

日本医科大学医学会雑誌

第16巻 2020年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより
教務部長を拝命して 佐伯 秀久 4
- グラビア
関節内インビロイメージングを用いた関節炎病態の解明 宮部 斉重 他 6
- 綜 説
ケロイドの病態と治療 土佐真美子 他 8
Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) とは？ : 伊東 慶悟 18
WHO分類に記載された新概念
- 論 説
臨床現場における薬剤師の役割 (6) : 栄養サポートチームにおける薬剤師の役割 渡邊友起子 他 25
- 話 題
甲状腺腫瘍における境界悪性病変：その背景と問題点 大橋 隆治 31
急性骨髄性白血病のゲノム異常と新規治療薬 猪口 孝一 33
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 86, No. 2 Summary 35
- 集会記事
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 37
- 会 報 38

令和2年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

令和2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 令和2年5月15日（金）

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。
（授賞内定期日は令和2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5日（土）に開催予定の「第88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 原本は、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 小久保
電話 03-3822-2131（内線5111）
FAX 03-3868-9209
E-mail manms@nms.ac.jp



教務部長を拝命して

佐伯秀久

日本医科大学教務部長

大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野 大学院教授

この度、平成31年1月1日付で杉原 仁前教務部長の後任として日本医科大学教務部長を拝命致しました。伝統ある本学の教務部長に任ぜられ、大変光栄に存じますとともに、その重責に身の引き締まる思いであります。


私は平成26年に本学に赴任させて頂きましたが、翌27年から教務部委員に加えて頂き、29年度からCBT実行委員長、30年から教務部副部長に任ぜられました。その間、医学教育のダイナミックな変革を目の当たりにし、伊藤保彦元教務部長、杉原 仁前教務部長のもとで、ひたすら教務部関連の勉強をさせて頂きました。CBT実行委員長の時には、学力の向上を目指し合格基準の引き上げも実行致しました。直近の医師国家試験の合格率が芳しくなかったことへの対策も兼ねていましたが、その成果が少しずつ出てきているように思います。まだ道半ばですし、教務部関連の仕事は奥が深く力不足を痛感する毎日ですが、今後もさらに精進して日本医科大学の教務部関連の発展に少しでも寄与できるよう決意を新たにしております。

最近の医師国家試験は資格試験というより選抜、競争試験の様相を呈してきており、そのこと自体にも問題があると思っておりますが、私たちとしてはその現実に対応していかざるを得ません。第4学年の後半から臨床実習が始まりますが、同時に国家試験対策用ビデオ講座の定期的視聴と確認テストを開始しています。第6学年の成績不振者には夏合宿も行っています。日本医科大学に入学した学生が留年や浪人をせずに国家試験に合格する（ストレート合格）率の向上を目指しております。

本学の教育におけるICT（Information and Communication Technology）も進んできており、原則として講義は全て録画され学生に公開されるようになりました。学生はいつでも講義を視聴することが可能です。このことにより、仮進級制度の導入が可能になりました。1,2年生で不合格科目が2つ以下でGPA（Grade Point Average）が一定以上の学生は、仮進級したうえで翌年再受験できます。また、成績上位者に対しては、特別プログラム制度を導入することが可能になりました。研究や海外での研修などのプログラムを自分で申請してもらう制度で、学修の自由度を上げることが出来るようになりました。

現在の教育カリキュラムは平成26年に導入され、臨床実習の70週化、能動的学修の推進など大きな成果を上げ





ていると思います。今後はさらなる発展を目指して、令和4年度に新カリキュラムを導入できるよう、現在鋭意準備中です。具体的には、基礎科学、基礎医学、臨床医学の教員が協働して構築する科目構成、知識を積み重ねていく累積型プログラムと学年を超えて継続する縦断型プログラムの構成などを考えております。新カリキュラムの作成は、教務部長として極めて重要な仕事の一つと位置付けております。今後も引き続きご指導、ご鞭撻の程を宜しくお願い致します。

(受付：2019年11月4日)

—グラビアー—

関節内インビボイメージングを用いた関節炎病態の解明

宮部 斉重 岩井 佳子

日本医科大学先端医学研究所細胞生物学分野

In Vivo Imaging Joints Uncovers the Pathogenesis of Inflammatory Arthritis

Yoshishige Miyabe and Yoshiko Iwai

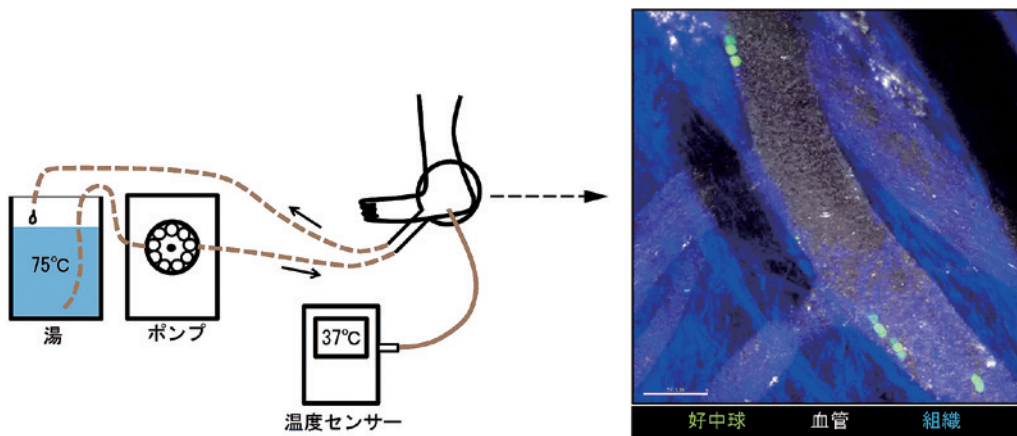
Department of Cell Biology, Institute of Advanced Medical Sciences,
Nippon Medical School

図 1

免疫細胞の遊走は体内へ侵入した病原体を駆除するために重要な生体防御機構であり、この制御機構は様々な Chemoattractant 分子によって精密に制御されている。関節リウマチなどの慢性炎症性疾患ではこの制御機構が破綻し、免疫細胞が異常に組織へ侵入している¹。免疫細胞の遊走制御機構を解明することで、これらの疾患の新たな治療法開発に繋がると期待されている。しかし、従来の実験手法は組織や血管を模した機器を用いた生体外での解析が主体で、生体内と条件が大きく異なり技術的に限界があった。

そこで、われわれは多光子励起顕微鏡を用いて生きたマウス関節内の細胞動態をリアルタイムに解析する技術「関節内インビボイメージングシステム」を確立した(図 1)²。免疫複合体誘導性関節炎を誘導した野生型マウスでは、非常に多くの好中球が関節内へ浸潤し、さらに関節内に浸潤

した好中球が活性化し集団を形成している様子 (neutrophil swarming) が観察される(図 2a)。一方で関節炎発症には Leukotriene B4 受容体 1 (BLT1) および補体 C5a 受容体 (C5aR) の好中球上の発現が必須であることが報告されている^{3,4}。しかし BLT1, C5aR による好中球遊走の制御機能は全く不明であった。しかし、関節内インビボイメージングシステムを用いた検討で、関節炎における好中球の遊走制御機構において C5aR は好中球の血管壁接着に必須であり、BLT1 は接着した好中球の血管外漏出に関与していることが明らかになった(図 2b, c)⁵。

このように生体イメージング技術は、これまで不可能であった時空間的解析を可能とし、生命科学・医学研究の飛躍的な発展をもたらすツールとなることが期待される。

連絡先：宮部斉重

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学先端医学研究所細胞生物学分野

E-mail : y-miyabe@nms.ac.jp

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

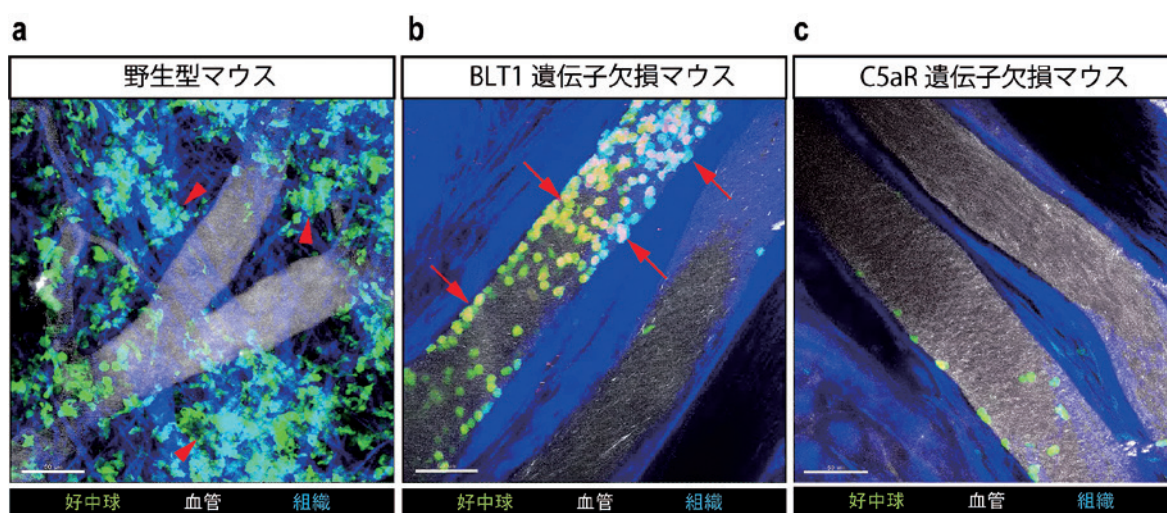


図 2

【図 1】（左図）関節内インビボイメージングシステムの概要。（右図）関節内インビボイメージングシステムによる非関節炎マウスの関節組織。血管内（白色）を循環する好中球（緑色）が見られるが組織（青色）内に好中球は全く認められない。

【図 2】 野生型、BLT1 遺伝子欠損または C5aR 遺伝子欠損マウスへ免疫複合体誘導性関節炎を誘導し、関節内インビボ

イメージングを施行した。（a）野生型マウス：多くの好中球（緑色）が組織（青色）に浸潤し、一部 swarming（赤矢印頭）形成も観察される。（b）BLT1 遺伝子欠損マウス：血管内（白色）に接着した好中球（緑色）が観察される（赤矢印）が、組織（青色）への浸潤は全く認められない。（c）C5aR 遺伝子欠損マウス：血管内（白色）における好中球（緑色）の接着が抑制されている。

文 献

- Miyabe Y, Lian J, Miyabe C, Luster AD: Chemokines in rheumatic diseases: pathogenic role and therapeutic implications. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 731-746, doi: 10.1038/s41584-019-0323-6.
- Miyabe Y, Kim ND, Miyabe C, Luster AD: Studying chemokine control of neutrophil migration in vivo in a murine model of inflammatory arthritis. *Methods Enzymol* 2016; 570: 207-231, doi: 10.1016/bs.mie.2015.11.002.
- Miyabe Y, Miyabe C, Luster AD: LTB4 and BLT1 in inflammatory arthritis. *Semin Immunol* 2017; 33: 52-57, doi: 10.1016/j.smim.2017.09.009.
- Sadik CD, Miyabe Y, Sezin T, Luster AD: The critical role of C5a as an initiator of neutrophil-mediated autoimmune inflammation of the joint and skin. *Semin Immunol* 2018; 37: 21-29, doi: 10.1016/j.smim.2018.03.002.
- Miyabe Y, Miyabe C, Murooka TT, et al.: Complement C5a receptor is the key initiator of neutrophil adhesion igniting immune complex-induced arthritis. *Sci Immunol* 2017; 2, doi: 10.1126/sciimmunol.aaj2195.

ケロイドの病態と治療

土佐眞美子 小川 令

日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科

Pathogenesis and Treatment of Keloids

Mamiko Tosa and Rei Ogawa

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

Abstract

Keloids are chronic inflammatory fibrous tumors that cause excessive production of such extracellular macromolecules as collagen, due to the overexpression of various growth factors and cytokines. The etiology of keloids is unknown. They cause pain and itching, which together with the red mass leads to physical and mental stress in patients. No definitive treatment for keloids has been established, although various treatment methods have been reported, and the current consensus is that the recurrence of keloids cannot be completely suppressed. Elucidation is awaited of the pathologic mechanism of keloid development and identification of signal transduction pathways that will help establish a molecular targeted therapy for keloids.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 8-17)

Key words: keloids, pathogenesis, treatment

はじめに

ケロイドは、皮膚の損傷を契機に生じる良性の線維増殖性病変である。病理組織学的には、結合織の増殖による赤色あるいは赤紫から褐色の隆起であり、コラーゲンの過剰な蓄積を認め、コラーゲン線維の束 (collagen bundle) が特徴的な所見とされている。ケロイドは、元の損傷範囲を超えてその周囲の正常皮膚へと拡大し、長年にわたって成長し続け、自然に退行することはまれである^{1,2}。さらに、整容的な問題に加えて、痒みや痛みを伴い、重度の場合は感染を繰り返すこともあり、患者にとって大きな負担となる (図1)。手術単独治療では再発率が高く、再発を放置すれ

ば手術前よりも悪化してしまう³。

現在までに、ケロイド発生の原因は特定されていないが、いくつかの関連因子が報告されている。Transforming growth factor- β (TGF- β) や fibronectin extra domain A (Fn-EDA) などの線維化カスケードの特定の調節因子は、ケロイド発生におけるコラーゲン沈着に関与することが報告されているが、その詳細は不明である⁴。ケロイド発生に関与する因子が報告されているが、特効薬開発に向けた研究が進まない理由は、ケロイドがヒト特有の疾患であり、動物モデルが確立されていないからである⁵。本稿では、現在までに報告されているケロイドの病態と臨床現場で行われている治療について概説する。

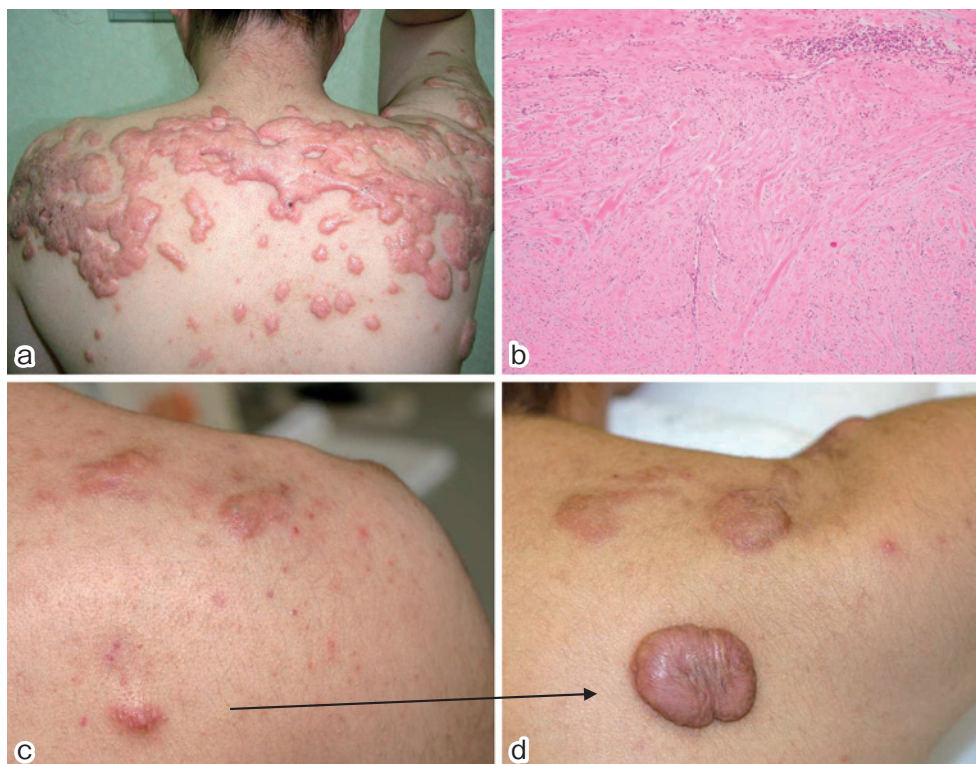


図1 ケロイドの臨床像と病理組織像

- a. ニキビ後の多発ケロイド例：赤く隆起して硬いケロイドは、痛痒い
- b. ケロイド病理組織像：硝子化した太い膠原繊維が特徴
- c. 肩背部のニキビ後ケロイド例：初診時
- d. 未治療のまま半年後の再診時：明らかなケロイドの増大を認める（矢印）

ケロイドの病態

1. ケロイドにおける線維化のメカニズム

(1) 外傷と遺伝的素因の役割

ケロイド瘢痕の正確な病因は明らかになっていないが、最近の研究では、瘢痕が拡大増殖するために必要ないくつかの要因が明らかになりつつある。臨床的には、ケロイドは、皮膚の損傷または炎症後、ほとんどの場合、外傷受傷後数カ月または数年後に発症するとされている。従って、何らかの皮膚の外傷がケロイド発症を引き起こす大きな誘因と考えられる。

ケロイドの好発部位としては、耳介、前胸部、肩、下腹部などがあり、ピアスやBCG予防接種などの外因性の誘因やニキビなどの炎症性疾患後にも発生する⁶。

ケロイド発症には遺伝的要素が関連していることが報告されている。外傷後のケロイドは、肌の色が濃いほど発生率が高く、黒人、ヒスパニック系の人、アジア系の人約15~20%で発生し、白人ではあまり見られず、白皮症の患者では報告されていない^{7,8}。

現在まで、ケロイド発生における単一の遺伝子は同定されていないが、いくつかの感受性遺伝子が同定されている。ゲノムワイド関連研究では、2010年に中島らが、ケロイドを持つ日本人患者の3つの染色体領域で4つの一塩基多型を発見した。これらの4つの遺伝子のうちの1つ、染色体15のrs8032158 SNPは、neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4 (NEDD4) 遺伝子の存在が報告されている。NEDD4 遺伝子はE3ユビキチンリガーゼの一種であり、PTENやp27のユビキチン化を行うことで、その安定性を制御していることが報告されており、細胞増殖促進や接触阻害の異常を引き起こし、また、細胞外マトリックスであるフィブロネクチンやI型コラーゲンの産生促進に働く可能性が示唆されている^{9,10}。混合マッピングの研究により、NEDD4が存在する染色体15q21.2-22.3の黒人、日本人、および中国人患者のコホート間で潜在的に一般的な遺伝要素が特定された¹¹。日本人ケロイド患者におけるIL-6 遺伝子の一塩基多型の報告もある¹²。ケロイドをもつ家族での同様の研究により、日本人家族の染色体2q23に1つ、アフリカ系アメリカ人家族の染色体7p11に1

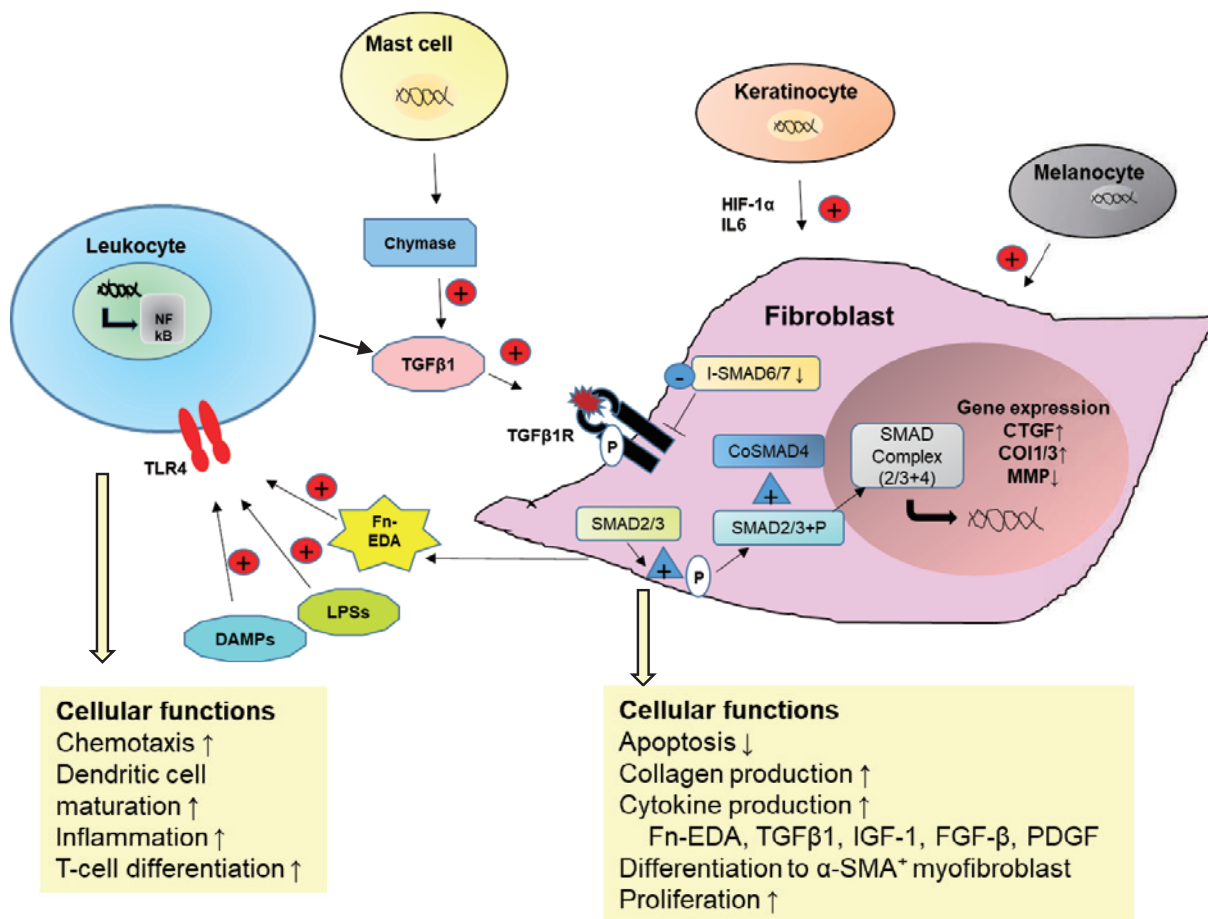


図2 ケロイドにおける線維化関連シグナル伝達経路

線維芽細胞は、過剰な ECM の蓄積、炎症、そして最終的にケロイドの形成につながる線維化関連シグナルの中心的な細胞である

主要な細胞間および細胞-ECM 相互作用を示す

つ、2つの感受性遺伝子座が同定された¹³。このような、家族性ケロイド形成を示唆する結果にもかかわらず、表現型の提示および瘢痕の重症度は家族間で異なり、したがって多遺伝子遺伝パターンが存在が示唆され、多因子疾患として考えられている。

(2) 創傷治癒過程

創傷治癒過程は炎症期、増殖期、再構築期という3つの過程からなる。最初の過程は炎症期で、創傷受傷後、血小板が凝集して創部を塞ぐとともに、様々なサイトカインや細胞成長因子を分泌して好中球、マクロファージリンパ球などが創部に浸潤し、創部の細菌や異物の除去等の清浄化を行う。また、これらの細胞は、TGF-β や platelet-derived growth factor (PDGF) などのいくつかの成長因子の分泌を通じて線維化プロセスを開始するのも役立つ。次の数週間、増殖期には活発な線維芽細胞の移動と extracellular matrix (ECM) の沈着が起り、コラーゲンと ECM の合成が主に起こるのはこの段階である。分化した線維芽細

胞は収縮して創傷の縁を引っ張り、それにより創傷のサイズが縮小し、創傷の強度が増加する。通常の生活環境下では、ほとんどの創傷は数カ月から1年以上の期間内に完全に成熟する。ケロイド等の異常な線維化は、主要な修復プロセスに異常を生じると発生し、その結果、過剰な ECM の蓄積を引き起こし、肥厚性瘢痕またはケロイドの形成をもたらす可能性がある¹⁴。

(3) 線維化プロセスに関与する細胞

1) 線維芽細胞：Fibroblast

ケロイドで観察される異常な線維化には、様々な細胞が関与する(図2)。すべての細胞がコラーゲンを生成するわけではないが、多くの細胞が主に線維芽細胞を刺激してその持続的なコラーゲン産生を継続させる。線維芽細胞は、正常な創傷治癒と異常な創傷治癒の両方で発生するコラーゲンと ECM の沈着の大部分を担っており、これらの作用は主に、TGF-β, PDGF, fibroblast growth factor-β (FGF-β), insulin growth factor-I (IGF-I) などの線維化に関与する成長因子に

よって引き起こされている¹⁵。ケロイドでは、これらの成長因子が線維芽細胞を活性化し異常な創傷治癒過程に関与している可能性が示唆されており、ケロイド発生の中心であると考えられている^{16,17}。ケロイド組織から分離された線維芽細胞は、正常な皮膚の線維芽細胞よりも *in vitro* で TGF- β 1, PDGF および IGF-I により強く活性化され、コラーゲンおよび他の ECM 関連タンパク質の産生を促進する¹⁸⁻²⁰。さらに、ケロイド由来線維芽細胞は正常皮膚由来線維芽細胞よりも高い増殖能を持つが、アポトーシス率は低下し、その結果、コラーゲンマトリックス沈着をさらに促進する²¹。最近の研究では、病変皮膚内の異なる部位の線維芽細胞が異常な線維化に関与していると報告されている。分離された真皮網状層由来線維芽細胞は、真皮乳頭層および正常な線維芽細胞と比較して、COL1A1, TGF- β 1, periostin, plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2), および inhibin beta A の発現が上昇している²¹。

2) 筋線維芽細胞：Myofibroblast

以前は、ケロイドと肥厚性癬痕は組織学的に異なることを示唆しており、ケロイドは、肥厚性癬痕と比較して、筋線維芽細胞が少ないことが特徴とされていた^{8,22}。しかし、最近の報告では、ケロイド発生における筋線維芽細胞の役割が示唆されている。Shai ら²³は、ケロイド組織における線維化に関係している transglutinin, cytoglobin/STAP, prolyl 4-hydroxylase β などの活性化筋線維芽細胞に特徴的な細胞マーカーの存在を報告している。他のいくつかの報告では、ケロイド組織内の α -smooth muscle actin (α SMA) 陽性筋線維芽細胞の存在が確認されており、病因における潜在的な役割が示唆されている^{24,25}。

3) ケラチノサイト：Keratinocyte

線維芽細胞は ECM 過剰産生につながる中心的な役割を果たすが、上皮間葉クロストークもケラチノサイトと真皮線維芽細胞との間で報告されている^{26,27}。ケロイド組織から分離されたケラチノサイトは、正常線維芽細胞でケロイド様の行動を誘発することが示されており、ケラチノサイトと線維芽細胞の共培養は、正常およびケロイド由来線維芽細胞の増殖率の増加をもたらしている²⁸。これらの効果は、いくつかの成長因子の分泌、hypoxia-inducible factor-1 α (HiF-1 α) および IL-1 の放出によって媒介されることも明らかになった²⁹。ケラチノサイトは、パラクリンおよびダブルパラクリンシグナル伝達を通じて線維芽細胞のアポトーシス率の低下に寄与することも示されている^{30,31}。

4) メラノサイト：Melanocyte

表皮の基底層のメラノサイトは、ケロイド形成に効果があると仮定されている。アルビノ患者のケロイドの報告は認めず、ケロイドの発生率は、白人<黄色人<黒人の順に増加する。さらに、ケロイドは、メラニン細胞が密集している皮膚の領域で発生する傾向があり、メラニン細胞があまり一般的でない足底などではめったに見られない^{27,8,32}。通常は、メラニン細胞は増殖せず、自己分泌サイトカインを発現しない。しかし、創傷治癒の間、激しい炎症の結果としてメラニン細胞の増殖とメラニン生成が活性化される³³。メラニン細胞と共培養された線維芽細胞は、COL1A2 と TGF- β の発現を増強することも示されているが、コラーゲン産生に対する α -melanocyte stimulating hormone (α MSH) の抑制効果は、コントロールと比較してケロイドで抑制されている^{23,34}。

5) 肥満細胞：Mast cell

肥満細胞は、皮膚に存在する場合、創傷治癒の炎症期の傷害に応じて様々なケモカインを分泌する。ケロイド形成におけるそれらの役割については、肥満細胞密度はケロイド組織で上昇し、脱顆粒はヒスタミンとヘパリンの放出をもたらす、しばしば病変に伴う微小血管内皮細胞の増殖と搔痒を引き起こすことが知られている³⁵。肥満細胞によって分泌されるケモカインであるキマーゼの活性レベルの増加がケロイド組織で発見され、TGF- β 活性化と SMAD シグナル伝達誘導を介して線維芽細胞の増殖とコラーゲン合成を促進する。

(4) ケロイドにおける線維化の重要な調節因子

ケロイド形成は、複数のサイトカインと成長因子の関与が報告されている (図 2)。ケロイド線維芽細胞は、成長因子と受容体の発現レベルを増加し、成長因子のシグナルにより容易に反応する²²。

1) TGF- β

TGF- β 1 は、増殖や細胞分化から、がんを含む多くの異なる状態や疾患での役割を果たし、様々な生物学的機能を持つサイトカインである³⁷⁻³⁹。その主な機能の中で、TGF- β は創傷修復および組織再生の刺激剤として、ECM 産生のメディエーターとして、線維症の場合には過剰なコラーゲン蓄積のドライバーとして機能する^{38,40-42}。TGF- β には 3 つのアイソフォームが存在し、それらはすべて 70~80% の配列相同性を共有し、炎症細胞、特にマクロファージ、線維芽細胞および血小板によって産生および分泌される³⁸。成熟 TGF- β タンパク質は二量体化して、多くの細胞機能に役立つ 25 kDa の活性タンパク質を生成する。創傷

治癒において、TGF- β は、炎症、血管新生、細胞増殖、コラーゲンおよびマトリックス産生、創傷リモデリングなどの多くのプロセスに関与している³⁸。止血時と炎症期には、TGF- β の分泌はさらにマクロファージを引き付け、平滑筋細胞と線維芽細胞の走化性を高め、さらにコラーゲンとコラゲナーゼの発現を調節する¹⁴。これらの機能の多くは、TGF- β が主に作用する経路であるSMADシグナル伝達によって媒介され、創傷部位が成熟し始めると、TGF- β の活性レベルが低下し、その結果、コラーゲンとマトリックスの産生が減少する³⁸。完全に成熟した癒痕では、TGF- β は最終的にベースラインレベルに戻るが、ケロイドでは、TGF- β は活性を維持する³⁸。

ケロイドの病因に関し、外因性TGF- β はケロイド線維芽細胞の増殖とコラーゲン合成を刺激すると同時に、matrix metalloproteinases (MMP)のコラーゲン分解活性も阻害するため、TGF- β は線維症の一次モジュレーターとして作用することが示されている^{19,38}。さらに、TGF- β シグナル伝達は、Fn-EDA、VEGF、PDGFなど、他の多くのエフェクター分子を誘導し、コラーゲン合成と組織血管新生をさらに促進する^{38,43-46}。TGF- β シグナル伝達関連タンパク質の直接阻害は、マウスの癒痕形成に抑制的な影響を与えることが示されているが、その程度は様々である⁴⁷⁻⁴⁹。

2) PDGF, VEGF

遺伝子発現に対するSMAD媒介の直接的な効果に加えて、TGF- β は創傷治癒に関与するもう1つのサイトカインであるPDGFの上流制御を通じてECMの蓄積を間接的に促進する。PDGFは、平滑筋細胞と線維芽細胞のマイトジェネシスと走化性を創傷に誘導し、細胞の増殖と移動を促進する。創傷治癒の後期段階で、PDGFは肉芽組織の形成を促進し、コラーゲン産生を促進する¹⁵。

vascular endothelial growth factor (VEGF)は、内皮細胞に対して非常に特異的な分裂促進分子であり、物理的および病理性の血管新生の両方を用量依存的に促進する^{50,51}。最近の文献は、ケロイドのない患者と比較して、ケロイドのある患者の方が循環血管新生促進内皮前駆細胞(EPCs)が高値を示すと報告している³⁶。VEGFは、EPC上の特定の受容体、VEGFRに結合し、内皮細胞へのEPCの動員および成熟をもたらす。血管新生活性の増加により、VEGFは創傷治癒を助け、その過剰活性はケロイド形成を促進する可能性がある⁵²。

3) その他の関連因子

創傷治癒過程で、マトリックス合成と血管新生も無

数の要因によって促進される(図2)。ヘパリン、FGF- β 、IGF-I、IL-8は血管新生に関与し、上皮成長因子(EGF)、TGF- α 、IGF-Iは上皮細胞の創傷部位への移動を促進することが示されている⁵³。ケロイドでは、IL-6、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、およびINF- β の濃度が増加する。これらはすべて、細胞の移動と増殖を促進し、その結果、T細胞を創傷部位に集結させ炎症反応を制御している^{54,55}。逆に、コラーゲン合成および線維芽細胞増殖を抑制する作用を持つ分子であるINF- α 、INF- γ およびTNF- β の血中濃度は減少し、線維芽細胞の増殖促進とその後の制御不能なコラーゲン産生の促進につながる^{54,56}。

4) タンパク質分解酵素

ECMのタンパク質分解は、通常の創傷リモデリングに不可欠なプロセスである。生理的には、プロテオグリカンが合成され、コラーゲンIIIがコラーゲンIに置き換わり、過剰なフィブリンとフィブロネクチンは創傷が成熟するにつれて分解される。Tissue plasminogen activator (tPA)およびUrokinase plasminogen activator (uPA)などのセリンプロテイナーゼ、およびMMPは、ECMコンポーネントの分解に有効である。亜鉛およびカルシウム依存性の25種類のプロテイナーゼを含むMMPは、コラーゲンIおよびIIIを特異的に分解すると同時にケモカインを切断し、炎症を制限する^{57,58}。ケロイド病変では、これらのタンパク質分解酵素の活性は、ケロイド辺縁部で上昇し、それにより発生する創傷リモデリングの程度を高めている⁵⁷。具体的には、MMP-1、MMP2、MMP3およびMMP9は、ケロイド辺縁部と深部中心由来の線維芽細胞において、発現が上昇している⁵⁹。プロテアーゼとMMPの合成と活性は、TGF- β 1とSMAD3および4により制御されている⁶⁰⁻⁶²。

(5) Fibrotic signaling cascades

1) SMAD signaling

SMADシグナル伝達経路は、TGF- β I型受容体を介したTGF- β の下流メディエーターであり(図2)、SMADは、受容体活性化SMAD(RSMAD 1, 2, 3, 5および8)、共通メディエーターSMAD(Co-SMAD 4)および抑制性SMAD(ISMAD 6および7)に分類できる細胞内調節タンパク質のファミリーである⁶³。リン酸化後、線維化促進性R-SMAD 3は共通メディエーターCo-SMAD 4と複合体を形成し、この複合体は、細胞核内の特定の遺伝子の転写を調節する⁶⁴。RSMAD 3のリン酸化はケロイドでアップレギュレートされるが、R-SMAD 3のダウンレギュレーションはケロイド線維芽細胞によるプロコラーゲン遺伝子発

現を大幅に減少させることが示されている⁶⁵。I-SMAD 6およびI-SMAD 7は、活性化TGF- β I型受容体に結合することにより、負のフィードバックループを介してR-SMADのリン酸化を防いで、TGF- β の作用を阻害する。SMAD 6は、SMAD 4とR-SMADの結合も阻害できる。I-SMAD 6および7の発現は、ケロイド線維芽細胞で減少しており⁶⁶、TGF- β I-SMADシグナル伝達経路の阻害とTLR7またはSMAD 7の活性化により、ケロイド形成を抑制することが示されている^{67,68}。

2) Toll-like receptor signaling

Toll-like receptor (TLR)は、自然免疫系に不可欠な膜貫通タンパク質で⁶⁹、細菌性リポ多糖(LPS)などの微生物病原体関連分子パターン(AMP)の認識に加えて、非微生物の隠れたりガンドも認識して行動を起こすため⁷⁰、線維症の病因における重要な要因でもある(図2)。皮膚損傷後、通常は、内因性TLR4リガンドは細胞外に放出され、損傷関連分子パターン(DAMP)としてグルーピングされ、自然免疫系が無菌組織損傷に応答することを可能にする⁷¹。マクロファージのTLR刺激に応答して、いくつかの炎症誘発性サイトカインおよび線維化促進性サイトカインの濃度が増加すると、線維芽細胞遺伝子発現およびTGF- β 応答の変化が起こり、コラーゲン産生の増強につながる^{72,73}。ケロイドの場合、フィブロネクチンEDA自動活性化およびフィードフォワードシステムの効果は、TLR4および表面インテグリン媒介経路を介して作用することが推測されている^{43,74-79}。さらに、TLR7の発現低下とケロイド形成との関連性が報告され、これにより、TLR7アゴニストであるイミキモドが外科的切除後のケロイド再発の抑制に有効である可能性が示唆されたが、治療後の再発率を抑えることは難しい状況である^{80,81}。

3) Fibronectin, Fn-EDA and Fn-EDB

フィブロネクチンは、ECMコンポーネントと細胞表面受容体の両方と相互作用する、様々な生理学的プロセスに関与する多機能の高分子量糖タンパク質である。フィブロネクチンは、タイプI、II、およびIIIの反復構造ドメインからなるジスルフィド結合二量体である⁸²。Fnsは、血漿中の可溶性循環型(pFn)とほとんどの組織のECMに沈着する不溶性細胞型(cFn)の両方で存在し、ヒトでは、一次Fn mRNA転写産物が選択的にスプライシングされ、最大20の異なるmRNAバリエーションが生成される⁸³。選択的スプライシングに続いて、2つの追加のIII型ドメイン、エクストラドメインA(Fn-EDA)または-B(Fn-EDB)の

一方、または両方が最終タンパク質に組み込まれる⁸⁴。組織生理学および病理学におけるこれらのアイソフォームの役割はよく理解されていないが、EDAドメイン(Fn-EDA)を運ぶFnsは、正常な成人組織には存在しないことが知られているが、ケロイドでは豊富である⁴³。病理学的には、Fn-EDAは構造的なECMコンポーネントであり、接着、増殖および移動性の細胞プロセスを調節するシグナル伝達分子とされており⁸⁵、さらに、TGF- β による正常な線維芽細胞からの筋線維芽細胞の分化に不可欠である⁸⁶。Fn-EDA^{-/-}マウスは創傷の再上皮化が不十分であり、十分な癒傷形成が得られないため、Fn-EDAは正常および病的創傷治癒の両方で重要な役割を果たすと考えられている。しかし、Fn-EDA^{+/+}マウスとFn-EDA^{wt/wt}マウスの間で創傷治癒結果に違いはなく⁸⁷、最近の報告では、Fn-EDAはTLR4に対する内因性リガンドとして浮上している。Fn-EDAはTLR4に結合し、下流のTGF- β 1産生を刺激し、さらにFn-EDAの発現上昇をフィードフォワードすると考えられ、線維症の悪循環を引き起こす^{43,79,88}。フィードフォワードサイクルは、Fn-EDAが組織の線維化やケロイドの発達に及ぼす影響を制御するための適切なターゲットとして機能している。

2. ケロイドの治療

(1) 手術治療

外科的切除は、多くのケロイド病変の治療として行われているが、手術単独治療では、ケロイド再発率は患者の45~100%で認められることが報告されており⁸、多くの場合、再発予防目的の補助療法と組み合わせ、手術治療が行われている。術後補助療法としては、ステロイド注射や放射線治療などが主流となっており、術後放射線治療の再発抑制効果は、67~98%であると報告されている。その他、パルス色素レーザーアブレーション、圧力療法、CO2レーザーアブレーションなどのいくつかの補助療法と手術の併用を組み合わせた複数の研究が実施されており、ほとんどの場合、一時的な治療効果は得られるが、再発の程度は様々である⁸⁹⁻⁹⁵。大規模な前向き臨床研究が少ないため、各治療の効果判定や比較が難しいのが現状である。耳介にあるケロイドの場合、外科的切除後の圧迫療法は比較的有効な結果を示しており、特別な治療機器や薬を必要としないため、広く行われている。局所的な組織低酸素症を誘発すると考えられている圧力療法は、線維芽細胞の活性を調節し、コラーゲンの分解を促進すると推測されている⁹³。圧迫療法のメカニズムはま

だ不明ですが、耳介にあるケロイドに対してこの治療戦略を選択する患者は少なくない。

(2) コルチコステロイド

病巣内で最も効果的に使用されるコルチコステロイドは、トリアムシロニアセトニド (TMC) である。使用される用量は、病変の大きさと部位、および患者の年齢によって異なり、10~40 mg/mL の範囲である。注射は、数カ月間~数年、瘢痕が平らになるまで、4~6 週間の間隔で投与され、表皮の不可逆的な萎縮を避けるために、真皮病変部への正しい深さに注入する必要がある。コルチコステロイドは、創傷治癒過程の炎症プロセスを抑制する効果があり、コラーゲンとグリコサミノグリカンの合成を減らし、線維芽細胞の成長を抑制し、コラーゲンの分解を促進する。TMC は TGF- β 1 の発現を阻害することが判明しており、手術と組み合わせた場合、最も広く選択されている治療法である^{7,62}。ケロイド手術前と手術後の両方で治療された場合の再発率は、10% 未満から 30% 以上の範囲であり、再発のリスクは高いが、手術へのアジュバントとしてのコルチコステロイド治療の併用は、ケロイドが患者の生活に与える負担を軽減するためのゴールドスタンダードである。

(3) 標的療法

線維性カスケードに重要な FnEDA などのひとつまたは多くの重要な要因を抑制または排除することを目的とした標的療法は、ケロイドの治療における長年の目標である。

TGF- β mRNA 転写産物に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 治療は、in vitro で MMP-9, SMAD 2, SMAD 4 を抑制して、線維芽細胞からの分泌を減少させ、また、HiF-1 α を標的とする ASO 療法は PAI を抑制した^{60,65,94}。しかし、ASO 技術はまだ実験レベルであり、残念ながら臨床応用への道はまだ開かれていない。

線維性カスケードの下流の標的には、コラーゲン線維の架橋に関与する分子、すなわちリシロキシダーゼ (LOX) ファミリーの酵素が含まれ、LOX およびその構成アイソフォームは、線維芽細胞から分泌されたコラーゲン線維の架橋を触媒する銅依存性アミノキシダーゼである。Beta-aminopropionitrile (BAPN) は、すべての LOX 酵素を直接阻害し、架橋を防ぎ、コラーゲンの分解を促進するラチライト剤である。1981 年に実施された症例研究では、BAPN は、ケロイド手術後の数人の重度の患者に使用された⁹⁵。同様の方法で、銅イオンのキレート化 (例えば、ペニシラミン) またはコラーゲン線維への直接的な取り込み (例

えば、プロリン類似体) によりコラーゲン沈着を阻害することを目的とした他の薬剤は、様々な程度の成功を示した^{96,99}。これらの薬剤は、コラーゲン生産過程の重要な要素を標的とすることに特化しているが、その臨床応用の実現にはさらなる研究が必要である。

結 論

1806 年に Alibert が最初に報告して以来、ケロイドは形成外科医にとっての課題であり、多くの患者にとって生活の質にまで影響を与える重大な問題である。医学の進歩にもかかわらず、多くのケロイド患者は依然として苦しんでおり、現在も、特効薬は開発されていない。しかし、異常な創傷治癒の結果であるケロイドについて、分子レベルの解析が進んでおり、今後、より効果的な新治療法の確立が期待される。一方、創薬や臨床応用へのハードルが高くなってしまっているのは、ケロイドモデル動物が確立していないためであり、信頼性の高い再現可能なモデル作成に取り組むことが重要であり、それが、ケロイド標的治療の実現への近道である。

文 献

1. Bock O, Yu H, Zitron S, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U: Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 216-220.
2. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H: Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med* 2009; 24: 283-293.
3. Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR: Keloids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 461-470.
4. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J: Keloid Pathogenesis: Potential Role of Cellular Fibronectin with the EDA Domain. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1921-1924.
5. Marttala J, Andrews JP, Rosenbloom J, Uitto J: Keloids: Animal models and pathologic equivalents to study tissue fibrosis. *Matrix Biol* 2016; 51: 47-54.
6. Crockett DJ: Regional: Keloid Susceptibility. *Br J Plast Surg* 1964; 17: 245-253.
7. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP: Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 286-300.
8. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG: Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17: 113-125.
9. Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al.: A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nature Genet* 2010; 42: 768-771.
10. Ogawa R, Watanabe A, Than Naing B, et al.: Associations between keloid severity and single-

- nucleotide polymorphisms: importance of rs8032158 as a biomarker of keloid severity. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2041–2043.
11. Velez Edwards DR, Tsosie KS, Williams SM, Edwards TL, Russell SB: Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2-22.3 associated with keloid formation in African Americans. *Hum Genet* 2014; 133: 1513–1523.
 12. Tosa M, Watanabe A, Ghazizadeh M: IL-6 Polymorphism and Susceptibility to Keloid Formation in a Japanese Population. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1069–1072.
 13. Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR: Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1126–1132.
 14. Wells A, Nuschke A, Yates C: Skin tissue repair: Matrix microenvironmental influences. *Matrix Bio* 2016; 49: 25–36.
 15. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M: On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1435–1458.
 16. Ishihara H, Yoshimoto H, Fujioka M, et al.: Keloid fibroblasts resist ceramide-induced apoptosis by overexpression of insulinlike growth factor I receptor. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1065–1071.
 17. Butler PD, Longaker MT, Yang GP: Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 731–741.
 18. Babu M, Diegelmann R, Oliver N: Keloid fibroblasts exhibit an altered response to TGF-beta. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 650–655.
 19. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK: The effect of TGF-beta on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 827–833.
 20. Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR: Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 560–563.
 21. Supp DM, Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Boyce ST: Deep and superficial keloid fibroblasts contribute differentially to tissue phenotype in a novel in vivo model of keloid scar. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 1259–1271.
 22. Slemp AE, Kirschner RE: Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 396–402.
 23. Har-Shai Y, Mettanes I, Zilberstein Y, Genin O, Spector I, Pines M: Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1027–1036.
 24. Luo LF, Shi Y, Zhou Q, Xu SZ, Lei TC: Insufficient expression of the melanocortin-1 receptor by human dermal fibroblasts contributes to excess collagen synthesis in keloid scars. *Exp Dermatol* 2013; 22: 764–766.
 25. Nirodi CS, Devalaraja R, Nanney LB, et al.: Chemokine and chemokine receptor expression in keloid and normal fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 371–382.
 26. Huang C, Ogawa R: Pharmacological treatment for keloids. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 2087–2100.
 27. Krieg T, Abraham D, Lafyatis R: Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast-epithelial cell interactions. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: S4.
 28. Lim IJ, Phan TT, Song C, Tan WT, Longaker MT: Investigation of the influence of keloid-derived keratinocytes on fibroblast growth and proliferation in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 797–808.
 29. Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, Aronow BJ, Boyce ST, Supp DM: Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 530–544.
 30. Funayama E, Chodon T, Oyama A, Sugihara T: Keratinocytes promote proliferation and inhibit apoptosis of the underlying fibroblasts: an important role in the pathogenesis of keloid. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1326–1331.
 31. Ma X, Chen J, Xu B, et al.: Keloid-derived keratinocytes acquire a fibroblast-like appearance and an enhanced invasive capacity in a hypoxic microenvironment in vitro. *Int J Mol Med* 2015; 35: 1246–1256.
 32. Chen J, Qian YL, Yang JJ, Wang DR: Pingyangmycin in treatment of keloids: a clinical and experimental study. *Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology* 2009; 15: 110–113.
 33. Zhang LX, Guo SZ, Wang Z: Biological effects of supernatant from melanocytes culture on proliferation of hypertrophic scar fibroblasts. *J Fourth Mil Med Univ* 2000; 21: 669–670.
 34. Gao FL, Jin R, Zhang L, Zhang YG: The contribution of melanocytes to pathological scar formation during wound healing. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 609–613.
 35. Arbi S, Eksteen EC, Oberholzer HM, Taute H, Bester MJ: Premature collagen fibril formation, fibroblast-mast cell interactions and mast cell-mediated phagocytosis of collagen in keloids. *Ultrastruct Pathol* 2015; 39: 95–103.
 36. Dong X, Zhang C, Ma S, Wen H: Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor-beta1/Smad activation in keloid fibroblasts. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3596–3607.
 37. Gohongi T, Fukumura D, Boucher Y, et al.: Tumorhost interactions in the gallbladder suppress distal angiogenesis and tumor growth: involvement of transforming growth factor beta1. *Nat Med* 1999; 5: 1203–1208.
 38. Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A: Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013; 2: 215–224.
 39. Hinz B: The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: Tale of a strained relationship. *Mat Bio* 2015; 47: 54–65.
 40. Chambers RC, Leoni P, Kaminski N, Laurent GJ, Heller RA: Global expression profiling of fibroblast responses to transforming growth factor-beta1 reveals the induction of inhibitor of differentiation-1 and provides evidence of smooth muscle cell phenotypic switching. *Am J Pathol* 2003; 162: 533–546.
 41. Jain RK: Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003; 9: 685–693.

42. Pepper MS: Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 21–43.
43. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J: Keloid pathogenesis: Potential role of cellular fibronectin with the EDA domain. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1921–1924.
44. Berse B, Hunt JA, Diegel RJ, et al.: Hypoxia augments cytokine (transforming growth factor-beta (TGF-beta) and IL-1)-induced vascular endothelial growth factor secretion by human synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 176–182.
45. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM: Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994; 90: 649–652.
46. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, et al.: Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-beta in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 6271–6274.
47. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW: Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci* 1995; 108: 985–1002.
48. Shah AH, Tabayoyong WB, Kimm SY, Kim SJ, Van Parijs L, Lee C: Reconstitution of lethally irradiated adult mice with dominant negative TGF-beta type II receptor-transduced bone marrow leads to myeloid expansion and inflammatory disease. *J Immunol* 2002; 169: 3485–3491.
49. Cordeiro MF, Mead A, Ali RR, et al.: Novel antisense oligonucleotides targeting TGF-beta inhibit in vivo scarring and improve surgical outcome. *Gene Ther* 2003; 10: 59–71.
50. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
51. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA: Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 549–580.
52. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A: Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 161–169.
53. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A: Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 701–730.
54. McCauley RL, Chopra V, Li YY, Herndon DN, Robson MC: Altered cytokine production in black patients with keloids. *J Clin Immunol* 1992; 12: 300–308.
55. Elias JA, Jimenez SA, Freundlich B: Recombinant gamma, alpha, and beta interferon regulation of human lung fibroblast proliferation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 62–65.
56. Berman B, Bielek HC: Keloids. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 117–123.
57. Rohani M, Parks W: Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Mat Bio* 2015; 44–46: 113–121.
58. McQuibban GA, Gong JH, Wong JP, Wallace JL, Clark-Lewis I, Overall CM: Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. *Blood* 2002; 100: 1160–1167.
59. Li H, Nahas Z, Feng F, Elisseeff JH, Boahene K: Tissue engineering for in vitro analysis of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of keloid lesions. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15: 448–456.
60. Tuan TL, Nichter LS: The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* 1998; 4: 19–24.
61. Wall SJ, Bevan D, Thomas DW, Harding KG, Edwards DR, Murphy G: Differential expression of matrix metalloproteinases during impaired wound healing of the diabetes mouse. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 91–98.
62. Sadick H, Herberger A, Riedel K, et al.: TGF-beta1 antisense therapy modulates expression of matrix metalloproteinases in keloid-derived fibroblasts. *Int J Mol Med* 2008; 22: 55–60.
63. Tao S, Sampath K: Alternative splicing of SMADs in differentiation and tissue homeostasis. *Dev Growth Differ* 2010; 52: 335–342.
64. Cutroneo KR: TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring. *Wound Repair Regen* 2007; 15: S54–S60.
65. Wang Z, Gao Z, Shi Y, et al.: Inhibition of Smad3 expression decreases collagen synthesis in keloid disease fibroblasts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 1193–1199.
66. Yu H, Bock O, Bayat A, Ferguson MW, Mrowietz U: Decreased expression of inhibitory SMAD6 and SMAD7 in keloid scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 56: 221–229.
67. Bran GM, Sommer UJ, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H: TGF-ss1 antisense impacts the SMAD signalling system in fibroblasts from keloid scars. *Anticancer Res* 2010; 30: 3459–3463.
68. Chen J, Zeng B, Yao H, Xu J: The effect of TLR4/7 on the TGF-beta-induced Smad signal transduction pathway in human keloid. *Burns* 2013; 39: 465–472.
69. Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, Prince JM, Levy RM, Billiar TR: Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock* 2006; 26: 430–437.
70. Piccinini AM, Midwood KS: DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm* 2010; 2010.
71. Beutler B: Neo-ligands for innate immune receptors and the etiology of sterile inflammatory disease. *Immunol Rev* 2007; 220: 113–128.
72. Maung AA, Fujimi S, Miller ML, MacConmara MP, Mannick JA, Lederer JA: Enhanced TLR4 reactivity following injury is mediated by increased p38 activation. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 565–573.
73. Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, et al.: Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor-beta responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol* 2013; 182: 192–205.
74. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, et al.: The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276: 10229–10233.

75. Gondokaryono SP, Ushio H, Niyonsaba F, et al.: The extra domain A of fibronectin stimulates murine mast cells via tolllike receptor 4. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 657-665.
76. Muro AF, Moretti FA, Moore BB, et al.: An essential role for fibronectin extra type III domain A in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 638-645.
77. Lefebvre JS, Levesque T, Picard S, et al.: Extra domain A of fibronectin primes leukotriene biosynthesis and stimulates neutrophil migration through activation of Toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1527-1533.
78. Sofat N, Robertson SD, Wait R: Fibronectin III 13-14 domains induce joint damage via Toll-like receptor 4 activation and synergize with interleukin-1 and tumour necrosis factor. *J Innate Immun* 2012; 4: 69-79.
79. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, et al.: Fibronectin EDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med* 2014; 6: 232-250.
80. Berman B, Harrison-Balestra C, Perez OA, et al.: Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebocontrolled pilot study. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 455-458.
81. Cacao FM, Tanaka V, Messina MC: Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids. *Dermatol Surg* 2009; 35: 629-633.
82. Petersen TE, Thogersen HC, Skorstengaard K, et al.: Partial primary structure of bovine plasma fibronectin: three types of internal homology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 137-141.
83. White ES, Baralle FE, Muro AF: New insights into form and function of fibronectin splice variants. *J Pathol* 2008; 216: 1-14.
84. Hynes RO: In *Fibronectins*. 1990; Springer-Verlag, New York.
85. To WS, Midwood KS: Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 21.
86. Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, et al.: The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factorbeta1. *J Cell Biol* 1998; 142: 873-881.
87. Muro AF, Chauhan AK, Gajovic S, et al.: Regulated splicing of the fibronectin EDA exon is essential for proper skin wound healing and normal lifespan. *J Cell Biol* 2003; 162: 149-160.
88. Shinde AV, Kelsh R, Peters JH, Sekiguchi K, Van De Water L, McKeown-Longo PJ: The alpha4beta1 integrin and the EDA domain of fibronectin regulate a profibrotic phenotype in dermal fibroblasts. *Matrix Biol* 2015; 41: 26-35.
89. Borok TL, Bray M, Sinclair I, Plafker J, LaBirth L, Rollins C: Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 865-870.
90. Henderson DL, Cromwell TA, Mes LG: Argon and carbon dioxide laser treatment of hypertrophic and keloid scars. *Lasers Surg Med* 1984; 3: 271-277.
91. Norris JE: The effect of carbon dioxide laser surgery on the recurrence of keloids. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 44-49. discussion 50-43.
92. Alster TS, Williams CM: Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet* 1995; 345: 1198-1200.
93. Brent B: The role of pressure therapy in management of earlobe keloids: preliminary report of a controlled study. *Ann Plast Surg* 1978; 1: 579-581.
94. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, Jee SH: Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J Surg Res* 1995; 59: 705-711.
95. Trislina Perdanasari A, Lazzeri D, Su W, et al.: Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment. *Arch Plast Surg* 2014; 41: 620-629.
96. Zhang Q, Wu Y, Ann DK, et al.: Mechanisms of hypoxic regulation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1005-1012.
97. Peacock EE Jr: Pharmacologic control of surface scarring in human beings. *Ann Surg* 1981; 193: 592-597.
98. Mayou BJ: D-Penicillamine in the treatment of keloids. *Br J Dermatol* 1981; 105: 87-89.
99. Tan EM, Ryhanen L, Uitto J: Proline analogues inhibit human skin fibroblast growth and collagen production in culture. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 261-267.

(受付 : 2019 年 12 月 5 日)

(受理 : 2019 年 12 月 19 日)

— 綜 説 —

Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) とは？

WHO 分類に記載された新概念

伊東 慶悟

日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科

What Is Pigmented Epithelioid Melanocytoma (PEM)?

It Is Published by New WHO Classification of Skin Tumors, 2018

Keigo Ito

Department of Dermatology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) is a new melanocytic neoplasm composed of heavily pigmented epithelioid and dendritic cells, with metastatic potential limited to regional lymph nodes. It was previously diagnosed as human animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. Current experience indicates that it is best considered as a borderline melanocytic neoplasm or a low-grade melanoma. PEM has unique demographic, clinical and histological features. It can occur as a sporadic lesion or in patients with Carney complex. It is a rare tumor with a predilection for young people, including children. All racial groups are affected. It has a generalized distribution, including localization to the extremities, head and neck, and trunk. These lesions occur as a slow-growing pigmented nodule or papule. Histopathologically, it is composed of varying proportions of pigmented dendritic and epithelioid melanocytes admixed with melanophages. The diagnostic epithelioid cells are round, polygonal, or elongated, and they range in size from medium to large. A subset of PEMs show loss of expression of the protein product of PRKAR1A, which is a mutation of families with Carney complex. PEM is an indolent melanocytic tumor with metastatic potential limited to regional lymph nodes and otherwise rare distant metastasis. No deaths from the disease have been reported.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 18-24)

Key words: pigmented epithelioid melanocytoma (PEM), melanocytoma

はじめに

Pigmented epithelioid melanocytoma (以下 PEM)¹
という診断名をご存知の方は皮膚科医の中でも少ない

と思われる。これは2018年にWHO分類の皮膚腫瘍
が改訂され、そこに新たに加わった概念である(表
1)。

Melanocytomaという用語は、メラノサイト系腫瘍
の中の間変に対して新たに提唱された名称であ

る。ながらく日本では、メラノサイト系腫瘍の中間病変を認めないという考えが主流であった。今回改訂された WHO 分類では、中間病変を認めたという点も大きな変更点である。すなわち、メラノーマはメラノサイトの悪性腫瘍であり、「ほくろ」と呼ばれる色素細胞母斑はメラノサイトの良性腫瘍である。一方 melanocytoma とは、「悪性のメラノーマではなく、良性の色素細胞母斑でもなく、その中間病変であり生

物学的には intermediate lesion あるいは low-grade malignancy とされる。」と提唱された。

臨床的特徴¹

- ・若年者に多い（切除時平均年齢 28 歳）
- ・日光暴露が主要な病因ではない。
- ・所属リンパ節を調べた 24 例中の 11 例（46%）に

表 1 Melanocytic tumours (WHO, 2018)

1. Melanocytic tumours in intermittently sun-exposed skin
Low-CSD melanoma (superficial spreading melanoma)
Simple lentigo and lentiginous melanocytic naevus
Junctional, compound, and dermal naevi
Dysplastic naevus
Naevus spilus
Special-site naevi (of the breast, axilla, scalp, and ear)
Halo naevus
Meyerson naevus
Recurrent naevus
Deep penetrating naevus and melanocytoma
Pigmented epithelioid melanocytoma
Combined naevus, including combined BAP1-inactivated naevus/melanocytoma
2. Melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin
Lentigo maligna melanoma
Desmoplastic melanoma
3. Spitz tumours
Malignant Spitz tumour (Spitz melanoma)
Spitz naevus
Pigmented spindle cell naevus (Reed naevus)
4. Melanocytic tumours in acral skin
Acral melanoma
Acral naevus
5. Genital and mucosal melanocytic tumours
Mucosal melanomas (genital, oral, sinonasal)
Genital naevus
6. Melanocytic tumours arising in blue naevus
Melanoma arising in blue naevus
Blue naevus and cellular blue naevus
Mogolian spot
Naevus of Ito and naevus of Ota
7. Melanocytic tumours arising in congenital naevi
Melanoma arising in giant congenital naevus
Congenital melanocytic naevus
Proliferative nodules in congenital melanocytic naevus
8. Ocular melanocytic tumours
Uveal melanoma
Conjunctival melanoma
Conjunctival melanocytic intraepithelial neoplasia/primary acquired melanosis
Conjunctival naevus
9. Nodular, naevoid and metastatic melanomas
Nodular melanoma
Naevoid melanoma
Metastatic melanoma

リンパ節転移が見つかった。

・予後は良い（死亡例は1例も無い）²

症例提示

症例1 32歳，女性．臀部の17×10 mm大の暗青色腫瘍 日本初報告例（図1A，図1B，図1C）

症例2 20歳，女性．腰仙骨部の青黒色結節（図2A，図2B）

症例3 23歳，女性．左踵の青黒色結節．10年前から存在し，徐々に増大（図3A，図3B）．

症例4 32歳，女性．左乳腺内の灰青色に透見される皮下結節（図4A，図4B）

症例5 2歳，男児．生下時より左耳周囲に85 mm大の青黒色腫瘍が存在（図5A，図5B）．

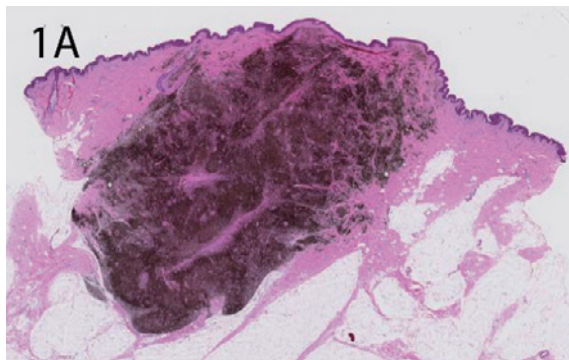
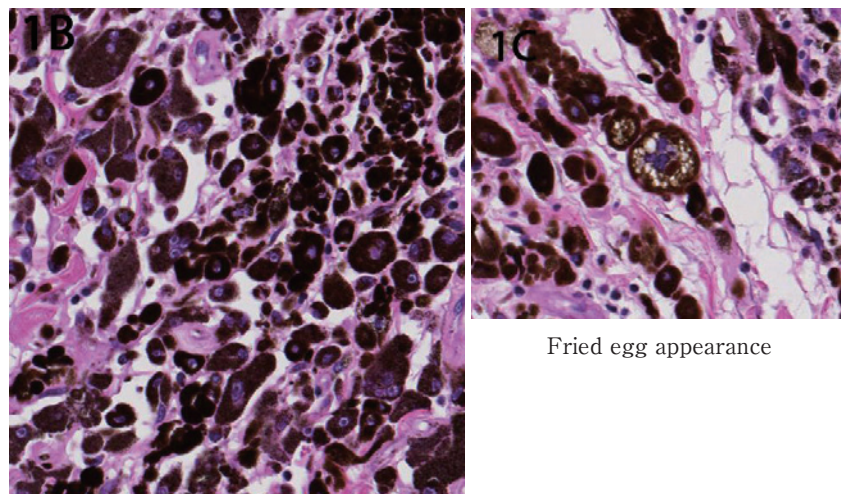


図1A PEM Case1 日本初報告例
32歳，女性．
臀部の17×10 mm大の暗青色腫瘍



細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖

図1B. 1C PEM Case1 日本初報告例

共通する組織学的所見（図1A，図1B，図1C， 図2B，図3B，図4B）

弱拡大で，辺縁では浸潤性に増殖し，多数のメラニン色素をもつ真皮メラノサイト系腫瘍である．毛包周囲や血管神経束に沿って皮下脂肪組織に進展している．辺縁では，腫瘍細胞は線維形成性の間質の変化を伴って，既存の膠原線維間に浸潤する．強拡大で，3つの型の細胞が混在している．長い細胞突起を持つ青色母斑で出現する樹状細胞と，細胞質に多量のメラニンを持つ小型の類上皮細胞と，そして水疱状の核と好酸性の大型の核小体を持ち，メラニン色素の少ない細胞質を持つ大型の類上皮細胞が存在する．大型の類上皮細胞の中には，細胞質の辺縁にメラニンが多いものが存在し，‘fried-egg’現象と呼ばれる．大型の類上皮細胞には多核のものもある．

組織学的診断基準を表2にまとめる³．

考 察

MihmらとCarneyは，以前 animal-type melanoma⁴ や epithelioid blue nevus⁵と診断されていたメラノサイト系腫瘍に対して，pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) という新しい疾患概念を提唱した．PEMは，特有の臨床所見と組織学的特徴を持つ，独立した臨床病理学的疾患概念である．臨床像は，緩徐に増大する青色あるいは青灰色の真皮内腫瘤であり，潰瘍化や過角化を伴うものもある．臨床的鑑別診断は，青色母斑と悪性黒色腫である．小児や若年成人

に好発するが、幅広い年代に生じ、日光曝露は主要な病因ではない。

日本には PEM という疾患概念がなかったため、おそらく今までは富細胞型青色母斑として診断されていたと推測されるが、日本にも少なからず PEM に該当する症例が存在する。Mihm らは、41 症例の発生部位に関して、四肢が 18 例 (44%)、体幹が 11 例 (27%)、

頭頸部が 10 例 (24%)、外陰部が 2 例 (5%) と報告している¹。また、リンパ節生検が行われた 24 例中 11 例 (46%) にリンパ節転移があったと報告している¹。PEM は、しばしばセンチネルリンパ節転移を起こすので、診断確認のためにもセンチネルリンパ節生検を施行するほうが良い。また、PEM はしばしばリンパ節転移しても、遠隔転移はまれである。

PEM は様々な臨床経過をとるので、長期間の経過観察も必要である。PEM の長期予後に関しては、経験的に通常のメラノーマよりは予後が良いことが分かっていた。Mandal らは、26 例の PEM 症例に対して平均 67 カ月経過観察し、全例生存し、再発がなかったと報告している²。彼らは、PEM は low-grade の melanocytic tumor であり、所属リンパ節転移はするがリンパ節以外の拡大はまれで、多くは良好の経過をとると結論づけている。

PEM の組織学的特徴を表 2 にまとめた³。PEM は、暗黒褐色のしばしば皮下組織に進展する深在性の真皮腫瘍である。腫瘍中心部はより細胞成分が多く、辺縁

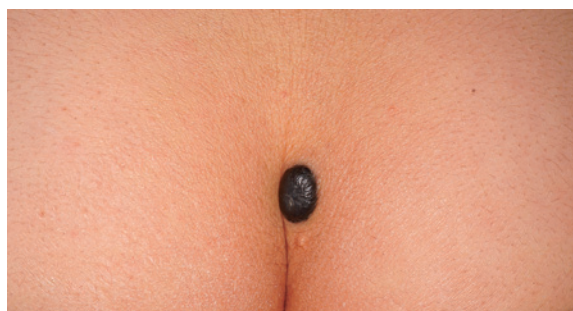


図 2A PEM Case2
20 歳, 女性. 腰仙骨部の青黒色結節

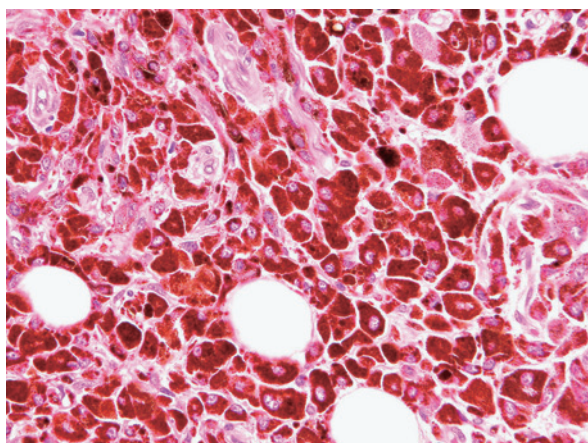


図 2B PEM Case2
細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖



図 3A PEM Case3
23 歳, 女性.
左踵の青黒色結節.

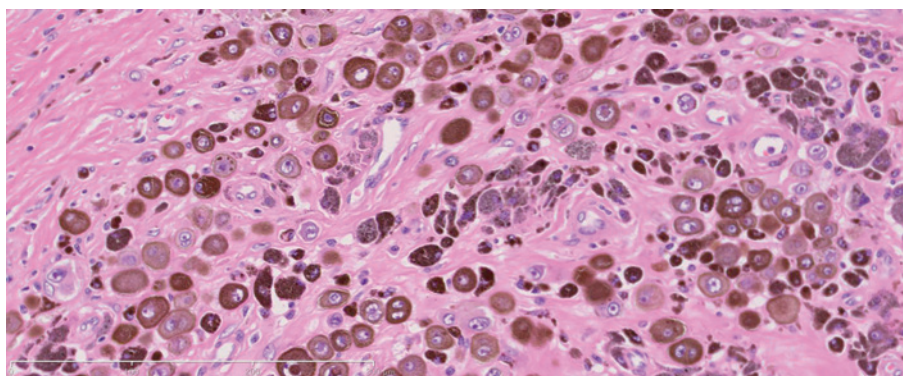


図 3B PEM Case3
細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖

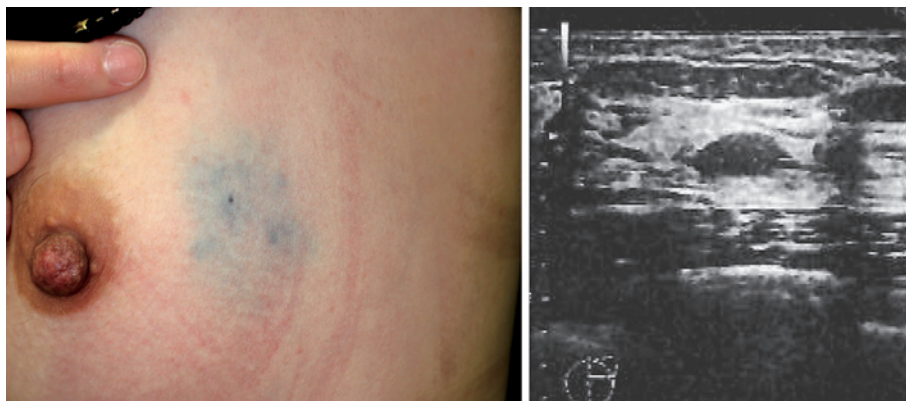


図4A PEM Case4 乳腺
32歳, 女性.
左乳腺内の灰青色に透見される皮下結節

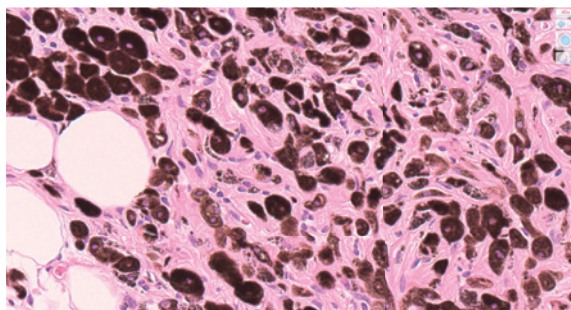


図4B PEM Case4
細胞質に多量のメラニンを持つ大型の類上皮細胞が増殖



図5A PEM Case5 先天性
症例：2歳, 男児.
現病歴：生下時より左耳周囲に青黒色腫瘍が存在.
生後5カ月で初回 ope 施行.
2年後, 残存腫瘍が増大し, 2回目の切除術を施行.
同時にリンパ節郭清が行われた.

部では浸潤性に増殖する。通常型青色母斑と同様に、時に付属器あるいは神経血管束に沿って真皮網状層深部あるいは皮下脂肪組織に進展する。多くの症例は表皮の変化がないが、表皮過形成を示す症例もある。PEMは3つの主要な細胞型と、多くの中間型で構成されている。第1の細胞型は紡錘形細胞で、通常型青色母斑で出現する細胞と同様である。紡錘形細胞は孤立性あるいは小胞巣を形成し、周囲の膠原線維間に進展する。第2の細胞型は小型の類上皮細胞で、最も多い。細胞質に多量のメラニンをもち、小型から中型の核と小型で好酸性の核小体を持つ。これらの細胞が全てメラノサイト系かは明らかではなく、いくつかは腫瘍内に浸潤したメラノフェージの可能性もある。そのためメラニン漂泊標本は、核所見の評価に役立つ。メラノフェージは、メラノサイトと比べて粗く暗い細胞質と、より卵円形で規則的な核をもち、小型の核小体を持っている。第3の細胞形は大型の類上皮細胞で、少数だがPEMに最も特異的である。核周囲が明るくなった豊富な細胞質と、核膜がめだつ大型の水疱状の核をもち、大型好酸性の大きな核小体を持っている。

メラニン顆粒は細胞の辺縁に凝集する傾向があり、‘fried egg’現象と呼ばれる(図1B, 図1C)。また、大型類上皮細胞は多核のものもある。

Zembowiczらは、PEMと他の良性および悪性のメラノサイト系病変を、第17染色体長腕の22~24に存在するPRKAR1A遺伝子によってコードされるprotein kinase A regulatory subunit type 1 α (以下、R1 α)に対するR1 α 抗体を用いて解析を行った⁶。PRKAR1A遺伝子はCarney complexで見つかった遺伝子異常で、腫瘍抑制遺伝子である。R1 α 抗体を用いた免疫組織化学染色を、34例の孤発性のPEMと、8例のCarney complexと関連したPEMと、297例の良性あるいは悪性のメラノサイト系病変と、5例の

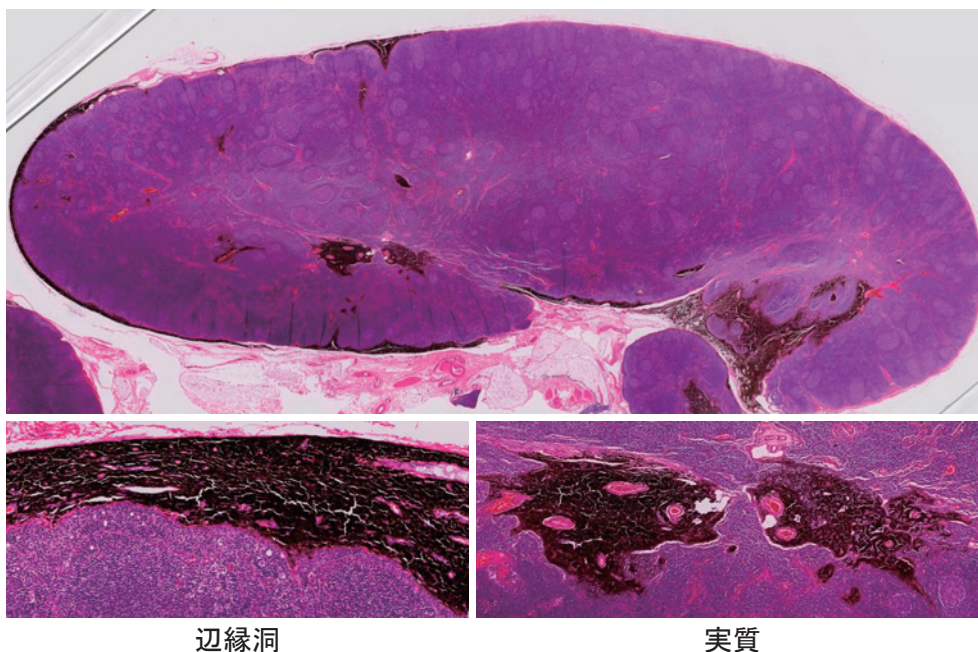


図 5B PEM Case5 郭清した頸部リンパ節
リンパ節転移有り

表 2 PEM の組織学的診断基準³

- ・腫瘍細胞がメラニンを多量に産生する。
- ・腫瘍は主に真皮に存在し、しばしば付属器に沿って皮下脂肪織に進展する。
- ・被覆表皮は過形成を示し、grenz zone があり、表皮内病変がないものもある。
- ・腫瘍中心部ではシート状に増殖し、周辺部では浸潤性に増殖する。
- ・腫瘍細胞には3つの細胞型がある。
 - －紡錘形細胞：長い樹状突起を持つ。
 - －小型の類上皮細胞。
 - －大型の類上皮細胞：大型水疱状の核と、好酸性の大型の核小体を持つ。核周囲の細胞質は淡明化し、メラニン色素が細胞膜周囲にある。
- ・紡錘形細胞と小型の類上皮細胞が水疱状の核を持つこともある。
- ・核分裂像は少ない。

馬の melanoma に対して行った。免疫組織化学的に R1α は、1 例を除く 296 例のメラノサイト系病変と、馬の melanoma 5 例全例に陽性であった。対照的に、R1α は、Carney complex と関連した PEM 8 例は全例陰性で、34 例の孤発性の PEM の 28 例 (82%) に R1α の発現の loss があった。この結果から、PEM は独立したメラノサイト系病変で、孤発性の PEM と Carney complex と関連した PEM は密に関連している。また、R1α の発現の loss は PEM と組織学的に PEM に類似する疾患とを鑑別するのに有用な診断的検査であることを示している。

まとめ

1. Melanocytoma とは、「悪性のメラノーマではなく、良性の色素細胞母斑でもなく、その中間病変であり生物学的には intermediate lesion あるいは low-grade malignancy とされる。」と提唱された。
2. PEM は日本にも存在し、今までは富細胞型青色母斑と診断されていたと考えられる。PEM と病理診断した場合、センチネルリンパ節生検が推奨される。
3. PEM は所属リンパ節転移してもリンパ節以外の拡大はまれで、予後良好の経過をとる。

文 献

1. Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC: Pigmented epithelioid melanocytoma, a low grade melanoma indistinguishable from animal type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 31-40.
2. Mandal RV, Mihm MC, Zembowicz A, et al: Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1778-1782.
3. Ito K, Mihm MC: Pigmented epithelioid melanocytoma: report of first Japanese cases previously diagnosed as cellular blue nevus. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 439-443.
4. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC: Malignant melanoma with prominent pigment synthesis: 'animal type' melanoma- a clinical and histological study of six cases with a consideration of other melanocytic neoplasms with prominent pigment synthesis. *Hum Pathol* 1999; 30: 543-550.
5. Carney JA, Ferrerio JA: The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 259-272.
6. Zembowicz A, Knoepp SM, Mihm MC, et al: Loss of expression of protein kinase A regulatory subunit 1α in pigmented epithelioid melanocytoma but not in melanoma or other melanocytic lesions. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1764-1775.

(受付 : 2019 年 11 月 26 日)

(受理 : 2020 年 1 月 23 日)

—論 説—

臨床現場における薬剤師の役割 (6)

栄養サポートチームにおける薬剤師の役割

渡邊友起子 林 太祐 伊勢 雄也

日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (6)
The Role of the Pharmacist in Nutrition Support TeamYukiko Watanabe, Daisuke Hayashi and Yuya Ise
Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Although nutrition therapy is the basis for all medical treatments, nutrition methods vary according to the disease, condition, and individual. Most inpatients use medications to treat the underlying disease, and some of these are affected by diet. Pharmacists in the nutrition support team (NST) need specific knowledge, such as proper use of nutrients classified as medicine, and drug interaction with food. In this article, we describe the role of the pharmacist in NST and the present situation of our NST.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 25-30)

Key words: pharmacist, nutrition support team, team approach, nutrition therapy

はじめに

栄養療法は全ての医療を実施する場合の基本であるが、疾患や病態だけでなく、個人個人によって栄養補給の方法・組成・量は異なる。またほとんどの入院患者は原疾患の治療のために何らかの医薬品を使用しており、その中には食事の影響を受ける薬も存在する。栄養療法の中で医薬品に関連するのは、食事と医薬品の相互作用から、単純に医薬品としての栄養剤の適正使用まで幅広い。そのため薬剤師も含めて多職種協働が求められている分野である。この多職種チームとは、「栄養障害の状態にある患者や栄養管理をしなければ栄養障害の状態になることが見込まれる患者に対し、患者の生活の質の向上、原疾患の治癒促進及び感

染症等の合併症予防等を目的として、栄養管理に係る専門的知識を有した」チームであり、栄養サポートチーム (Nutrition Support Team : NST) と呼ばれている。このNSTに関する診療報酬として、栄養サポートチーム加算がある (A 233-2 : 200点 週1回)。これは多職種チームによる栄養管理への取り組みが評価されたとして平成22年に新設されている。算定には所定の研修を修了した常勤の医師、看護師、薬剤師、管理栄養士を専任として構成されたチームの設置が必要であり、そのほか歯科医師、歯科衛生士、臨床検査技師、理学療法士、作業療法士、社会福祉士、言語聴覚士が配置されていることが望ましいとされている。このチームで対象患者に対して栄養管理 (週1回程度のカンファレンスと回診、栄養治療実施計画の策定とこれに準じた治療など) を行うことで週1回200点の加

表1 NST (Nutrition Support Team) 委員会の概要

職種	人員数 (専任数)	
医師	16 (2)	NST 委員会 月1回 カンファレンス・回診 週1回 木曜日 10:00～ 勉強会・講演会 年1回以上開催 診療報酬請求 ・栄養サポートチーム加算 ・摂食機能療法加算 ・歯科医師連携加算
管理栄養士	3 (1)	
看護師	4 (1)	
薬剤師	4 (1)	
臨床検査技師	4	
言語聴覚士	4	
理学療法士	1	
歯科医師	3	
歯科衛生士	2	
事務員	1	

算が算定できる。

本稿ではNSTにおける薬剤師の役割について、当院でのNST活動状況も含めて考察する。

当院 NST の概要

当院 NST の概要を表1に示す。当院 NST のメンバーは算定の必須要件である医師、看護師、薬剤師、管理栄養士の他に、臨床検査技師、言語聴覚士、理学療法士、歯科医師、歯科衛生士および事務員で構成されている。NSTによる介入は、多くの施設で行われている日本独自の兼務システムで全科を対象に稼働しており、依頼のあった症例を対象として週1回以上カンファレンスと回診を行っている。1カ月当たりの対象患者は平均20人、回診件数はのべ35件となっている。カンファレンス、回診を通して栄養アセスメント、栄養管理計画の立案とその実施・評価、栄養指導を行う。カンファレンスに必要な情報は各職種がカルテに情報を記載し、管理栄養士がその情報を集約して栄養アセスメント表を作成する。このアセスメント表を使用して多職種で協議を行う。回診時には上腕三頭筋部皮下脂肪厚・上腕周径を測定しており、この値や体成分測定計 (INBODY®) のデータ推移から、栄養管理計画の評価だけでなくリハビリ計画の評価を行うこともある。栄養サポートチーム加算が算定可能な症例に関しては保険請求をしており平均30件/月の診療報酬を得ている。また口腔科の医師や歯科衛生士とも連携し、介入を行った場合には歯科医師連携加算も請求している (平均12件/月)。月1回行われるNST委員会では各介入件数の報告や臨時回診に関する情報共有、運営方法などが話し合われる。勉強会については、院内を対象に定期的に様々なテーマで行っている。更に年1回外部から講師を招いて、院内及び外部の職員を対象にNST講演会を開催している。

薬剤師の役割

医薬品としての栄養剤の提案

栄養療法には静脈栄養法 (parenteral nutrition : PN) と経腸栄養法 (enteral nutrition : EN) がある¹。

PNはその投与経路から、末梢静脈内に栄養素を投与する末梢静脈栄養法 (peripheral parenteral nutrition : PPN) と中心静脈内に栄養素を投与する中心静脈栄養法 (total parenteral nutrition : TPN) に分けられる¹。静脈内への直接的な投与となるため、PNに使用する栄養剤は医薬品に限られる。

ENには経口的に摂取する方法と経管栄養法とがある。経管栄養法は、経鼻アクセス、消化管瘻アクセス (胃瘻、空腸瘻、PTEG) などを用いて経腸栄養剤を投与する。経腸栄養剤は原材料から天然濃厚流動食と人工濃厚流動食に分けられ、現在使用されている製剤はほとんどが人工濃厚流動食に該当する。人工濃厚流動食は、その組成から、成分栄養剤 (elemental diet)、消化態栄養剤 (oligomeric formula)、半消化態栄養剤 (polymeric formula) に分類される (表2)¹⁻³。PNとは異なり、こちらは制度上医薬品扱いの栄養剤と食品扱いの栄養剤が存在する。

ENとPNの選択基準としては、大原則は、「腸が機能している場合は腸を使う」とされる。その理由として、経腸栄養は静脈栄養に比べて生理的であり、消化管本来の機能である消化吸収、あるいは腸管免疫系の機能が維持されることが挙げられる。静脈栄養施行中に消化管を使用しなければ腸粘膜が萎縮し、bacterial translocationの要因となるのに対して、経腸栄養では腸粘膜の恒常性が保たれ、機械的なバリア機能が低下し、さらには免疫学的バリア機能の低下を防ぐことができる。逆に経腸栄養が禁忌で、静脈栄養の絶対適応とされるのは、汎発性腹膜炎、腸閉塞、難

表2 経腸栄養剤の分類

分類	成分栄養剤	消化態栄養剤	半消化態栄養剤
消化吸収能	高度の消化吸収障害	中等度の吸収障害	軽度の吸収障害
窒素源	アミノ酸	アミノ酸, ジ・トリペプチド	蛋白質, ポリペプチド
糖質	デキストリン		デキストリンなど
脂肪	1～2%程度	少ない	比較的多い
適応	広い (術前術後栄養管理・消化管術後・クローン病・潰瘍性大腸炎・ 消化不全症候群・膵炎・タンパクアレルギーなど)		かなり広い (食欲不振・意識障害・ 中枢神経系障害など)
浸透圧	最も高い	高い	比較的低い
味・香り	不良	不良	比較的良好
残渣	極めて少ない		あり
医薬品※	エレンタール配合内用剤	ツインライン NF 配合経腸用液	ラコール NF 配合経腸用液, エンシュア・H, エネーゴ配合経腸用液

※院内採用品

治性嘔吐, 麻痺性イレウス, 難治性下痢, 活動性の消化管出血などの病態である。

PNにおいては薬剤師の職能を生かせる場面は多いと考える。例えばTPNキット製剤のそれぞれの特徴を踏まえた処方提案, 投与エネルギーにおける栄養素のバランスの確認, 他剤との配合変化を考慮した投与ラインの選択, 脂肪乳剤の適正使用などである。TPNは病態によってキット製剤では対応が難しいケースがあるため, エネルギー量だけでなく微量元素やビタミン, 電解質などについて評価しながら組成を検討する必要がある。またPPNでは糖・電解質・アミノ酸輸液に脂肪乳剤を併用しても投与できるエネルギー量に限りがあるため, 栄養投与経路の変更を提案することもある。

ENにおいては栄養剤の種類は食品の方が多く, 選択の幅が広い。薬剤師による介入はPNと比較すれば少ないかもしれない。介入内容としては, まず経腸栄養剤の特徴や投与栄養剤の温度, 投与速度などといった投与方法の変更による下痢への対応が挙げられる。ENを行っている患者が下痢で難渋している場合, *Clostridium difficile* 等による感染, 下剤や抗菌薬投与による薬剤投与などの可能性を考慮した上で, 投与速度を遅くすること, 栄養剤の種類を変更することを提案している。例えば浸透圧が高い成分栄養剤で下痢を起こすようなら, 半消化態栄養剤等への変更を行うか, より遅い速度で投与するかで調整する。さらにENにおいては, 浸透圧を低めに維持することや殺菌中に蛋白質が凝固するのを防ぐことを目的に, 医薬品・食品を問わず塩分を制限している栄養剤が多い。

そのため長期投与の際には低ナトリウム血症をきたしやすく, 血清電解質濃度を定期的にモニタリングする必要がある。このとき低ナトリウム血症の原因が摂取量不足なのか, それ以外(利尿薬)にあるのかを評価することも重要と考える。補正は血清ナトリウム値と塩分投与量を確認し, 経腸栄養剤に含まれる塩分含有量を考慮して適宜行うが, 栄養剤に直接多量の食塩を混合すると蛋白質が塩析を起こす可能性があるため, 別々に投与することが望ましいとされる。また経腸栄養剤では全体の液量と水分含有量に差があるため, 投与水分量と尿量をチェックし, 不足分は白湯などで補う必要がある。例えばエンシュア等の1 kcal/mLの製剤では水分量は約85%であり, より高濃度の栄養剤であるエンシュア・Hでは水分量が約50%まで少なくなるため, 注意が必要である。逆に腹水や胸水の貯留, 浮腫などの水分過剰な状態であれば, より高濃度の栄養剤への変更を提案することもある。

使用法や栄養剤の特徴以外でも薬剤師として介入できることがある。例えば院内で使用可能な医薬品としての栄養剤は限られているが, 医療費負担を考慮すると医薬品を使用せざるを得ない患者も存在する。経腸栄養剤は長期間使用することもあり, これらの患者に対しては出来る限り製剤的な特徴, フレーバーなどを考慮した提案を行うよう努めている。その他, 栄養剤そのものではないが, 経管栄養を行っている患者の服用薬について確認し, 錠剤やカプセル剤では粉砕の可否, 簡易懸濁の可否についてチェックすることも必要である。粉砕・簡易懸濁が難しい薬剤があれば代替薬の提案等を行い, 適切に投与できるよう配慮する。

表3 医薬品栄養剤のビタミン K 含有量

		製品名※	ビタミン K 含有量 ($\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$)	1 日標準投与量 (kcal)	1 日投与 ビタミン K (μg)
経腸栄養剤	成分栄養剤	エレンタール 配合内用剤	3.0	1,800 ~ 2,400	54 ~ 72
	消化態栄養剤	ツインライン NF 配合経腸用液	6.25	1,200 ~ 2,400	75 ~ 150
	半消化態栄養剤	ラコール NF 配合経腸用液	6.25	1,200 ~ 2,000	75 ~ 125
		エンシュア・H	7.0	1,500 ~ 2,250	105 ~ 158
		エネーボ 配合経腸用液	9.6	1,200 ~ 2,000	116 ~ 193
経静脈栄養剤	高カロリー輸液	エルネオパ NF 1号, 2号輸液	-	1,120 ~ 1,640	150
		フルカリック 1号, 2号, 3号輸液	-	1,120 ~ 2,320	2,000
	高カロリー用 総合ビタミン剤	ビタジェクト注キット	-	-	2,000

※院内採用品

筆者は投与経路の変更を含めた医薬品の栄養剤に関する介入として、以下の症例を経験したので紹介する。

<症例 1>患者はアルコール依存症の高齢男性で、入院後すぐに NST 介入となった。原疾患の治療以外に細胞外液補充液の投与とリンの補充がなされていたが、血清リン濃度が安定したため PPN による投与カロリーの増量を提案した。次回介入時に処方内容を確認したところ、栄養輸液としてビーフリードと 10% 糖液が投与されていた。PPN のみの栄養投与期間が 2 週間を超えることが予想されたこと、末梢からの高濃度糖液投与による血管痛、静脈炎が危惧されたことなどから、経口摂取可能であることを確認した上で PPN をソルデム 3AG に、経口摂取としてエンシュア H の併用を提案した。回診後に点滴刺入部の熱感、腫脹が観察され、処方内容は提案通りに変更となった。その後言語聴覚士による介入も行いながら PPN を減量し、最終的に点滴を離脱し食事摂取が可能となった。この症例では PPN のみの栄養管理から、PPN と経口摂取を併用した栄養管理へ、さらに経口摂取のみの栄養管理へとスムーズに移行することができた。

医薬品と食事、栄養剤の相互作用

相互作用としてよく知られているビタミン K とワルファリンを例に挙げる⁴。脂溶性ビタミンの一種であるビタミン K は一部の凝固因子の生合成に寄与しており、ワルファリンはそのビタミン K 代謝酵素を非可逆的に阻害することで、抗凝固作用、血栓形成の

予防作用を発揮する。よって薬効の変化は出血や血栓形成を引き起こし、致死的な症状につながる可能性がある。一方で、骨代謝において重要な役割を果たしているオステオカルシンもビタミン K 依存性タンパク質であり、骨形成には血液凝固よりも多量のビタミン K 摂取が必要とされている。よってビタミン K は骨形成にも重要な役割を果たしており、過度な摂取制限による影響も考慮すべきである。厚生労働省の日本人の食事摂取基準（2015 年版）では、ビタミン K の摂取基準量は成人では 150 $\mu\text{g}/\text{日}$ とされている⁵。当院で採用のある一部栄養剤に含まれるビタミン K 量を表 3 にまとめた。現在市販されている医薬品の経腸栄養剤においては、通常の使用量であれば抗凝固能への影響は少ないと考えられる。逆に経腸栄養剤の長期管理の患者においては、ビタミン K の欠乏に注意する必要がある。しかし食品扱いの経腸栄養剤や高カロリー輸液、高カロリー用総合ビタミン剤の中にはビタミン K が多く含まれているものもあるため、処方変更や摂取量の変化に合わせて抗凝固能のモニタリングが必要と考える。入院患者では高カロリー輸液のキット製剤を使用することもあれば、必要カロリー、水分、電解質量の組成を考慮して製剤を組み合わせる使用することもある。ワルファリンを服用している患者においては栄養剤の変更によって薬効も変化することを念頭に置き、必要に応じて主治医や病棟薬剤師にモニタリングを依頼している。筆者はワルファリンを服用している患者にイントラリボスが追加となった症例を経験した際、検査値のモニタリングを行ったが、このときはワ

表4 食欲低下につながる可能性のある薬剤

症状	消化管障害	悪心・嘔吐	腹部膨満感	味覚異常
薬効群	<ul style="list-style-type: none"> ・非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) ・副腎皮質ステロイド ・ビスホスホネート ・抗菌薬 ・経口血糖降下薬 ・カリウム製剤 	<ul style="list-style-type: none"> ・選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI) ・抗がん薬 ・オピオイド ・ジギタリス製剤 ・鉄剤 	<ul style="list-style-type: none"> ・α-グルコシダーゼ阻害薬 ・抗菌薬 ・イオン交換樹脂製剤 	<ul style="list-style-type: none"> ・プロトンポンプ阻害薬 (PPI) ・抗菌薬 ・降圧薬 ・抗甲状腺薬
症状	唾液分泌低下	嚥下機能低下	意欲低下	その他
薬効群	<ul style="list-style-type: none"> ・降圧薬 ・利尿薬 ・ヒスタミン受容体拮抗薬 ・抗精神病薬 ・抗パーキンソン病薬 ・抗コリン薬 	<ul style="list-style-type: none"> ・抗精神病薬 ・制吐薬 ・睡眠薬 (抗不安薬) ・筋弛緩薬 ・抗てんかん薬 	<ul style="list-style-type: none"> ・降圧薬 ・抗精神病薬 	<ul style="list-style-type: none"> ・緩下剤

ルファリンの投与量を調節するほどの影響は確認されなかった。

食品が医薬品の効果に影響を与えるだけでなく、医薬品の効果により食品の特性が損なわれる場合もある。食品扱いの経腸栄養剤であるハイネイゲルは食物繊維にペクチンを使用しており、pHの低下により液体からゲル状に流動性が変化することを特徴とする消化態栄養剤である。近年、このように粘度を有する半固形状流動食が発売されており、液体栄養剤と比較して理論的には胃食道逆流の減少、誤嚥性肺炎の減少、胃瘻瘻孔周囲炎の改善、下痢の抑制、食後高血糖の軽減、投与時間短縮による介護負担の軽減およびリハビリテーション時間の確保などの利点があると報告されている⁶⁷。ハイネイゲルは胃酸の分泌量や酸度の違いによってゲル状に変化しない場合があるため、プロトンポンプ阻害薬やH2受容体拮抗薬を服用している患者では半固形化による利点が生かせない可能性がある。そのためハイネイゲルを提案する際は、これらの胃酸分泌抑制薬を使用しているかどうかを確認し、薬剤と栄養剤のどちらを優先すべきか検討している。ただし、半固形化を目的とせず投与する場合はこの限りではない。例えばハイネイゲルはタンパク質原料として乳タンパク質ではなく大豆ペプチドを使用した製品である。多くの栄養剤は乳タンパク質を原料に含み、牛乳アレルギーを持つ患者に対して使用しにくいので、このような患者には提案できる選択肢の一つとなる。

栄養状態に影響を及ぼす医薬品

治療を目的とした薬物療法が、栄養状態に影響を及ぼすことがある。多くは薬理作用による作用あるいは副作用として生じる。そのため患者の栄養状態の変化

が薬剤に関連しているかどうかをモニターし、評価する必要がある。食欲不振を引き起こす可能性のある薬剤について主なものを表4⁶⁸に示す。食欲不振に伴い拒薬につながることや、食事を摂取していない状態で薬のみ服用することが二次的な有害事象につながることもあり、注意が必要である。また、最近薬剤性嚥下障害の概念が知られるようになってきたが、脳血管障害、神経筋疾患、認知症など嚥下機能が低下しやすい疾患に対して抗精神病薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬などを使用すると、嚥下機能低下を発現することが多い。

筆者は以前、ジギタリス製剤による悪心が原因と思われる低栄養の症例を経験したので以下に紹介する。

<症例2>患者は高齢の女性で主訴に抑うつ症状、せん妄、食欲低下があり、精神神経科での薬剤調整と電気けいれん療法 (Electro Convulsive Therapy: ECT) を目的に前医より転院となった。入院後、ECTを開始するも循環動態不良で中止となり、経口摂取拒否、せん妄が継続し、誤嚥性肺炎にて中心静脈栄養管理となったため、中心静脈カテーテル (CV) 離脱を目的にNST介入依頼となった。この患者は慢性心房細動に対して2年以上ジギタリス製剤を服用していたが、回診において、精神症状等の原因としてジギタリス製剤の副作用の関与が疑われたため、担当医に薬剤中止と経口補助食品の開始を提案した (初回NST介入時の血中濃度は1.59 ng/mLであった)。薬剤中止後には徐々に食欲回復、せん妄の改善、経口摂取可能となり、CV管理を離脱することができた。この症例では、主訴に抑うつ症状がみられたため、せん妄や経口摂取拒否など精神症状の出現がジギタリス製剤の副作用を疑うことを難しくしたと思われた。

今後の課題

栄養状態は悪化すればその分回復に時間を要し、原疾患の治癒や退院の遅延、合併症の発症などにつながってしまうので、出来るだけ早期に発見、介入することが必要である。

先述したとおり、当院 NST では介入依頼のあった患者を回診の対象としているため、実際に栄養療法が必要な患者はもっと多く存在すると思われる。全患者の検査値をスクリーニングし、低栄養と思われる患者を NST 側からピックアップする病院もあるが、スタッフの人数と業務量、回診に充てられる時間を考慮すると現状では難しい。より多くの介入を行うためには、簡便な患者抽出のシステムの構築や回診に参加するスタッフの増員も必要と考える。また NST による介入は週 1 回の回診が主となるため、次の回診までに患者状態に変化が起こった場合に逐次対応することが難しいこと、提案した内容が主治医にうまく伝わらないまま次の回診を迎えてしまうことなどが問題となる。そのため治療方針や処方内容、薬物治療の変化などの詳細な情報について、病棟薬剤師との連携・共有が不可欠である。そして、NST 介入が不要なレベルの軽度栄養不良患者（例えば手術、化学療法を予定している患者など）について、病棟単位で適切な栄養介入ができるよう、病棟薬剤師の栄養治療に対する知識の習得も必要と感じている。

おわりに

栄養療法は全ての診療科、全ての患者に必要な治療

であり、NST は多職種が専門性を発揮しやすいチーム医療である。薬剤師は栄養剤や食事内容について不慣れな点も多いが、処方チェックや服薬指導を通して患者の栄養状態への疑問を持ち、他職種と連携して治療に貢献できればよいと考える。今後も研鑽を重ね、各患者の栄養状態の改善に努めていきたい。

Conflict of Interest : 利益相反基準に該当なし

文 献

1. 日本静脈経腸栄養学会編：静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版（2013 年）。
2. PDN レクチャー 経腸栄養の分類. http://www.peg.or.jp/lecture/enteral_nutrition/02.html
3. (株)大塚製薬工場 HP 経腸栄養 (EN). <https://www.otsukakj.jp/healthcare/iv/en/>
4. 伊東弘樹：経腸栄養剤との薬物相互作用. 月刊薬事 2019; 61: 644-648.
5. 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準（2015 年度版）策定検討会」報告書. 2014.
6. Kanie J, Suzuki Y, Akatsu H, et al.: Prevention of late complications by half-solid enteral nutrients in percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding. Gerontology [Case Reports] 2004; 50: 417-419.
7. Nishiwaki S, Araki H, Shirakami Y, et al.: Inhibition of gastroesophageal reflux by semi-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. JPEN 2009; 33: 513-519.
8. 溝神文博：認知症・食欲不振・嚥下機能低下があるとき、それぞれどのように対応すればいい？ 薬局 2017; 68: 3184-3188.
9. 深津ひかり：嚥下機能を低下・改善させる薬剤. 月刊薬事 2017; 59: 1806-1810.

(受付：2019 年 9 月 4 日)

(受理：2019 年 12 月 2 日)

— 話 題 —

甲状腺腫瘍における境界悪性病変： その背景と問題点

日本医科大学武蔵小杉病院病理診断科
大橋 隆治

はじめに

癌腫をはじめとする腫瘍病変は、通常その病理組織像から良性、悪性に大きく分類される。しかし、どの臓器においても良悪の判定が困難な症例が一定数存在する。これらに対処するため、各臓器では境界悪性という概念がある。例えば、卵巣の粘液性腫瘍や漿液性腫瘍といった上皮性腫瘍には、以前から境界悪性 (borderline malignancy) という疾患カテゴリーが確立しており、その診断基準、臨床的な取り扱いについては日本の癌取り扱い規約に明記されている。甲状腺腫瘍においては長らく、この境界悪性という概念が存在しなかったが、2017年出版のWHO分類第4版から、新たに濾胞性腫瘍の一つとして境界悪性病変 (前駆腫瘍) が正式に採用された¹⁾。しかし、この新たな疾患概念を本邦に正式導入するにあたり、甲状腺腫瘍の専門家から様々な問題点が指摘されている。本稿では、甲状腺境界悪性病変登場の背景、問題点、これからの課題について概説する。

1. 甲状腺境界悪性病変登場の背景と現状

欧米からの報告によると、甲状腺癌の発生率は、約半世紀前から増加の一途をたどっているが、腫瘍に関連した死亡率はほとんど不変である。この現象に関して、生物学的に悪性度のない病変も悪性と診断している、つまり過剰診断の可能性が指摘されていた。甲状腺癌で最も高頻度なものは、乳頭癌と濾胞癌である。組織学的診断には、乳頭癌は特徴的な核所見 (核内封入体、核溝、スリガラス状クロマチン) の同定が必要であり、濾胞癌の診断には、腫瘍の被膜浸潤、脈管浸潤の証明が必須である。しかし、これらの組織所見は、定義があいまいであり、施設間、病理医間でも意見が食い違うことが多い。そのため、これらの所見の存在が不確定な場合、誤診 (癌の見逃し) を避けるため、悪性とすることが多く、これが過剰診断の一要因と考えられた。誤診に対して訴訟の多い米国では特にこの傾向は強いと予想される。この問題を解決するため、被膜浸潤、脈管浸潤が不完全な濾胞腫瘍は follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-Ump) と新たに命名された。また、乳頭癌の核所見が不明瞭な腫瘍は、well differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-Ump) と

命名された。いずれも、WHO分類第4版からは境界悪性病変のカテゴリーに記載されているが、その疾患概念の分かりにくさ (ネーミングから疾患をイメージし難い) から、世界的にはまだ完全には定着していない印象がある。

被包型乳頭癌濾胞亜型は、濾胞状増生、乳頭癌の核所見と線維性被膜を持つ腫瘍で、旧WHO分類では悪性とされていた。しかし、この亜型は被膜浸潤がない場合、予後は極めて良好なことが知られており、悪性とするには以前から疑問の声があった。2016年Nikiforovらは、被包型乳頭癌濾胞亜型210例の術後経過を約10年にわたり調査したところ、被膜、血管浸潤がない症例には、転移、再発がまったく見られないことを示した²⁾。この事実により、非浸潤性被包型乳頭癌濾胞亜型 NIFTP (non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features) との新たな概念が提唱された。NIFTPは、WHO分類第4版からは境界悪性病変のカテゴリーに分類されており、その組織所見は①被包化された腫瘍、②乳頭状パターンを欠く、③乳頭癌の核所見を有する、④脈管、被膜浸潤を欠く、⑤腫瘍壊死がない、⑥核分裂像が少数 (10視野あたり3以下)、と定義された。臨床的な取り扱いでは、癌としての治療 (甲状腺全摘+放射性ヨウ素治療) は不要と明記されている。

これらの境界悪性病変の概念であるが、本邦に導入するにあたり、種々の問題点が指摘されている。一般的に甲状腺腫瘍は、臨床的、画像的に腫瘍性病変が発見された後、穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology) で細胞を採取、観察して診断を推定する。その後の手術をはじめとする治療方針は、この細胞所見をもとに決定される。例えば、乳頭癌の診断はその特徴的な細胞像に基づいて行われる。だが、NIFTPは非悪性病変でありながら、乳頭癌の核所見を有しているため、細胞像のみで診断すると悪性に分類される可能性が高い。実際、甲状腺腫瘍の細胞診断基準を規定する Bethesda reporting system 第2版には、悪性である浸潤性被包型乳頭癌濾胞亜型と NIFTPは、細胞像のみからは鑑別できないと記載されている。わが国でも、近年の研究において Koshikawa らが NIFTP と浸潤性被包型乳頭癌濾胞亜型の細胞像を比較したが、細胞像のみから両腫瘍の鑑別は不可能であったという³⁾。今後、NIFTPが正式にわが国に導入された場合、臨床現場での問題、混乱が予想される。例えば、術前細胞診では乳頭癌 (悪性) であったのに、手術後の摘出検体で NIFTP (非悪性) との組織診断が下された場合、細胞診が誤陽性の扱いとなる可能性がある。また、非悪性病変の NIFTP を乳頭癌と同様に手術、治療すると過剰治療となり、患者側には不利益となる。これらは、患者、医師間 (病理医と臨床医) の信頼関係にも影響を及ぼすかもしれない。

2. 今後の展望

欧米諸国では、過去に乳頭癌と診断された症例を再検討

した場合, NIFTP に該当するのは 18.6% であるのに対し, 日本をはじめとするアジア諸国ではわずか 0.8% と極めて少数である。そのため, NIFTP の概念は本邦には不向き, 不要であるとの意見もある。一方で, この概念をいち早く取り入れないと, 甲状腺腫瘍の診断, 治療, 研究において, 世界の潮流から取り残されるとの懸念の声も聞かれる。いづれにしろ, 病理医, 内科医, 外科医など甲状腺腫瘍の診断, 治療に関与するスタッフ間の議論や情報の共有など, 概念導入には慎重な対応が望まれる。今後, 遺伝子背景など, さらなる研究が進み, 甲状腺境界悪性腫瘍の全貌が明らかとなることが期待される。

文 献

1. Rosai J, Albores Saavedra J, Ascoli S, et al: Papillary carcinoma. In : Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs, WHO/IARC classification of tumours (4th), vol 10. 2017; pp 81-91, International Agent for Research on Cancer. World Health Organization Lyon.
2. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al: Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1023-1029.
3. Koshikawa T, Fujita N, Ueda N, et al: Important cytological findings for distinction between follicular variant and conventional papillary thyroid carcinoma, including noninvasive follicular thyroid tumors with papillary-like nuclear features. *Endocr J* 2019; 66: 475-483.

(受付 : 2019 年 9 月 20 日)

(受理 : 2019 年 10 月 7 日)

一話 題一

急性骨髄性白血病のゲノム異常と新規治療薬

日本医科大学血液内科学分野
猪口 孝一

急性骨髄性白血病 (AML) の寛解導入療法は cytarabine と anthracycline の 2 剤による治療法がここ 20 年標準治療として用いられている。その後、多剤化学療法による地固め療法を用いて寛解をさらに継続し、染色体異常や遺伝子変異による予後リスク分類により予後の不良な AML は造血幹細胞移植を行うのが標準となっている¹。移植療法や支持療法の改善に伴い予後は少しずつ改善しているが、それでも 5 年生存率は 40% 未満である²。

今世紀のヒトゲノム全配列解読プロジェクトにより次世代シーケンサー解析機器が開発され、AML の正確な遺伝子変異の有無が網羅的に明らかにされてきた。ここで注意しなければならないのが AML 発症機構の一つとされる遺伝子変異蓄積、特にドライバー遺伝子変異に関する知見は今世紀に入り数段正確性を増してきた。この遺伝子変異等による AML 発症機構の解明は新たな治療と診断技術の進展をみせ、特にドライバー遺伝子変異を標的に分子標的薬の開発は目覚ましいものがある。つまり、この正確な遺伝子変異の検出は AML の正確な遺伝子変異に基づく新規薬剤の開発や治療のオーダーメイド化につながっている。

染色体異常や遺伝子変異は AML の中でも急性前骨髄球性白血病 (APL) で 20 世紀の分子標的薬である ATRA (all-trans retinoic acid) や ATO (arsenic trioxide) が使用されていたが、その他の一般的な AML では原因遺伝子変異、つまりドライバー遺伝子変異がようやく明らかにされた。その中で遺伝子変異頻度の高いドライバー遺伝子である FLT3 遺伝子、IDH2 遺伝子、IDH1 遺伝子に対するそれぞれの分子標的薬や BCL2 遺伝子に対する分子標的薬は米国 FDA より随時承認され新しい AML の分子標的薬として使用され始めている。AML 治療に従来の cytarabine と anthracycline の 2 剤による寛解導入療法と同等な地位を確保する勢いである。ここで本稿では使用され始めたドライバー遺伝子阻害薬を簡単に説明したい。

1. FLT3 (FMS-like tyrosine kinase) 阻害薬

FLT3 は造血前駆細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼである。RAS, STAT5 等のいくつかのシグナル経路の活性化を誘導する³。この FLT3 変異は大きく 2 種類あり AML で最も頻度が高く観察される変異の一つである。FLT3 阻害剤はその阻害メカニズムより ATP binding site に結合する type I と ATP binding site 近傍に結合する type II がある⁴。その中で日本において使用可能なのは第

2 世代目・type I 型 gilteritinib (商品名: ゾスパタ) で 2 種類の FLT3 変異に効果を認める。c-KIT などへの阻害作用は少なく血液毒性は比較的少ないと考えられている。FLT3 変異陽性で再発難治 AML に 52% の overall response rate を示している⁵。

2. IDH 阻害薬

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) は生体内でイソクエン酸を α ケトグルタル酸に変換し、NADPH を産成する反応を媒介する酵素である。Isoform が存在し IDH1 は主に細胞質に IDH2 と IDH3 は主にミトコンドリアに存在する。TCA サイクルや脂質代謝等の反応に携わる。この IDH1 や IDH2 の変異型はエピジェニック調節因子である TET2 や KDM を競合的に阻害し造血細胞の成熟分化を阻害する。IDH 阻害薬を用いると細胞分化が回復し、結果的に AML 細胞はアポトーシスとなる。IDH2 阻害剤である Enasidenib と IDH1 阻害剤である Ivosidenib がある。

Enasidenib は IDH2 変異陽性再発難治 AML を対象とした第 I/II 相試験が行われ単剤で奏効率 40.3%、完全寛解率は 19.3% であった⁶。完全寛解を達成した症例では生存期間中央値は 19.7 カ月と予想以上に延長を認めた。妊孕性も良好で安全性に大きな問題は認められていない。但し IDH 関連分化症候群が多く認められている。Enasidenib は FDA で IDH2 変異陽性再発難治 AML を対象に対して承認されている。

Ivosidenib は IDH1 変異体の特異的な阻害剤で IDH1 変異陽性再発難治 AML を対象とした第 I 相試験が行われ単剤で奏効率 41.6%、完全寛解率は 21.6% であった⁷。Grade 3 以上の副作用としては QT 延長 (7.8%)、貧血、血小板減少の他 IDH 関連分化症候群が 3.9% 認められている。FDA は IDH1 変異陽性再発難治 AML を対象に Ivosidenib を承認している。

おわりに

分子標的薬の進歩は目覚ましいものがある⁸。今後、患者の層別化、個別化がさらに進み、オーダーメイド医療の時代に突入している。

Conflict of Interest : 利益相反公表基準に該当なし

文 献

1. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD: Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2015; 373: 1136-1152.
2. Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA: New and emerging therapies for acute myeloid leukemia. J Investing Med 2018; 66: 1088-1095.

3. Gilliland DG, Griffin JD: The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100: 1532-1542.
4. Larrosa-Garcia M, Baer MR: FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status and future directions. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 991-1001.
5. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al: Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: multicenter, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncology* 2017; 18: 1061-1075.
6. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al: Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059-2074.
7. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al: Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018; 378: 2386-2398.
8. 梅澤佳央, 川又紀彦: ゲノム異常に基づいた AML 新規治療. *臨床血液* 2019; 60: 594-599.

(受付: 2019年10月7日)

(受理: 2020年1月23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. 86, No. 2 (2019 年 4 月発行) 掲載

Functional Outcome Following Ultra-Early Treatment for Ruptured Aneurysms in Patients with Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 81-90)

重症くも膜下出血に対する超早期治療と転帰

金子純也¹ 田上 隆^{1,2,3} 畝本恭子¹ 田中知恵¹
桑本健太郎⁴ 佐藤 慎¹ 谷 将生⁵ 柴田あみ⁶
工藤小織¹ 北橋章子¹ 横田裕行⁷

¹日本医科大学多摩永山病院救命救急センター

²東京大学大学院医学研究科臨床疫学・経済学

³Health Services and Systems Research, Duke-NUS Medical School, Singapore

⁴聖路加国際病院脳神経外科

⁵富永病院脳神経外科

⁶日本医科大学千葉北総病院脳神経外科

⁷日本医大学付属病院高度救命救急センター

背景：重症くも膜下出血における超早期介入の転帰はわかっていない。

方法：出血源に対する根治術を来院 6 時間以内に開始することを目標とした。初回 CT 初見から対象を 3 群に分類した。Group 1 を閉塞性水頭症に至る脳室内出血を伴うもの、Group 2 を正中偏位に至る脳内血腫を伴うもの、Group 3 を Group 1, 2 以外と定義した。Group 1 に関しては直ちに脳室ドレナージを行い、脳圧をコントロールした。Group 2 に関しては直ちに手術室に移行し動脈瘤クリッピング、血腫除去、外減圧術を一期的に行った。Group 1 と Group 3 の根治術については動脈瘤の要素と患者側の要素から総合的に判断し、クリッピング、コイル塞栓術ともに可能と判断される場合は後者を選択した。転帰の評価は 6 カ月後の modified Rankin Scale (mRS) を用いた。

結果：2013 年から 2017 年の日本医科大学多摩永山病院救命救急センターで治療した連続症例 71 例が登録された (grade IV 23 例, V 48 例)。全症例の根治術開始の平均時間が 310 分であった。転帰良好 (mRS 0-2) は 39.4% (28/71)、中等度良好 (mRS 0-3) は 47.9% (34/71)、死亡率は

15.5% (11/71) であった。CT 分類では Group 3 の転帰良好は 48.9% (23/47) に達し、Group 1, 2 群と比較して有意に転帰良好であり、因子調整を行っても同様であった。

結論：重症例でもおよそ 40% が転帰良好となり、来院時閉塞性水頭症や血腫による脳ヘルニアがない患者であれば約半数が転帰良好となった。超早期手術は、重症くも膜下出血の治療として有効な可能性がある。

Serum Hepcidin-25 Levels Reflect the Presence of Bacteremia in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 91-97)

血清ヘプシジン-25 は全身性炎症反応症候群患者において菌血症の存在を反映する

若栗大朗 兵働英也 小原俊彦 安武正弘
日本医科大学大学院医学研究科総合医療・健康科学分野

背景：ヘプシジン-25 は、肝臓で合成される 25 個のアミノ酸からなるペプチドであり、鉄代謝を調整する主要なホルモンである。今回、われわれは、全身性炎症反応症候群 (SIRS) を有する患者群においてヘプシジン-25 値を横断的に測定し、その臨床的意義について検討した。

方法：2015 年 8 月 1 日から 2017 年 8 月 31 日までに総合診療科に入院した患者のうち、入院時に SIRS 項目が 2 項目以上該当した連続 113 症例 (平均年齢 63.4 ± 21 歳、男性 50 名、女性 63 名) を対象とした。入院日、第 2 病日、第 3 病日に血清ヘプシジン-25 および血算、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、C 反応性蛋白、血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチンを測定した。まず、血清ヘプシジン-25 値と SIRS の重症度 (SIRS スコア) との相関性について調べ、次に、患者群を臨床経過や血液培養の結果に基づき、菌血症群 (27 症例)、血液培養陰性細菌感染症群 (60 症例)、非細菌感染症群 (26 症例) の 3 群に分け、3 群間での血清ヘプシジン-25 値の比較及び、血清ヘプシジン-25 値とその他のパラメーターとの相関につき評価した。

結果：入院時の血清ヘプシジン-25 値は、それぞれ SIRS スコア 2 点群 162 (中央値) [2.8 (最小値)-579 (最大値)] ng/mL、3 点群 193 [2.24-409] ng/mL、4 点群 180 [89.2-421] ng/mL (P=0.533) であり、SIRS スコアと血清ヘプシジン-25 値には有意な関連は認めなかった。3 群に分けた場合の入院時の血清ヘプシジン-25 値は、菌血症群 209 [56.7-579] ng/mL、血液培養陰性細菌感染症群 168 [2.24-418] ng/mL、非細菌感染症群 142 [2.8-409] ng/mL (P

<0.05) であり菌血症群で有意に高値であった。菌血症群と非細菌感染症群にて、血清ヘプシジン-25 値と C 反応性蛋白に正の相関が見られた(菌血症群: $r=0.528$, $P=0.005$; 非細菌感染症群: $r=0.648$, $P<0.001$)。

結論: 血清ヘプシジン-25 は、SIRS の重症度よりも菌血症における、血清鉄低下による生体防御反応に関与していることが示唆された。

Acute Atomoxetine Selectively Modulates Encoding of Reward Value in Ventral Medial Prefrontal Cortex

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 98-107)

腹内側前頭前野における報酬の価値に関連する脳活動に対するアトモキセチンの選択的な修飾

鈴木千裕¹ 池田裕美子² 館野 周³ 大久保善朗³
深山治久¹ 鈴木秀典²

¹東京医科歯科大学歯学部総合研究科麻酔・生体管理学分野

²日本医科大学薬理学分野

³日本医科大学精神医学分野

背景: 注意欠如・多動性障害 (ADHD) は、実行機能と同様に報酬機能の異常も近年指摘されている。アトモキセチンは非中枢神経刺激薬の ADHD 治療薬であり、乱用の可能性が低いと広く使用されている。動物実験では前頭前野 (PFC) でのノルアドレナリンとドパミンの細胞外濃度を上昇させることが報告されている。PFC は中脳皮質辺縁系経路から入力を受けて報酬機能に関連するが、ヒトを対象としたアトモキセチンの報酬機能への効果について調べた研究は少ない。そのため単回投与のアトモキセチンが、健常成人の報酬機能に影響を与えるかを調査した。

方法: 研究には機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を使用し、報酬予測における側坐核の脳活動と、報酬結果での腹内側前頭前野 (vmPFC) の脳活動を分けて調査するため、金銭報酬遅延課題 (Monetary incentive delay (MID) task) を採用した。実験はプラセボ対照無作為化クロスオーバー試験で行われた。14 名の被験者が、アトモキセチンとプラセボの二剤において一連の課題を達成した。

結果: アトモキセチンは報酬結果での vmPFC の血液酸素化度依存信号 (blood oxygenation-level dependent (BOLD) signal) を有意に減少させたが、報酬予測での側坐核の BOLD 反応には影響しなかった。

結論: この結果はアトモキセチンが報酬の価値に関連した vmPFC の活動を選択的に修飾することを示しており、vmPFC の過活動がみられる ADHD 患者に対し、アトモ

キセチンが治療的な効果をもたらす可能性を示唆するものである。

Interleukin-1beta Inhibition Attenuates Vasculitis in Mouse a Model of Kawasaki Disease

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 108-116)

川崎病モデルマウスにおいてインターロイキン-1β 阻害薬は血管炎を抑制する

橋本佳亮¹ 深澤隆治¹ 三浦典子² 大野尚人²
鈴木伸子¹ 勝部康弘¹ 上砂光裕¹ 赤尾見春¹
渡邊 誠¹ 橋本康司¹ 築野香苗¹ 松井亮介¹
伊藤保彦¹

¹日本医科大学小児科学

²東京薬科大学薬学部免疫学教室

背景: 川崎病は乳幼児に影響を与える全身性の血管炎であり、原因はいまだに不明であるが、自然免疫の異常との関連が疑われている。自然免疫における IL-1 シグナルは重要であり、われわれは *Candida albicans* water-soluble fraction (CAWS) を用いた川崎病モデルマウスにおける IL-1β 抗体の効果を研究した。

方法: 5 週齢の DBA/2 マウスに対し、CAWS (0.5 mg/mouse) を連続 5 日間腹腔内投与し、血管炎を誘発した。マウス IL-1β モノクローナル抗体 (01BSUR) を、様々な濃度 (2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)、様々な投与時期 (CAWS 投与開始 2 日前, 同日, 2 日後, 5 日後, 7 日後) で投与を行い、CAWS 単独投与群と比較した。

結果: 組織学的にすべての 01BSUR 投与濃度群で血管炎の抑制が確認された。投与時期の検討では CAWS 投与開始後 7 日までの群で血管炎を抑制した。IL-1β, IL-6, TNFα は、すべての投与濃度群において低値であった。投与時期の検討では、IL-6 はすべての群で低値であった。IL-1β, TNFα, IL-10 は CAWS 投与以前に 01BSUR 投与を行った群で低値である一方、CAWS 投与後に 01BSUR 投与を行った群では有意差を認めなかった。

考察: 01BSUR は、CAWS 投与後 7 日までに投与することにより血管炎を著しく抑制した。投与時期実験のサイトカインプロファイル結果より、01BSUR の血管炎抑制機序は、CAWS 投与前と投与後で異なり、01BSUR は炎症性サイトカインが上昇した後にも何らかの炎症抑制効果を持つことが示唆された。

結論: 01BSUR は CAWS 誘発血管炎を抑制した。IL-1β パスウェイを抑制することは川崎病治療新たな治療法として有望であると思われた。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 478 回特別講演会

日 時：令和元年 7 月 24 日（水）午後 6 時 00 分～7 時 00 分

会 場：基礎医学大学院棟 地下 2 階 演習室 3

担 当：遺伝子制御学分野

Apoptosis, Lipid Metabolism, and Drug Resistance in Breast Cancer

黒川 学

Assistant Professor, Department of Biological Sciences,
Kent State University, USA

Fatty acids (FAs) play essential roles for signal transduction, energy production, and membrane biogenesis. In general, cancer cells endogenously synthesize fatty acids via de novo lipogenesis catalyzed by fatty acid synthase (FASN) or acquire FAs from exogenous sources via the FA transporter CD36. High levels of FASN expression are associated with poor prognosis in various cancers, including breast cancer. In turn, FASN inhibition can induce apoptosis in cancer cells. While the functional significance of FASN in cancer metabolism has been extensively studied, the role of

CD36 in cancer progression remains poorly understood. Here we show that upon acquisition of resistance to the HER2 inhibitor lapatinib, HER2+ breast cancer cells activate the CD36-mediated pathway to obtain FAs independently of de novo synthesis. cDNA microarray analysis showed that a number of genes involved in lipid metabolism, including CD36 and several genes that promote triglyceride biosynthesis and lipid droplet formation, were differentially expressed in lapatinib-resistant cells when compared to sensitive cells. Supporting these results, FA uptake was markedly enhanced in lapatinib resistant cells and importantly, resistant cells showed reduced sensitivity to (–)-C75, an inhibitor of FA synthesis. We found that expression of CD36 is significantly enhanced in lapatinib-resistant cells as well as in breast tumors of mice treated with lapatinib. Conversely, tumor-specific knockout of CD36 inhibited tumor growth and prolonged time of survival. Furthermore, siRNA-mediated CD36 knockdown induced robust apoptosis in lapatinib resistant, but not sensitive, cells. These results implicate CD36 induction as critical event in the adaptation of breast cancer cells to lapatinib.

(文責：田中信之)

— 会 報 —

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 令和元年7月19日（金）
午後4時～午後4時30分

場 所 第一会議室（橋桜会館1階）

出席者 森田、伊藤 各副会長
岩切、杉原、安武、横田 各理事
岡監事
石川、山口、石井、小原 各会務幹事
根本、岩崎、中村、藤崎、桑名、谷合、東、
藤森 各施設幹事

委任出席者 弦間会長
竹下、鶴岡、猪口、新田、小川、吉田 各理事
田中監事
厚川、松谷、横堀 各会務幹事
永山、足立、廣瀬、宮内、福原、
中嶋 各施設幹事

事務局 枝、小久保、下原、青柳

森田副会長から、弦間会長に代わり、議事進行を務めるとの説明があった。

また、議事録署名人として、岡監事及び山口学術担当会務幹事が指名された。

I. 確認事項

1. 定例（4月）医学会役員会の議事録確認

森田副会長から、役員会議事録（平成31年4月5日開催）について内容の説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（岩切庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	購読会員	合計
令和元年 6月30日現在	1,657名	153名	73名	0名	3社	1,886名
平成30年 6月30日現在	1,615名	150名	71名	0名	3社	1,836名

(2) 講師以上への入会案内について

去る6月20日に、講師（連携講師を含む）以上の未入会者に入会勧誘の案内を送付した。

(3) 医学会会務幹事の交代について

新谷庶務担当会務幹事の退職（6月30日付）に伴い、後任に庶務担当理事から推薦のあった厚川正則准教授〔内科学（消化器内科学）〕を令和元年7月1日付で、後任の庶務担当会務幹事に委嘱した。

(4) 医学会 HP 一部移転（URL 変更）について

ICT 推進センターから、サーバ終了に伴う標記移転について連絡があり、JNMS 及び日医大医会誌の電子ジャーナル関係掲載ページについて、サーバ移転の手続きを8月までに終了する予定で進めている。新しい URL については、変更手続き終了後、医学会 HP のお知らせ等にて通知予定である。

2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

(1) 第29回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウムを令和元年6月1日（土）午後2時から、「心原性脳梗塞の治療と予防」をテーマに開催した。今回、日本医科大学医師会を共催

とし、「日本医師会生涯教育制度」の講演としての参加証発行及び日本医科大学医師会の本年度からの新制度により、経費の6分の1（8万円）の助成金を受領した。

3. 会計関連報告（安武会計担当理事）

(1) 令和元年度年会費 給与天引きについて

標記年会費を職員（610名）には、6月21日に給与から天引きを実施した。

なお、教職員以外の会員（917名）に対しては、会費振込用紙を7月8日に送付した。

(2) 令和元年度医学会会員管理システム維持費について

標記について、昨年度までは、システムの移行期として法人予算から支出していたが、医学会の会員システムであることから、その維持費は医学会から支出することとし、本年度は予備費から支出することとした。

4. 編集関連報告（横田編集担当理事）

(1) JNMS の最新版インパクトファクターについて

最新版（2018年）のインパクトファクターが6月に発表され、JNMS のインパクトファクターは、0.615（昨年0.484）、5year impact factor は、0.697（昨年0.647）に上昇し、学内一斉メールにて周知した。

なお引き続き、インパクトファクター向上に向けて、JNMS 掲載論文からの引用促進を依頼した。

(2) JNMS の電子ジャーナル早期公開について

標記について、著者に早期公開希望の有無を確認し、第1回目は本年4月26日（金）に論文6篇を早期公開した。以降、毎月1回4～6篇ずつ実施している。

(3) JNMS インパクトファクター向上に関する学内一斉メールについて

本年7月4日（木）の編集委員会において、JNMS のインパクトファクター向上対策の一環として、日本医科大学関係者宛てに、他誌への論文投稿の際には JNMS 掲載論文を積極的に引用するよう促す内容の学内一斉メールを発信していくことが承認された。今後、JNMS の発刊にあわせて、電子ジャーナル公開日直後に同様の学内一斉メールを送信していく予定である。

(4) 編集状況について

JNMS Vol. 86 No. 3（令和元年6月発行）及び Vol. 86 No. 4（令和元年8月発行予定）、日医大医会誌第15巻3号（令和元年6月発行）の編集状況の報告があった。

III. 審議事項

1. 平成30年度医学会収支決算報告について

安武会計担当理事から、標記の収支決算報告があり、丹羽税理士にも収支決算報告の内容を確認済みであることが報告された。岡監事から監査報告後、審議の結果、承認された。

2. 令和2年度医学会予算（案）について

安武会計担当理事から、標記の予算案について説明があり、審議の結果、承認された。

3. 医学会会員における退会の取り扱いについて

岩切庶務担当理事から、資料に基づき退会届提出者

等の説明があり、審議の結果、退会が承認された。

4. 第 87 回日本医科大学医学会総会について

杉原学術担当理事から、9月7日(土)に開催の標記医学会総会終日の講演スケジュール案の報告及び一般演題を各分野から1演題以上発表するとしたことから、100演題以上の応募があった旨の報告がされ、審議の結果、提案通り了承された。

また、岩切庶務担当理事から、同日午後1時から行われる総会の次第について説明があり、審議の結果、承認された。

なお、役員には、総会の出席が要請され、理事には、業務報告の担当の選出を依頼した。

5. 文献権利許諾使用料について

岩切庶務担当理事から、以前より収益事業にあたることされている株式会社メテオのメディカルオンラインの標記使用料について、同社と「覚書」を交わして、「文献権利許諾使用料」のロイヤリティー10%を免除することにより、収益事業にならないようにすることが提案され、審議の結果、承認された。

6. 日本医科大学医学会会則・細則の一部変更について

岩切庶務担当理事から、「医学会の事業は、医学会会員内で行う」としたことに伴い、前回の委員会にて会則及び細則の見直しをすることとし、今回、修正箇

所を新旧対照表にて諮った。審議の結果、提案通り承認された。

なお、今後は、株式会社メテオを新しい細則の「賛助会員」とすることとした。

7. 令和2年度医学会公開「シンポジウム」開催日について

杉原学術担当理事から、標記のシンポジウム開催日について、教務課、大学院課、医学教育センター等、関係部署との行事日程の調整及び学長が出席可能日として、令和2年6月6日(土)の開催が提案され、審議の結果、承認された。

なお、主題等は今後検討することとした。

IV. その他

1. 次回役員会は令和元年10月18日(金)午後3時30分から、演習室3(大学院棟 地下2階)にて開催予定である。

以上

議事録署名 岡 敦子 ㊞

議事録署名 山口 博樹 ㊞

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日： 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

- 1. 日本医科大学医学会会員（共著者含む）で会費が納入されている。
- 2. 著者数は10名以内である。
- 3. 投稿論文は、個人情報保護法に準拠している。
- 4. 投稿論文が人間または動物を被験者として研究を記述している場合は、倫理審査委員会の承認を得ている証明および研究対象者からインフォームドコンセントが得られている。
- 5. 投稿論文は、下記の規定どおりである。

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

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

連絡先 希望する連絡先
 E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）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」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。
4. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
5. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
6. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。
8. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」（全共著者を含む）を添付する。
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
9. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Key words（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
10. 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、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。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・取載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 i. 雑誌の記載例
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。
 日医大医会誌 2014；10：178-181。
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.

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	文字数に含む
話題	2,200字以内	—	—

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

7. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。
 投稿ウェブサイト：
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>
 *事前にアカウント登録が必要。

- ii. 単行書の記載例
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠、手嶋豊編。2012; pp 79-100, 丸善出版 東京。
 Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.
- iii. オンラインジャーナルの記載例
 Yoshida H, Tani N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206
https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411
- iv. Webサイトの記載例
 National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題, 説明を含め英文(推奨)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, 図には図題を付ける。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図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい。

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない。

(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。

11. 論文の採否は, 編集委員会が決定する。

12. 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)

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. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒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
電話 : 03-3822-2131 (内線 5111)
FAX : 03-3868-9209
E-mail : jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 2 月 15 日)