

日本医科大学医学雑誌

第14巻 2018年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより
研究統括センターの活動について 松山 琴音 44
- グラビア
骨芽細胞の基質小胞による初期石灰化 片山 映 他 46
- 定年退職教授記念講演会要旨
小児がんの晩期合併症と長期フォローアップの重要性 前田 美穂 48
石灰化の分子機構とアルカリホスファターゼ—硬い組織のでき方— 折茂 英生 57
外科医と研究—Academic Surgeonを目指して— 内田 英二 64
- 綜 説
気管支拡張症 齋藤 好信 72
脳梗塞急性期治療：再開通療法とその先にある道 西山 康裕 他 81
- 話 題
外傷診療の標準化がもたらしたものは何か：新たなる挑戦へ 横堀 将司 他 90
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 6 Summary 92

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



研究統括センターの活動について


松山琴音

学校法人日本医科大学研究統括センター 副センター長
日本医科大学医療管理学 特任教授

皆様、はじめまして。私は、平成29年10月に医療管理学特任教授として着任し、11月より法人研究統括センターの副センター長として活動を開始致しました。私は、日本で初めてトランスレーショナルリサーチを推進するためのセンターとして東京大学、京都大学に設置された臨床研究拠点のうち、京都大学医学部附属病院探索医療センターに所属し、その後に文部科学省と神戸市によって設置されたARO機能を有する先端医療振興財団臨床研究情報センターで薬事開発と医薬品等開発におけるプロジェクトマネジメントを行って参りました。本学に設置された研究統括センターは、本学の基礎研究から臨床応用までを幅広くカバーして研究者の皆様を支援する、いわゆるARO (Academic Research Organization) といわれる組織です。

研究統括センターには、臨床研究の支援を行う機能、研究の企画/開発や他大学との連携をサポートする機能など、本法人における研究活動の支援や管理に関する機能を有しています。すなわち、応用研究だけでなく、基礎研究から Translational Research を行うための機能について具備することを整備目標としており、現時点で上記の一部は機能として整備されて活動を開始していますが、整備予定の各機能の検討も順次進めております。現時点の具体的な例で申しますと、臨床研究を検討されている先生方の研究実施計画について、アイディアの段階から、実施計画書の整備、症例報告書の作成や、侵襲を伴う介入研究では必須となったモニタリング計画書の作成など、その都度課題解決を行っていくための相談を受ける体制までは整備できています。また、当センターの臨床研究支援部門は、付属病院臨床研究総合センターと連携しておりますので、具体的な研究の支援に引き継ぐことも可能です。また、基礎研究から医薬品等のシーズ開発を目指す先生方もいらっしゃると思いますが、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との相談や非臨床、品質に関する相談等についてもある程度の対応は可能ですので、いつでもご相談いただければと存じます。日本医療研究開発機構 (AMED) 等の委託研究への応募においても、臨床試験あるいは非臨床安全性試験等の具体的な実施計画までを求めるケースも徐々に増えておりますので、委託研究事業への応募の前にご相談いただくとありがたいと思います。本センターの活動については、今年度早々にホームページを開設しますので、さらに詳細な情報を確認いただければと思います。





また、研究統括センターの直接的な機能ではありませんが、皆様が臨床研究等の際に審査を受ける倫理審査委員会の活動も、一部を事務局としてサポートしています。本法人には2大学4病院がありますので、各機関とのシームレスな連携を行うよう、基盤となるシステムを導入して順次運用できるようにする予定です。また、4月に施行される臨床研究法に対して、法人として臨床研究審査委員会を設置し3月30日に厚生労働省の認定を受けました。研究統括センターでは事務局機能を担う予定です。

先ほど臨床研究法の話に触れましたが、平成30年4月1日に本法律は施行されました。医薬品等の臨床研究のうち、未承認、保険適応外のものを含む臨床研究や、企業からの支援を受けて実施する臨床研究については、特定臨床研究という範疇に分類され、本法律の規制対象になります。対象の特定臨床研究を新規に実施する場合だけでなく、平成30年度末の段階で実施中の特定臨床研究に該当する臨床研究については、本法律に基づき、厚生労働省が認定した臨床研究審査委員会による審査を経て、厚生労働省への届出による実施が必要になります。厚生労働省規定の実施計画や、法律に即した研究計画書や利益相反管理計画等の新たな書類等が必要になりますし、モニタリング手順書についても審議対象になります。研究統括センターとしてもセミナー等を実施していく予定ですが、個別にご相談に応じることもできますので、是非お問い合わせ下さい。

研究統括センターは設置されて間もない組織ではありますが、法人全体の研究の活性化に向け、研究者の先生方を支援させていただき所存です。今後とも諸先生方のご指導、ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

(受付：2018年3月13日)

骨芽細胞の基質小胞による初期石灰化

片山 映¹ 栗原佐知子^{1,2} 鈴木 英紀³ 小黑 辰夫³ 折茂 英生¹¹日本医科大学生化学・分子生物学（代謝・栄養学）²日本医科大学産婦人科学³日本医科大学共同研究施設形態解析研究室

Osteoblasts Secrete Matrix Vesicles and Initiate Primary Mineralization

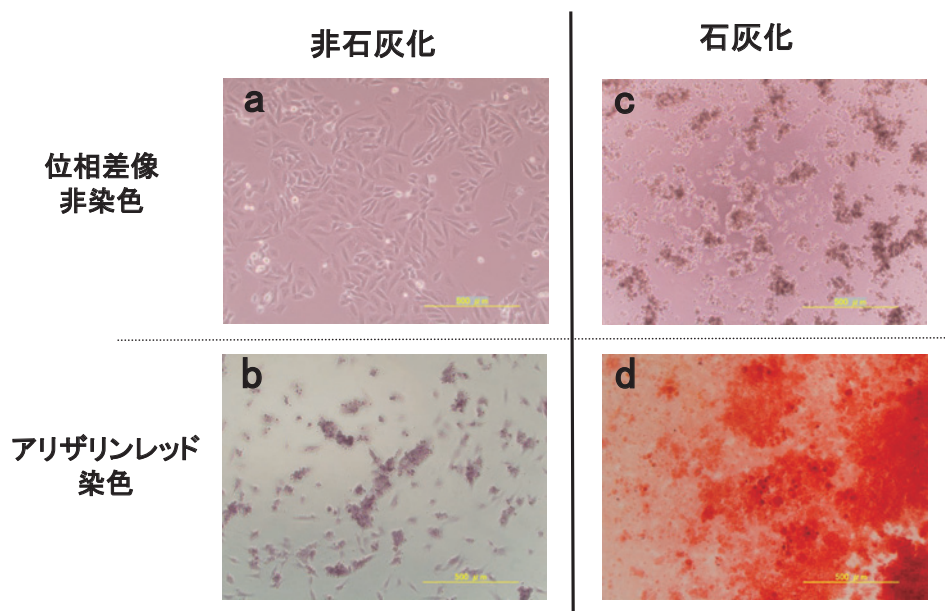
Akira Katayama¹, Sachiko Kurihara^{1,2}, Hidenori Suzuki³,
Tatsuo Oguro³ and Hideo Orimo¹¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School²Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School³Department of Morphological and Biomolecular Research, Nippon Medical School

図 1

骨形成時の石灰化反応は、骨芽細胞から分泌される骨基質タンパク質と基質小胞により誘導が開始される。石灰化の初期段階は、基質小胞性石灰化と、その後の拡大期のコラーゲン性石灰化に分けられる。基質小胞性石灰化では、基質小胞内でリン酸カルシウムの沈着の後ハイドロキシアパタイト結晶が形成され、さらに小胞外へ析出して石灰化球となる。その後、骨基質のコラーゲン線維に沿ってハイドロキシアパタイト結晶が成長・拡大してコラーゲン性石灰化に移行する。基質小胞には、リン酸カルシウム結晶の形成に関わるタンパク質群を含み、これらが分子の輸送、結晶生成、石灰化球へ成長を誘導しているとされる¹。これまで、リン酸イオンを産生する組織非特異型アルカリホスファターゼや基質小胞内へのカルシウムイオンの輸送に

関わるアネキシンファミリー等が基質小胞性石灰化に関わるタンパク質群とされ解析が進められているが、リン酸カルシウム沈着からハイドロキシアパタイト結晶へ晶系の移行や、基質小胞から析出後の石灰化反応の調節などの詳細な分子機構は不明である^{2,3}。ヒト骨芽細胞様細胞株 SaOS-2 はリン酸源の添加で基質小胞性石灰化が誘導され、リン酸カルシウムの沈着を起こすことが知られている（図 1）。この際分泌される基質小胞は直径 40~300 nm ほど（図 2b）で、組織非特異型アルカリホスファターゼやアネキシンファミリー等に加え 200 以上の構成タンパク質が二次電気泳動による分離で確認された（図 3）。さらに石灰化の非誘導下で培養した細胞から同様の抽出条件によって、基質小胞と構成タンパク質が類似した小胞の分泌が確認された

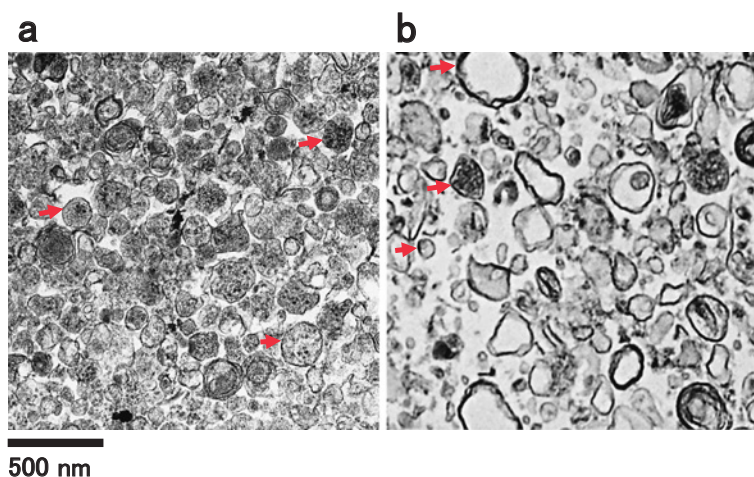


図 2

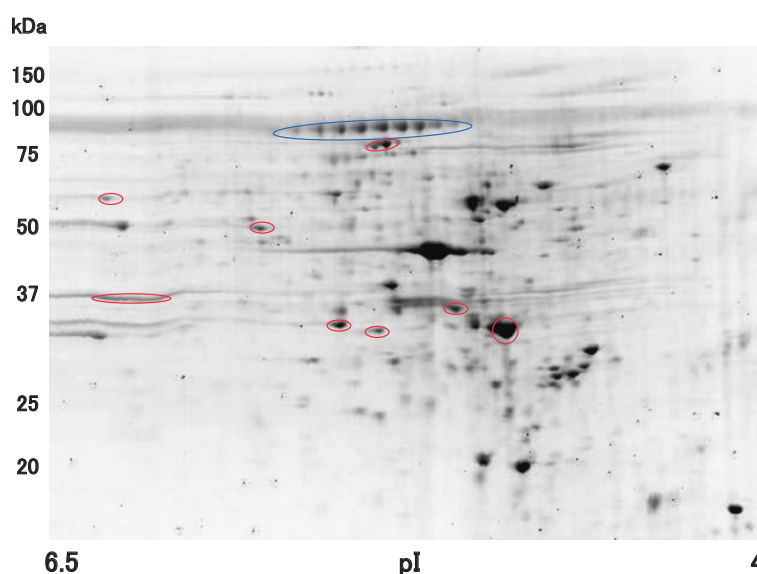


図 3

(図 2a). 非誘導下の培養より抽出・精製した小胞において、リン酸源の添加による石灰化反応が確認され、これを

図1 a. 非石灰化, c. 石灰化培養の SaOS-2
b. 非石灰化, d. 石灰化培養の SaOS-2 アリザリンレッド染色像
d は石灰化で沈着したカルシウムに色素が結合し赤色に発色

図2 基質小胞の透過型電子顕微鏡像

用いた基質小胞性石灰化の詳細な反応機構の解析を進めている。

a. 非石灰化培養由来, b. 石灰化培養由来
矢印は典型的な小胞を示す

図3 石灰化培養由来基質小胞の構成タンパク質の二次元電気泳動像
青：組織非特異型アルカリホスファターゼ 赤：アネキシンファミリー

文 献

- Anderson H, Clarke MD: Molecular Biology of Matrix Vesicles. Clin Orthop Relat Res 1995; 314: 266-280.
- Orimo H, Shimada T: The role of tissue-nonspecific alkaline phosphatase in the phosphate-induced activation of alkaline phosphatase and mineralization

in SaOS-2 human osteoblast-like cells. Mol Cell Biochem 2008; 315: 51-60.

- Thouverey C, Malinowska A, Balcerzak M, et al: Proteomic characterization of biogenesis and functions of matrix vesicles released from mineralizing human osteoblast-like cells. J Proteomics 2011; 74: 1123-1134.



前田 美穂 教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---------------------------------|-----------|---|
| 1978年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1991年 8月 | 日本医科大学小児科助手（付属病院） |
| 1978年 7月 | 日本医科大学第一病院小児科学教室入局（研究生） | 1994年 4月 | 日本医科大学小児科講師（付属病院） |
| 1979年 4月 | 社会保険大宮総合病院小児科勤務 | 1995年 4月 | （1999年3月まで）
お茶の水女子大学家政学部臨床栄養学
非常勤講師（兼任） |
| 1980年 4月 | 日本医科大学大学院入学（小児科学専攻，第二生化学教室にて研究） | 2000年 10月 | 日本医科大学小児科助教授（付属病院） |
| 1984年 3月 | 日本医科大学大学院修了 医学博士 | 2006年 10月 | 日本医科大学小児科教授（付属病院） |
| 1984年 4月 | 日本医科大学小児科助手（多摩永山病院） | 2008年 4月 | 日本医科大学付属病院感染制御室室長（兼任） |
| 1986年 4月 | 屏風ヶ浦病院小児科医長 | 2015年 1月 | 学校法人日本医科大学女性医師・研究者支援室室長（兼任） |
| 1987年 7月 | 日本医科大学小児科助手（付属病院） | 2018年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1989年 7月 | 米国テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター客員研究員 | | |

主な研究領域

小児がんの臨床研究，小児がんの晩期合併症および長期フォローアップ，移行期医療，小児の貧血

主な所属学会

日本小児血液・がん学会，日本小児科学会，日本血液学会，日本小児保健協会，日本小児放射線学会，日本小児栄養・肝臓・消化器病学会，日本小児神経学会，日本鉄バイオサイエンス学会，日本小児歯科学会，日

本環境感染学会，日本新生児成育医学会，日本輸血・細胞治療学会，日本造血細胞移植学会，SIOP（国際小児がん学会），AACR（米国がん学会），ASCO（米国臨床がん学会），Histiocyte Society

学会活動 (役員など)

1998年～2011年	日本小児血液学会評議員	1998年～2007年	臨床血液学会評議員
1998年～2011年	日本小児がん学会評議員	2008年～現在	日本血液学会評議員
2012年～現在	日本小児血液・がん学会評議員	2016年～現在	日本血液学会関東甲信越地方会幹事
2006年～2009年	日本小児血液学会理事	2004年～現在	日本小児保健協会代議員
2010年～2011年	日本小児がん学会理事	2012年～現在	同上理事
2014年～2015年	日本小児血液・がん学会理事	2016年～現在	同上副会長
2002年～現在	日本小児科学会代議員	2009年～現在	日本小児放射線学会代議員
1998年～2001年, 2008年～現在	日本小児科学会東京都地方会幹事	2017年～現在	SIOP (国際小児がん学会) 2018 Local CommitteeおよびLate Effect 責任者
2008年～2009年, 2014年～2015年	同上運営委員		

対外活動

1996年～2015年	TCCSG (東京小児癌研究グループ) QOL 委員会委員長	2015年～現在	JCCG (日本小児がん研究グループ) 長期フォローアップ委員会委員長
2000年～2015年	同上運営委員	2015年～現在	同上運営委員
2012年～2014年	JPLSG (日本小児白血病・リンパ腫 研究グループ) 理事	2015年～現在	日本医師会医陪責調査委員
2012年～2014年	同上運営委員	2015年～現在	私立医科大学協会女性医師支援委 員会委員
2012年～2014年	長期フォローアップ委員会委員長	2017年～現在	東京都がん対策推進協議会委員

公的研究助成

1. 平成18年度～20年度 文部省科学研究費 基盤研究C
研究課題：小児慢性特定疾患制度改正が小児がん経験者に与えた影響
2. 平成18年度～20年度 基盤研究C
研究課題：小児慢性特定疾患制度改正が小児がん経験者に与えた影響
3. 平成17年度～18年度 萌芽研究
研究課題：新しく確立したフュージョンパートナーSPYMEGによるヒト抗血小板抗体産生ハイブリドーマの作製
4. 平成18年度～21年度 厚生労働省がん研究助成金「小児がん克服者のQOLと予後の把握およびその追跡システムの確立に関する研究」
5. 平成19年度～21年度 厚生労働省科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」
6. 平成22年度～25年度 厚生労働省科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究」
7. 平成22年度～23年度 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服事業)「後天性血友病 XIII の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発」
8. 平成26年度 厚生労働省科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業)「小児がん経験者に対する長期的支援の在り方に関する研究」
9. 平成27年度～28年度 厚生労働省科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業)「小児がん拠点病院を軸とした小児がん医療体制のあり方に関する研究」
10. 平成26年度～28年度 日本医療研究開発機構研究費 AMED (革新的がん医療実用化研究事業)「ノン・ハイリスク群小児悪性固形腫瘍の安全性と治療 治療後 QOL 向上への新たな標準治療法開発のための施設共同臨床研究」
11. 平成26年度～28年度 日本医療研究開発機構研究費 AMED (革新的がん医療実用化研究事業)「小児造血器腫瘍 (リンパ性腫瘍) に対する標準治療開発のための研究」
12. 平成29年度日本医療研究開発機構研究費 AMED (革新的がん医療実用化 研究事業)「小児造血器腫瘍

〔リンパ性腫瘍〕に対する標準治療法の開発〕

その他の助成金

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1. 昭和 63 年度～平成元年度 森永奉仕会奨励金 | 題：小児白血病既往児における肥満の問題と対策 |
| 研究課題：白血病児における栄養学的諸問題 | 3. 平成 17 年度～18 年度 森永奉仕会奨励金 |
| 2. 平成 10 年度 がんの子供を守る会助成金：研究課 | 研究課題：鉄欠乏乳児における発達の検討 |

受 賞

東京都医師会グループ研究賞

記念講演会要旨

小児がんの晩期合併症と長期フォローアップの重要性

前田 美穂

小児科学

はじめに

1978年日本医科大学を卒業し、植田穰教授が主催されていた日本医科大学第一病院小児科に入局した。植田教授は小児科学の中で小児血液学・腫瘍学を専門にされ、病棟には白血病をはじめとする小児がんの患者さんが多く入院していた。しかしその予後は芳しくない場合が多く、治癒される方は30~40%だったように思う。治療に当たっても現在とは違い、病気を治れば良いという考えが主流であり、例えば急性リンパ性白血病の患者には全員頭蓋放射線照射を行ったり、急性骨髄性白血病の患者には心筋障害があるといわれているアントラサイクリン系抗がん剤を効果があるということで多量に使用したりという時代であった。現在小児の急性リンパ性白血病は90%が治癒するといわれ、小児がん全体でも80%が治癒する時代になった。この間には多くの臨床研究や基礎研究が行われ、われわれの教室もそれらに参加してきたが、植田穰教授、山本正生教授らを中心として行われてきた研究の中に、小児がんの晩期合併症（以前は晩期障害といていた）という重要な問題がある。小児がんが治癒してから先に何が起こるか、発育、発達の途上にある小児の場合、小児がんを経験した子どもたちが、健全な成人となり社会に入っていくのかという問題を植田穰教授は日本でもいち早く気がつかれ、1980年代から研究を始められた。1986年には小児白血病に対して厚生省（当時）の研究班を組織された。私は深い意味も分からず、白血病治療終了後の子どもたちの知能検査をしたり、三重大学に出張し、神経障害の検討に加えていただいたりした。この晩期合併症は近年非常に重要な問題として認識されるようになり、長期のフォローアップ体制なども国が力を入れるようになってきた。本日はこの小児がんの晩期合併症とフォローアップの重要性について話をしたいと考えている。

小児がんの晩期合併症

小児がんは年間2,000~2,500人の発症がある。成人のがんは1年間に約100万人の発症があるといわれており、小児がんはいわゆる稀少がんである。しかし子どもには将来があるということを忘れてはならず、小児がんに罹患してもそれを克服し、健全な社会人にするということがわれわれ小児がんを専門にする医師の使命であると思う。しかし小児がんが約80%治癒する時代となった現在、2006年に北米から小児がん経験者の2/3は問題を抱えて生活をしているという研究が発表され、最近の研究ではさらに多い割合で問題が生じているとの報告が見られる。晩期合併症には、身体的な問題のほかに心理的な問題もある。例えばPTSDやうつに陥る場合も見られる。具体的にどの程度の割合でこういった問題が起こるか具体的にどのような問題があるかに関して日本での検討は少ないが、われわれが厚生労働省の班研究で行った約1,000名を対象にした調査では、最も多かったのは内分泌疾患で21%、成長に関する問題が15%、神経認知に関する問題が15%、心血管系の問題は4.5%、二次がんが2.5%、不妊が2%などであった。この講演ではすべてについてお話できないので、その中からいくつかを選び説明をする。

1) 成長に関する晩期合併症

成長に関して最も多いのが低身長である。急性リンパ性白血病の治療において以前は中枢神経再発が50%以上といわれており、発症予防のために頭蓋放射線照射を行っていた。この治療法は明らかに中枢神経白血病を防止するのに効果的であったが、その反面いくつかの合併症が治療終了後何年か経過してから見られた。その大きな理由の一つが視床下部や下垂体に放射線があたるため、成長ホルモンの分泌が低下する結果低身長になる。われわれが小児白血病患者について最終身長および成長ホルモン刺激試験の結果を分析したところ、診断時年齢（頭蓋放射線照射年齢）が低く、副腎皮質ステロイドの使用量の多い患者ほど低身長が見られるという結論が導き出された。

2) 心筋障害

心臓に関する晩期合併症で最も多いのは、アントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害である。心筋障害は早期に起こる場合もあるが、晩期合併症として問題になるのが蓄積性の慢性的な心筋障害であり、昂じると心不全に

陥る。この心臓の障害に関しては、教室の平山恒夫教授、小川俊一教授をはじめとした循環器グループが血液グループとともに積極的に取り組み、世界的に知られていた量より少ない使用量でも心筋にダメージが起こることが証明された。加算心電図、ドプタミン負荷後の心エコーや心電図所見など様々な試みの結果得られたデータであり、これらの結果は、2013年にわれわれの小児がん研究グループ（当時はJPLSG、現在はJCCG）の長期フォローアップ委員会が上梓した日本の長期フォローアップのガイドラインに掲載され、アントラサイクリンの総投与量がドキソルビシン換算で250 mg/m²以上では心筋障害が起こる可能性があることが示された。

3) 輸血によるC型肝炎

輸血は白血病をはじめとする小児がん治療にはほぼ不可欠とされる補助療法である。しかし1989年にC型肝炎ウイルス（HCV）が同定されるまでは、非A非B肝炎ウイルスという名称で呼ばれ、輸血からのウイルスの伝搬が避けられなかった。HCVは感染後20から30年体内に潜伏した後、肝硬変や肝がんを起こすことが知られている。1991年初めに第2世代のHCV抗体検査が可能になるまでは、多くの患者さんがHCVに感染した。第2世代の検査ができるようになり、当時外来通院されていた方を検査したところ20%以上が陽性であったことは大変な驚きであった。その後インターフェロン治療、さらにリバビリンによる治療などを行い、当院のHCV陽性患者の約80%はウイルスの消失を見た。この時の治療でウイルスが消失しなかった患者さんの多くは最近の新しい治療を受けたり、何人かの患者さんは治療後10年ほどしてウイルスが自然消失している。これをきっかけにHCVの全国調査をしようと考え、厚生労働省の班研究の一環として2009年から2010年に9施設の645名の小児がん経験者について調査を行った。その結果444名がHCV抗体価の検査を行っており、94名が陽性であった。このうちRNAの検査が行われていた77名中59名がRNA陽性であった。またこのうちインターフェロンやリバビリンなどで治療された47名中21名がウイルスが陰性になっていた。現在、治療はさらに進歩しており、治療の成功率は上昇していると考えられるが、輸血によると考えられるHCV陽性者が20%を超えていたことは確かであり、検査を行っていない小児がん経験者も30%存在したことは世間に問題提起をしなければならないと考えている。

4) 二次がん

小児がん経験者の治療終了後の死因で最も多いのは、短期的にはもちろん再発であるが、その次に多いのが二次がんといわれている。

われわれは、厚生労働省の研究班で二次がんの調査を行い、診断後20年で2.6%に二次がんが発症しているという調査結果をまとめた。日本では以前は癌登録もされていなかったために、欧米のように診断後30年、40年というデータの蓄積はないが、さらに二次がんの確率は上昇するという報告が多数見られている。

5) 歯牙の問題

小児がん患者さんでは頭部に頭蓋放射線照射をしていると歯牙の異常が出現するということは以前より知られていた。われわれの血液・腫瘍の外来には1990年代初期から日本歯科大学の小児歯科の先生方が見学に見えていたが1996年から日本歯科大学小児歯科 准教授の河上智美先生がいらっしゃるようになり、私と一緒に患者さんの歯を診てくださるようになった。1, 2年一緒に小児がん患者さんや経験者を見ていただいていたある日、小児がんの経験者の方の歯牙は特に放射線治療をされていなくても矮小歯や一部に形成不全があるのではないかというお話をいただいた。そこで一定の年齢になった方に対して歯全体のX線写真であるパントモグラフィーをとって歯根部も含めチェックをしてはどうかということになり、検査をすすめていくと永久歯が形成される年齢に抗がん剤による治療を受けた方の多くに異常が出ていることが分かってきた。成人になっても乳歯がそのままの方もあった。ただ人間の歯の形成は遺伝的な要素も大きいといわれているので、どこまでが小児がんの治療の影響かを決定することは簡単なことではないというお話もいただいた。2000年頃の日本小児がん学会で一度発表はしたものの、ほかにそういった研究をしている施設もなく、これは小児科だけで検討できる問題ではないため、どのように研究をすすめていってよいか河上先生とともに非常に迷っていた。やっとここ数年日本でもこのことに気がつく歯科の先生がいらっしゃるようになり、現在全国調査に乗り出す準備を行っている。

晩期合併症と長期フォローアップ

5つの晩期合併症を上記に述べたが、その他にも多くの晩期合併症が起こりうる。今回示した5つの内3つは生命に関わる場合もある。治療が終了し、再発の可能性がほとんどないという時期に達した小児がん経験者に対して長期間のフォローアップが重要であるということは言うまでもない。これは教室の植田教授が30年以上前に提起し

た問題である。この約10年間小児がん治療にかかわってきた医療従事者がこの問題を認識し、国もその重大さに気がつき、長期フォローアップのシステムを日本全体で構築しようとする動きが出てきた。それにはまず医師、看護師をはじめとする医療従事者がこの問題をよく理解することが肝心であるということで、2017年度から3年間10回の予定で医療従事者を対象とした研修会を開催することが日本小児血液・がん学会の事業として厚生労働省から認められた。

おわりに

長期フォローアップシステムは様々な問題を抱えているが、小児がんの治療を完遂し、健康を取り戻した子どもたちが社会の一員として生活していけるように、応援することがわれわれ小児がん治療を行ってきた者たちの一つの役割と考えられる。

これらの臨床、研究、教育が出来たのも今までご指導いただいた諸先輩、そして一緒に歩んだ日本医科大学小児科教室の同僚、後輩、大学以外の共同研究者の方々、患者の皆様、そして私の仕事に理解を示し、協力してくれた家族があつてのことであり、ここに心から感謝の意を表したい。

主たる研究業績

(論文)

- | | | | | |
|---|---------------------------|------|-----|-----------|
| 1. 2種のラット transferrin 異性体の精製と性質 | 日医大誌 | 1984 | 51 | 346—361 |
| 2. Muramyl tripeptide phosphatidylethanolamin encapsulated in liposomes stimulated monocyte production of tumor necrosis factor and interleukin-1 in vitro | Cancer Commun | 1991 | 3 | 313—321 |
| 3. Liposomal-encapsulated muramyl tripeptide: a new biologic response modifier for the treatment of osteosarcoma | Cancer Treat Res | 1993 | 62 | 101—107 |
| 4. Anti-(tumor necrosis factor) Alters the Response of Human Monocytes to Liposomal Muramyl Tripeptide | Cancer Immunol Immunother | 1993 | 37 | 203—208 |
| 5. 血小板 Calpain 活性の高値を示した先天性巨大血小板減少の1家系 | 日血栓止血会誌 | 1994 | 5 | 190—198 |
| 6. 新生児期および乳児期における zinc protoporphyrin (ZPP) の検討 | 日小血誌 | 1997 | 11 | 345—350 |
| 7. Clinical and biological aspects of acute lymphoblastic leukemia in 62 infants: retrospective analysis of the Tokyo Children's Cancer Study Group | Pediatr Int | 1999 | 41 | 477—483 |
| 8. WASP is involved in proliferation and differentiation of human haemopoietic progenitors in vitro | Br J Haematol | 1999 | 107 | 254—262 |
| 9. Prevalence of anemia in Japanese adolescents: 30 years' experience in screening for anemia | Int J Hematology | 1999 | 69 | 75—80 |
| 10. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood | J Clin Oncol | 2000 | 18 | 1508—1516 |
| 11. Long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic leukemia in Tokyo Children's cancer Study Group 1981-1995 | Leukemia | 2000 | 14 | 2295—2306 |
| 12. High rate of TTV Infection in multitransfused patients with pediatric malignancy and hematological disorders | Am J Hematol | 2000 | 65 | 41—44 |
| 13. Delay of the diagnostic lumbar puncture and intrathecal chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia who undergo routine corticosteroid testing: Tokyo Children's Cancer Study Group study L89-12 | J Clin Oncol | 2001 | 19 | 3182—3187 |
| 14. A case of neonatal immature retroperitoneal teratoma | Surg Child Inter | 2001 | 3 | 157—159 |
| 15. Usefulness of bronchoalveolar lavage for diagnosis and treatment of refractory pneumonia in a patient with Kostmann syndrome, a severe congenital neutropenia | J Nippon Med Sch | 2001 | 68 | 340—343 |
| 16. Acute suppurative thyroiditis in 7-year-old girl with pluriform sinus fistula | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 593—596 |
| 17. Zanamivir is an effective treatment for influenza in children undergoing therapy for acute lymphoblastic leukemia | Scand J Infect Dis | 2002 | 34 | 632—633 |
| 18. Longitudinal evaluation of anthracycline cardiotoxicity by signal-averaged electrocardiography in children with cancer | Pediatr Int | 2002 | 44 | 134—140 |
| 19. Successful immunosuppressive therapy for a child with Myelodysplastic syndrome | Med Pediatr Oncol | 2003 | 40 | 334—335 |
| 20. Successful treatment of natural killer (NK) cell leukemia following a long-standing chronic active Epstein-Barr virus (CAEBV) infection with allogeneic bone marrow transplantation | Bone Marrow Transplant | 2003 | 31 | 1169—1171 |
| 21. Solid and cystic tumor of the pancreas in a 12-year-old boy | Pediatr Int | 2003 | 45 | 339—341 |
| 22. Two children with thalassemia identified during screening for anemia in junior high school | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 297—300 |
| 23. Multiple fungal splenic abscesses in a patient with T-acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy | Pediatr Int | 2004 | 46 | 733—735 |
| 24. Marked elevation of soluble fas ligand and cytokine secretion after splenectomy in aggressive natural killer cell leukemia/lymphoma | Leuk Lymphoma | 2004 | 45 | 2291—2294 |
| 25. Thoracoscopic surgery in children | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 34—42 |
| 26. Electron microscopic studies on the occurrence of activated neutrophils in peripheral blood of children with acute leukemias | J Submicrosc Cytol Pathol | 2005 | 37 | 13—18 |

- | | | | | |
|--|---------------------------------------|------|-----|-----------|
| 27. Brain white matter changes during treatment of a child for acute lymphoblastic leukemia | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 252—253 |
| 28. Video-assisted thoracic surgery for Ewing's sarcoma of the mediastinum in a 3-year-old girl | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2005 | 11 | 117—120 |
| 29. Trace elements related to anemia | Biomedical Research on Trace Elements | 2005 | 16 | 19—24 |
| 30. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol | J Clin Oncol | 2005 | 23 | 6489—6498 |
| 31. Clinical aspects of infant leukemia -experiences of a single institution of Japan: high level of serum immunoglobulin M in infant leukemia | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 355—363 |
| 32. A comparative study of nitric oxide, glutathione, and glutathione peroxidase activities in cerebrospinal fluid from children with convulsive diseases/children with aseptic meningitis | Brain Dev | 2006 | 28 | 243—246 |
| 33. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer | Pediatr Int | 2006 | 48 | 313—320 |
| 34. Massive periosteal reaction a presenting feature of acute megakaryocytic leukemia | Pediatr Int | 2007 | 49 | 1015—1017 |
| 35. Moyamoya syndrome following childhood acute lymphoblastic leukemia | Pediatr Blood Cancer | 2007 | 48 | 268—272 |
| 36. Impact of reactive on the sequelae of multi-system Langerhansu cell histiocytosis patients | Pediatr Blood Cancer | 2008 | 50 | 931—932 |
| 37. Factors affecting final height and growth hormone provocation tests in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia who underwent cranial irradiation | Jpn J Pediatr Hematol | 2008 | 22 | 119—125 |
| 38. Late effects of childhood cancer: Life-threatening issues | J Nippon Medical School | 2008 | 75 | 320—324 |
| 39. Ewing Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor of the kidney in a Child | Pediatr Blood Cancer | 2008 | 50 | 180—183 |
| 40. Resistance-gene analysis of extended-spectrum lactamase producing bacteria in our clinic | J Nippon Med Sch | 2009 | 76 | 326—328 |
| 41. Early detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity on the basis of QT dispersion | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 234—243 |
| 42. Pichia anomala pneumonia in a patient with acute lymphoblastic leukemia on maintenance therapy | Leukemia Lymphoma | 2010 | 51 | 1574—1576 |
| 43. Long-term results of Tolyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999 | Leukemia | 2010 | 24 | 383—396 |
| 44. A 6-year-old girl with Hemoglobin H disease | J Nippon Med Sch | 2011 | 78 | 101—104 |
| 45. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module | Health Qual Life Outcomes | 2011 | 9 | 178—193 |
| 46. Gene Analysis of nasocomial infection due to Clostridium difficile | J Nippon Med Sch | 2011 | 78 | 407—409 |
| 47. 鉄欠乏と異食症の関係 | 小児保健研究 | 2011 | 70 | 472—478 |
| 48. Mean hemoglobin levels in venous blood samples and prevalence of anemia in Japanese elementary and junior high school students | J Nippon Med Sch | 2012 | 79 | 232—235 |
| 49. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Dowa syndrome | Blood | 2013 | 121 | 3181—3184 |
| 50. Successful coil embolization for life-threatening hemorrhage in childhood leukemia induction therapy | Pediatr Int | 2013 | 55 | 248—251 |
| 51. Efficacy of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria requiring transfusions 14 years after a diagnosis in childhood | J Nippon Med Sch | 2013 | 80 | 155—159 |
| 52. Clinical characteristics and outcomes of Chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan | Pediatr Blood Cancer | 2013 | 60 | 1582—1586 |
| 53. Clinical and immunophenotypic feature of atypical complete DiGeorge syndrome | Pediatr Int | 2013 | 55 | 2—6 |

- | | | | | |
|---|--------------------|------|-----|-----------|
| 54. Amoeboid neutrophils with few granules in childhood acute precursor B cell lymphoblastic leukemia | J Nippon Med Sch | 2014 | 81 | 78—83 |
| 55. Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study | Br J Haematol | 2014 | 164 | 101—112 |
| 56. No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results of Randomized Trial TCCSG study L99-15 | Br J Haematol | 2014 | 164 | 376—383 |
| 57. Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients | Pediatr Int | 2014 | 56 | 354—359 |
| 58. Two cases with bacteremia suspected to be due to relatively rare <i>Pseudomonas</i> (<i>Flavimonas</i>) <i>oryzhabitans</i> | J Infect Chemother | 2015 | 21 | 751—755 |
| 59. Support for school reentry and relationship between children with cancer, peer, and teachers | Pediatr Int | 2016 | 57 | 1101—1107 |
| 60. Secondary cancers after childhood cancer diagnosis: A nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan | Int J Clin Oncol | 2016 | 21 | 506—516 |



折茂 英生 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---------------------------------|----------|------------------------------------|
| 1978年 3月 | 日本医科大学卒業 | 2009年 4月 | 日本医科大学大学院教授（生理系医科生物化学分野） |
| 1978年 7月 | 日本医科大学研究生（第二内科学） | | 日本医科大学医学部生化学・分子生物学（構造生物学・代謝学）主任 |
| 1981年 2月 | 日本医科大学医員・助手（付属第一病院内科） | 2010年 4月 | 日本医科大学医学部生化学・分子生物学（代謝・栄養学）主任（名称変更） |
| 1981年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学（生理系第二生化学専攻） | 2012年 4月 | 日本医科大学実験動物管理室室長併任（2015年5月まで） |
| 1985年 3月 | 日本医科大学大学院修了，医学博士（日本医科大学） | 2013年 4月 | 日本医科大学大学院教授（代謝・栄養学分野）（名称・機構変更） |
| 1985年 4月 | 日本医科大学助手（生化学第二） | 2015年 4月 | 日本医科大学図書館長併任 |
| 1985年 7月 | 米国コロンビア大学医学部博士研究員（生理学・細胞生物物理学） | 2016年 4月 | 日本医科大学研究部共同研究施設実験動物管理室室長併任（再任） |
| 1988年 4月 | 日本医科大学講師（生化学第二） | 2018年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1991年 4月 | 日本医科大学助教授（生化学第二） | | |
| 2007年 4月 | 日本医科大学准教授（生化学・分子生物学（分子遺伝学・栄養学）） | | |

学会役員

日本臨床栄養学会理事，認定臨床栄養指導医
日本栄養・食糧学会参与

ALPS（アルカリホスファターゼ）研究会幹事
日本HPP（低ホスファターゼ症）研究会監事

主催研究会

2013年 第10回 ALPS 研究会

受賞

1978年3月 日本医科大学同窓会賞

1998年9月 日本医科大学医学会奨学賞

その他社会活動

Hypophosphatasie Europe 国際学術顧問委員
低フォスファターゼ症の会アドバイザー

日本健康・栄養食品協会学術専門委員 (2014年まで),
学術アドバイザー (2014年より)

記念講演会要旨

石灰化の分子機構とアルカリホスファターゼ
—硬い組織のでき方—

折茂 英生

代謝・栄養学分野

はじめに

この課題に取り組むきっかけは、付属病院に低ホスファターゼ症 Hypophosphatasia (HPP) の患児が入院し、遺伝子検査を依頼されたことである。当時日本ではまだこの疾患の遺伝子解析は行われていなかった。そこでアルカリホスファターゼ（以下 ALP）の論文を集めて勉強してみると、ALP という酵素について、分かっていないことが多いことに気づかされた。ALP といえば臨床医なら誰でも知っている。しかし本当の姿は誰も知らないことに探究心を刺激された。また、それまでカルシウム代謝の研究をしていて、カルシウム・リン代謝に係る ALP について無関心ではなかったこともきっかけになったかもしれない。この研究を続けることになったもう一つの要因は、この第一例について発表すると、国内外から遺伝子解析の依頼がたくさん寄せられたことである。どこでも遺伝子検査ができる時代ではなかったため、ALP 遺伝子に関しては自分のところでやるしかなく、やめるわけにはいかなかった。そうしてみると、単なる遺伝子検査では飽き足らず、もう少し ALP について探求したくなり、今日まで続けてきたことになる。

石灰化の分子機構

哺乳類において、硬組織の石灰化は2段階で起こる。石灰化 mineralization とは細胞外基質であるコラーゲンへのハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 結晶の沈着である。肥大軟骨細胞や骨芽細胞などから基質小胞とよばれる直径 40~300 nm の膜に囲まれたベジクルが芽出し、この小胞の内部で石灰化が開始される。基質小胞内で開始されるハイドロキシアパタイト形成では、カルシウムは基質小胞膜のアネキシン・チャンネルにより取り込まれ、無機リン酸の供給は膜のリン脂質の分解による。リン酸は膜のナトリウム/リン酸共輸送体によっても取り込まれる。リン酸カルシウム濃度が上昇し、溶解度を超えるとハイドロキシアパタイト結晶が形成される。第2段階には基質小胞膜の NPP1 (nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1) と組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNAP)、および細胞膜のピロリン酸輸送体 ANKH が重要である。NPP1 は ATP の分解によりハイドロキシアパタイト形成の阻害物質である無機ピロリン酸を供給する。細胞膜のピロリン酸輸送体 ANKH も細胞外へのピロリン酸を供給する。一方 TNAP はピロリン酸を加水分解して無機リン酸を供給する。つまり TNAP はハイドロキシアパタイトの阻害物質を分解するとともにハイドロキシアパタイト伸展の材料を提供するという、石灰化の初期段階においてきわめて重要な役割を果たしている。小胞外に形成されたハイドロキシアパタイトは親細胞が分泌するコラーゲン線維間に沈着し、コラーゲン性石灰化に移行して石灰化が完成する。したがって、この3者の機能的協調が石灰化の伸展に必要で、その結果としての無機リン酸と無機ピロリン酸の比が重要であり、このバランスが崩れると石灰化の異常が生ずる。

われわれは基質小胞を培養細胞から分離する方法を確立し、プロテオーム解析を行った。また培養細胞では、基質小胞が石灰化を誘導しない一般的な培地中でも分泌されることを見出し、単離した基質小胞のみでも石灰化誘導培地によって石灰化が惹起できることを示した。

アルカリホスファターゼ

ヒトの ALP は4種あり、組織非特異型 (TNAP または肝/腎/骨型)、小腸型、胎盤型、生殖細胞型 (または胎盤様型) がある。TNAP は組織により異なる糖鎖をもつので区別することができ、骨型 ALP は骨代謝マーカーとして用いられる。TNAP は石灰化のほか、神経細胞においてビタミン B₆ の取り込みに重要である。血中に存在するビタミン B₆ の活性型ピリドキサル-5'-リン酸は、リン酸が除去されないと神経細胞に入ることができないので、TNAP が加水分解して細胞内に入り、細胞内でピリドキサルリン酸に再合成される。ピリドキサルリン酸は神経細胞内での GABA (γ アミノ酪酸) 合成に必要である。GABA はグルタミン酸の脱炭酸により生ずるが、ピリドキサルリン酸はこの反応の補欠分子族として酵素活性に必須である。

4種の ALP はそれぞれ異なる遺伝子によりコードされる。TNAP をコードする遺伝子 (ALPL) は1番染色体短

腕に位置し (1p36.1-34), 12 のエクソンからなり, 酵素タンパク質をコードするのは 2~12 エクソンである. 組織特異型の 3 種の ALP 遺伝子は 2 番染色体長腕にクラスターをなして存在し (2q34-37), それぞれの遺伝子は短く, 11 のエクソンからなり, すべてがコーディングエクソンである. *ALPL* のプロモーター領域には TATA box, Sp1 結合部位があるが, 発現調節としてビタミン A 応答配列を介するものや, 非コード RNA によるエピジェネティックな調節も明らかにしてきた.

TNAP と組織特異型 ALP のアミノ酸組成は 60% 近くが一致する. また, 3 次元立体構造も類似していると考えられているが, ヒト TNAP の 3 次元構造はまだ解かれていない. 現在のところ, ヒト PLAP やラット IAP に基づいたシミュレーションを行って変異部位のタンパク質構造に及ぼす影響を考察している. TNAP はモノマーの分子量が約 80 kDa であり, ホモ 2 量体として酵素活性をもつ. 酵素活性の発現には金属イオンが必要で, 活性中心付近に 2 カ所の亜鉛結合部位, 1 カ所のマグネシウム結合部位をもつ. カルシウム結合部位も存在し, 活性中心に加えて 2 量体界面部位, カルシウム結合部位, および crown domain とよばれる哺乳類 ALP に特徴的な部位は, 活性と構造の維持に必要であり, これらの部位の変異は重篤な HPP をきたす. TNAP は細胞内での合成時には分子量 66 kDa であるが, 小胞体にて糖鎖修飾を受け, ゴルジ装置を経て細胞外に送られる. 同時に C 末端が切り取られ, 細胞膜との間にグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーが形成されて, 細胞膜の外側に膜タンパク質として局在する. したがって ALP は細胞の外側の酵素 (ectoenzyme) として機能する.

低ホスファターゼ症

TNAP の遺伝的欠損により生ずる骨系統疾患が低ホスファターゼ症 Hypophosphatasia (HPP) であり, 臨床的には多彩な症状を示し, 発症年齢と症状の重篤度から 6 型に分類される. HPP の病態の基本は石灰化障害であり, 重症型では肋骨形成不全による呼吸障害により致死となる. またまれではあるが, 脳内 GABA の減少に起因するピリドキシン依存性痙攣がみられる. 最も軽症な歯限局型 Odontohypophosphatasia では乳歯の早期脱落が主症状で生命予後は良好である. HPP の重症度と TNAP の変異部位には関連があるが, 表現型と遺伝子型の関連は完全には理解されていない. しかし上述したように, TNAP タンパク質の構造上重要な部位の変異は ALP 酵素活性の低下をもたらす重症型となる. HPP の遺伝形式は常染色体劣性であるが, 軽症型では常染色体優性遺伝も報告されている. また同一家系内で表現型が異なった例も報告されており, ほかの遺伝子やエピジェネティックな因子の関与も推測されている.

われわれは遺伝子変異から石灰化能を推測する簡便法として, *in vitro* での石灰化アッセイを行い, HPP 重症度との相関を報告した. HPP 患者の多くは複合ヘテロ接合体であり, 一つの *ALPL* 遺伝子変異からだけでは表現型は推測できないが, 個々の変異が severe allele か moderate allele かは, 変異をもつ発現ベクターを骨芽細胞系細胞に導入し, 酵素活性と石灰化アッセイを行うことで推測できる.

HPP の治療は 2015 年のアスフォターゼ・アルファの認可により劇的に変化した. この薬剤は, C 末端を除去して可溶化したリコンビナント TNAP を IgGfc とアスパラギン酸 10 残基に結合し, IgGfc により精製を容易にし, アスパラギン酸によりヒドロキシアパタイトに親和性を持たせ, 骨集積を可能とした. 重症型の周産期型や乳児型で, 救命と運動能力獲得の報告が相つぎ, 患者家族にとって大きな希望がもたらされている.

異所性石灰化

石灰化の抑制因子である NPP1 や ANKH の遺伝的欠損では, 過剰な石灰化により関節や大血管に異所性石灰化が生ずる. TNAP の異所性過剰発現でも異所性石灰化が生ずる. 特に問題となるのは慢性腎臓病 (CKD) に伴う CKD-MBD (慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常) である. 二次性副甲状腺機能亢進症により高リン血症が進展すると, 大血管の中膜平滑筋細胞を骨芽細胞様に異常分化させ, 平滑筋細胞は TNAP を発現する基質小胞を芽出し, ヒドロキシアパタイトを産生する. 中膜の主要な細胞外基質はエラスチンであるが, 平滑筋の異常分化に伴いエラスチンは断裂し, かわりにコラーゲンの産生が起こり, 基質小胞とともに硬組織石灰化に類似した反応が起こる. このような症状を起こすモデルマウスの生成に成功し, 現在 ALP 拮抗薬の効果について検討している. また, 細胞レベルでは平滑筋は石灰化誘導によりアネキシンの upregulation が起こり石灰化を起こしてくることが明らかとなった.

おわりに

以上の多くの研究が現在進行形であり, 論文準備中のものが多いが, 早期にまとめたいと切望している.

これまでの研究生活でお世話になった恩師, 先輩, 共同研究者, そして教室員の方々に心からの感謝を捧げたい.

主たる研究業績

(英文原著・短報)

- | | | | | |
|---|----------------------------|-----------------|-----|-----------|
| 1. Serum ferritin and isoferritin patterns in homozygous β -thalassemia | Acta Haematol Jpn | 1987 | 50 | 766—776 |
| 2. Concentration of lactoferrin and iron in human milk at different stages of lactation | J Nutr Sci Vitaminol | 1990 | 36 | 531—544 |
| 3. Effects of iron on lipid peroxidation. | Int J Hematol | 1991 | 54 | 181—188 |
| 4. The role of diferric transferrin in iron absorption and transferrin concentration in rat pancreatic juice and milk | Int J Hematol | 1991 | 54 | 201—208 |
| 5. Soybean protein isolate and soybean lectin inhibit iron absorption in rat | J Nutr | 1992 | 122 | 1190—1196 |
| 6. The role of membrane-associated iron-binding complex in intestinal iron absorption in the rat | J Nutr Sci Vitaminol | 1994 | 40 | 511—522 |
| 7. Calcium binding fraction detected from the brush border membrane during intestinal calcium absorption in the rat | J Nutr Sci Vitaminol | 1994 | 40 | 603—612 |
| 8. Novel missense and frameshift mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in a Japanese patient with hypophosphatasia | Hum Mol Genet | 1994 | 3 | 1683—1684 |
| 9. Characteristics of iron binding to solubilized brush border membrane of the rat intestine | J Nutr Sci Vitaminol | 1995 | 41 | 419—432 |
| 10. Loss of expression of the human MSH3 gene in hematological malignancies | Biochem Biophys Res Commun | 1995 | 214 | 171—179 |
| 11. Nine-bp repeat polymorphism in exon 1 of the hMSH3 gene | Jpn J Human Genet | 1995 | 40 | 343—345 |
| 12. First trimester prenatal molecular diagnosis of infantile hypophosphatasia in a Japanese family | Prenat Diagn | 1996 | 16 | 559—563 |
| 13. Prenatal diagnosis of steroid 21-hydroxylase deficiency by analysis of polymorphism chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) profiles | Prenat Diagn | 1997 | 17 | 435—442 |
| 14. Detection of deletion 1154-1156 hypophosphatasia mutation using TNSALP exon amplification | Genomics | 1997 | 42 | 364—366 |
| 15. Hypophosphatasia: identification of five novel missense mutations (G507A, G705A, A748G, T1155C, G1320A) in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene among Japanese patients | Hum Mutat | 1998 (Supple.1) | | S263—267 |
| 16. Close correlation between mutations of <i>E2F4</i> and <i>hMSH3</i> genes in colorectal cancers with microsatellite instability | Cancer Res | 1998 | 58 | 594—598 |
| 17. A novel missense mutation and frameshift mutations in the type II receptor of transforming growth factor- β gene in sporadic colon cancer with microsatellite instability | Mutat Res | 1998 | 382 | 115—120 |
| 18. Expression of the mutant (1735T-DEL) tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene from hypophosphatasia patients | J Bone Miner Res | 1998 | 13 | 1827—1834 |
| 19. Molecular diagnosis of hypophosphatasia with severe periodontitis | J Periodontol | 1999 | 70 | 688—691 |
| 20. Frameshift mutations and a length polymorphism in the <i>hMSH3</i> gene and the spectrum of microsatellite instability in sporadic colon cancer | Jpn J Cancer Res | 1999 | 90 | 1310—1315 |
| 21. Expression of bone morphogenetic proteins and rat distal-less homolog genes following rat femoral fracture | J Bone Miner Metab | 2000 | 18 | 63—70 |
| 22. Association between single nucleotide polymorphisms in the <i>hMSH3</i> gene and sporadic colon cancer with microsatellite instability | J Hum Genet | 2000 | 45 | 228—230 |
| 23. Pyridoxine-induced photosensitivity and hypophosphatasia | Dermatology | 2000 | 201 | 356—360 |
| 24. A case of Japanese cleidocranial dysplasia with a <i>CBFA1</i> frameshift mutation | J Craniofac Genet Dev Biol | 2000 | 20 | 121—126 |
| 25. Identification of a novel frameshift mutation (383insT) in the <i>RUNX2</i> (<i>PEBP2α/CBFA1/AML3</i>) gene in a Japanese patient with cleidocranial dysplasia | J Bone Miner Metab | 2001 | 19 | 263—266 |
| 26. Mutational analysis and functional correlation with phenotype in German patients with childhood type hypophosphatasia | J Bone Miner Res | 2001 | 16 | 2313—2319 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|-----|-----------|
| 27. A novel point mutation (C571T) in the tissue-non-specific alkaline phosphatase gene in a case of adult-type hypophosphatasia | Oral Dis | 2001 | 7 | 331—335 |
| 28. Importance of deletion of T at nucleotide 1559 in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in Japanese patients with hypophosphatasia | J Bone Miner Metab | 2002 | 20 | 28—33 |
| 29. Function of mutant (G1144A) tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene from hypophosphatasia | J Bone Miner Res | 2002 | 17 | 1945—1948 |
| 30. G317D mutation in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene associated with childhood hypophosphatasia in a German family | J Inherit Metab Dis | 2002 | 25 | 601—602 |
| 31. Genetic diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease: A problem for application to prenatal diagnosis | J Nippon Med Sch | 2003 | 70 | 45—48 |
| 32. Bone formation following transplantation of genetically modified primary bone marrow stromal cells | J Orthop Res | 2003 | 21 | 630—637 |
| 33. The mutant (F310L and V365I) tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene from hypophosphatasia | J Med Dent Sci | 2004 | 51 | 67—74 |
| 34. Characterization of the mutant (A115V) tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene from adult-type hypophosphatasia | Biochem Biophys Res Commun | 2005 | 327 | 124—129 |
| 35. The role of bone marrow-derived cells in bone fracture repair in a green fluorescent protein chimeric mouse model | Biochem Biophys Res Commun | 2005 | 331 | 31—36 |
| 36. Novel aggregate formation of a frame-shift mutant protein of tissue-nonspecific alkaline phosphatase is ascribed to three cysteine residues in the C-terminal extension: Retarded secretion and proteasomal degradation | FEBS J | 2005 | 272 | 1704—1717 |
| 37. Functional analysis of the single nucleotide polymorphism (787T>C) in the <i>tissue-nonspecific alkaline phosphatase</i> gene associated with BMD | J Bone Miner Res | 2005 | 20 | 773—782 |
| 38. Regulation of the human tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene expression by all- <i>trans</i> -retinoic acid in SaOS-2 osteosarcoma cell line | Bone | 2005 | 36 | 866—876 |
| 39. Effects of phosphates on the expression of tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene and phosphate-regulating genes in short-term cultures of human osteosarcoma cell lines | Mol Cell Biochem | 2006 | 282 | 101—108 |
| 40. Posttranscriptional modulation of the human tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D ₃ in MG-63 osteoblastic osteosarcoma cells | Nutr Res | 2006 | 26 | 227—234 |
| 41. Nutrition education in medical schools in Japan: results from a questionnaire survey | Asia Pac J Clin Nutr | 2006 | 15 | 323—328 |
| 42. Prenatal genetic diagnosis of severe perinatal (lethal) hypophosphatasia | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 65—69 |
| 43. Functional assay of the mutant tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene using U ₂ OS osteoblast-like cells | Mol Genet Metab | 2008 | 94 | 375—381 |
| 44. The role of tissue-nonspecific alkaline phosphatase in the phosphate-induced activation of alkaline phosphatase and mineralization in SaOS-2 human osteoblast-like cells | Mol Cell Biochem | 2008 | 315 | 51—60 |
| 45. Molecular effects of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene polymorphism (787T>C) associated with bone mineral density | Biomed Res | 2008 | 29 | 213—219 |
| 46. Altered TNSALP expression and phosphate regulation contribute to reduced mineralization in mice lacking androgen receptor | Mol Cell Biol | 2008 | 28 | 7354—7367 |
| 47. Up-regulation of alkaline phosphatase expression in human primary osteoblasts by cocultivation with primary endothelial cells is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mRNA stabilization | Tissue Eng | 2009 | 15 | 3437—3447 |
| 48. Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity | Mol Vis | 2010 | 16 | 2572—2577 |
| 49. Prolonged survival and phenotypic correction of <i>Akp2</i> ^{-/-} hypophosphatasia mice by lentiviral gene therapy | J Bone Miner Res | 2011 | 26 | 135—142 |
| 50. Prevalence of c.1559delT in <i>ALPL</i> , a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers | J Human Genet | 2011 | 56 | 166—168 |

- | | | | | |
|---|----------------------|------|-----|-------------|
| 51. Rescue of severe infantile hypophosphatasia mice by AAV-mediated sustained expression of soluble alkaline phosphatase | Hum Gene Ther | 2011 | 22 | 1355—1364 |
| 52. Rapid and transient upregulation of CCL11 (eotaxin-1) in mouse ovary during terminal stages of follicular development | Am J Reprod Immunol | 2012 | 67 | 358—368 |
| 53. Retinoic acid regulates commitment of undifferentiated mesenchymal stem cells into osteoblasts and adipocytes | J Bone Miner Metab | 2013 | 31 | 53—63 |
| 54. Nutrition education in Japanese medical schools: a follow-up survey | Asia Pac J Clin Nutr | 2013 | 22 | 144—149 |
| 55. Associations between serum bone-specific alkaline phosphatase activity, and biochemical parameters, and functional polymorphisms of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in a Japanese population | Asia Pac J Clin Nutr | 2013 | 22 | 160—165 |
| 56. Perinatal hypophosphatasia caused by uniparental isodisomy | Bone | 2014 | 59 | 93—97 |
| 57. Gonadotropin regulation and roles of ovarian osteopontin in the periovulatory period | J Endocrinol | 2015 | 224 | 49—59 |
| 58. Hyperthermotherapy enhances antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy with activation of caspase-dependent apoptotic pathway in human glioma | Tumor Biol | 2016 | 37 | 10415—10426 |
| 59. Development of a novel chronic kidney disease mouse model to evaluate the progression of hyperphosphatemia and associated mineral bone disease | Scientific Report | 2017 | 7 | 2233 |
| 60. Diversity of progesterone action on lipopolysaccharide-induced expression changes in cultured human cervical fibroblasts according to inflammation and treatment timing | Am J Reprod Immunol | 2017 | 78 | Epub |



内田 英二 大学院教授

略 歴

1976年 3月	日本医科大学卒業		般・乳腺・移植部門)
1981年 3月	日本医科大学大学院修了(医学博士)	2009年 4月	日本医科大学外科学講座主任教授(消化器・一般・乳腺・移植部門)
1984年 7月	日本医科大学第一外科助手		
1984年 9月	米国 ネブラスカ大学メディカルセンター エプリー癌研究所留学	2012年 4月	日本医科大学附属病院副院長
1994年 10月	日本医科大学第一外科講師	2014年 4月	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
2002年 10月	日本医科大学第一外科助教授		学校法人日本医科大学評議員
2006年 4月	中国西安交通大学医学院客員教授	2018年 3月	日本医科大学定年退職
2007年 4月	日本医科大学外科学教授(消化器・一		

主な研究領域

消化器外科学(特に膵臓病に関する診断・治療・研究)

所属学会役員

日本外科学会 代議員	日本消化器癌発生学会 評議員
日本消化器外科学会 評議員	日本外科病理学会 副理事長
日本膵臓学会 評議員, 特別会員	日本消化器病学会 評議員
日本腹部救急医学会 理事, 評議員	日本消化器内視鏡学会 評議員
日本外科系連合学会 理事長, 監事	日本医科大学医学会 理事, JNMS 編集主幹
日本臨床外科学会 評議員	日本高気圧環境・潜水医学会 評議員
日本癌治療学会 代議員	膵臓内視鏡外科研究会 世話人
日本肝胆膵外科学会 評議員	

主催学会

2011年11月	第19回日本消化器病学会関東支部教育講演会	2014年7月	第330回日本消化器病学会関東支部例会
2012年11月	第4回膵臓内視鏡外科研究会	2015年6月	第40回日本外科系連合学会学術集会
2013年6月	第829回外科集談会	2015年9月	第24回消化器疾患病態治療研究会
2013年9月	第18回日本外科病理学会	2016年3月	第52回日本腹部救急医学会総会

社会的活動

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員	「査分析モデル事業」協働調査委員会委員長
日本医療安全調査機構「診療行為に関連した死亡の調	荒川区胃内視鏡検診運営委員会委員長

記念講演会要旨

外科医と研究

—Academic Surgeon を目指して—

内田 英二

消化器外科学分野

はじめに

昭和 51 年 3 月に本学を卒業、直ちに第一外科に入局、42 年間の医局生活を続け、本日退職記念講演という機会を得られましたのは、関係者各位のおかげと心より感謝申し上げます。私は、代田明郎、恩田昌彦、田尻孝の三教授の指導のもとに、大学院、付属病院、関連病院で消化器疾患の教育・研究・診療に従事し、なかでも膵疾患はその中心となるものでした。

私の現在までの足跡を辿ろうとするとき、いつも脳裏に浮かんでいたのは「研究と Academic Surgeon」であり、今回、その言葉とともに日本医科大学第一外科（消化器外科）での仕事を振り返りつつ考えてみました。

大学院と米国留学

代田明郎教授が主宰する第一外科から福士勝成教授の第二病理学大学院に進学し、大学院在学中に国立がんセンター研究所生化学部に国内留学したのが、研究のスタートでした。当時の研究所所長の杉村隆先生の厳しさとともに研究の難しさに打ちのめされました。その後、東京大学医科学研究所の廣野巖教授の研究室に移り、多くの発癌実験に関与しました。この時は学位論文作成に追われるのみで、まだ基礎研究の重要性が理解していなかったと思われ出されます。

大学院修了後、派遣病院勤務の後に米国ネブラスカ州にあるエプリー癌研究所に膵癌の研究を目的に留学する機会を得ました。これが膵癌研究のスタートでした。指導者の P.M. Pour 教授は膵癌の研究に最適な動物実験モデルを発見した病理学者で、世界の膵癌診療医、研究者とネットワークを持ち、常に第一線の研究をしていました。ここでは、コミュニケーション手段としての英語の重要性、そして米国の臨床医も実際は研究を重視していることに気付かされ、手術検体、内視鏡標本を用いて彼らと共同研究をしました。

膵臓研究

帰国後、米国での研究を継続すべく、当時の恩田昌彦教授の指示により留学の経験を活かして大学院生の指導を担当することになりました。当時は、第一外科では、胃、大腸などのグループが積極的に研究していましたが、膵臓の研究を始めるにあたり、全く基盤がなく途方にくれたものでした。それでも、作成したヒトおよび動物モデルの膵癌株化細胞を用いて、臨床的な疑問、原発巣の大きさと肝転移の関係、膵癌腹膜播種の実験的研究などを大学院生と行い、数々の学位論文の指導をすることができました。ヒトと動物実験の違いはあるものの、臨床では解決できない問題の解決の糸口と手応えを得たと同時に、若い大学院生の熱心な研究探求心に感心し、研究経験が彼らのその後の外科学修得にも役立っていることから外科医にも研究が必要ということを確認しました。

消化器癌の治療の変化

消化器癌特に膵癌の治療は 2000 年を過ぎると、手術手技よりも集学的治療に注目が移り、化学療法の進歩は拡大郭清手術が成し得なかった予後の改善をもたらしていました。手術はそれのみで完結する治療としてではなく、集学的治療の一つとしての立場になってきます。当教室においても他臓器の癌と同様に膵癌も低侵襲手術への方向に向かいました。倫理委員会の承認をえて、高度先進医療として腹腔鏡下膵切除を導入しました。現在では本邦で有数の症例数を誇り、この分野では最先端の施設としての地位を築いています。今後手術支援ロボットを使う方向に進むと考えられ、それに対応すべく計画しています。

このように、臨床研究としては手術手技の低侵襲化が注目されており、われわれの結果からも出血量、在院日数、

患者の疼痛軽減については有効性が示されましたが、真の意味での低侵襲性に関してはいまだ確立していない部分があります。こういう疑問を解決するのも当事者の外科医であるべきと考えています。当教室では膵癌以外の消化器癌においても、低侵襲化は一気に進み、食道、胃、大腸、肝胆領域でも適応により鏡視下手術が盛んに行われるようになりました。徒に手技の向上のみを目指す外科医ではなく、解明すべき問題に立ち向かう研究心を持った外科医であるべきと考えています。

癌研究の進む方向—Precision Medicine—

2015年1月のオバマ米国大統領の演説にも取り上げられ、急速に広まった「Precision Medicine」は今後の癌治療の方向性を決めたとするべきもので、遺伝子の解析による癌細胞の特性解明とそれから導き出した個別化治療法の実践です。以前より *Omnis cellula e cellula* (all cells come from cell) という文言のとおり癌細胞も細胞の変化より発生するわけで、遺伝子レベルの解析による個別化ゲノム医療が重要とされ、次世代シーケンサーなどの最新の機器による解析がいろいろな分野で可能になってきました。当教室でも、遺伝子解析が進んでいる大腸癌を筆頭にこの分野の研究を積極的に展開しており、治療法決定の重要因子となりつつあります。そして、切除標本や生検からの分析はもとより、循環腫瘍細胞や循環遊離DNAあるいは循環腫瘍DNAを利用した癌のreal-timeの診断・評価を進めてきました。この技術を利用すれば、治療すべき癌細胞の特性を診断することでより有効な治療薬を迅速に見つけることができます。切除標本の病理組織学的検討や腫瘍マーカーではなく癌細胞のゲノム解析によって臨床ステージや治療効果判定をする時代が近い将来到来すると考えられます。特に膵癌は原発巣が小さく臨床ステージが早いものでも予後が悪いため、画像診断で認められる前に発見されねば予後の改善は期待できません。当教室でもこの点に注目し、知見を得ています。やがては血中の一つの癌細胞を見つけ、その遺伝子異常を分析することにより治療法を決め、画像には全く現れていない段階で癌発生を抑制するといった状況が来るのではないかと期待しています。このようにわれわれのPrecision Medicineの手法は世界にさきがけるものであり、実際の癌治療に携る外科医にとっては今後の重要な研究対象になると考えています。

外科医と研究

若い外科医と研究を進める時、研究には馴染めず脱落しそうなものもいましたが、何とか自分の進む方向を見つけさせ、研究成果を挙げることができました。教室を主宰し、大学院教授として十数名の学位論文を指導することができました。初めはなじみのない研究であっても、時間の経過とともに興味が湧き、彼らは自分で考えられるようになりました。教室を主宰することとなってから、この「自分で考える」ことが、私が外科医に研究が必要と考える一番重要な要因と思っています。Academic Surgeonのアカデミックという意味は辞書にあるような「学究的」という大袈裟なことではなく、「考える外科医」としてもよいと思います。外科医は当然のことながら外科手技の修得が必要であり、それに打ち込むうちに「考えること」を忘れがちになります。ある時期に研究する時間を経験するとそれが身体に染みこみ、「考えること」ができるようになります。若い人の知的興味の扉を開くことができるのです。考えれば考えるほど人間は知的になります。外科医も考えないと行動範囲の狭いただの手術ロボットになってしまいます。

新臨床研修医制度そして新専門医制度は若い人から研究する機会を失わせていると多くの外科医が心配しています。技術の習得は勿論ですが、研究に対する興味を失わせ、実臨床にのみ集中するように仕向けている感じが否めません。

教室運営を担当するようになってから、考える外科医を育てるべく、手術手技の教育はもとより、大学院進学を始め研究する機会が得られるような環境を構築してきました。

そして、常にその研究がどのように臨床に役立つかを念頭に、日々の臨床での疑問をどのようにして解決し、その結果を評価してもらう、という姿勢をもつAcademic Surgeonの育成こそ長期的には最も重要なことと考えてきました。

たとえ基礎的研究をしなくても、常に臨床での疑問を解決しようという姿勢をもたないと、進歩がなく興味が途絶えてしまいます。一つのことを追いつけていると、急に道が開け、その若者は一回り大きく成長します。日本の外科医が優秀なのは研究によって考えているからであり、ただ手術をしているだけではなく、常に臨床的にも疑問を持ち、それを解決しようという姿勢があるからと私は信じています。

医療環境の変化と外科医の研究

日本の医療の変化の中で最大のものは人口の高齢化です。最近の教室の症例検討会でも患者さんの年齢は80歳代がまれではなく、侵襲の大きな手術の対象となっています。人間の命が永遠に続くのならば、年齢など考える必要はないのですが、衰え、やがてはすべてが消える無常の世界で、医療のみが自然の摂理を越えることができるわけではありません。経済の停滞、医療費の縮小とともに日本の医療は今まで経験したことのない大きな問題に直面しています。そのような高齢者に対する外科診療はどうあるべきかということも真剣に考えねばなりません。高齢者に対してこれだけ手術ができたという成功話でなく、高齢者に対する外科はどうあるべきかを考えるのも、実は Academic Surgeon の役割です。手術によって若返るわけではなく、臓器を失うことによる体力の低下は、それまで高齢にかかわらず元気でいた人の生活の質を失わせます。したがって今まで以上に Academic Surgeon（考える外科医）が求められます。

おわりに

以前より、第一外科では西安医科大学（現西安交通大学医学部）から消化器内科・外科の先生を毎年留学生として迎えていました。その先生方の招待で、西安の外科研究会で講演してきました。そこで感じたのは中国の勢いです。内視鏡や鏡視下手術器具などの医療機器も全く日本や欧米と同じもので、その消費量は近い将来米国を追い抜くとさえいわれています。研究も資金力を活かして強力に推し進めています。日本の外科学のレベルを自慢している余裕はありません。新たな出発とともに若い人に対する教育が必要と痛感しました。

振り返れば、素晴らしい人たちとの邂逅あつての自分の人生だったと思います。人は活躍の場を与えられてこそ、羽ばたけるものです。指導を賜った三教授をはじめとする第一外科の先輩、同僚、後輩、米国、中国の友人、そして一緒に働き、助けてくれたすべての皆様に改めて感謝したいと思います。

主たる研究業績

(論文)

- | | | | | |
|---|-------------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Induction of liver tumors in Wistar rats by sodium nitrite given in pellet diet | J Natl Cancer Inst | 1980 | 65 | 411—414 |
| 2. Effect of phenobarbital on induction of liver and lung tumors by dimethylnitrosamine in newborn mice | Gann | 1980 | 70 | 639—644 |
| 3. Effect of phenobarbital on the development of neoplastic lesions in the liver of Cycasin-treated rats | J Cancer Res Clin Oncol | 1981 | 100 | 231—238 |
| 4. Presence of two distinct acinar cell populations in human pancreas based on their antigenicity | Int J Pancreatol | 1986 | 2 | 213—225 |
| 5. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer | Cancer Res | 1987 | 47 | 5501—5503 |
| 6. Correlative study on expression of CA 19-9 and DUPAN-2 in tumor tissue and in serum of pancreatic cancer patients | Cancer Res | 1988 | 48 | 1435—1438 |
| 7. Expression of blood group-related antigens ABH, Lewis A, Lewis B, Lewis X, Lewis Y, and CA 19-9 in pancreatic cancer cells in comparisons with the patient's blood group types | Cancer Res | 1988 | 48 | 5422—5426 |
| 8. The relationship between the expression of blood group-related antigens and the cell proliferation of pancreatic carcinomas induced by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine in hamsters | Jpn J Surg | 1993 | 23 | 908—916 |
| 9. Overexpression of acidic and basic fibroblast growth factors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumor stage | Cancer Res | 1993 | 53 | 5289—5296 |
| 10. Analysis of K-ras codon 12 point mutations using duodenal lavage fluid for diagnosis of pancreatic carcinoma | Pancreas | 1999 | 18 | 133—140 |
| 11. Two types of peritoneal dissemination of pancreatic cancer cells in a hamster model | J Nippon Med Sch | 1999 | 66 | 253—261 |
| 12. Effect of angiostatin on liver metastasis of pancreatic cancer in hamsters | Jpn J Cancer Res | 2000 | 91 | 723—730 |
| 13. Antitumor effect of a new selective matrix metalloproteinase, MMI-166, on experimental pancreatic cancer | Int J Cancer | 2001 | 92 | 434—440 |
| 14. Anti-tumor effect of N-[3,4-dimethoxycinnamoyl]-anthranilic acid (tranilast) on experimental pancreatic cancer | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 224—234 |
| 15. Relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine activity after pancreaticojejunostomy with special reference to insufficiency of pancreaticointestinal anastomosis | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 549—556 |
| 16. Adeno-associated viral vector-mediated expression of endostatin inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic pancreatic cancer model in hamsters | Cancer Res | 2004 | 64 | 7486—7490 |
| 17. Antitumor effect induced by dendritic cell (DC)-based immunotherapy against peritoneal dissemination of the hamster pancreatic cancer | Cancer Lett | 2004 | 215 | 179—186 |
| 18. Intraperitoneal injection of adenovirus expressing antisense K-ras RNA suppresses peritoneal dissemination of hamster syngeneic pancreatic cancer without systemic toxicity | Cancer Lett | 2005 | 218 | 53—62 |
| 19. Preventing liver metastasis by resecting the primary pancreatic carcinoma at an early stage of intrapancreatic transplantation in hamsters | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 37—44 |
| 20. Local interferon- α gene therapy elicits systemic immunity in a syngeneic pancreatic cancer model in hamster | Cancer Sci | 2007 | 98 | 455—463 |
| 21. Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: A novel approach toward zero pancreatic fistula | Surgery | 2007 | 142 | 734—740 |
| 22. Enhanced expression of keratinocyte growth factor and its receptor correlates with venous invasion in pancreatic cancer | Am J Pathol | 2007 | 170 | 1964—1974 |
| 23. Clinical outcome of laparoscopic distal pancreatectomy | J Hepatobiliary Pancreat Surg | 2009 | 16 | 35—41 |

- | | | | | |
|--|-------------------------------|------|-----|-----------|
| 24. Evolution and challenge in endoscopic HBP surgery: Laparoscopic pancreatic resection: some benefits of evolving surgical techniques | J Hepatobiliary Pancreat Surg | 2009 | 16 | 741—748 |
| 25. Nestin expression correlates with nerve and retroperitoneal tissue invasion in pancreatic cancer | Human Pathol | 2009 | 40 | 189—198 |
| 26. Identification of obstructive jaundice-related microRNAs in mouse liver | Hepato-gastroenterology | 2010 | 57 | 1013—1023 |
| 27. Overexpression of fibroblast growth factor receptor 4 in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma | Int J Oncol | 2011 | 38 | 133—143 |
| 28. The controlled release of basic fibroblast growth factor promotes a rapid healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates apoptosis in granulation tissue | J Surg Res | 2011 | 167 | 166—172 |
| 29. Effects of pioglitazone on survival and omental adipocyte function in mice with sepsis induced by cecal ligation and puncture | J Surg Res | 2011 | 171 | e215-e221 |
| 30. Surgical wound management made easier and more cost-effective | Oncol Lett | 2012 | 4 | 97—100 |
| 31. The effect of intraoperative rectal washout on local recurrence after rectal cancer surgery: A meta-analysis | Ann Surg Oncol | 2012 | 20 | 856—863 |
| 32. Keratinocyte growth factor induces matrix metalloproteinase-9 expression and correlates with venous invasion in pancreatic cancer | Int J Oncol | 2012 | 40 | 1040—1048 |
| 33. Nestin as a novel therapeutic target for pancreatic cancer via tumor angiogenesis | Int J Oncol | 2012 | 40 | 1345—1357 |
| 34. Prosthetic repair of an incarcerated groin hernia with small intestinal resection | Surg Today | 2012 | 42 | 359—362 |
| 35. Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 2 IIIc promotes human pancreatic cancer cell proliferation | Am J Pathol | 2012 | 180 | 1928—1941 |
| 36. The effect of intraoperative rectal washout on local recurrence after rectal cancer surgery: A meta-analysis | Ann Surg Oncol | 2013 | 20 | 856—863 |
| 37. Does postoperative complication have a negative impact on long-term outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis?: A meta-analysis | Ann Surg Oncol | 2013 | 20 | 2485—2492 |
| 38. Combination of protein coding and non-coding gene expression as a robust prognostic classifier in stage I lung adenocarcinoma | Cancer Res | 2013 | 73 | 3821—3832 |
| 39. SnoN/SKIL modulates proliferation through control of hsa-miR-720 transcription in esophageal cancer cells | Biochem Biophys Res Commun | 2013 | 430 | 101—106 |
| 40. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis | Surg Today | 2013 | 44 | 1104—1108 |
| 41. Q-FISH measurement of hepatocyte telomere lengths in donor liver and graft after pediatric living-donor liver transplantation: Donor age affects telomere length sustainability | PLoS ONE | 2014 | 9 | e93749 |
| 42. Gene profiling and bioinformatics analyses reveal time course differential gene expression in surgically resected colorectal tissues | Oncol Rep | 2014 | 31 | 1531—1538 |
| 43. Surgical specimens of colorectal cancer fixed with the PAXgene Tissue System preserve high-quality RNA | Biopreserv Biobank | 2015 | 13 | 325—334 |
| 44. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as “bridge to surgery” and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: A meta-analysis | Ann Surg Oncol | 2015 | 22 | 497—504 |
| 45. Isoperistaltic versus antiperistaltic stapled side-to-side anastomosis for colon cancer surgery: A randomized controlled trial | J Surg Res | 2015 | 196 | 107—112 |
| 46. Clinical outcomes for 14 consecutive patients with solid pseudopapillary neoplasms who underwent laparoscopic distal pancreatectomy | Asian J Endosc Surg | 2016 | 9 | 32—36 |
| 47. Increased expression of PDIA3 and its association with cancer cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma | Oncol Lett | 2016 | 12 | 4896—4904 |

- | | | | | |
|---|------------------|------|-----|-------------|
| 48. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis | Ann Surg Oncol | 2016 | 23 | 646—654 |
| 49. Suppression of STAT5b in pancreatic cancer cells leads to attenuated gemcitabine chemoresistance, adhesion and invasion | Oncol Rep | 2016 | 35 | 3216—3226 |
| 50. Identification of aldolase A as a potential diagnostic biomarker for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue | Tumour Biol | 2016 | 37 | 13595—13606 |
| 51. Dysregulated microRNAs in progression of hepatocellular carcinoma: A systematic review | Hepatol Res | 2016 | 46 | 391—404 |
| 52. Redefining definitive endoderm subtypes by robust induction of human induced pluripotent stem cells | Differentiation | 2016 | 92 | 281—290 |
| 53. Comparison between metallic stent and transanal decompression tube for malignant large-bowel obstruction | J Surg Res | 2016 | 205 | 474—481 |
| 54. Assessment of the incidence of chronic pain and discomfort after primary inguinal hernia repair | J Surg Res | 2016 | 206 | 391—397 |
| 55. Pathogenesis of double-dose proton pump inhibitor-resistant non-erosive reflux disease, and mechanism of reflux symptoms and gastric acid secretion-suppressive effect in the presence or absence of <i>Helicobacter pylori</i> infection | Digestion | 2017 | 95 | 140—145 |
| 56. Suppression of murine tumor growth through CD8 ⁺ CTLs via activated DEC-205 ⁺ dendritic cells by sequential administration of α -galactosylceramide in vivo | Immunology | 2017 | 151 | 324—339 |
| 57. Telomere length of gallbladder epithelium is shortened in patients with congenital biliary dilatation: measurement by quantitative fluorescence in situ hybridization | J Gastroenterol | 2018 | | in press |
| 58. Oncological assessment of stent placement for obstructive colorectal cancer from circulating cell-free DNA and circulating tumor DNA dynamics | Ann Surg Oncol | 2018 | | in press |
| 59. Evaluation of liquid biopsies for detection of emerging mutated genes in metastatic colorectal cancer | Eur J Surg Oncol | 2018 | | in press |

気管支拡張症

齋藤 好信

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Bronchiectasis

Yoshinobu Saito

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Bronchiectasis is defined as the irreversible dilatation of the bronchi and is characterized by chronic cough, sputum, and recurrent exacerbation due to airway infection. The mechanisms underlying the dilatation of the bronchi have been explained as follows: chronic infection causes airway inflammation and epithelial injury with mucociliary dysfunction, resulting in persistent airway infection and inflammation that lead to airway wall destruction and ectasia of the bronchi in a vicious cycle. Intriguingly, the pathogenesis of bronchiectasis with rheumatoid arthritis (RA) or inflammatory bowel disease (IBD) has been interpreted in terms of its autoimmune mechanisms in recent years. Bronchiectasis shows an abnormal increase in the size of the bronchi and is easily identified by computed tomography. However, the diagnosis requires further investigation, as the etiology of bronchiectasis is diverse, e.g. post-infectious, immunodeficiency, mucociliary dysfunction, bronchial obstruction, allergic bronchopulmonary aspergillosis, and inflammatory conditions, such as RA and IBD. Careful investigation of these etiologies may aid in a precise diagnosis and the patient's management. The care of patients with bronchiectasis involves physical therapies, pharmacological therapies, and, in some instances, surgical therapy. In the past quarter-century, significant achievements have been made in this field in the establishment of macrolide therapy for diffuse panbronchiolitis and its application to the other conditions with bronchiectasis; however, the treatment methods available for bronchiectasis are not yet satisfactory. Further clarification of the pathogenesis and development of effective therapeutic procedures are needed.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 72-80)

Key words: bronchiectasis, etiology, management

はじめに

気管支拡張症は、解剖学的に気管支が異常に拡張した状態と定義される。胸部CTで気管支の内径と並走

する肺動脈径の比 (bronchoarterial ratio) が1を超えれば気管支拡張があると判断する (図1A)。高度に拡張し、一見すると嚢胞様の陰影を示すこともある (図1B)。拡張は不可逆的であり、慢性気道炎症、気道感染症を伴う。古くから気管支拡張症は呼吸器感染

Correspondence to Yoshinobu Saito, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendai, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yo-saito@nms.ac.jp

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



図1 気管支拡張症の胸部 CT 画像

(A) 関節リウマチに合併した気管支拡張症. 壁が肥厚した気管支 (矢頭) は隣接する肺動脈 (矢印) の径より大きく, 拡張していることがわかる. (B) 原発性線毛機能不全症の気管支拡張. 嚢状拡張がびまん性にみられる.

症との関連があると指摘されているが, 感染により気道粘膜の線毛機能が損なわれ, 気道の病原性微生物や有害物質のクリアランスが低下し, 炎症カスケードによって気道の弾性組織・気管支軟骨・気道平滑筋が損傷を受けて気管支が拡張し, さらに拡張した気管支は感染防御能が低下し, 感染や気道損傷の悪循環が起きることで気管支拡張が進行するという仮説が受け入れられている¹.

気管支拡張症は, 咳嗽, 喀痰を主症状とし, 時に血痰や咯血, 気道感染の増悪, 肺炎を併発する. また, 気管支拡張症は様々な疾患に合併することが知られており, 多様な病態に関連する. 診断は気管支の形態的变化を CT 画像で確認できれば容易に行えるが, 併存する疾患を含めた診断は治療方法を考えるうえで重要である. 気管支拡張症の背景疾患の病態, 診断と治療の最新の状況について概説する.

気管支拡張の原因疾患と病態

成人の気管支拡張症 8,608 例を対象とした系統的文献レビューによれば, 危険因子として, 原因不明が 44.8%, 感染後が 29.9%, 免疫不全が 5.0%, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) が 3.9%, 膠原病が 3.8%, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA) が 2.6% と報告されている². 気管支拡張症を発症する病態は様々であり, 表 1 に気管支拡張を来す原因疾患を示す.

1) 感染後

感染後の気管支拡張症は, インフルエンザウイル

ス, アデノウイルス, 麻疹ウイルスなどのウイルス性呼吸器感染症, 百日咳, 肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌, 肺炎桿菌などの細菌感染症, さらに結核菌, 非結核性抗酸菌感染症などが知られている⁴. なかでも近年世界的に増加している *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症は気管支拡張症を伴うことが多く, 日常臨床で診る機会も多い.

2) 免疫不全

抗体産生不全である分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency; CVID) では 17~68%, X 連鎖無 γ グロブリン血症では 7~24%, IgG サブクラス欠損症では 4~50% に気管支拡張症が見られる^{5,6}. 免疫不全により反復する呼吸器感染が気管支拡張症を発症する要因となる.

3) 先天性気管支壁異常

先天性気管・気管支壁異常による気管支拡張症として, Williams-Campbell 症候群や Mounier-Kuhn 症候群が知られ, どちらもきわめてまれな疾患である. Williams-Campbell 症候群は, 1960 年に Williams と Campbell によって報告された気管支軟骨欠損によって発症する気管支拡張症で, 典型的には第 4~6 次気管支の軟骨が欠損する⁷. 気管支拡張は両側に比較的均一に認められ, 呼気により虚脱する所見が特徴的である. Mounier-Kuhn 症候群は 1932 年に Mounier-Kuhn により報告された気管支の異常な拡張を来す疾患であり, 気道壁の弾性線維や気道平滑筋の減少・欠損が原因とされ, 男性に多い⁸. 気道の脆弱性があるため気管支憩室の合併や呼気時には気管気

表1 気管支拡張症の原因

感染後	ウイルス 細菌 結核 非結核性抗酸菌
免疫不全	分類不能型免疫不全症 (CVID) X連鎖無 γ グロブリン血症 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 選択的IgA欠損症 特異抗体産生不全症 IgGサブクラス欠損症 続発性免疫不全 (悪性腫瘍, HIV感染)
先天性気管支壁異常	Williams-Campbell 症候群 Mounier-Kuhn 症候群
粘液線毛輸送系の障害	嚢胞性線維症 原発性線毛機能不全症 Young 症候群
炎症性疾患	関節リウマチ 全身性エリテマトーデス シェーグレン症候群 再発性多発性軟骨炎 炎症性腸疾患 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
線維症 (牽引性気管支拡張)	特発性肺線維症 サルコイドーシス COPD 結核感染後の線維化
機械的閉塞	異物 腫瘍 外部からの圧迫
その他	吸引 胃食道逆流症 有毒物質吸入 α 1-アンチトリプシン欠損症 Yellow nail 症候群 びまん性汎細気管支炎

(文献3より引用改変)

管支の虚脱が見られる。また、気道クリアランスが低下するため気道感染を反復する。

4) 粘液線毛輸送系の障害

粘液線毛輸送系の障害が原因で発症する気管支拡張症の主なものは嚢胞性線維症と原発性線毛機能不全症である。

嚢胞性線維症は、気道、膵管、汗腺、消化管、胆道、輸精管などの上皮に存在するイオンチャネル cystic

fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異によって起こる遺伝性疾患である。CFTRの障害によりクロライドイオンおよび水の輸送が障害され、好中球由来のDNAなどにより気道分泌液は粘稠性が高く流動性が失われ、粘膜線毛輸送の障害から慢性気道感染、気管支拡張を来す。白人に多く、欧州は2,000~3,000人に1人、北米は3,500人に1人の割合で発症するが⁹⁾、日本人はきわめてまれである(100,000~350,000人に1人)¹⁰⁾。また、2,000

種以上の遺伝子変異が報告され、変異の種類によって表現型に差があることも指摘されている。欧州では58番目の phenylalanine の欠損 (p.Phe508del) が約70%と最も多い⁹。日本人では p.Phe508del の頻度は少なく、比較的頻度の高い変異はエクソン16~17bの欠損 (c.2908+1085_3367+260del7201) と報告されている^{10,11}。嚢胞性線維症は気道病変を主体とする呼吸器疾患のほか、慢性鼻炎・副鼻腔炎、膵臓、肝胆道系疾患を含む消化器疾患、不妊症、糖尿病など多臓器に障害がみられる。

原発性線毛機能不全症は、気道上皮細胞の線毛の超微形態異常 (ダイニン腕、微小管の異常・欠損など) による線毛運動障害が主因となり、本症による気管支拡張症と慢性副鼻腔炎および内臓逆位の3徴候がそろったものは Kartagener 症候群と呼ばれる。線毛運動異常による不妊症も特徴的である。常染色体劣性遺伝により発症するが、X連鎖遺伝を示した報告もある^{12,13}。原因遺伝子はこれまでに39種報告されており、ダイニン外腕が欠損する DNAI1 と DNAH5 の変異が多い¹⁴。

Young 症候群は、気管支拡張症、慢性副鼻腔炎および特発性閉塞性無精子症を合併した症候群であり、粘液線毛輸送系の障害が原因とされる¹⁵。

5) 炎症性疾患

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) などの膠原病、炎症性腸疾患、ABPA、再発性多発性軟骨炎などの炎症性疾患にはしばしば気管支拡張を合併する。気管支拡張症がよく見られる膠原病は RA とシェーグレン症候群である¹⁶。RA は気管支拡張症をはじめとする気道病変、間質性肺炎、肺気腫、COPD、胸膜炎、血管炎などの様々な呼吸器病変を合併する。これまでの研究報告から、RA とこれら呼吸器病変との関係は、先行する RA が原因で呼吸器病変を発症する機序と気管支拡張症などの慢性気道炎症が誘因となり RA を発症する機序の両面から論じられており¹⁷⁻¹⁹、気道病変にリウマチ因子や抗シトルリン化ペプチド抗体 (Anti-cyclic citrullinated peptide antibody ; ACPA) の関与が示唆されている点は興味深い。気管支拡張症を有する RA 患者ではリウマチ因子や抗 CCP 抗体が有意に高力価であり¹⁸、また罹病期間が長期の RA 患者では発症早期の患者よりも気道壁肥厚所見を有意に多く認め、気管支拡張所見も多い傾向にあった¹⁹。これらは RA 関連の自己免疫が強く、長期であることの結果として気管支拡張症を発症することを示唆する。逆に、気道病変が先行する RA 病態

についても報告が相次いでいる。関節炎のない RA 関連自己抗体陽性者は対照者 (年齢、性別、人種、喫煙歴をマッチさせた抗体陰性者) と比較して、高分解能 CT で気管支拡張を含む気道病変を有意に高頻度で認め、肺が RA 関連自己免疫の発生部位である可能性を指摘した²⁰。さらに、関節炎のない RA 家族歴を有する、または ACPA 陽性の RA 発症リスクのある者 (at-risk subjects) と早期 RA 患者、健常者を対象とした研究で、喀痰中の RA 関連自己抗体が at-risk subjects、早期 RA 患者ともに検出され、at-risk subjects のうち、血清 ACPA 陰性の subset でも喀痰中の RA 関連自己抗体が検出されたこと、ならびに血清と比較して喀痰中の RA 関連自己抗体/総免疫グロブリン比が有意に高値であったことから、RA 発症早期において肺は自己抗体産生の場である可能性、RA 発症に肺が重要な役割を有することが示唆された²¹。さらに、最近の同研究グループの報告では、気道局所の炎症によって好中球から放出された DNA-ミエロペルオキシダーゼ複合体や DNA-好中球エラストラーゼ複合体といった好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Trap ; NETs) が喀痰中の抗 CCP 抗体産生に関係し、RA 発症を促しているのではないかと推測している²²。

潰瘍性大腸炎やクローン病 (炎症性腸疾患) も慢性気管支炎、気管支拡張症、細気管支炎などの気道病変、気管支喘息、間質性肺炎、COPD、さらには炎症性腸疾患の治療薬によって誘発される呼吸器疾患 (薬剤性間質性肺炎、感染症) など、多彩な呼吸器病変を合併する。なかでも気管支拡張症は多くみられる合併症である²³。腸管粘膜と気管支粘膜との間で何らかのクロストークが想定され、炎症が起きている腸管組織でプライミングされた好中球が肺で組織損傷をきたす機序、腸管組織でプライミングされたリンパ球の肺へのホーミング、腸内細菌叢のディスバイオシスの関与などの様々な機序が組み合わさって発症することが推定されている²⁴。また、潰瘍性大腸炎、クローン病ともに、大腸切除術後に発症することがある²⁵⁻²⁸。発生学的に、腸管と気道は胎生期の原始腸管に由来し、免疫学的類似性があるため、大腸切除後に炎症の場が気道にシフトすること、術後にステロイド等の免疫抑制療法が中止されることによる炎症の再燃が惹起されることなどの機序が推定される^{25,27}。

ABPA は、気管支喘息患者において、アスペルギルスに対するアレルギーにより気管支や肺に病変を形成し、中枢性気管支拡張と粘液栓、肺野に出現と消退を繰り返す浸潤影が特徴である。Aspergillus fumigatus

が最も多いが、その他の真菌でも発症することがあり、総称してアレルギー性気管支肺真菌症と呼ばれる。ABPAのHLA遺伝子型の研究から、HLA-DR2遺伝子(DRBI*15:03, *15:01)あるいはDR5遺伝子(DRBI*11:04)が疾患感受性と関連し、HLA-DQ2は逆に疾患抵抗性に関わる²⁹。IL-4受容体 α 鎖の遺伝子多型(ile75val)³⁰、IL-10遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(-1082GG遺伝子型)³¹、Surfactant protein A2の遺伝子多型(ala91pro, arg94arg)³²などの関与も指摘されている。このような背景のもと、気道粘膜に腐生するアスペルギルスによりTh2リンパ球が活性化して惹起される好酸球性炎症およびアスペルギルスが産生するプロテアーゼによる上皮傷害とそれに続く炎症が気道障害の原因となり、気管支拡張を来すと考えられる。また、臨床的な特徴である粘液栓について、アスペルギルスと反応した好酸球がextracellular trap cell death (ETosis)と呼ばれる細胞死を起こし、高い粘稠性を有するクロマチン線維が放出されることが原因であると解明された³³。

6) 線維症(牽引性気管支拡張)

線維症に伴う気管支拡張は、気管支周囲の肺野領域の線維化による収縮機転がはたらき発生する牽引性気管支拡張である。肺線維症、サルコイドーシスの他、結核感染後の線維化や放射線照射後の線維化などでも認められる。

7) 機械的閉塞

気管支異物、腫瘍などによる機械的閉塞によっても気管支拡張が発生する。気管支異物は誤って異物を吸引することが原因である。特に1~3歳の小児に多く、異物の種類はピーナッツなどの植物の種子が多い。吸引後の経過が月単位・年単位になると気管支拡張を合併するリスクが高い³⁴。腫瘍による気管支拡張は、異物と同様に腫瘍が気管支を閉塞し気道分泌物の排出が阻害され、感染の反復や慢性化によって発生すると考えられている。

8) その他

胃食道逆流症と気管支拡張との関連についての報告が散見される。胃酸の吸引による気道粘膜傷害が慢性炎症、気管支拡張を誘発するという機序が考えられる。傍証として、気管支拡張症のある非結核性抗酸菌症患者の検討において、胃食道逆流症がある患者の方がいない患者よりも気管支拡張病変のある肺葉数が多く³⁵、肺疾患のない対照者と比較して、気管支拡張症、

COPD患者では有意に胃食道逆流症が多いこと³⁶、胃食道逆流症の原因となる食道裂孔ヘルニアがある気管支拡張症の方が、拡張の程度がより重度である³⁷、などの報告がある。

びまん性汎細気管支炎は、呼吸細気管支を病変の主座とし、病理学的には、リンパ球、形質細胞および組織球の浸潤を伴う呼吸細気管支の壁肥厚、および細気管支周囲組織へこれらの炎症性変化の波及が見られる。進行すると、細胞浸潤、リンパ濾胞の増殖、気管支壁および周囲に泡沫細胞が集簇し、呼吸細気管支が狭窄するとともに、二次的に近位の終末細気管支が拡張する^{38,39}。また、高率に慢性副鼻腔炎を合併する。この疾患は日本人をはじめ東アジア人に集中し、白色人種には発症がきわめてまれであり、しばしば家族内発生がみられる。血清学的なHLA抗原の解析から、日本人のびまん性汎細気管支炎患者は健常者と比較してHLA-B54の保有率が有意に高く、疾患関連分子と考えられ⁴⁰、遺伝子型の解析でもHLA-B*54:01の保有率が有意に高いことが示された⁴¹。一方、韓国人ではHLA-B54ではなくHLA-A11の保有率が有意に高いことから⁴²、第6染色体短腕のHLA-B遺伝子座とHLA-A遺伝子座との間に疾患感受性遺伝子が存在する可能性が示唆された。その後の研究で、HLA-B遺伝子座から300 kb テロメア側の200 kbの範囲内に存在すると推定され⁴³、さらに疾患感受性に関連する新規遺伝子としてムチン様タンパクをコードするpanbronchiolitis-related mucin-like 1および2(PBMUCL1, PBMUCL2)が特定された⁴⁴。遺伝子レベルで病因解明が進む一方、びまん性汎細気管支炎は近年患者数が減少しており、マクロライド療法の普及が要因と推測されている⁴⁵。

Yellow nail 症候群は、1964年にSammanらにより提唱された疾患概念で、黄色爪とリンパ浮腫を特徴とするまれな疾患である⁴⁶。また、呼吸器疾患の合併もみられ、Yellow nail 症候群41例をまとめた報告では、胸水が46%、気管支拡張症が44%、慢性副鼻腔炎が41%に認められている⁴⁷。病因は不明であるが、リンパ管の環流異常が関与すると考えられている^{48,49}。

診 断

気管支拡張症は、胸部CT画像で容易に診断できるが、様々な背景疾患・合併症が存在する場合や、経過中に関連する疾患を発症する場合もあるため、単なる形態的な診断に終わることなく関連疾患に留意しながら

ら診ていく必要がある。幼少期より慢性の気道症状がある場合には先天性あるいは遺伝性疾患を考慮するため、家族歴も含めた病歴の聴取は重要である。画像検査のほか、重症度を評価するうえで呼吸機能検査が有用であり、軽症例は正常値を示すが、進行とともに閉塞性換気障害、混合性換気障害を呈するようになる。また、多くは慢性気道感染症を有するため、喀痰検査で病原菌を検出することも重要である。

特殊な検査が必要になる疾患もある。嚢胞性線維症では汗中クロライドイオン濃度の測定と CFTR 遺伝子変異の検索、原発性線毛機能不全症は、鼻粘膜または気管支粘膜の線毛上皮細胞を採取し、高速ビデオ撮影による線毛運動異常ならびに電子顕微鏡による線毛形態異常の確認、DNAH5 や DNAI1 などの遺伝子変異の検索のほか、鼻腔内または呼気 NO 濃度が低値となることも参考となる^{50,51}。ABPA は、Rosenberg の診断基準に従い、一次基準として①気管支喘息、②末梢血好酸球増多、③アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性、④アスペルギルス抗原に対する沈降抗体陽性、⑤血清 IgE 値上昇、⑥肺浸潤影の既往、⑦中枢性気管支拡張、すべて満たせば確実、6 項目満たす場合はほぼ確実であり、二次基準として、①喀痰からのアスペルギルスの反復検出、②褐色栓子の喀出、③アスペルギルス GM 抗原に対する Arthus 型反応（遅発性皮膚反応）も参考に診断する⁵²。

治療

治療は、症状軽減および急性増悪時の感染症治療が中心となる。

主な症状は喀痰であり、喀出を促す理学療法（体位ドレナージ、様々な呼吸法、咳嗽、呼気陽圧療法、高頻度胸壁振動法など）は、自覚症状や健康関連 QOL の改善効果がある⁵³。

薬物療法では、去痰薬が汎用されている。去痰薬の有効性は客観的指標の設定が難しく、主に自覚症状（痰の出しにくさ、喀痰が胸につかえている感じ）の改善度で評価される⁵⁴⁻⁵⁶。カルボシステインやフドステインなどは、杯細胞の過形成抑制、粘液修復作用、漿液性気道分泌亢進、気道炎症抑制作用などが、アンブロキシソールは、肺サーファクタントの分泌促進、気道液分泌促進、線毛運動亢進作用などの薬理作用を有する。

びまん性汎細気管支炎は、慢性進行性の予後不良な疾患であった。しかし、工藤らによるエリスロマイシン少量長期投与の有効性が報告され⁵⁷、エリスロマイ

シンやクラリスロマイシンによるマクロライド療法の普及がこの疾患の予後を大きく改善した⁵⁸。マクロライド療法の特徴は、ムチン分泌やクロライドイオンチャンネルを介した水分分泌抑制による気道粘膜の過剰分泌抑制作用⁵⁹⁻⁶¹、好中球性炎症の抑制^{62,63}、気道上皮の線毛運動亢進作用⁶⁴、緑膿菌由来のロイコシジン、プロテアーゼ、エラスターゼなどの毒素やバイオフィルムの抑制^{65,66}など、抗菌作用以外の様々な作用によって効果が得られる点にある。マクロライド療法は、嚢胞性線維症やそのほかの気管支拡張症に対しても応用され、増悪抑制効果が確認されている⁶⁷⁻⁷¹。ただし、MAC 症を有する気管支拡張症へのクラリスロマイシン単独投与は耐性を誘導するため行ってはならない⁷²。しかし、MAC 症でも気道炎症、気道分泌抑制目的にマクロライド療法を適用したい症例が存在するのも事実である。MAC 症にエリスロマイシンを長期投与した少数例の検討では、クラリスロマイシンの交叉耐性はみられないとする報告がある⁷³。

炎症性腸疾患に合併する気道病変の治療は、吸入あるいは経口ステロイド投与が推奨される⁷⁴。また、エリスロマイシンが潰瘍性大腸炎の気道病変に有効であったとする報告もある⁷⁵。

嚢胞性線維症は、CFTR 蛋白の機能を改善する ivacaftor が海外で承認され、肺機能の改善が得られる⁷⁶。しかし、p.Phe508del ホモ接合体を有する患者に ivacaftor 単独では効果がなく⁷⁷、lumacaftor と ivacaftor との配合剤が開発された⁷⁸。したがってこれらの薬剤は、遺伝子変異の種類を確認して適応を判断する必要がある。ivacaftor 投与によって気管支拡張が改善したとの報告があり、早期に治療することで気管支拡張症の発症、進行を遅らせることが可能かもしれない⁷⁹。また、嚢胞性線維症は気道の水分分泌低下と好中球由来の DNA が極めて粘稠な気道分泌物を作る。これに対して、遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素薬のドルナーゼアルファが有効であり^{80,81}、わが国でも使えるようになった。ドルナーゼアルファは、嚢胞性線維症以外の気管支拡張症を対象とした臨床試験で増悪抑制をエンドポイントに検討されたが有効性は認められず、逆に増悪頻度を高くする可能性が示唆された⁸²。ただしこの試験は活動性の ABPA を除外しており、ドルナーゼの作用機序を踏まえると、前述した好酸球由来のクロマチン線維が粘液栓を形成する ABPA には効果を検討する余地があると考えられる。ABPA の治療は一般的にステロイドを中心とし、抗真菌薬を併用する場合もある。

急性増悪時は、インフルエンザ菌、緑膿菌などが関

与することが多く、それらに対する抗菌薬投与で治療する。治療期間は2週間前後が一般的で、重症度や治療反応性、原因菌の状況に応じて個別に判断する⁸³。

外科的治療も限られた症例に適応となり、気管支拡張病変が限局性で、症状が強く、増悪の頻度が高い症例では考慮される⁸³。

以上のように、気管支拡張症は背景疾患・合併症によって治療方法が異なる場合がある。例えば、マクロライド療法は気道分泌を減少させ症状を改善する有用な薬剤であり、クラリスロマイシンが平成23年に「好中球性炎症性気道疾患」に対する使用が保険診療で認められ、気管支拡張症にもクラリスロマイシンが広く使用されるようになってはいるが、MAC症の合併例においてはクラリスロマイシン単独投与が耐性菌を誘導しうるためMAC症を併発していないか留意しながら使用すべきである。また、炎症性腸疾患に合併した気管支拡張症およびABPAではステロイドを積極的に使用する点は他の気管支拡張症と大きく異なる点である。形態学的診断は簡単であるが、背景疾患・合併症を意識して詳細な診断を行うことが適正な患者マネージメントに必要である。

文 献

- Cole PJ: Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis* 1986; 147 suppl: 6–15.
- Gao YH, Guan WJ, Liu SX, et al: Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology* 2016; 21: 1376–1383.
- Kim C, Kim DG: Bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 249–257.
- Chan ED, Iseman MD: Bronchiectasis. In Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 6th ed. (Broaddus VC, Mason RJ, Murray JF, Nadel JA, King TE, Ernst JD, Lazarus SC, Slutsky AS, eds), 2015; pp 853–876, Saunders, Philadelphia.
- Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al: Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology* 2010; 15: 289–295.
- Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoon M, et al: Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 213–224.
- WILLIAMS H, CAMPBELL P: Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch Dis Child* 1960; 35: 182–191.
- Krustins E, Kravale Z, Buls A: Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: a literature review. *Respir Med* 2013; 107: 1822–1828.
- The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004). http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf
- 吉村邦彦, 安斎千恵子: わが国における嚢胞性線維症例のCFTR遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性肺疾患に関する調査研究. 平成23年度総合研究報告書 371–374.
- 石黒 洋, 中葦みゆき, 山本明子ほか: わが国のCystic fibrosis患者におけるCFTR遺伝子の解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性肺疾患に関する調査研究. 平成23年度総合研究報告書 367–370.
- Narayan D, Krishnan SN, Upender M, et al: Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). *J Med Genet* 1994; 31: 493–496.
- Olcese C, Patel MP, Shoemark A, et al: X-linked primary ciliary dyskinesia due to mutations in the cytoplasmic axonemal dynein assembly factor PIH1 D3. *Nat Commun* 2017; 8: 14279.
- Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH: Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017; 10: 67–74.
- 白杵二郎: Young症候群. *呼吸* 2013; 32: 944–947.
- Lynch DA: Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009; 24: 299–309.
- Chatzidionisy A, Catrina AI: The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 76–82.
- Mori S, Koga Y, Sugimoto M: Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106: 1591–1599.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M: Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1513–1521.
- Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al: Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1756–1761.
- Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, et al: Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2545–2554.
- Demoruelle MK, Harrall KK, Ho L, et al: Anti-Citrullinated Protein Antibodies Are Associated With Neutrophil Extracellular Traps in the Sputum in Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1165–1175.
- Black H, Mendoza M, Murin S: Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131: 524–532.
- Mateer SW, Maltby S, Marks E, et al: Potential mechanisms regulating pulmonary pathology in inflammatory bowel disease. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 727–737.
- Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, Turner D, Millis R, Seymour W: Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980; 35: 581–585.
- Eaton TE, Lambie N, Wells AU: Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. *Thorax* 1998; 53: 529–531.
- Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM: Clinical and radiological characteristics of lung

- disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41-48.
28. 七海 香, 砂金秀章, 藤原高智ほか: 潰瘍性大腸炎の外科的治療後に広範な気管支拡張症, 細気管支炎を発症した2例. *気管支学* 2014; 36: 637-643.
 29. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, et al: Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 723-729.
 30. Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warriar MR: IL-4 alpha chain receptor (IL-4 Ralpha) polymorphisms in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy* 2006; 4: 3.
 31. Brouard J, Knauer N, Boelle P-Y, et al: Influence of interleukin-10 on airways colonization by *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis patients. *J Infect Dis* 2005; 191: 1988-1991.
 32. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU: Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1001-1007.
 33. Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, et al: Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 21: pii: S0091-6749 (17) 31477-X.
 34. Gang W, Zhengxia P, Hongbo L, et al: Diagnosis and treatment of tracheobronchial foreign bodies in 1024 children. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2004-2010.
 35. Koh WJ, Lee JH, Kwon YS, et al: Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007; 131: 1825-1830.
 36. Lee AL, Button BM, Denehy L, et al: Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology* 2014; 19: 211-217.
 37. McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, et al: Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2015; 20: 749-757.
 38. 山中 晃, 斎木茂樹, 田村静夫ほか: 慢性気管支閉塞性疾患の問題点: とくにびまん性汎細気管支炎について. *内科* 1969; 23: 442-451.
 39. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83: 63-69.
 40. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzaki H, Takaku F: Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1459-1462.
 41. Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 846-850.
 42. Park MH, Kim YW, Yoon HI, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 526-529.
 43. Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 501-507.
 44. Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, et al: Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum Genet* 2011; 129: 117-128.
 45. Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, et al: Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 19-25.
 46. Samman PD, White WF: The "yellow nail" syndrome. *Br J Dermatol* 1964; 76: 153-157.
 47. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH: Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134: 375-381.
 48. Beer DJ, Pereira W Jr, Snider GL: Pleural effusion associated with primary lymphedema: a perspective on the yellow nail syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 595-599.
 49. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS: Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 307-312.
 50. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS: Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1589-1599.
 51. Boon M, Meyts I, Proesmans M, Vermeulen FL, Jorissen M, De Boeck K: Diagnostic accuracy of nitric oxide measurements to detect primary ciliary dyskinesia. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 477-485.
 52. Rosenberg M, Potterson R, Mintzer R, et al: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-414.
 53. Lee AL, Burge AT, Holland AE: Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008351.
 54. 伊藤和彦, 長野 準, 芳賀敏彦ほか: 慢性呼吸器疾患の喀痰喀出困難に対する S-carboxymethylcysteine (S-CMC) の臨床効果—塩酸メチルシステインおよびinactive placebo を対照とした二重盲検試験. *臨床と研究* 1980; 57: 1296-1309.
 55. 原沢道美, 長岡 滋, 滝島 任ほか: 慢性呼吸器疾患患者の喀痰喀出困難に対する NA872 (塩酸アンブロキシソール) 徐放剤の臨床効果—塩酸アンブロキシソール錠を対照とした多施設二重盲検群間比較試験. *Therapeutic Research* 1993; 14: 311-335.
 56. 長岡 滋, 瀧島 任, 長野 準ほか: SS320A の第 III 相二重盲検群間比較臨床試験成績. *臨床医薬* 2002; 18: 109-140.
 57. 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一ほか: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績. *日本胸部疾患学会雑誌* 1987; 25: 632-642.
 58. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829-1832.
 59. Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 72-78.
 60. Takahashi Y, Shimizu T, Sakakura Y: Effects of indomethacin, dexamethasone, and erythromycin on endotoxin-induced intraepithelial mucus production of rat nasal epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 683-687.
 61. Tamaoki J, Isono K, Sakai N, et al: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial

- cells. *Eur Respir J* 1992; 5: 234-238.
62. Kadota J, Sakito O, Kohno S, et al.: A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 153-159.
 63. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al.: Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 266-271.
 64. Tamaoki J, Chiyotani A, Sakai N, Takeyama K, Takizawa T: Effect of erythromycin on ciliary motility in rabbit airway epithelium in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 173-178.
 65. Kita E, Sawaki M, Oku D, et al.: Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 273-284.
 66. 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美ほか: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド作用の検討 緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響. *感染症学雑誌* 1992; 66: 1454-1461.
 67. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
 68. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP: Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; 61: 895-902.
 69. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 660-667.
 70. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al.: Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251-1259.
 71. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al.: Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260-1267.
 72. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
 73. Komiya K, Kurashima A, Ihi T, et al.: Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 131-135.
 74. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al.: The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254.
 75. Sakamoto N, Ishimatsu Y, Koyama H, et al.: Bronchiolitis in a patient with ulcerative colitis treated with erythromycin. *Intern Med* 2014; 53: 875-877.
 76. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al.: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
 77. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al.: Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142: 718-724.
 78. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al.: Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373: 220-231.
 79. Hayes D Jr, Long FR, McCoy KS, Sheikh SI: Improvement in bronchiectasis on CT imaging in a pediatric patient with cystic fibrosis on ivacaftor therapy. *Respiration* 2014; 88: 345.
 80. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al.: Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
 81. McCoy K, Hamilton S, Johnson C: Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest* 1996; 110: 889-895.
 82. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB: Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113: 1329-1334.
 83. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al.: European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: pii: 1700629.

(受付: 2018年1月13日)

(受理: 2018年3月6日)

脳梗塞急性期治療 再開通療法とその先にある道

西山 康裕 木村 和美

日本医科大学付属病院神経・脳血管内科

Development of Reperfusion Therapies and Exploration of Prospective Treatment Strategies beyond this Modality to Manage Acute Ischemic Stroke

Yasuhiro Nishiyama and Kazumi Kimura

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

Abstract

The ischemic penumbra is the region of the brain surrounding the ischemic core that receives limited blood supply via collateral circulation. When the occluded artery is not recanalized, the penumbra and the consequent neurological deficit worsen with time. Early recanalization after intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator (tPA; alteplase) improves dependence-free survival in patients with ischemic stroke. However, tPA is effective primarily in patients presenting without major arterial occlusion. Arterial recanalization and subsequent reperfusion with a stent retriever concomitant with the use of tPA greatly improve clinical outcomes even in those with large artery occlusion. Several randomized controlled trials have established the advantages of intra-arterial treatment in patients with acute ischemic stroke showing anterior large vessel occlusion, and these principles have been incorporated into clinical practice. However, some patients continue to show poor outcomes even after successful recanalization, which may be secondary to reperfusion injury. Inducing selective brain hypothermia by transarterial cooling may offer effective neuroprotection and could serve as a prospective/potential treatment strategy worth exploring for the management of reperfusion injury.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 81-89)

Key words: alteplase, endovascular thrombectomy, neuroprotection, hypothermia, transarterial regional hypothermia

1. はじめに

～高齢化社会の到来は脳梗塞の病型割合を変える～

わが国における人口10万人対の死亡率では、脳血

管疾患は1951年から1980年にかけて、わが国の死因第一位を占めていたが、1980年代に悪性新生物と心疾患に、2011年には肺炎に抜かれて現在第4位まで後退している。この理由については、高血圧に対する医療者側と国民の認識の変化や治療の進歩、行政介入

Correspondence to Yasuhiro Nishiyama, MD, PhD, Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nomo16@nms.ac.jp

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

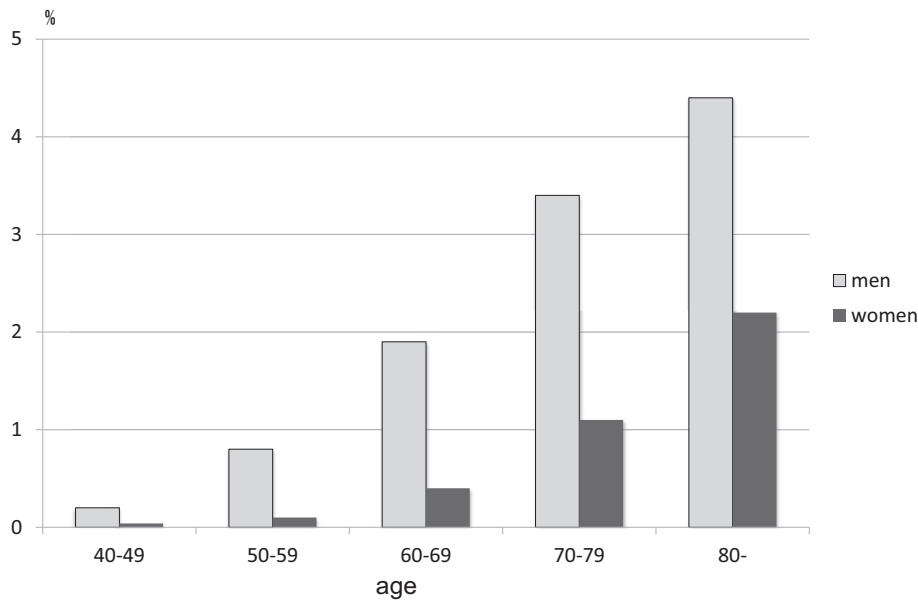


図1 心房細動有病率の年齢による推移
男女ともに加齢により心房細動が増加していくことがわかる（文献2を改変）

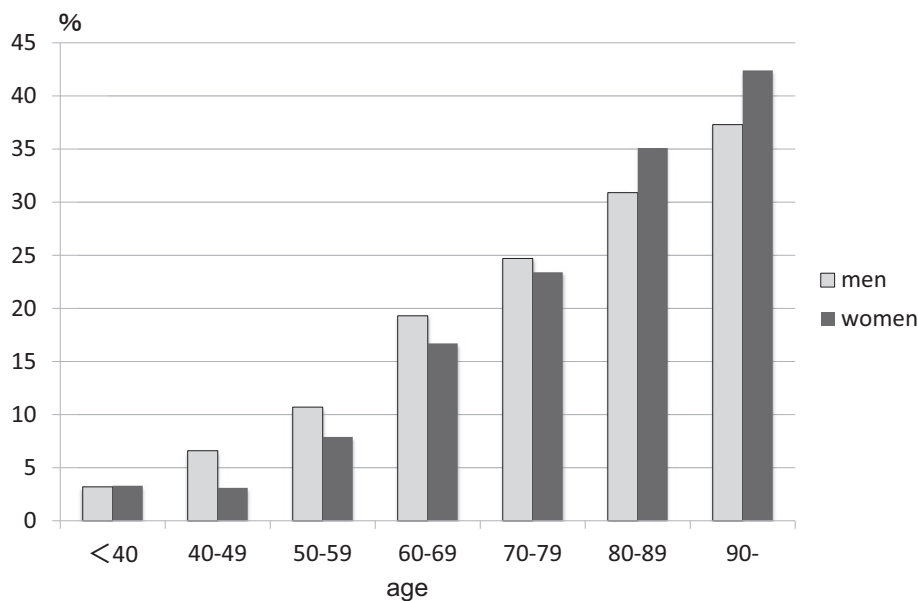


図2 脳梗塞患者における心房細動の合併頻度
加齢とともに心房細動を有する割合が増加していくことがわかる（小林祥泰編：脳卒中データバンク 2015. より引用）。

での救急整備による早期発見，早期治療の普及がある。特に，近年における超急性期虚血性脳卒中に対する治療および再発予防の進歩が影響していると思われる。しかしながら，脳血管障害受療率に関しては，諸外国に例を見ないわが国の急速な高齢化や生活様式の変化による生活習慣病の増加により1970年の118人から2011年の279人と著明に増加している¹。ここで特筆すべきは，心房細動は加齢とともに有病率が増加

し（図1），脳梗塞患者における心房細動の合併頻度も同様に加齢に伴い増加している（図2）。すなわち，今後ますます社会の高齢化が進み，心房細動を原因とした心原性脳塞栓症が増加することが予想される²³。心原性脳塞栓症は突然発症で症状が重篤であることが多い⁴ため，発見が早ければ血行再建療法の適応となる可能性がある。

表1 心原性脳塞栓症のリスク別基礎心疾患 (TOAST 分類)

高リスク	人工弁	中リスク	僧帽弁逸脱症
	心房細動を伴う僧帽弁狭窄症		僧帽弁輪石灰化
	心房細動 (孤立性でない)		心房細動非合併僧帽弁狭窄症
	左心房または左心耳血栓		左房内もやもやエコー
	洞不全症候群		心房中隔瘤
	最近4週以内の心筋梗塞		卵円孔開存
	左心室内血栓		心房粗動
	拡張型心筋症		孤立性心房細動
	左室壁運動消失		うっ血性心不全
	左房粘液腫		左室壁異常運動
	感染性心内膜炎		4週以上6カ月未満の心筋梗塞
			生体弁
			非感染性心内膜炎

2. 心原性脳塞栓症について

1) 心原性脳塞栓症の病態

心原性脳塞栓症は、基礎心疾患がある患者の心腔内に生じた血栓が遊離し脳内に流入する、または下肢深部静脈などに存在する血栓が右左シャント性心疾患(卵円孔開存)を介して左心系に移動することによって脳動脈の閉塞をきたし、塞栓症を起こす病態である。その最大の原因は非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation: NVAf)である。先ほど述べた通り、高齢になる程 NVAf を有する率は上昇する。さらに高齢に伴い心疾患の合併も増加するため、塞栓症をきたすリスクを理解することはきわめて大切である。日常臨床でも頻用されている The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類に記載された心原性脳塞栓症の塞栓源リスクの高リスクおよび中等度リスクが診断の参考になる⁵⁾(表1)。

2) 心原性脳塞栓症の診断

いわゆる突発発症型であり、症状の特徴としては、共同偏視や失語、半側空間無視などの皮質症状を認めることが多い。脳血管が突然閉塞するため、広範な梗塞巣を形成するため転帰も不良なことが多い⁴⁾。血液検査にて凝固線溶マーカーである d-dimer の上昇、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP) の上昇が診断の補助となる。

3. 急性期血行再建療法について

近年、急性期脳梗塞治療は劇的な変化を遂げてい

る。しかしながら、発症から病院への到着までが速やかとならなければ、治療の適応にならない。発症時間が明らかで、発見時間が発症から間もない場合は、救急隊により脳卒中救急管理ができる病院に搬送されるシステムが広がっている。例えば、東京都の場合は発症24時間以内の脳卒中が疑われる患者は脳卒中A選定の病院に搬送されることになっている。さらに、血管内治療の対象症例が多く含まれる意識障害を伴う重症脳卒中症例は、今後S選定(血管内治療実施可能施設)が救急隊端末に加わる議論が行われている。実際に行われている血行再建治療についてはアルテプラゼ静注療法と血管内治療がある。

a) アルテプラゼ静注療法: 脳梗塞の治療戦略を大きく変えたのは2005年10月からわが国でも使用可能となったアルテプラゼ静注による血行再建療法である⁶⁾。この治療は以下に述べるアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の臨床病型に関わらず使用可能であるが、前述した病歴の特徴から心原性脳塞栓症に対する治療効果の期待が高い。当初は発症3時間以内の使用に限られたが、2012年8月からは発症4.5時間以内に拡大された⁷⁾。脳卒中治療ガイドライン2015においてグレードAとして推奨されており、投与前チェックリストを確認し、適応基準を満たす場合は本治療を速やかに1分でも早く行うことが推奨される⁸⁾(図3)。アルテプラゼ静注療法には注意すべき点が2つある。第一に「発症時間」は「発見時間」ではない。発症時間は「患者自身、あるいは症状出現時に目撃した人が報告した時刻」と定義されており、目撃者がいない場合には「患者が無症状であることが最後に確認された時刻(最終未発症時刻)」を確認すべきである。これは次に述べる血管内治療による血行再建療法にも重要な確認となる。第二にアルテプラゼ静注

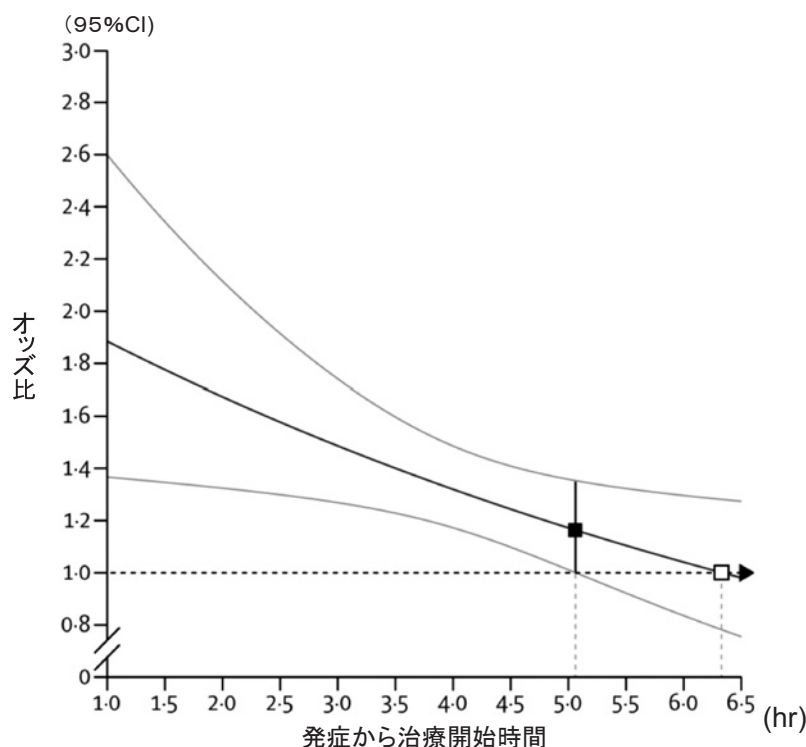


図3 発症からアルテプラゼ投与までの時間と転帰良好の急性虚血性脳卒中に対するアルテプラゼの全てのプラセボ対照無作為化比較試験の meta analysis の結果：血栓溶解療法の有効性と安全性は治療開始時期、患者の年齢、脳卒中の重症度などに影響されるが、発症後4.5時間以内に治療を開始すれば、転帰良好例は有意に増加することを示した。すなわち、早期に治療を開始するほど、より大きな効果が得られることが確認された貴重なデータである。(文献8を改変)

療法は脳主幹動脈（内頸動脈や中大脳動脈起始部）閉塞例での再開通率が低いことである。Kimuraらは内頸動脈閉塞および中大脳動脈の閉塞後にアルテプラゼ静注療法を行った場合の再開通率を報告した⁹。それによると内頸動脈閉塞では約5%、中大脳動脈閉塞では約15%しか投与後1時間で完全再開通を得られていないことが明らかとなっている。さらに、アルテプラゼ投与から24時間以内は抗血栓療法を追加することができない。このため一次脳卒中センター（rt-PA静注療法が施行可能な脳卒中治療を行う施設）において、急性脳主幹動脈閉塞例に対するアルテプラゼ静注療法を行った場合、速やかに包括的脳卒中センター（脳血管内治療を含む高度な脳卒中治療を行う施設）への搬送を行う診療体制を地域ごとに構築していく時代が到来している。

b)脳血管内治療：先ほど述べた通り、アルテプラゼ静注療法のみでは急性脳主幹動脈閉塞症例には効果が限定的である。一方で脳血管内治療はこの数年で劇的に治療デバイスが進歩し、脳梗塞医療に大きな変革を与えている。この変化の契機となったのが2014～15

年にかけて次々と発表された randomized controlled trial (RCT) である¹⁰⁻¹²。これらの特徴は主にステント型血栓回収デバイスを用いて一定の条件下で治療を行った場合、再開通率が劇的に上昇し、内科的治療（アルテプラゼ単独療法を含む）に優る有効性が示されたことである。これらの結果を踏まえて2015 AHA/ASAのガイドラインが急遽改定され、アルテプラゼ静注療法と血管内治療による再開通療法が同等のエビデンスレベルとなった。これらの大規模試験のメタ解析でも血管内治療の有効性が明らかとなった¹³（図4）。さらに、アルテプラゼ静注療法は主幹動脈への効果に乏しく、出血性合併症のリスク増大および経済的な問題が指摘されてきた。このため、脳主幹動脈、特に内頸動脈閉塞や中大脳動脈起始部閉塞への急性期血行再建療法の治療戦略として、アルテプラゼ静注療法を行わずに直接血管内治療を行うことの安全性及び有効性を検証する「超急性期脳梗塞に対する血管内治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較研究 (Randomized study of EVT with vs. without IV-tPA in acute Stroke with ICA and MI

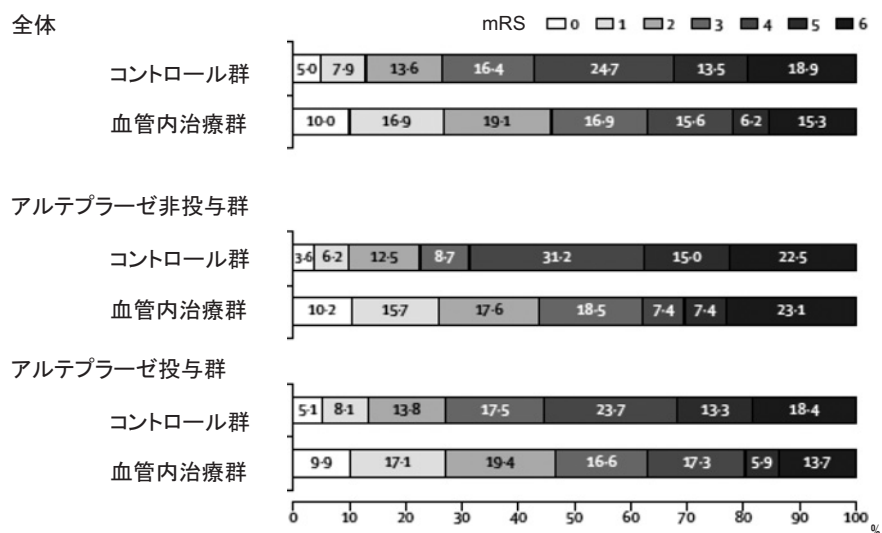


図4 近位部前方循環の脳梗塞急性期における血管内治療の有効性を示した5つの試験の meta analysis の結果：患者背景にかかわらず，近位部前方循環の主幹動脈閉塞における血管内治療は優れた有効性と安全性が示された．この結果によって，ますます迅速な血管内治療体制の構築が進められている．（文献13を改変）

occlusion)」いわゆる SKIP study を立ち上げ，当科木村和美大学院教授が研究責任者，鈴木健太郎医師が主任研究者となり多施設にて共同研究を進めており，注目されている．しかしながら，こうした時間短縮を目標にしたシステム構築を議論してきた時期が続いていたが，最近 DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch with Trevo (DAWN trial) が報告され¹⁴，発症から時間が経過していても，脳画像と脳血管のミスマッチ（例：DWI/MRA ミスマッチ）があれば血管内治療を行うことで転帰が良好になる可能性が示された．この報告により，これまでの時間短縮だけでなく，ミスマッチの存在の有無を確認した上で血管内治療適応を判断する時代に突入する．つまり脳血管内治療適応の時間範囲が延長する可能性が高くなり，脳卒中急性期診療のシステムが大きく変わることが期待される．

4. 脳保護療法について

主幹動脈が閉塞する広範な脳虚血が原因となり，エネルギー代謝が障害されるような病態においては，神経細胞は機能を制御維持できず重篤な脳障害をきたす．実際の臨床現場においては，最後の手段である血管内治療により再開通を得ることができなかった症例だけでなく，再開通を得られた症例においても，虚血再灌流傷害により重篤な脳障害をきたす例は少なくない．これらのケースに対して，できるだけ後遺症を少

なくする治療法の発展に力が注がれてきたものの，現時点でいまだに有効な治療法は確立されていない．考えられる戦略として薬物療法と非薬物療法があるが，薬物療法の代表である Edoxaban はフリーラジカルスカベンジャーとして長らく臨床現場で使用されているものの，脳保護薬として著明な効果を得ているとは言えない．例えば，Aoki らは，多施設共同前向きランダム化比較試験 YAMATO の結果で，脳梗塞急性期における tPA (アルテプラゼ) 治療を行う際，tPA 投与前または同時のエドラボン投与は，tPA 後の同薬投与と比較して，早期再開通率や機能予後を改善しないことを明らかにした¹⁵．薬物療法はげっ歯類などを用いた基礎研究では効果を認めても，実際にヒトで行われた治験の結果は有効性を示すことができない結果に終わることが多く¹⁶，臨床の現場にはほとんど登場していない．

5. 脳低温療法について

脳保護療法として代表的な脳低温療法は，虚血前からわずかに 2~4℃ の軽微な脳温降下により，海馬 CA1 錐体細胞に発生する遅発性死が著明に抑制されたという Busto らによる報告が発端となった¹⁷．低体温療法は脳代謝と活動を抑制するため，軽微な脳温降下は脳虚血に伴う脳障害に対して保護効果を発揮すると考えられる．そのメカニズムとして，Ca²⁺流入阻止，Blood-Brain Barrier 機能維持，興奮性アミノ酸の流

入阻止などが考えられている¹⁸。また、臨床では脳卒中患者においては体温が高いことと脳梗塞体積の増大、生命予後と神経機能予後の不良が相関すると報告されている^{19,20}。この理由として脳の高温は cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) を増加させて脳障害を助長することが報告されている²¹。このように脳の温度管理が脳機能保護にとってきわめて重要であることは明らかである。

6. 脳局所低温療法について

実際には、これまで脳低温療法が臨床の場で有効性を示した報告は決して多くなく、特に大規模試験の報告はほとんどない。この理由として、脳低温療法を行う施設におけるプロトコルの統一の難しさや SCU や ICU の設置が必須など、施設条件の問題が大きく、さらには対照群の設定などランダム化試験を実行する難しさがあった。こうした中、まずは冷却灌流の安全性と有効性についての検討が行われた。脳梗塞ではない研究だが、ヒトに冷却灌流を行い安全性が確認された研究報告があり²²、rat や sheep を用いて行った脳虚血モデルではその有効性が示された^{23,24}。しかしながら一方で、米国で行われた Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L) では発症 3 時間以内に tPA を投与した脳梗塞症例 59 例に対して経静脈的に 24 時間、33℃ の冷却灌流を設定し、冷却灌流の有無をランダム化した試験を行った²⁵。この結果、冷却灌流を行った群では肺炎などの合併症が多い結果となり、有効性は認められなかった。このため、プロトコルの見直しを行い、tPA を用いた脳梗塞症例に対して再度試験を行ったが、再び冷却灌流の有効性を見出すことはできなかった²⁶。また、ヨーロッパで行われた European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke (EuroHYP-1) 研究では、tPA 静注後 1 時間以内に 4 度の生理食塩水 (20mL×BW (Kg)) を 1 時間で点滴静注するという実用的なプロトコルにて 2013 年 8 月から 1,500 人の登録を目標に始まったものの、2017 年 9 月までで 87 人しか登録されておらず、完遂困難な状況である。こうした中、北海道大学の鏡谷講師らは血管内血栓除去治療後に虚血再灌流傷害が生じ、予後不良となる経験に基づき、局所脳低温治療により虚血再灌流傷害を抑制できるのではないかと考えた。すなわち、血管内治療後の再開

通した主幹動脈に留置したカテーテルから冷却生理食塩水を灌流させることは合併症が少なく、安全に施行出来ると期待できる。

7. 脳局所低温療法のメカニズム

Abumiya らはラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて 2 時間虚血を行い、再灌流直前から 15 分間 10℃ (cold 群) および 37℃ (warm 群) の生理食塩水を内頸動脈から投与して、対照群との 3 群で梗塞体積、神経徴候、組織学的に比較検討した。24 時間後の梗塞体積、脳浮腫体積は cold 群で有意に縮小していた。このメカニズムとして、冷却灌流により aquaporin-4 (AQP4) の発現が抑制されることで血管周囲アストロサイトの終足の膨化が抑制され、微小血管の狭小化が抑制されることを示した²⁷。これにより微小血管の血流や機能、構造が維持されることにより、最終的な梗塞体積の縮小化につながると報告した(図 5)。AQP4 は水チャネル蛋白の一つであり、細胞膜を通して水分子の拡散を制御するが、これは特に血管周囲のアストロサイトの終足に強く発現しているといわれている。

別のメカニズムとして好中球や単球の集積がある。del Zoppo らは霊長類の中大脳動脈閉塞モデルを用いて、3 時間虚血を行い、その後 1 時間の再灌流で中大脳動脈領域内の微小血管の 8.2% が好中球により完全または不完全に閉塞されていると報告し、これらはいわゆる no-reflow 現象を引き起こすと報告した²⁸。また、Garcia らはラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて、虚血 30 分後には好中球が毛細血管や細動脈を中心に集積して約 12 時間後にはピークに達していたと報告した²⁹。これらの現象から、図 6 に示すように脳虚血発生直後には好中球、続いて単球が閉塞血管部位、すなわち梗塞巣に向かって集積し始め、血管内治療後には再灌流障害を含む免疫担当細胞を介したサイトカインストームなどの現象が生じることが予想される。冷却灌流はこうした機序による虚血再灌流障害を抑制できる可能性がある。

8. 脳局所低温療法のプロトコル作成

経動脈的な冷却灌流による局所低温療法が安全に行われたという臨床的な報告はすでに認められている。Choi らは血管奇形の既往のある患者に対する定期的な脳血管撮影の際に 18 人に対して 4 度から 17 度の生理食塩水を 33 mL/分で 10 分間投与したが、体温、血

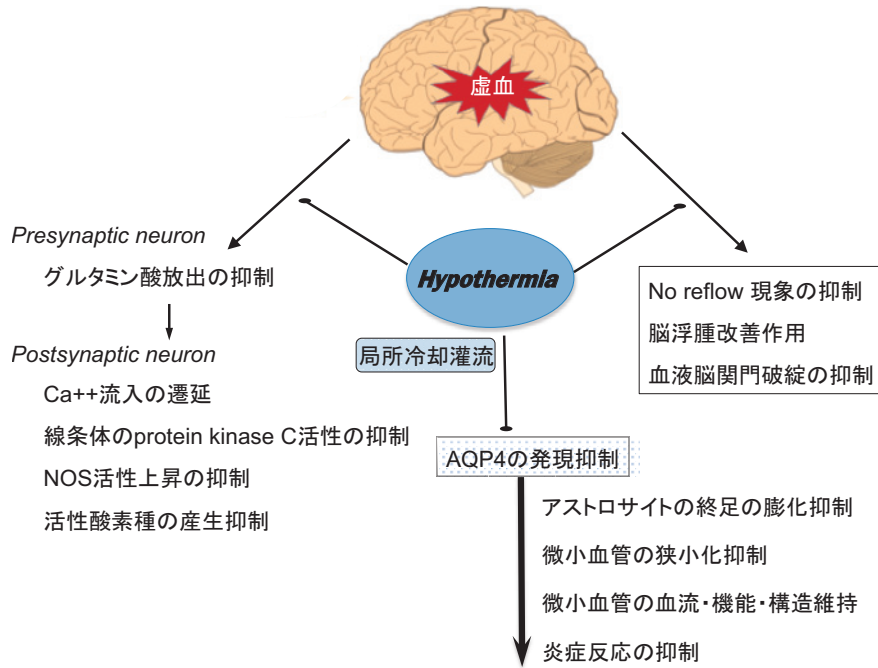


図5 低体温および脳低温療法の作用機序：脳虚血が起こるとグルタミン酸が presynaptic neuron から放出される。細胞外のグルタミン酸の急激な増加は NMDA, non-NMDA channel などのグルタミン酸受容体を介して Ca^{++} の動員を招く。細胞内 Ca^{++} の上昇は PKC 活性の上昇や NOS 活性上昇、活性酸素種の産生などにより神経細胞死を導く。Hypothermia はこれらの反応を抑制することが報告されている。また、hypothermia は no-reflow 現象の抑制、脳浮腫の抑制、血液脳関門の破綻抑制などが報告されている。また最近 Abumiya らは脳局所冷却灌流が AQP4 surge を抑制し、アストロサイト終足の膨化抑制することで微小血管の狭小化抑制が起こり、微小血管の血流や構造が維持されることを報告した。(文献 18, 27 を改変)

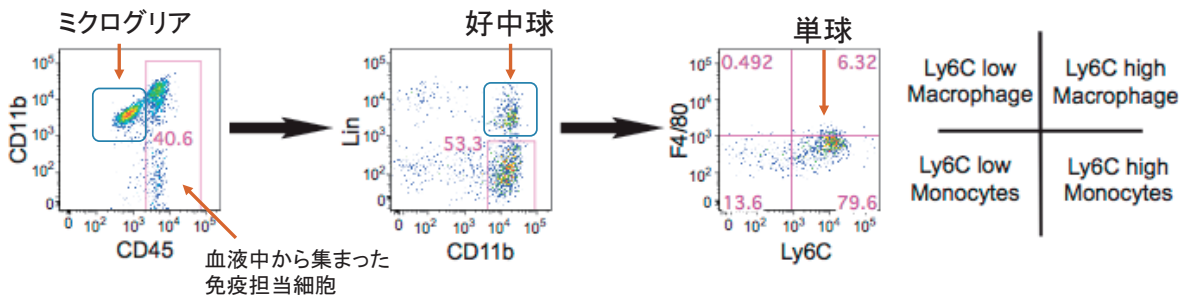


図6 マウス一過性脳虚血モデルにおける虚血後1日目でのフローサイトメトリーの結果：C57BL/6J マウスを用いて一過性局所脳虚血作成後翌日に梗塞巣を含む脳細胞を単離し、フローサイトメトリーで解析すると既に好中球及び単球が大量に脳内に流入していることがわかる。これらの細胞から炎症性サイトカイン、ケモカインが著明に認められていることはすでに報告されている。

圧、ヘマトクリットなどの有意な変化を認めず、安全に行われたことが確認されている³⁰。また、Chen らは 22 人の脳梗塞発症 8 時間以内の主幹動脈閉塞患者に対して 4 度の生理食塩水を血管内治療前と治療後に合計 350mL 投与したが、有害事象なく進められたことが報告されている³⁰。しかしながら、Awad らは vitro ではあるが、ヒト血管内皮細胞に対して 8 度 30 分間

の条件下ではダメージを受けたこと、また Ding らはラット脳梗塞モデルに対して 20 度の生理食塩水を 6 mL/分 で 10 分間においても著明に脳梗塞体積が縮小することを報告した^{31,32}。このため、鏡谷らは生理食塩水の温度を 15 度に設定した。今後われわれは同様の条件設定にて多施設共同研究を進めていく予定である。

9. おわりに

わが国における脳梗塞の急性期治療は、2005年にアルテプラゼが登場して以来、劇的に変化を遂げている。2008年に投与適応時間が発症3時間以内から4.5時間以内に延長され、2010年に血栓を絡みとるメルシートリバーが保険収載となり、血栓回収デバイスが実用化された。続く2011年には現在も広く用いられている血栓吸引型のペナンプラが使用可能となった。さらに、2014年にMulticenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)の結果を皮切りに、保存的治療に対するtPA+血管内治療の有用性を示す論文が次々と発表され、血管内治療全盛時代の幕開けとなった。アルテプラゼおよび血管内治療が発症から治療開始までの時間短縮が転帰改善に強く影響するため、どの施設もシステム構築に力を注いできた。血管内治療デバイスや診療システムの改善が進む一方で、治療を受けても転帰不良となる患者も少なくなく、こうした症例に対する治療手段および治療戦略はいまだ確立されていない。これから先も難題は山積みであるが、少しでも治療の進歩に取り組んでいきたいと考えている。

文 献

- 厚生労働省. 平成26年患者調査の概況.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
- Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, et al: Cardioembolic stroke is the most serious problem in the aging society: Japan standard stroke registry study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 811-814.
- Arboix A, Alió J: Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150-161.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-1935.
- Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al: Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol* 2009; 62: 287-292.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al: MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al: ESCAPE trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al: EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-1018.
- Goyal M, Menon BK, van Zwan WH, et al: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-1731.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.
- Aoki J, Kimura K, Morita N, et al: YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy). *Stroke* 2017; 48: 712-719.
- O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al: 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467-477.
- Busto R, Dietrich WS, Globus MY, et al: Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729-738.
- 片岡喜由, 柳瀬尚人: 低体温の脳保護作用—その歴史的歩みと現在の基礎的知見—. *日本集中治療医学会雑誌* 1997; 1: 11-17.
- Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 410-414.
- Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al: Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 3029-3033.
- Bain AR, Morrison SR, Ainslie PN: Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol* 2014; 5: 92.
- Choi JH, Marshall RS, Neimark MA, et al: Selective brain cooling with endovascular intracarotid infusion of cold saline: a pilot feasibility study. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 928-934.
- Ding Y, Li J, Luan X, et al: Local Saline Infusion into Ischemic Territory Induces Regional Brain Cooling and Neuroprotection in Rats with Transient Middle Cerebral Artery Occlusion. *Neurosurgery* 2004; 54: 956-965.
- Moomiaie RM, Gould G, Solomon D, et al: Novel intracranial brain cooling catheter to mitigate brain injuries. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 130-133.
- Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al: Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for

- Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L). *Stroke* 2010; 41: 2265-2270.
26. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, et al.: Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* 2016; 47: 2888-2895.
 27. Kurisu K, Abumiya T, Nakamura H, et al.: Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery* 2016; 79: 125-134.
 28. Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, et al.: Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 1991; 22: 1276-1283.
 29. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al.: Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 144: 188-199.
 30. Chen J, Liu L, Zhang H, et al.: Endovascular Hypothermia in Acute Ischemic Stroke: Pilot Study of Selective Intra-Arterial Cold Saline Infusion. *Stroke* 2016; 47: 1933-1935.
 31. Awad EM, Khan SY, Sokolikova B, et al.: Cold induces reactive oxygen species production and activation of the NF-kappa B response in endothelial cells and inflammation in vivo. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1716-1726.
 32. Luan X, Li J, McAllister JP 2nd, et al.: Regional brain cooling induced by vascular saline infusion into ischemic territory reduces brain inflammation in stroke. *Acta neuropathol* 2004; 107: 227-234.

(受付 : 2018 年 1 月 12 日)

(受理 : 2018 年 3 月 12 日)

— 話題 —

外傷診療の標準化がもたらしたものは何か： 新たな挑戦へ

日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野
日本医科大学付属病院高度救命救急センター
横堀 将司, 横田 裕行

我が国の外傷診療の黎明期は1970年代にまでさかのぼる。いわゆる『交通戦争』の時代であり、交通事故死が日露戦争の死者数(1万7,282人)を超え、大きな社会問題となった時代である。これに対し、救急医療の適正化を目指すべく日本救急医学会が創立され、医療面からの社会的啓発が促進された。さらに1963年(昭和38年)には消防法が改正され全国規模で市町村単位の救急搬送業務が開始された。また1977年(昭和52年)には、いわゆる初期・二次・三次救急の枠組が構成され、救急患者に対する重症度に応じた適切な搬送体制の整備が始められた。ちなみに日本医科大学に救命救急センターが設立されたのもこのころ(1977年)である。

その後、交通行政における啓発活動も相まって外傷患者の死亡数は減少した。しかし、平成の時代に入り外傷診療での新たな問題が認識された。いわゆる『防ぎ得た外傷死』(Preventable Trauma Death: 以下PTD)の存在である。このPTDは、適切な診療を行えば救命し得た(予測救命率>50%)にも関わらず、それらを怠ったために救命できなかった外傷死亡を指す。例えば気管挿管による確実な気道確保、心タンポナーデや緊張性気胸の解除など、適切な処置を行えば救命しえた症例などが該当する。欧米では1960年代にはPTDの割合は50%以上といわれていたが、外傷診療の標準化や搬送システムの整備により、1980年代後半にはそれらを20%にまで減らすことができた。一方、我が国では、2000年においてもPTDの割合さえ不明であった。そして2003年(平成13年度)の厚労科学研究によりPTDは38.6%にも上ると報告され、救急医療に携わる者皆が大きな衝撃を受けた。

米国ではATLS(Advanced Trauma Life Support)という外傷診療の標準化コースが確立されPTDが着実に減少していたことから、我が国においても外傷診療の標準化と質の向上が強調され、2004年に日本救急医学会主導での初期診療の標準化コース(Japan Advanced Trauma Evaluation and Care: JATEC)の開発がなされた。さらには救急隊向け診療コース(Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care: JPTEC)、看護師向け診療コース(Japan Nursing Trauma Evaluation and Care: JNTEC)、そして根本治療の標準化コース(Japan Expert Trauma Evaluation and Care: JETEC)などが相次いで開発された。病院前から初期診療、手術、集中治療まで、

外傷診療のシームレス化を目指し様々な取組がなされ、今に至っているのである。

この取組が功を奏し、近年の検討ではPTDも減少している。我が国の重症頭部外傷合併多発外傷における死亡例の検討¹⁾でも、PTDが1998年には42%であったのに対し、2004年では33%、2009年では24%と減少していた。このように外傷治療の標準化による効果が着実にみられていることは強調すべき点である。

上記の如く、外傷診療の標準化は患者生命転帰を着実に改善させた一方、新しい問題も浮上してきた。救命し得たにも関わらず、機能転帰が不良な外傷患者の増加である。

すなわち、今まで初期診療で救命しえなかった重症患者も、適切な初期治療や蘇生により救命される現状にあり、植物症や寝たきりなどの重度の後遺症に悩む患者や患者家族も顕著に増加しているのである²⁾。

これには、社会情勢の変化も関与しているのかもしれない。患者の高齢化である。すなわち世界一の長寿国であるわが国は未曾有の高齢化社会を迎えており、これが外傷診療でも新たな問題を提起している。高齢者は内科的疾患の合併率が高く、抗血小板薬や抗凝固薬を使用している割合も多い。年齢による身体機能の低下により、軽微な外傷においても防御動作を取りにくく、軽微な外力でも重度の損傷を得ることがある。転帰不良である急性硬膜下血腫や頸髄損傷なども増加傾向にあり、仮に一命を取り留めたとしても重度な後遺障害を残す。

このような状況にあって、外傷診療の質を追求するのは勿論のこと、患者転帰や生活の質自体の改善をも指向した外傷診療が求められる時代になってきている。このパラダイムシフトに対応するため、救急医や外傷医はさらなる努力を要する。

まず、機能転帰改善までも見据えた、迅速かつ低侵襲な治療戦略の確立が急務である。近年、初療室内にCTやレントゲン透視装置を設置し、患者移動を伴わず検査や治療が可能となっている施設が増加している。いわゆるHybrid ERといわれる診療ユニットによる患者診療の迅速化、低侵襲化は、患者の機能転帰改善に貢献する可能性がある。実際Hybrid ERの導入前後の比較で頭部外傷患者手術がさらに迅速になされたことで患者の機能転帰が改善したとの報告もみられる³⁾。

また、機能転帰を大きく損なうとされる重症神経外傷患者においては、生存患者に対する積極的なリハビリテーションの施行に加え、新しい脳保護治療の開発や再生医療への期待も大きい。

我々は2014年より急性硬膜下血腫の減圧手術直前に低体温治療を導入し、脳再灌流障害の軽減にターゲットを絞った日米共同施設臨床研究を主導しており(HOPES Trial)、データの蓄積が待たれている。本研究は新しい体内冷却カテーテルを用い、手術前から脳低温療法を迅速導入することで患者転帰が改善するか検討するものであ

る⁴。

また、我々はヒト胎児から得られ、米国FDAで薬事承認された神経幹細胞 (NSI-566: 米国 Neuralstem 社) を重症頭部外傷ラットモデルに移植し、その神経機能回復について研究を続けている⁵。

さらには、外傷患者における治療基準の改善も怠ってはならない。この中には機能転帰悪化が予測された場合の治療撤退の基準も含まれる。外傷患者の年齢分布が高齢にシフトする中で、適宜診療データを見直し、Decision making の基準を修正することも重要であると考えている。これには日本神経外傷データバンク (Japan Neurotrauma Data Bank: JNTDB) や日本救急医学会と日本外傷学会が運営している日本外傷データバンク (Japan Trauma Data Bank) などのレジストリ事業が多くの答えを導出してくれるであろう。

外傷治療をただ闇雲に行う時代ではない。特にバイタルサインが不安定である重篤な外傷や多発外傷患者に対しても、我々救急科専門医や外傷専門医は、緊迫する初期診療のなかでも冷静な判断力を維持しつつ、患者のこれからの人生の質までも常に意識した診療方針決定ができる診療のコンダクターにならなくてはならない。新しい挑戦の始まりである。

救急医学は社会に直結した学問である。社会の変化やニーズを常にとらえ、それに即した診療が求められている。そのためにも基礎科学の発達の後押しを受け、臨床研究、そして実臨床を進めていく姿勢が肝要である。これらの努力の成果から、さらに新しいクリニカルクエスト

が生まれる。終わりなき、そして絶え間なき努力が患者転帰改善に貢献できるよう、我々は研鑽を怠ってはならない。

文 献

1. 横堀将司, 金谷貴大, 恩田秀賢ほか: 治療標準化の流れは頭部外傷関連多発外傷の Preventable Trauma Death を減らせたのか? 日本外傷学会雑誌 2016; 30: 128.
2. Yokobori S, Yamaguchi M, Igarashi Y, et al: Outcome and Refractory Factor of Intensive Treatment for Geriatric Traumatic Brain Injury: Analysis of 1165 Cases Registered in the Japan Neurotrauma Data Bank. World Neurosurg 2016; 86: 127-133.
3. 木下喬弘: 第41回 日本脳神経外傷学会 シンポジウム講演 Hybrid ER を用いた外傷初期診療は重症頭部外傷の神経機能予後を改善する (2018年2月, 東京).
4. Yokobori S, Yokota H: Targeted temperature management in traumatic brain injury. J Intensive Care 2016; 4: 28. doi: 10.1186/s40560-016-0137-4.
5. Spurlock MS, Ahmed AI, Rivera KN, et al: Amelioration of Penetrating Ballistic-Like Brain Injury Induced Cognitive Deficits after Neuronal Differentiation of Transplanted Human Neural Stem Cells. J Neurotrauma 2017; 34: 1981-1995.

(受付: 2018年2月28日)

(受理: 2018年3月13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. 6 (2017 年 12 月発行) 掲載

Effectiveness of Measuring Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes of Tacrolimus within One Medical Facility
(J Nippon Med Sch 2017; 84: 274-279)

一医療施設内におけるタクロリムス代謝酵素の遺伝子型特定の有用性

金子朋広¹ 新井桃子¹ 渡邊 淳² 鶴岡秀一³

¹日本医科大学多摩永山病院腎臓内科

²日本医科大学付属病院遺伝診療科・ゲノム先端医療部

³日本医科大学付属病院腎臓内科

目的：薬物代謝酵素の遺伝子多型により、同量の薬剤を投与しても血中濃度が上昇しないケースも存在する。今回

われわれは、CYP3A5 および MDR1 の遺伝子型を解析し、薬剤の血中濃度との関係を検討した。

方法：一週間以上前より同一容量のタクロリムス服用中の患者 8 例を対象とした。タクロリムスの血中濃度は服用 12 時間後に測定し、同日にわれわれの施設内の全自動遺伝子解析装置を使用して代謝酵素の遺伝子型を解析した。手順が非常に迅速になったおかげで（約 1 時間）、血液サンプルの収集を同日に完了できた。

結果：CYP3A5 遺伝子型頻度は、*3/*3 が 5 例、*1/*3 が 2 例、*1/*1 が 1 例であった。*3/*3 を有する 5 例すべての患者では、タクロリムス血中濃度の良好な増加が認められた。*1/*3 の 2 例のうち、1 例はタクロリムス血中濃度の上昇が得られにくかったが、もう 1 例では良好な上昇を認めた。*1/*1 の患者ではタクロリムスは血中には検出されず、タクロリムスをシクロスポリンに変更することにより良好な治療効果を得た。注目すべきことに、血中濃度が全く検出されなかった症例において、MDR1 の遺伝子多型は 2677G/G、3435C/C といずれも wild type であった。

結論：タクロリムス代謝酵素の遺伝子型特定を一医療施設内で行うことは、自己免疫性疾患の治療において、免疫抑制薬の選択や個別化医療に利用できる。

日本医科大学医学会

第28回公開「シンポジウム」を開催します。

日本医科大学医学会は、本会会員、同窓会および学外関係者を対象に、日本医科大学医師会と同窓会の後援を得て、年1回、公開「シンポジウム」を開催しています。今年も次の通り開催いたします。
詳細は、医学会ホームページ上でご案内いたします。

開催日程：平成30年6月2日（土）14時～17時
開催場所：橘桜ホール（日本医科大学橘桜会館2階）
主 題：「各種癌の分子標的療法の現況と展開」
U R L：<https://www.nms.ac.jp/ma/>

査読をお願いした先生方へ

日本医科大学医学会雑誌は平成17年2月創刊以来、査読制度を導入し最適と考えられる先生方に編集委員会から査読をお願いしております。

審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上は目覚ましいものがあります。平成29年1月から平成29年12月までに、本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を、誌上に掲載し謝辞に代えさせていただきます。

平成30年3月
日医大医会誌編集委員会
編集主幹 内田 英二

担当者一覧

青木 秀治	秋元 正宇	吾妻安良太	五十嵐 勉	石渡 明子	岩崎 雄樹	岡田 浩典
功刀しのぶ	佐伯 秀久	清水 章	杉原 仁	高橋 秀実	高山 良子	竹下 俊行
竹原 典子	田村 秀人	千田英理子	戸山 友香	根井 貴仁	平井 幸彦	福間いずみ
福間 長知	藤本 和久	別所 竜蔵	山田 岳史			

(五十音順敬称略)

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)