日本医科大学医学会雑誌

第13巻　2017年2月　第1号

目　次　INDEX

- 橘桜だより
  - 丸山ワクチンは今　江上　格　4
- グラビア
  - 物忘れで発症した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症　熊谷　智昭 他　6
- 綜　説
  - アトピー性皮膚炎におけるサイトカインネットワーク　東　直行　8
  - 子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノムシステムの調節異常　米山　剛一　22
- 論　説
  - 臨床現場における薬剤師の役割（2）：がん治療における薬剤師の役割　輪湖　哲也 他　31
- 臨床医のために
  - *H. pylori*除菌療法におけるボノプラザンとエソメプラゾールの比較検討　的場　秀亮 他　38
- 症例報告
  - 右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後の胃癌に対し胃切除術を施行した3例　安藤　文彦 他　42
- 看護師シリーズ
  - がん化学療法看護認定看護師の主な活動　腹子あきこ　48
  - 認定看護師の活動紹介：透析看護認定看護師　森田　智子　50
- 関連施設だより
  - 職域病院から地域に根ざした病院を目指して　阿川千一郎　53
- JNMSのページ
  - Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 4　Summary　55
- 会　報　57

平成 29 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

平成 29 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，大学院教授，または本学の基礎科学・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*1 を含む）に必要事項を記入のうえ，お申し込みください.

3. 締切期日　平成 29 年 5 月 15 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*2

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 29 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 85 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.

*1 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/）
*2 ご持参での申込みの場合は，日本医科大学医学会事務局（教育棟 1 階）までご提出ください.

上記お問い合わせ先　医学会事務局　五箇
電話　03-3822-2131（内線 5111）
FAX　03-5814-6393
E-mail　manms@nms.ac.jp

丸山ワクチンは今

江上　格
日本医科大学ワクチン療法研究施設　所長

がん薬物療法における免疫チェックポイント阻害薬の治験結果は，当初の想定を超え“進行がんにも有効性を示す”免疫療法であることが検証され，これは従来のがん薬物療法を超えた，癌治療全体での位置づけを一変させる画期的成果であると評されました．その背景には，それまでに蓄積された免疫システムの夥しい知見により，更に一段と進歩を重ねたヒトにおける分子・細胞レベルでの腫瘍免疫の解明が進んだことが要因であったと推察されます．

こうした状況は丸山ワクチンにどんな影響を及ぼしているのでしょうか．丸山ワクチンは昭和56年の厚労省による“有償治験”と言う変則的な形での使用が現在も続いています．その作用機序，効能について従前より学内外の多くの施設で基礎的，臨床的研究が報告されたものの，推論，あるいは空論と揶揄されました．それに反論できなかったのは，丸山ワクチンが免疫，特に自然免疫の原理に根ざした医薬品であることに一因があると思います．しばらく前まで手付かずで無視されるほど進歩のなかった自然免疫システムの解明が21世紀に入り急速に展開される中，丸山ワクチンのもつ真の免疫応答メカニズムが解き明かされる時代の到来が期待されます．

今後丸山ワクチンの発展を期する上で，当施設現行の治験要綱を再確認した場合，国立がん研究センターでの薬剤開発の原則，第III相試験で求められている重要なことが，治療の効果と毒性，利便性の高さ，さらには経済性（Cost/Benefit）に優れているという点であります．また，最適なエンドポイントは全生存期間（OS）であり，QOLも評価・測定に困難性があるものの患者のベネフィットを直接反映するものとして実施することが求められています．これらは概ね満たされていますが，いくつか見直しすべき点が見つかり改変作業中です．

新規のがん免疫療法剤の臨床使用が拡大した結果，明らかにされた効果発現の特徴として，治療開始から有効な腫瘍免疫応答が引き起こるまでの一定時間経過した後に抗腫瘍反応が惹起される“遅延性効果”により，この間に腫瘍増大する現象が生じます．これを「偽進行」（pseudo-progression）と称することがあります．次に免疫療法の持続的効果として，長期間観察している癌治療患者のなかに残存病変がありながら癌の病勢悪化を伴わない例や，腫瘍縮小がないまま長期間安定している例が見られます．このように免疫療法薬剤は，他の抗がん剤とは臨床効果

発現パターンが異なる部分があることが明らかになったことで，効果と評価法の設定には臨床的特性を十分に考慮する必要があると思われ，新しい効果判定法の提唱とともに，その妥当性が示されつつあります．

今後，免疫療法の新しい潮流がどの様に進化，展開して行くのか目が離せない状態が続くと予測されます．また，私共は医療界が直面しているがん患者の高齢化，標準治療不適例や難治性癌にどう対応していくか，丸山ワクチンのがん免疫療法での果たす役割，立ち位置を明らかにする努力を続ける所存です．

（受付：2017 年 1 月 10 日）

—グラビア—

物忘れで発症した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症

熊谷　智昭　　木村　和美

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

Cerebral Amyloid Angiopathy-related Inflammation Presenting with Amnesia as an Initial Symptom

Tomoaki Kumagai and Kazumi Kimura

Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

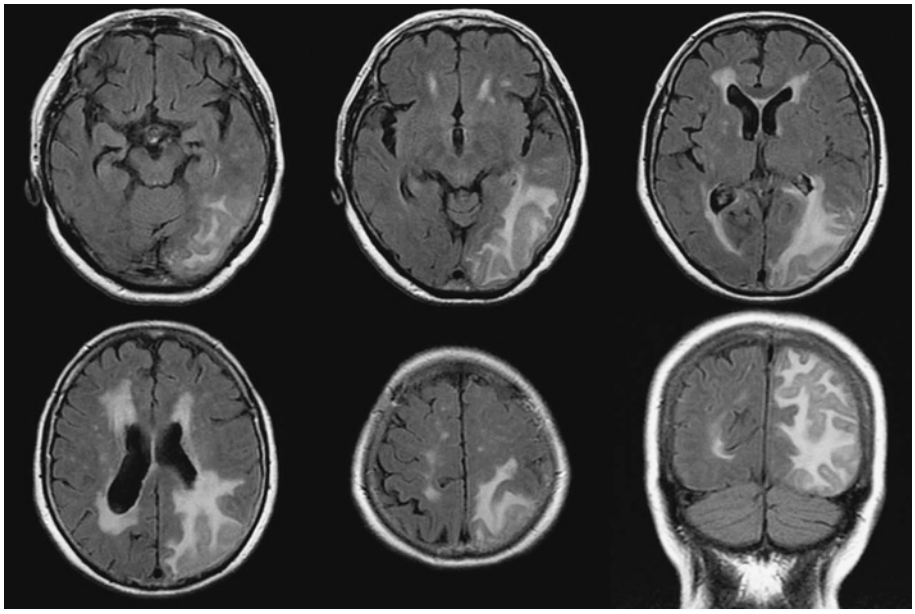


図 1

脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）は高齢者の脳出血の原因としてよく知られており，頭部 MRI の T2*強調画像や磁化率強調画像（SWI）で，脳葉型の脳出血または多発性の皮質や皮質下の出血/微小出血が認められるのが特徴である．

脳出血の発生には血管壁への高度な Aβ アミロイド沈着に加えて，何らかの機序による血管壊死が起こっていること，その誘因として高血圧，抗血小板薬または warfarin の服用，apolipoproteinEε4 遺伝子の保有が挙げられる[1]．

一方で，Aβ アミロイドが高度に沈着した動脈壁周囲の炎症により，亜急性白質脳症をきたす場合があり，その臨床像は，頭痛，痙攣，意識障害，認知機能障害，片麻痺など多彩であり，診断に苦慮することがある[2]．この病態は脳アミロイドアンギオパチー関連炎症（CAA-related inflammation：CAA-ri）とよばれ，頭部 MRI では，多発性の微小出血と，同部位に T2 強調画像や FLAIR で非対称性の斑状または融合性の高信号を認めるのが特徴であり，髄膜や大脳皮質の造影効果を伴うこともある．

症例は 78 歳の女性．ANCA 関連血管炎にて呼吸器内科通院中，少量ステロイド内服していた．半年前より，物忘れを自覚し，徐々に増悪するため神経内科紹介となった．

初診時，MMSE15 点，頭部 MRI にて左頭頂・後頭部に広範な T2 強調画像，FLAIR 画像高信号域を認めた（**図 1**）．同部位はガドリニウム造影 T1 強調画像にて増強効果は認められず，磁化率強調画像にて多数の陳旧性微小出血を認めた（**図 2**）．MRS 施行し，NAA の低下や Cho の上昇はなく，神経膠腫の可能性は低いと考えられた．（生検は本人や家族の同意が得られず施行できず．）

CAA-ri と診断し，ステロイド治療を開始した．治療開始後，認知機能障害は徐々に改善し，治療開始 2 カ月後の時点で MMSE25 点と改善した．また，頭部 MRI にて認められた病巣も，明らかに軽減した（**図 3**）．

CAA-ri は，副腎皮質ステロイドホルモンやシクロフォスファミドによる薬物療法で軽快すると報告されており[3]，治療可能な認知症として見逃してはならない疾患の 1 つである．

連絡先：熊谷智昭　〒113-8603　東京都文京区千駄木 1-1-5　日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野
E-mail: s3037@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

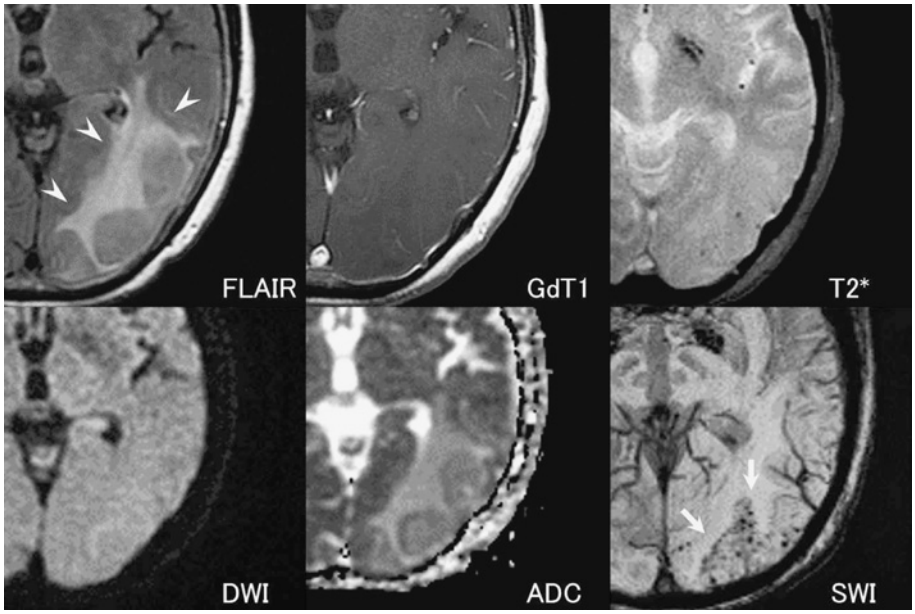


図 2

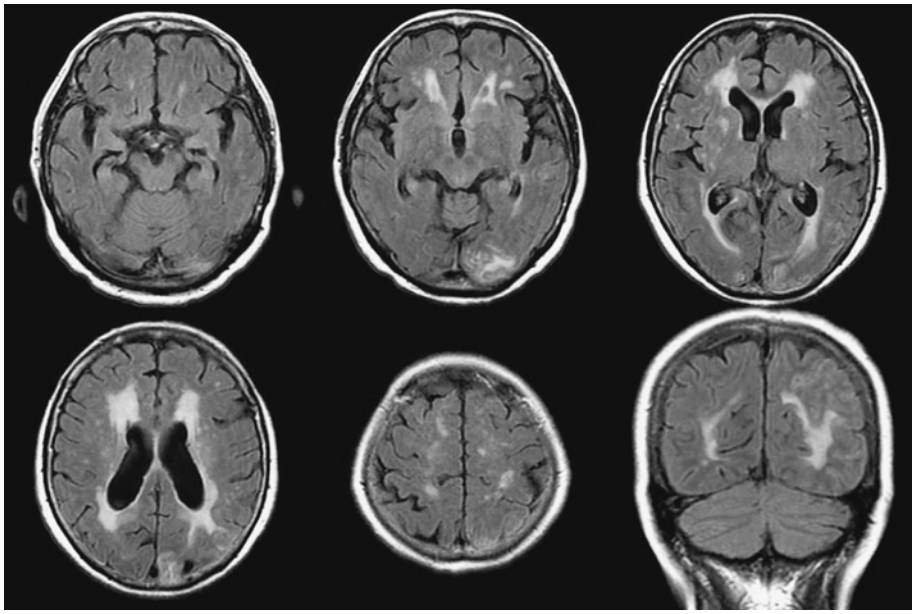


図 3

図 1　初診時，頭部 MRI　FLAIR 画像
左頭頂葉～後頭葉に広範な FLAIR 画像高信号域を認めた.
図 2　初診時頭部 MRI
DWI：拡散強調画像　SWI：磁化率強調画像
左頭頂～後頭葉の FLAIR 画像高信号域（矢頭）は，造影 T1 では明らかな造影効果はなく，DWI では同部位の高信号は認められず，ADC は上昇．また，T2*や SWI では，病巣部位に微小出血（矢印）を多数認めた.
図 3　治療開始 2 カ月後，頭部 MRI　FLAIR 画像
左頭頂～後頭葉に認めた FLAIR 高信号域や浮腫性変化，腫脹は明らかに軽減.

文　献

1. Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al.: Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. Stroke 2010; 41: 394–396.
2. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al.: Ab-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. Brain 2005; 128: 500–515.
3. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al.: Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 20–26.

―綜　説―

アトピー性皮膚炎におけるサイトカインネットワーク

東　　直行
日本医科大学多摩永山病院皮膚科

The Cytokine Network in Pathogenesis of Atopic Dermatitis

Naoyuki Higashi
Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic and relapsing inflammatory skin disease. Both abnormal barrier function and abnormal immune function are closely involved in the etiology of AD. Patients with AD have been subdivided into abnormal filaggrin, normal filaggrin, high immunoglobulin E, normal IgE groups, and so on. Regarding local cytokine profiles in the skin of patients with AD, the involvement of Th2, Th22, and Th17 cells at the acute stage, and the involvement of Th2, Th22, and Th1 cells at the chronic stage have been suggested. The IL-9 level has been reported to be higher in patients with AD than in healthy individuals, but it has also been reported that there are no differences in IL-9 levels between patients with AD and normal individuals. Thus, the role of IL-9 is unclear. The serum IL-18 level is high and induces Th2 reactions in patients with AD. IL-21 is thought to suppress IgE formation, but its activity in relation to AD remains unknown. IL-22 is involved in hyperplasia, increased antimicrobial peptide formation, and reduced filaggrin in patients with AD. IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin are produced in epidermal cells and activate type 2 innate lymphoid cells or premature dendritic cells, resulting in the induction of Th2 reactions. IL-31 is produced by Th2 cells, causing an itching sensation and scratching behavior. A correlation has been reported between serum IL-32 levels and the severity of dermatitis. IL-34 is an element of the control system that suppresses inflammation, but its activity in cases of AD is unknown. One published report describes a correlation between serum IL-37 levels and the severity of dermatitis, but this relationship has not been sufficiently clarified to date, and requires further analysis. In this review, the author has attempted to summarize reports on cytokine expression in patients with AD. The author expects that important cytokines and cells involved in the pathophysiology of AD will be revealed, contributing to strategies for treating AD.
（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 8–21）

Key words: IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-37

Correspondence to Naoyuki Higashi, Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1–7–1 Nagayama, Tama, Tokyo 206–8512, Japan
E-mail: ton@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

1. はじめに

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）は，慢性再発性のそう痒性皮膚疾患である．その病因として，1）バリア機能異常，2）免疫機能異常の双方が深く関与していると考えられている．バリア機能異常としては，2006年，McLeanらのグループが，AD患者の30～50%に表皮角層内蛋白であるfilaggrinの遺伝子変異を認めると報告し，俄かに注目を浴びることとなった[1]．しかしながら，*FIG*変異のあるADにおいても成長とともに自然治癒する例も多く，バリア機能異常だけでADの病態は説明できず，従来からいわれている免疫機能異常についてもさらに詳細に再検討される必要が生じている[2]．

1966年，石坂らによるIgEの発見以来，アレルギー疾患はIgE病として扱われていたが[3]，ADでは，約20%の患者ではIgEは正常（intrinsic AD）であり[4]，ADは純粋なアレルギー疾患ではないと考えられた．その後，1986年，Mossmanらが，マウス由来T helper（Th）細胞のcytokine産生パターンから，Th1/2 theoryを提唱した[5]．Th2細胞が産生するIL-4は，IgEのclass switchに，IL-5は，好酸球の産生，活性化に重要で，アレルギー疾患では，Th1/2 balanceが，Th2にshiftすることで発症すると説明されるようになった．

それ以降，アレルギー炎症における免疫担当細胞の役割とともに，それら細胞が産生，あるいは受容体を介して影響を受ける，多くのcytokine，chemokineが発見され，その産生cytokineにより，Th17，Th9，Th22，Th25，T regといった数多くのTh細胞subsetの存在が知られるようになった（**図1**）．

本稿では，現在IL-39まで報告があるcytokineのADの病態生理における関わりを総括することで，新たなAD治療の開発に向けた端緒となりうるか論じていきたい．

2. ADの分類

ADの病態には，バリア機能異常，免疫機能異常の2つの側面があり，それに伴いADの患者層は，heterogeneousな集団である．例えば，*FIG*変異のあるADと*FIG*変異のないAD，IgE高値のADとIgE正常のADなどに分類することができる．また以前，筆者が報告したANA陽性のADとANA陰性のADも，1つの亜集団を形成していると考えられる[6]．McAleerらは，*FIG*変異のあるADと*FIG*変異のないADを分類比較し，その病態の相違について言及している（**表1**）[7]．特に，IgE高値のADと正常のADについては，外因性AD（extrinsic AD）と内因性AD

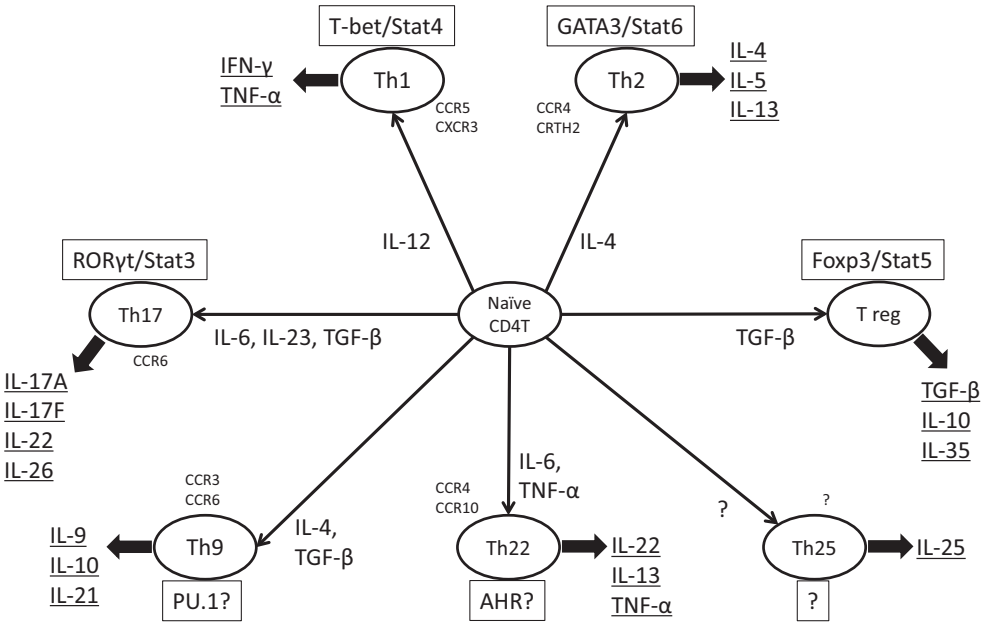


図1　Th細胞subset
naïveT細胞および各Th細胞subsetに特異的に発現する転写因子，chemokine受容体と産生されるcytokineを示し，またその分化誘導に必要なcytokineも示した．Th25細胞はTatoCMらにより想定されているが，証明されていない．IL-25はTh2細胞からも産生される．

表1　FIG 変異（+）AD と FIG 変異（−）AD の臨床的，生物物理学的特徴の比較

	臨床的特徴	皮膚の生物物理学的特徴
FIG 変異（+）AD	手掌皺亢進 より永続的な皮膚症状 アレルギー感作性の亢進 気管支喘息の危険性亢進 より重症化する皮膚症状 カポジ水痘様発疹症の合併	天然保湿因子の著明な減少 皮膚 pH の上昇（アルカリ化） 角層内 IL-1β の増加
FIG 変異（−）AD	手掌皺亢進なし 永続的な皮膚症状は少ない アレルギー感作性は少ない 気管支喘息の合併少ない	天然保湿因子の軽度減少 皮膚 pH の軽度上昇 角層内 IL-1β の軽度増加

表2　外因性 AD と内因性 AD の比較

	外因性 AD	内因性 AD
バリア異常	(+)	(−)
血清 IgE 値	高値	正常
割合	70-80%	20-30%
アレルギー疾患	合併することあり	(−)
アレルギー疾患の家族歴	(+)	(−)
金属アレルギー	(−)	合併することあり
尋常性魚鱗癬	合併することあり	(−)
手掌皺亢進	合併することあり	(−)
免疫学的側面	Th2	Th2 は弱く，Th1
その他	*FIG* 変異は 20-30%，残りは，不明のバリア機能異常.	70-80% が女性. Dennie-Morgan fold（下眼瞼の皺）を認める.

(intrinsic AD)として，1980 年代から報告があり，2000 年以降，欧州からの報告が増えている．外因性と内因性の割合は，大体 4：1 である．外因性と内因性 AD の特徴を**表 2** に示す[4]．一般的に AD といえば，外因性 AD を指しているが，内因性 AD の特徴としては，バリア機能異常がなく，血清 IgE が正常，ほかのアレルギー疾患の合併や家族歴がなく，金属アレルギーを合併することがある．その 70〜80% が女性で，下眼瞼の皺(Dennie-Morgan fold)を認めることが多い．Cytokine profile は，内因性では Th2 が弱く，Th1 反応がみられる．Suarez-Farinas　M らは，内因性と外因性 AD の皮膚における mRNA の発現を検討し，内因性では，外因性と比較し，IL-17A，IL-22 の発現が優位に高く，表皮細胞の産生する S-100A9, S100A12, CCL20 の発現も優位に亢進していること報告し，内因性では Th17/Th22 が亢進しているが，Th2 は外因性と同等であると結論付けている[8]．AD 患者集団を，各種検査結果，臨床特徴により分類し，それぞれの亜集団に対する治療を考慮していくことが，今後必要になるであろう．

3. AD における Th1/Th2 paradigm と Th17

AD は，cytokine　profile が Th2 に偏向している結果として，IgE 高値，好酸球の増多が起き，病態に関与していると考えられていたが，その後，AD の急性期，慢性期の皮膚では，異なった cytokine　profile を示すことが判明し，急性期では Th2 で，慢性期になると Th1 にスイッチするという報告がされた[9–11]．

その後，関節リウマチ，炎症性腸疾患などの自己免疫疾患や感染症に関与する IL-17 を産生する T 細胞として，Th17 細胞が注目を浴びることになった[12]．皮膚科領域では，特に，尋常性乾癬の病態において，Th17 細胞の産生する IL-17 と IL-22 が共同して，表皮細胞の増殖，表皮細胞からの cytokine（GM-CSF，VEGF）産生促進，chemokine（CXCL-10，IL-8）産生促進をさせ，乾癬の病変を構築することがわかった．この Th17 細胞と，後に判明した IL-22 を大量に産生する Th22 細胞が，AD の Th1/2　paradigm に複雑に絡み，AD の急性期，慢性期の皮膚症状を形成し

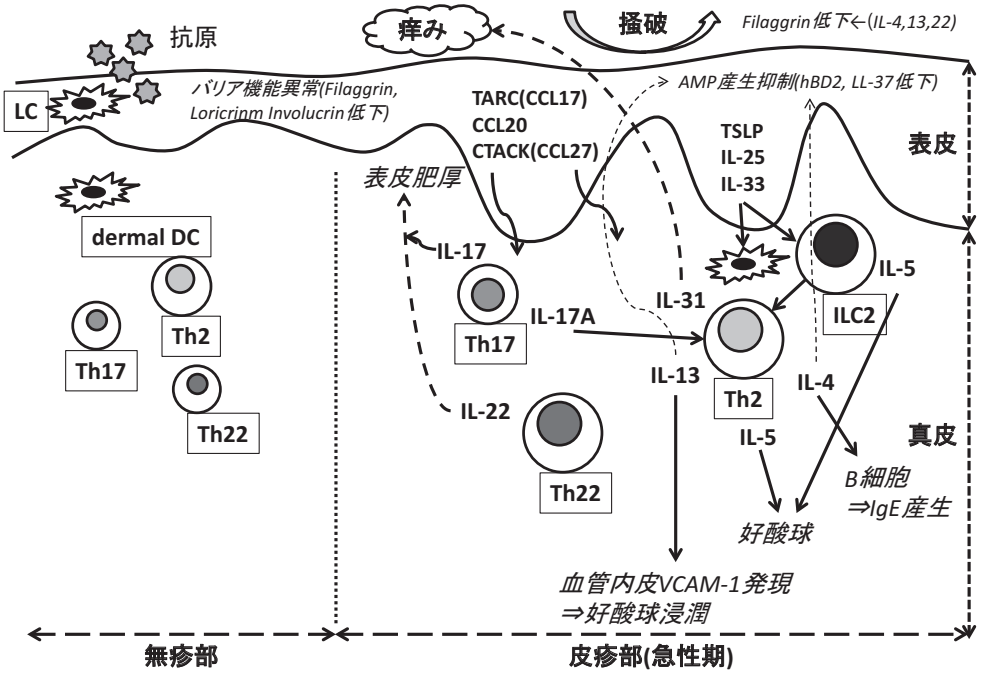


図 2　AD 急性期の皮膚病変
急性期では，Th2，17，22 が中心である．掻破などで破壊された皮膚は TSLP，IL-25，IL-33 を分泌し，ILC2（type 2 innate lymphoid cells）が動員され，IL-5，13 を分泌し，Th2 炎症を誘導する．Th2 細胞からの IL-4 は B 細胞に IgE 産生を，IL-5 は好酸球を活性化，IL-13 は，血管内皮に VCAM-1 を発現させ好酸球を動員させ，IL-4，IL-13 と共同で表皮の Filaggrin 産生の低下，AMP の産生抑制を引き起こす．また IL-31 は，痒みを引き起こし，さらなる掻破を起こさせる．Th22 細胞からの IL-22 は，AMP の産生抑制とともに，Th17 細胞からの IL-17 と共同して表皮肥厚を誘導する．文献 15 の図を改変.

ていると考えられている．すなわち，急性期では，Th2，Th22，Th17 が関与し（**図 2**），慢性期では，Th2，Th22，Th1 が関与する（急性期の Th2 から，慢性期の Th1 に完全に switch するのではなく，Th2 反応が弱まり，Th1 反応が出現する）（**図 3**）．Th2 cytokine である IL-4，13，31 と Th22 細胞由来 IL-22 が，表皮での filaggrin，loricrin，involucrin の発現を抑制し，表皮細胞の分化を抑制し，IL-4，IL-13 は，AMP（antimicrobial peptide）の産生を抑制する．IL-22 は，直接的に表皮細胞の過形成（hyperplasia）を誘導する．さらに Th1 由来の IFN-γ は，表皮細胞の apoptosis を誘導している．この Th2，Th17，Th22，Th1 とともに，後述する super Th1，ILC2（type II innate lymphoid cells）が AD の皮膚病変の病態形成，アレルギー炎症の継続，悪化に関与している[13–15].

4. AD における IL-9

IL-9 は，喘息患者の気道局所でみられ，Th2 細胞が産生する cytokine の 1 つと考えられていた．その後，naïve T 細胞を IL-4，TGF-β 存在下に培養すると IL-9 を大量に産生する細胞に分化することが判明し，Th9 細胞と呼称されている[16,17].

Th9 は，IL-9，IL-10，IL-21 を産生する[16]．IL-9 は，B 細胞における IgE 産生，肥満細胞の分化，増殖，気道上皮の線維化，杯細胞化生，気道平滑筋からの chemokine の放出などの作用を有する[18]．AD における IL-9 の報告は多くないが，最近韓国から，AD において IL-9 と IL-9R 遺伝子多型の関連性が報告されている[19]．血漿 IL-9 濃度は，健常人と比較して，AD では有意に高値でなかったが，皮膚重症度と相関がみられたという報告もある[20].

また Ma L らは，AD，乾癬，健常人を比較し[21]，末梢血中の Th9 細胞の割合（%：CD4＋IL-9＋T 細胞/CD4＋T 細胞），PBMC（末梢単核球）中の IL-9mRNA 発現，IL-9 の転写因子と考えられている PU.1 の発現はいずれも，AD ではほかの 2 群と比較して有意に高値であったこと．皮膚組織での IL-9　mRNA の発現も，AD では乾癬より有意に亢進していたこと．IL-9 は表皮細胞からの VEGF の産生を促進するため，皮膚組織での VEGF　mRNA の発現も検討し，乾癬に比べ AD で有意に高発現していたこと．血清 IL-9 濃度

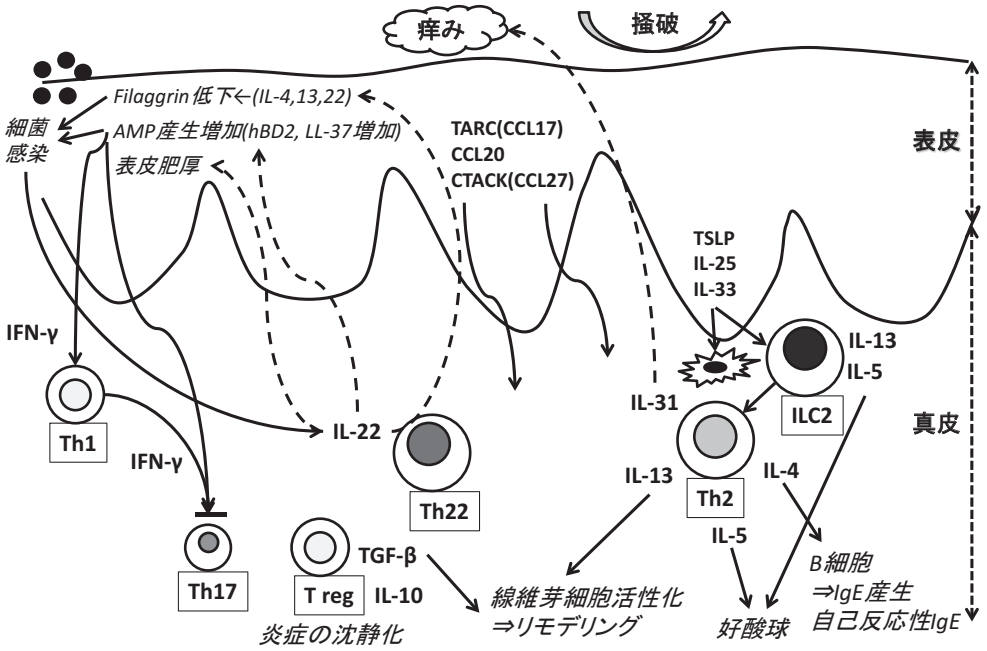


図 3　AD 慢性期の皮膚病変

慢性期では，Th2 細胞のみならず，Th22 細胞が増加し，IL-22 と共同して，IL-4，13 が表皮の filaggrin の発現抑制し，皮膚バリア機能低下と細菌感染の原因となる．また IL-22 は表皮肥厚も引き起こす．細菌感染は T 細胞からの IL-22 産生をさらに活性化，IL-22 は AMP（ディフェンシン：hBD2，LL-37）の産生増加を誘導し，AMP は，T 細胞に対して IFN-γ の誘導因子として作用し，Th1 細胞が出現する．また炎症の沈静化のために T reg が出現，IL-10，TGF-β を産生し，TGF-β は，Th2，ILC2 からの IL-13 とともに線維芽細胞の活性化とリモデリングの促進に寄与すると考えられる．文献 15 の図を改変．

も乾癬（mean 19.83 pg/mL），健常人（mean 15.59 pg/mL）に比べ AD（mean　32.9 pg/mL）では有意に高値であったこと．Th9 細胞の割合，PU.1 mRNA 発現，IL-9　mRNA 発現，血清 IL-9 濃度はいずれも，SCORAD，血清 IgE 値，血清 TARC 値と正の相関を示したことを報告し，IL-9 が AD の病態に深く関与していることを示した．一方，治療コントロール不良の喘息に対する抗 IL-9 抗体の臨床治験も実施されているが，症状悪化抑制においては有意な効果が認められていない[22]．

5. AD における IL-18

IL-18 は，劇症肝炎においてその発現がみられた cytokine であり，Th1 細胞に IFN-γ を強く誘導することから IFN-γ　inducing　factor（IGIF）と呼称された[23]．IL-18 は，IL-12 存在下に naïve　T 細胞に働き，Th1 細胞に分化させる．IL-18 は，IL-1β と同様に，caspase-1 により，前駆体の pro　IL-18 が活性型の IL-18 になり，分泌される．

Yamanaka K らは，Th1 cytokine と考えられた IL-18 を皮膚に発現させれば，乾癬のマウスモデルを作成できると考え，表皮特異的に caspase-1 を高発現するマウス（KCASP1Tg）を作製した[24]．当然，血中には IL-1β とともに IL-18 も高値となったが，なぜか IgE，ヒスタミン値も上昇し，生後 8 週より掻痒の強い急性の皮膚炎を発症し，IL-4，IL-13 の産生増加も認められ，急性の AD モデルを作製してしまうこととなった．このマウスから，IgE 産生能を欠損させても皮膚炎は収まらず，IL-18 ノックアウトマウスと交配し，IL-18 を欠損させて，初めて皮膚炎の発症を抑えることができた[25]．次に表皮細胞に IL-18 を発現するマウス（KIL-18Tg）を作製すると，KCASP1Tg マウスと比較して，やや皮膚炎の発症が遅くなるものの慢性型の皮膚炎を生じた[26]．その後，IL-18 は，IL-2 存在下で，NKT 細胞を直接刺激し，IL-3，4，5 などの Th2 cytokine の産生を誘導し，さらに NKT 細胞が B 細胞に IgE 産生を促していることが判明した．すなわち，IL-18 は，IL-12 存在下で強力な Th1 作用を，IL-12 非存在下では，Th2 作用を促進させることが証明された．実際，AD の血中 IL-18 は高値であり，その 1 つの結果として，AD 末梢血由来単球での IL-18 産

生能は低下している[27].

IL-18の活性化には，caspase-1が必要であるが，これ以外にも，肥満細胞由来のキマーゼ，CD8＋T細胞由来のgranzyme A，ブドウ球菌由来のSp-A（protein A）などが，IL-18を活性型にすることが，その後判明した[28-30].

現在IL-1ファミリーには，IL-1α，IL-1β，IL-1Ra，IL-18，IL-33，IL-36，IL-37，IL-38が属しており，受容体はIL-1Rファミリーを形成している．IL-18が機能するには，その受容体発現がポイントとなるが，Th1細胞には発現が多いが，Th2細胞には少ない．どうして，IL-18がTh2反応を誘導し，皮膚炎を発症させるか？　IL-18が，Th1細胞に作用すると，super Th1細胞に分化し，IFN-γとともに，IL-3，13，9といったTh2 cytokineの産生と，GM-CSF, MIP-1, RANTESなども産生し，IL-3が肥満細胞を活性化し，ヒスタミンを分泌させること[30-32]，前述したIL-18が直接NKT細胞を刺激し，Th2　cytokineを産生誘導することなどが，ADの皮膚炎の惹起に関与していると考えられている．

6. ADにおけるIL-21

IL-21は，IL-2，IL-4，IL-15と有意な相同性を有するI型cytokineであり，activated CD4＋T細胞，NKT細胞から産生される[33]．その受容体（IL-21R）はT，B，NK細胞などの様々な免疫担当細胞に発現し，CD8＋T細胞，NKT細胞による細胞障害の促進，B細胞の形質細胞への分化促進，抗体産生促進，naïve CD4＋T細胞のTh17細胞への分化促進，T　reg細胞への分化抑制などの多岐にわたる働きがある．IL-21R欠損マウスの報告では，血中IgE抗体価が著明に高値であったことから，IL-21がIgE産生経路に対して抑制的に作用すると考えられている[34,35]．Lin　SCらによると，小児ADでは，重症例では，軽症例に比較し，血清IL-21濃度が有意差はないものの低く，健常人と比べ，有意に低下していた[36]．一方，相反する報告もあり，峠岡らは，成人ADの血清IL-21濃度は，慢性蕁麻疹患者，健常人と比較し，有意に高値であったが，血清IL-21濃度とSCORAD，血清IgE値，血清LDH値，血中好酸球数との相関関係はなかったと報告している[37]．ADにおけるIL-21の働きについては，今後さらなる検討が必要である．

7. ADにおけるIL-22

IL-22は，IL-10 family cytokine（IL-10，19，20，22，24，26）の1つであり，Th1，Th2，Th17，NKT，γδT細胞も産生し，発見当初は，Th1，Th17細胞と関連していると考えられていた[38,39]．その後，皮膚にhomingするCD4＋細胞の一部は，IL-17を産生せず，IL-22を産生することが，Duhenら，およびTrifariにより2009年に報告された[40,41]．その細胞は，Th17に特異的な転写因子であるROR-γtを発現しなかったことから，新規サブセットとして，Th22と命名された．IL-22を産生するT細胞をT22細胞と呼称し，CCR4, 6, 10を発現している[38,39,42]．これらのうち，CD4＋T細胞をTh22，CD8＋T細胞をTc22細胞と称している．Th22にはaryl-hydrocarbon-receptor（AHR）が特異的に発現するという報告があるが，その発現レベルは高くはなく，Th22細胞の表現型をすべて説明できない，また特徴的な転写因子は同定されていない．Th22細胞はTNF-α，IL-13も産生するが少量である．T22細胞から産生されるIL-22の機能は，「3. ADにおけるTh1/Th2 paradigmとTh17」の部分でも触れているが，上皮の自然免疫賦活によるディフェンシン（AMP（antimicrobial peptide））の産生増加，表皮肥厚（acanthosis），filaggrin，loricrin，involucrinの発現を抑制，表皮細胞の分化を抑制し，AD病態の増悪，慢性化，組織リモデリングに関与していると推測されている．ADにおいて，Th17細胞とともに，Th22細胞は抗原反応性を示さないため，その病態に直接関与していないようにみえるが，両subsetとも，黄色ブドウ球菌，カンジダなどの皮膚常在菌を認識して，IL-22を産生する．このIL-22は，表皮からのディフェンシン（hBD-2）を産生させる．このhBD-2は，T細胞のIL-22，IFN-γ産生を促進し，IL-17産生を抑制させる．IFN-γは表皮のhBD-2産生を誘導する．この一連の連鎖反応は，ADの慢性期のIL-22優位，IL-17産生低下，Th1の台頭を説明可能であるが[38]，今後の検証が必要である．ADのシクロスポリン内服治療で，IL-22が減少することが報告されている[43]．島内らは，レボセチリジン投与で血清cytokineがどう変化するか検討し，AD（n＝6）では，健常人（n＝3）に比較し，血清IL-22，IL-6，IL-1βの平均値が高く，特にIL-22は有意差があり，レボセチリジン投与後，血清IL-22値が，投与前の半分以下まで減少したと報告している[44]．これらの報告からIL-22はAD治療の1つの標的cytokineになりうると考えられる[43,44].

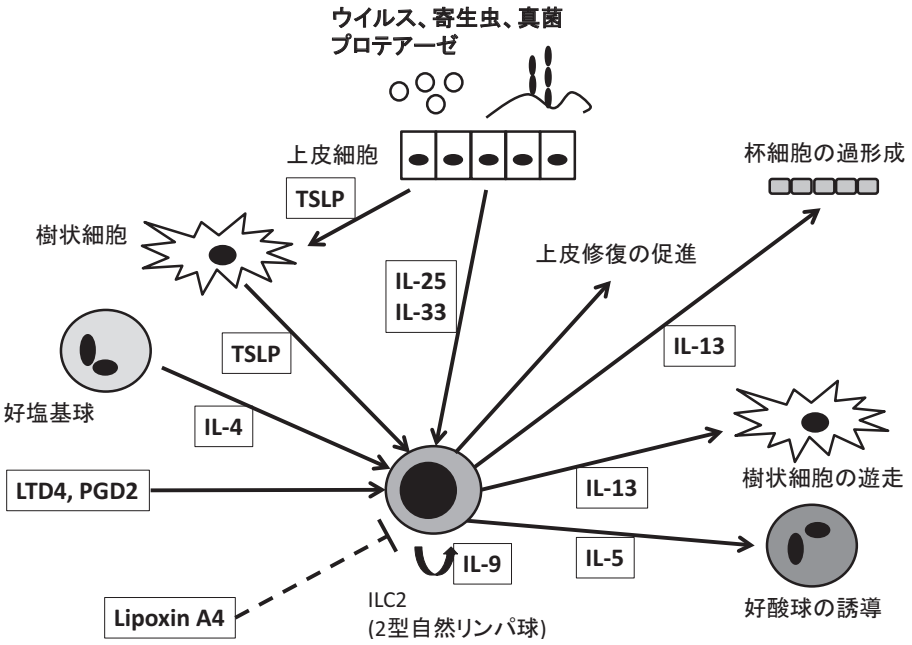


図 4　ILC2 と IL-25，IL-33
ウイルス，寄生虫などによる外的刺激で上皮細胞は IL-25，IL-33 などを産生し，それが ILC2 に作用する．あるいは樹状細胞からの TSLP は ILC2 の apoptosis を抑制する．好塩基球からの IL-4 は ILC2 の IL-33 反応性を高める．その他脂質メディエーター（LTD4，PGD2 など）からの作用も受ける ILC2 は，IL-5，13 を産生し，Th2 炎症を引き起こす．文献 114 の図を改変．

8. AD における IL-25

IL-25，別名 IL-17E は，IL-17A のアミノ酸配列と相同性を持つ IL-17 family cytokine（IL-17A，IL-17B，IL-17C，IL-17D，IL-25/IL-17E，IL-17F）の 1 つである．IL-25 産生細胞は，上皮細胞，血管内皮細胞，線維芽細胞，好酸球，好塩基球，肥満細胞，樹状細胞，Th2 細胞，マクロファージと多岐にわたる．IL-25 を産生する Th25 細胞も想定されているが[45]，Th25 細胞の分化に特異的な chemokine　receptor や，転写因子は発見されておらず，まだ証明されていない．IL-25 は，IL-25 受容体（IL-17RA と IL-17RB のヘテロ二量体）を発現する細胞（Th2，Th9，2 型自然リンパ球（ILC2：type II innate lymphoid cells），NKT 細胞，樹状細胞，マクロファージ，好酸球，2 型ミエロイド細胞（T2M：type 2 myeloid cells）などに作用し，多彩な生理活性を示す（**図 4**）．IL-25 transgenic マウスなど，IL-25 を強制発現させる実験系では，血清中 Th2　cytokine および IgE の増加とそれに伴う気道の好酸球性炎症がみられ[46]，それと反対に，IL-25 knockout マウスや IL-25 の中和抗体や可溶性受容体の投与をしたマウスでは，IgE 産生低下，Th2 反応の低下を認めている[47,48]．これは，IL-25 は Th2 型免疫反応の誘導で，アレルギー反応を悪化させたり，寄生虫などに対する防御反応に関与していることを示す．また，IL-25 は，LPS，IFN-γ の刺激によるマクロファージからの IL-1，IL-6，TNF などの炎症誘導性 cytokine の産生を抑制する．すなわち，IL-25 は，Th2 反応の増強だけでなく，マクロファージの機能抑制による Th1，Th17 の抑制作用も併せ持つことになる．

AD において，無疹部に比較し，皮疹部では IL-25 と IL-25R の発現が増強しているという報告がある[49,50]．また IL-25 が表皮細胞での filaggrin の発現を減少させるという報告もあり，AD の病態悪化に関与していると推測されるが，IL-25 の AD 発症，病態形成における詳細な役割は依然不明である．

9. AD における IL-31

IL-31 は，2004 年 Dillon らが同定し，IL-31Tg（transgenic）マウスでは，AD 様皮膚炎を引き起こし，著明な掻破行動がみられたことを報告した[51]．IL-31 は，IL-6，IL-11，IL-27，LIF（leukemia inhibitory factor），OSM（oncostatin　M），CNTF（ciliary neurotrophic factor）などとともに，glycoprotein 130

(gap130)/IL-6 cytokine family に属する[51]．IL-31 は，活性化 CD4＋T 細胞から産生される cytokine で，Th2 細胞が選択的に分泌し，CLA＋CD45RO　T 細胞にも発現する[51,52]．CD8＋T 細胞からも少量であるが産生される．最近では，リンパ球のみならず，肥満細胞，単球，マクロファージ，樹状細胞，表皮細胞，線維芽細胞も IL-31 を発現することが報告された[53,54]．IL-31 受容体は IL-31RA とオンコスタチン M 受容体(OSMR)の 2 つのサブユニットで構成される．OMSR は様々な器官，組織に広く発現するが，IL-31RA の mRNA の発現は，気管，胸腺，末梢血リンパ球，胎盤，骨髄，甲状腺，脳，皮膚など限局的である[51]．三叉神経後根神経節にもその発現は確認されている[55]．細胞レベルでは，単球，マクロファージ，好酸球，肥満細胞，樹状細胞，表皮細胞，血管内皮細胞，気道上皮細胞などに IL-31RA の発現が確認されている[56]．IL-31 の発現を誘導する物質としては，抗菌ペプチド（肥満細胞），ヒスタミン（H4 受容体を介して，末梢血単核細胞，Th2 細胞），黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B（末梢血単核細胞，表皮細胞），過酸化水素水（表皮細胞），UVB（280～315 nm）などがある[53-55,57]．ちなみに UVA（315～380 nm）は，IL-31 の発現を抑制する[58]．IL-31 の痒みを誘導する機序は不明であるが，表皮細胞上の IL-31 受容体を介して，表皮細胞から痒みを惹起する因子の産生を誘導する機序と，痒みの C 線維上に発現している IL-31 受容体に結合して神経を活性化し，痒みを誘導する機序が考えられている．

AD では，皮膚病変での IL-31 の発現は亢進しているが，乾癬では健常人と同等である[55,59]．AD の皮膚浸潤 CD4＋，CD8＋とも T 細胞の IL-31 発現率は有意に亢進していた[60]．前述したように，AD の皮膚で検出される黄色ブドウ球菌から産生される外毒素は，主に T 細胞からの IL-31 産生を誘導し，AD の痒みや，アレルギー炎症を誘導し，悪化させていると考えられる．成人 AD，小児 AD とも，血清 IL-31 濃度は健常人と比較して高値を示し，SCORAD と正の相関を示す[61,62]．シクロスポリンは，血清 IL-31 を著明に減少させ，一部の抗ヒスタミン剤も IL-31 濃度を減少させるという報告もあり[63,64]，AD 治療の 1 つの標的 cytokine になりうると考えられるが，最近，Cornelissen　C らは，IL-31 が表皮角化細胞の分化を誘導し，filaggrin 発現を亢進することを報告しており[65]，さらなる検討が必要である．

10. AD における IL-32

IL-32 は，2005 年 Kim SH らにより報告された[66]．IL-32 は，ヒト単球系 cell　line や，マウスマクロファージ cell　line を刺激し，TNF-α の分泌誘導作用があると報告された．その後，関節リウマチ患者の炎症滑膜に IL-32 の高発現が判明し[67,68]，IL-32 は，炎症性サイトカインネットワークの重要な構成因子であると考えられている．IL-32 には，6 種類（α，β，γ，δ，ε，ζ）のスプライスバリアントが報告されている．もっとも生理活性が高いのは IL-32γ であると報告されている[69]．IL-32 の発現は，リンパ系組織が発達している腸管，脾臓で亢進している[68]．細胞では，活性化 T 細胞，B 細胞，NK 細胞，単球において IL-32 の発現が亢進し[66,68]，線維芽細胞，上皮細胞でもその発現はみられている[68,70]．関節リウマチの炎症滑膜のように，疾患では，クローン病患者の腸管上皮細胞，アトピー性皮膚炎の表皮細胞，膵癌組織，肺癌組織などにも IL-32 の発現は確認されている．IL-32 は単球の NF-κB，p38 MAPK を活性化し，IL-1，TNF-α，IL-6 などの炎症性サイトカインを誘導する[71,72]．IL-32 の報告が蓄積され，IL-32 が非分泌型のサイトカインであることが明らかになってきた[66,73]．一部の報告では IL-32 の細胞外への分泌を報告しているが，多くは IL-32 の細胞内蓄積を報告している[74-76]．

AD における IL-32 については，Mayer N らが，2010 年に報告しているのみである[77]．それによると IFN-γ＋TNF-α で，ヒト表皮細胞を刺激すると高濃度の IL-32 発現を認めたが，分泌はされなかったこと．Th2，Treg，Th17 細胞でなく，Th1 細胞が表皮細胞に IL-32 の発現を誘導し，これは IFN-γ 依存性であったこと．表皮細胞の IL-32 の作用を抑制すると表皮細胞の apoptosis は著明に減少したこと．AD 皮疹部では IL-32 が発現しており，血清 IL-32 濃度は，重症度と正の相関を示した（r＝0.54）ことを報告し，IL-32 が表皮細胞の apoptosis を誘導し，AD の病態生理に関与していると結論付けている．

11. AD における IL-33

IL-33 は，IL-1β，IL-18 と三次元立体構造の類似性を持つ IL-1　cytokine　family に属している[78]．Toll 様受容体/IL-1 受容体 family 分子である ST2（IL-1 receptor　like　1；IL-1　RL1）遺伝子は，1989 年 Tominaga らによって同定されたが，長くその ligand

は不明であった[79]．2005年，IL-33がST2のligandとして，ついに同定された[78]．IL-33は，血管内皮細胞や上皮細胞の核内に恒常的に発現していて，感染，物理的・化学的な刺激，ストレスにより，細胞が壊死した場合（necrosis）に，核内から放出され，炎症を即時に惹起するalarmin（あるいはDAMP（Damage Associated Molecular Pattern）で，警報因子といわれる）の1つと考えられている[80]．IL-33以外では，IL-1α，HMGB（high-mobility group box)-1などが，alarmin/DAMPである[80]．IL-1β，IL-18は，apoptosisの際に，inflammasomeを介したcaspase-1の活性化により前駆体が切断され，生理活性を持つ分泌型IL-1β，IL-18となり，機能する．一方，IL-33は，全長体が生理活性を持ち，caspaseにより切断されると生理活性を失うことが報告されている[80]．IL-33産生細胞は，上皮細胞，血管内皮細胞，肥満細胞，樹状細胞，マクロファージ，線維芽細胞，滑膜細胞などで[80]，ST2受容体発現細胞，すなわちIL-33の作用を受ける細胞としては，Th2細胞，肥満細胞，好塩基球，好酸球，マクロファージ，樹状細胞，NK細胞，NKT細胞，2型自然リンパ球（ILC2：type II innate lymphoid cells）がある[81]．IL-33は様々な細胞に作用し，Th2型の免疫反応を促進し，寄生虫への感染防御とともに，過剰な産生は，アレルギー疾患の発症，増悪に関与している（**図4**）．

ADにおいては，ST2遺伝子のプロモーター領域にADの罹患率と関連がある遺伝子多型が検出されており，そのような多型のあるADでは，ST2遺伝子の発現亢進が確認されている[82]．またAD患者の皮膚病変ではIL-33の発現亢進が認められている[83]．アナフィラキシーを起こしたアトピー疾患患者では，血清IL-33が増加していることも報告されており，アナフィラキシー反応，その後の遅発反応へのIL-33の関与が示唆されている[83]．Savinkoらは，ADの皮疹部でIL-33の受容体であるST2，IL-1RAcPの発現が健常人，無疹部と比較して亢進していること，黄色ブドウ球菌enterotoxin B（SEB）やダニ抗原のアトピーパッチテストでIL-33，ST2の遺伝子発現が増加することを報告している[84]．Imaiらは，IL-33を表皮に高発現するIL-33Tg（transgenic）マウスを作製し，このマウスでは皮膚炎が自然発症することを報告している[85]．IL-33Tgマウスでは，IL-33の標的細胞であるILC2（2型自然リンパ球）が増加し，唯一ILC2だけがIL-5を大量に産生し，それに伴うTh2反応が皮膚炎の原因となっていた．ヒトのADでも，IL-33は，chemokineのように機能し，ILC2を皮膚に遊走させるため，IL-33が高濃度に存在するAD皮疹部には多くのILC2が浸潤し，このILC2が産生するIL-5，IL-13が皮膚炎を引き起こしていると報告された[86]．興味深いことに，TSLP，IL-25では，ヒトのILC2は刺激されず，IL-33のみがILC2を活性化することができ，これがAD治療アプローチになる可能性があると考えられる．

12. ADにおけるIL-34

IL-34は，Liらによりヒト末梢血単球の生存を維持できるタンパクとして同定された．その後，M-CSF（macrophage-colony stimulating factor），またはCSF-1（colony-stimulating factor 1）と同様の機能があり，IL-34は，CSF-1（M-CSF）受容体の2つ目の機能的リガンドであることが判明した[87]．IL-34mRNAの発現は，心臓，脳，肺，肝臓，腎臓，脾臓，胎盤，消化管など種々の組織に広範囲に発現している[87]．IL-34の作用は，単球，マクロファージや破骨細胞を含む単核食細胞系の生存，分化，増殖の維持，促進に関与する[88]．IL-34は，CSF-1同様，破骨細胞の分化，活性化に重要で，骨巨大細胞腫では，破骨細胞様細胞からIL-34とCSF-1が産生されることが示されている[89]．

マウスの実験系において，IL-34は，定常状態で表皮のランゲルハンス細胞の分化と増殖に重要な働きをしているが，炎症のある状況でのランゲルハンス細胞の再分布に対してはIL-34非依存性である[90]．皮膚においてのIL-34の主な産生細胞は表皮細胞であるが，その受容体CSF-1Rは，真皮マクロファージ，単核細胞に発現している[91]．Esakiらは，ADの皮疹部での表皮IL-34発現は，ADの無疹部，あるいは健常人の表皮に比べ，明らかに減少していたこと，AD皮疹部の真皮において，IL-34陽性細胞は，myeroid DC，マクロファージであったこと，を報告している[92]．このことからIL-34の発現は，炎症反応が拡大するのを抑制する制御系として機能しているのではないかと推測している．これ以外にADとIL-34についての報告はなかったが，炎症を抑制する制御系であることから，今後ADにおいてもさらなる検討の余地はあると考える．

13. ADにおけるIL-37

IL-37は，2000年複数のグループから報告されたIL-1 cytokine familyに属しているcytokine（IL-1 family member 7（IL-1F7））である[93]．IL-37a～IL-37eの5つのアイソフォームがあり，IL-37b（IL-1F7b）が最

も長いアイソフォームである．IL-37は，末梢単核球細胞，単球，形質細胞，樹状細胞，上皮細胞，胸腺，子宮，睾丸で検出されており[93]，この5つのアイソフォームはそれぞれ組織特異的に発現している[94]．IL-37は，caspase-1により切断され成熟型になる[95]．IL-37は，細胞内活性と細胞外活性を併せ持つ抗炎症性cytokineの1つであり，caspase-1により成熟体として核内に移行し，炎症性cytokineの産生を抑制する内在性cytokineとして作用する[96]．IL-37は核内では，Smad3（TGFβのシグナル伝達経路の下流にあるkinase）に結合して複合体を形成する[97]．IL-37は，関節リウマチ，炎症性腸疾患などでの過剰な炎症反応を抑制し，生体の組織障害を防御し，これらの疾患の病態を改善しうる可能性があると考えられている[98–100]．

ADにおいては，2013年にFujitaらが，血清IL-37濃度は，健常人に比べて，有意に高値であったが，軽症例と重症例で有意差はなかったこと，しかし血清IL-37値とSCORADの間には正の相関（$r=0.422$，$p<0.01$）がみられたこと，皮膚組織では，IL-37は，表皮細胞の核と真皮内の間質細胞にみられたが，浸潤しているリンパ球には陽性ではなかったことを報告しているが[101]，この1報告のみのため，今後，さらなる検討が必要である．

14. ADにおけるTSLP

表皮細胞から産生されるTSLP（thymic stromal lymphopoietin）が，ヒトTh2細胞の選択的な分化を誘導し，ADなどアレルギー疾患の発症，増悪に重要な分子であることが，2002年，Liu YJらのチームにより報告された[102]．さらにOX40Lを介したTSLPによるTh2細胞分化誘導のメカニズムも判明し（後述），TSLPはアレルギー炎症を誘導する“マスタースイッチ”であると提唱された[103,104]．

TSLPは，胸腺のストローマ細胞株からB細胞増殖因子として同定されたIL-7様cytokineであり[105]，IL-7受容体α鎖とTSLPに特異的なTSLP受容体の2つのサブユニットからなる受容体に結合し作用を起こす．TSLPの主な産生細胞は，胸腺，扁桃，気管，皮膚，消化管粘膜など上皮細胞と，肥満細胞，好塩基球，気管支平滑筋，線維芽細胞などの非上皮細胞からである．TSLPが恒常的に発現している扁桃，胸腺（ハッサル小体），消化管上皮と，TLRリガンド，炎症性cytokine，組織損傷など様々な外的刺激により誘導的にTSLPを産生するのは，気道上皮細胞，表皮細胞，角膜上皮細胞などである．TSLPの標的細胞は，骨髄系樹状細胞（mDC），ランゲルハンス細胞，肥満細胞，好酸球，T細胞，B細胞，NKT細胞などであり，そのうちmDCは，TSLPの主要な標的細胞である（**図5**）．

TSLPによる未熟mDCの成熟化では，OX40L分子の発現誘導を起し，このOX40L分子を持つ成熟mDCは，naïve CD4＋T細胞表面のOX40LRを介して，naïve CD4＋T細胞を，選択的にTh2細胞に分化を誘導させる（**図5**）[102]．さらに近年，TSLPは，直接T細胞に作用して，エフェクターTh2メモリー細胞の維持やIL-4，IL-13産生に影響することも報告されている[106]．TSLPを表皮細胞に選択的に発現させたtransgenicマウスでは，痒みを伴う皮膚炎，Th2細胞，好酸球，肥満細胞の病変への浸潤と血清IgE値の上昇とヒトのADに類似した病態を示した．一方，TSLP受容体欠損マウスでは，卵白アルブミンによる感作，吸入チャレンジによる喘息症状を発症させることができなかった[107]．これらの結果から，TSLPがアレルギー炎症の成立，維持に極めて重要であることがわかった．

マウスにおける結果と同様に，ADでは，皮膚炎局所でTSLPの発現は亢進している[102]．血清中TSLP値と疾患重症度との相関はみられず，TSLPの作用が主として局所で機能していることを示している．TSLPを上昇させるようなプロモーター領域における遺伝子多型が，気管支喘息患者において高頻度にみられている[108]．抗TSLP中和抗体が喘息患者のアレルゲン誘発性の気道過敏性や炎症を改善することも報告されている[109]．以上より，TSLPを抑制することがADの治療戦略になる可能性は大きい．

15. さいごに

ADの病態生理に各種cytokineがどのように関わってきたか詳細に総括してきた．最近，特に脚光を浴びているのが，寄生虫感染やアレルゲンの刺激により上皮細胞から産生されるIL-33，IL-25，TSLPの刺激を受け，Th2 cytokine（IL-5，IL-13）を速やかに産生する2型自然リンパ球（ILC2：type II innate lymphoid cells）の存在である（**図4**）[110]．2010年茂呂により，マウスやヒトの腸間膜の脂肪組織よりT細胞やB細胞などが発現する表面抗原がすべて陰性であるnatural helper（NH）細胞を同定し，報告した[111]．その後，ほかのグループが，nuocyteやinnate helper type2（Ih2）細胞を報告し，類似したこれらの細胞をまとめてILC2と呼称し，様々な臓器に存在している

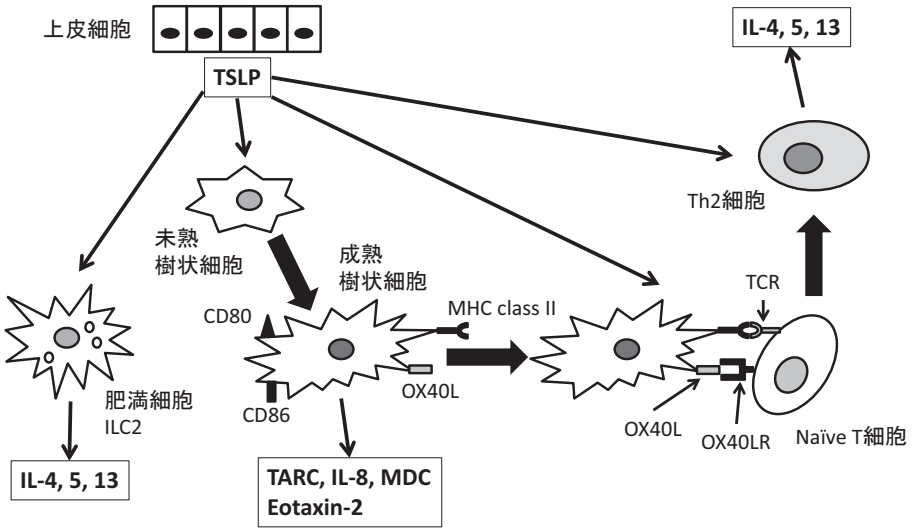


図5 TSLPによるTh2細胞の分化誘導
上皮細胞から産生されたTSLPは，未熟樹状細胞に作用し，成熟樹状細胞へ，その表面にOX40Lを発現させる．Naïve T細胞と接触し，OX40LとOX40LRを介して，Th2細胞に分化誘導させる．またTSLPは直接Th2細胞や肥満細胞，ILC2にも作用し，Th2 cytokine（IL-4，5，13）の産生を誘導する．成熟樹状細胞からは，Th2細胞の遊走に関係するchemokine（TARC，MDC etc）の分泌も起こる．文献115の図を改変．

ことが判明した[110]．ILC2は，寄生虫感染に対する初期防御，獲得免疫を介さないアレルギー反応の病態に関与し，気管支喘息，AD，好酸球性炎症，間質性肺炎，さらには代謝の恒常性維持，肥満制御にも関与していることが明らかとなっている[112,113]．

ADにおける複雑なcytokine network の解析が，ADの病態生理の解明に，そしてその治療戦略に連携し，患者さんに朗報をもたらすことを期待したい．

文 献

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 441–446.
2. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E: Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 872–877.
3. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM: Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. J Immunol 1966; 97: 840–853.
4. Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2010; 67: 1–7.
5. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; 136: 2348–2357.
6. Higashi N, Niimi Y, Aoki M, et al.: Clinical features of antinuclear antibody-positive patients with atopic dermatitis. J Nippon Med Sch 2009; 76: 300–307.
7. McAleer MA, Irvine AD: The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 280–291.
8. Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J, et al.: Intrinsic atopic dermatitis shows similar T(H)2 and higher T(H)17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 361–370.
9. Grewe M, Walther S, Gyufko K, et al.: Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 1995; 105: 407–410.
10. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E, et al.: A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Immunol Today 1998; 19: 359–361.
11. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, et al.: Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: An immunocytochemical study. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 828–837.
12. Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, et al.: Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. Annu Rev Immunol 2006; 24: 607–656.
13. Novak N, Leung DY: Advances in atopic dermatitis. Curr Opin Immunol 2011; 23: 778–783.
14. Malajian D, Guttman-Yassky E: New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. Cytokine 2015; 73: 311–318.
15. Leung DY, Guttman-Yassky E: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 769–779.
16. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al.: Transforming growth factor-beta 'reprograms' the

differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. Nat Immunol 2008; 9: 1341–1346.
17. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al.: IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(−) effector T cells. Nat Immunol 2008; 9: 1347–1355.
18. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR: The development and in vivo function of T helper 9 cells. Nat Rev Immunol 2015; 15: 295–307.
19. Namkung JH, Lee JE, Kim E, et al.: An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population. J Dermatol Sci 2011; 62: 16–21.
20. Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, et al.: Serum interleukin-9 levels are associated with clinical severity in children with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2013; 30: 222–225.
21. Ma L, Xue HB, Guan XH, et al.: Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 2014; 175: 25–31.
22. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, et al.: A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. Respir Res 2013; 14: 93–103.
23. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al.: Cloning of new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. Nature 1995; 378: 88–91.
24. Yamanaka K, Tanaka M, Tsutsui H, et al.: Skin-specific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18. J Immunol 2000; 165: 997–1003.
25. Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, et al.: IL-18 induction of IgE: dependence on $CD4^+$T cells, IL-4 and STAT6. Nat Immunol 2000; 1: 132–137.
26. Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, et al.: IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 11340–11345.
27. Higashi N, Gesser B, Kawana S, et al.: Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 607–614.
28. Omoto Y, Tokime K, Yamanaka K, et al.: Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. J Immunol 2006; 177: 8315–8319.
29. Omoto Y, Yamanaka K, Tokime K, et al.: Granzyme B is a novel interleukin-18 converting enzyme. J Dermatol Sci 2010; 59: 129–135.
30. Terada M, Tsutsui H, Imai Y, et al.: Contribution of IL-18 to atopic-dermatitis-like skin inflammation induced by Staphylococcus aureus product in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 8816–8821.
31. Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, et al.: Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. J Exp Med 2004; 199: 535–545.
32. Nakanishi K, Tsutsui H, Yoshimoto T, et al.: Importance of IL-18-induced super Th1 cells for the development of allergic inflammation. Allergol Int 2010; 59: 137–141.
33. Spolski R, Leonard WJ: Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. Annu Rev Immunol 2008; 26: 57–79.
34. Ozaki K, Spolski R, Feng CG, et al.: A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. Science 2002; 298: 1630–1634.
35. Ozaki K, Spolski R, Ettinger R, et al.: Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6. J Immunol 2004; 173: 5361–5371.
36. Lin SC, Chuang YH, Yang YH, et al.: Decrease in interleukin-21 in children suffering with severe atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 862–868.
37. 峠岡理紗，益田浩司，加藤則人：成人アトピー性皮膚炎および蕁麻疹患者における血清 IL-21 の検討. アレルギー 2011; 60: 1366.
38. Fujita H: The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. J Dermatol Sci 2013; 72: 3–8.
39. Eyerich K, Eyerich S: Th22 cells in allergic disease. Allergo J Int 2015; 24: 1–7.
40. Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, et al.: Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. Nat Immunol 2009; 10: 857–863.
41. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al.: Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. Nat Immunol 2009; 10: 864–871.
42. Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y: The panoply of αβT cells in the skin. J Dermatol Sci 2014; 76: 3–9.
43. Peng W, Novak N: Recent developments in atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14: 417–422.
44. 島内隆寿，藤山俊晴，山口隼人ほか：アトピー性皮膚炎に対するレボセチリジンの臨床効果とそれに伴う血中バイオマーカーと T 細胞サブセットの変動. Preg Med 2013; 33: 2239–2244.
45. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ: Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! J Exp Med 2006; 203: 809–812.
46. Vock C, Hauber HP, Wegmann M: The other T helper cells in asthma pathogenesis. J Allergy (Cairo) 2010; 2010: 519298.
47. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, et al.: Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. J Immunol 2012; 189: 3641–3652.
48. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al.: Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1324–1331.
49. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, et al.: IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. J Exp Med 2007; 204: 1837–1847.
50. Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, et al.: IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? J Invest

Dermatol 2011; 131: 150–157.
51. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al.: Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. Nat Immunol 2004; 5: 752–760.
52. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al.: IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 418–425.
53. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, et al.: Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. J Immunol 2010; 184: 3526–3534.
54. Cornelissen C, Brans R, Czaja K, et al.: Ultraviolet B radiation and reactive oxygen species modulate interleukin-31 expression in T lymphocytes, monocytes and dendritic cells. Br J Dermatol 2011; 165: 966–975.
55. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al.: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 411–417.
56. Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, et al.: Signaling by IL-31 and functional consequences. Eur J Cell Biol 2012; 91: 552–566.
57. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, et al.: The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 619–625.
58. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, et al.: Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. Br J Dermatol 2008; 158: 1117–1120.
59. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al.: Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 930–937.
60. Szegedi K, Kremer A, Kezic S, et al.: Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. Exp Dermatol 2012; 21: 431–436.
61. Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al.: Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 421–423.
62. Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY: Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 334–339.
63. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, et al.: Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. Eur J Dermatol 2011; 21: 816–817.
64. Otsuka A, Honda T, Doi H, et al.: An H1-histamine receptor antagonist decreases serum interleukin-31 levels in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2011; 164: 455–456.
65. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al.: IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 426–433, 433.e1–8.
66. Kim SH, Han SY, Azam T, et al.: Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNFalpha. Immunity 2005; 22: 131–142.
67. Joosten LA, Netea MG, Kim SH, et al.: IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 3298–3303.
68. Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, et al.: Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases. Arthritis Res Ther 2006; 8: R166.
69. Choi JD, Bae SY, Hong JW, et al.: Identification of the most active interleukin-32 isoform. Immunology 2009; 126: 535–542.
70. Mun SH, Kim JW, Nah SS, et al.: Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-32 is positively regulated via the Syk/protein kinase Cdelta/JNK pathway in rheumatoid synovial fibroblasts. Arthritis Rheum 2009; 60: 678–685.
71. Dinarello CA, Kim SH: IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease. Ann Rheum Dis 2006; 65 (Suppl 3): iii61–64.
72. Chen Q, Carroll HP, Gadina M: The newest interleukins: recent additions to the ever-growing cytokine family. Vitam Horm 2006; 74: 207–228.
73. Goda C, Kanaji T, Kanaji S, et al.: Involvement of IL-32 in activation-induced cell death in T cells. Int Immunol 2006; 18: 233–240.
74. Shioya M, Nishida A, Yagi Y, et al.: Epithelial overexpression of interleukin-32alpha in inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2007; 149: 480–486.
75. Nishida A, Andoh A, Inatomi O, et al.: Interleukin-32 expression in the pancreas. J Biol Chem 2009; 284: 17868–17876.
76. Nishida A, Andoh A, Shioya M, et al.: Phosphatidylinositol 3-kinase / Akt signaling mediates interleukin-32alpha induction in human pancreatic periacinar myofibroblasts. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G831–838.
77. Meyer N, Zimmermann M, Bürgler S, et al.: IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 858–865.e10.
78. Tominaga S: A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. FEBS Lett 1989; 258: 301–304.
79. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al.: IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity 2005; 23: 479–490.
80. Ohno T, Moita H, Arae K, et al.: Interleukin-33 in allergy. Allergy 2012; 67: 1203–1214.
81. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al.: IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. Allergol Int 2010; 59: 143–160.
82. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, et al.: Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. Hum Mol Genet 2005; 14: 2919–2927.
83. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, et al.: The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic

shock. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 9773–9778.
84. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al.: IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. J Invest Dermatol 2012; 132: 1392–1400.
85. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al.: Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: 13921–13926.
86. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al.: A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. J Exp Med 2013; 210: 2939–2950.
87. Lin H, Lee E, Hestir K, et al.: Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. Science 2008; 320: 807–811.
88. Stanly ER, Berg KL, Einstein DB, et al.: Biology and action of colony—stimulating factor-1. Mol Reprod Dev 1997; 46: 4–10.
89. Baud'Huin M, Renault R, Charrier C, et al.: Interleukin-34 is expressed by giant cell tumours of bone and plays a key role in RANKL-induced osteoclastogenesis. J Pathol 2010; 221: 77–86.
90. Greter M, Lelios I, Pelczar P, et al.: Stroma-derived interleukin-34 controls the development and maintenance of langerhans cells and the maintenance of microglia. Immunity 2012; 37: 1050–1060.
91. Sasmono RT, Oceandy D, Pollard JW, et al.: A macrophage colony-stimulating factor receptor-green fluorescent protein transgene is expressed throughout the mononuclear phagocyte system of the mouse. Blood 2003; 101: 1155–1163.
92. Esaki H, Ewald DA, Ungar B, et al.: Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 153–163.
93. Dinarello CA, Bufler P: Interleukin-37. Semin Immunol 2013; 25: 466–468.
94. Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al.: IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. Eur Cytokine Netw 2011; 22: 127–147.
95. Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, et al.: Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. Cytokine 2002; 18: 61–71.
96. Sharma S, Kulk N, Nold MF, et al.: The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines. J Immunol 2008; 180: 5477–5482.
97. Grimsby S, Jaensson H, Dubrovska A, et al.: Proteomics-based identification of proteins interacting with Smad3: SREBP-2 forms a complex with Smad3 and inhibits its transcriptional activity. FEBS Lett 2004; 577: 93–100.
98. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al.: IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. Nat Immunol 2010; 11: 1014–1022.
99. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, et al.: Epithelial expression of interleukin-37 b in inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2013; 172: 410–416.
100. Chen HM, Fujita M: IL-37: a new player in immune tolerance. Cytokine 2015; 72: 113–114.
101. Fujita H, Inoue Y, Seto K, et al.: Interleukin-37 is elevated in subjects with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2013; 69: 173–175.
102. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al.: Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol 2002; 3: 673–680.
103. Liu YJ: Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. J Exp Med 2006; 203: 269–273.
104. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al.: The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Adv Pharmacol 2013; 66: 129–155.
105. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, et al.: TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. Annu Rev Immunol 2007; 25: 193–219.
106. Wang YH, Ito T, Wang YH, et al.: Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. Immunity 2006; 24: 827–838.
107. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al.: Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. Nat Immunol 2005; 6: 1047–1053.
108. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al.: Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 2011; 44: 787–793.
109. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al.: Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. N Engl J Med 2014; 370: 2102–2110.
110. Spits H, Artis D, Colonna M, et al.: Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. Nat Rev Immunol 2013; 13: 145–149.
111. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al.: Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature 2010; 463: 540–544.
112. McKenzie AN, Spits H, Eberl G: Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. Immunity 2014; 41: 366–374.
113. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al.: Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. Nature 2015; 519: 242–246.
114. 加畑宏樹，茂呂和世：グループ2自然リンパ球の特徴，機能，疾患との関連．医学のあゆみ 2014; 251: 499–503.
115. 中尾篤人：TSLPとアレルギー．臨床免疫・アレルギー科 2013; 60: 28–31.

（受付：2016年 9 月 12 日）
（受理：2016年 10 月 5 日）

―綜　説―

子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノムシステムの調節異常

米山　剛一
日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科

Genetic and Epigenetic Dysregulation in Endometrial Carcinoma

Koichi Yoneyama
Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Endometrial carcinoma arises from the endometrium lining of the uterus and is a common malignancy of the female genital tract. It is generally categorized into two subtypes, types I and II. Type I endometrioid tumors account for 70～80% of cases, and they occur predominantly in premenopausal and perimenopausal women. Type I tumors are low-grade, early-stage, hormonally sensitive carcinomas; invasion of the uterine wall is minimal, so the prognosis is usually good. By contrast, type II endometrial carcinomas, which are primarily serous, are less common, accounting for only 10～20% of endometrial carcinomas. Type II tumors occur mostly in older postmenopausal women, are independent of estrogen exposure, and patients with them have a poor prognosis. The Cancer Genome Atlas Research Network performed an integrated genomic, transcriptomic, and proteomic characterization of 373 endometrial carcinomas. The genetic analyses were based on a combination of somatic nucleotide substitutions, microsatellite instability (MSI), and somatic copy number alterations. On the basis of the results, endometrial cancers were classified into four groups: (1) those with unusually high mutation rates and a unique nucleotide change spectrum (POLE [ultramuted] group); (2) those with MSI tumors, most with MLH1 promoter methylation (MSI [hypermuted] group); (3) those with lower mutation frequency comprising most of the microsatellite stable endometrioid cancers (copy number-low [endometrioid] group); and (4) those consisting primarily of serous-like cancers with extensive somatic copy number alterations and a low mutation rate (copy number-high [serous-like] group). In addition, in respect to pathway alterations, endometrial cancer has frequent mutations in the PI3K/AKT pathway. Regarding the epigenetic regulation of endometrial carcinoma, microRNAs (miRNAs) have received a lot of attention in recent years. miRNAs are a large family of small (approximately 22 molecules) non-coding RNAs that negatively regulate protein-coding gene expression post-transcriptionally. Recent studies have revealed dysregulated expressions of several miRNAs, also termed "onco-miRs," in various cancer tissues. Therefore, these onco-miRs could be promising prognostic biomarkers of cancer progression and/or metastasis. For example, in a recent study based on array-based comprehensive analyses, we identified miRNAs and mRNAs significantly dysregulated in endometrioid endometrial carcinomas and demonstrated that miR-200a, miR-200b, and miR-429 are onco-miRs that possibly target PTEN in endometrioid endometrial carcinomas.

Understanding of the genetic and epigenetic alterations of endometrial carcinomas may influence adequate treatments for patients.
（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 22–30）

Key words: endometrial carcinoma, genome, epigenome, microRNA, PTEN

Correspondence to Koichi Yoneyama, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1–396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211–0063, Japan
E-mail: kyone@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

はじめに

子宮体がん（子宮内膜がん）は，子宮体部の内腔を被覆する子宮内膜から発生するがんである（**図 1**）．月経とは異なる子宮からの出血，あるいは閉経後の性器出血を主訴に婦人科を訪れることが多い．治療の基本は手術療法による子宮全摘出術であり，ハイリスクグループには術後に化学療法が追加されることが多い．比較的早期に発見されやすく予後が良いがんと考えられがちであるが，進行がんや特殊な組織型を呈する子宮体がんは予後が悪い．子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノム機構を理解することはより良い治療を提供する基礎となり重要である．

これまで子宮体がんの分類は，エストロゲン依存性があり，予後が良い Type I とエストロゲン非依存性であり，予後が悪い Type II とに大別されてきた[1]．組織型では Type I の代表は類内膜腺癌（**図 2-a**）であり，Type II の代表が漿液性腺癌（**図 2-b**）である．

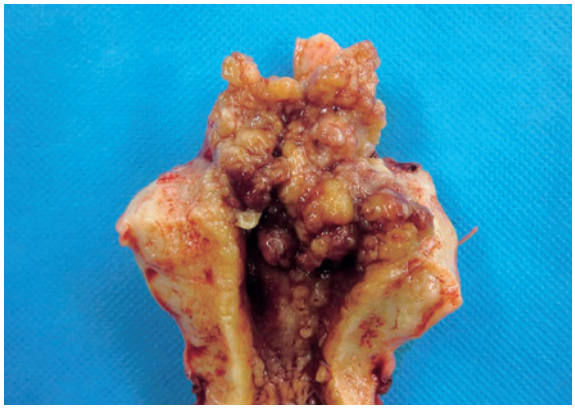


図 1　Macroscopic appearance of endometrial carcinoma. Endometrial carcinoma arising from lining epithelium of endometrium is observed.

また，子宮体がんのなかで Lynch 症候群に代表される遺伝的素因で発症するケースがあることを忘れるべきではない．

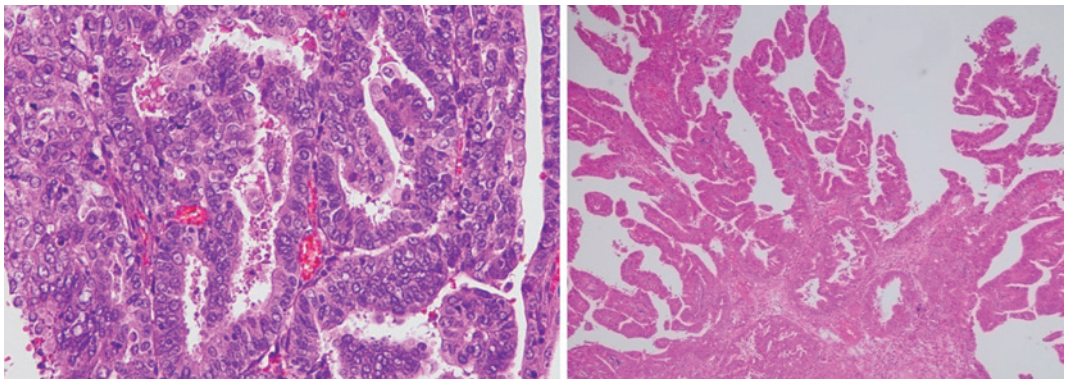
また，最近，国際的に各種臓器のがんゲノム異常の全体像を把握することを目的にがんゲノムアトラス[2]などの大型プロジェクトが展開された．このプロジェクトから 2013 年に子宮体がんの統合的ゲノム解析が Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma というタイトルで発表され，がんゲノムの特性から子宮体がんが 4 グループに分類されることが明らかとなった[2]．

近年，子宮体がんにおけるエピゲノムの関わりが徐々に注目を集めてきている．本稿では子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノム機構について解説する．

1. Type I 子宮体がんと Type II 子宮体がん

従来，子宮体がんは，がん発生機序が Type I と Type II との 2 つに大別されるという dualistic model が提唱されてきた[1]．Type I 子宮体がんと Type II 子宮体がんの臨床，および病理学的特徴は**表 1** のごとくである[1,3]．

Type I 子宮体がんは，子宮体がん全体の約 4/5 を占め，閉経前や閉経前後の時期に発生する．リスクファクターとして肥満，高エストロゲン状態，不妊などの内分泌的要素の関与が知られている．組織学的には類内膜腺癌（**図 2-a**）の形態をとり，背景には子宮内膜



A（×200）　　b（×40）

図 2　Microscopic appearances of endometrial carcinoma.
a endometrioid endometrial carcinoma, grade 1
Well differentiated adenocarcinoma resembling endometrial glands were seen.
b serous endometrial carcinoma
Papillary proliferation is one of the characteristics of serous endometrial carcinoma.

表1 Clinical and pathological characteristics of type I and type II endometrial carcinoma

	Type I	Type II
Proportion of endometrial carcinomas	4/5	1/5
Menstrual status	Pre- and perimenopausal	Postmenopausal
Endocrine-metabolic disturbance	Present	Absent
Estrogen-associated	Yes	No
Background endometrium	Hyperplasia	Atrophy
Histological type	Endometrioid	Serous, clear cell
Tumor grade	Low	High
Depth of myometrial invasion	Superficial	Deep
Behavior	Stable/indolent	Progressive/aggressive

（文献3より引用）

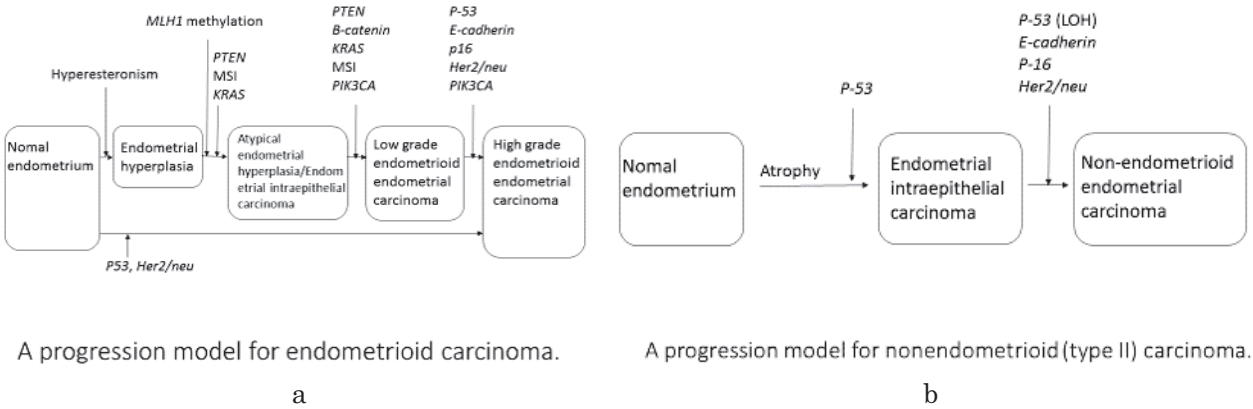


図3 Progression models for endometrial carcinomas.（文献3より引用）
a A progression model for endometrioid carcinoma.（文献3より引用）
PTEN alterations appear central to the initiation of proliferative lesions.
b A progression model for nonendometrioid（type II）carcinomas.（文献3より引用）
p53 mutations play a critical role in the conversion of atrophic endometrium to an endometrial intraepithelial carcinoma.

増殖症を合併することが多い．組織学的な腫瘍のグレードは低く，子宮筋層への浸潤は浅い．発育は緩徐である．

Type II 子宮体がんの比率は全体の約1/5であり，閉経後に発症することが多い．エストロゲン非依存性であり，内分泌的要素の関与はみられない．組織学的には非類内膜腺癌の形態をとり，代表は漿液性腺癌（**図2-b**）であり，明細胞腺癌も Type II に分類される．背景には萎縮内膜が観察される．組織学的な腫瘍のグレードは高く，子宮筋層への浸潤は深く，腹腔内へも播種しやすい．発育は急速である．

2. 子宮体がんにおける遺伝子変化

Type I 子宮体がんの発生モデルを考えるにあたって，正常子宮内膜から子宮内膜異型増殖症へ，さらに類内膜腺癌へ至る経路が考えられる（**図3-a**）[3]．*MLH1* のメチレーションとともに *PTEN*（phosphate and tensin homologue detected from chromosome 10）遺伝子変異が腫瘍生成過程の早期に起こり，*PIK3CA*，*KRAS*，β-*catenin* の遺伝子変異とともにマイクロサテライト不安定（microsatellite instability：MSI）が重要な役割を演じる．MSI に関しては Type I 子宮体がんの約1/3に観察されるが，Type II 子宮体がんではまれである[4,5]．*PTEN* 遺伝子はがん抑制遺伝子としての機能を有し，*PTEN* の機能異常は PI3K pathway を活性化させ，細胞増殖を増加し，がん化に寄与する．*PTEN* 遺伝子の不活性化の機序として遺伝子変異，Loss of heterozygosity（LOH），promotor hypermethylation が関与するが，新たなエピジェネティックな機序として microRNA による *PTEN* mRNA の発現抑制の可能性も考えられている[6]．

Type II 子宮体がんに関しては de novo で萎縮内膜から p53 の変異を経て漿液性腺癌などの非類内膜腺

癌に至る過程（**図 3-b**）やすでに存在している類内膜腺癌が脱分化して発生する可能性などが提唱されている[7]. また, 異数性の頻度が高いことや mismatch repair（MMR）メカニズムは保たれていることなどが知られている．Type II 子宮体がんで最も特徴的な変化として p53 の変異が挙げられ，約 90% に観察される．他方，類内膜腺癌では *p53* の変異は 10～20% にとどまる[8,9]．子宮体部漿液性腺癌の初期病変として endometrial intraepithelial carcinoma（EIC）が知られており，漿液性腺癌が存在する子宮内膜の約 90% に EIC の合併が認められる[10]．この EIC の 75～80% にすでに *p53* の変異が観察される[10,11]．EIC から漿液性腺癌への進行には *E-cadherin*，*p-16*，*HER2/neu* の変異が影響を与えると考えられている[4,5].

遺伝性子宮体がんは全子宮体がんの約 2～5% に存在する．子宮体がんに関連する遺伝性症候群の代表は Lynch 症候群，別名，遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hereditary nonpolyposis colorectal cancer：HNPCC）症候群である．常染色体優性遺伝形式をとる．Lynch 症候群の女性の子宮体がんを発症する生涯リスクは 40～60%，大腸癌の生涯リスクは 40～60%，卵巣がんのそれは 10～20% とされる[12,13]．臨床的には若年発症，大腸癌の既往，家系内の大腸癌，子宮体がんなどのがん発症者の存在などが観察される．原因としては DNA ミスマッチ修復遺伝子ファミリー（*MLH1*，*MSH2*，*MSH6*，*PMS2*）の生殖細胞変異が判明している．検査法としては DNA ミスマッチ修復機構の機能異常を検出する指標とされるマイクロサテライト不安定検査が用いられる. また, 腫瘍のパラフィン包埋組織切片を用いて *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 蛋白に対する免疫組織化学的検査も有用である.

3. The Cancer Genome Atlas：TCGA プロジェクトによる子宮体がんの統合的ゲノム解析

1 つのがん細胞に多数の遺伝子異常が蓄積するのは，細胞分裂時にミスなく娘細胞にゲノムを伝達する機構が破綻していることが原因と考えられる．これはがん細胞の特徴の 1 つと考えられ，ゲノム不安定性と称される. この中の 1 つにコピー数多型（copy number variation：CNV）があり，細胞分裂の複製時にゲノム DNA 断片がコピー数の不安定性により増加，減少する．そのために遺伝子のコピー数が変化することとなるが，がんにおける体細胞変異としての CNV は，copy number alteration：CNA と呼ばれる．このがん細胞における体細胞性コピー数変化 somatic copy number alterations（SCNAs）は以下の TCGA による検討において子宮体がんゲノム解析の 1 つの手法として用いられた.

TCGA では，373 例の子宮体がん（類内膜腺癌 307 例，漿液性腺癌 53 例，混合型 13 例）に対して single nucleotide polymorphism（SNP）アレイを用いた SCNAs の解析（n=363），MSI 検査（n=373），全エクソン解析（exome sequence analysis）（n=248），トランスクリプトーム（n=333），プロテオーム解析（n=293）などを行い，その結果を 2013 年に Nature 誌に公表した[2]．それらの結果，子宮体がんを（1）POLE ultramuted，（2）microsatellite instability hypermuted，（3）copy-number low，（4）copy-number high の 4 つのカテゴリーに分類した（**図 4**）.

（1）POLE ultramuted group[2]

232 例中 17 例（7%）と頻度は低いが最も予後が良かった．*POLE* 遺伝子変異が陽性のものは，マイクロサテライト不安定性（MSI）検査が陰性のものが多いが，ほかの 3 つのグループに比較して圧倒的に遺伝子変異数が多く，ultramuted group と呼ばれることとなった（**図 4**）.

（2）microsatellite instability hypermuted group[2]

microsatellite instability を呈するグループで予後は中等度であった．遺伝子変異数は多かった．また，*MLH1* の mRNA expression が減じていて *MLH1* プロモーターのメチル化によるものと考えられた（**図 4**）.

（3）copy-number low（endometrioid cancers）group[2]

Microsatellite stable で copy-number low であり類内膜腺癌が属するグループであり，予後は中等度であった．高頻度（52%）で *CTNNB1* の変異が観察された．トランスクリプトームの解析では progesterone receptor expression が目立ちホルモン療法が有効であることが示唆された（**図 4**）.

（4）copy-number high（serous-like cancers）[2]

このグループには漿液性腺癌と 1/4 の grade 3 の類内膜腺癌が包含された．約 90% の症例に *TP53* の変異がみられ，また，高頻度に *FBXW7*（22%），*PPP2R1A*（22%）の変異が確認された．予後は最も不良であった（**図 4**）.

他方，遺伝子変異に関しては，*PIK3CA* と *PIK3R1*

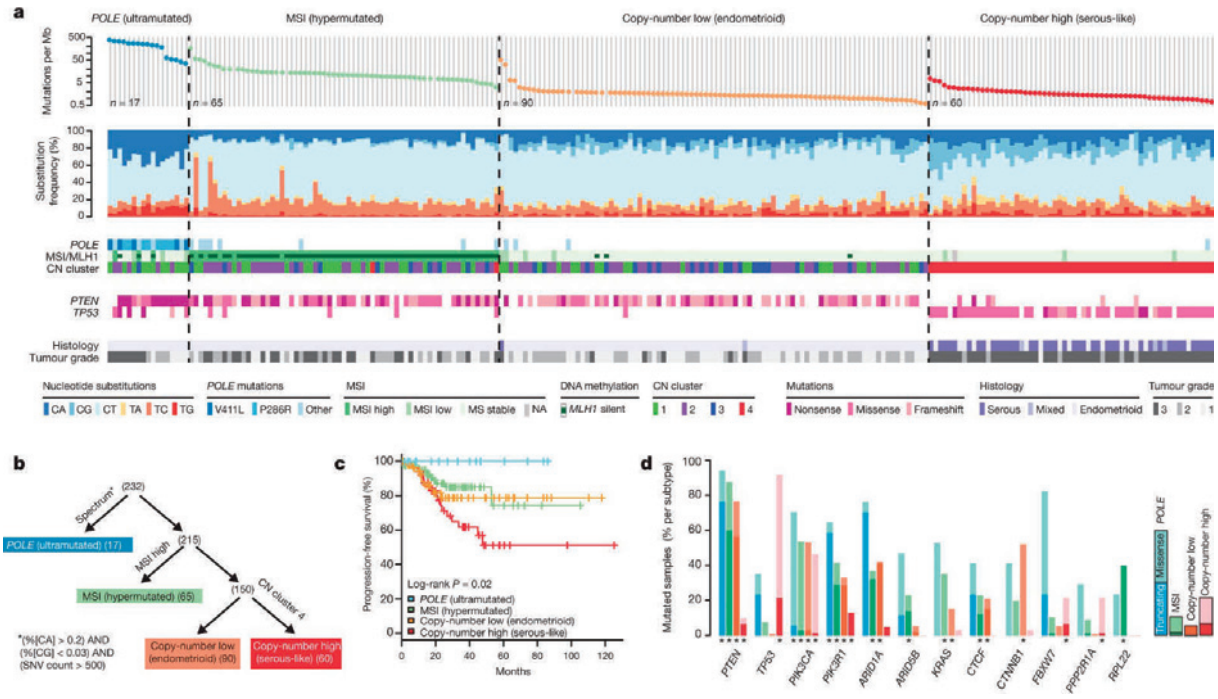


図 4　Mutation spectra across endometrial carcinomas.（文献 2 より引用）

a Mutation frequencies (vertical Axis, top panel) plotted for each tumour (horizontal axis). Nucleotide substitutions are shown in the middle panel, with a high frequency of C-to-A transversions in the sample with POLE exonucease mutations. CN, copy number.

b Tumours were stratified into four groups by (1) nucleotide substitution frequencies and patterns, (2) MSI status, and (3) copy-number cluster. SNV single nucleotide variant.

c POLE-mutant tumours have significantly better progression-free survival, whereas, copy-number high tumours have the poorest outcome.

d Reccurently muted genes are different between the four subgroups. Shown are the mutation frequencies of all genes that were significantly mutated in at least one of the four groups (MUSiC, asterisk denotes FDR＜0.05).

の変異は 4 つのすべてのグループに認められた．また，これらの変異を有する例では *PTEN* の変異をともなうことが多いが，特に microastellite　instability hypermuted グループと copy-number　low グループにおいて *PTEN* の変異が同時に起こる傾向にあった[2]．

パスウェイ解析に関しては子宮体がんでは PI3K/AKT パスウェイ内に高頻度で変異がみられ，これは TCGA で研究されたほかのどの種類のがんよりも高頻度であった．

ここまで子宮体がんにおけるゲノム異常をみてきた．ここからは，子宮体がんに関連するエピゲノム機構のうちマイクロ RNA に焦点をあてることとする．

4.　microRNA

マイクロ RNA（microRNA：miRNA）とは，約 22 塩基(18～24 塩基)の RNA であり，タンパク質をコードしない短鎖 RNA（non-coding　RNA：ncRNA）である．標的遺伝子の messenger　RNA：mRNA に結合し，mRNA の分解やタンパク質の翻訳を抑制することで遺伝子発現の調節因子とし，エピジェネティクス機構の 1 つとして働いている．一つのマイクロ RNA は，数十以上の遺伝子を標的とし，発生，分化，細胞増殖，代謝，免疫，がん化など様々な事象に関与している[14]．

(1) microRNA の生成と作用

microRNA の生成過程を**図 5** に示す[14,15]．

核内で II/III 型 RNA ポリメラーゼで転写された primary　microRNA は，Drosha-DGCR8 複合体と結合する．そして stem ループ部分が切り取られ precursor microRNA となる．Precursor microRNA は，exportin-5-Ran-GTP により，核外へ輸送される．Precursor microRNA は，DICER により stem ループ内の不完全相補な二重鎖 RNA が切り出される．次に，RNA 誘導型サイレンシング複合体(RNA-induced silencing　complex：RISC）の働きで二重鎖の片側が

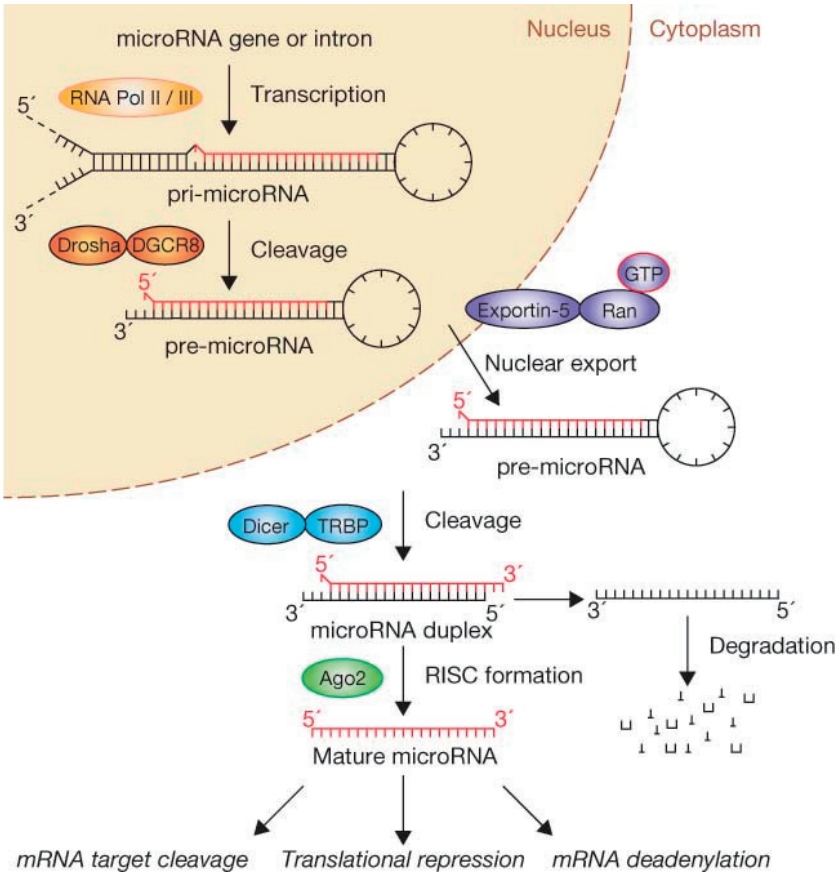


図5　The 'linear' canonical pathway of microRNA processing.（文献14より引用）
The microRNA processing pathway has long been viewed as linear and universal to all mammalian miRNA.

残る．microRNAは，標的mRNAの主として3' 側非翻訳領域（3' untranslated region：3'UTR）に結合し，mRNA切断，ならびにmRNAの翻訳阻害や脱アデニル化による不安定化によるmRNAの分解を起こし，標的遺伝子の発現を転写後に抑制的に調節している．

microRNAは，個体の発生，分化など正常な機能調節において必要不可欠である．他方，マイクロRNAの持つ遺伝子調節機構が破綻するとがん，その他の多くの疾患を惹起する原因となり得る．

現在，miRbase version 21ではヒトmature microRNAは，2,500以上の種類が登録されている．

(2) がんとmicroRNA

がんとmicroRNAに関する研究は飛躍的に増加している．それらの研究は2つに大別される．第1はがん発生の病態生理とmicroRNAの関連性に関する研究である．第2はがんの診断や予後推測のバイオマーカーとしてmicroRNAを応用する研究である．

これまでがん化に関連するmicroRNAの働き手としてmature microRNAのmiRNA-5p strandに注目が集まっていた．しかしながら最近では，DICERやDROSHAなどmicroRNAの生成過程に関係する遺伝子の変異が癌化に関与することが明らかとなってきた．非上皮性卵巣腫瘍（Sertori-Leydig cell tumorなど）の発生にDICER1の変異が関係することが報告された[16,17]．

がんに関係するmicroRNAは，腫瘍の増殖を促すoncogenic miRNA（oncomiRs）と腫瘍増殖を抑制するtumor suppressor miRNA（tumor suppressor miRs）に分けられる．それらの発現を正常組織と腫瘍組織で比較すると，一般的にoncomiRsは腫瘍組織で発現が増加し，tumor suppressor miRsは腫瘍組織で発現が低下している[18]（**図6**）．

microRNAはmRNA分解やmRNAの翻訳阻害により抑制的に働いている．例えば，*PTEN*などのがん抑制遺伝子から生成されたがん抑制mRNA（tumor suppressor mRNA）を標的としてそのmRNAの働きを抑制するmicroRNAは，oncogenic miRNAと呼ばれる（**図6**）．言い換えれば，がん抑制遺伝子のメッセージを抑制することでがん化の方向へ導いているこ

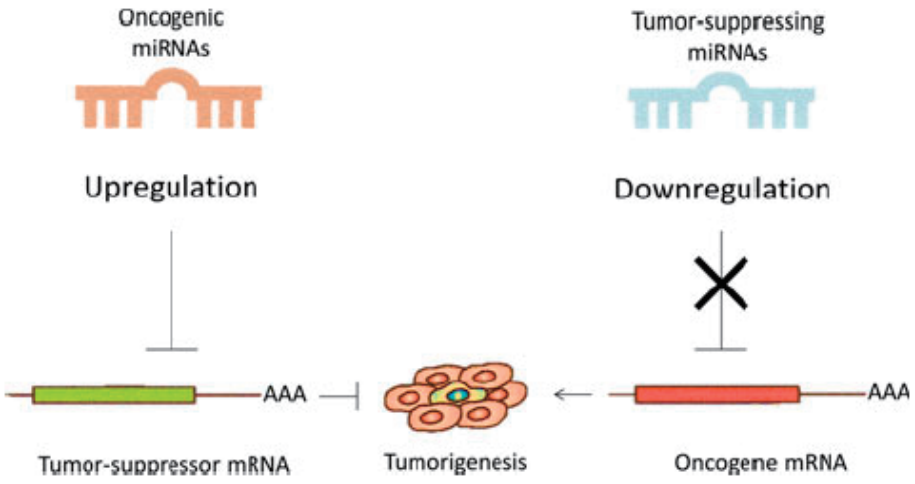


図 6　Carcinogenic mechanism of oncogenic miRNAs and tumor suppressor miRNAs.
（文献 18 より引用）

とになる．その逆が，tumor suppressor miRNA である．

(3) 子宮体がん発生の病態生理としての microRNA，特に *PTEN* および PI3K/AKT パスウエイへの関与

子宮体がんに関する microRNA の研究報告は多数に及ぶ．今回は，筆者らの研究を紹介する[6]．

前述したように子宮体がんでは PI3K/AKT パスウエイが重要な経路である．TCGA による検討から *PIK3CA* と *PIK3R1* の遺伝子変異は子宮体がんの 4 つのすべてのサブグループに高頻度で認められた（**図 4-d**）．また，*PTEN* の遺伝子変異は copy-number high（serous-like cancers）を除く 3 つのサブグループでは約 80% 以上に観察された（**図 4-d**）．

Phosphoinositide 3-kinase（PI3K）は，イノシトールリン脂質のイノシトール環 3 位の水酸基を特異的にリン酸化する酵素である．PTEN は PI3K の産物の脱リン酸化酵素である．また，AKT は PI3K 下流の中心的なシグナル分子である（**図 7**）．*PTEN* による抑制がなければ下流へのシグナルが増加し，細胞増殖が活性化され子宮内膜では異常増殖を促すこととなる．

筆者らは，最近，子宮体部類内膜腺癌における microRNA の役割に関して主に array-based に検討した．その結果，*microRNA 200 family*（*miR-200 family*）のなかの主として *miR-200a*，*miR-200b*，*miR-429* が正常部に比しがん部で高発現していることを確認した．これらは onco-miRs として働き，*PTEN* mRNA を抑制している可能性を示唆した．子宮体部類内膜腺癌では *PTEN* の体細胞変異は高頻度で認められる．他方，*PTEN* 遺伝子の変異以外の機序で *PTEN* mRNA を抑制し，PTEN 蛋白発現を制御している機能を microRNA が担っている可能性が示唆された[6]．

一般的に *miR-200 family*（*miR-200a*，*miR-200b*，*miR-429*，*miR-200c*，*miR-141*）は多くの悪性腫瘍のがん部において低発現していることが報告されている．*miR-200 family* は epithelial-to-mesenchymal transition に関連し，腫瘍発生に抑制的に働くことが知られている[19]．それに対して *miR-200 family* が，がん部で発現が増加していることは子宮体がんにおける microRNA プロファイリングの特徴の 1 つと考えられる．

(4) がんの診断や予後推測のバイオマーカーとしての microRNA の応用

臨床的事項と microRNA に関連した研究も盛んに行われている．現在，子宮体がんの確定診断は子宮内膜組織診により行われている．しかし，しばしば高度の疼痛を伴うためほかの補助診断にも期待が寄せられている．

Torres A[20] らは，子宮体がんの診断マーカーとして血漿中の *miR-9* および *miR-1228* の組み合わせ，あるいは *miR-9* と *miR-92a* の組み合わせが有用であり，前者は感度 73%，特異度 100%，後者は感度 79%，特異度 100% であることを報告した．また，血漿中の *miR-200b*，*miR-200c*，*miR-203*，*miR-449a* は，筋層浸潤が 1/2 を超えるか否かのマーカーとなることも報告した[20]．今後も microRNA を臨床的事項のマーカーとして応用する研究が増加することが予想される．

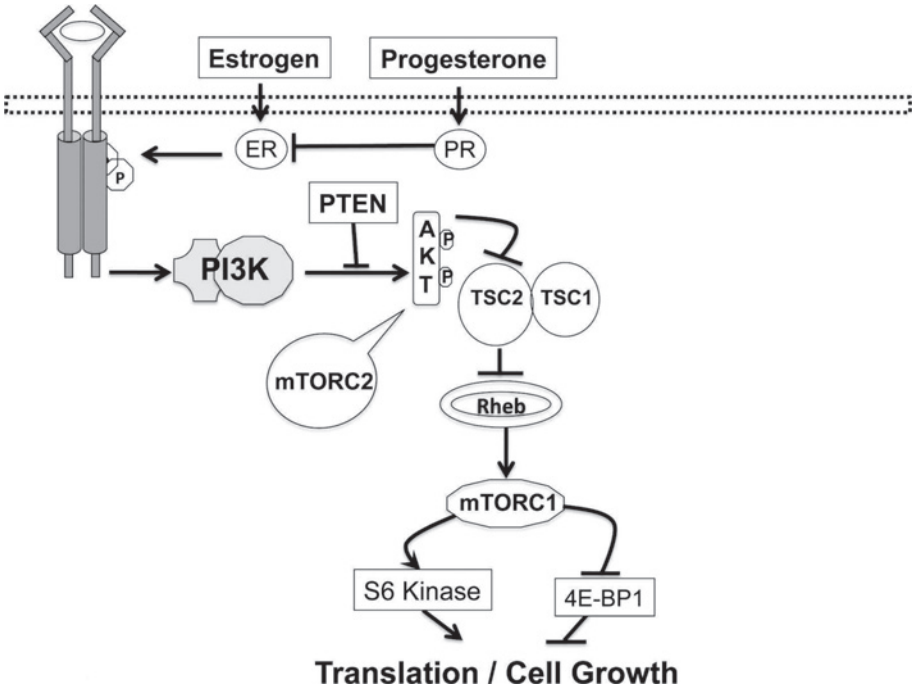


図7　The molecular mechanism leading to endometrial cancer.（文献20より引用）
The simplified diagram depicts the critical pathways in endometrial cancer. Arrows indicate stimulation. Block lines indicate inhibition. ER and PR are likely all nuclear effects, but ER effects could be membrane bound effects.

おわりに

従来，子宮体がんをType IとType IIの2つに大別するdualistic modelが提唱されてきた．最近では，さらにTCGAによる統合的ゲノム解析の結果，子宮体がんが（1）*POLE* ultramuted，（2）microastellite instability hypermuted，（3）copy-number low，（4）copy-number high の4つのカテゴリーに分類されることが明らかとなった．エピジェネティクス機構の1つとして遺伝子発現の調節因子の役割で働いているmicroRNAは，種々の遺伝子を標的としてmRNAの分解やタンパク質への翻訳を阻害することで子宮体がんの発生にも関与している．また，がんの診断や予後推測のバイオマーカーとしてのmicroRNAの応用にも期待が寄せられている．

子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノム機構を理解することはより良い治療を提供する基礎となり重要である．今後もさらにがん化の機構が解明され，有効な治療薬の開発につながることが期待される．

文　献

1. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15: 10–17.
2. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497: 67–73.
3. Samarnthai N, Hall K, Yeh IT: Molecular profiling of endometrial malignancies. Obstet Gynecol Int 2010; 2010: 162363.
4. Liu FS: Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. Taiwan J Obstet Gynecol 2007; 46: 26–32.
5. Lax SF: Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch 2004; 444: 213–223.
6. Yoneyama K, Ishibashi O, Kawase R, Kurose K, Takeshita T: miR-200a, miR-200b and miR-429 are onco-miRs that target the PTEN gene in endometrioid endometrial carcinoma. Anticancer Res 2015; 35: 1401–1410.
7. Matias-Guiu X, Catasus L, Bussaglia E, et al.: Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. Hum Pathol 2001; 32: 569–577.
8. Llobet D, Pallares J, Yeramian A, et al.: Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. J Clin Pathol 2009; 62: 777–785.
9. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ: p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. Hum Pathol 1995; 26: 1268–1274.
10. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ: Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. Hum Pathol 1995;

26: 1260–1267.
11. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L: p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. Am J Pathol 1997; 150: 177–185.
12. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al.: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999; 81: 214–218.
13. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al.: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet 1997; 6: 105–110.
14. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S: Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. Nat Cell Biol 2009; 11: 228–234.
15. 佐藤　史：microRNA　chip によるバイオマーカー開発．がん分子標的治療 2015; 12: 456–462.
16. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al.: Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. N Engl J Med 2012; 366: 234–242.
17. Torrezan GT, Ferreira EN, Nakahata AM, et al.: Recurrent somatic mutation in DROSHA induces microRNA profile changes in Wilms tumour. Nat Commun 2014; 5: 4039.
18. Banno K, Yanokura M, Kisu I, Yamagami W, Susumu N, Aoki D: MicroRNAs in endometrial cancer. Int J Clin Oncol 2013; 18: 186–192.
19. Humphries B, Yang C: The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy. Oncotarget 2015; 6: 6472–6498.
20. Torres A, Torres K, Pesci A, et al.: Diagnostic and prognostic significance of miRNA signatures in tissues and plasma of endometrioid endometrial carcinoma patients. Int J Cancer 2013; 132: 1633–1645.

（受付：2016 年 9 月 8 日）
（受理：2016 年 10 月 26 日）

―論　説―

臨床現場における薬剤師の役割（2）
がん治療における薬剤師の役割

輪湖　哲也　　伊勢　雄也　　片山　志郎
日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (2)
The Role of the Pharmacist in Cancer Treatment

Tetsuya Wako, Yuya Ise and Shirou Katayama
Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Although the number of patients with cancer is increasing, 5-year survival rates are also increasing as a result of combined treatment modalities. In particular, rapid progress has been made in cancer pharmacotherapy. Pharmacists have an important and highly specialized role in the field of cancer to ensure treatment efficacy and safety. To be part of the multidisciplinary team providing medical care to cancer patients, pharmacists need specific knowledge, techniques, and experience. In this article, we consider the role of the pharmacist in cancer therapy, including present conditions and future prospects.
（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 31–37）

Key words: cancer treatment, cancer pharmacotherapy, high specialty, team approach, oncology pharmacist

はじめに

厚生労働省の「2015年人口動態統計の年間推計」によると，日本人の死亡原因の第1位は悪性新生物であり，年間約37万人ががんによって死亡すると推計されている．日本人の3人に1人ががんによって死亡する時代といわれるように，がんによる死亡数，罹患数はともに増加し続けており，人口の高齢化がその主な原因とされている．その一方で，がん医療の進歩は目覚ましく，集学的治療の実践により全がんの5年生存率は上昇傾向にある．特に，急速な進歩を遂げたがん薬物療法における恩恵は大きい．2007年にがん対策基本法が施行され，また2010年4月には厚生労働省医政局通知「チーム医療の推進について」が発表され，薬剤師も積極的にチーム医療に参加する体制の整備が求められている．

薬剤師の資質の基本はジェネラリストであるが，がん領域においては，多種多様な抗がん薬やレジメンが存在し，同じ抗がん薬でもがん種によって投与量や休薬期間は異なり，また治療効果も考慮した上で患者個々に合った細やかな支持療法の提供が必要になるなど，その安全性と有効性を担保するためには高い専門性が求められている．このような背景のなか，日本医療薬学会認定の「がん専門薬剤師」に代表される，がん薬物療法について高度な知識や技術，経験を備える

Correspondence to Tetsuya Wako, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: t-wako@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

表1　日本医療薬学会　がん専門薬剤師・がん指導薬剤師の認定条件

がん専門薬剤師	がん指導薬剤師
① 日本国の薬剤師免許を有し，薬剤師として優れた人格と見識を備えていること ② 薬剤師としての実務経験を5年以上有すること ③ 本学会の会員であること ④ 本学会認定薬剤師，日本病院薬剤師会生涯研修履修認定薬剤師，薬剤師認定制度機構により認証された生涯研修認定制度による認定薬剤師あるいは日本臨床薬理学会認定薬剤師であること ⑤ 本学会が認定するがん専門薬剤師研修施設において，本学会の定めた研修ガイドラインに従って，がん薬物療法に関する5年以上の研修歴を有すること ⑥ 本学会が認定するがん領域の講習会を50単位以上履修したこと ⑦ がん患者への薬学的介入実績50症例（3臓器・領域以上の癌種）を提出すること ⑧ 本学会が実施するがん専門薬剤師認定試験に合格すること	① がん専門薬剤師として5年以上の活動実績を有すること ② 5年間継続して本学会の会員であること ③ 癌領域の学会員であること ④ 査読制のある国際的あるいは全国的学会誌・学術雑誌にがん領域1編以上を含む学術論文3編あるいはがん領域の英文論文筆頭著者1編 ⑤ 国際学会あるいは全国規模の学会においてがん領域に関する学会発表3回あるいは国際学会筆頭発表者1回

出典：日本医療薬学会がん専門薬剤師認定制度規程より一部抜粋

薬剤師を養成する「がん専門薬剤師認定制度」が整備され，認定を取得した薬剤師が全国でがん医療に貢献している．

本稿では，がん専門薬剤師認定制度についてふれるとともに，当院における薬剤師の関わりの現状や今後の展望・課題などを含め，がん薬物療法における薬剤師の役割について考察する．

がん専門薬剤師認定制度

薬剤師の活躍すべきフィールドは幅広く，がん領域だけでなく感染制御，精神科，緩和および栄養領域などにおいても認定・専門資格が存在する．学会により専門薬剤師の定義は異なるが，各専門分野において質の高い臨床業務を実践できることが条件となっている点は同様である．

それらの専門資格のなかでも日本医療薬学会が認定するがん専門薬剤師は，2007年厚生労働省告示第108号に基づく「医療法上広告が可能な専門性に関する資格」として，2010年5月14日付で薬剤師としては唯一認められた資格である．認定条件を**表1**に示す．広告が可能な専門性に関する資格には厚生労働省で決められた認定基準があり，その基準に適合していなければならない．その認定基準に適合した資格にするために，①研究実績ではなく臨床能力を重視，②認定研修施設における5年間の研修が必須，③病院薬剤師に加えて，保険薬局や大学に勤務する薬剤師にも道を開く，④5年ごとの更新時にも講習単位と臨床実績を求めることがポイントとなっている．臨床能力としては，実際に担当した患者の症例サマリ（年齢・性別・がん種，治療内容，自らが関与した期間・回数，薬学的介入の詳細など）を記載して審査を受けなければならない．症例数は50症例で，3領域・臓器以上のがん種の症例と決められている．がん種もまれながん種だけでなく，消化器，呼吸器，乳房，造血器悪性疾患の中から2臓器・領域以上と決められており，より幅広い経験や知識があるかを問われている．この臨床能力の確認は，5年ごとの更新時にも求められている．また，がん専門薬剤師として5年以上の活動実績を持ち，指導的役割を果たすとともに研究活動についても自ら推進できる能力を有する者をがん指導薬剤師として認定している．認定のためには論文と学会発表が必要である．がん指導薬剤師のミッションとして特に重要なことは，がん専門薬剤師の養成であり，自施設のみではなく他施設（保険調剤薬局含む）の薬剤師の教育・研修も担っていることである．

2016年1月現在，全国で482名の薬剤師が，がん専門薬剤師の認定を取得している．当院にも現在2名のがん専門薬剤師が在籍している（がん指導薬剤師も2名）．また，当院は「がん専門薬剤師研修認定施設」にも認定されており，当院で5年間の研修を受けることで，がん専門薬剤師の認定条件の1つをクリアすることができる．

積極的な「薬学的介入」の重要性

がん医療に関わる薬剤師にとって，正確な抗がん薬調製やレジメンの登録・管理，処方鑑査や他職種への

<table>
<tr><td>症例の通し番号</td><td>1</td><td>患者年齢</td><td>7X 歳</td><td>患者性別</td><td>女</td></tr>
<tr><td>がん種</td><td>非ホジキンリンパ腫
（濾胞性リンパ腫、Stage ⅣB）</td><td>治療内容</td><td colspan="3">化学療法・支持療法・緩和ケア</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">自ら指導に関与した期間および回数
（開始年月日～終了年月日・回数）</td><td>期間</td><td colspan="3">平成2X年1月Y日～4月Z日</td></tr>
<tr><td>回数</td><td colspan="3">9回</td></tr>
<tr><td>薬学的介入症例のサマリ</td><td colspan="5">濾胞性リンパ腫（FL）stageⅣB。R-CHOP療法×6コース＋2ヶ月毎のRituximab維持療法2年間施行後に再発、R-Bendamustine（R-B）療法施行となり入院となった患者。
「肥満・高齢」との理由から、減量投与（理想体重による計算）の指示あり。予想される臨床効果や副作用などを医師と協議し、肥満患者に対する抗がん薬の投与量の考え方を示したASCOガイドラインや薬物動態学的側面も考慮した上で、実体重による用量設定を提案し、投与量修正。減量や休薬が必要な骨髄抑制やその他の副作用の発現なく投与継続中。
Bendamustine投与初回に血管痛の発現があったため、対策を検討。希釈濃度との関連を示した国内の報告をもとに、側管からの生理食塩液250mLの追加を提案し実施。血管痛の発現なく経過中。また、前治療時に悪心（Grade2）の発現があり、R-B療法施行時よりアプレピタントを内服。2コース目Day2に服薬困難の訴えがあったため、製剤上の特徴から内服直前の脱カプセルは可能と判断し提案。Day3は患者宅にTELし、脱カプセルにて内服可能だったことを確認。
治療開始後より病変の縮小がみとめられ、効果・毒性両面から薬学的支援ができたと考える。</td></tr>
</table>

図１　悪性リンパ腫に対する薬学的介入症例サマリ

情報提供は重要な役割であるが，がん専門薬剤師の認定条件の１つにもあるように，臨床現場においては薬学的ケアの実践が行われているかどうかが最も重要なポイントとなる．副作用の適切なモニタリングや支持療法薬の提案，薬物動態や薬物相互作用の評価，臓器障害時や副作用発現時の抗がん薬の投与量設定，場合によってはレジメン選択などについても医師と協議することが必要とされている．さらには単発的な介入だけでなく，自らが提案した内容の結果を評価し，継続的に介入していくことが求められている．

以下に筆者が介入し，がん専門薬剤師の症例サマリとして提出した２症例について紹介する[1]．

症例１は，悪性リンパ腫の症例で，初回 R-CHOP 療法（リツキシマブ，ドキソルビシン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，プレドニゾロン併用療法）により CR となり，２年間のリツキシマブ維持療法を施行した後再発，R–ベンダムスチン療法が開始となった患者である．この症例に対しては３点の介入を行っている（**図 1**）．１点目は抗がん薬ベンダムスチンの投与量に関する介入である．肥満・高齢との理由から，初回より理想体重による減量投与の指示であったため，肥満患者に対する抗がん薬の投与量の考え方を示した ASCO ガイドラインや加齢による影響を示した海外第 III 相試験および国内の特定使用成績調査の薬物動態学的側面も考慮した上で医師と協議し，理想体重ではなく実体重による用量設定を提案した[2]．再発であることから医師と議論にはなったが，治療効果を考慮し提案通りの実体重での投与を選択し，結果，減量や休薬が必要な骨髄抑制などの副作用発現なく投与が行われた．２点目は血管痛に対する介入である．ベンダムスチン投与時の血管痛は問題になることが多いが確立された対処法がなく，毎回経験的に対応していたという現状があった．この症例においても投与初回に Grade 1 の血管痛の発現があったため，対策を検討し，温罨法や補液負荷，投与速度の減速など，効果的かつすぐに実施可能な対策について文献をもとに提案した[3]．その文献では，ベンダムスチンの静脈炎の頻度は，希釈液量 500 mL の場合に有意に低く，希釈濃度としては 0.40 mg/mL 以下が望ましいとの結果であった（**図 2**）．添付文書上では生理食塩液 250 mL に希釈となっていたが，この結果をもとに側管から生理食塩液 250 mL を追加し，計 500 mL（濃度 0.40 mg/mL 以下）にすることを提案した結果，その後は血管痛の発現なく投与が終了できた．この結果から，当院の登録レジメンについても見直し，希釈液量の修正を行った．３点目は NK-1 受容体拮抗薬のアプレピタントカプセルの内服方法についてである．前治療施行時に Grade 2 の悪心の副作用の発現があったため，R–ベンダムスチン療法施行時より，アプレピタントを追加内服していた．２コース目 Day 2 にカプセルの服薬困難の訴えがあったため，主薬の溶解性や吸湿性，添加物の成分などの製剤上の特徴を調べ，カプセルはゼラチンを主成分としており，腸溶性などの特殊な加工はないことから，内服直前の脱カプセルを提案したと

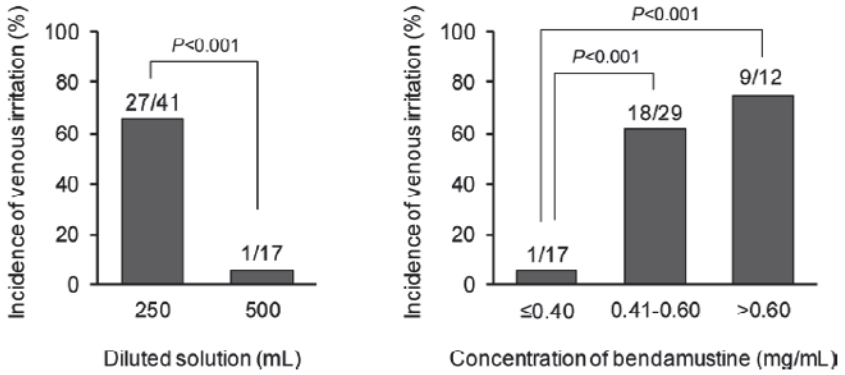


図２　ベンダムスチンの希釈液量および最終希釈濃度と静脈炎の関係
ベンダムスチンの静脈炎の頻度は，希釈液量 500 mL，最終希釈濃度 0.40 mg/mL 以下の場合に有意に低い
文献３より引用

症例の通し番号	2	患者年齢	5X 歳	患者性別	男
がん種	膵臓がん（stage ⅡA）	治療内容	化学療法・支持療法・緩和ケア		
自ら指導に関与した期間および回数（開始年月日～終了年月日・回数）		期間	201X年2月Y日～201X年5月Z日		
		回数	9回		
薬学的介入症例のサマリ	膵がんの診断にて手術施行し、術後治療としてS-1療法導入となった患者。投与開始後しばらくは副作用の発現もなく、スケジュール通りの投与が継続できていたが、3ヶ月目に入った段階で、Grade1の嘔気・食欲低下、またそれらに伴って治療に対する不安感の訴えあり。医師より対策について相談あり。患者と直接面談したところ、食欲低下はS-1開始後からではなく、膵がんの診断を受けた後から発現していたとの情報聴取。得られた情報から、消化器症状の全てがS-1によるものではなく、癌自体による食欲低下症状から始まり、S-1開始による悪化と新たな悪心の発現、加えて患者の不安感により更に症状が悪化している可能性が高いと判断。エビデンスは十分とは言えないが、文献（Support Care Cancer, 18: 951-956, 2013）をもとにオランザピン2.5mg/dayの追加を提案（糖尿病の既往なし）。開始後すぐに効果が現れ悪心は改善、食欲の増進がみられた。効果がみられたためオランザピンの中止も考慮したが、患者本人の希望も考慮し継続（糖尿病、錐体外路症状なし）。				

図３　膵がんに対する薬学的介入症例サマリ

ころ，継続して内服が可能であった．この症例を通して，special population（肥満・高齢）に対する用量調整や副作用の再発予防対策の検討，製剤学的特徴をもとにした対応の提案など，効果・毒性両面からの薬学的支援ができたと考えられる．

症例２は膵臓がんの症例で，診断後手術を施行し，術後治療として S-1 療法が施行された患者である（**図3**）．この症例では消化器症状に対する介入を行った．投与開始後しばらくは副作用の発現もなく，スケジュール通りの投与が継続できていたが，３カ月目に入った段階で，Grade 1 の嘔気・食欲低下，またそれらに伴って治療に対する不安感の訴えがあった．医師より対策について相談があり，患者と面談したところ，食欲低下は S-1 開始後からではなく，膵がんの診断を受けた後から発現していたとの情報を聴取した．その発現のタイミングなどから消化器症状のすべてが S-1 によるものではなく，がん自体による食欲低下症状から始まり，S-1 開始による悪化と新たな悪心の発現，加えて患者の不安感によりさらに症状が悪化している可能性が高いと判断した．腫瘍による消化管の圧迫や閉塞などの器質的な問題，臨床検査値異常や既往歴など，その他の消化器症状の原因となり得る要因を除去した上で，情報検索を行った．確立されたエビデンスは存在しないが，NCCN および日本癌治療学会の制吐剤適正使用ガイドラインと過去の論文報告などから総合的に判断し，オランザピン 2.5 mg/day の追加を提案した[4]（**図 4**）．オランザピンはドパミン（D_1，D_2，D_3，D_4）に加え，セロトニン（5-HT_{2a}，5-HT_{2c}，5-HT_3，5-HT_6），ヒスタミン（H_1），α1−アドレナリン，ムスカリン（$M_{1\text{-}5}$）などの複数の受容体に対する拮抗

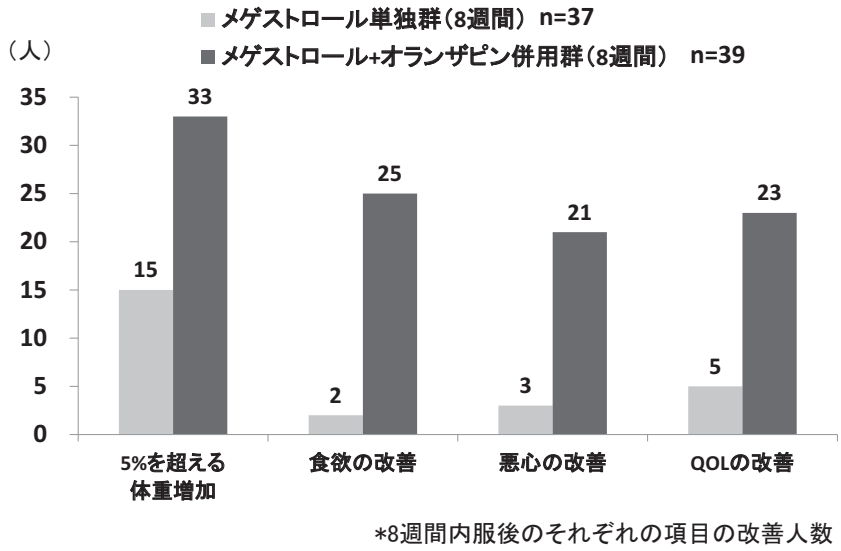


図4　食欲低下を訴えるがん患者におけるメゲストロール単剤（MA）とオランザピン併用群（MA＋OLN）の効果の比較
文献4より引用，一部改変

薬である．がんによる食欲低下や悪液質に対してはステロイドも1つの選択肢として挙げられたが，長期使用することで副作用の発現が懸念され，予後が限られた患者に投与するのが望ましいとされているため，今回の症例についても局所再発で全身状態も良好，ある程度の予後も期待できるため，第一選択としては除外した[5,6]．オランザピン開始後すぐに効果が現れ悪心は改善，食欲の増進がみられ，治療を継続することができた．通常の副作用対策ではコントロール不十分な際に，薬剤師が介入し，原因の再検索とその原因に合った対策の検討および処方提案を行うことで，薬学的支援ができたと考えられる．

このような介入を積極的に行うことが，がん医療に関わる薬剤師には求められている．特に近年は化学療法の発展とともに，支持療法も進歩しており，制吐対策などをはじめ支持療法に対するガイドラインが示され，基本的にはそれらに従って対策を講じることで多くの症例で問題なく治療を継続することが可能であるが，そのような対策を行っても問題が解決しない症例が存在する．治療や副作用管理などに難渋する事例に遭遇した時，エビデンスが十分ではないが対応が必要な事例に出会った時，専門的な知識を持った薬剤師として，医師やメディカルスタッフさらには患者に対してどう貢献できるかが課題であり重要事項であると考える．

がん患者指導管理料3

現在，がん化学療法は支持療法の発展などを背景にそのほとんどが入院から外来に移行し，多くの分子標的治療薬が登場，さらに経口抗がん剤の増加により，外来治療を行う患者に対して，より積極的な介入およびマネジメントが求められるようになってきている．このような背景のもと，平成26年度の診療報酬改定により「がん患者指導管理料3」が算定可能となったことは，われわれ薬剤師にとって大きな変化である．当院でも外来化学療法室において患者指導を以前より進めてきてはいたが，今までは算定できなかったことを考えると，外来患者に携わる薬剤師にとってこの改訂は非常に大きな意味をもつといえる．ただし，算定のためにはいくつかの条件がある（**表2**）．まず算定できる薬剤師は，がん専門薬剤師などの40時間以上のがんにかかわる適切な研修を受けた薬剤師であり，このような専門資格をもった薬剤師がより質の高いマネジメントを行うことが期待されている．特に症状や副作用を評価し，医師への情報提供を積極的に行い，処方提案するという点が大きな鍵である．

当院においても，昨年度より乳腺科の患者を対象に「がん患者指導管理料3」の算定を開始している（**図5**）．乳がんの化学療法は初回から外来で開始することがほとんどであり，治療方針が決定した段階から介入を始めている．算定を開始して約半年が経過したが，治療開始後ではなく，治療開始前からの指導が重要で

表2　がん患者指導管理料3　算定要件

要件	内容
施設基準	化学療法の経験を5年以上有する医師および専任の薬剤師がそれぞれ1名以上配置されていること
指導薬剤師（算定可能）	3年以上化学療法による業務に従事した経験を有し，がんに係る適切な研修を終了し，がん患者に対する薬剤管理指導の十分な実績を有する者 ◆がん専門薬剤師（日本医療薬学会） ◆がん薬物療法認定薬剤師（日本病院薬剤師会） ◆外来がん治療認定薬剤師（日本臨床腫瘍薬学会）
指導方法	文書で
指導内容	薬剤の効能・効果，服用方法，投与計画，副作用の種類とその対策，日常生活での注意点，副作用に対応する薬剤や医療用麻薬の使い方，他の薬を服用している場合は薬物相互作用などについて ＋医師に対する情報提供，処方提案
対象患者	抗悪性腫瘍剤を投薬または注射している者（予定含む）
指導期間	抗悪性腫瘍剤の投薬・注射の開始日前30日以内または投与中期間
指導場所	患者の心理状態に十分配慮された環境
指導記録	カルテまたは薬剤管理指導記録に記載
保険点数	200点
算定回数	6回に限る（患者1人につき）

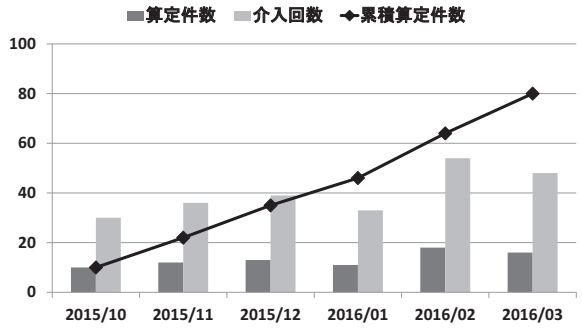


図5　乳腺科における「がん患者指導管理料3」の算定件数

あることを強く認識している．抗がん薬を開始する前に，医師や看護師とは違った薬剤師の目線で，患者背景や薬剤に対する患者の考え・思いなどを確認することは重要で，また説明後治療開始までに患者に考える時間を提供できることも大きい．そして何より，治療開始前に時間をかけて指導を行うことは，患者とのより良好なコミュニケーションの構築の第一歩という意味で，その後の治療を考えても非常に重要であると感じている．ただしこれには医師との共通認識が必須であり，指導する薬剤師も抗がん薬だけでなく，疾患や治療の詳細に対する理解が必要で，やはり専門性を持った薬剤師の関わりというのが不可欠である．

おわりに

当院の外来化学療法室ではVisionを「医科大学における外来化学療法施設として，世界水準の診療，教育，研究ならびに情報発信を行い，世界有数の化学療法施設となる」と掲げ，そのためのMissionを①世界水準の診療，②教育推進，③臨床研究，④情報発信として，多職種が協力し合いながら日々の業務を行っている．われわれ薬剤師も教育推進としては，外部からの研修生を定期的に受け入れ，臨床研究として他施設でのQuality of Life（QOL）に関する研究なども行っている．また情報発信としては外来化学療法Newsを定期的に発信したり，がん治療における皮膚ケアチームなどを立ち上げ，医療者および患者向けの抗がん剤・分子標的薬使用時のスキンケア指導パンフレットや具体的な皮膚障害の対応フローなどを作成し，よりチーム医療に貢献できるよう活動している．

しかしながら，まだまだ薬剤師による患者への介入は不十分であり，特に経口抗がん薬内服中の外来患者に対しての関わりは課題である．今後患者はさらに増加し，新たな抗がん薬や治療法が続々と登場してくる中で，薬剤師による介入を必要とする患者に対し，十分な関わりができるよう体制整備を行うことが必要である．また，介入を行う上では十分な知識や技術，経験を持った薬剤師による，より質の高い「薬学的ケア」の実践が求められている．

文　献

1. 輪湖哲也，松下　晃：がん治療への薬学的介入と症例サマリ　膵がん化学療法に対する薬学的介入．薬局 2015; 66: 2405–2414.
2. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al.: Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2012; 30: 1553–1561.
3. Watanabe H, Ikesue H, Tsujikawa T, et al.: Decrease

in Venous Irritation by Adjusting the Concentration of Injected Bendamustine. Biol Pharm Bull 2013; 36: 574–578.
4. Navari RM, Brenner MC: Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. Support Care Cancer 2010; 18: 951–956.
5. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al.: Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. Cancer 1974; 33: 1607–1609.
6. Del Fabbro E, Dalal S, Bruera E: Symptom control in palliative care-Part II: Cachexia/anorexia and fatigue. J Palliat Med 2006; 9: 409–421.

（受付：2016 年 4 月 25 日）
（受理：2016 年 9 月 12 日）

―臨床医のために―

H. pylori 除菌療法におけるボノプラザンとエソメプラゾールの比較検討

的場 秀亮[1] 吉田 寛[1] 鈴木 剛[2] 瀬田 真祐[3] 高田 英志[1]
上田 純志[1] 丸山 弘[1] 横山 正[1] 牧野 浩司[1] 内田 英二[4]

[1]日本医科大学多摩永山病院外科
[2]東都医療大学研究センター
[3]大坪会東和病院消化器科
[4]日本医科大学消化器外科

Comparison of Vonoprazan and Esomeprazole for Eradication of *H. pylori* Infection

Hideaki Matoba[1], Hiroshi Yoshida[1], Tsuyoshi Suzuki[2], Shinsuke Seta[3],
Hideyuki Takata[1], Jyunji Ueda[1], Hiroshi Maruyama[1], Tadashi Yokoyama[1],
Hiroshi Makino[1] and Eiji Uchida[4]

[1]Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital
[2]Research Center, Tohto College of Health Sciences
[3]Department of Gastroenterology, Towa Hospital
[4]Department of Gastrointestinal Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

The *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication rate has decreased slightly because of the increasing number of clarithromycin-resistant bacteria. However, vonoprazan-based triple therapy (vonoprazan 40 mg/day + amoxicillin 1,500 mg/day + clarithromycin 800 mg/day) retains the potential to eradicate *H. pylori* better than other proton pump inhibitor (PPI)-based triple therapies. Vonoprazan is a potassium-competitive acid blocker that differs from PPIs in its mechanism of action. We compared vonoprazan-based triple therapy and esomeprazole-based triple therapy (esomeprazole 40 mg/day + amoxicillin 1,500 mg/day + clarithromycin 800 mg/day) in terms of the *H. pylori* eradication rate. Vonoprazan-based triple therapy was used to treat patients with a history of *H. pylori*-infected gastritis and gastric or duodenal ulcers caused by *H. pylori* during the period April 2015 to April 2016, and the eradication rates were compared with those obtained in similar patients treated with esomeprazole-based triple therapy between August 2014 and March 2015. The first-line *H. pylori* eradication rate of vonoprazan-based triple therapy was 92%, and the second-line eradication rate was 100%. The corresponding figures for esomeprazole-based triple therapy were 84.8% and 60%. Subgroup analyses of the first-line *H. pylori* eradication rate showed almost the same trends. There was no statistically significant difference between the *H. pylori* eradication rate of vonoprazan-based triple therapy and the eradication rate of esomeprazole-based triple therapy.
（日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 38–41）

Key words: vonoprazan, esomeprazole, *H. pylori*, eradication therapy, eradication rate

Correspondence to Hideaki Matoba, Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1–7–1 Nagayama, Tama, Tokyo 206–8512, Japan
E-mail: hideaki.pb@gmail.com
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

はじめに

Helicobacter pylori（*H. pylori*）除菌治療において，lansoprazole や rabeprazole を使用したセット製剤が広く普及している中，vonoprazan は 2014 年 12 月の製造販売承認後の 2015 年 2 月に発売され，そのセット製剤はボノサップ®パック，ボノピオン®パックとして 2016 年 6 月に発売されるに至っている．vonoprazan を用いた除菌治療では，lansoprazole や rabeprazole を使用した 3 剤併用療法との比較についての報告は散見されるものの[1,2]，esomeprazole を用いた除菌治療との比較についての本邦での報告はない（医中誌にてタケキャブ，ボノプラザン，vonoprazan，esomeprazole，エソメプラゾールの Key word で検索）．今回われわれは vonoprazan と esomeprazole によるそれぞれの *H. pylori* 除菌治療群の除菌率を比較し，さらに国内で行われた *H. pylori* の除菌に関する第 III 相臨床試験[1]での除菌率とも比較，検討し文献的考察を加えて報告する．

対象と方法

東和病院消化器科において，2015 年 4 月～2016 年 4 月の期間に一次除菌として vonoprazan 40 mg＋amoxicillin 1,500 mg＋clarithromycin 800 mg（7 日間）投与にて除菌した 50 例（男性 27 人，女性 23 人：平均年齢 54.0 歳）（以下 vonoprazan 群），2014 年 8 月～2015 年 3 月の期間に esomeprazole 40 mg＋amoxicillin 1,500 mg＋clarithromycin 800 mg（7 日間）投与にて除菌した 33 例（男性 15 人，女性 18 人：平均年齢 59.5 歳）（以下 esomeprazole 群）を対象とした．二次除菌では両群ともに clarithromycin を metronidazole 500 mg に変更し 7 日間投与した．サブグループ解析では，それぞれを男女，および胃・十二指腸潰瘍を有する群，65 歳以上の高齢群，64 歳以下の群に分けて比較検討した（**Table 1**）．

結　果

vonoprazan 群の一次除菌の成功例は 46 例（92.0%）で，二次除菌を受けた 4 例全例（100%）除菌に成功した．esomeprazole 群の一次除菌の成功例は 28 例（84.8%）で二次除菌を受けた 5 例中 3 例（60%）で除菌に成功した．vonoprazan 群は esomeprazole 群と比して一次除菌，二次除菌ともに除菌率は高率であったが，有意差は認められなかった（**Table 2**）．

また両群ともに下痢，口内炎，嘔気などの副作用は認められなかった．

サブグループ解析では，すべてのサブグループにおいて vonoprazan 群は esomeprazole 群に比して除菌率は高率であったが有意差は認められなかった（**Table 3**）．

Table 1　Vonoprazan vs Esomeprazole

	Vonoprazan (n＝50)	Esomeprazole (n＝33)	P value
Male/Female	27 (54%)/ 23 (46%)	15 (45.5%)/ 18 (54.5%)	0.45
Age	50.6 ± 15.0	54 ± 12.8	0.27
Over 65/64 and under	9 (18%)/ 41 (82%)	10 (30.3%)/ 23 (69.7%)	0.21
Gastric or Duodenal ulcer	18 (36%)	8 (24.2%)	0.25

Table 2　Eradication rate

	Vonoprazan (n＝50)	Esomeprazole (n＝33)	P value
First-line	46 (92%)	28 (84.8%)	0.34
	Vonoprazan (n＝4)	Esomeprazole (n＝5)	P value
Second-line	4 (100%)	3 (60.0%)	0.18

Table 3 Eradication rate (subgroup analyses)

〈male〉	Vonoprazan (n = 27)	Esomeprazole (n = 15)	P value
First-line	25 (92.0%)	13 (84.8%)	0.58
〈female〉	Vonoprazan (n = 23)	Esomeprazole (n = 18)	P value
First-line	21 (91.3%)	15 (83.3%)	0.47
〈over 65〉	Vonoprazan (n = 9)	Esomeprazole (n = 10)	P value
First-line	9 (100%)	8 (80.0%)	0.17
〈64 and under〉	Vonoprazan (n = 41)	Esomeprazole (n = 23)	P value
First-line	37 (90.2%)	20 (87.0%)	0.70
〈gastric or duodenal ulcer〉	Vonoprazan (n = 18)	Esomeprazole (n = 8)	P value
First-line	17 (94.4%)	7 (87.5%)	0.62

考　察

H. pylori 感染胃炎の除菌治療が保険適用疾患として認可され約3年が経過し，消化器関連学会の啓蒙活動もあり除菌症例数は著しく増加しているが[3]，clarithromycin 耐性菌の増加に伴い一次除菌率は徐々に低下してきている[4]．そのような状況の中で新たな作用機序を有する新しいカテゴリーのプロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor：以下，PPI）としてカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（potassium-competitive acid blocker：P-CAB）である vonoprazan が登場し[4,5]，ほかの PPI と比較して除菌率の改善が注目されている[6,7]．*H. pylori* の除菌に関する第 III 相臨床試験[1]では vonoprazan を使用した一次除菌の成功率は 92.6%，二次除菌の成功率は 98.0% と高率と報告されている[1]．その除菌率改善の理由としては安定して胃内 pH を高く維持することが clarithromycin の作用増強に寄与しているためと考えられている．vonoprazan は胃プロトンポンプ（H+，K+-ATPase）を従来の PPI とは異なる様式で阻害し，酸に安定で胃壁細胞に高濃度集積し消失が遅いことからほかの PPI よりも作用持続が長く，またほかの PPI とは異なり酸による活性化を必要としないことから胃内 pH を高く上昇させ，薬物における CYP2C19 遺伝多型の影響をほとんど受けないため効果のばらつきも小さく，ほかの PPI よりも有用性が高いことが知られている[4]．clarithromycin や amoxicillin の作用増強が除菌率の改善に寄与している可能が考えられるが，除菌率の上昇効果については pH ホールディングタイムが長いことによるアドバンテージのみで説明しきれない部分もある．vonoprazan による *H. pylori* への直接的な作用などについては明確ではない．

当院における除菌治療の結果としては，vonoprazan 群は esomeprazole 群と比べて高い除菌率を示したものの，両群間で有意差は認めなかった．vonoprazan を含むレジメンの一次除菌率，二次除菌率ともに第 III 相臨床試験[1]の 92.6%，98.0% と比べてほぼ同程度であった．サブグループでは，vonoprazan 群と esomeprazole 群において男女の除菌率ともに vonoprazan 群が全体の傾向と同様に高い除菌率を示したものの有意差は認めず，胃潰瘍，および十二指腸潰瘍を有する比較的重症な症例を比較しても同様であった．64 歳以下の症例を比較しても同様であるが，症例数は少ないものの 65 歳以上の症例の比較においても同様の傾向が見られたことは諸学会における発表，報告と異なる傾向であった．高齢群においては，加齢による胃粘膜の萎縮，および長期間 *H. pylori* に曝露された結果，胃粘膜の萎縮は高度で復元力に乏しく酸分泌能は低下し低酸状態となっており PPI による効果は理論的には限定的と考えられるが[8]，当院での臨床においてはほかの群と同様に高い治療効果を示したことは注目に値すると考えられる．当院での除菌率はやや高く，当院周辺の地域は抗生剤の乱用などがあまりなく clarithromycin に対する耐性が比較的低い地域であると考えられるため，65 歳以上の群においても除菌効果が高かった可能性が考えられるが，vonoprazan をほかの PPI と比較した場合，よく知られている優れた pH ホールディングタイム以外にも何らかの抗 *H. pylori* 効果がある可能性も否定できず，症例の蓄積が望まれる．諸学会における最近の発表，

報告では，治療に伴う下痢，口内炎，嘔気などの副作用についての研究報告が散見されたが，今回当院での検討では報告すべき副作用は認めなかった．この点も症例の蓄積とともに注視していく必要があると考えられる．特に vonoprazan は PPI の範疇と雖も新薬であり診療経験とともに各施設で副作用事項を整理していく努力も必要であると思われる．また，clarithromycin 800 mg/日の内服治療は clarithromycin 400 mg/日の内服治療と比べて有意差はなく副作用の頻度が増加するとの報告[9]があるものの当院では明らかな副作用の訴えがないために十二指腸潰瘍例などで除菌率が高い傾向があるとの報告[10]に配慮して clarithromycin 800 mg/日の内服として治療を行っているが，今後 clarithromycin による下痢，皮疹などの副作用を認める症例が増加するようであれば clarithromycin を 400 mg/日に減量することも検討する必要があると考えている．全体の総括としては，臨床一般病院 1 施設の結果としては一次除菌，二次除菌ともに第 III 相臨床試験[1]と同程度の効果が得られたことは想定内の結果ではあったが，症例数が少ないためか，vonoprazan 群と esomeprazole 群間に有意差が得られていない．更なる症例の蓄積が今後の課題である．

結　論

当院における一次除菌，二次除菌において vonoprazan を使用した除菌成功率は第 III 相臨床試験[1]とほぼ同様に良好であったが，統計学的検討では esomeprazole を使用した除菌成功率との間に有意差は認めなかった．今後も症例を蓄積し検討を重ねる必要があると考えられた．

謝辞：本文の寄稿に際して多大なるご協力を頂きました大坪会東和病院のスタッフの方々に感謝致します．また論文執筆にあたりご助言を賜りました日本医科大学多摩永山病院消化器病センターの諸先生方に深謝する次第です．

本文の要旨は 2016 年 6 月 24 日の第 22 回　日本ヘリコバクター学会学術集会（別府）でポスター発表した．

利益相反

開示すべき利益相反はありません．

文　献

1. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M: A newly developed potassium-competitive acid blocker, vonoprazan vs. lansoprazole in first-line triple therapy with amoxicillin, and clarithromycin for H. pylori eradication - phase 3, double-blind study. Helicobacter 2014; 19 (suppl 1): 79.
2. 三枝陽一，美原静香，佐藤　文ほか：ボノプラザンフマル酸塩併用の Helicobacter　pylori 除菌の当院の成績　従来レジメンから新規レジメンへの除菌率推移．Helicobacter Research 2016; 20: 85–88.
3. 米島　學，守護晴彦，熊谷将史，木村真規子，辻　宏和，竹内正勇：感染症時代の除菌診療　その課題とは何か（第 32 回）市中病院における Helicobacter pylori 診療の実際と課題．Helicobacter Research 2016; 20: 172–177.
4. 稲富信博：新規カリウムイオン競合型アシッドブロッカー・ボノプラザンフマル酸塩（TAK-438）の作用および特長．潰瘍 2015; 42: 25–30.
5. 木下芳一，石原俊治：消化管　次世代プロトンポンプ阻害薬の可能性．Annual Review 消化器 2016; 2016: 15–20.
6. 徳永健吾，田中昭文，久松理一，高橋信一：H. pylori に対する CAM 耐性菌の変遷および除菌不成功後の薬剤耐性獲得．日本ヘリコバクター学会誌 2016; 18: 2–4.
7. 中島敏雄：Helicobacter pylori 一次除菌におけるボノプラザンの有用性　抗菌薬感受性ブレイクポイントとの関連検討．日本ヘリコバクター学会誌 2016; 18: 53–60.
8. 三浦恵美, 佐々木愼, 中山　洋ほか：ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するボノプラザンを用いた除菌治療の有用性についての臨床的検討．Helicobacter Research 2016; 20: 279–285.
9. Miwa H, Murai T, Sato K ほか：日本人に対するヘリコバクター・ピロリ除菌処方における，ランソプラゾールおよびアモキシシリンと併用するクラリスロマイシン用量 400 mg および 800 mg の効果の比較．Journal of Gastroenterology 2000; 35: 536–539.
10. 小沼一郎，小沼宏徳，傅　光義ほか：Helicobacter pylori 感染症時代の除菌診療その課題とは何か（第 12 回）当院における 15 年間の Helicobacter　pylori 除菌療法の疾患別成績　最近経験した若年性除菌後胃癌（28 歳）の報告も含め．Helicobacter Research 2012; 16: 321–330.

（受付：2016 年 10 月 27 日）
（受理：2017 年 1 月 5 日）

―症例報告―

右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後の胃癌に対し胃切除術を施行した３例

安藤　文彦[1]　金沢　義一[1]　藤田　逸郎[1]　柿沼　大輔[1]　菅野　仁士[1]
萩原　信敏[1]　松谷　毅[1]　野村　務[1]　塩田　吉宣[2]　内田　英二[1]
[1]日本医科大学付属病院消化器外科
[2]塩田病院

Gastrectomy to Treat Gastric Cancer Occurring after Coronary Artery Bypass Graft with the Right Gastroepiploic Artery ― A Study of Three Cases

Fumihiko Ando[1], Yoshikazu Kanazawa[1], Itsuo Fujita[1], Daisuke Kakinuma[1], Hitoshi Kanno[1], Nobutoshi Hagiwara[1], Takeshi Matsutani[1], Tsutomu Nomura[1], Yoshinobu Shioda[2] and Eiji Uchida[1]
[1]Department of Surgery, Nippon Medical School
[2]Shioda Hospital

Abstract

There is no established surgical strategy to manage dissection of the infrapyloric lymph node in cases of gastric cancer occurring after a coronary artery bypass graft (CABG) with the right gastroepiploic artery (RGEA). We performed gastrectomy in three patients with gastric cancer who had undergone CABG using RGEA. In order to reduce the preoperative risk, we dissected the infrapyloric lymph node by skeletonizing the RGEA bypass graft without redoing the CABG. No recurrence of the disease has been observed in any of the three patients. It is important to implement a non-invasive surgical strategy for gastric cancer patients at high risk due to severe heart disease or advanced age. This gastrectomy procedure is an adequate noninvasive surgical strategy, because it enables a complete cure without coronary revascularization.
（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 42–47）

Key words: coronary artery bypass graft, right gastroepiploic artery, gastric cancer

はじめに

右胃大網動脈（RGEA）は冠動脈バイパス術（CABG）で用いられるグラフトとして内胸動脈に次ぐ頻度で使用される[1,2]．グラフト術後の遠隔期成績の向上と患者の高齢化に伴いCABG後胃癌手術症例が増えているが，RGEA使用CABG後に胃癌が発生した場合の治療方針に関しては一定の見解は得られていない[3–13]．RGEAグラフト血管鞘を露出し郭清することで，冠動脈血行再々建を行わずに幽門側胃切除術を施行した3症例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

Correspondence to Fumihiko Ando, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: ando-f@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

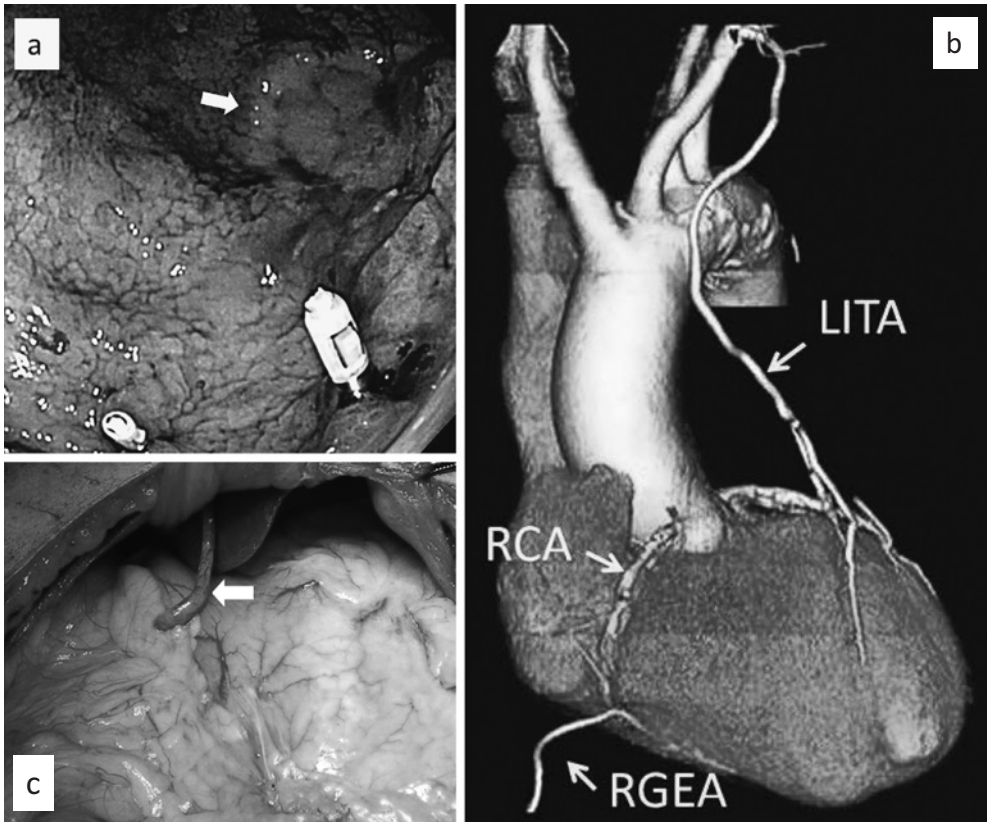


Fig. 1　**a** Gastrointestinal endoscopy showed 0-IIc lesion on the Greater curvature and posterior wall of the middle part of the stomach **(allow)**. **b** 3D-CT scan showed patency of RGEA bypass graft. RGEA: right gastroepiploic artery, RCA: right coronary artery, LITA: left internal thoracic artery. **c** Operative findings; RGEA bypass graft ran toward the cranial direction on the ventral side of the stomach **(allow)**.

症例 1

患者：74 歳，男性.

主訴：下血.

既往歴：不安定狭心症に対して RGEA を用いた CABG を施行した.

現病歴：CABG 施行 3 年後，下血を認め，精査にて胃癌を指摘された.

上部消化管内視鏡検査：胃体中部大弯に 0-IIc 型病変を認めた（**Fig. 1a**）.

腹部造影 CT 検査：リンパ節および遠隔転移は認めなかった．3-D 血管構築画像では RGEA バイパスは右冠動脈抹消まで造影され開存を確認した（**Fig. 1b**）.

手術所見：早期胃癌の診断に対して循環器科，心臓血管外科医の待機下で D1＋郭清の幽門側胃切除術を施行した．肝外側区域の腹側に RGEA バイパス血管を同定し（**Fig. 1c**），血管鞘を露出し可及的に No.6 リンパ節を郭清することで温存した.

病理結果：Moderately differentiated adenocarcinoma，30×30 mm，pT2，int，INFβ，pN1（1/24(No.3)），ly1，v1，pPM(－)，pDM(－)，pStage IIA.

術後経過：術後 16 日目に軽快退院した．術後 5 年現在，胃癌，狭心症ともに無再発生存中である.

症例 2

患者：65 歳，男性.

主訴：胸痛，黒色便.

既往歴：不安定狭心症に対して RGEA を用いた CABG を施行した.

現病歴：CABG 施行 8 年後で狭心症再発，黒色便，貧血を認めた．精査にて胃癌を指摘された.

上部消化管内視鏡検査：胃体下部小弯に 0-IIc 型病変を認めた（**Fig. 2a**）.

腹部造影 CT 検査：リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった.

血管造影検査：RGEA バイパスは閉塞し右冠動脈

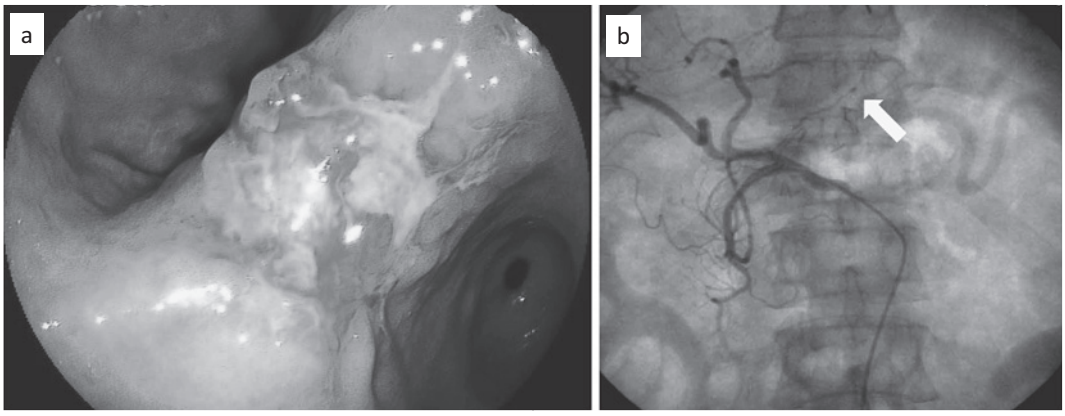


Fig. 2 **a** Gastrointestinal endoscopy showed 0-IIc lesion on the lesser curvature of the under middle part of the stomach. **b** angiography showed RGEA bypass graft was occlusion **(allow)**.

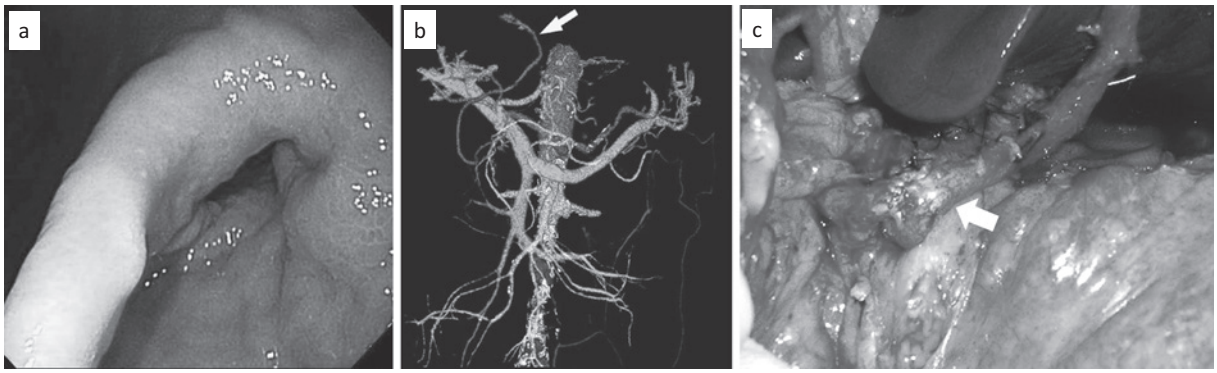


Fig. 3 **a** Gastrointestinal endoscopy showed type 2 lesion on the antrum and posterior wall of the stomach. **b** 3D-CT scan showed patency of RGEA bypass graft. **c** Operative findings; RGEA bypass graft was skeletonized **(allow)**.

主幹部は 90% の狭窄を認めた（**Fig. 2b**）.

入院後経過：早期胃癌の診断で D1＋郭清の幽門側胃切除術を施行した．また，胃癌術後に右冠動脈狭窄部への経皮経管的冠動脈形成術（PTCA）を行う方針とした.

手術所見：症例 1 と同様の手順で循環器科，心臓血管外科医の待機下にて冠血流をモニターしながら手術を進めた．RGEA バイパスは血管鞘を露出および郭清して温存した.

病理結果：Poorly differentiated adenocarcinoma, 30×25 mm，pT1b，med，INFβ，pN1（2/10（No.3, 8a)），ly0，v0，pPM（−），pDM（−），pStage IB.

術後経過：術後 19 日目に軽快退院し，退院後 PTCA は行われた．術後 5 年現在，胃癌，狭心症ともに無再発生存中である.

症例 3

患者：87 歳，男性.

主訴：胸痛.

既往歴：不安定狭心症に対して RGEA を用いた CABG を施行した.

現病歴：CABG 施行 12 年後で狭心症発作と貧血を認め，精査にて胃癌を指摘された.

上部消化管内視鏡検査：前庭部後壁に 2 型病変を認めた（**Fig. 3a**）.

冠動脈造影検査：RGEA グラフトは開存していた.

腹部造影 CT 検査：胃前庭部に主病変である胃壁の肥厚を認めた．リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった．3-D 血管構築では RGEA バイパスは右冠動脈抹消まで造影された（**Fig. 3b**）.

手術所見：2 型進行胃癌の診断で D2 郭清の幽門側

胃切除術を施行した．症例1，2と同様の手順で循環器科，心臓血管外科医の待機下で冠血流をモニターしながら手術を進めた．周術期リスク軽減のため，RGEAバイパスは血管鞘を露出および郭清して温存した（**Fig. 3c**）．

病理結果：Poorly differentiated adenocarcinoma, 45×32 mm，pT4a，sci，INFc，pN3（7/14（No.6, 7，8a，9，11p）），ly2，v1，pPM（−），pDM（−），pStage IIIC.

術後経過：うっ血性心不全や肺炎を併発したが，術後55日目に退院した．術後2年にて他病死した．

考　察

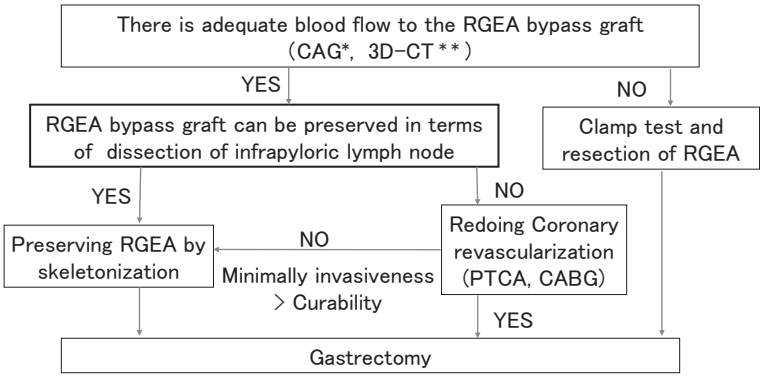
日本は胃癌発生率が欧米に比べて高く，その好発年齢は虚血性心疾患の年齢と重複し，CABG術後の胃癌手術の報告が増えている[3-16]．医学中央雑誌（1977年〜2016年）で「胃癌」，「CABG」，「右胃大網動脈」をキーワードとして，またPubMed（1950年〜2016年）で「gastric　cancer」，「CABG」をキーワードとして検索したところ，すべて本邦からの報告（会議録を除く）で自験例を含めて66例であった[3-16]（**Table 1**）．報告例の内訳は年齢中央値73歳（56〜87歳），男性61例/女性5例，早期癌26例/進行癌27例，幽門側胃切除症例が54例であり，比較的高齢者，男性が多く，術式は幽門側胃切除術が最も多かった．CABGで用いられたRGEAバイパスが胃癌手術時に開存していた症例は56例，閉塞していた症例は9例であり，RGEAを温存した症例は40例，RGEAを切除した症例は26例であった．バイパスは胃癌手術時に約80%以上の症例で開存しており，過半数はバイパスを温存した手術であった．周術期合併症としては4例の重篤不整脈，1例の死亡例が報告されている．RGEAバイパス術後の胃癌における長期予後の報告はないが，バイパス開存症例の胃癌手術としてRGEA温存を選択される症例が多く，慎重な手術が選択されていると示唆される．

RGEA使用CABG術後の胃癌手術で問題となるのはバイパス血管周囲，つまり幽門下リンパ節郭清である．RGEAバイパス血管を温存する方法は冠血流を変更せず，より手術侵襲は回避できる．一方，血行再々建を先行する場合，つまり進行癌やリンパ節転移症例に対しては確実なリンパ節郭清のためRGEAを根部で切離する必要がある．冠血行再々建が必要な場合はPTCAが第一選択となるが，それが困難であれば手術による血行再々建が必要となる．開腹術のみでの同時血行再建も有用と報告もあり佐藤ら[3]は，大腿動脈とRGEAバイパス抹消にカテーテルを留置して灌流したうえでRGEAを根部で切離し胃切除を行い，続いて腹腔内操作と並行して大伏在静脈グラフトをバイパス血管に再吻合して血行再建としている．また再CABGを先行する場合は，胃癌手術との一期的手術はより高侵襲・高リスクとなり，二期的に行う場合CABG術後には体力低下や抗血栓療法による出血のリスク，免疫能低下による腫瘍の進行などの問題が挙

Table 1　Reported cases of gastrectomy for gastric cancer after CABG using RGEA

Parameter	Patients (n = 66)
Age (years)	
Median (Range)	73 (56 〜 87)
Sex	
Male	61
Female	5
Depth of tumor invasion	
T1	26
T2-T4	27
Unknown	13
Surgical prosedure	
Distal gastrectomy	54
Total gastrectomy	7
Proximal gastrectomy	3
Partial gastrectomy	2
Patency of RGEA	
Patent	56
Occlusion	9
Unknown	1
Management of RGEA	
Preserve	40
Preserve only	38
Preserve with PTCA	2
Resect	26
Resect only	3
Resect with PTCA	11
Resect with CABG	12
No.6 lymph node dissection	
Dissection	41
No dissection	23
Unknown	2
No.6 lymph node metastasis	
Positive	8
Negative	20
Unknown	13
Perioperative cardiac complications	
Serious arrhythmia	4
Postoperative mortality	
Present	1
Absent	27
Unknown	38

Table 2 Surgical strategy for gastric cancer occurring after CABG using RGEA



*CAG: Coronary Angiography, **3D-CT: 3 Dimensions Computed Tomography

Table 3 Preparations for the gastrectomy occurring after CABG using RGEA

Anesthesiologist
・Monitoring for coronary artery blood flow by 12 lead ECG and transesophageal echocardiography
・Warming device to prevent the spasm of RGEA bypass graft
Cardiologist
・Evaluation of blood flow in RGEA bypass graft by coronary angiography (CAG)
・Percutaneous coronary intervention (PCI) for emergency ischemic events during operation
Cardiovascular surgeon
・Redoing CABG for emergency ischemic events during operation
Gastrointestinal surgeon
・Monitoring for blood flow in RGEA bypass graft by flowmeter
・Prevention the spasm of RGEA bypass graft by dropping Papaverine hydrochloride to the operative field

げられる[4,5]．いずれにおいても心臓血管外科専門医待機が必須な術式選択と考える．

治療戦略として，注目すべきはRGEAバイパス血管の開存の有無であり，次に温存すべきか否かを判断する必要がある（**Table 2**）．バイパスとして開存のないRGEA切離は問題ない．一方開存が有る場合，血管鞘を露出し郭清したうえで温存する方法はリンパ節転移の可能性がきわめて低い症例や郭清よりも侵襲軽減を優先する症例に適している．

転移を認めない早期癌，とくに胃体部早期癌であれば幽門保存胃切除の概念[17]から腫瘍学的にRGEA温存は問題ない．さらにリンパ流は大弯側から幽門下へと向かうため，RGEAがCABGにより胃壁から離されると幽門下リンパ節転移はきわめて低いと報告されている[13,18]．

自験例では症例1と症例2は幽門下リンパ節転移の可能性がきわめて少ないと考えRGEAバイパスの血管鞘を露出することにより可及的に郭清し温存する方法をとった．症例3はリンパ節転移を疑う進行癌であったが，貧血をきたした高齢者であり早期の一期的切除かつ侵襲軽減を優先させるべきと判断しRGEAを温存した．

手術中のバイパス血管周辺の操作においては，血管の攣縮や損傷による合併症を引き起こす可能性[19]に対して十分な術前準備が必要である（**Table 3**）．循環器科，麻酔科との連携のもと十分な耐術能評価を行い，術中はVG solutionやパパベリン塩酸塩注射液を術野へ滴下し，胸部12誘導心電図，経食道心エコー，フローメーターを用いて冠動脈の血流をモニターする．また低体温が血管の痙攣に関与する報告もあり加温装置も重要である[16]．さらに術中の虚血性イベント発生に備えて循環器科，心臓血管外科の待機下で手術をすすめる．自験例では3例とも手術周術期においては問題なく慎重な治療戦略が有用であったと考えられた．

結　語

RGEA 使用 CABG 後に発生した胃癌に対する治療戦略は，胃癌根治性と侵襲軽減のバランスを考慮しながら決定する必要がある．RGEA バイパスを切離しない最大のメリットは冠血行再々建を回避できる点であり，早期癌症例や高齢・高リスク症例に対しては，RGEA バイパス血管を露出しリンパ節郭清する胃切除術は低侵襲という点で有用な治療と考える．

文　献

1. Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y, et al.: The right gastroepiploic artery graft. Clinical and angiographic midterm results in 200 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 615–623.
2. Lytle BW, Cosgrove DM, Ratliff NB, et al.: Coronary artery bypass grafting with the right gastroepiploic artery. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 826–831.
3. 佐藤雄介，川瀬義久，高橋卓嗣，大河内治，坪井賢治：右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後の進行胃癌に対し幽門側胃切除術，同時血行再建を施行した 1 例．日消外会誌 2015; 48: 912–920.
4. 鹿野敏雄，越川克己，澤崎　優ほか：右胃大網動脈を使用した冠状動脈バイパス術後の胃癌に対し胃切除術を施行した 3 例．日消外会誌 2006; 39: 176–182.
5. 林　載鳳，川上恭司，李白雅文，角　重信，小野裕二郎：右胃大網動脈を使用した冠状動脈バイパス手術後に胃癌を発生した症例の経験．日胸外会誌 1994; 42: 105–109.
6. 田中慶太，宮入　剛，松本　順，村川知弘，水野　明，齊藤寛文：右胃大網動脈を用いた冠状動脈バイパス術後遠隔期にグラフトを温存しつつ胃切除，胆のう摘出術を施行した 1 例．日心臓血管外会誌 1996; 25: 264–267.
7. Kawamura H, Takahashi N, Tahara M, Takahashi M, Taketomi A: Laparoscopic gastrectomy after coronary artery bypass grafting using the right gastroepiploic artery: A report of two cases. Asian J Endosc Surg 2014; 7: 251–255.
8. 楠元英次，太田光彦，堤　敬文ほか：右胃大網動脈を用いた CABG 術後に発症した胃癌に対する腹腔鏡下手術の 1 例．福岡医誌 2015; 106: 280–284.
9. 河野竜二，渋谷　寛，高濱哲也，上釜　勇，今村勝洋：右胃大網動脈を用いた冠状動脈バイパス術後の進行胃癌に対し術前経皮的冠状動脈形成術施行後に幽門側胃切除，D2 郭清を行った 1 例．外科 2015; 77: 1161–1164.
10. 中山鎮秀，永井英司，大内田研宙，上田純二，清水周次，田中雅夫：右胃大網動脈を用いた冠状動脈バイパス術後の早期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の 1 例．日内視鏡外会誌 2015; 20: 161–165.
11. 浅井慶子，小原　啓，長谷川公治ほか：冠動脈バイパス術後に発症した胃癌に対し幽門側胃切除 D2 郭清を施行した 1 例．日消外会誌 2015; 48: 8–15.
12. 高橋　愛，神尾幸則，小澤孝一郎ほか：右胃大網動脈を用いた冠状動脈バイパス術後の胃癌に対する胃全摘術の 1 例．胸部外科 2016; 69: 156–159.
13. 内田直里，川上恭司：右胃大網動脈グラフトの問題点―CABG 術後の上腹部合併症の検討―．日胸外会誌 1995; 43: 841–846.
14. 亀山直光，三島康典，伊藤貴彦，加納龍彦：右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後の胃切除術の麻酔経験．麻酔 2010; 59: 911–913.
15. 前島英恵，伊奈川岳，近藤竜也：右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後の胃全摘術の麻酔経験．麻酔 2015; 64: 546–548.
16. 篠隈哲也，平井孝直，香取　清ほか：胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後患者の幽門側胃切除術の麻酔経験．麻酔 2005; 54: 1135–1137.
17. 金城和寿，伊藤誠二，三澤一成ほか：門周囲リンパ節転移から見た幽門保存胃切除術の適応．日臨外会誌 2014; 75: 2671–2678.
18. 高橋俊雄，沢井清司，萩原明於ほか：リンパ流からみた胃癌の合理的手術．消外 1993; 16: 1365–1372.
19. 田中直人，寺田　康，坂本昌義ほか：右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後に発症した急性胆嚢炎手術の問題点．外科 1994; 56: 302–304.

（受付：2016 年 11 月 8 日）
（受理：2016 年 12 月 19 日）

—看護師シリーズ—

がん化学療法看護認定看護師の主な活動

腹子あきこ
日本医科大学付属病院中央棟3階病棟看護師

Akiko Harako
Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 48–52）

I. はじめに

1995年に日本看護協会により認定看護師制度が発足され，現在21分野の認定看護師が各施設で活動している．2001年にがん化学療法看護認定看護師が誕生し，筆者は2007年に資格取得し，現在は主に所属病棟を中心に院内で活動している．

II. 院内におけるがん化学療法看護認定看護師としての活動内容

当院はがん診療連携拠点病院であり，がん患者の年間新入院患者数は5,622人で全体の新入院患者数の3割を占めている（平成26年1月～12月31日）．また平成27年4月～7月に化学療法を行った入院患者はのべ598人である．このように，がん患者，がん化学療法を行う入院患者が多く，がん化学療法看護認定看護師としてその役割を果たすことが求められる．認定看護師には1～3の3つの役割がある．実際に院内で行っている主な活動について報告する．

1. 個人，家族および集団に対して熟練した看護技術を用いて水準の高い看護を実践する．（実践）

1）がん化学療法に関する手順の作成と周知

当院の特徴として，がん化学療法目的の入院患者は疾患・レジメンを問わずどの病棟にも入院する．そのため，各病棟で，安全な投与管理ができるように，投与管理に関することとして，曝露予防，調製手順，投与管理手順，曝露時の対応の手順を作成し，周知してきた．また病棟看護師は，経験のないレジメンにも対応しなければならない．現在では様々な分子標的薬も取り扱われるようになり，取り扱い方法や特徴的な副作用も増えている．そこで薬剤別の主な取り扱い方法について，薬剤の特徴や投与時・投与後の注意点を示した「薬剤投与マニュアル」を作成し，電子カルテにアップし，各病棟でいつでも活用できるようにした．

2）所属病棟での実践

所属部署では呼吸器内科・泌尿器科・皮膚科の化学療法を実践している．30～50件/月のがん化学療法が行われており，この中で治療に関する意思決定支援，治療中の看護，退院指導を行っている．

3）患者の治療の理解と意思決定の支援の関わりについて

2014年の診療報酬の改定より，がんと診断され継続して治療を行う患者に対して，認定看護師が治療説明の場に同席しその後の相談支援を行うことを理解・同意を得たのち説明に同席した場合，患者一人につき「がん患者指導管理料1」を1回算定できるようになった．当院でも算定の基準を満たすための体制が整えられ実際に行われている．今後，医師と協働し，患者・家族に対し，治療を理解し意思決定ができるよう積極的に関わっていきたい．

Correspondence to Junpei Kanno, Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: harako@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

2. 看護実践を通して看護職に対して指導を行う.（指導）

1）院内がん看護教育に関する企画・運営

院内のがん看護の質の向上をめざし，がん看護基礎 I，がん看護基礎 II，スキルアップコースを，ほかのがん看護分野の専門，認定看護師とともに企画運営している．新人看護師全員を対象としたがん看護基礎 I を担当しており，そのなかでがん化学療法の基本的な知識について講義を行っている．

2）所属病棟の看護師の指導

所属病棟看護師に対し，化学療法看護の実践の場面で指導を行っている．具体的には，曝露予防に関すること，薬剤の特徴にあわせた投与管理に関すること，副作用症状に関する予防から対処方法について指導を行っている．約 15 件/月前後の指導をしている．

3. 看護職を対象にコンサルテーションを行う.（相談）

主に所属病棟の看護師の相談に対応している．内容は化学療法投与中の血管痛への対応，副作用の看護，取り扱いに慣れない薬剤投与に関することなどである．

III. 多職種との連携した看護について

がん化学療法看護認定看護師の立場として，これまで多職種で構成された化学療法委員会やがん化学療法の皮膚ケアのマニュアル作成のための皮膚ケアチームのメンバーとして関わってきた．がん看護を実践する上で，各診療科との連携，薬剤部，緩和ケアチーム，がん相談室など，様々な職種や部門との連携はとても大切である．以下に他部門と行う看護と多職種から学ぶ看護についてのその一部を報告する．

1. 患者支援センターとの連携した入院時から行う退院支援

がん化学療法を受ける患者の治療経過は，診断後入院してがん化学療法を 1 コース受け，その後は外来で通院しながら治療を継続する．入院期間は 1 週間から 3 週間程度であり，主な治療の場は外来となる．患者の多くは，骨髄抑制や消化器症状の副作用以外の脱毛や末梢神経障害，皮膚障害などを外来で初めて経験する．また当院の患者の特徴として，高齢者，独居，ほかの疾患を抱えている場合が多い．このような患者背景から，患者・家族が安全に安心して化学療法を継続できるようにするためには，病棟と外来・外来化学療法室の看護師の連携だけでは難しい．入院調整室との連携により，入院時に患者背景がある程度把握できるようになり，より適切な看護につなげられるようになった．また，療養支援室との連携により，入院時から，病状や治療方針，患者背景に合わせた退院支援を考え取り組めるようになった．

2. 口腔科から学ぶ口腔ケアについて

院内に口腔科ができたことも，看護面にも影響があった．歯科医や歯科衛生士が病棟で実際に患者の口腔清拭を行っている場合もある．ブラッシングの場面をみたり，効果的な口腔清拭の方法について直接指導を看護師も受けることで，患者により適切な口腔ケアの実践につなげられるようになった．

IV. 今後の課題

がん対策基本法に基づき策定された「がん対策推進基本計画」のなかで，重点的に取り組む課題のひとつとして，「チーム医療の推進」や「集学的治療の質の向上」が挙げられている．院内のがん医療に関わるひとりとして，多職種と協働し積極的に活動していきたいと考える．そのために，まず看護部全体のがん化学療法看護の質の向上をめざし，主な活動場所を所属病棟から徐々に院内全体へと広げていきたい．

V. おわりに

これまで，患者・家族に安全で安心な医療を提供するために，看護部や所属部署，またがん化学療法に関わる主に医師や薬剤師の協力を得ながら活動をしてきた．がん化学療法を安全に取り扱う上で最も基本的で重要なのは曝露対策である．2015 年に日本臨床腫瘍学会，日本臨床腫瘍薬学会，日本がん看護学会の協働により「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」が策定された．今後，がん化学療法を取り扱う医療従事者の安全，安心な職場環境をつくるために，さらに曝露対策も強化し取り組みたいと考える．

（受付：2016 年 9 月 7 日）
（受理：2016 年 9 月 26 日）

—看護師シリーズ—

認定看護師の活動紹介

透析看護認定看護師

森田　智子
日本医科大学付属病院血液浄化療法センター

Activity Introduction of Certified Nurse
Certified Nursing in Dialysis Nursing

Tomoko Morita
Blood Purification Therapy Center, Nippon Medical School Hospital

（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 50–52）

はじめに

透析療法とは，本来身体は内部環境の恒常性が維持されて生命活動を存続させているが，腎機能喪失によって内部環境の恒常性を維持することができなくなり，機械による調整と生活の調整によって生命活動を存続させる治療法である．

現在日本の透析患者数は32万を超えた．これは日本人の396.5人に1人が透析患者の計算になる．透析医療の進化により透析患者はより寿命を延ばすことができるようになったが，透析導入の原疾患の1位は糖尿病であり，透析を始めるときにはさまざまな合併症をすでに発症していることが多いこと，また患者の高齢化，活動量の低下などで看護を必要とする患者の数も年々増加している．

透析看護認定看護師とは

透析看護認定看護師は平成15年に日本看護協会の認定分野として特定され，平成16年10月，定員20名で都内に教育施設が開設された．入学要件は看護師の実務経験5年以上，透析部門で3年以上透析導入期，維持期，腹膜透析看護の実践経験を有している者となっている．入学すると教育施設で6カ月間，透析に関する専門的な知識，チームアプローチ，マネジメントについて学び，認定看護師認定審査を合格し資格が取得できる．平成28年現在，全国に225名の透析看護認定看護師が活動をしている．同時期に日本腎不全看護学会，日本透析医会など6学会が合同認定の資格，透析看護指導看護師も発足した．平成28年現在1,490名が資格を取得している．全国の透析施設は4,000以上あるといわれているが，そのほとんどが外来のみの施設であり，定員数が決まっている透析看護認定看護師より臨床で働きながら資格を取得できる透析看護指導看護師のほうが取得しやすいため人数の差が生じている．

透析看護認定看護師の主な役割としては，透析療法を受ける患者の立場に立ち，高度最先端の知識・技術をもって最善の看護を提供すること，安全で安楽な治療環境を提供すること，末期腎不全患者が治療の選択を自己決定できるように倫理的な判断に基づき支援をすること，患者と家族の長期療養生活に関わる多職種に人々と連携し，効果的な支援となるよう調整するこ

Key word: Certified Nursing in Dialysis Nursing

Correspondence to Tomoko Morita, Department of Nursing, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: tomoko-m@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

とである．現在，透析看護認定看護師だけが特化して行える診療報酬が得られる看護行為はないが，多くの透析看護認定看護師は治療選択の際に介入し，患者の思いを傾聴しながら自己決定を支えている．このことは末期腎不全患者の緊急入院，緊急の透析開始を回避する報告もあり，患者の QOL を守る役割を担っていると考える．

当院での透析看護認定看護師の役割と活動

平成 20 年に資格を取得し，現在は筆者一人で活動している．当院では毎年約 90 名の患者の透析導入を行っている．約 9 割が血液透析，約 1 割が腹膜透析である．患者は慢性腎臓病でいずれは透析に至るということを医師から告げられていても，実際に透析を始めるときには計り知れない不安が付きまとう．そこで透析に至る前の段階で医師から依頼があった場合に患者，家族と面談し血液透析，腹膜透析，腎移植の長所，短所を伝え，自分に合った治療選択が行えるように支援を実施している．透析治療は一生継続して行う治療である．しかし，機械による内部環境の調整だけでは不十分な部分があり，薬物療法，食事療法，生活調整などが必要になってくる．患者自身の生活調整の結果が透析治療を困難なものにしたり，合併症を引き起こしたりすることになりかねないため，透析治療は患者が十分に自身の体に対して興味を持ち，生活調整について了承することが必要になってくる．そのため患者が透析治療をどのように受け止めているのか，これからの人生をどのように送っていきたいのかを知り，患者の治療の受容状況に合わせて，必要な情報提供や自己管理方法を提案し，透析治療を受けながら自己実現に向かえるように生活の再構築の支援を行っている．また導入時の透析中の身体的トラブルは治療の受容の妨げになるため，医師，臨床工学技士と協働して安全，安楽な治療環境が提供できるように努めている．透析治療を十分に受容できていない状況でも退院後は自宅近くの維持透析施設へ外来通院することになるため，維持透析施設へ患者の透析の受容状況，自己管理方法についての理解度を情報提供し，継続看護の依頼を行っている．当院の血液浄化療法室で治療を行う多くは手術，化学療法などで入院，治療を要したり，足病変や重症化した感染症に罹患したりした維持透析患者である．また透析患者は免疫不全状態のため何らかの感染を起こすと重症化しやすい．そのため外来で透析を実施しているときより全身状態が不安定になりやすく，透析困難状態に陥りやすい．そこで安全，安楽にきめ細かいケアを提供できるように医師，臨床工学技士とカンファレンスを実施し，現在の患者に合った透析治療を提供している．透析患者は長期にわたり自己管理を実施しているため，入院中でも医療者の指示より自身の経験によって行ってきた管理方法を重視することが多く，透析患者の対応に苦慮したという病棟看護師も少なくない．そこで院内の看護師を対象に透析看護の勉強会を開催したり，看護師からの相談を受けたりすることで，透析患者の理解につながる活動を実施している．

腹膜透析に関しては維持期も当院で治療を継続する．血液透析は週に 3 回透析施設に通院するが，腹膜透析は月に 1 回ないし 2 回の通院になり，それ以外は患者，家族が主体になって在宅ですべての治療を行う．そのため腹膜透析外来に参加し，出口部ケアを行いながら，1 カ月の間に生活の変化，身体的，精神的変化はないかを確認し，変化がある場合は積極的に介入をする．また医師と情報交換を行い治療内容の変更や社会資源活用を検討し患者，家族が在宅であっても安心して治療が継続できるようにサポートしている．現在当院では腹膜透析患者は 20 名前後おり，緊急入院することも多い．診療科の病棟に入院するとは限らないため，腹膜透析看護について院内看護師からの相談にのり，腹膜透析患者が院内のどこでも入院できるように活動している．腎移植の治療は現在当院では実施していないが，献腎移植，生体腎移植の希望があれば，移植に必要な情報を提供しながら，医師へ報告し，近隣施設へ紹介している．

近年，慢性腎臓病（CKD）という言葉が多く使用されており，CKD 患者は 1,330 万人（20 歳以上の成人の 8 人に 1 人）いると考えられ，新たな国民病ともいわれている．そこで医師，栄養士と協働し 1 年に 1 回近隣住民，外来患者を対象に CKD に関する知識の提供をし，CKD の早期発見，治療継続を目的に公開講座を開催．透析に至る患者を減らすことも重要な役割といえる．

透析患者の増加，高齢化によってさまざまな診療科に入院するようになった．そのため平成 21 年度から毎年院内の看護師対象の勉強会を開催し，CKD，血液透析，腹膜透析，腎移植についての講義を開催しており，参加者はのべ 400 名を数える．また透析看護認定看護師の育成のために教育施設での講義と実習指導を実施している．

今後の課題

透析患者の高齢化，糖尿病患者の増加，長期透析患者の増加に伴い，日本の透析治療環境も変化し，それに伴い診療報酬も改定されている．糖尿病透析予防に関する活動，慢性腎不全患者への運動療法の推進，下肢救済のためのフットケア，検査の推進などに診療報酬が算定されるようになっている．現在当院ではそれに対する活動はできていないため今後は透析に至る患者への減少に努める活動や寝たきりの透析患者を作らないためのリハビリテーションの普及，重症合併症を防ぐための患者教育などCKD患者の生活の質の向上への活動が必要とされる．そのために医師をはじめ他職種，ほかの認定分野の看護師と連携し，新たな体制づくりを行っていく必要がある．

新病院開設にあたり，血液浄化療法室も拡大が予定されている．重症な血液透析患者やさまざまな合併症を持ち合わせる患者への対応ができる最新の透析治療が行える設備も備えていく．そのため複雑な病態を理解し，最新の治療について精通しながら，患者の精神面，社会的背景を理解しQOL向上のためのケアの提供が行えるような看護師の育成と同じように活動できる透析看護認定看護師の増員に努めていきたい．

文　献

1. 日本透析医学会　統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況．2014.

（受付：2016年 9 月 8 日）
（受理：2016年10月26日）

―関連施設だより―

職域病院から地域に根ざした病院を目指して

阿川千一郎
公益社団法人東京都教職員互助会 三楽病院

Contending for the regional hospital from membership hospital

Senichiro Agawa
Public Interest Incorporated Association, Sanraku Hospital

三楽病院はお茶の水にありまして，神田川の対岸には東京医科歯科大学，順天堂大学の附属病院があり，さらに隣接する文京区本郷には東京大学，千駄木には貴院・日本医科大学付属病院，加えてお茶の水側に日本大学病院と日本を代表する大きな大学付属病院に囲まれた270床の中規模総合病院です．

昭和8年に教職員の互助会費，東京府市の補助金，宮内省からの御下賜金を基に千代田区神田駿河台に設立され，今年で開院86年を迎えました．三楽病院の名前は，当時の東京市長永田秀次郎氏が孟子の君子有三楽の句から教育者の心を汲み，さらに病院の使命に鑑みて命名されたものと謂われています．ちなみに句は以下のごとくです．

父母俱存兄弟無故一楽也．（父母俱に存し，兄弟ゆえなきは一楽なり）

仰不愧於天俯不乍於人二楽也．（仰いで天に愧ず，俯して人にながらざるは二楽なり）

得天下英才而教育之三楽也．（天下の英才を得てこれを教育するは三楽なり）

昭和63年までは教職員の職域病院でありましたが，本館建て替えに伴い保健医療機関の指定を受け一般に開放されました．許可病床数の270床のうち一般病床は243床，精神病床が27床です．診療科目は消化器内科，循環器内科，糖尿病・代謝内科，呼吸器内科，精神神経科，小児科，外科，消化器外科，脳神経外科，皮膚科，泌尿器科，産婦人科，眼科，耳鼻咽喉科，放射線科，麻酔科の17科で，すべての科に常勤医を配し診療しています．二次救急医療機関，労災指定病院にも認定されており救急医療も担っています．当院は情報セキュリティマネージメントシ

連絡先：阿川千一郎　〒101-8326　東京都千代田区神田駿河台2-5　公益社団法人東京都教職員互助会　三楽病院
URL：http://www.sanraku.or.jp
E-mail：agawa@sanraku.or.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jmanms/）

ステムの国際規格 ISO27001 を医療機関としては日本で初めて取得し個人情報保護に力を入れている病院として評価されています．診療の特色としては，一般整形外科とは別に脊椎脊髄センターを設け高齢者に多い脊椎管狭窄症などの脊椎手術を年間 360 件手がけております．また内視鏡センターとして 8,000 件の内視鏡検査を行い早期の食道癌，胃癌，大腸癌に 110 件の ESD 治療を行っております．患者数が増えている生活習慣病，中でも糖尿病の治療を専門に手がける生活習慣病クリニックを併設し，オーダーメイド治療が実践できる環境を整えています．さらに特徴として一般病院の中に精神科病棟を有していることです．ストレスが多いとされる教職員のうつ病の治療やメンタルヘルスケアにも力を注いでいます．消化器外科，婦人科では低侵襲の鏡視下手術も積極的に行っております．当院はかつて助産師を養成する三楽病院付属助産師学院を開設していた経緯もあり，産科では助産師を多く配置し充実した体制をとっており年間約 300 件のお産を扱っています．日本人の平均寿命が年々伸び，加えて団塊の世代の高齢化に伴い老年の患者さんがますます増えてきます．高齢の患者さんが少しでもゆったりと治療，看護が受けられるように本年 3 月から病棟再編として 31 床の地域包括ケア病棟を開設し，さらに 9 月からは 60 床まで拡張予定です．今後は医療機関同士の緊密な医療連携がますます求められており，距離的に近い貴院とは是非とも連携を強めさせて頂きたいと考えておりますので，何卒よろしくお願い申し上げます．最後に宣伝になりますが病院内にあった手狭な人間ドックを近隣のビルに移設してより快適で充実した健診ができるようにしました．三楽病院共々ご利用頂ければ幸いです．

（受付：2016 年 8 月 29 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. 83, No. 4（2016 年 8 月発行）掲載

Objective Spectrometric Measurement of Keloid Color in the East Asian Population: Pitfalls of Subjective Color Measurements
（J Nippon Med Sch 2016; 83: 142–149）

東洋人における色測定装置を用いたケロイド色調の客観的評価：主観的評価における盲点

青木雅代　赤石諭史　中尾淳一　土肥輝之
百東比古　小川　令
日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科

目的：瘢痕・ケロイドの色調は重症度や治療効果を評価する指標の一つであるが，主観的な評価のみでは評価する者に依存し，治療効果の判定が困難な場合がある．また，客観的な評価が行われていないためケロイドの色調についての十分な検討はいまだされていない．われわれは，色測定装置を用いてケロイドの定量的色調測定を行い，統計学的に検討した．

方法：CORTEX 社製の DermaSpectrometer®を用い，2009～2010 年に当院形成外科の外来を受診した 30 症例（33 ケロイド）に対し測定を行った（n=33）．ケロイドにおける Erythema/Melanin の測定値を Ek，Mk とし，コントロールとして前腕屈側の正常皮膚における測定値を Ec，Mc とした．初診時の自覚症状の強度を 4 段階で評価した．Ek，Mk および Ek/Ec，Mk/Mc における部位・年齢・性別・自覚症状の強度との相関関係について統計学的有意差を検定した．主観的な色評価の正確性について検討を行った．

結果：Ek，Mk ともに部位・年齢・性別・自覚症状の強さによる有意差は認めなかった．Ek/Ec では 40 歳未満は 40 歳以上と比較して有意に大きく，女性の方が男性よりも有意に大きかった．主観的な色評価は，Ek ではなく Ek/Ec に左右されることが明らかになった．

考察：若年者や女性において Ek/Ec が有意に大きく，ケロイドの発赤が強く評価されやすいと言える．一方，高齢者や男性で，主観的に発赤が強くないと判断される症例でも重症度が高い場合があり，注意が必要である．自覚症状の強さとの相関は認められず，色調のみで重症度を評価するべきではない．色測定装置は客観的・定量的評価が可能であり，東洋人におけるケロイド色調の正確な評価に有用であると言える．

Utility of Measurement of Serum Lactate in Diagnosis of Coagulopathy Associated with Peripheral Circulatory Insufficiency: Retrospective Evaluation Using Thromboelastometry from a Single Center in Japan
（J Nippon Med Sch 2016; 83: 150–157）

末梢循環不全に伴う凝固異常の診断における血清乳酸値の有用性について：Thromboelastometry を用いた単施設の後方視的研究

小網博之[1]　阪本雄一郎[1]　櫻井良太[1]　太田美穂[1]
後藤明子[1]　今長谷尚史[1]　八幡真由子[1]　梅香　満[1]
三池　徹[1]　永嶋　太[1]　岩村高志[1]
山田クリス孝介[1]　井上　聡[2]
[1]佐賀大学医学部救急医学講座
[2]佐賀大学外傷先進治療学部門

背景：近年，血清乳酸値は末梢循環不全の指標として広く使用されている．こうした循環不全はしばしば凝固異常を引き起こすことが知られているが，これまでの多くの報告は血漿検体を用いたものであった．そこで本研究では，血清乳酸値が循環不全に伴う凝固異常を適確に診断できるかについて，これまでの血漿検体を用いた凝固検査に加えて，全血を用いた凝固能検査である Thromboelastometry（以下，ROTEM）を用いて検討を行った．

対象と方法：2013 年 1 月から 2014 年 9 月までに当院に救急搬送され，救急外来にて収縮期血圧，血清乳酸値，ROTEM を測定した成人患者 192 例を対象とした．すべての患者は，血清乳酸値を元に 3 群に分けられた；(1) 重症群（≧4 mmol/L，41 例），(2) 軽症群（＜4 or ≧2 mmol/L，59 例），(3) 正常群（＜2 mmol/L，92 例）．患者背景や既往歴，バイタルサイン，血液ガス分析，血液検査所見，ROTEM 所見，臨床転帰について後ろ向きに解析した．

結果：重症群は，年齢が有意に若かったが，pH は低く，予後も不良だった．また，重症群はほかの 2 群に比べて収縮期血圧は有意に低く，心拍数も高かった．さらに PT-INR

やAPTTも有意に延長していた．重症群のROTEM所見は，有意にα角が低下し，Lysis Onset Timeが有意に短く，線溶亢進を示した症例が有意に多かった．同様の検討を，収縮期血圧90 mmHgをカットオフ値にして2群に分け解析したが，ROTEM所見では有意差は認めなかった．

結論：血清乳酸値（≧4 mmol/L）は，末梢循環不全を正確に反映するとともに，線溶亢進や凝固能低下などの診断にも有用であった．

Evaluation of Postoperative Pain Control and Quality of Recovery in Patients Using Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl: A Prospective Randomized Study
（J Nippon Med Sch 2016; 83: 158–166）

フェンタニルを用いた経静脈的患者管理鎮痛法による最適な術後疼痛管理の構築

尾中寛恵[1]　石川真士[1]　水口義明[2]　内田英二[2]
坂本篤裕[1]
[1]日本医科大学大学院疼痛制御麻酔科学
[2]日本医科大学消化器外科学

背景：適切な術後疼痛管理を行うことは患者満足度の向上や患者アウトカムへの改善が報告されている．本研究では，IVPCAの最適用量の検討と術後疼痛コントロールと患者満足度（QoR-40）との関連性を評価することを目的とした．

方法：当院で全身麻酔後にIVPCAにて術後疼痛コントロールを行った288人に対し疼痛評価と嘔気嘔吐など副作用についての後ろ向き解析を行った．続いて，前向き研究として，2013年6月から2015年3月までに腹腔鏡下胆嚢摘出術を対象にIVPCAのフェンタニル濃度を無作為に2群（F15：フェンタニル15 μg/mL，F30：フェンタニル30 μg/mL）に分け，術直後，術後1日目，術後2日目の安静時と体動時のVAS，QoR-40，術後嘔気嘔吐などの副作用について比較検討を行った．

結果：後ろ向き研究では全体の約20%で強い術後痛の訴えを認め，また約18%で術後嘔気嘔吐を認めた．前向き研究では，F30群において術後1日目の体動時VAS値（p≦0.05）とQoR-40各5項目（身体の調子，身体的能力，精神面，疼痛，患者への支援）の疼痛項目で術後1日目（p=0.021），2日目（p=0.024）ともに有意に良い結果が得られた．またQoR-40で，疼痛項目は感情面（p＜0.05）と各5項目の総合（p＜0.05）とでそれぞれに正の相関関係が認められた．また副作用においては2群間で明らかな有意差は認められなかった．

考察：低侵襲手術の進歩により，患者アウトカムの改善がなされてきたが，依然として術後疼痛の訴えは多い．本研究においても疼痛評価においてF30群のほうが有意に良い結果が得られた．また術後回復における患者満足度の相関関係より，早期の術後鎮痛が患者満足度に影響を及ぼすことが示唆された．

結語：腹腔鏡下胆嚢摘出術のIVPCAにおいてはフェンタニル30 μg/mL群のほうが疼痛効果に優れていると考えられた．また適切な術後疼痛管理を早期に行うことは疼痛緩和だけでなく，感情面など精神的にも良い影響を及ぼすことが示唆された．

―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28年7月28日(木)
　　午後4時10分～午後5時10分
場　所　第一会議室（橘桜会館1階）
出席者　弦間会長
　　小澤副会長
　　折茂，竹下，内藤，猪口，杉原，新田，安武，内田，横田　各理事
　　岡，田中　各監事
　　松谷，石川，山口，小原　各会務幹事
　　荻原，齋藤，藤崎，中村，佐伯，清家，高瀬　各施設幹事
委任出席者　鈴木（秀）副会長
　　高橋，竹下　各理事
　　新谷，横堀　各会務幹事
　　喜多村，宮本，鈴木（英），山崎，宮下，上村，折笠　各施設幹事
陪席者　丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局　富永，五箇，齋藤，宮坂

弦間会長から，議事録署名人として，内藤理事，猪口理事が指名された．

I. 確認事項

1. 定例（5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．

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（折茂庶務担当理事）
　(1) 会員数について

	A会員	B会員	名誉教授	学生会員	購買会員	合　計
平成28年度	1,575名	152名	70名	0名	3社	1,800名
平成27年度	1,618名	161名	69名	0名	3社	1,851名

　(2) 平成28年度における会費滞納者（3年分）について
　　会費3年分未納者は51名である．

2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）
　(1) 第26回公開「シンポジウム」を平成28年6月4日（土）午後2時30分より，橘桜ホールにて開催した．

3. 会計関連報告（安武学術担当理事）
　(1) 平成28年度年会費について
　　平成28年6月23日に標記年会費を給与より天引きし，職員以外の会員には，6月末に請求書を郵送した．

4. 編集関連報告（内田編集担当理事）
　(1) 平成28年6月公表インパクトファクターについて
　　トムソン・ロイターのJournal Citation Reportsの発表では，0.586が付与された．

III. 審議事項

1. 医学会会員の退会について
　折茂庶務担当理事から，平成28年度の会費3年間未納者のリストが提示され，検討した結果，未納者の所属を入れて次回の委員会に提示し，所属長に指導いただくこととした．
　また，退会届提出者の退会について，審議した結果，会費未納者は，会費納入しない限り，退会を認めないこととし，逝去された会員については，会費未納であっても遺族に請求しないことが確認された．
　なお，学内の助成金などを受賞している者については，慰留を促すこととした．

2. 第84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
　折茂庶務担当理事から，資料に基づき平成28年9月3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り，了承された．

3. 編集副主幹について
　内田編集担当理事から，標記について説明がなされ，審議の結果，承認された．

4. 編集委員会運営細則の一部見直しについて
　弦間会長から，標記について十分審議されていないことから，次回改めて審議することとした．

5. 平成27年度医学会収支決算報告について
　田中監事から，標記監査の報告がされ，丹羽オブザーバーから今回の収支決算の詳細な報告がされた後，審議した結果，承認された．

6. 平成29年度医学会予算（案）について
　安武委員から，標記について資料に基づき説明がされた後，提案され，審議の結果，承認された．
　なお，弦間会長から，来年度は各担当理事が事業計画をたて，それに基いて予算（案）を作成し，提出することが提案され，承認された．
　また，内田編集担当理事から，全体に収支のバランスが悪いので，編集委員会として掲載料の見直しを行い，50万円～100万円位の収支の改善を行いたい旨，発言された．

IV. その他

1. 日本医科大学教職員の医学会入会について
　弦間会長から，助教の医学会入会率が低いことが報告され，資料に基いて，意見交換を行った結果，1）医学会に入会しなければならない様なメリットが無い，2）若い人に賞を与える，2）初年度会費を未納にする，3）教授に医学会入会するよう指導いただく，4）強制的に加入させる等の意見が出された．
　なお，強制的に入会させる場合，違法性がないか，確認することとした．

2. 第27回公開「シンポジウム」日程について
　杉原学術担当理事から，日本医科大学の平成29年6月の行事予定が示され，審議の結果，平成29年6月3日（土）開催することとした．

3. その他
　次回役員会は10月28日（金）午後4時から開催することとした．

以上

議事録署名人　内藤　善哉　㊞

議事録署名人　猪口　孝一　㊞

―会　報―

定例（10 月）日本医科大学医学会役員会議事録

日　時　平成 28 年 10 月 27 日(木)
　　午後 4 時 00 分～午後 5 時 20 分
場　所　第一会議室（橘桜会館 1 階）
出席者　弦間会長
　　小澤副会長
　　折茂，竹下，内藤，杉原，新田，安武，内田，横田　各理事
　　田中監事
　　新谷，石井，松谷，横堀，小原　各会務幹事
　　齋藤，中村，清家，山崎，宮下　各施設幹事
委任出席者　鈴木（秀）副会長
　　岡監事
　　高橋，猪口　各理事
　　山口会務幹事
　　荻原，藤崎，佐伯，鈴木（英），喜多村，宮本，上村　各施設幹事
欠席者　石川，高瀬，折笠
陪席者　丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局　富永，土信田，五箇，宮坂

弦間会長から，陪席者について諮られ，承認された．

I. 確認事項

1.（7 月）医学会理事会の議事録確認
　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．

2.（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．

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（折茂庶務担当理事）
　(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉教授	学生会員	購買会員	合　計
平成 28 年度	1,563 名	155 名	71 名	1 名	3 社	1,788 名
平成 27 年度	1,627 名	163 名	72 名	0 名	3 社	1,860 名

　(2) 平成 28 年度における会費滞納者について
　　平成 28 年 10 月 20 日現在，会費滞納者は 360 名である．
　(3) 2015 年度自己点検年次報告書の提出について
　　平成 28 年 10 月 14 日事務部庶務課へ提出した．

2. 学術関連報告（新田学術担当理事）
　(1) 第 84 回医学会総会について
　　標記総会を平成 28 年 9 月 3 日（土）開催し，各賞受賞記念講演 6 題，海外留学者講演 4 題，特別講演 10 題，一般演題 58 題で総演題数は，78 題であった．
　(2) 第 84 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：池田　有紗（いけだ　ありさ）医学部第 3 学年
　　演題名：高度救命救急センターにおける急性中毒患者の転帰決定因子の検討
　　受賞者：大川　咲奈（おおかわ　さきな）（付属病院臨床検査部）
　　演題名：全自動遺伝子解析装置の付属病院内導入による成果と課題
　　受賞者：鄒　奮飛（すう　ふんひ）（内科学（呼吸器内科学））
　　演題名：肺腺癌の予後における AXL と GAS6 共発現の意義

3. 会計関連報告（安武学術担当理事）
　(1) 平成 28 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，再請求を行う．

4. 編集関連報告（内田編集担当理事）
　(1) CrossCheck 種々の変更について
　　1) 名称の変更：CrossCheck から「Similarity Check」に変更
　　2) 提供元の社名の変更：iParadigms 社から「Turnitin 社」に変更
　　3) 利用請求に係る利用件数の算出方法の変更：25,000 語を超えるごとに実際の利用件数に 1 件加算する方式に変更
　(3) IF ワーキンググループについて
　　JNMS のインパクトファクターを上げるため，横田編集担当理事を中心に松谷・横掘両編集担当会務幹事も加わり，ワーキンググループを立ち上げることとした．

III. 審議事項

1. 第 85 回日本医科大学医学会総会開催日について
　折茂庶務担当理事から，標記について説明があり，平成 29 年 9 月 2 日（土）に開催することが承認された．

2. 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
　折茂庶務担当理事から，標記について説明があり，承認された．

3. 医学会会員の退会について
　折茂庶務担当理事から，標記について説明があり，退会届提出者および逝去者の退会が承認された．
　なお，3 年分滞納者の退職・退籍前の所属・部署名を追加した資料が提示され，今後，分野長（大学院教授）に会費督促の協力依頼をすることとした．また，旧分野については，現在 3 分野に分野が分かれており，滞納者の所属が曖昧な場合もあることから，その場合は 3 分野で相談いただくこととした．
　また，滞納者をなくすための対策として，全員を口座振替とすることが提案されたが，問題もあることから，安武会計担当理事が検討することになった．

4. 第 27 回公開シンポジウムについて
　杉原学術担当理事から，標記について説明され，下記により開催することが承認された．
　日時：平成 29 年 6 月 3 日（土）午後 2 時～午後 5 時
　場所：橘桜ホール　橘桜会館（2 階）
　主題：「動脈硬化症，基礎から臨床へ，あるいは up-to-date」
　演題：5 題（学外 2 題，学内 3 題）

5. 平成 28 年度医学会奨学賞候補者公募について
　杉原学術担当理事から，標記について資料に基づき変更点の説明がされ，審議の結果，承認された．

6. 編集委員会運営細則の一部見直しについて
　内田編集担当理事から，資料に基づき，編集委員会での審議結果も含め説明がされ，審議の結果，承認された．
　なお，この結果を踏まえ，理事会に諮ることとした．

7. JNMS 投稿原稿の著者費用負担について
　内田編集担当理事から，資料に基づき，編集委員会での審議結果も含め説明がされ，審議の結果，提案どおり，承認された．
なお，依頼原稿の Photogravure は，従来どおりとすることが確認された．

Types of articles (論文種)	Page charges	Color figures (カラー印刷代)	Processing fee (手数料)
Review & Original	10,000 円/頁	15,000 円/頁	20,000 円
Photogravure, Case Report, Case Report & Short Communication	10,000 円/頁	15,000 円/頁	10,000 円

8. 日本医科大学教職員の医学会入会について
　弦間会長から，資料に基づき，説明がされ，審議の結果，講師以上の未入会者には，入会の勧誘をし，全員入会いただくこととした．また，入会した場合は，医学会評議員の辞令を交付したり，新規赴任者には，入職時に案内をするなどの提案がなされた．
　なお，講師以上の教員に入会を促す案を庶務担当が検討することとした．
　また，助教になった場合，大学院課で手続きするので，その際に医学会の入会案内も渡せないか，今後検討することとした．

以上

議事録署名人　新田　隆　㊞

議事録署名人　杉原　仁　㊞

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，⑥ CPC・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，③ Key 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個所を明示する．
   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）