってきた多焦点 IOL と呼ばれる遠近両用 IOL が登場し、白内障手術を機会に眼鏡のいらぬ生活を手に入れることができるようになってきている。多焦点 IOL の中で二重焦点 IOL は遠方に加えて近方（約 30 cm）あるいは中間（約 50 cm）など、もう一点に焦点が合う IOL であり、遠方以外のどこに焦点を合わせるかという選択は患者の生活スタイル、仕事や年齢に合わせて決定することとなる。日本で認可されている多焦点 IOL は、この二重焦点だけであるが、海外では三重焦点や調節可能 IOL など、様々な種類の IOL が存在する。なかでも、三重焦点 IOL は遠方、中間、近方の三点に焦点が合う IOL であり、認可はされていないが適切な手順を踏めば日本でも使用可能である。当院における短期の成績では患者満足度が非常に高く、眼鏡の使用率はほぼ 0% という非常に良好な成績を得ている。しかし、これらの多焦点 IOL は高額であるため、通常の保険診療では使用することはできない。厚生労働省が認可した二重焦点 IOL でも先進医療という扱いで手術費用だけは自費診療となり、さらに前述した未認可の三重焦点 IOL や調節可能 IOL を使う場合にはすべてが自費診療という形を取らざるを得ないという現状がある。

また、この屈折矯正手術という考えから、白内障手術と同時に角膜の乱視も矯正することができるトーリック IOL というものも存在する。トーリック IOL は多焦点 IOL よりも高額でないため保険診療内で収めることが可能であり、広く普及してきている。しかし、トーリック IOL を使用するにあたり、手術による惹起乱視の予測や術前後の乱視の定量、そしてトーリック IOL の軸が正しい位置に固定されているかどうかの確認が非常に重要となってくる。そのため、術前の角膜乱視の定量を術中に生かしてより矯正効果の正確性を高める為に、手術用顕微鏡にオーバーレイシステムのアタッチメントを装備することにより、乱視軸や切開創の位置などのマーキングが光で投影されるという最新の手術機器も登場してきている。

このように白内障手術における屈折矯正の意味合いはますます大きくなり、よい結果を出すために様々な機材、器具が登場し、より正確性が高く術後の良い結果が求められるシビアな手術となってきている。今後も更なる進歩が期待される手術であるだけに我々も日々研鑽を積んでいきたいと考えている。

（受付：2015 年 9 月 1 日）

（受理：2015 年 10 月 7 日）

## —JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 82, No. 2 (2015 年 4 月発行) 掲載

**Beraprost Sodium Protects Against Diabetic Nephropathy in Patients with Arteriosclerosis Obliterans: a Prospective, Randomized, Open-label Study**

(J Nippon Med Sch 2015; 82: 84-91)

**閉塞性動脈硬化症合併糖尿病性腎症患者に対するベラプロストナトリウムの腎保護効果**

志摩綾香 宮本正章 久保田芳明 高木 元  
清水 渉

日本医科大学循環器内科学

**背景：**糖尿病性腎症の治療薬として、降圧薬であるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬の投与が腎症進行抑制につながる事が実証されているが、低血圧・血清カリウム値の上昇を生じる危険性が高くなり導入や増量が難しい症例が散見される。閉塞性動脈硬化症 (ASO) の治療薬であるプロスタグランジン I<sub>2</sub> アナログ製剤ベラプロストナトリウム (BPS) を追加することで更なる腎症進展抑制が可能か検討を行った。

**方法：**本研究は前向き非盲検無作為化比較試験である。対象は RAS 抑制薬を内服中の ASO を合併した糖尿病性腎症患者 26 例。RAS 抑制薬に 120 μg/日の BPS を追加した群 (BPS 群, 13 例), RAS 抑制薬のみ継続した群 (コントロール群, 13 例) へと無作為に割り付けた。12 週ごと 48 週後まで腎機能指標として血清クレアチニン値 (Cre), 推定糸球体濾過量 (eGFR), シスタチン C を評価した。

**結果：**48 週間後、血圧は両群共に有意な変化は認めなかった。腎機能指標に関して、コントロール群でシスタチン C ( $1.77 \pm 0.61$  to  $2.18 \pm 0.86$  mg/L,  $p < 0.001$ ), Cre ( $1.64 \pm 0.87$  to  $2.34 \pm 1.53$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), eGFR ( $43.9 \pm 26.1$  to  $34.0 \pm 24.6$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p = 0.004$ ) と有意に悪化した。一方、BPS 群ではシスタチン C ( $1.79 \pm 0.55$  to  $1.80 \pm 0.57$  mg/L,  $p = 0.999$ ), Cre ( $1.71 \pm 0.75$  to  $1.66 \pm 0.81$  mg/dL,  $p = 0.850$ ), eGFR ( $35.8 \pm 10.8$  to  $38.7 \pm 14.4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p = 0.613$ ) と経時的な悪化を認めなかった。

**結論：**BPS と RAS 抑制薬の併用は糖尿病性腎症の進行を抑制した。本結果の確証を得るために大規模で長期間の研究を要する。

**Altered Microglia in the Amygdala Are Involved in Anxiety-related Behaviors of a Copy Number Variation Mouse Model of Autism**

(J Nippon Med Sch 2015; 82: 92-99)

**コピー数多型自閉症モデルマウスにおける不安様行動に関わる扁桃体のミクログリア変化**

重盛朋子<sup>1,2</sup> 坂井 敦<sup>2</sup> 内匠 透<sup>3</sup> 伊藤保彦<sup>1</sup>  
鈴木秀典<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科小児医学分野

<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科薬理学分野

<sup>3</sup>理化学研究所脳科学総合研究センター

**研究の背景と目的：**自閉症スペクトラム障害 (ASD) は遺伝的要因の大きい神経発達障害である。不安行動は ASD の主要な精神症状であるが、そのメカニズムはよく分かっていない。不安や社会行動に関わる重要な脳領域である扁桃体は、ASD 患者においてその構造変化が報告されている。また、中枢神経系に存在する免疫細胞であるミクログリアは神経発達過程に深く関わる事が示されており、ASD における機能異常が報告されている。本研究では、ASD のモデルマウスを使用して、不安行動における扁桃体ミクログリアの関与を調べた。

**方法：**ASD のモデルマウスとしてヒト染色体 15q11-q13 に相当するマウス染色体領域において 6.3Mb の父性重複を有する雄性マウス (*patDp/+*) を使用した。ミクログリアの活性化マーカーである Iba1 に対する免疫染色を扁桃体において行った。また、ミクログリアの調節作用を有するミノサイクリンを周産期のマウスに投与し、幼若期および若齢期における不安様行動に対するミノサイクリンの効果を *patDp/+* マウスにおいて検討した。

**結果：**生後 7 日の *patDp/+* マウスの扁桃体基底外側核で Iba1 の発現が低下していたが、生後 37~40 日においては変化が見られなかった。Iba1 の発現低下は周産期ミノサイクリン投与によって対照群と同程度に回復し、若齢期の *patDp/+* マウスにおける不安行動を減少させた。

**結論：**ヒト染色体 15q11-q13 領域の重複をもつ ASD のモデルマウスにおいて、周産期における扁桃体基底外側核のミクログリアの変化が不安様行動の発現に重要である可能性が示唆された。



## Journal of Nippon Medical School

Vol. 82, No. 3 (2015年6月発行) 掲載

## Indwelling Drains Are Not Necessary for Patients Undergoing One-level Anterior Cervical Fixation Surgery

(J Nippon Med Sch 2015; 82: 124-129)

## 1 椎間頸椎前方固定術における習慣的ドレーン留置の不要性

木暮一成<sup>1</sup> 玉置智規<sup>1</sup> 太組一朗<sup>2</sup> 山崎道生<sup>1</sup>野手洋治<sup>1</sup> 森田明夫<sup>3</sup><sup>1</sup>日本医科大学多摩永山病院脳神経外科<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科<sup>3</sup>日本医科大学脳神経外科

**背景**：anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) は、頸椎に対して多くは安全かつ有効な手術として一般的な手技となっているが、ごくまれに術後血腫や浮腫が起これば気道閉塞など致命的な問題を起こすことになり、報告例は後を絶たない。しかし確実に結合識間を分け入る手技により術中出血を見ることもほとんどなく、術後留置したドレーンに出血を見ることもほぼないのも事実である。一方留置されたドレーンは良質な材質となった今日でも患者に疼痛や不安、違和感をもたらし、その必要性につき検討した。

**方法**：当科における過去3年間の頸椎前方固定術1椎間例43例に対し、ドレーン留置例23例をA群(39~82y.o., male/female=13:10, average: 57.8±14.5)、非留置例20例をB群(29~81y.o., male/female=12:8, average: 57.0±14.0)とし、CT、術中出血量、頸椎単純写真側面像におけるpre-vertebral space (PVS)の変化、創部につき視診、術翌日創部疼痛評価(Numeric Rating Scale: NRS)を比較した。ドレーンの留置例の選択は無作為に行った。また既往歴については出血に関わる可能性のある高血圧、糖尿病、抗血小板療法を要する脳循環器疾患を検定したが、対象の中に肝疾患は見られなかった。

**結果**：術翌日CTではA、B群全例43例で術後血腫と判断できる陰影は認めなかった。術中出血量についてはA、B群全43例がカウント可能以下の出血量であった。これらの結果にはA、B群に有意な差はないと判断した。創部疼痛評価(NRS)では明らかな疼痛レベルに達する例は全例を通じて見られなかったが、A群1.33±0.99、B群0.56±0.56とドレーン留置群に軽度疼痛が有意に見られた(p=0.004)。単純XpによるPVSの術後増加についてはA群1.79±0.99、B群1.73±0.97(p=0.8728)と有意差は見られなかった。

**考察**：以上の結果から、的確な手技により術中出血がごく微量であり適切な血管処理、止血操作が行われれば、1~2椎間の通常のACDFにおいてはドレーン留置を行う必要はないと考えられる。ただし、高位頸椎やcorpectomy

を伴う3椎間以上例などはそれぞれ状況により判断されるべきである。

## Three-dimensional Analysis of the Attachment and Path of the Transverse Carpal Ligament

(J Nippon Med Sch 2015; 82: 130-135)

## 横手根靭帯の3次元解析による解剖学的研究

南野光彦<sup>1</sup> 澤泉卓哉<sup>2</sup> 小寺訓江<sup>2</sup> 友利裕二<sup>2</sup>  
高井信朗<sup>2</sup><sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院整形外科<sup>2</sup>日本医科大学整形外科

**目的**：横手根靭帯の解剖について検討した報告はあるが、その靭帯の付着部や走行について3次的に検討した報告はない。今回、手根骨の3次元骨表面モデルを用いて、横手根靭帯の付着部と走行を3次的に描出し、靭帯付着部の位置と面積について検討した。

**対象および方法**：新鮮凍結屍体10上肢の横手根靭帯を解剖し、その靭帯付着部をmarkingした。Microscribe-3DX Digitizerを用いて、手根骨の3次元骨表面モデルを作成し、横手根靭帯の付着部面積を計測し、靭帯の付着部とその走行を3次的に描出した。

**結果**：横手根靭帯は、全例で大菱形骨—有鉤骨間の靭帯成分と大菱形骨—豆状骨間の靭帯成分を認め、1例で舟状骨—豆状骨間の靭帯成分も認めた。靭帯の付着部面積は、大菱形骨側では42.7 mm<sup>2</sup>、有鉤骨側は30.0 mm<sup>2</sup>、豆状骨側は21.6 mm<sup>2</sup>であった。横手根靭帯は、3次的に描出すると、手根管のroofをなしている一方で、有鉤骨鉤部に付着する靭帯とともに、Guyon管の背側縁をなしており、複雑な神経と血管との位置関係が容易に把握できた。

**結論**：横手根靭帯の付着部と靭帯の走行を3次的に描出し、その靭帯解剖を把握することは、手根管やGuyon管へのapproachや靭帯損傷の修復や脱臼骨折の整復固定などを行う際に有用であり、本研究はその診断や治療の一助になりうると思われた。

## —集会記事—

## 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

## 第 473 回特別講演会

日 時：平成 27 年 11 月 5 日（木）午後 7 時 00 分～8 時 00 分

会 場：千葉北総病院大会議室

担 当：脳神経外科

## 難治性脳血管障害に対する集学的治療とチーム医療

小林 英一

千葉大学医学部脳神経外科講師

超高齢化社会の波を受け、脳卒中発症患者の増加が危惧される。これに対し、国民の安全で高度な医療に対する需要は高まる一方であり、この状況を乗り切るためには医療連携が欠かせないものとなっている。本年の 6 月に American Heart Association の脳卒中ガイドラインが緊急改定されたが、この中でもチーム医療や地域連携が重要視されている。

本講演では、脳卒中疫学から難治性病態に対する治療の実際、先進画像と技術をいかに個々の症例に応用するかといったことを、実際の症例を提示しながらご講演いただいた。また、本年 7 月に開設された千葉大学附属病院包括医療センターの活動についても発表された。

難治性疾患に対する治療では、妊産婦脳卒中の疫学と妊産婦脳卒中を防ぐための取組みについて、遺伝性疾患など特殊な病態への対応、先端医療を組み合わせた医療の実際についてであった。特に、ニューロイメージングと治療ロボットの進歩はめまぐるしいものがあり、これにより、従来は術前評価が困難であった解剖・生理情報が可視化され、術前計画・手術支援・術後評価に応用されるようになっていく。VasoCT では、脳梗塞における血栓範囲を描出出来るだけでなく、穿通枝やその分枝も同定できる。これらの技術を用いることにより、難治性脳動脈瘤に対し、血管内治療と開頭術を組み合わせ、安全に治療が行えるようになった。

千葉大学附属病院包括医療センターの活動については、システム作りと若手の育成の必要性、脳卒中地域連携など、現在の取組と今後の課題についてであった。

脳卒中は全身疾患と密接に関連しているため、多職種間の医療連携のみならず、これを迅速かつ確実に実現できる体制が必要であることを再認識させられた。

(文責：梅岡克哉、小林士郎)

## 第 474 回特別講演会

日 時：平成 28 年 1 月 13 日（水）午後 6 時 00 分～7 時 00 分

会 場：千葉北総病院災害研修センター

担 当：脳神経外科学

## stroke（卒中）とは脳だけの問題か？脊髄にも発生する stroke の診断と治療

山口 智

広島大学脳神経外科診療講師

Stroke（卒中）とは、脳に起こる脳卒中として有名であるが、脊髄にも stroke が発生する。その際、片麻痺などを呈することがあるため、頻度の高い脳卒中との鑑別に注意が必要である。発生学的に脊髄は、豊富な血管により栄養されているが、発生過程において一部の血管が退縮することで、虚血に弱い背景を有することになるため、血管障害が起こった場合には早期の対応が望まれる。

脊髄卒中としては、脊髄動静脈瘻、脊髄硬膜外血腫、脊髄クモ膜下出血などが起こりうる。脊髄動静脈瘻は、動脈から静脈へ直接吻合することで、静脈内に動脈血が流れ込み、うっ血性の脊髄障害や出血を起こす疾患である。それほど高い頻度ではなく、画像診断によっても診断が難しいこともあって、診断には注意が必要である。治療は、血管内治療によりシャントの閉塞を行うか、直視下に流出静脈の遮断を行う。

脊髄硬膜外血腫は、主に硬膜外静脈叢が破たんすることで、突然の背部痛に加え、麻痺やしびれ、痛みなどを呈する疾患である。時に片麻痺を呈することもあり、脳梗塞と紛らわしいことがあるため、注意が必要である。強い背部痛などが先行することが多いため、動脈解離などの精査が先行されることもあるが、早期に診断をつけ、外科治療などの治療を早期に行うことで、比較的良好な結果を得ることができる。一方、発症時に強い麻痺があるものでは、十分な回復が得られないこともある。診断には MRI が有用である。

脊髄クモ膜下出血は、まれな病態であるが、脊髄卒中を起こしうる。脊髄動脈瘤による出血であることもあり、診断には脊髄血管撮影が有用であるが、緊急にて早期の脊髄の除圧が必要である状況からも、実際は十分な検査を手術前に行うことは難しいことが多い。

そのほか、初心者サーファーが過度な背屈によるパドルリングを行うことで起こるサーファーズミエロパチーは病歴が診断への近道となる。

(文責：金 景成)

— 会 報 —

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 27 年 7 月 24 日（金）午後 4 時～午後 5 時 10 分  
 場 所 第一会議室（橋桜会館 1 階）  
 出席者 田尻会長，鈴木（秀）副会長  
 内藤，高橋（秀），横田，清水（章），内田，折茂  
 各理事  
 岡監事  
 稲垣，真下，早川，大橋，小林各施設幹事  
 新谷会務幹事  
 委任出席者 弦間副会長  
 竹下，猪口各理事  
 田中監事  
 中澤，武藤，佐藤（直），鈴木（英），宮本，  
 清野，上村，折笠各施設幹事  
 工藤，桑原，山口，横堀，功刀，松谷 各会  
 務幹事  
 オブザーバー 丹羽税理士（丹羽会計事務所）  
 事務局 金子，五箇，齋藤，宮坂

田尻会長から，議事録署名人として大橋施設幹事，新谷会務幹事が指名された。

I. 確認事項

1. 前回（5月）定例医学会役員会議事録の確認 [平成 27 年 5 月 15 日開催]  
 田尻会長から，標記議事録について内容の説明がされ，承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告

内藤庶務担当理事から，会員数，入・退会者数について報告された。

なお，入・退会者については，これまでは前回役員会以降の人数を報告していたが，今後は累計を報告すべきとの指摘があり，次回の役員会以降に対応することとした。

2. 学術関連報告

横田学術担当理事から，平成 27 年 6 月 13 日（土）に開催された第 25 回公開「シンポジウム」，医学会特別講演会（第 472 回）の開催について報告があった。

また，医学会特別講演会の申請にあたり，事務局にて持ち回り審議・開催の決裁等，手続きに期間を要するうえ，告知期間の確保も鑑み，可能な限り早めの申し出をいただきたいことの要請をうけて，田尻会長から，教授会などにおいて周知を図る，との発言があった。

回	日時・会場	演者・所属	演題名	担当
472	平成 27 年 6 月 20 日（土） 午後 1 時 00 分～ 橋桜ホール （橋桜会館 2 階）	Murray Korc Myles Brand Chair in Cancer Research Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, USA	Causes and Consequences of Aberrant TGF-beta Signaling in Pancreatic Cancer	外科学 （消化器 外科学）

3. 会計関連報告

清水会計担当理事から，平成 27 年度の年会費の請求について，会員のうち，教職員については平成 27

年 6 月 23 日（火）に給与より天引きとし，教職員以外の会員については請求書を送付した。

なお，請求書送付による会費の支払いが行なわれない場合は，預金口座自動振替を勧める予定であるとの報告があった。

また，預金口座自動振替の契約の進捗状況について，近日中に契約書が送付されることを確認しているため，到着次第，早急に契約を執り行なう予定である。

4. 編集関連報告

内田編集担当理事から，平成 27 年 6 月 19 日（金）にトムソン・ロイターの Journal Citation Reports (JCR) の文献引用影響率の評価（インパクトファクター）0.577 点（昨年度 0.588 点）が付与されたことが報告された。

また，英文誌及び和文誌の編集状況について，資料に基づき説明があった。

編集状況（J Nippon Med Sch, 日医大医会誌）

J Nippon Med Sch	Vol. 82 No. 3 (篇)	Vol. 82 No. 4 (篇)	手持状況 7 月 21 日現在 [ ]内は昨年同期 (篇)
Photogravure	1	1	1 [1]
Review	0	0	2 [3]
Original	3	4	20 [20]
Report on Experiments and Clinical Cases	0	0	0 [3]
Case Reports	4	4	26 [18]
Short communication	0	0	0 [2]
Letter to the Editor	0	0	0 [0]

日医大医会誌	第 11 巻 第 3 号 (篇)	第 11 巻 第 4 号 (篇)	手持状況 7 月 21 日現在 [ ]内は昨年同期 (篇)
橋桜だより	1	1	1 [0]
グラビア	1	1	1 [0]
綜説	1	1	1 [1]
論説	1	1	1 [1]
原著	0	0	0 [0]
臨床医のために	0	0	0 [1]
基礎科学から医学・医療 を見る	1	1	1 [1]
特集記事	0	0	0 [0]
症例報告	1	1	1 [0]
看護師シリーズ	0	2	2 [0]
関連施設だより	0	1	1 [0]
話題	0	1	1 [0]
JNMS のページ	1	1	1 [0]
集会記事	2	3	3 [0]

III. 審議事項

1. 医学会総会におけるビデオ撮影について

内藤庶務担当理事から，標記ビデオ撮影の必要性及び費用がより安価に抑えられるかということを検討して欲しいとの要望が出され，「定年退職教授記念講演会・記念祝賀会は贈呈用及び記録用として撮影を行なう」，「医学会総会は撮影は行なわない」という提

案に基づき、審議した結果、「定年退職教授記念講演会・記念祝賀会での撮影は行ない、費用については内藤庶務担当理事預かり」、「医学会総会での撮影は不要」、「シンポジウムでの撮影は継続審議」とした。

め当該年度に欠席であったが、本年度も留学のため帰国できず授賞式及び受賞者講演を欠席するため、授賞式は来年度に繰り越しとすることが報告された。

以上

2. 医学会会員の退会について

内藤庶務担当理事から、資料に基づき説明があった。しかし、配付資料が前回役員会以降に申し出のあった退会者一覧であったため、過去1年間を通しての資料を参考にして次回の役員会にて継続審議とした。

議事録署名人 大橋 隆治 ㊦

議事録署名人 新谷 英滋 ㊦

3. 医学会会費の免除について

内藤庶務担当理事から、資料に基づき説明があり、80歳代・90歳代の会員について、会費を免除することについて検討した。役員から、老齢のため退会を希望する会員もいるので、免除にする必要はないのではないかなどの意見が出され、会員の全体数も減少傾向であり会費収入が減少となることから、現状のまま会費の請求を行うこととした。

定例（11月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 27 年 11 月 13 日（金）午後 4 時～午後 4 時 55 分  
場 所 第一会議室（橘桜会館 1 階）  
出席者 弦間会長  
竹下、横田、清水（章）、内田、折茂各理事  
田中監事  
中澤、武藤、稲垣、真下、大橋各施設幹事  
新谷、山口、横堀、切刀各会務幹事  
委任出席者 鈴木（秀）、小澤各副会長  
内藤、高橋（秀）、猪口各理事  
岡監事  
早川、佐藤（直）、鈴木（英）、宮本、清野、  
小林、上村、折笠各施設幹事  
工藤、桑原、松谷各会務幹事  
オブザーバー 丹羽税理士（丹羽会計事務所）  
事務局 富永部長、五箇、齋藤、宮坂

4. 第 83 回日本医科大学医学会総会について・業務報告（案）について

高橋（秀）学術担当理事から、資料に基づき平成 27 年 9 月 5 日（土）午前 9 時 30 分から医学会総会が開催されることの説明があった。

なお、講演のタイトルについて、従来「新任」を付していないが今回、「新任臨床教授特別講演」「新任寄附講座教授特別講演」とすることとした。

弦間会長から、副会長に小澤医学部長が平成 27 年 11 月 1 日付で委嘱されたことの報告があり、引き続き、議事録署名人として山口、横堀各会務幹事が指名された。

5. 医学会会則・細則の一部見直しについて

内藤庶務担当理事から、庶務担当理事を 2 名から 3 名、学術担当理事を 3 名から 4 名に変更する内容の一部改正について説明されたが、資料の文言について見直しが必要であるとされ、再度作成のうえ審議することとし、継続審議となった。

I. 確認事項

1. 前回（7 月）医学会理事会の議事録確認 [平成 27 年 7 月 24 日開催]  
弦間会長から、標記議事録について内容の説明がされ、承認された。
2. 定例（7 月）医学会役員会の議事録確認  
弦間会長から、標記議事録について内容の説明がされ、承認された。

6. 平成 26 年度医学会収支決算報告（案）について

清水会計担当理事から、資料に基づき説明がされた。さらに「収支決算報告書」について、岡監事より監査報告がされ、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（竹下庶務担当理事）  
(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	購買会員	合 計
平成 27 年度	1,627 名	163 名	67 名	0 名	3 社	1,860 名
平成 26 年度	1,678 名	167 名	70 名	5 名	4 社	1,924 名

- (2) 平成 27 年度における会費滞納者について  
平成 27 年 10 月 31 日現在の会費滞納者は 367 名である。
- (3) 2013 年度自己点検年次報告書の提出について  
標記報告書を学事部庶務課に提出した。（提出日：平成 27 年 10 月 16 日）

7. 平成 28 年度医学会予算（案）について

清水会計担当理事から、資料に基づき説明があった。

また、丹羽税理士より、予算（案）のフォームを平成 26 年度分から簡素化したことの説明があった。

2. 学術関係（横田学術担当理事）  
(1) 第 83 回医学会総会について

IV. その他

1. 理事会報告について

内田編集担当理事から、平成 26 年度の医学会優秀論文賞について、草間芳樹氏、小川令氏に受賞が決定したことの報告があった。

また、高橋（秀）学術担当理事から、平成 27 年度の医学会奨学賞について、応募者がいなかったことが報告され、田尻会長から、医学会関連の賞のリストを作成し、医学部教授会において報告とともに配付することとした。

なお、平成 25 年度の優秀論文賞受賞者が留学のた

標記総会における各賞受賞記念講演, 海外留学生講演, 特別講演, 一般演題の演題は下記のとおりである。

開催日時: 平成 27 年 9 月 5 日 (土) 午前 9 時 30 分  
開催会場: 総会・授賞式・講演: 橋桜会館橋桜ホール

ポスター発表: 橋桜会館多目的ホール  
丸山記念研究助成金受賞記念講演

- 3 題 (3) [( ) 内は昨年度]
- 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 3 題 (2)
  - 海外留学生講演 5 題 (2)
  - 優秀論文賞受賞記念講演 2 題 (1)
  - 奨学賞受賞記念講演 0 題 (1)
  - 新任教授特別講演 5 題 (8)
  - 新任臨床教授特別講演 5 題 (1)
  - 新任寄附講座教授特別講演 1 題 (0)
  - 一般演題 (展示発表) 54 題 (41)
- (2) 第 83 回医学会総会「優秀演題賞」について  
標記総会にて優秀演題賞に下記 3 題が選出された。  
受賞者: 宮原 一真 (付属病院臨床検査部輸血部)  
演題名: 当院における輸血後感染症検査の実施状況について  
受賞者: 蔭山 慎平 (付属病院救急医学)  
演題名: 左右計 21 本の重症多発肋骨骨折の 1 例  
受賞者: 小野 真平 (付属病院形成外科・美容外科)  
演題名: きれいな手指は患者 QOL を向上する一へバーデン結節の整容再建—
- (3) 「第 83 回医学会総会」開催記事の掲載について  
本学同窓会の依頼により, 学術担当理事 3 名が執筆した標記記事が, 本学同窓会会報の平成 27 年 10 月 25 日発行号に掲載された。
- (4) 医学会特別講演開催について  
標記講演会を下記のとおり開催した。

回	日時・会場	演者・所属	演題名	担当
473	平成 27 年 11 月 5 日 (木) 午後 7 時 00 分～ 大会議室 (千葉北総病院)	小林 英一 (千葉大学医学部 脳神経外科 講師)	難治性脳血管障害に対する集学的治療とチーム医療	千葉北総病院 脳神経外科

3. 会計関係 (清水会計担当理事)

- (1) 平成 27 年度会費について  
平成 27 年 10 月 31 日現在の会費納入額は 7,180,000 円 (1,443 名) [昨年同時期納入額 7,383,500 円 (1,473 名)] である。会費納入額は, 前年度と比較して 203,500 円減少している。
- (2) 預金口座自動振替について  
預金口座自動振替契約の進捗状況について, 契約書, 書類フォーム等を返送した。  
現在, 三井住友銀行 SMBC ファイナンスにて作業中である。
- (3) 平成 27 年度会費未納者への再請求について  
上記, 預金口座自動振替の案内と共に再請求を行なう予定である。

4. 編集関係 (内田編集担当理事)

- (1) 第 2 回都内 3 大学医学会雑誌情報交換会について  
(日本医科大学医学会・東邦大学医学会・東京女

子医科大学学会)

標記情報交換会を, 平成 27 年 10 月 6 日 (火) 午後 6 時から, 東邦大学大森キャンパスにて開催され, 内田編集主幹, 折茂編集担当理事, 事務局が出席し, 各学会の医学会雑誌出版への取り組みについて検討した。

また, 査読を 3 大学間にて相互に行なうこととなり, それに伴い, それぞれの機関雑誌を交換する提案があり, 交換することについて審議し, 承認された。

- (2) 投稿規程の一部改訂について (JNMS)  
論文投稿時に①「英文校正証明書」の添付を条件とする, ②「編集委員会の責任において, 多少字句の訂正をすることがあるので予めご了承ください。」の文言を投稿規程に追加することとした。
- (3) Conflicts of Interest (COI) について  
Scholar One™ の投稿サイトに「ICMJJI」の記載フォームのリンクを貼り, 簡易的に提出できるよう整備することとした。  
また, 日医大医会誌は, Scholar One™ システム上のフォームを利用することとした。
- (4) 投稿原稿の著者費用負担について  
JNMS/日医大医会誌の掲載料について, 医学会の経営状況を鑑み, 現状の出版実費のみではなく, いずれかの名目にて徴収することが提案され, 検討することとした。
- (5) インパクトファクターについて  
昨年 0.588, 本年 0.577 であったインパクトファクターの値を維持・上昇させる方策について検討したが, 決定的な手段はなく, 今後の課題とした。
- (6) 編集状況  
内田編集主幹より, JNMS/日医大医会誌における編集状況, 及び受付原稿査読状況と現在の手持状況が説明された。

J Nippon Med Sch, 日医大医会誌

平成 27 年 10 月 31 日現在

J Nippon Med Sch	Vol. 82 No. 4 8月発行 (篇)	Vol. 82 No. 5 10月発行 (篇)	手持状況 [ ] 内は前年同時期 (篇)
Photogravure	1	1	0 [2]
Review	0	0	0 [0]
Original	3	3	8 [13]
Case Reports	4	4	21 [22]
Short communication	0	0	1 [0]
Letter to the Editor	0	0	0 [1]

日医大医会誌	11 卷 4 号 10 月 発行 (篇)	手持状況 [ ] 内は 前年同時期 (篇)
橘桜だより	1	0 [0]
グラビア	1	0 [0]
綜説	0	0 [0]
論説	0	0 [1]
原著	0	0 [0]
臨床および実験報告	0	0 [0]
臨床医のために	0	0 [2]
基礎科学から医学・医療を見る	0	1 [1]
特集記事	1	0 [1]
症例報告	0	1 [2]
看護師シリーズ	2	1 [1]
関連施設だより	1	1 [0]
話題	1	0 [0]
JNMS のページ	0	1 [0]
集会記事	1	0 [0]
第 83 回医学会総会記事	1	0 [0]

### III. 審議事項

- 第 84 回医学会総会開催日について  
竹下庶務担当理事から、標記について説明があり、平成 28 年 9 月 3 日 (土) に開催することが承認された。
- 医学会理事選挙日程について  
竹下庶務担当理事から、標記について説明があり、平成 28 年 3 月 5 日 (土) に開催することが承認された。  
なお、開票日については、立会人と日程調整し、決定することとした。
- 平成 27 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会開催日について  
竹下庶務担当理事から、標記について説明があり、承認された。  
なお、それに伴い横田学術担当理事から、記念冊子作成用のデータを依頼することが報告された。
- 医学会講演におけるビデオ撮影について (継続審議)  
竹下庶務担当理事から、7 月に開催された役員会の審議により、「定年退職教授記念講演会・記念祝賀会での撮影は行ない、費用については内藤庶務担当理事預かり」、「医学会総会での撮影は不要」、「シンポジウムでの撮影は継続審議」となった標記について以下のことが承認された。  
①定年退職・記念講演会での撮影は、退職教授へ記念品として DVD の贈呈があるため、資料に基づき安価な業者とする。  
②シンポジウムでの撮影は、講演内容によっては、演者の承諾を得難いため、撮影は不要とする。
- 医学会会員における退会の取り扱いについて (継続審議)  
竹下庶務担当理事から、標記について説明があり、本人の申し出の日付にて退会を受理し、会長決裁にて

承認することとした。

また、退会時の会費未納分は、現状のとおり督促することとした。

- 第 26 回公開「シンポジウム」の開催日について  
横田学術担当理事から、平成 28 年 6 月 11 日 (土) に予定していた第 26 回公開「シンポジウム」と平成 28 年 6 月 4 日 (土) に予定していた Advanced OSCE の開催日の交換希望の申し出が、伊藤教務部長からあったことの報告があった。それに対し、意見を求めたが、交換して開催することに異論がなかったため、平成 28 年 6 月 4 日 (土) の開催が承認された。
- 平成 28 年度医学会奨学賞候補者公募について  
横田学術担当理事から、標記について資料に基づき変更点の説明があり、審議の結果、承認された。

### IV. その他

- 医学文献電子配信許諾契約書の締結について  
内田編集担当理事から、平成 16 年 5 月 6 日の編集委員会にて審議し、契約した「メディカルオンライン」について、株式会社メテオより、「企業向け許諾」の覚書の追加契約の申請があったことが報告された。契約提示の内容について検討したが、不明瞭な点があるため、内田編集担当理事が株式会社メテオに再度確認をすることとした。

以上

議事録署名人 山口 博 樹 ㊞

議事録署名人 横 堀 将 司 ㊞

## 日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： \_\_\_\_\_ 投稿日：平成 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日  
 著者名： \_\_\_\_\_ 所 属： \_\_\_\_\_  
 表 題： \_\_\_\_\_

- 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
- 2. 著者数は 10 名以内である。
- 3. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内	/	
カラーアトラス	1,000 字以内	/	
原 著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内	/	/

- 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- 5. 体裁が次の順に構成されている。  
     ①表題   ②Title・著者名・所属（英文）   ③Abstract（英文）   ④Key Words（英文）   ⑤緒言  
     ⑥研究材料および方法   ⑦結果（成績）   ⑧考察   ⑨結論   ⑩文献   ⑪Figure Legend
- 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
- 7. Abstract は double space で 400 語以内である。
- 8. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考にしている。
- 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- 11. (1) 表・図は英文で作成されている。  
     (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。  
     (3) 表・図および写真の数は規定内である。  
     (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。  
     (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。  
     (6) 表・図は査読しやすい大きさである。  
     (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
- 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
- 13. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先

E-mail                      @

メモ：

## 誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採択された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

---

---

---

---

---

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。



## 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」日医大医会誌2008; 4: 161-166参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。  
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。  
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内
臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	原稿枚数に含む
話題	2,200字以内		

\*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。  
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、  
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌ではIndex Medicusによる。

- i. 雑誌の記載例  
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.  
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
- ii. 単行書の記載例  
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232. 文光堂 東京。  
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：  
表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入箇所を明示する。

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

4) 見出し符号：  
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号  
日本医科大学事務局学事部大学院課内  
日医大医会誌編集委員会

（平成22年9月2日）