

日本医科大学医学雑誌

第14巻 2018年2月 第1号

目次

INDEX

● 橘桜だより 編集主幹からみたJournal of Nippon Medical School	内田 英二	4
● グラビア 神経線維腫2型症例の聴覚回復について：蝸牛インプラントと脳幹インプラント	森田 明夫	6
● 綜 説 医療従事者が満足する治療から患者が喜ぶ治療へ： 患者立脚型アウトカム（Patient-reported outcomes；PROs）研究への扉	小野 真平	8
● 症例報告 生後45日目に突然死をきたした2：1房室ブロックを伴う先天性QT延長症候群の1例 お好み焼きに混入した <i>Dermatophagoides Siboney</i> によるOral mite anaphylaxisの1例 皮膚原発腺様嚢胞癌2例の治療経験	築野 香苗 他 琴 基天 他 香西 達一 他	14 18 25
● 話 題 泌尿器癌における末梢血循環腫瘍細胞捕捉の試み 病理診断とデジタルパノロジー：その現状と近未来像	大林康太郎 他 大橋 隆治	31 33
● 関連施設だより 会津外傷再建センター	伊藤 雅之	35
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 5 Summary		37
● 会 報		39

平成 30 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

平成 30 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 30 年 5 月 15 日（火）

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 30 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 86 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、本会機関誌「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。

(<https://www.nms.ac.jp/ma/>)

*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（弥生 2 号館 3 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 03-3868-9141
E-mail manms@nms.ac.jp



編集主幹からみた Journal of Nippon Medical School

内田英二

日本医科大学医学会 編集担当理事
JNMS/日医大医会誌編集委員会 編集主幹
日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学 大学院教授

Journal of Nippon Medical School（以下 JNMS）は旧日本医科大学雑誌を平成 17 年に英文専門誌として発展させたもので、私はその時以来 JNMS 編集委員として関与し、平成 22 年からは編集主幹を務めています。そして、平成 30 年 3 月末日の日本医科大学定年退職を機に、JNMS に別れを告げることになりました。思えばこの期間は JNMS にとって、変革・発展の期間であり、私は大変貴重な経験をすることができ、感無量です。

JNMS の英文雑誌化は当時の編集主幹の荒木勤名誉教授が、JNMS に押し寄せる国際化の波を時代に先駆けて察知され、強い指導力をもって実現されたものです。そして、ガジザデ編集委員の粘り強い交渉のおかげで、2013 年度より JNMS は日本の医科系大学雑誌では 5 番目、私立医科系雑誌では初めてインパクトファクターが付与されています。まさに、国際医学雑誌としてのスタートをきったわけでした。海外からの投稿も増加し、一見順調のようにも見えますが、多くの問題を抱えています。ここでは、編集主幹を辞するものとして、その問題を列挙し、皆様に考えていただきたいと思ひ筆を執りました。

まず、これから JNMS をどういう方向に進めていくかという問題です。JNMS は以前から、学位論文の発表雑誌としての役割がありました。そのため、掲載論文の分野は多岐にわたり、一定の読者層に常に関心を持たせることが困難でした。最近では海外からの投稿が増えており、内容が乏しい投稿に加えて地域特殊性という問題も生じてきています。また、学内からの優先的受け入れという点では、学位申請の他にも、学内における昇任のため、あるいは専門医制度の実績としての論文投稿先という立場でもあります。

一方、国際雑誌として進むには、論文被引用数増加によるインパクトファクターの向上は必須です。本学はもとより、海外からも引用してもらうためには、例えば他雑誌が行っているように症例報告を廃止するなどの方策を考えねばなりません。また、適切な査読の実践、それに先立つ投稿論文の英語の質のチェック、全体のレベルの向上などの充実が求められています。

このような問題に対する解決法の原動力はただひとつ、本学の皆様の JNMS に対する理解と協力です。本学における英文雑誌の意義、教職員の英語力、これらは個人というより教育研究機関としての姿勢が関係していると感じ





ています。論文作成指導、あるいは英語教育のあり方も考えねばなりません。そのためには、専任教員も必要になり、JNMSも大学事務の片手間の仕事としては不可能になるでしょう。今のままでは人的、経済的にも行き詰まると思います。JNMSの真の国際化には新たな抜本的な改革が必要であり、今こそ喫緊の対応が求められています。

それが成し遂げられれば、本雑誌が本当の意味での国際化が可能となります。その時こそ、JNMSはJournal of Nippon Medical Schoolではなく例えばJournal of Nouvelle (Novel) Medical Science (JNMS)などと改称してはどうでしょうか。

将来JNMSが日本医科大学から羽ばたいた真の国際雑誌として認められることを祈念して、編集主幹を退任したいと思います。今までの、皆様のご協力に心より御礼申し上げます。

(受付：2018年1月9日)

神経線維腫 2 型症例の聴覚回復について

蝸牛インプラントと脳幹インプラント

森田 明夫

日本医科大学医学研究科脳神経外科学

Recovery of hearing function in cases with NF2

Cochlear implant and Brainstem implant

Akio Morita

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

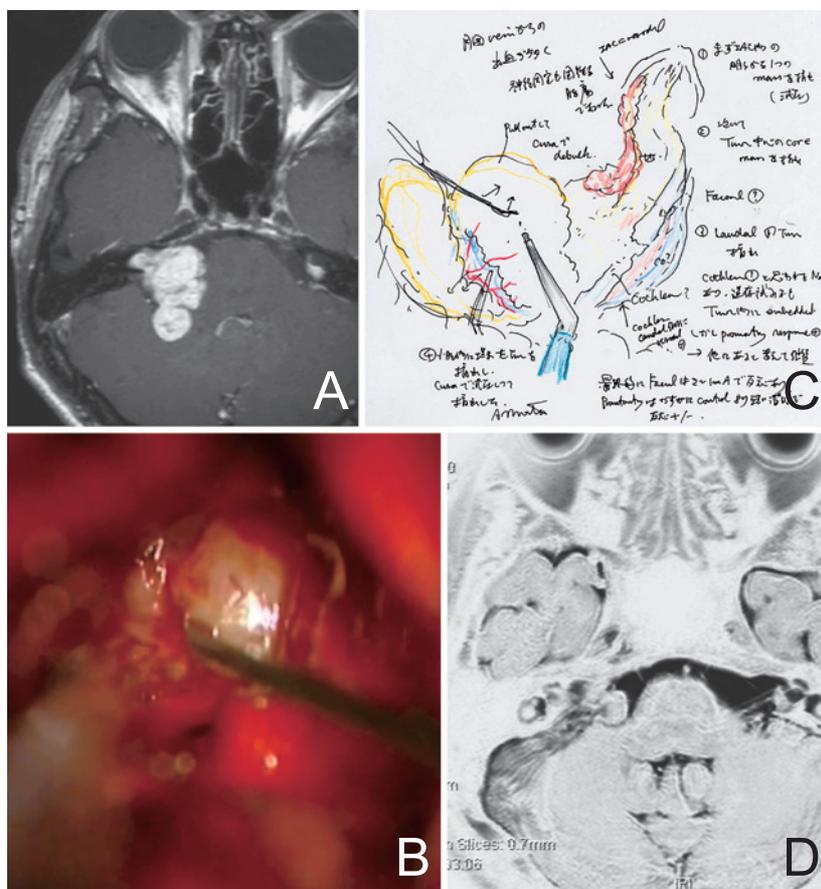


図 1

神経線維腫症 2 型は両側聴神経腫瘍を主兆候とし、最終的には聴覚を失ってしまうことが多い常染色体優性遺伝疾患である。本症例の患者さん（少なくとも私の元に訪れる患者）は、非常に真面目で、どのような障害を背負っても労働なり、何かの役に立とうと思っている人が多い。そのような患者さんに聴覚を回復させてあげる技術をもつことは医療者としては至上の喜びである。現在そのような目的

で行われているのが蝸牛インプラント及び脳幹インプラント（医療機器としては未承認のため自費診療）である。蝸牛インプラントを埋め込む症例は蝸牛神経を解剖学的（生理的）に温存できた症例であり、比較的小さな症例が対象となる。図 1, 2 に 20 代の聴覚をほぼ失った男性の例を示す。聴覚のよかった右の腫瘍が急激に拡大し聴覚を失った。蝸牛神経を温存するように腫瘍を皮膜を残して摘出し

Correspondence to Akio Morita, MD, PhD, Department of Neurological Surgery Graduate School of Medicine, Nippon Medical School 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: amor-tky@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

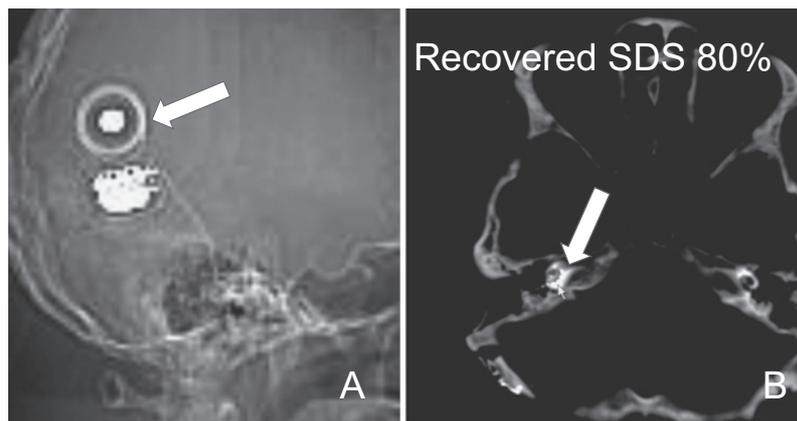


図 2

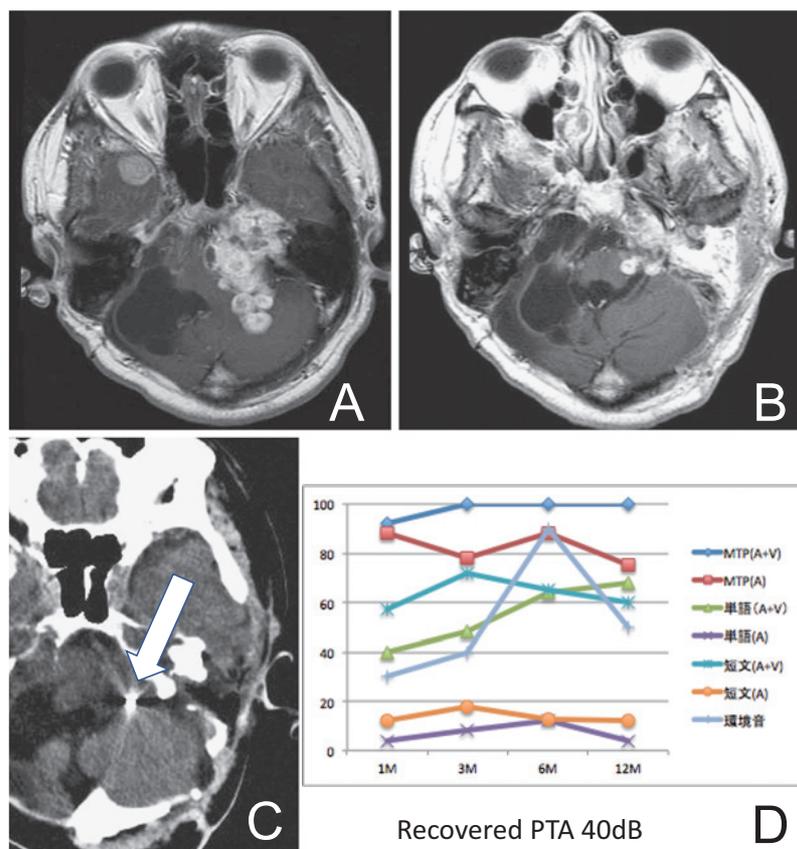


図 3

(図1), 後日蝸牛インプラント(図2)を埋め込んだ。直後よりきわめて有効な聴覚を回復し、現在語音明瞭度は80%である。制約や問題なく就労している。腫瘍が大きく神経を残すことが不可能である例や長期に蝸牛神経機能が障害されている患者では脳幹インプラントの適応となる。脳幹に直接電極を留置して電気信号として音情報を脳幹—聴覚路に伝達する。図3はそのような治療を行った30

【図1】 20代男性 A:腫瘍の急激な拡大で右聴覚を消失し聴覚が低下 B,C:蝸牛神経を残すように腫瘍を摘出 D:皮膜と少し腫瘍を残して摘出
 【図2】 蝸牛インプラントを留置 A:白矢印 頭蓋レーザー B:白矢印 右蝸牛内電極

代の症例である。大型の腫瘍を摘出し、脳幹インプラントを留置した。13年間聾の状態であったが、聴覚を回復し、現在顔を見て話せば(少し唇読が加われれば)70%程度の理解を得られ筆談を必要としない。奥様の声を初めて聞いたと喜ばれている。このような感覚情報を外部から神経系に機器を用いて伝達する方法は確立されつつある。将来的には視覚の情報を伝達できる技術を開発したいと思っている。

【図3】 30代男性 13年来の聾 A,B:大型の腫瘍を摘出 C:白矢印 脳幹蝸牛神経核上に留置した電極 D:A聴覚とV視覚を用いて言語理解が向上している。単語は70%、短文は60%を理解できるようになっている。

— 綜 説 —

医療従事者が満足する治療から患者が喜ぶ治療へ 患者立脚型アウトカム (Patient-reported outcomes ; PROs) 研究への扉

小野 真平

日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科

Patient-reported Outcomes: A Paradigm Shift in the Measurement of Clinical Outcomes

Shimpei Ono

Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

The main purpose of medical care is to improve patients' satisfaction and quality of life rather than to fulfil clinicians' preferences in providing care. Recent years have witnessed a paradigm shift in the measurement of clinical outcomes, with increased focus on the patient's perspective. There is a growing interest in patient-reported outcomes (PROs) in the medical field, which goes along with a global trend calling for more 'patient-centered care'. The author studied a patient-reported outcome study carried out at the University of Michigan, in which a representative study of the effectiveness of using an implant in the proximal interphalangeal joint is introduced. Based on PROs measures, patients were found to be satisfied when pain was relieved and appearance improved, even if there was a relatively high rate of complications; complications did not affect patients' satisfaction, even when hand function was impaired, for example. PROs measures have a potential impact on our daily clinical practice and may become key tools in clinical practice in the near future.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 8-13)

Key words: patient-reported outcome, quality of life, outcome study, questionnaire, patient satisfaction

緒 言

われわれ日本医科大学形成外科の外来には、熱傷後癒痕拘縮や異常癒痕（ケロイドや肥厚性癒痕）の患者が数多く来院する。われわれ形成外科医は、植皮や皮弁によりそれらを治療する。手術が成功したかどうかは、植皮の生着率、合併症の有無、関節可動域などで評価することが多い。しかし、それらは「医療者目線

の客観的な指標」であり、「患者目線の主観的な指標（例えば痛み、痒み、外観の醜形など）」はその評価に含まれていない（図1）。ごく最近まで医療の世界では、この「医療者目線の客観的指標」に基づいて治療の良し悪しが評価されていた。その理由の1つが、客観的指標は定量化しやすく、治療効果判定や治療法AとBの比較がしやすいからである。定量化しやすいというのは数値化しやすいとほぼ同義であり、例えば前述の植皮の生着率であれば80%、合併症の有無

Correspondence to Shimpei Ono, MD, PhD, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s-ono@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)



図1 医療者目線の指標と患者目線の指標

医療における
アウトカム研究とは？

- 治療介入によって生じた結果を評価する学問
- この結果のことをアウトカムと呼ぶ



図2 アウトカム研究の定義

は有り・無し、さらに関節可動域では50°のように数字に置き換えることができる。一方で、痛みで代表される主観的な指標は患者の感覚や感情に左右されるものであり、その測定や評価は難しい。ちなみに痛みを客観評価しようと試みたものが visual analogue scale (VAS) であるが、患者の感覚に基づくためどうしても曖昧さが排除できず、厳密には客観的の評価ができるとは言い難い。

患者立脚型アウトカム
(Patient-reported outcomes ; PROs)

著者は2010～2012年、米国ミシガン大学形成外科に留学し、患者立脚型アウトカム (Patient-reported

outcomes ; PROs) に基づいて治療法を評価する学問があることを知り、大きな衝撃を受けた経験がある。アウトカムとは、あえて日本語に訳すと「結果」であるが、若干ニュアンスが異なるため、そのまま「アウトカム」と訳されることも多い。治療介入 (例えば手術) によって生じたアウトカム (結果) を評価する学問が「アウトカム研究」であり (図2)、従来の医療者目線の客観だけでなく、患者目線の主観 (患者立脚型アウトカム) を含めて評価するのがその本質である。つまり、前述の痛み、痒み、醜形もアウトカムの評価項目となるし、さらに quality of life (生活の質・生命の質: QOL) といった概念もここに含まれる。医療の本来の目的は患者満足度や QOL を向上することであり、それらに基づいて治療法を改めて評価すると、合併症が多い治療法 (= 従来は良くない治療法と判断されていたもの) が必ずしも悪い治療法ではないという正反対の結論に至ることがある。著者が米国で受けた刺激の一端を本稿で紹介したいと思う。

患者立脚型アウトカム研究の一例

著者が在籍した米国ミシガン大学の形成外科研究室では、いわゆる動物実験に代表される基礎研究は全くおこなっておらず、臨床研究、つまり患者立脚型アウトカム研究が盛んにおこなわれていた。外来患者からデータを収集し、そのデータを臨床統計家と相談しながら解析し、解析結果を考察し、論文にまとめるという研究生活を送っていた。著者がボスから与えられた研究テーマは、手指の人工関節 (インプラント) によ

る関節形成術の長期治療アウトカムを評価することであった。手指の変形性関節症は、関節可動域制限に加えて、痛みや変形による外観の醜形を伴う（図3）。多くの患者が上記症状で悩んでいるにも関わらず、病院で「加齢による仕方のないもの」と説明を受け、適切な治療が受けられていないことが多い。治療は消炎鎮痛薬やテーピングによる保存的治療が主であるが、治療抵抗性の場合は手術（一般的には関節固定術）が選択される。関節固定術は確実な除痛が得られる代償に関節機能を失う。一方で、人工関節置換術では、除痛に加え、ある程度の関節可動域（50°程度）が確保でき、さらに外観の改善が見込める。米国では、手指



図3 手指の変形性関節症

の変形性関節症に対して人工関節置換術がおこなわれることが多いが、Pyrolytic Carbon (Pyrocarbon) という素材でできたインプラントによる関節形成術の長期成績が当時不明であった。そこでわれわれは、ミシガン大学形成外科でPyrocarbonによる関節形成術を受けた患者を対象に、前向き研究で長期間フォローアップし、術前、術後1年、術後長期経過（2年以上）の各時点で評価をおこなった¹。評価項目は客観評価である手指機能検査（握力、キーピンチ力、関節可動域）に加え、患者の主観評価も含めた。患者の主観評価には、Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ) と呼ばれる評価表（アンケート）を用いた²。このMHQは手に慢性症状を持つ患者の健康アウトカムを測る手専用のアウトカム測定ツールである（図4）。MHQは6つの評価項目：（1）全般的な手の機能、（2）日常生活動作（activities of daily living; ADL）、（3）疼痛、（4）仕事、（5）整容、（6）手の機能に対する患者満足度、から構成されており、患者の主観評価を数値化することが可能である。MHQはそれぞれを特殊な計算式を用いて定量化し、それを効果量（Effect Size）と名づけ、0.2を小さな効果、0.5を中程度の効果、0.8を大きな効果ありと定義した。結果は、術前後の手指機能に関しては有意な改善は認めなかったが（図5）、MHQに基づいた患者満足度評価では上記（1）～（6）のすべての項目で改善を認めた（図6）。一方で合併症に関しては、レントゲンでイン

- V. A. 次の質問は、**ここ1週間のあなたの右手の外見（みため）**に関するものです。（各質問に対し、1つの回答に○をつけて下さい。）

	強く そう思う	そう思う	どちら とも 言えない	そう 思わない	まったく そう 思わない
1.自分の 右手 の外見（みため）に満足している。	1	2	3	4	5
2.時々、自分の 右手 の外見（みため）のために人前でいやな思いをすることがあった。	1	2	3	4	5
3.自分の 右手 の外見（みため）のために落ち込んだ。	1	2	3	4	5
4.自分の 右手 の外見（みため）は、自分の普通の社会活動に差しつかえた。	1	2	3	4	5

図4 Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ)

プラントの緩みを62%に認め、合併症（インプラントの脱臼や感染など）率は21関節中9関節、つまり43%に達した（図7）。ここで特筆すべきは、43%の患者に合併症を認めるような手術でも患者満足度が高

いため、患者立脚型アウトカム研究では良い治療法と評価されることである。つまり、合併症が多い治療が必ずしも悪い治療ではないということになる。図8は右示指のPIP関節を人工関節置換した実際の患者の臨床写真である。右示指PIP関節の可動域は不良でインプラントは脱臼・破損しているものの、患者は疼痛なく手指を使用できており満足度は高い。患者の声に耳を傾けてみると、患者はもともと手指の動きに不満を抱いて手術を希望したのではなく、痛みや見た目

結果
Functional Outcome

	Pre-op	Long-term	p 検定
• Grip strength (kg)	11.0	12.4	0.692
• Key pinch (kg)	6.3	4.8	0.301
• Arc of motion (°)	43	51	0.182

→ 術前後の手指機能に有意差は認めなかった。

図5 術前後の手指機能

結果

MHQ

	Pre-op	Long-term	Effect Size†
• Overall	43	62	1.2
• Function	54	69	1.0
• ADL	53	70	0.8
• Work	53	58	0.2
• Pain	66	31	1.7
• Aesthetics	32	44	0.5
• Satisfaction	29	62	1.8

† Effect size: 0.2=効果が低い, 0.5=効果は中程度, 0.8=効果が高い

図6 術前後の患者満足度評価

患者立脚型アウトカム研究の応用

前述の研究では人工関節による関節形成術、すなわち治療法Aによる治療効果を前向き研究で明らかにしたことになる。これを応用すると、治療法Aと治療法Bを比較し、どちらの治療が優れているかを評価することが可能となる。これを decision-making analysis（意思決定分析）と呼ぶ。例えば、Gustilo 分類 IIIB & IIIC に代表される重症の下腿開放骨折の患者が搬送されてきたとする。もちろん患肢温存に全力を尽くしたい気持ちはあるが、温存するために体への負担の大きな手術をくり返し、結局は骨髓炎を併発し

結果
合併症

- 13/21関節（62%）でレントゲン上、looseningの所見を認めた。
- 合併症は9/21関節（43%）
 - Dislocation 7 (33%)
 - Squeaking 2 (10%)
 - Incision infection 1 (5%)
- 合併症の有無でMHQに有意差は認めず。



図7 合併症

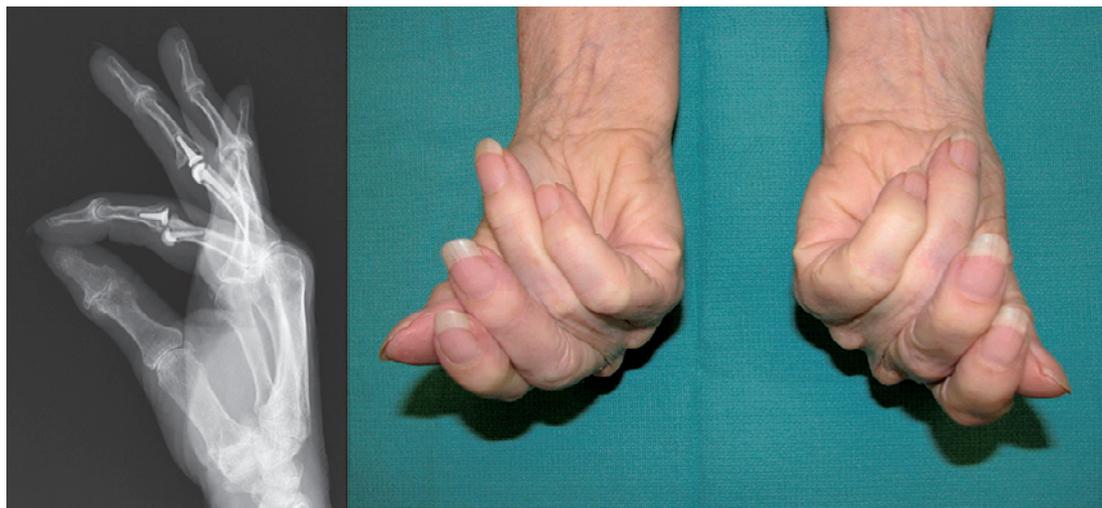
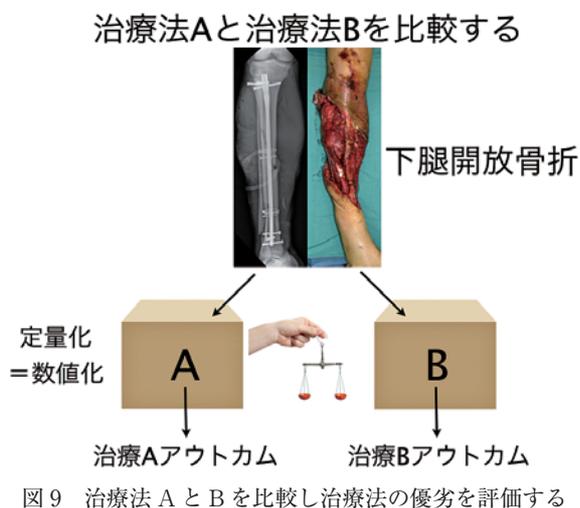


図8 右示指 PIP 関節の人工関節置換例



下腿切断に至る患者も少なからず存在する。つまり、下腿開放骨折が重症であればあるほど、骨接合や遊離皮弁をして患肢温存したほうが良いか（治療法 A）、下腿切断を選択して早期からの装具歩行を目指すほうが良いか（治療法 B）、判断は難しくなる。従来は治療する医師の経験に基づいて、その判断が下されていたが、それぞれの治療アウトカムを定量化して意思決定をしていくことがエビデンスに基づいた治療である（図 9）。過去に報告されたエビデンスレベルの高い文献をシステマティックレビューというプロセスを通して詳細に吟味し、そこから抽出したデータを統合して分岐点における意思決定の根拠とする。具体的には、下腿開放骨折の治療は患肢温存する治療法 A と下腿切断する治療法 B に分かれる。患肢温存群ではさらに感染や皮弁壊死などの合併症が生じなかった群と合併症が生じて追加手術を要した群に分けられる。それ

ぞれの転帰の治療アウトカムを数値化して比較をおこなうことが可能となる（図 10）。

さらに、治療法 A と B の費用対効果を評価することも可能である。これを economical analysis と呼ぶ。治療法 A と B のアウトカムに費用（コスト）を加える（図 11）。例えば、治療法 A では、機能 70 点、QOL 50 点を獲得でき、費用が 100 万円かかるとする。一方で治療法 B では、機能 60 点、QOL 50 点を獲得でき、費用が 5 万円で済むとする。この場合、治療法 A の方が B よりも良い治療法であるが、経済的には（費用対効果でみると）治療法 B の方が A よりも効率的な治療法であると結論づけることができる。日本でも年々増え続けている医療費が国の財政を圧迫しており、各治療法の費用対効果を解析する economical analysis が、今後米国と同様に発展すると予想する。

患者立脚型アウトカム研究の課題と展望

医療の本質は患者満足度や QOL の向上に寄与することである。医療者は病気を治療することのみに固執し過ぎず、広い視野で患者が医療に求めていることを理解し、患者が満足して日常生活を送るための手助けをすることが求められている。患者立脚型アウトカムを指標にして治療法を評価することで日常の臨床現場は大きく変わる。われわれ形成外科は整容の改善に代表されるように患者の QOL を改善する科であり、患者の主観を評価する患者立脚型アウトカム研究が今後ますます重要性を増すと思われる。一方で、本研究の課題もある。患者立脚型アウトカム研究は、患者のアンケート調査と、収集したデータの統計解析を主体と

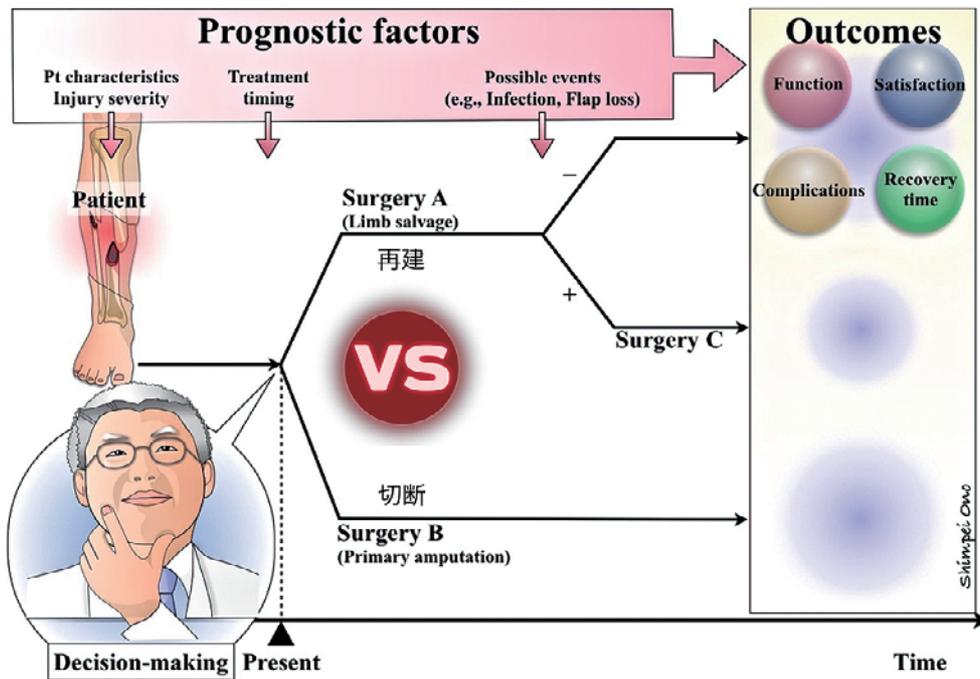


図10 Decision-making tree (意思決定木)

治療法Aと治療法Bを比較する

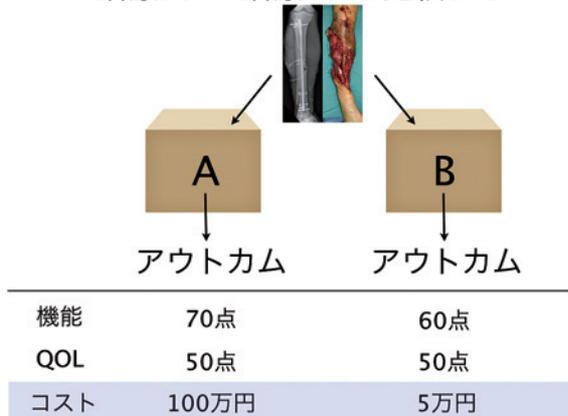


図11 Economical analysis

した学問である。臨床医が1人ですべてをこなすのは莫大な時間と労力を要し現実的ではない。チームアプローチが望ましい。すなわち、アンケートを収集する研究補助員や臨床統計家のデータ解析や助言なしには研究は成立しない。米国ではチームアプローチで質の高い論文を量産する体制が整備されている。一方で、日本ではまだまだ個人プレーによる先発完投型の論文

作成が目立つ。患者立脚型アウトカム研究は形成外科に留まらず、様々な分野で応用可能である。日本医科大学において、形成外科の枠を越えて研究チーム形成をし、様々な領域で治療アウトカムを評価していきたいと考えている。医療従事者が満足する治療から患者が喜ぶ治療へ、大きなパラダイムシフトが起こりつつある。

文献

1. Ono S, Shauver MJ, Chang KW, Chung KC: Outcomes of Pyrolytic Carbon Arthroplasty for the Proximal Interphalangeal Joint at 44 Months Mean Follow-up. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 1139-1150.
2. Chung KC, Pillsbury MS, Walters MR, Hayward RA: Reliability and validity testing of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *J Hand Surg Am* 1998; 23: 575-587.
3. Saddawi-Konefka DI, Kim HM, Chung KC: A systematic review of outcomes and complications of reconstruction and amputation for type IIIB and IIIC fractures of the tibia. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 1796-1805.

(受付：2018年1月10日)

(受理：2018年2月5日)

—症例報告—

生後 45 日目に突然死をきたした 2:1 房室ブロックを伴う 先天性 QT 延長症候群の 1 例

築野 香苗 深澤 隆治 橋本 佳亮 橋本 康司 伊藤 保彦

日本医科大学付属病院小児科

Congenital Long QT Syndrome with a 2:1 Atrioventricular Block Resulting in Sudden Death

Kanae Tsuno, Ryuji Fukazawa, Yoshiaki Hashimoto,

Koji Hashimoto and Yasuhiko Ito

Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Longer QT intervals have been shown to induce cardiovascular events, including atrioventricular (AV) block, ventricular tachycardia, and torsades de pointes in long QT syndrome (LQTS). We report the case of a male neonate with 2:1 AV block and congenital LQTS who died suddenly 45 days after birth. He was the first of dizygotic twins, born full-term, and weighed 2,516 g. His pulse was below 90 bpm, and electrocardiogram showed a 2:1 AV block and long QT interval (QTc 0.59). There was no history of sudden death in his family. In addition, no structural cardiac anomalies were detected on ultrasonography imaging. His pulse would rise to 120 bpm when he cried, and his QT interval tended to be shorter. He was discharged on day 7 and was kept under observation without medication. At day 45, he had syncope and was brought immediately to our hospital. He was in a state of cardiopulmonary arrest and died despite resuscitation. Although implantable cardioverter defibrillators have been successfully used in patients at high risk for LQTS, their use is controversial in asymptomatic patients or in those without a family history of sudden death. We report a case of neonatal LQTS and provide a review of the literature.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 14-17)

Key words: congenital long QT syndrome, atrioventricular block, sudden death

緒言

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心筋イオンチャネルの異常により再分極異常, 心電図上の QT 時間の延長を呈し, torsade de pointes (TdP) や心室細動などの重篤な心室性不整脈を起こす疾患である。機

能的 2:1 房室ブロックは胎児期から乳児期発症の LQTS に多く見られる¹。これは QT 延長の程度が強いと心房からの興奮伝播が心室不応期にあたり, 2:1 でブロックされることによって生じるものである。一般的に著明な QT 延長は心イベントのリスク因子であるため, 機能的 2:1 房室ブロックを伴うものは重症型 QT 延長症候群として管理するほうが望まし

Correspondence to Ryuji Fukazawa, Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: oraora@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

Table Blood examination on admission

AST	48 U/L	WBC	10,000 /mm ³	pH	7.378
ALT	10 U/L	Stab	1.0 %	PCO ₂	42.6 Torr
LDH	375 U/L	Seg	55.5 %	BE	0.0 mmol/L
ALP	591 U/L	Lymph	35.0 %	HCO ₃ ⁻	25.1 mmol/L
CK	328 U/L	Mono	5.0 %	Glu	46 mg/dL
Na	140 mEq/L	Eo	2.5 %	Lac	2.8 mmol/L
K	5.1 mEq/L	Baso	0.5 %		
Cl	107 mEq/L	RBC	506 × 10 ⁴ /mm ³	Anti dsDNA antibody	
Ca	9.2 mg/dL	Hb	18.9 g/dL		negative
BUN	9.5 mg/dL	Ht	55.6 %	Anti SS-A antibody	
Cre	0.87 mg/dL	MCV	109.9 fL		negative
TP	5.1 g/dL	MCH	37.4 pg	Anti SS-B Antibody	
Alb	3.1 g/dL	MCHC	34.0 %		negative
CRP	0.01 mg/dL	PLT	19.4 × 10 ⁴ /mm ³		
BNP	61.5 pg/mL				

AST, Aspartate Aminotransferase: ALT, Alanine Aminotransferase: LDH, Lactate Dehydrogenase: ALP, Alkaline Phosphatase: CK, Creatine Kinase: Na, Natrium: K, Potassium: Cl, Chloride: Ca, Calcium: BUN, Blood Urea Nitrogen: Cre, Creatinine: TP, Total Protein: Alb, Albumin: CRP, C Reactive Protein: BNP, Brain Natriuretic Peptide: WBC, White Blood Cell: Stab, Stab Cell: Seg, Segmented Cell: Lymph, Lymphocyte: Mono, Monocyte: Eo, Eosinophil: Baso, Basophil: RBC, Red Blood Cell: Hb, Hemoglobin: Ht, Hematocrit: MCV, Mean Corpuscular Volume, MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin: MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: PLT, Platelet: BE, Base Excess: Glu, Glucose: Lac, Lactate

い。しかし、QT 時間が長くととも臨床経過は症例によって様々であり、除細動器挿入の適応や時期に関しては十分な見解がない。今回新生児期に2:1房室ブロックを合併した先天性QT延長症候群と診断され、突然死をきたした一例を報告する。

症 例

日齢0, 男児

周産期・現病歴：母体1経妊1経産。中国にて人工授精融解胚移植で妊娠成立。2絨毛膜2羊膜双胎にて周産期管理をされていた。在胎37週1日に予定帝王切開術で出生となった。患児は第I児であり、出生体重2,516g, Apgar score 1分8点・5分9点, 第II児は女児, 出生体重2,822g, Apgar score 1分9点・5分10点であった。出生時より心拍(HR)数90/分台の徐脈を認め、心電図上AVブロック, QT延長を認めたため、当科へ精査加療目的に入院となった。

入院時現症：心拍数(HR)83/min, 経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)95%(room air)

外表奇形なし, 特異的顔貌なし

頭部 大泉門平坦, 軟

胸部 心音整, 第2肋間胸骨左縁に収縮期雑音 Levine 2/6, 肺音清, ラ音なし

腹部 平坦, 軟, 腸蠕動音やや亢進, 腫瘤の触知なし

家族歴：親戚も含め突然死の既往なし

入院時血液検査結果(Table)：血算, 生化所見に異常は認めなかった。B-type natriuretic peptide (BNP)は61.5 pg/mLと新生児期としては正常であり², 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体などの自己抗体も陰性であった。

入院時心電図(Figure)：HR 83/min, 2:1のAV blockを認めた。QT時間0.59 sec, QTc(Buzzet)0.61 sec, QTc (Fridericia) 0.58 sec.

心臓超音波検査：[S.D.N.] Balanced four chambers No structure abnormalities LVEF 78%, LVFS 44%

入院後経過：心奇形なく, 血清電解質の異常もなく, 12誘導心電図上2:1房室ブロック, QTc 0.59 sec.を認め, 2:1房室ブロックを伴うLQTSの診断となった。家族, 親戚に突然死はなく, BNP 61.5 pg/mLと正常, 抗SS-A抗体と抗SS-B抗体はともに陰性であった。呼吸障害, 顔色不良, チアノーゼなどの循環不良はなく, 心臓超音波検査上ほかの合併症を認めなかった。哺乳良好, 体重増加は良好であった。時に1:1伝導となるときは心室内伝導障害を認めた。啼泣時はHR 120/minに上昇し, QT時間の短縮傾向を認めた。

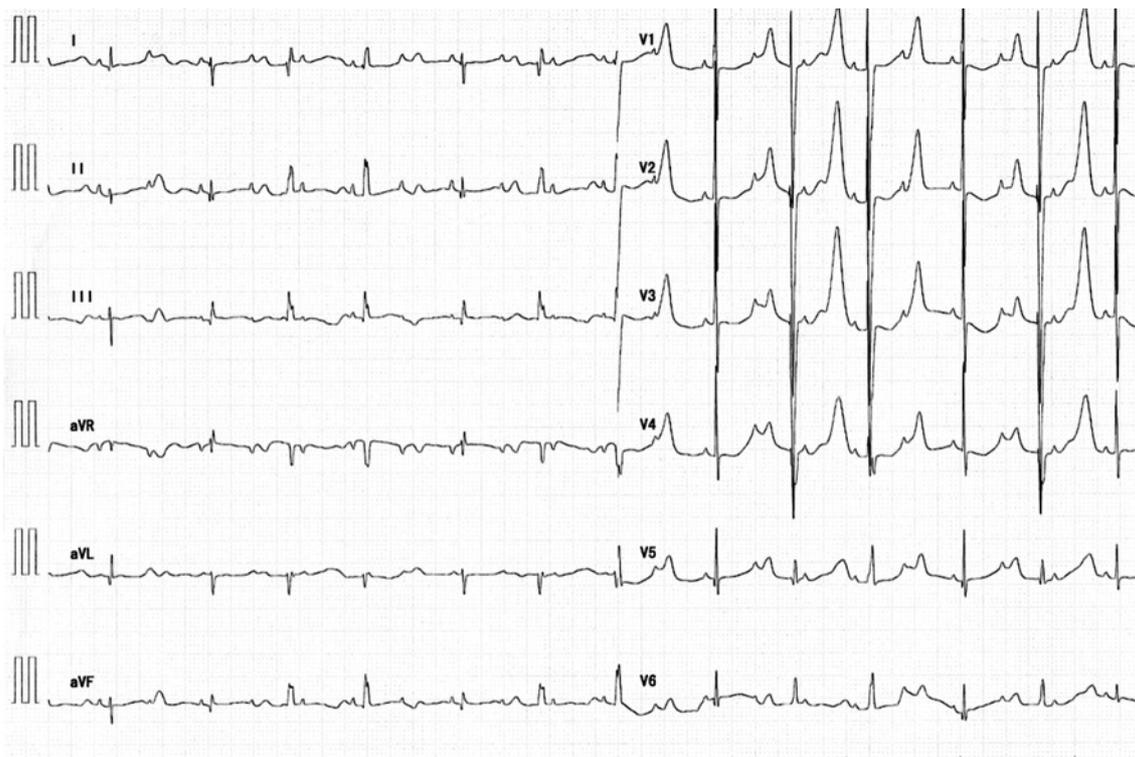


Figure Electro Cardiogram on admission

Heart rate 83/min, 2:1 Atrioventricular block, corrected QT interval (Bazett/Fridericia) 0.61/0.59 second

入院中は ventricular tachycardia (VT), TdP などの不整脈出現は認めなかった。特に内服治療を開始せず、日齢7に退院とし、外来フォローとした。LQTに関する遺伝子検査は施行しなかった。しかし、生後45日目に啼泣後急にぐったりしたため、当院救急外来に受診したところ、心肺停止の状態であった。心電図上 asystole、心肺蘇生の経過中 ventricular fibrillation (VF) を認めたため、除細動を施行し、一時的に自己心リズムに復帰し体動を認めたものの、その後も心肺停止を繰り返し、同日死亡確認となった。遺伝子検査の同意は得られなかった。

考 察

LQTS は 1995 年に KCNQ1, KCNH2, SCN5A 遺伝子の変異が LQTS を引き起こすことが明らかにされて以来、現在までに 13 種類の責任遺伝子が報告され、数多くの遺伝子変異が見出されている。遺伝子検査により遺伝子変異が同定されるのは検査施行例の約 70% にとどまり、その中で LQT1, LQT2, LQT3 の発生頻度が多く、全体の 90% を占める³。胎児期～乳児期早期に TdP や機能的房室ブロックを伴って発症する重症例は LQT2, LQT3 に多く、その後の心イベント率も高い¹。乳児の LQTS に関して、乳幼児突然

死症候群 (SIDS) をきたした乳児の一部はそうでない乳児と比較して QTc が有意に延長していたことが証明されている。著明な QT 時間の延長は SIDS をきたすリスクを 41.3 倍上昇させると報告されており⁴、その半数以上は SCN5A 変異の LQT3 である⁵。

日本小児循環器学会の提示する小児不整脈ガイドライン⁶では、無症候性 LQTS 症例のうち、新生児もしくは乳児期に対して、β遮断薬は Class IIa の適応であるが、ペースメーカー (PM) 植え込み術や除細動器 (ICD) 植え込み術の適応はないと記述されている。しかしながら文献的には、LQT1 型、LQT2 型に対して β 遮断薬の有効性はそれぞれ 74%、63% とされており、LQT2 型はメキシレチン、ベラパミルなどの抗不整脈薬の併用が必要になることが多い^{7,8}。LQT3 型はメキシレチンが第一選択薬とされる⁹。

Yoshinaga ら¹⁰の生後1カ月検診で心電図を記録した乳児4,285例の研究では、QTc \geq 470 msec が QTc のカットオフ値として最も適切 (Positive Predictive Value 80%, Negative Predictive Value 100%) であり、QTc \geq 470 msec を示した5例中4例は LQTS の診断になった。しかし、QTc $>$ 460 msec を示した8例の経過では、2例で QTc がさらに延長し、3例は不変、3例は短縮したこともあり、偽陰性を避けるのであれば QTc \geq 460 msec (Positive Predictive Value

57%, Negative Predictive Value 100%) を基準とすることもありうるとしている。また Horigome ら¹による多施設後方視的臨床研究では 58 例の胎児・新生児・乳児の LQTS について、41 例は無治療もしくは投薬、PM/ICD などの治療により生存している。その一方で 14 例は投薬もしくは PM/ICD などの治療にもかかわらず心停止または突然死で死亡している。PM/ICD 治療については、薬物治療抵抗性もしくは徐脈から誘発する心室頻拍や TdP を起こす症例には積極的に行うべきとしている。

以上から新生児の LQTS の経過は様々であり、治療介入に関する QT 時間の基準はなく、特に無症候例では PM/ICD 治療の時期に関しては十分な見解がない。しかしながら、本症例で認められた 2:1 房室ブロックを伴う LQTS はかねてからハイリスクであるとされる。乳児では洞周期が短く、房室伝導が正常であっても心室筋の不応期に心房興奮が伝導せず本症例のような 2:1 の房室ブロックを呈することがある。一度 2:1 房室ブロックとなると徐脈となりさらに QT が延長され 2:1 房室ブロックが持続されやすい状態となる。2:1 房室ブロックを呈する症例では家族歴はほぼなく、QTc が 600 以上とより長い QT 時間を持った症例であることがほとんどで、β 遮断薬や over-drive pacing、左側神経節切除を行ったとしても予後は悪いとされていた¹¹。一方、Aziz ら 2:1 房室ブロックを伴う LQTS 12 例の比較的最近の報告¹²では、12 例中 11 例が PM/ICD (8 例が PM, 3 例が ICD) 治療を中央値 2 カ月で受け、β 遮断薬治療下 (4 例はさらにメキシレチンを追加) に全例生存している (観察期間 15~158 カ月) という。遺伝子検査は 6 例で行われており、2 例が SCN5A 変異、4 例が KCNH2 変異であったとされる。

現時点では、明確な薬物治療および非薬物治療の導入に関しては統一された基準はないが、本症例のような 2:1 房室ブロックを呈する QT 延長症候群の乳児の症例については、β 遮断薬やメキシレチンの薬効評価、および PM/ICD 治療を積極的に考慮することも重要であると考えられる。

文 献

1. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al: Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 10-17.
2. Law YM, Hoyer AW, Reller MD, Silberbach M: Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children! Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1467-1475.
3. Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2109-2118.
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al: Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-1714.
5. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al: Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115: 361-367.
6. 小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. http://jsccs.jp/wp-content/uploads/guideline_cure.pdf (参照 2017-9-21) 2010.
7. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al: Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2052-2062.
8. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al: High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009; 119: 215-221.
9. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
10. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 932-938.
11. Gorgels AP, Al Fadley F, Zaman L: The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1225-1232.
12. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, et al: Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. *Heart Rhythm* 2010; 7: 781-785.

(受付: 2017 年 10 月 10 日)

(受理: 2018 年 1 月 17 日)

—症例報告—

お好み焼きに混入した *Dermatophagoides Siboney* による Oral mite anaphylaxis の 1 例

琴 基天¹ 東 直行¹ 橋本 知幸²

¹日本医科大学多摩永山病院皮膚科

²日本環境衛生センター

A Case of Oral Mite Anaphylaxis Caused by Okonomiyaki mix Contaminated
with *Dermatophagoides Siboney*

Mototaka Koto¹, Naoyuki Higashi¹ and Tomoyuki Hashimoto²

¹Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

²Japan Environmental Sanitation Center

Abstract

A 17-year-old boy presented with dyspnea and urticaria after eating okonomiyaki prepared at home with an okonomiyaki mix. Many mites were detected in the okonomiyaki mix, which was past its sell-buy date. We performed skin prick tests for several allergens, and obtained positive results for the okonomiyaki mix, house dust extract, and mite extract, among others. We diagnosed oral mite anaphylaxis (OMA) caused by the okonomiyaki mix. The mites were identified as *Dermatophagoides siboney* (*D. siboney*). *D. siboney* was also detected in house dust from the patient's home. This is the first time that *D. siboney* has been detected in Japan. Furthermore, this is the first case of OMA caused by *D. siboney* to be reported worldwide. (日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 18-24)

Key words: oral mite anaphylaxis, *Dermatophagoides siboney*, okonomiyaki mix, pancake syndrome

緒言

ダニの経口摂取によるアナフィラキシーは海外・本邦ともに多数報告されている。原因となるダニの種別のほとんどはチリダニ科，コナダニ科，ニクダニ科である。今回，*Dermatophagoides siboney* (以下，*D. siboney*) が原因と考えられる症例を経験したので紹介する。*D. siboney* の発見は本邦初である。また，これの経口摂取が原因と考えられるアナフィラキシーの報告は世界初である。

症例

【患者】17歳，男性

【初診】2015年10月31日

【主訴】アナフィラキシーの精査・加療

【家族歴】妹：アトピー性皮膚炎

【既往歴】蕁麻疹（タコ焼き摂取後に発症）

【現病歴】2015年10月30日，自宅で市販のお好み焼き粉（以下，事故粉）で調理したお好み焼きを摂取した。数十分後に躯幹・四肢に膨疹出現，同時に軽度

Correspondence to Mototaka Koto, Department of Dermatology, Nippon Medical School Chiba Hokusou Hospital, 1715 Kamakari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: gicheonkeom@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

の呼吸苦が出現したため同日に当院救急外来を受診し、ステロイド点滴にて症状軽快し帰宅した。翌日、精査・加療目的に当科受診した。来院時、症状は消失していた。なお、鎮痛剤の内服はしておらず、食後に運動は行っていなかった。

【現症】 有意な皮疹なし

【臨床検査所見】 WBC 7,800 / μ L, RBC 535 \times 10⁴/ μ L, Hb 15.2 g/dL, Ht 44.6%, Plt 25.5 \times 10⁴/ μ L, AST

25 IU/L, ALT 16 IU/L, LDH 166 IU/L, TP 7.3 g/dL, Alb 4.8 g/dL, GGT 17 IU/L, CK 300 IU/L, BUN 13.7 mg/d, Cre 0.64 mg/dL, Na 144 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L, 総 IgE 160 IU/ μ L, 特異 IgE は CAP FEIA 法でアシフトコナダニ 0.34 (class 0), サヤアシクダニ 0.34 (class 0), ケナガコナダニ 0.49 (class 1), ヤケヒョウヒダニ 29.1 (class 4), コナヒョウヒダニ 29.3 (class 4), ハウスダスト 1 28.8 (class 4), ハウスダスト 2 27.4 (class 4), コムギ 0.10 (class 0)

【事故粉の鏡検】 事故粉数グラムを生食に溶かして鏡検したところダニが検出された (Fig. 1)。

【skin prick test (以下 SPT)】 ①ダニエキス (試薬, トリイ製薬), ②ハウスダストエキス (試薬, トリイ製薬), ③事故粉の生理食塩懸濁液 (0.1 g/mL), ④事故粉の生理食塩懸濁液 (0.01 g/mL), ⑤小麦エキス (試薬, トリイ製薬) で SPT を実施した。ヒスタミン二塩酸塩 (10 mg/mL) を陽性コントロールとし、ヒスタミンと同等を 3+, 1/2 を 2+ と判定, 2+ 以上を陽性とした。結果, ①4+, ②2+, ③と④が 3+, ⑤は陰性であった (Fig. 2)。

【診断】 お好み焼き粉中に混入したダニによるアナフィラキシー

【治療および経過】 救急外来で加療後、症状の再燃ないため無治療で経過観察とした。その後、症状の再発は認めていない。

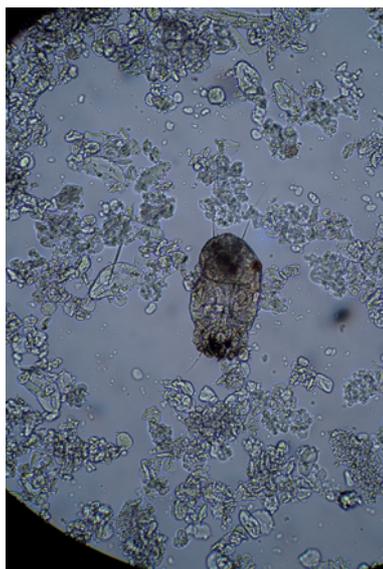


Fig. 1 Mite in the okonomiyaki mix



Fig. 2 Results of skin prick tests

Table 1 diagnostic criteria of OMA

1. compatible symptoms occurring after eating foods prepared with wheat flour
2. previous history of rhinitis, asthma, atopic eczema, or food allergy
3. demonstration of mite-specific IgE <i>in vivo</i> (immediate-type skin tests) or <i>in vitro</i>
4. positive skin test response induced by an extract of the incriminated flour
5. negative skin test response to commercial wheat extract and to an extract of uncontaminated flour
6. tolerance to other foods made with uncontaminated wheat flour
7. microscopic identification of mites in the suspected flour
8. presence of mite allergens in the flour, as demonstrated by means of immunoassay
9. aspirin/NSAID hypersensitivity

考 察

ダニの経口摂取によるアナフィラキシーは1993年に Erben ら¹により Oral mite anaphylaxis (以下, OMA) の名称で初めて報告された。原因食品にパンケーキなどの小麦粉製品が多いことから pancake syndrome ともいわれる。原因となるダニの種別はチリダニ科, コナダニ科およびニクダニ科である。野口ら²によると, 本邦ではチリダニ科に対する IgE 抗体価および陽性率がコナダニ科・ニクダニ科に比し高い。また, 山中³によると, 人の居住環境ではチリダニ科のヒョウヒダニ類が最も普遍的・優占的に検出され, その中でもコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) およびヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*) が89%の割合を占めるため, この2種が抗原としては重要である。ヒョウヒダニの抗原性を示すタンパク質は主に Der 1 (Der p1, Der f1) と Der 2 (Der p2, Der f2) である。前者は主にダニの糞便中に含まれ, 加熱・pH 変化に不安定である一方, 後者はダニの虫体に含まれ, 加熱・pH 変化に対して安定という特徴がある²。海外報告例では, OMA に高率に NSAIDs 不耐症を合併するとされる。その合併率は Blanco ら⁴は87% (14/16例), Sanchez ら⁵は67% (20/30例)と報告している。このことから Sanchez らは, OMA (or pancake syndrome) の診断基準を **Table 1** のように提案している。OMA と NSAIDs 不耐症との関連については, NSAIDs の COX 阻害によるロイコトリエン産生量増加と IgE 抗体産生量との間の相関性が考えられているが, 両者の具体的な関係性については定かではない⁶。

本邦における OMA の報告例を **Table 2** にまとめた。医学中央雑誌で調べた限りでは, 1996年に Matsumoto らによる初報告から2016年現在までに自験例を含め66例報告されている。平均年齢は26歳(年

齢分布は5~67歳), 男21例, 女45例であった。ダニの種別が同定された症例は全66例中33例で, その内訳は, コナヒョウヒダニ24例(72.7%), ヤケヒョウヒダニ1例(3.0%), ケナガコナダニ7例(21.2%), *D. siboney* 1例(3.0%, 自験例)であった。コナヒョウヒダニが最多であり, 山中ら³の主張に矛盾しない結果であった。全報告例の94%が何らかのアレルギー性疾患に罹患しており, その内訳は重複例も含め, 気管支喘息35例(53%), アレルギー性鼻炎16例(24%), アトピー性皮膚炎11例(17%)であった。自験例を含めアレルギー性疾患に罹患していない報告例は11例(17%)であったが, これらを含めた全報告例で事故粉およびダニ試薬に対する SPT が陽性であり, 少なくとも全例ダニに対する感作は成立していた。アレルギー性疾患の有無は患者の自己申告に基づくため, 患者本人が感作に無自覚な可能性が考えられる。感作成立にも関わらず無自覚な理由は, 居住空間での活動度に関係があると考えられる。ダニ抗原は吸入抗原であるため, その空気中の抗原濃度が感作成立および症状誘発に重要である。ダニ抗原粒子は, 例えば掃除などの発塵行為がない限り空気中に舞い上がり, また, 舞い上がった粒子も比較的早く落下する⁴。したがって, ダニ抗原が空気中に浮遊するだけの十分な活動がない場合は感作後も症状が誘発されない, もしくは, 発症しても患者が気にしないほどに軽症となる可能性が考えられる。

OMA は気道症状の発症率が高い。これは, 原因抗原がダニであることと関連があると考えられる。ダニ抗原の粒子径は小さく下気道にまで到達可能なため, 多くの場合で下気道症状を引き起こす⁷。したがって, ダニアレルギーの患者はダニ抗原に対して気道過敏性を有している可能性が考えられる。OMA では, ダニ抗原は消化管から吸収された結果発症するのであり, 抗原が気道に到達して症状を発症するわけではないが, 上記のことと何らかの関連があると推測される。

Table 2 Clinical data of patients with oral mite anaphylaxis

Year	Author	Age	Sex	Allergic disorder	AI	Culprit foods	AN Score	Specific IgE (Class)				SPT Mite	SPT Culprit	Mite species
								D.p.	D.f.	T.p	A.s			
1996	Matsumoto et al	14	M	-	+	O	4	3	3	3	3	+	+	Tyr p
1996	Matsumoto et al	11	F	AR	NM	P	4	6	6	2	1	+	+	Tyr p
1998	Matsumoto et al	13	M	-	NM	O	unclear	NM	NM	NM	NM	NM	NM	Tyr p
2001	Matsumoto et al	9	F	BA	NM	O	5	NM	NM	2	NM	NM	+	Tyr p
2001	Matsumoto et al	16	M	BA	NM	O	4	NM	6	NM	NM	NM	+	Der f
2003	Shibata et al	15	F	BA	NM	O+P	4	5	5	NM	NM	+	+	NM
2003	Shibata et al	17	F	-	NM	O+P	4	4	4	NM	NM	+	+	NM
2004	Matsumoto et al	9	F	BA AR	NM	T	5	6	NM	NM	NM	NM	+	Tyr p
2004	Matsumoto et al	13	M	-	NM	P	5	6	NM	NM	NM	NM	+	Der f
2004	Ikeda et al	22	F	BA	-	O	4	5	5	NM	NM	+	NM	NM
2005	Fuchimoto et al	10	F	NM	NM	Wheat	4	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
2005	Doi et al	67	F	-	NM	O	5	4	4	NM	NM	+	+	not detected
2006	Ooshiro et al	44	F	BA	-	O	4	4	4	NM	NM	NM	NM	NM
2006	Hara et al	21	M	-	NM	O	4	4	4	NM	NM	NM	+	NM
2007	Kasahara et al	5	M	BA	NM	O	4	+	NM	NM	NM	NM	NM	Tyr p
2008	Ogura et al	45	F	AR	-	O	4	4	4	2	2	+	NM	NM
2008	Ogura et al	11	F	BA FA	-	O	5	5	5	3	3	+	NM	NM
2008	Ueno et al	32	F	BA AR	-	O	4	5	4	3	3	+	-	NM
2008	Ueno et al	37	F	AD AR	NM	O	5	3	3	0	1	+	-	Der f
2009	Kobayashi et al	26	F	AD AR	-	O	4	NM	NM	NM	NM	NM	+	Der f
2009	Satou et al	12	F	BA	-	O	4	5	5	NM	2	NM	NM	NM
2009	Satou et al	15	M	-	-	O	4	5	4	NM	2	NM	NM	NM
2010	Inaba et al	50	F	AR	-	O	4	4	4	2	3	+	NM	NM
2010	Inaba et al	28	F	AD BA	+	O	5	5	5	3	3	+	+	Der f
2010	Ito et al	36	F	BA	-	O	3	2	2	NM	NM	NM	+	Der f
2010	Ogawa et al	36	M	-	-	O	4	NM	4	2	3	+	+	NM
2010	Nakano et al	26	F	AD AR	NM	O	unclear	NM	NM	NM	NM	NM	NM	Der f
2010	Nakano et al	37	M	NM	NM	O	unclear	NM	NM	NM	NM	NM	NM	Der f
2011	Sumida et al	60	F	BA	NM	T	4	4	NM	NM	NM	+	+	Der f
2011	Nakamura et al	13	M	AD BA	NM	T	4	6	NM	NM	NM	NM	NM	Tyr p
2011	Nakamura et al	12	F	AD AR	NM	Pizza	4	4	NM	NM	NM	NM	NM	Mite
2011	Nakamura et al	10	M	BA	NM	T	4	5	5	2	1	NM	NM	Mite
2011	Nakamura et al	15	F	BA	NM	O	2	6	6	3	3	NM	NM	Der f
2011	Noguchi et al	61	M	Urticaria	NM	O	5	5	5	5	5	+	+	Der f
2011	Isozaki et al	37	F	AD BA	NM	O	4	6	6	NM	NM	+	+	NM
2011	Oda et al	38	F	BA	NM	O	4	5	5	3	3	NM	NM	Mite
2011	Oda et al	12	M	AR	NM	O	4	6	6	NM	NM	NM	NM	Mite
2011	Oda et al	7	M	AR	NM	O	2	5	5	NM	NM	NM	NM	
2013	Aragaki et al	13	F	BA	NM	O	4	6	6	5	4	NM	NM	Der f
2013	Harada et al	35	F	-	-	O+P	1	3	3	1	1	NM	NM	NM
2014	Takahashi et al	40	M	AD BA S FA	-	O	4	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
2014	Takahashi et al	42	F	BA	+	O	4	6	6	NM	NM	+	+	Mite
2014	Takahashi et al	31	F	BA AR S	-	T	4	4	NM	NM	NM	+	+	NM
2014	Takahashi et al	24	M	BA AR	-	O	4	4	NM	NM	NM	+	+	NM
2014	Takahashi et al	33	F	BA AR	-	O	4	NM	2	NM	1	+	+	NM
2014	Takahashi et al	36	F	BA AR AD	-	T	4	NM	NM	NM	NM	+	NM	NM
2014	Takahashi et al	16	F	-	+	O	1	5	5	NM	NM	+	+	NM
2014	Takahashi et al	18	F	BA AR	-	O	4	6	NM	NM	NM	+	+	NM
2014	Ooishi et al	12	F	AR	NM	T	2	6	6	3	3	NM	NM	Der f
2014	Furuya et al	41	M	BA AR	-	O	4	4	4	2	2	+	+	Der f
2014	Morimoto et al	10's	F	AR	NM	T	3	NM	6	NM	NM	NM	NM	Der f
2014	Omata et al	12	F	BA	NM	P	4	6	6	3	3	+	NM	Der f

Table 2 (continued)

Year	Author	Age	Sex	Allergic disorder	AI	Culprit foods	AN Score	Specific IgE (Class)				SPT Mite	SPT Culprit	Mite species
								D.p.	D.f.	T.p.	A.s.			
2014	Nagao et al	12	F	AR	-	T	4	NM	6	NM	NM	NM	NM	Der f
2014	Nagao et al	12	M	AR	-	O	3	NM	4	NM	NM	NM	NM	Der f
2014	Nagao et al	37	F	AR	-	O	4	NM	4	NM	NM	NM	NM	Der f
2015	Ise et al	36	M	AD BA	NM	T	2	6	5	NM	NM	+	+	Der f
2015	Ise et al	9	F	AD BA	NM	T	4	5	NM	NM	NM	+	+	Der f
2015	Ise et al	37	F	AD BA	NM	Tempra	4	4	4	NM	NM	+	+	Der f
2015	Ogasawara et al	9	F	BA	NM	O	4	6	6	3	4	NM	NM	Der f
2015	Kanzaki et al	11	F	BA AR	-	O+T	4	6	5	2	2	+	+	Der f
2015	Kanzaki et al	47	F	BA AR	-	O+T	4	5	4	3	2	+	+	Der f
2015	Machida et al	60	F	FA	NM	O	5	4	5	NM	NM	NM	NM	Mite
2015	Machida et al	32	M	BA AR	NM	O	4	5	4	NM	NM	NM	+	Mite
2015	Tsuzuki et al	30's	F	AR FA	NM	O	4	4	4	NM	NM	+	+	Mite
2015	Tsuzuki et al	30's	F	AR FA	NM	O	4	3	3	NM	NM	+	+	Mite
2015	Our case	10's	M	-	NM	O	4	4	4	1	0	+	+	Der s

AD, Atopic dermatitis; AR Allergic rhinitis; BA, Bronchial asthma; FA, Food allergy; S, Sinusitis

NM, Not mentioned or Not examined; T, Takoyaki; O, Okonomiyaki; AN, Anaphylaxis; AI, Aspirin intolerance

D.p., Dermatophagoides pteronyssinus; D.f., Dermatophagoides farinae; T.p., Tyrophagus putrescentiae; A.s., Acarus siro

HD, House dusts; SPT, Skin prick test

OMA では grade 4 (食物アレルギー診療ガイドライン 2012 による重症度分類を参照) 以上の重症例が多い。例えば、本邦報告例では、grade 4 が 42 例 (64%), grade 5 が 8 例 (12%), 両者合わせて 50 例 (76%) であり重症化しやすい傾向が認められる。この原因は、ダニ抗原が持つプロテアーゼとしての特性にあると考えられる。例えば、ヒョウヒダニの主要抗原である Der 1, Der 2 はシステインプロテアーゼ、セリンプロテアーゼなどの酵素作用を持つ。高井⁸によると、これらによる上皮細胞間タイトジャンクションの破壊、気道上皮プロテアーゼ・インヒビターの切断、in vivo での皮膚バリアの破壊が報告されている。この性質により、ダニの経口摂取により粘膜が障害された消化管から比較的大量の抗原が吸収されるために症状が重症化しやすいと考えられる。例えば、小俣⁹の報告では、OMA を発症した患者の弟は、患者同様に Der f の特異的 IgE 383 と陽性で、かつ、SPT でも事故粉に対して陽性を認め、Der f への感作成立が認められたが、事故粉摂取後に無症状であった。このことは、OMA の発症には、ダニに対する感作成立の有無だけではなく、腸管から吸収される抗原量とその発症および重症度に関連があることが示唆される。

原因食品は、重複例も含めて、お好み焼き 49 例 (74%), タコ焼き 13 例 (20%), パンケーキ 6 例 (9%), 小麦・ピザ・てんぷら¹⁰が各 1 例 (各 2%) であり、お好み焼きとたこ焼きで 94% を占めた。お好み焼き・たこ焼きが多い理由として、伊藤¹¹は、お好み焼き・

たこ焼きは熱が中心部まで通らないことが多く、蛋白質の熱変性が起こらないため抗原が失活せずアレルギーを惹起する可能性を提案している。しかし、伊勢¹⁰の報告例では、てんぷら摂取後にアレルギーを発症している。てんぷらの場合、油の温度は 170 度で中の具材に熱が通るまで揚げるため、抗原にも熱が十分に伝わっていると考えられる。このことから、原因抗原としては熱に安定な Der 2 がより重要であると考えられる。もちろん、お好み焼き・たこ焼きのように、中まで熱が通っていない場合、Der 2 に加え Der 1 も抗原として症状発症に寄与していると考えられる。

その他、全例で事故粉は開封後に常温保存されていた。ミックス粉は様々なアミノ酸類が添加されているため、小麦粉単独よりダニが繁殖しやすい¹²ため、開封後は冷蔵保存するなど、適切な条件下で保存する必要がある。稲葉¹³は市販のミックス粉 7 商品の注意書きを調べたが、保存方法に関して記載している製品は 1 商品もなかった。自験例の事故粉の製品にも保存方法に関する記載はなかった。

海外報告例で高頻度に合併するとされる NSAIDs 不耐症は、本邦ではわずか 4 例であり、海外報告例との間に解離が認められるが、その理由は現在のところ判然としていない。

自験例では、事故粉および患者宅の室内塵の検査を日本環境衛生センターに依頼した。結果、事故粉 100 mg 中 883 匹のダニが検出され、その種別は *D. siboney* (Fig. 3) であった。同様に、患者宅の屋内塵からも

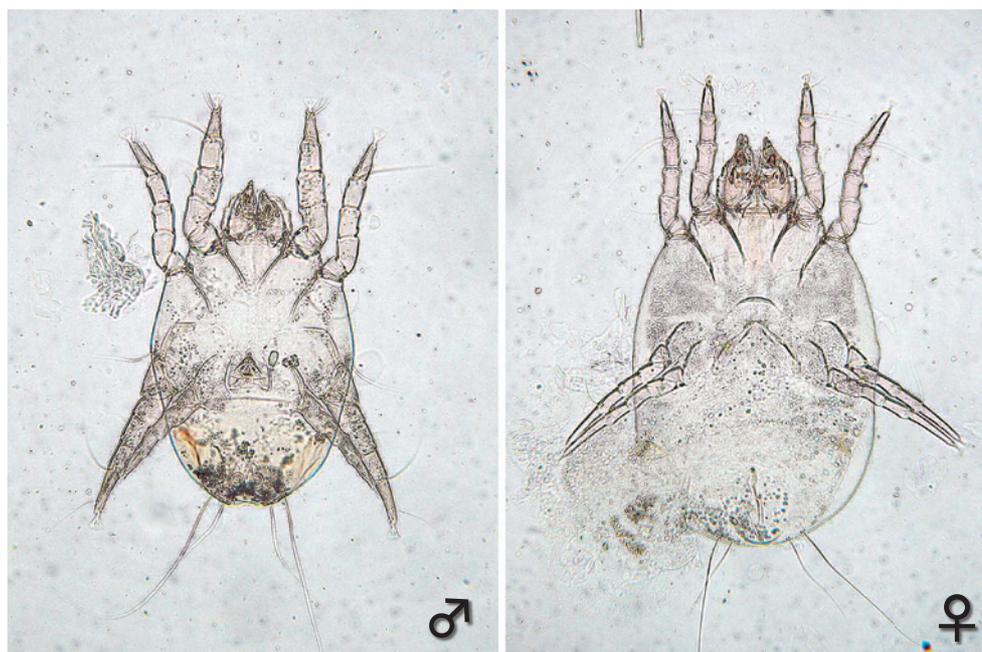


Fig. 3 *Dermatophagoides siboney* in the okonomiyaki mix

D. siboney が検出された。事故粉内の抗原濃度 (Indoor biotechnologies 社の抗体キットを使用) は, Der 1=35.1 ng/g (Der f1=34.0 ng/g, Der p1=1.13 ng/g) Der 2=5.53 ng/g であった。この結果から 2つの可能性が考えられる。1つは, アナフィラキシーの原因は *D. siboney* の主要抗原である Der s で, 抗原濃度検査では Der f との交差性¹⁴ゆえに, Der s が Der f として検出された可能性, もう 1つは, アナフィラキシーの原因抗原は Der f または Der p で, ヤケヒョウヒダニ, コナヒョウヒダニが事故粉に混入していた可能性が考えられる。しかし, 事故粉に複数種のダニが混入することはまれ¹⁵であるため, *D. siboney* が原因であった可能性が高い。*D. siboney* は 1982 年にキューバで記録された。キューバ, パナマなどの熱帯地域では室内塵ダニの大多数を占める。アジアでは 2013 年に中国北京で初めて記録された。本邦における *D. siboney* の検出は自験例が初めてで, 本種が原因と考えられるダニ経口摂取によるアナフィラキシーの報告も世界的に前例がないとみられる。

まとめ

お好み焼き粉に混入したダニによる OMA の 1 例を経験した。小麦粉製品摂取後の即時型アレルギーが考えられる場合, 小麦に対するアレルギーのほか食品中に混入したダニによるアレルギーを考慮する必要が

ある。食品へのダニの混入を避けるため, 食品の適切な保存方法の周知が大切であり, 室内でのダニへの曝露を避けるために, 特にダニが生息しやすい場所 (布団, ソファ, カーペットなど) を清潔に保つことを含めた生活指導も重要である。本症例で小麦粉に混入していた *D. siboney* は本邦では初めて発見され, それによるアナフィラキシーの報告も本邦・海外とも初めてであった。

文献

1. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR: Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 846-849.
2. 野口佳恵, 高柳たかね, 稲富 徹ほか: お好み焼き粉に混入したダニによるアナフィラキシーショックの 1 例. 皮膚臨床 2011; 53: 427-430.
3. 山中秀夫: ダニ・アレルギーの意味. Q&A でわかるアレルギー疾患 2007; 3: 89-90.
4. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, et al: Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 308-313.
5. Sanchez-Borges M, Suarez Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernandez-Caldas E: Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 31-35.
6. Sanchez-Borges M, Suarez Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Iraola V, Fernandez-Caldas E: Pancake syndrome (oral mite anaphylaxis). World Allergy Organ J 2009; 2: 91-96.
7. 安枝 浩: 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギーから見たアレルギー疾患 ダニアレルギーの免疫

- 生物学とアレルギー疾患 (解説). アレルギー 2008; 57: 807-816.
8. 高井敏朗: アレルゲンの3つの顔(総説). アレルギー 2012; 61: 930-940.
 9. 小俣優子, 下条直樹, 數川久恵ほか: 食品中のダニによりアナフィラキシーを起こした症例. 日本小児科学会雑誌 2014; 118: 30-34.
 10. 伊勢美咲, 小幡祥子, 木花いづみ, 松村和哉, 山田健一郎: 小麦粉含有製品内で増殖したダニによるアナフィラキシーの3例. 臨床皮膚 2015; 69: 19-24.
 11. 伊藤路子, 青木見佳子, 高本雅哉, 松岡裕之, 川名誠司: お好み焼き粉に繁殖したコナヒョウダニによる即時型アレルギーの1例. 皮膚臨床 2010; 52: 561-564.
 12. Batard T, Hrabina A, Bi XZ, et al.: Production and proteomic characterization of pharmaceutical-grade *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* extracts for allergy vaccines. Int Arch Allergy Immunol 2006; 140: 295-305.
 13. 稲葉弥寿子, 白井秀治, 矢上晶子ほか: お好み焼き粉に繁殖したダニによる即時型アレルギーの2例 inhibition immunoblot 法による原因抗原の検討と粉の種類によるダニ数およびダニ抗原増加の検討. 日皮会誌 2010; 120: 1893-1900.
 14. Sewer M, Uyema K, Labrada M, Gonzalez M, Coca M: Monoclonal antibodies against Der s1, a major allergen of *Dermatophagoides siboney*. Int Arch Allergy Immunol 2000; 123: 242-248.
 15. 橋本知幸, 琴 基天, 東 直行: お好み焼き粉から見つかったヒョウダニの一種 *Dermatophagoides siboney*. 衛生動物 2017; 68: 113-117.

(受付: 2017年10月13日)

(受理: 2017年11月22日)

—症例報告—

皮膚原発腺様嚢胞癌 2 例の治療経験

香西 達一¹ 石井 暢明¹ 秋元 正宇¹ 櫻井 透¹
 森田 孝² 萩田あづさ³ 安齋 眞一^{3,4} 小川 令⁵

¹日本医科大学千葉北総病院形成外科

²日本医科大学千葉北総病院皮膚科

³日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科

⁴日本医科大学武蔵小杉病院皮膚病理診断室

⁵日本医科大学附属病院形成外科・再建外科・美容外科

Treatment Experience of Two Cases of Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma

Michikazu Kozai¹, Nobuaki Ishii¹, Masataka Akimoto¹, Toru Sakurai¹,
 Takashi Morita², Azusa Ogita³, Shinichi Ansai^{3,4} and Rei Ogawa⁵

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

²Department of Dermatology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

³Division of Dermatology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁴Division of Dermatopathology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁵Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Primary cutaneous adenoid cystic carcinomas (ACCs) are rare. We report two cases of the primary cutaneous ACC. We resected dorsal crimson nodule in case 1 and resected crimson nodule of the back of the left side of head in case 2. Histopathological evaluation showed that luminal structure was formed of lumen epithelial cells and myoepithelial cells. The structure gathered and formed a cribriform pattern. Additionally, neuronal invasion was noted. No other obvious primary lesions were detected during the systemic examination. According to these findings, we therefore diagnosed this tumor as a primary cutaneous adenoid cystic carcinoma. Resection with an approximately 30 mm margin in both cases was performed. Local recurrence and metastasis are not detected now. ACC often shows neuronal invasion and local recurrence. Therefore, extended resection and a long-term follow-up are needed. When a skin tumor is examined, ACC should always be taken into consideration.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 25-30)

Key words: primary cutaneous adenoid cystic carcinoma, cribriform pattern, neuronal invasion, local recurrence

緒言

腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma, ACC) は、唾液腺に好発する悪性腫瘍であり、その他に下気道、食道、涙腺、外耳道、子宮頸部、前立腺、乳腺、皮膚など様々な臓器にも発生する。皮膚原発例はきわめてまれであるが、今回われわれは2例の皮膚原発性ACCを経験し、診療における注意点などを報告した。皮膚腫瘍の診断には、ACCの存在を常に念頭におく必要



図1 症例1の前医初診時所見
背部に紅色結節を認めた。

があると考えた。

症例1

患者：65歳，男性。

主訴：背部紅色結節

既往歴：胃潰瘍，腎炎，大腸癌，痔瘻

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：2012年より背部に紅色結節を自覚しており，同部位に痒痒があり搔破していた。徐々に増大したため近医を受診（図1）し，全摘生検しACCの診断に至った。瘢痕部より10mmマージンで追加切除されるも断端は陽性であり，追加治療目的に2015年8月当科を紹介受診した。

初診時現症：右背部に線状瘢痕あり。腋窩や鼠径部のリンパ節は触知しなかった。

臨床検査所見：全身CT，PETで，他臓器に原発となるような腫瘍は認めなかった。耳鼻科，消化器科的検索でも異常は認めなかった。

手術：切除瘢痕から20mm離し，筋層も一部含めて追加切除し単純縫縮とした（図2）。

当科切除標本の病理組織学的所見：病変は，表皮との連続性はなく，真皮から皮下脂肪織にかけて大小胞巣を多数形成していた（図3a）。腫瘍細胞は管腔上皮

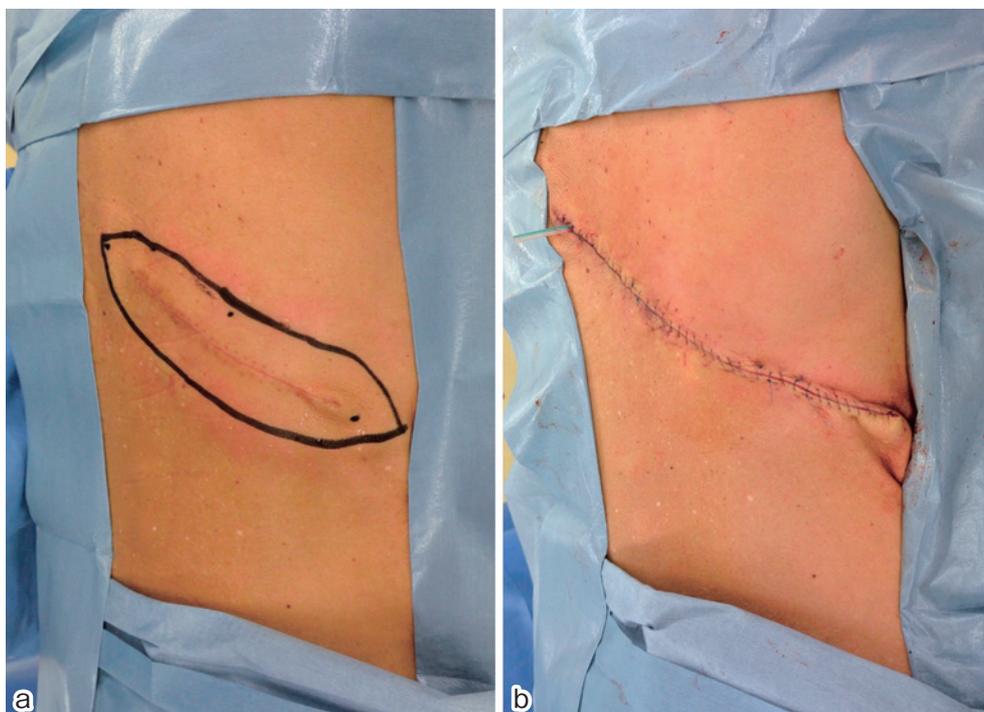


図2 症例1の当院術中の写真

- (a) 前医での切除瘢痕から20mmマージンでデザインした。
(b) 単純縫縮し終了とした。

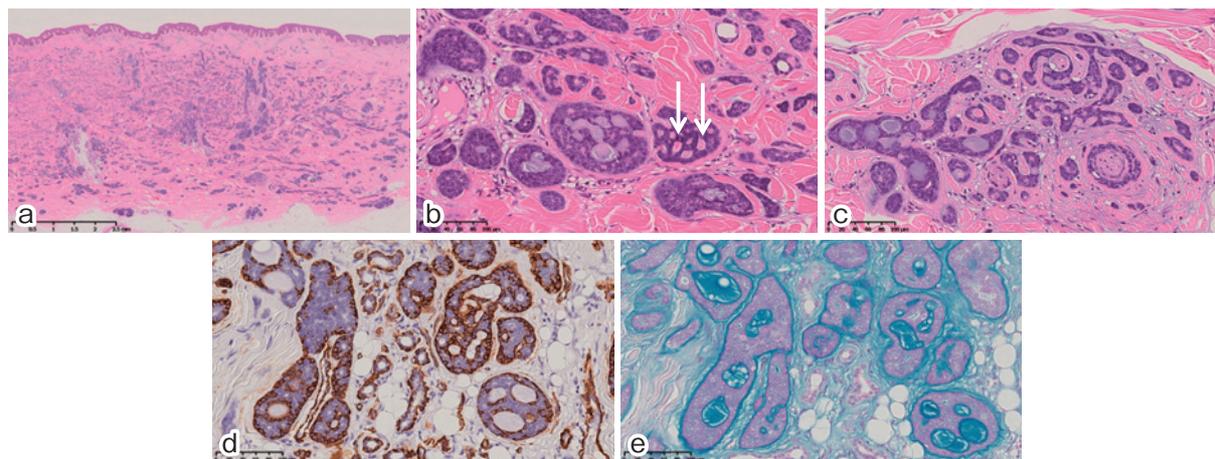


図3 症例1の病理組織学的所見

- (a) HE 染色 (×2)：表皮との連続性はなく，大小胞巣を多数形成している。
- (b) HE 染色 (×20)：多数の偽管腔と，真の管腔 (矢印) から構成される篩状構造を認める。
- (c) HE 染色 (×20)：腫瘍細胞が胞巣を形成して神経周囲に浸潤している。
- (d) αSMA 染色 (×20)：管腔外側の細胞が αSMA 陽性である。
- (e) アルシアンブルー染色 (×20)：偽管腔内の好塩基性物質がアルシアンブルー陽性である。



図4 症例2の前医初診時所見
左後頭部に紅色結節を認める。

症例2

患者：80歳，男性。

主訴：左後頭部紅色結節

既往歴：硬膜下血腫，肋骨骨折，気胸，高尿酸血症

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：2013年より左後頭部に紅色の結節を認め，徐々に増大したため近医を受診した(図4)。1mmマージンで全摘生検され，ACCと診断された。追加治療目的に2015年11月当科を紹介受診した。

初診時現症：左後頭部に線状瘢痕あり。頸部リンパ節は触知しなかった。

臨床検査所見：全身CTで他臓器に原発となるような腫瘍は認めなかった。

初回手術：切除瘢痕から30mmマージン，後頭筋膜と帽状腱膜も含めて追加切除し(図5)人工真皮を貼付した。

当科切除標本の病理組織学的所見：病変は，表皮との連続性はなく，真皮から皮下脂肪組織内に大小の腫瘍細胞胞巣が結節性に増加していた(図6a)。症例1と同様に，比較的大きさの揃った偽管腔と真の管腔から構成される篩状構造が観察された(図6b)。腫瘍細胞の神経周囲浸潤もあった(図6c)。腫瘍細胞は取り切れていたが，下床部分において切除端に近接する部分があった。

免疫組織化学的所見：管腔上皮細胞はc-kitが陽性であった(図6d)。

細胞と筋上皮細胞(基底細胞様細胞)で構成されていた。管腔上皮細胞は真の管腔を形成し，筋上皮細胞は淡好塩基性の粘液様物質を取り囲むように配列し偽管腔を形成していた。多数の偽管腔と，真の管腔から構成される篩状構造を認めた(図3b)。また，神経周囲への腫瘍細胞の浸潤も認めた(図3c)。

免疫組織化学的所見：管腔外側の細胞はαSMA陽性(図3d)，アルシアンブルー染色は偽管腔内の好塩基性物質に陽性であった(図3e)。

術後経過：術後約1年10カ月現在，局所再発および転移は認めていない。

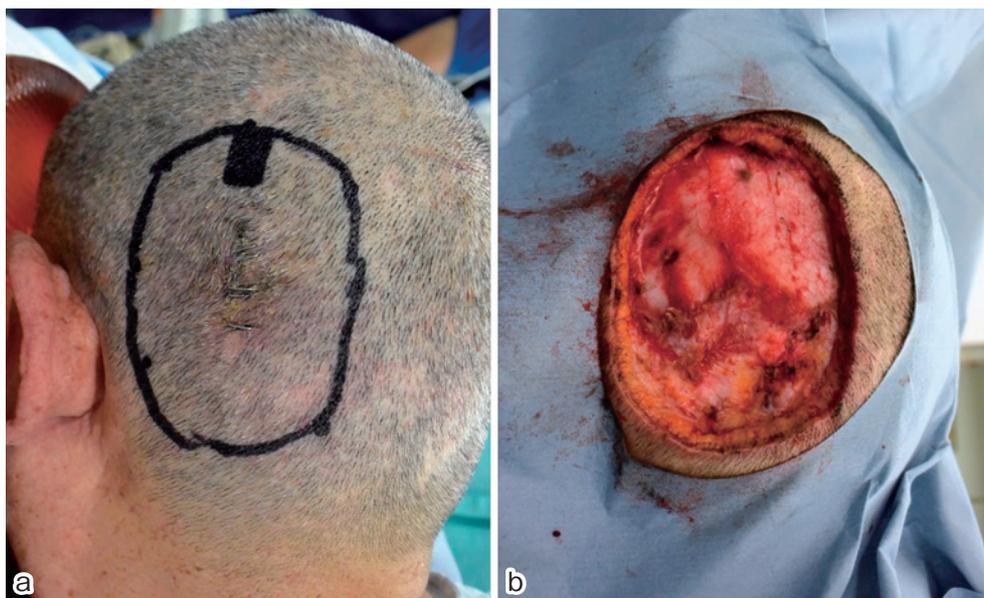


図5 症例2の当院での初回術中所見
 (a) 前医での切除瘢痕から30 mm マージンでデザインした。
 (b) 後頭筋膜と帽状腱膜も含めて追加切除した。

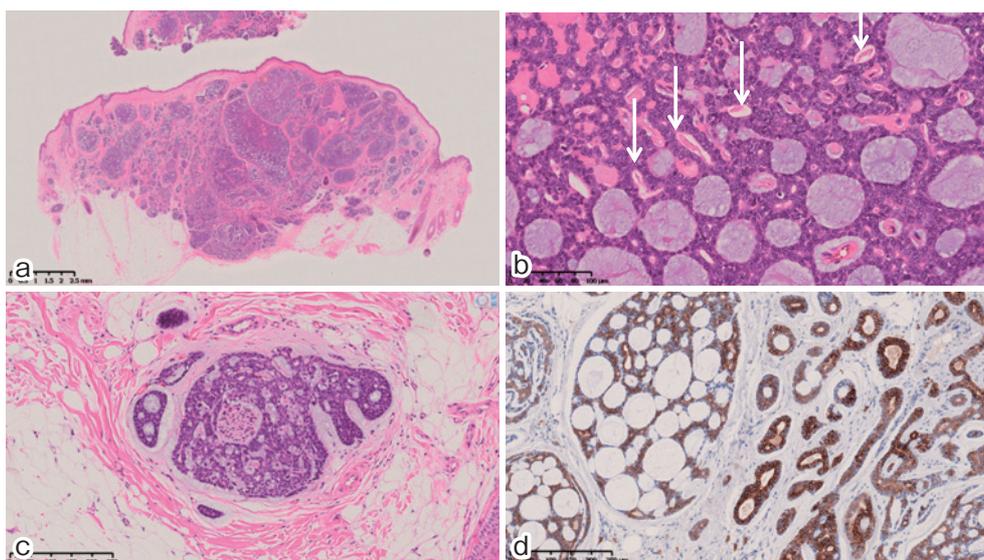


図6 症例2の病理組織学的所見
 (a) HE 染色 (×2) : 表皮との連続性はなく、真皮から皮下脂肪組織内に大小の腫瘍細胞胞巣が結節性に増加している。
 (b) HE 染色 (×20) : 比較的大きさの揃った偽管腔と、真の管腔 (矢印) から構成される篩状構造が観察される。
 (c) HE 染色 (×20) : 腫瘍細胞が神経周囲に浸潤している。
 (d) c-kit 染色 (×20) : 管腔上皮細胞が c-kit 陽性である。

2 回目手術：腫瘍細胞が切除端に近接していた部分は骨上で追加切除し (図7a)、骨露出部は皮弁術 (図7b)、それ以外は全層植皮にて再建した (図7c)。

術後経過：術後約1年半現在、局所再発および転移は認めていない。

考 察

皮膚原発 ACC は1975年に Boggio によって最初に報告されたまれな腫瘍であり¹、ACC 全体の0.8%で

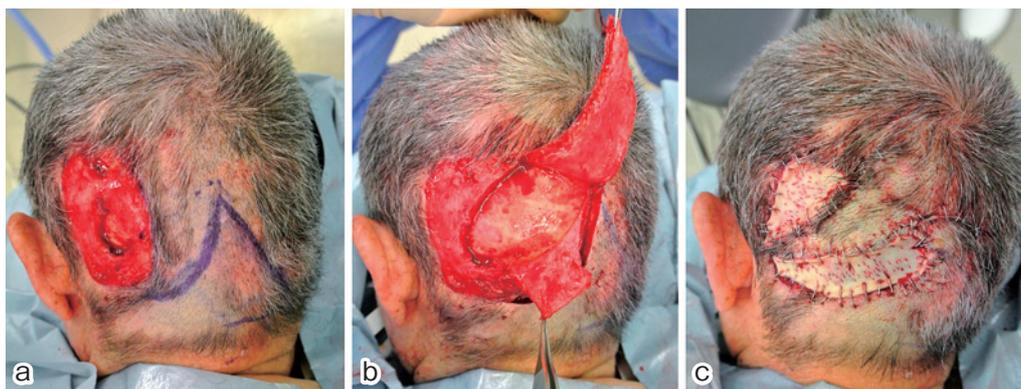


図7 症例2の当院での2回目術中所見

- (a) 腫瘍細胞が切除端に近接していた部分は骨上で追加切除した。
 (b) 骨露出部は皮弁術で再建した。
 (c) 骨露出部以外は全層植皮で再建した。

ある²。2016年の福田らの集計では、国内外合わせ約100例の報告³がある。それ以降でわれわれが渉猟しえた報告例は、自験例や会議録まで含めると、国内外合わせ現在までに約15例の報告がある。Ramakrishnanらは、発症年齢は14歳から90歳の平均61歳でほぼ性差はなく、発生部位は頭頸部が46%、上肢17%、体幹15%、下肢13%であったと報告している⁴。腫瘍の臨床像は、正常色から淡紅色の皮下結節または腫瘤である³が、特徴的な所見はないため、視診による術前診断は困難な場合が多く、通常皮膚腫瘍として切除されることが多い⁵。

病理組織学的所見では、原則的に表皮との連続性はなく、真皮から皮下脂肪組織にかけて、大小胞巣を多数形成している。腫瘍細胞は二相性を呈し、淡い類円形の核をもつ管腔上皮細胞と、濃染する核をもつ筋上皮細胞（基底細胞様細胞）で構成される。管腔上皮細胞は真の管腔を形成し、内腔に淡好酸性の上皮性粘液を容れる。一方、筋上皮細胞は淡好塩基性の粘液様物質を貯留させた間質を取り囲むように配列し、偽管腔と呼ばれている。真の管腔と偽管腔から構成される篩状構造が特徴的であるとされている。また、Seab⁶らは皮膚原発ACCの診断基準として、腫瘍が真皮内にあること、基底細胞様細胞から成る篩状構造、好塩基性の粘液様間質、限局したヒアリン化などの項目を挙げているが、組織学的に他臓器原発ACCとの鑑別は非常に困難であり全身検索が必須と考える。

鑑別としては汗腺由来の悪性腫瘍やBasal cell carcinoma, adenoid-cystic typeなどが挙げられる。Microcystic adnexal carcinomaの腫瘍胞巣は比較的小さく、索状、島状に分布し、胞巣周囲に間質が増加する。また角質嚢腫を伴う。Mucinous carcinomaは

周囲と被膜によって明瞭に境され、線維性の隔壁によって境された多胞性囊胞様の構造を有する。中は粘液様物質で満たされ、その中に浮遊するように充実性、あるいは一部管腔状構造を有する異型性の少ない細胞塊を認める。Basal cell carcinoma, adenoid-cystic typeは表皮との連続性があり、BCCでみられる腫瘍細胞の柵状配列や胞巣と間質の間に裂隙がある。いずれにせよ上記の疾患とは、ACCが特徴的な篩状構造を呈することにより鑑別される。

高橋らの報告によると、皮膚原発ACCは局所再発を繰り返しやすいと、33%が再発している。再発までの期間は術後4カ月から20年までの報告があり、平均は5年であった⁷。しかしリンパ節転移は約4%（3/73例）、遠隔転移は約7%（5/73例、肺4例、肝1例）と頻度は非常に低いと報告されている⁴。

治療は外科的切除が原則とされているが、局所再発をきたしやすい理由としては、肉眼的境界に比べ皮下で病変が広がっている場合が多く、しばしば神経周囲浸潤を伴うことである⁸。そのため切除マージンの設定が困難であり、50mmマージンでも切除断端が陽性であった報告もある⁹。局所再発防止のためには、20mm以上のマージンを取ることが推奨されている¹⁰が、明らかな切除マージンの指標はない。症例数が少ないため、今後の症例数蓄積によりマージンの指標を検討する必要がある。放射線療法、化学療法は感受性が低いとされているが、化学療法に関しては多発転移に対して有用であったとの報告がある¹¹。経験した2症例についてはCTやPETなどで転移は指摘されていないため外科的切除のみとし、両症例ともに水平方向は約30mmマージンで摘出した。しかし、症例2では深部で切除端に近接する部分があり、骨膜まで追

加切除している。最終的には切除標本の組織学的な断端評価が重要となる。単純縫縮が不可能な場合は人工真皮などで被覆し病理組織診断の結果を待ってからの再建が好ましい。本疾患は局所再発の多い疾患であり、術後10年以上経過してから転移病変が発見された報告もあり⁶⁾、長期的というよりは生涯のフォローが必要だと考える。

自覚症状がなく、正常色から淡紅色のやや硬い皮下結節または腫瘤をみたら、ACCも鑑別に入れる必要がある。また、ACCと確定すれば十分な画像検査をし、原発巣がないことを確認した上で皮膚原発ACCと診断し、適切な切除マージンを検討する必要があると考えられた。

結 論

今回われわれは2例の皮膚原発性ACCを経験し、診療における注意点などを報告した。皮膚腫瘍の診断には、ACCの存在を常に念頭におく必要があると考えた。

文 献

1. Boggio R: Adenoid cystic carcinoma of scalp. Arch Dermatol 1975; 111: 793-794.
2. 藤田直昭, 鈴木さやか, 山田元人, 前多松喜: 皮膚原発 adenoid cystic carcinoma の1例. Skin Cancer 2004; 19: 116-119.
3. 福田理紗, 白田 慎, 蒔生田整治, 船越 建: Primary

cutaneous adenoid cystic carcinoma の1例. 日本臨床皮膚科医学会雑誌 2016; 33: 389-393.

4. Ramakrishnan R, Chaudhry IH, Ramdial P, et al: Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 27 cases. Am J Surg Pathol 2013; 37: 1603-1611.
5. Osborn DA: Morphology and the natural history of cribriform adenocarcinoma (adenoid cystic carcinoma). J Clin Pathol 1977; 30: 195-205.
6. Seab JA, Graham JH: Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 113-118.
7. 高橋 基, 遠藤雪恵, 青山久美, 田村敦志, 石川 治: 局所再発をきたした皮膚原発 adenoid cystic carcinoma の1例. 臨床皮膚科 2006; 60: 479-482.
8. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA: Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Cancer 1984; 54: 1062-1069.
9. 井川浩晴, 吉田哲憲, 大浦武彦, 川嶋邦裕, 熊切正信, 本間賢一: 頬部に発生した primary adenoid cystic carcinoma of the skin の1例. Skin Cancer 1993; 8: 258-262.
10. Raychaudhuri S, Santosh KV, Satish Babu HV: Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma of the chest wall: a rare entity. J Cancer Res Ther 2012; 8: 633-635.
11. Ikegawa S, Saida T, Obayashi H, et al: Cisplatin combination chemotherapy in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the skin. J Dermatol 1989; 16: 227-230.

(受付: 2017年11月30日)

(受理: 2017年12月8日)

一話 題一

泌尿器癌における末梢血循環腫瘍細胞捕捉の試み

日本医科大学付属病院泌尿器科
大林康太郎, 近藤 幸尋

はじめに

各種固形癌における治療効果判定や生命予後予測などに、血中腫瘍マーカーが広く利用されてきています。しかし、腫瘍マーカーによってその感度、特異度は様々で、全身評価画像や治療経過との乖離を経験することがしばしばあります。また、転移性癌の確定診断の為に、原発巣腫瘍組織や転移巣腫瘍組織への針穿刺生検が行われる必要がありますが、患者の病状や部位によっては針穿刺生検の施行が困難であるケースを多く経験します。

癌の血行性転移には原発巣の腫瘍細胞がその上皮細胞表現型から細胞形態や細胞間接着因子などを変化させ、運動・浸潤性を獲得し血管内に流入することが必要である、とする上皮間葉転換 (EMT: Epithelial-Mesenchymal transition) 説が多く受け入れられています¹。この考えを基に、患者の微量血液から末梢血中を循環する癌細胞 (循環腫瘍細胞 CTC: Circulating tumor cells) を捕捉する研究や、血液中に漏れ出した癌由来の遺伝子情報 (cfDNA: cell free DNA, ctDNA: circulating tumor DNA) を解析するリキッドバイオプシー (Liquid biopsy) の研究、開発が世界中で進められています²。

CTCs は末梢血 1 mL 中に数個と非常に少数と言われていますが、より低侵襲な転移有無診断や、癌治療効果判定、生命予後予測、転移メカニズムの解明など、様々な分野で応用され、新たなバイオマーカーとしての意義が模索されています。

使用デバイスについて

CTCs の捕捉、同定方法は多岐にわたって開発されており、微小磁気ビーズ等を利用した磁性微粒子法、チップ等を利用したマイクロ流路法、アデノウイルスなどウイルスを利用した検出法、フィルター等を用いたサイズ分画法、液体力学を利用した方法、電気泳動誘電法などがあります。転移性大腸癌、転移性乳癌、転移性前立腺癌において、米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) の許可を唯一受け、広く実用化、普及されてきた CTCs 捕捉デバイスとしましては、磁性微粒子法に位置する CellSearch[®] (Veridex 社) があり、採取された CTCs の個数が多いと生命予後不良と関係するとの報告が散見されます³。しかし、CellSearch[®] は検査費用が

高額であることや、使用可能抗体が限定されている、感度が低い (約 60%)、といった様々な問題点があります。

今回われわれは、マイクロ流路法に位置する流体チップデバイス (Polymer CTC chip) を用いて、泌尿器癌、特に前立腺癌患者の末梢血から CTCs を捕捉する試みを行いました⁴。このデバイスの特長としましては、操作が簡便で安価である、製造の再現性が安定している、高い捕捉率、捕捉抗体を自由に組み合わせて多様な癌細胞を捕捉できる、などの点が挙げられます。

上記 CTC chip はレジンポリマー製で、7.5×2.5 cm のプレパラート上に高さ 100 μm、長径 100 μm 大のマイクロポストが約 30,000 個敷き詰められており、腫瘍細胞表面に発現している抗原に反応する捕捉抗体をマイクロポストの表面にコーティングすることが可能となっています。前立腺癌細胞株 (PC3) における抗原発現の確認と細胞捕捉実験の後、未治療転移性前立腺癌患者より末梢血 2 mL を採取し、輸液ポンプで陰圧をかけながら、捕捉抗体である EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) 抗体をコーティングした chip 内を通過させ、1 時間程で CTCs を捕捉します。捕捉された CTCs は PE-Anti EpCAM や DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole), FITC-Anti CK (Cytokeratin) 8, CK9, CK18, APC-CD45 などの各種蛍光免疫染色を施した後、蛍光顕微鏡で観察、同定、計測を行いました。

結果

培養した前立腺癌細胞株 (PC3) の EpCAM や CK18 などの抗原発現を確認、血液の代用として PBS (リン酸緩衝生理食塩水: Phosphate Buffered Saline) 約 2 mL に培養した前立腺癌細胞を混濁させて捕捉を試み、約 9 割以上の高い捕捉率を確認しました。健康人から末梢血 2 mL を採取し、培養した前立腺癌細胞を混濁させて同様の方法で捕捉を試み、約 8 割以上の捕捉率を確認しました。前立腺癌細胞株での捕捉実績を確認した後、未治療転移性進行前立腺癌患者 15 名 (PSA 値 9.85~6,822.8 ng/mL) から末梢血を 2 mL 採取し、同様の方法で CTCs を捕捉、観察し、全例で CTCs を確認することができました。しかし、その捕捉数は 1~81 個/mL と偏りが大きく、コンタミネーションや、結果の再現性の問題点や、捕捉された CTCs クラスターの個数の扱いやその存在意義などの追及が課題となっています。

おわりに

今回使用したデバイスが未治療転移性前立腺癌患者の CTCs を捕捉可能であることを確認することができました。今後は、治療経過中での CTCs 数変化や各種腫瘍マーカーとの関係性、転移を有していない早期患者における

CTCsの捕捉可否, EpCAM以外の抗体による腫瘍細胞捕捉, 他の捕捉デバイスやcfDNA解析との比較など, さらなる追究をしていきたいと考えています。また, 前立腺癌以外の泌尿器癌(腎癌, 腎盂尿管癌, 膀胱癌, 精巣癌)におけるCTCs研究も進めていきたいと思ひます。

文 献

1. Greenburg G, Hay ED: Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 333-339.
2. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K: Cell-free nucleic acid as biomarkers in cancer patients. *Nature Review Cancer* 2011; 11: 426-437.
3. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al: Tumor cells circulating in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant disease. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6897-6904.
4. Ohnaga T, Shimada Y, Moriyama M, et al: Polymeric microfluidic devices exhibiting sufficient capture of cancer cell line for isolation of circulating tumor cells. *Biomed Microdevices* 2013; 15: 611-616.

(受付 : 2017年8月14日)

(受理 : 2017年9月11日)

一話 題一

病理診断とデジタルパソロジー： その現状と近未来像

日本医科大学付属病院病理診断科
大橋 隆治

はじめに

病理診断は、患者の臓器から摘出された検体からプレパラート・スライドグラスを作製、それを顕微鏡で観察して診断を下す、というのが主な流れである。だが、デジタルパソロジーの登場により、この伝統的な業務形態が今後、大きく変わる可能性がでてきている。デジタルパソロジーでは、プレパラート上の情報をすべて専用のスキャナーで取りこみ、組織画像は whole slide image (WSI) 化されてハードディスク内に保存される。病理医は、モニターで、WSI を通常の顕微鏡を操作するのと同じように、“検鏡”し、診断することができる。各種コンピューター、IT 機器の進歩により、WSI の解像度や利便性（画像の移動、拡大・縮小）は、ここ数年で飛躍的に向上した。これらのデジタル化された病理画像の利用は、インターネットによる globalization の流れを受け、当初考えられていた範囲を大きく超えて可能性を広げつつある。本稿では、デジタルパソロジーの現状とその可能性について、紹介してみた。

病理診断におけるデジタルパソロジーの役割

まず、実際の臨床現場でデジタルパソロジーがどのように活用されるのかを紹介する。まず、遠隔地における術中迅速診断である。これまでは、常勤の病理医を持たない地方の小病院では術中迅速診断ができず、施行できる術式にも限界があった。ところが、デジタルパソロジーを用いれば、病理標本作製できる技術員さえいれば、凍結標本の画像を病理医のいる他院に転送し、診断結果を電話で伝えてもらう、ということができる。この方式は、病理医を派遣することが困難な遠隔地で、病理医を補完する手段として、テレパソロジー（遠隔病理診断）としてすでに20年以上も前から行われている。現在は、院内で術中迅速診断を行った場合と同じく保険請求することが可能となっている。また、通常の診断業務にて難解例に遭遇した場合、他院の病理専門医にプレパラートを郵送し、診断を仰ぐ場面が少なくない。これも、デジタルパソロジーで画像を転送できれば、あたかも実際に顕微鏡でプレパラートを供覧しているのと同様に、モニター上で病理組織を供覧しながら、電話で意見を交わすことが可能となり、より正確な診

断に到達できる。また、時間、費用の大きな節約にもなる。

次に各種カンファレンスによるデジタルパソロジーの活用である。例えば、他施設とインターネット接続し、同じデジタル画像を供覧しながら、症例検討することができる。実際に、国内のカンファレンスでも、海外にいる病理医とリアルタイムで同一画像を見ながら、Skypeを通じてディスカッションする、という試みがすでに始まっている。筆者がこれらのカンファレンスを実際に見たかぎりでは、画像のクオリティーは極めて良好、画像移動は非常にスムーズで、通常の顕微鏡画像を用いたディスカッションとほとんど変わらない印象であった。今後、国内外を問わず、様々なカンファレンスで、デジタルパソロジーが多用されることになるであろう。

さらに、施設間での症例の共有や大規模なデータベースの構築も可能となる。例えば、大学、研究所のみならず、地域の連携病院間で、ネットワークを介してWSI化された病理画像を共有できれば、診断だけでなく、教育や研究にも利用できる。実際に、日本病理学会の主導のもと、全国に散逸する病理画像をすべてWSI化してクラウド内に集約化し、データベース化して希少例を施設間で共有したり、診断ツールの開発を行うなどのプロジェクトがすでに進行中である。

海外に目を向けると、欧州各国では、世界に先駆けてデジタルパソロジーを研究、教育のみならず、日常病理診断に大きく取り入れる動きが広がっている。また、デジタルパソロジーで欧州に遅れをとっていた米国でも、2017年4月、米食品医薬品局（FDA）がPhilips社のWSIシステムを臨床診断向け医療機器として正式に認定した。これにより、米国でも病理診断のデジタル化が急速に進むことが予想される。

今後の展望

このように全世界で広まりつつあるデジタルパソロジーであるが、病理のデジタル化はあくまでも手段であって目的ではないということを忘れてはならない。目的の第一に、病理診断の standardization と globalization がある。症例がリアルタイムで共有できれば、国内のみならず、海外の病理医と標本を供覧することが可能となり、診断の一致率や診断能力の向上につながる。また、医療現場でのメリットとして、病理業務の効率化がある。実際に、病理業務を完全にデジタル化したオランダの臨床検査会社の一つであるLabPON社は、病理標本の分配、集配業務などが効率化され、TAT (turn around time) が大幅に短縮したと報告している。また、病理組織に加え、患者の遺伝子情報を組み合わせた総合的なインターフェースの開発の動きもある。将来的には、患者に関するすべての医療情報がデジタル情報として、同一プラットフォームに乗ることになり、医療の形態そのものが大きく変革する可能性があ

る。さらに、病理画像情報を人工知能に学習させれば、人に匹敵する、あるいは凌駕するような診断ツールができる可能性もある。実際に、国内のいくつかの施設ではこのような病理診断ツールの開発が進んでいる。

一方で、クリアすべき問題も少なくない。デジタルパソロジーでは他施設間、複数の病理医で症例をシェアできることになるが、そのようにして診断された場合、責任の所在を明確にする必要がある。また、病理画像が自由に国境間を飛び交うようになると、専門家を揃えた一部の施設が診断を独占してしまう可能性もなくはない。次に患者情報の守秘性である。氏名などプライバシーは当然守られるべ

きものであるが、例えば世界に数例しかないといった希少例の場合、その病名だけで個人が特定できてしまう恐れがある。ただ、これらの問題点を考慮しても、デジタルパソロジーから我々が享受できるメリットは計り知れないものがある。本邦に目を向けると、デジタルパソロジーの分野では、世界からはやや遅れをとっていることは否めないが、その可能性、メリット、デメリットを常に意識して、日常業務に取り入れていく姿勢が望まれる。

(受付：2017年12月2日)

(受理：2017年12月27日)

—関連施設だより—

会津外傷再建センター

伊藤 雅之

福島県立医科大学外傷再建学講座
会津中央病院会津外傷再建センター

Aidu Traumatology and Reconstructive Surgery Center

Masayuki Ito

Fukushima Medical University

Department of Traumatology and Reconstructive Surgery

Aidu Chuo Hospital

このたび、会津中央病院の寄附講座として福島県立医科大学に外傷再建学講座を開設するに至り、会津中央病院内に“会津外傷再建センター”を開設いたしました。

すこし、自己紹介をさせていただきます。私自身、整形外科を研鑽し、大学院を卒業後、訳あって開業するために新潟県立十日町病院へ赴任することになりました。そこで、2004年10月23日17時56分 中越地震に見舞われたのです。3度目の余震の震源地で、震度は6強から7という大きい地震でした。人口の少ない土地ではありましたが、初動医師も3名で、70%は外傷でしたので、トリアージから外傷治療までを一手に担うことになりました。大学院では、股関節を中心に研究を進め、外傷を忘れかけていましたが、地震のショックなのか、過剰なアドレナリンなのか、24時間をほとんど不眠不休で患者搬送と治療に明け暮れて過ごしました。赴任して3週間目のことでした。しかし、80%が外傷患者で、飛び回っていた私には水も食料も配給されず、喉がからからに乾燥し、トイレの洗面の水を飲み、いつまで診療が続くのかと暗澹とする中、日本医科大学のチームが到着したのです。当時は公的な組織としてDMATが創設される前であったため、私設隊でしたが、“あとは我々に任せてください”と力強く言われ、一息つくことが出来ました。この場を借りて、御礼申し上げます。その後2カ月間は搬送した患者をほかの病院で手術、また診察をして過ごすことになりました。

その時のことを思い返すにつけ、自分の治療が正しかったのか、もっとよい治療や対応はできなかったのか、と悩むようになり、開業のことは忘れてしまいました。その時に偶然出会ったのが、日本医科大学の救急科、川井真准教授、大泉旭先生でした。その出会いから1年半、当時、日本医科大学の救急科教授、山本保博先生の率いる高度救命救急センターに国内留学をすることができました。新潟には医師が不足しており、半年間と期間限定の短いものでしたが、整形外科の専門医を取得してしまいましたので、ほかの外科手術にも参加させていただき、大いに勉強になりました。

その経験をもとに、新潟大学救急科特任助教を経て、新潟市民病院に赴任しました。救命救急センターの副センター長にも任命していただきましたが、日本医大と違い、はじめは大腿骨骨折の即時内固定や骨盤骨折の緊急創外固定すらも、各部門から反対されるほど、外傷治療には保守的でした。少しずつ周囲を説得し、今では、新潟県内でも、当たり前のように行われる治療となりました。今回は、地震が取り持つ縁といえは妙ではありますが、恩返しのつもりで、福島からのオファーを受けることにしました。地震の時に、私を助けてくれたチーム、病院自家発電用の重油の給油、風呂の設置、水の配給などしてくださった自衛隊、診療の合間に食べた病棟のおにぎり、そのようなことを思い出しました。そして、有事には、40年を迎えた日本医科大学 救急科の救命救急センターのように、当院で後方支援治療ができる強力な部隊を作りたいと思っています。有事には、その土地の皆が被災者なので

連絡先：伊藤雅之 〒965-8611 福島県会津若松市鶴賀町1番1号 会津中央病院

URL： <https://www.onchikai.jp/departments/reconstruction>

E-mail： aitrsc@fmu.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)



会津外傷再建センターのメンバー（上段）と恩師（下段左：川井真病院教授，右：大泉旭先生）

すから、その土地で治療をしてはいけません。是非、お送りください。

なぜ外傷再建学としたのかをご説明したいと思います。日本での外傷治療は、急性期に整形外科の出番が少ないように思いました。そのような場合は患者の状態が落ち着いてから、コンサルトされることが多く、しかしコンサルトされた時は、時すでに遅し、変形治療が始まっており、関節拘縮も進み、手術をするとしても複雑で、成績は良くない状況です。その患者を診ながら、その後、リハビリテーション転院をすすめるのが実情となります。命が助かっただけでもありがたいと患者の家族には感謝されますが、私としては釈然としないのが実際でした。まずは急性期より適切な治療を行うことが大切と思っています。しかし、多発外傷では、患者の状態に応じて治療方法を選択することになります。やはりやむを得ない後遺症というものは残存し、今度はそれをサルベージすることも必要になります。急性期から慢性期になり、生活保護を取得するようになってからではモチベーションの回復には遅いと思われ、それ以前に再建する機会を見つけることが、患者のため、社会のためと考えています。まだまだ若輩者ではございます。皆様のご支援をいただけますと幸いです。どうぞよろしく願いいたします。また、いつでも遊びに見学にお越しください。

（受付：2017年12月22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. 84, No. 5 (2017 年 10 月発行) 掲載

A Real-World Retrospective Cohort Study of Combined Therapy with Bevacizumab and Paclitaxel in Japanese Patients with Metastatic Breast Cancer

(J Nippon Med Sch 2017; 84: 215-223)

進行・再発乳癌患者を対象とした Bevacizumab・Paclitaxel 併用療法の有用性を検討する観察研究

山田博文¹ 井上賢一² 永井成勲² 中井麻木^{3,4}
有沢文夫⁵ 上田宏生⁵ 齊藤 毅⁵ 二宮 淳⁶
黒田 徹¹ 櫻井孝志⁷ 児玉ひとみ⁸ 君塚 圭⁹
秦 怜志¹⁰ 甲斐敏弘¹¹ 黒住昌史¹²

¹赤心堂病院外科

²埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科

³日本医科大学乳腺外科

⁴埼玉医科大学総合医療センター乳腺内分泌外科

⁵さいたま赤十字病院乳腺外科

⁶二宮病院乳腺外科

⁷JHCO さいたまメディカルセンター外科

⁸埼玉石心会病院外科

⁹春日部メディカルセンター乳腺外科

¹⁰三井病院乳腺センター

¹¹新都心レディースクリニック

¹²埼玉県立がんセンター病理診断科

目的：進行再発乳癌患者を対象に、Bevacizumab (B)・Paclitaxel (P) 併用療法 (BP) の有効性と安全性の観察研究を埼玉乳がん臨床研究グループ (SBCCSG) で行った。

方法：2012 年 6 月から 2014 年 5 月までに、SBCCSG の 10 施設で 94 人が、BP を投与された。プライマリーエンドポイントは、治療成功期間 (TTF)、セカンダリーエンドポイントは、奏効率 (ORR)、生存期間 (OS)、毒性と設定した。

結果：90 人が評価対象となり、平均年齢 58 歳 (範囲 34~84 歳) であった。66% と 57.7% の患者が、術後療法と再発後治療として、それぞれ化学療法を受けていた。TTF

の中央値は 6.2 カ月、95% 信頼区間は 4.2~8.3 カ月であった。OS の中央値 15.4 カ月、95% 信頼区間は 12.0~18.9 カ月であった。ORR は 67.8%、95% 信頼区間は 57.1~77.2% であった。P を 90 mg/m² で治療開始した患者 52 人の 28.9% が、毒性により 20 mg/m² 以上減量した。Grade 3/4 の血液毒性は 56.6% に認められた。主な非血液毒性は、感覚性末梢神経障害 62.2%、爪の変色 58.9%、疲労 56.7% であった。

結論：BP 療法は、実臨床においても有効性と安全性のある治療法と考えられた。P を 90 mg/m² で治療開始した BP 療法患者には毒性により P を減量することを考慮して治療計画の検討が必要である。

Worse Preoperative Status Based on Inflammation and Host Immunity is a risk Factor for Surgical Site Infections in Colorectal Cancer Surgery

(J Nippon Med Sch 2017; 84: 224-230)

術前の癌悪液質状態は大腸癌術後の surgical site infection (SSI) 発生に影響するか

佐川まさの¹ 吉松和彦¹ 横溝 肇¹ 矢野有紀¹
岡山幸代¹ 碓井健文¹ 山口健太郎¹ 塩澤俊一¹
島川 武¹ 勝部隆男¹ 加藤博之² 成高義彦¹

¹東京女子医科大学東医療センター外科

²東京女子医科大学東医療センター検査科

背景：modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) は癌患者の炎症をベースとした栄養障害の指標であり、悪液質状態を反映する。悪液質状態では、手術侵襲下において異常に亢進した炎症反応が惹起され、術後早期の感染性合併症発生を引き起こすといわれている。一方で感染性合併症は surgical site infection (SSI) と remote infection (RI) に分類され、その発症機序により危険因子も異なると考えられる。しかし悪液質の影響が全感染性合併症に影響するかは結論に達していない。今回は mGPS を指標に、悪液質が SSI 発生に影響するかを検討した。

対象と方法：大腸癌切除 351 例を対象とし、mGPS とその他の背景因子が SSI 発生に影響する因子であるか検討した (logistic regression analysis)。

結果：SSI 発生 (32 例) に影響する因子は単変量解析で mGPS (Score2)、到達法 (開腹)、合併切除臓器 (あり)、人工肛門造設、出血量 (多量)、手術時間 (長時間)、肺機

能障害, 小野寺式栄養指数 ≤ 40 , neutrophil lymphocyte ratio (NLR) (> 4), controlling nutritional status (CONUT) (≥ 2) であり, Stepwise selection 後の多変量解析では mGPS (Score2), 人工肛門造設, 出血量(多量), NLR (> 4) が危険因子であった ($p < 0.05$).

結語: 大腸癌切除例において術前の悪液質状態は, SSI 発生に影響する可能性が示唆された. 今後は癌悪液質状態が, RI にも影響する因子であるかを検討する.

— 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 29 年 7 月 14 日（金）
午後 4 時～午後 4 時 40 分
場 所 第一会議室（教育棟 3 階）
出席者 弦間会長、鈴木（秀）副会長
高橋、猪口、杉原、新田、横田 各理事
岡、田中 各監事
石川、小原 各会務幹事
中村、荻原、齋藤、清家、佐伯、上村
各施設幹事
委任出席者 小澤副会長
折茂、竹下、内藤、安武、内田 各理事
松谷、横堀 各会務幹事
藤崎、鈴木（英）、高瀬、宮本、山崎、宮下、折笠
各施設幹事
欠席者 新谷、山口、石井 各会務幹事
陪席者 丹羽会計事務所 丹羽税理士
事務局 五箇、秋田、青柳

弦間会長から、議事録署名人として、田中監事、小原会務幹事が指名された。

I. 確認事項

- 定例（4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

- 庶務関連報告（高橋庶務担当理事）
(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 29 年 6 月 30 日現在	1,539 名	150 名	70 名	1 名	3 社	1,763 名
平成 28 年 7 月 25 日現在	1,575 名	152 名	70 名	0 名	3 社	1,800 名

- 学術関連報告（杉原学術担当理事）
(1) 第 27 回公開「シンポジウム」について
平成 29 年 6 月 3 日（土）午後 2 時から、主題「動脈硬化症 基礎から臨床へ」で開催した。
(2) 第 85 回医学会総会「特別講演」について
東京理科大学との連携をより深めるため、同大の江角浩安教授に「医理工連携研究を中心に、医療への繋がり」をテーマに特別講演を依頼した。

- 編集関係（横田編集担当理事）
(1) 6 月 14 日発表の最新版（2016 年）の JCR インパクトファクターが発表され、JNMS のインパクトファクターは、0.436（昨年 0.586）、5 year impact factor（今回初）は、0.573 であった。
(2) 論文を長期間公開することにより被引用が増える可能性があることから、J-STAGE の早期公開システムを利用することとした。

III. 審議事項

- 医学会会員における退会の取り扱いについて
高橋庶務担当理事から、資料に基づき、説明があり、退会届提出者及び逝去者の 9 名の退会が認められた。
- 第 85 回医学会総会について
高橋庶務担当理事から、総会次第にそって説明がなされ、審議の結果、提案どおり承認された。
- 平成 28 年度医学会収支決算報告について
小原会計担当会務幹事から、収支決算報告を丹羽会計事務所丹羽先生に確認いただいたことが、報告された。
また、繰越金が多い件については、派遣労働者が一人欠員であったことと印刷代が予算より押さえられたことが要因となったことが説明され、田中監事から監査報告がなされた後、審議した結果、承認された。

IV. その他

- 横田編集担当理事から、JNMS のインパクトファクターを上げるには被引用を増やす必要があり、編集委員会ではセルフサイテーションが低いため、JNMS のホームページに掲載論文一覧を載せ、引用しやすくしたことが報告された。
また、Review は引用されやすいことから本学出身者で他学の教授に執筆を依頼したことが報告された。
弦間会長から、インパクトファクターを上げるには、セルフサイテーションが重要であることから、セルフサイテーションを上げて欲しい旨、要請された。
- 次回役員会は 10 月 27 日（金）午後 4 時から開催することとした。

以上

議事録署名 田 中 信 之 ㊞

議事録署名 小 原 俊 彦 ㊞

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

- *ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。
5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
 6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
 7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
 8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌ではIndex Medicusによる。
 - i. 雑誌の記載例
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
 - ii. 単行書の記載例
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232. 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- 3) 図・表、写真：
表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入箇所を明示する。
表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。
- 4) 見出し符号：
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。
- 5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。
9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先
〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学医学会事務局内
日医大医会誌編集委員会
(平成22年9月2日)