

日本医科大学医学会雑誌

第20巻 2024年4月 第2号

目次

INDEX

● 特集〔膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～〕

巻頭言

膵がん早期発見のための血液バイオマーカーの探索から臨床実装まで

早期慢性膵炎の歴史と現状、今後の課題

IPMN診療の最前線

早期慢性膵炎と十二指腸内細菌叢

膵癌に対する低侵襲手術のもたらす恩恵と今後の発展性についての考察

膵臓癌（浸潤性膵管癌）に対する術前化学療法とConversion surgery

二神 生爾

36

本田 一文

37

松本諒太郎 他

45

金子 恵子 他

50

中村 拳 他

57

中村 慶春 他

61

水谷 聡 他

67

● 定年退職教授記念講演会要旨

悪性腫瘍の治療に向けて

科学的根拠に裏付けられた美容皮膚科学の実践

神経内科医を志した網膜生理学者として

青年は荒野を目指す—小児膠原病学への挑戦—

総合診療医への道

麻酔科学教室の研究3本柱と展望

浅野 健

73

船坂 陽子

82

金田 誠

91

伊藤 保彦

98

安武 正弘

107

坂本 篤裕

116

● グラビア

マウスの性的二型核における性ステロイド受容体の発現

森下 雅大 他

124

● 症例報告

急性腹症の発症を契機に早期診断された交差血管による間欠性水腎症の1例

石井 龍 他

126

● 話題

がん微小環境を制御する細胞外小胞：バイオマーカーとしての可能性

内藤 寛

130

● JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 5 Summary

132

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(1)]—



巻頭言

二神 生爾

日本医科大学武蔵小杉病院消化器内科

依然として膵癌の早期発見は困難であり、かつ膵癌の治療成績も満足いくものではなく、まだ道半ばといったのが現状であろう。今回は、膵疾患のトピックスというテーマで各領域の第一線の先生方に総説をお願いした。膵癌のハイリスク群として世界に先駆けて早期慢性膵炎の概念を作られ、その介入によって慢性膵炎の進展を予防し、膵癌の予防に役立てようとする東北大学の正宗教授の教室の松本先生より早期慢性膵炎から慢性膵炎の進展にはどのような因子が関与しているのか、早期慢性膵炎のガイドラインの変遷を織り交ぜて解説頂いた。なかでも、私も参加させて頂いた早期慢性膵炎の多施設共同研究においてのデータも供覧頂いた。また、本学の本田教授には、膵癌のバイオマーカーとしての ApoA2-isoform の発見とその社会的実装化へのこれまでの道程が述べられており、先生が研究の過程で見出された seeds を実臨床に有益な tool として産み落とされた素晴らしい軌跡が示されている。この特集号が世に出る頃には、先生方も日常診療の中で使えることができるようになってきている筈である。本学消化器内科の金子先生からは、しばしば臨床

的に問題となる IPMN の概説を頂いた。IPMN の自然史はいまだよくはわかっていないが、今後次第に解明されていくことが感ぜられた。最近の大きなトピックスである腸内細菌叢と膵疾患について、本学消化器内科の中村拳先生に概説頂いた。一部の腸内細菌叢が膵癌と関連しているかもしれないという報告は、当時大きな衝撃を与えた。当科の膵疾患と腸内細菌叢に関する最近の研究の一部も紹介させて頂いた。そして外科領域からは、実際の膵癌治療の第一線で活躍されている、本学消化器外科の水谷先生に膵癌の術前化学療法の長所と短所を、そして conversion surgery について概説して頂いた。また、腹腔鏡下膵体尾部切除術の普及に先導的役割を果たした本学消化器外科の中村慶春先生からは、低侵襲性手術の発展性について総括して頂いた。

消化器疾患の中でいまだ病態の詳細が解明されていない膵疾患、難治癌である膵癌に対する各エキスパートの熱意が伝わる素晴らしい総説をご執筆頂いた先生方に心より御礼を申し上げます。

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(2)]—



膵がん早期発見のための 血液バイオマーカーの探索から臨床実装まで

本田 一文

日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学

膵がんは難治かつ頻度が低い。膵がんの早期発見には非侵襲的に膵がんリスクを濃縮し精密画像で早期診断する方法の開発が望まれている。膵がん患者血漿のプロテオミクス解析から膵がん血液中で apolipoprotein A2 (apoA2) 2量体のC末端切断異常 (apoA2-isoforms : apoA2-i) が惹起されることを発見し、その状態を確認することで切除可能膵がんを診断できる可能性を報告してきた。ApoA2-iを測定する enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) 法を作製し臨床性能試験を実施したところ、CA19-9と同等以上の臨床性能が確認できたため、膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品の製造販売承認を受け、2024年に保険適用された。本稿では、オミクス研究を用いた基礎研究による発見から、研究用試薬を用いた国内多施設研究や国際共同研究による臨床の有用性の概念実証、レギュラトリーサイエンスに従った臨床性能試験による体外診断用医薬品臨床実証まで、その過程を概説する。

はじめに

膵がんの2021年の死亡者数は38,000名を超え、部位別死亡では第4位であり、全国がん登録を用いた2019年の膵がん罹患患者数が43,865人となる。膵がんの罹患割合は10万人中34.8人で、2021年の死亡数が1位になった肺がんの死亡者数が10万人中100.3人ということを見ると、罹患頻度に比べて死亡者数が多い難治がんであるかは容易に想像できる。事実、2009年から2011年の5年相対生存率は8.5%と他の固形がんと比較してきわめて低率で、膵がんの最も信頼度の高い治療法が外科手術であることを鑑みると、膵がん死亡率の低減のためには、治療切除可能な膵がんを効率的に発見し、治療を開始することが望まれる。
(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.htm)

膵がんを疑う場合には、(magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP), 超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound : EUS), 内視鏡的逆行性胆管

膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) で行われるが、これらの検査を実施する段階では臨床症状が発現している可能性が高く、切除手術可能な時期を逸している可能性も否めない。また、EUSやERCPは検査自体の侵襲度が高く、検査手技も高度であるため、日本全国で共通の精度管理のもと広く実施できる検査ではない。

膵がん検診に関する世界の動向

米国予防医学専門委員会 (United States Prevention Services Taskforce : USPSTF) は、無症状の集団に対する画像検査を利用した膵がん検診を推奨していない¹。膵がんの年齢調整罹患率が10万人中12.9人程度だとすると、無症候集団にいかなる画像検査を用いて膵がん早期発見を目的とした膵がん検診を実施したとしても、陽性反応的中率は低く偽陽性率が高くなり、膵がん検診の有益性に関するエビデンスは見いだせなかったとした。加えて検診によって発見された膵がん治療について中等度以上の有害性が存在することから、無症候性集団に対する膵がん検診の潜在的有益性は、有害性を上回るものではないと結論づけた¹。一方で本報告に対するパブリックコメントを募集したところ、膵がんリスクが高い家族性膵がんなどに関しては本推奨の範囲外であり、USPSTFは高リスク群に対して、本勧告を推奨するものではないとした。第一度近親者に膵がんの家族歴を有する場合は家族性膵がんと定義され、膵がん患者全体の5~10%に存在する。近親者に膵がん患者が多ければ多いほど膵がんの発生リスクは高くなり、第一度近親者内に2人の場合は6.4倍、3人以上では32倍と一般集団と比較して有意にリスクが高くなることが報告されている²。すなわち、家族性膵がん程度まで高リスク群を濃縮できれば、画像検査等を用いた膵がん検診実施の可能性も考えられるわけである。

画像検査前に膵がんリスクを絞り込む血液バイオマーカーは、上記背景を考えるとアンメッドメディカルニーズとして期待が高い。

膵がんリスク絞り込みによる早期発見の可能性

2021年膵がん診療ガイドラインによると膵がんリスクファクターには以下のものが挙げられている。①家族歴（散発性膵がん、家族性膵がん家系）、②遺伝性（遺伝性膵がん症候群）、③嗜好（喫煙、飲酒）、④生活習慣病（糖尿病、肥満）、⑤膵疾患・膵画像所見（慢性膵炎、intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN、膵嚢胞、膵管拡張）⑥その他（胆石・胆嚢摘出術、血液型、感染症）、これらリスクファクターを有する膵がんリスク集団に対して、効率的に早期膵がんの発見につなげていくのが今後の課題といえよう。⑤の膵疾患・膵画像所見以外は問診等からある程度層別化できるが、⑤に関しては、画像検査後でなければ判断がつかないため、高解像度を有する画像検査実施の契機となる血液バイオマーカーの開発が望まれている。

臨床で利用される膵がん血液腫瘍マーカー

臨床で利用されている膵がんに対する腫瘍マーカーの代表的なものとしてCA19-9、Dupan-2、Span-1が挙げられる。ここに挙げたバイオマーカーは1970年代にモノクローナル抗体技術の確立とともに同定されたが膵糖鎖抗体である。CA19-9の感度が一番高く、実臨床では膵がん診断を補助するバイオマーカーとして利用されている。一方で、Kimらによると韓国の無症候性集団70,940人に対してCA19-9を利用して膵がん検診を実施したが、CA19-9の上昇が認められた1,063人の被験者のうち4人の膵がんしか発見できなかったと報告された³。CA19-9はI/II期などの比較的早期な膵がんでの陽性率が低く、さらに人口の5~10%はCA19-9を合成するための酵素を持たないため、たとえ進行がんになったとしても、CA19-9が発現しないことが知られている。そのため、米国臨床腫瘍学会（American Society for Clinical Oncology）のProvisional Clinical Opinionでは、「CA19-9は膵がんの早期発見バイオマーカーとして推奨されるものではない」としている。

膵がん患者および膵がん高リスク集団で認められる血液中の apolipoprotein-A2 2量体の C 末端アミノ酸の特徴的な切断様式 (apolipoprotein-A2 ; isoforms) の発見

われわれはmatrix associated laser desorption ionization mass spectrometry (MALDI MS) を用いて、膵がんと健常者の血漿検体中のタンパク質を網羅的にプロファイルしたところ⁴、健常者に比較して膵がん患者で17,252 *m/z* のタンパク質が有意に減少することを発見した（図1）⁴。17,252 *m/z* の質量を有するタン

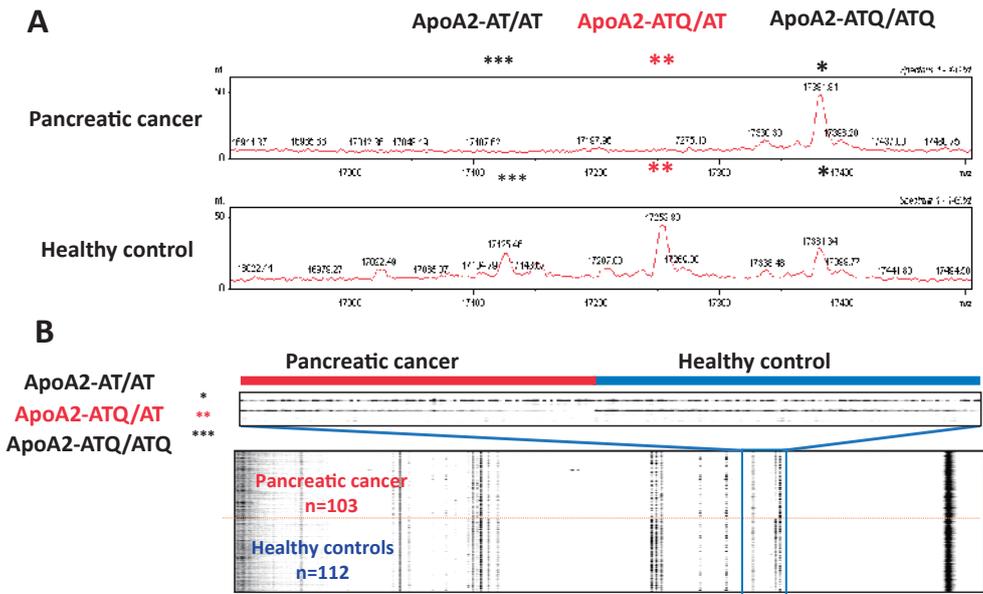
パク質をタンデム質量分析 (MS/MS) 分析でアミノ酸配列を決定したところ、血漿中を循環する high density lipoprotein (HDL) に属する apolipoprotein A2 (apoA2) の2量体であり、そのうちの片側鎖 C 末端からグルタミンが欠失した構造であることを明らかにした。さらに、MALDI MS プロファイル結果では、17,252 *m/z* のピークの近傍に、17,380 *m/z*、17,124 *m/z* のピークがそれぞれ確認でき、これらタンパク質は C 末端アミノ酸の切断状態が異なる apoA2 2量体のアイソフォーム (ApoA2-isoforms ; apoA2-i) であることが判明した。質量の大きい方から C 末端アミノ酸は配列に従い、apoA2-ATQ/ATQ (17,380 *m/z*, apoA2 重鎖)、apoA2-ATQ/AT (17,252 *m/z*, apoA2 中間鎖)、apoA2-AT/AT (17,124 *m/z*, apoA2 軽鎖) と命名した。さらに丹念に質量分析プロファイルを観察すると、ごく一部の症例に軽鎖よりさらに C 末端アミノ酸が欠失した apoA2-AT/A と apoA2-A/A の循環が確認できた⁵。

質量分析結果から、膵がん血漿中の apoA2 中間鎖である apoA2-ATQ/AT が健常者に比較して有意に減少することを発見した。

膵がん患者の血漿中の apoA2 プロファイルを確認すると、apoA2 2量体の C 末端アミノ酸が切断過剰か切断抑制状態にあるように見える。切断過剰状態になれば、apoA2 軽鎖である apoA2-AT/AT が増加し、重鎖である apoA2-ATQ/ATQ が減少する。一方で、切断抑制状態になると apoA2-AT/AT が減少し、apoA2-ATQ/ATQ が増加する。ApoA2 2量体が、過剰切断状態に傾こうが、切断抑制状態に傾こうが、中間鎖である apoA2-ATQ/AT が患者血漿中から減少するのは合理的な結果である（図2）⁶。

研究用 apoA2-isoform ELISA 試薬による膵がん診断可能性の概念実証研究

質量分析を用いた臨床検査は多検体を測定する場合の煩雑性やデータ標準化、検査手技の精度管理の面で、困難が伴う。そこで東レ（株）と共同研究で apoA2 軽鎖と apoA2 重鎖に対する特異抗体を作製し、apoA2 重鎖と apoA2 軽鎖を測定する sandwich enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) 研究用試薬を開発した。検査原理の詳細は他稿に譲るが、ELISA で計測された apoA2 重鎖と apoA2 軽鎖濃度の相乗平均値が apoA2 中間鎖 (apoA2-ATQ/AT) の質量分析で導出された定性的濃度と高く相関したため、apoA2-ATQ/AT 濃度を推定する計算式を下記のように定義した（計算式1）。



- A. MALDI質量分析ピークイメージ： 17kDa付近に膵がんと健常者の間で顕著に変化するapoA2-isoformsが血漿中を循環する。
- B. MALDI質量分析結果をゲルイメージに変換。膵がん患者 (n=103)のapoA2-ATQ/ATが健常者(n=112) に比較して減弱が観察される。

Honda et al. PLoS One 2012 (文献5) より改変・転載

図1 MALDI 質量分析による膵がんと健常者血清タンパク質プロファイル

(計算式1)

$$\text{ApoA2 中間鎖 (}\mu\text{g/mL)} = \sqrt{\text{apoA2 重鎖} \times \text{apoA2 軽鎖}}$$

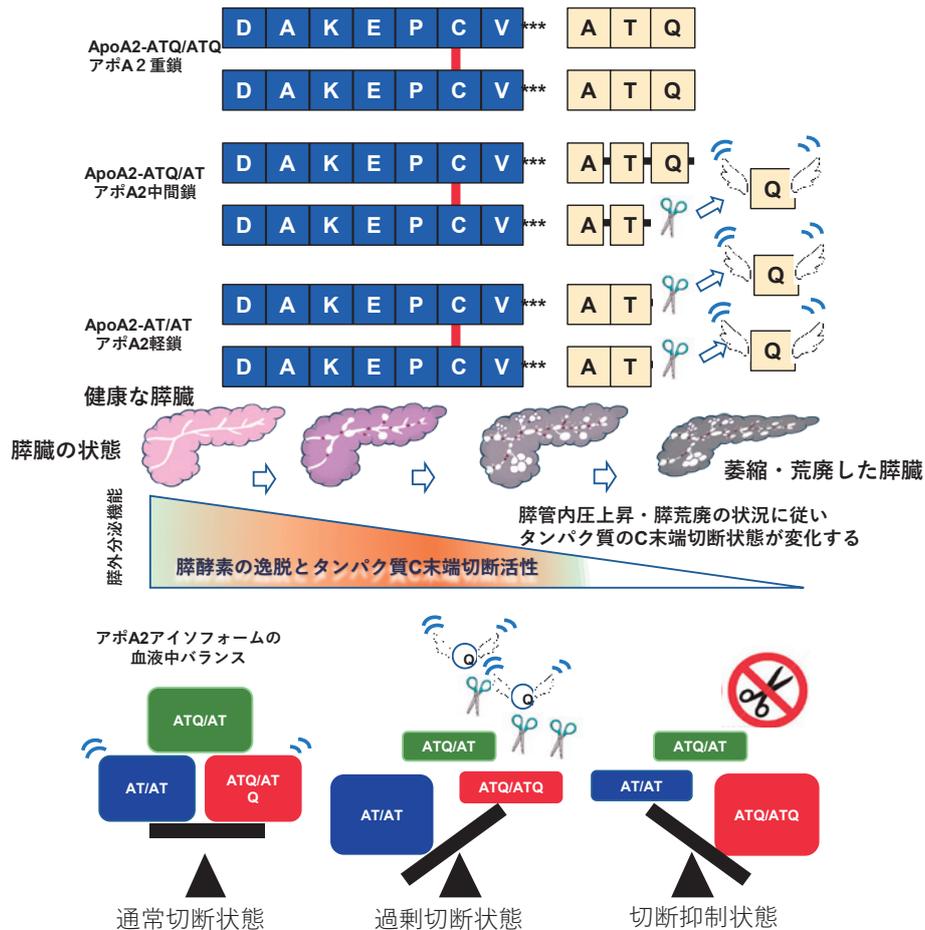
多施設共同研究で膵がんと健常者の血漿検体を国内7施設から収集し、膵がん155例、健常者87例、良性疾患57例を計測したところ、膵がんを健常者から判別する receiver operating characteristic (ROC) 解析の曲線下面積 (area under the curve : AUC) の点推定値は0.944であり、CA19-9の0.899に比較して高かった。さらに膵がん関連良性疾患である慢性膵炎、IPMN、膵内分泌腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm : MCN)、漿液性嚢胞腫瘍 (serous cystic neoplasm : SCN) を健常者から判別する AUC の点推定値はそれぞれ0.992 (慢性膵炎), 0.92 (IPMN), 0.84 (内分泌腫瘍), 0.816 (MCN), 0.983 (SCN) であり、本バイオマーカーは膵がん診断だけでなく膵がんリスク集団とされる疾患も診断できる可能性を示唆していた。

IPMN の悪性度評価はその後の治療戦略を決定する

うえで重要である。IPMN high grade dysplasia (HGD) は、以前使用されていた non-invasive intraductal papillary mucinous carcinoma (non-invasive IPMC) と同義であり、病理学的には上皮内がんの状態と考えられる。世界的にも膵臓外科手術のハイボリュームセンターであるハイデルベルグ大学との共同研究でも、IPMN HGD を発見する apoA2-中間鎖の感度は70.6%とCA19-9の14.5%に比較して高かった。IPMN HGD を健常者から判別する apoA2 中間鎖、CA19-9のAUCはそれぞれ0.910 (apoA2 中間鎖), 0.686 (CA19-9) で、有意に高かった (p<0.01, Bootstrap test)⁷。

膵外分泌機能と apoA2-i の生理的意義

膵臓にはタンパク質のC末端アミノ酸を切断する消化酵素であるカルボキシペプチダーゼが多く存在する。微小がんの発症により膵管内圧が上昇し、C末端消化酵素が末梢循環血液中に漏出することで、apoA2-iのC末端の切断が亢進され apoA2 軽鎖が apoA2 重鎖に比較して優位になる切断過剰になると考えられる。一方で、膵外分泌機能障害や膵荒廃が進むと、C末端切断活性は低下することで、apoA2 重鎖が優位になる



Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 より引用

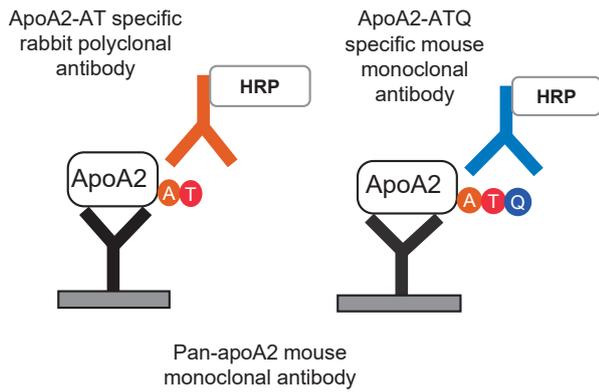
図2 膵外分泌機能を反映した apoA2-i の異常切断

切断抑制状態になると理解されてきた (図2)。事実 apoA2-i と膵外分泌機能との関係はいくつかの報告で示唆されてきた。Kobayashi らは、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) 患者には apoA2-i の切断抑制型が有意となることを報告している⁸。また、Hayasaki らは膵がんの術前放射線化学療法実施前後で、apoA2 軽鎖優位な切断過剰型から apoA2 重鎖が優位な切断抑制型にシフトすることを報告してきている⁹。これら変化は、膵外分泌機能の低下や荒廃により、apoA2 C 末端アミノ酸が切断されなくなったことにより惹起されたものと考えられる。事実、Futagami は、apoA2-i の血液中の濃度と膵外分泌機能を推定する pancreatic function diagnostic test (PFD 試験) の結果が相関することを報告した¹⁰。PFD 試験に使用される内服用合成基質の N-ベンゾイル-L-チロシル-p-アミノ安息香酸 (BT-PABA) の供給が現在停止されているため、日本では膵外分泌機能を推定する方法が存在しない。血液バイオマーカーにより膵外分泌機能が

推定できれば、その汎用性は非常に高い。今後の臨床開発に期待がかかる。

ApoA2-i ELISA 研究用試薬を用いた実験的膵がん検診研究

筆者らは日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「膵がん検診の効率化を目指した血液バイオマーカーの実用化研究」の支援を受け、神戸大学と共同研究で 20 歳以上の無症候性集団を対象に血液バイオマーカーに研究用試薬である apoA2-i ELISA を用いて膵がんまたは膵リスク疾患を対象に実験的な前向き検診研究を行った。5,210 名が本研究で登録され、84 名 (1.6%) が陽性となった。84 名中 54 名が膵臓に関する精密検診を実施したところ、26 名に画像検査上の異常所見が発見された。その内訳、膵がん 1 名、IPMN 9 例、膵嚢胞 5 例、膵炎 3 例であった。画像上の膵異常所見を指摘する陽性反応的中率は 48.1% (26/54) となり、画像検査前診断確率を上昇さ



Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変・転載

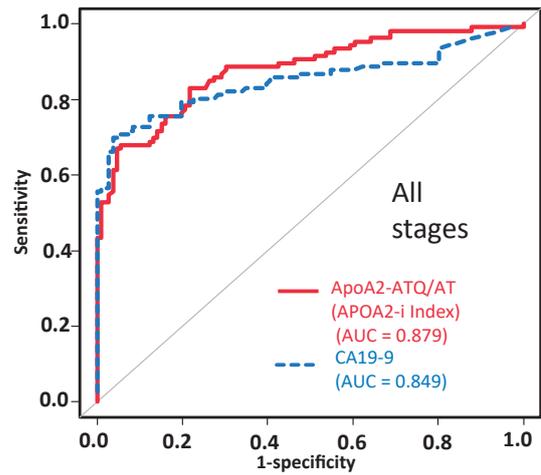
図3 体外診断用医薬品 APOA2iTQ ELISA キットの構造

せるためには、効率の良い血液バイオマーカーの可能性が示唆された。一方で本研究には limitation が存在する。対象とした無症候性集団が20歳以上と膵がん検診実施には年齢が若い集団であること、84例の陽性者に対して、精密画像検査を実施できたのが54例と精密検査率が64.3%と高くない¹¹。そこで、日本対がん協会の鹿児島支部や北海道支部の協力を得て、50代以上の無症候性集団に対する apoA2-i 研究用試薬による前向き検診研究を行っている¹²。本研究では、すでに13,800例以上の参加者が登録され、現在、地域がん登録情報を用いてほぼ全例のがん発症状況を追跡中である。研究用試薬のため精度管理に問題があるが、膵がんの発見率、検診に対するおよその感度・特異度、バイオマーカー陰性集団からみた陽性集団の膵がん発症リスク比などが計算できると考えられる。今後の追跡結果に期待がかかる¹³。

膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品「ApoA2-iTQ」の臨床開発

研究用試薬として、apoA2-i の臨床性能に関する概念は実証できたが、実際の臨床現場で体外診断医薬品として使用するためには、PMDA とプロトコル相談の上、臨床性能試験を実施する必要がある。ApoA2-i を測定するための体外診断用医薬品 APOA2-iTQ を QMS (Quality Management System) 省令下で作製し、臨床性能試験を実施した。体外診断用医薬品としてサンドウィッチ ELISA キットの構成は研究用試薬とは異なった構成として再設計した (図3)⁶。

APOA2-iTQ 体外診断用医薬品でも、apoA2 中間鎖濃度の推定は研究用試薬同様、apoA2 重鎖と軽鎖の相乗平均値と定義し (計算式1)、この結果を apoA2-i



赤実線:ApoA2-i Index ROC曲線、
青破線:CA19-9 ROC曲線
Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6)より改変・転載

図4 APOA2-iTQ 臨床性能試験 主要評価項目

Index とした。適切なカットオフ濃度を設定するために、同一な標準手順書 (standard operation procedure : SOP) を利用して集められた2,000検体の健常者血漿を APOA2-iTQ で計測し、apoA2-i Index の下側95%点である59.5 μg/mL をカットオフ値と定義した。主要評価項目は健常者106例から膵がん患者106例を判別する AUC 点推定値とし、達成目標は CA19-9 が実臨床で使用され診断に利用されていることを考慮し、APOA2-iTQ の AUC 点推定値が CA19-9 の AUC 点推定値を -0.05 下回らないこととした (計算式2)⁶。

主要評価項目

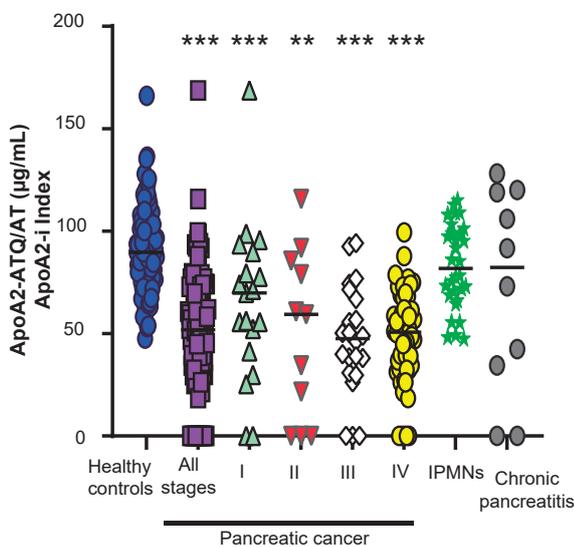
計算式2: (APOA2-iTQ AUC 点推定値) - (CA19-9 AUC 点推定値) < -0.05

APOA2-iTQ の AUC 点推定値は0.879 と CA19-9 の0.849 に比較して+0.03 となり、主要評価項目は達成した (図4)⁶。

健常者に比較した膵がん患者の血漿中の apoA2-i Index 値は、stage-I から-IV のいずれにおいても有意に減少した (図5)。

先に定義したカットオフ値の適切性を判定する目的で、カットオフ値設定に利用されていない健常者血漿400例を用いて、カットオフ値の再現性を確認したところ、59.5 μg/mL のカットオフ値で定義された点は下側4.2%と、その再現性が確認できた (図6)⁶。主要評価項目を評価する臨床性能試験で利用された膵がん106例を健常者106例から検出する APOA2-iTQ の感度は63.2%となった。Stage-I 膵がんを検出する感度の

点推定値はAPOA2-iTQ, CA19-9がそれぞれ47.4% (APOA2-iTQ), 36.8% (CA19-9)となった. 特異度は両者ともに95.3%であった. Stage-I/II 膵がんを検出する感度は, CA19-9 単独では46.7%であったが, APOA2-iTQ と組み合わせることで, 70%まで押し上げることができた⁶. APOA2-iTQ と CA19-9 の組み合わせと CA19-9 と DUPAN2 の組み合わせによる診断性能, ならびに各バイオマーカーそれぞれの膵がんを検出する感度ならびに健常者に対する特異度を表 1 に示した.



P<0.01, *P<0.001; 健常者に対する有意性 Wilcoxon rank sum test. 臨床病期 (UICC 8版) Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変・転載

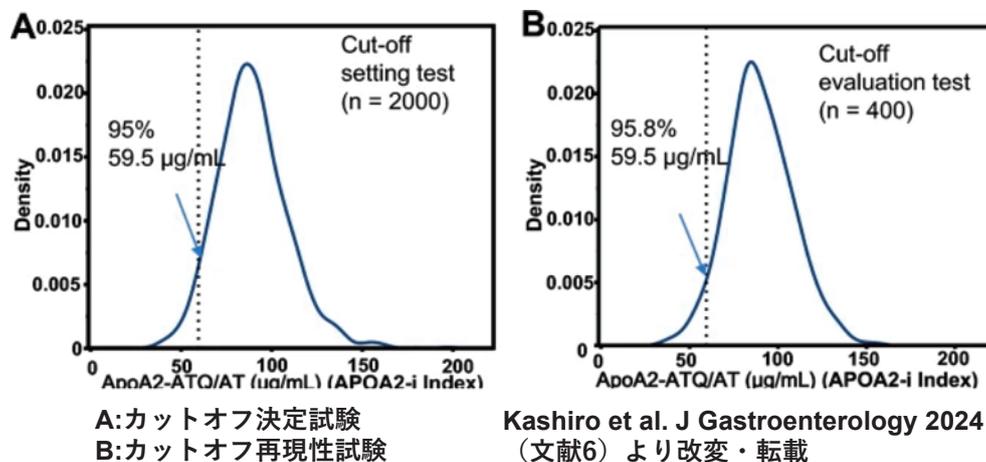
図5 ApoA2-I Index の健常者, 膵がん, 膵良性疾患血漿中の濃度分布

米国国立がん研究所早期診断ネットワークによる APOA2-i TQ の臨床性能のブラインド検証

臨床性能試験で使用された stage-I/II 期の膵がんは 30 例と多くはなかった. 米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) には, がん早期診断バイオマーカーを迅速かつ公正に検証し, 社会実装するため Early Detection Research Network (EDRN) という仕組みがあり, 基礎研究で同定されたバイオマーカーをブラインドで測定するための各種がんに対応したリファレンスサンプルセットが用意されている¹⁴. 日本の QMS 省令下で作製された apoA2-isofoms 測定用 ELISA の臨床性能を stage-I/II 膵がん (n=98) で構成される NCI EDRN Pancreatic Cancer Reference Set を用いて, 米国の施設 (Toray Molecular Oncology Laboratory, CA, US) でブラインド計測を行った. Stage-I/II を健常者から判別する AUC の点推定値は, apoA2-i Index, CA19-9 それぞれ, 0.836 (apoA2-i Index), 0.783 (CA19-9) と, apoA2-i Index の方が高く, 日本で行われた臨床性能試験の再現性が, 米国で実施されたブラインド検証でも確認できた. Stage-I/II を検出感度は, apoA2-i Index, CA19-9 それぞれ, 60.2%, 54.1% となり, 健常者に対する特異度は apoA2-i Index, CA19-9 ともに 95.1% であった (表 2)⁶.

次世代のリキッドバイオプシー開発に向けて

昨今, 腫瘍から漏れ出した全身を循環する微量の腫瘍細胞, 核酸, タンパク質, 糖鎖, 代謝物などの情報からするリキッドバイオプシーが注目を集めている. 特にリキッドバイオプシー情報をパネル化して複数種類 (十数種から数十種類) のがんをプロファイル診断する multi cancer early detection (MCED) パネルの



A: カットオフ決定試験
B: カットオフ再現性試験

Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変・転載

図6 APOA2 アイソフォームカットオフ値決定試験とその再現性試験

表1 ApoA2-i, CA19-9, DUPAN2の陽性率・感度・特異度, 各バイオマーカー組み合わせによる陽性率・感度・特異度

	Cases (number)	ApoA2-i Index	CA19-9	DUPAN2	DUPAN2+ CA19-9	CA19-9+ ApoA2-i Index
Healthy controls (Specificity)	106	4.7 (95.3)	4.7 (95.3)	4.7 (95.3)	9.4 (90.6)	8.5 (91.5)
Pancreatic cancer Stages*	106	63.2	69.8	57.5	84	87.7
IA	8	37.5	37.5	25	50	62.5
IB	11	54.5	36.4	18.2	45.5	63.6
IIB	11	54.5	63.6	54.5	72.7	81.8
III	22	72.7	77.3	40.9	86.4	90.9
IV	54	66.7	79.6	77.8	98.1	96.3
I	19	47.4	36.8	21.1	47.4	63.2
I+II	30	50	46.7	33.3	56.7	70

(%)

Union for International Cancer Control (UICC) classification 8th edition, cut-off : DUPAN2 (150 U/mL), CA19-9 (37 U/mL), and apoA2-ATQ/AT (59.5 µg/mL). The concentrations of each biomarker were calculated to one decimal place by rounding.

Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変

表2 NCI EDRN リファレンスセットのブラインド試験による I/II 期膵がん患者の APOA2-iTQ

PDAC	Stage*	N	Sensitivity (%)	
			ApoA2-i Index (<54.47 µg/mL**)	CA19-9 (>37 U/mL**)
	All	98	60.2	54.1
	IA	7	57.1	28.6
	IB	40	55.0	55.0
	IIA	8	37.5	50.0
	IIB	42	69.0	57.1
	II***	1	100	100
Acute Benign Biliary Obstruction		31	38.7	48.4
Chronic Pancreatitis		62	50.0	12.9
Healthy individuals positive rates (Specificities)		61	4.9 (Specificity 95.1)	4.9 (Specificity 95.1)

PDAC : pancreatic ductal adenocarcinoma,

* American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 7th edition,

** cut-off value, *** unknown of stage-IIA or IIB.

Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より引用

開発が米国を中心に進んでいる¹⁵。一方で、早期膵がんでは遺伝子変異の蓄積は少なく、MCEDで早期発見に寄与できるかどうかは、十分に議論されていない。ApoA2-iは従来のリキッドバイオプシー概念とは異なり、膵外分泌機能の変化を鋭敏にとらえ膵がん発生母地となる膵臓の状態を検出する可能性が高い。ApoA2-iの臨床的意義は、胃粘膜萎縮が胃がんの発生母地である胃粘膜萎縮の程度を判定する血清ペプシノゲンや¹⁶、肝線維化血清マーカーであるM2BPGI^{17,18}に近いのかもしれない。がんから漏出する微量生体分子

だけにとらわれず、発がん臓器環境を総合的に評価する次世代のリキッドバイオマーカーの開発が望まれる。

今回 apoA2-i が膵がん診断を補助するバイオマーカーとして、薬事承認と保険適用を受けたわけだが、CA19-9と同等以上の性能として膵がんバイオマーカーの薬事承認は40年ぶりとなる。今後はバイオマーカーを利用した膵がん検診の可能性についてさらなる研究を継続したい。

研究助成

本総説で紹介された研究の一部は、日本医療研究開発法人 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業、次世代がん医療創生研究事業、高松宮妃がん研究助成金、東レ (株) から提供を受けた共同研究費などによって実施された研究である。

Conflict of Interest : 著者は、本バイオマーカーの発明者であり、本発明の特許を有し、東レ (株) のアドバイザーを兼務する。

文 献

- Force USPST, Owens DK, Davidson KW, et al.: Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 322: 438-444.
- Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al.: Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638.
- Kim JY, Hong SM: Precursor Lesions of Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat* 2018; 41: 603-610.
- Honda K, Hayashida Y, Umaki T, et al.: Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. *Cancer Res* 2005; 65: 10613-10622.
- Honda K, Okusaka T, Felix K, et al.: Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. *PLoS One* 2012; 7: e46908.
- Kashiro A, Kobayashi M, Oh T, et al.: Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2024; 59: 263-278.
- Felix K, Honda K, Nagashima K, et al.: Noninvasive risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasia with malignant potential by serum apolipoprotein-A2-isoforms. *Int J Cancer* 2022; 150: 881-894.
- Kobayashi T, Sato Y, Nishiumi S, et al.: Serum apolipoprotein A2 isoforms in autoimmune pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497: 903-907.
- Hayasaki A, Murata Y, Usui M, et al.: Clinical Significance of Plasma Apolipoprotein-AII Isoforms as a Marker of Pancreatic Exocrine Disorder for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma Undergoing Chemoradiotherapy, Paying Attention to Pancreatic Morphological Changes. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 5738614.
- Futagami S, Agawa S, Nakamura K, et al.: Apolipoprotein A2 isoforms associated with exocrine pancreatic insufficiency in early chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2023; 38: 1949-1957.
- Sato Y, Kobayashi T, Nishiumi S, et al.: Prospective Study Using Plasma Apolipoprotein A2-Isoforms to Screen for High-Risk Status of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2625.
- Kato S, Honda K: Use of Biomarkers and Imaging for Early Detection of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1965.
- Honda K: Risk stratification of pancreatic cancer by a blood test for apolipoprotein A2-isoforms. *Cancer Biomark* 2022; 33: 503-512.
- Honda K, Srivastava S: Potential usefulness of apolipoprotein A2 isoforms for screening and risk stratification of pancreatic cancer. *Biomark Med* 2016; 10: 1197-1207.
- Schrag D, Beer TM, McDonnell CH, 3rd, et al.: Blood-based tests for multicancer early detection (PATHFINDER): a prospective cohort study. *Lancet* 2023; 402: 1251-1260.
- Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al.: Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e109783.
- Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, et al.: Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology* 2014; 60: 1563-1570.
- Nakagawa M, Nawa N, Takeichi E, et al.: Mac-2 binding protein glycosylation isomer as a novel predictive biomarker for patient survival after hepatitis C virus eradication by DAAs. *J Gastroenterol* 2020; 55: 990-999.

(受付 : 2024 年 3 月 14 日)

(受理 : 2024 年 3 月 15 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(3)]—



早期慢性膵炎の歴史と現状, 今後の課題

松本 諒太郎 菊田 和宏 正宗 淳

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

1. はじめに

「慢性膵炎臨床診断基準 2009」¹⁾は世界に先駆けて早期慢性膵炎の概念を取り入れた診断基準であったが、その後の知見の蓄積によりその改訂が求められることとなった。現行の診断基準は「慢性膵炎臨床診断基準 2019」²⁾であり、その最大の特徴はmechanistic definitionの概念を取り入れることで、早期慢性膵炎の診断項目を危険因子の観点から改訂したことである。本稿では、本邦における早期慢性膵炎の疾患概念について、診断基準改訂の背景や概要、残された課題点を含めて概説する。

2. 慢性膵炎診断基準の変遷と早期慢性膵炎

慢性膵炎は膵臓の炎症性線維化疾患であり、膵の形態変化、病理組織像を基盤として臨床経過や膵機能などを踏まえて診断される。その臨床過程は潜在期・代償期・移行期・非代償期、もしくは早期・後期に分けられ、潜在期～代償期（初期）は繰り返す腹痛・背部痛や急性膵炎発作（慢性膵炎急性増悪）が症状の中心となる一方で、病態の進行とともに腹痛は軽減し膵外内分泌機能障害が進行していき（移行期）、非代償期（後期）になると脂肪便（消化吸収障害）や糖尿病など膵外内分泌機能障害が主症状となる³⁾。

本邦における慢性膵炎診断基準の歴史は1971年に日本膵臓病研究会が提案した「慢性膵炎の臨床診断基準」⁴⁾まで遡る。本診断基準では①組織学的診断が明瞭である、②X線上、膵に確実な石灰化がある、③膵臓外分泌機能検査で著明な膵外分泌機能低下がある、の3項目中1項目を認めた場合に臨床的に慢性膵炎と診断するとされた。その後、各種画像診断の進歩を踏まえて1983年に日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会から「慢性膵炎の臨床診断基準 1983年」⁵⁾が提唱された。その診断項目は①膵組織像に確診所見がある、②膵に確実な石灰化像がある、③膵外分泌に確実な機能障害がある、④膵管像または膵画像に確診所見がある、⑤膵酵素逸脱を伴う上腹部痛・圧痛が6カ月以上持続または継続し、膵機能、膵管像、膵画像あるいは膵組

織像に細則に示す異常所見がある、の5項目からなっていた。さらにその診断基準によって得られた知見を基に1995年に「慢性膵炎臨床診断基準」⁶⁾が、2001年には磁気共鳴胆管膵管撮影（magnetic resonance cholangiopancreatography: MRCP）所見を正確診に加えた「日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001」⁷⁾が、いずれも日本膵臓学会を中心としてまとめられた。しかしこれらの臨床診断基準で診断される慢性膵炎はすでに進行した慢性膵炎の臨床像・病理像であったため、非可逆的な病期まで進行した時点での診断となってしまう、患者の予後改善につながりにくいことが問題点として挙げられていた。

このような背景の中、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会が中心となって「慢性膵炎臨床診断基準 2009」¹⁾が提唱された。本診断基準の最大の特徴は世界で初めて早期慢性膵炎の概念を取り入れたことであり、本診断基準では慢性膵炎確診・正確診所見を満たさない症例のうち、①反復する上腹部痛発作、②血中または尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌障害、④1日80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴という4つの臨床徴候のうち2項目以上が陽性で、超音波内視鏡検査（endoscopic ultrasonography: EUS）または内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査（endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP）で早期慢性膵炎の画像所見がみられる症例を早期慢性膵炎と診断するとされた（表1）。この診断基準改訂の背景には、慢性膵炎の早期診断により早期に治療介入し患者予後を改善するという目的が存在した。

3. 慢性膵炎臨床診断基準の改訂と mechanistic definition

慢性膵炎臨床診断基準 2009¹⁾によって早期慢性膵炎の診断が可能となったことにより、慢性膵炎の早期像を臨床的に定義してその経過を前向きに追跡し、その実態を明らかにしようとする研究が行われた。代表的な疫学研究は慢性膵炎ならびに早期慢性膵炎の全国疫

表1 慢性膵炎臨床診断基準 2009 (文献1より改変・転載) と慢性膵炎臨床診断基準 2019 (文献2より改変・転載)

慢性膵炎臨床診断基準 2009	慢性膵炎臨床診断基準 2019
<p><u>慢性膵炎の診断項目</u></p> <p>①特徴的な画像所見 ②特徴的な組織所見 ③反復する上腹部痛発作 ④血中または尿中膵酵素値の異常 ⑤膵外分泌障害 ⑥1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴 慢性膵炎確診: a, bのいずれかが認められる。 a. ①または②の確診所見。 b. ①または②の準確診所見と, ③④⑤のうち2項目以上。 慢性膵炎準確診: ①または②の準確診所見が認められる。 早期慢性膵炎: ③~⑥のいずれか2項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。</p> <p><u>早期慢性膵炎の画像所見</u></p> <p>a, bのいずれかが認められる。 a. 以下に示すEUS所見7項目のうち, (1)~(4)のいずれかを含む2項目以上が認められる。 (1) 蜂巣状分葉エコー (Lobularity, honeycombing type) (2) 不連続な分葉エコー (Nonhoneycombing lobularity) (3) 点状高エコー (Hyperechoic foci; non-shadowing) (4) 索状高エコー (Stranding) (5) 嚢胞 (Cysts) (6) 分枝膵管拡張 (Dilated side branches) (7) 膵管辺縁高エコー (Hyperechoic MPD margin) b. ERCP像で, 3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。</p>	<p><u>慢性膵炎の診断項目</u></p> <p>①特徴的な画像所見 ②特徴的な組織所見 ③反復する上腹部痛または背部痛 ④血中または尿中膵酵素値の異常 ⑤膵外分泌障害 ⑥1日60g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常 ⑦急性膵炎の既往 慢性膵炎確診: a, bのいずれかが認められる。 a. ①または②の確診所見 b. ①または②の準確診所見と, ③④⑤のうち2項目以上 慢性膵炎準確診: ①または②の準確診所見が認められる。 早期慢性膵炎: ③~⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。</p> <p><u>早期慢性膵炎の画像所見</u></p> <p>a, bのいずれかが認められる。 a. 以下に示すEUS所見4項目のうち, 1)または2)を含む2項目以上が認められる。 1) 点状または索状高エコー (Hyperechoic foci [non-shadowing] or Strands) 2) 分葉エコー (Lobularity) 3) 主膵管境界高エコー (Hyperechoic MPD margin) 4) 分枝膵管拡張 (Dilated side branches) b. MRCPまたはERCP像で, 3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。</p>

学調査⁸⁾や, 早期慢性膵炎の前向き予後調査⁹⁾である。全国疫学調査⁸⁾では2011年1年間に全国の医療機関を受療した早期慢性膵炎患者数は5,410人と推定されたが, 慢性膵炎確診例と早期慢性膵炎例の臨床像を比較すると, 慢性膵炎確診例では男性が81.3%, アルコール性が70.3%を占めるのに対し早期慢性膵炎例では男性が57.0%, アルコール性が45.0%であり, 早期慢性膵炎では男性例, アルコール性が少ないという結果であった。また平均発症年齢は慢性膵炎確診例では52.4歳であったのに対し早期慢性膵炎例では55.4歳と, むしろ高齢での発症であった。全国多施設で行われた早期慢性膵炎の前向き観察研究⁹⁾では, 2年間経過観察し得た早期慢性膵炎83例のうち4例(4.8%)が慢性膵炎確診に進行し, その4例はいずれも男性で, 成因はアルコール性, 喫煙および飲酒継続例であった。確診例に進行した4例と非進行79例を比較すると, アルコール性, 喫煙歴あり, 急性膵炎の既往が確診例への進行に関連していた。このように早期慢性膵炎と慢性膵炎確診例の患者像が異なっていたことから, 慢性膵炎臨床診断基準2009で診断された早期慢性膵炎は, 確診・準確診に進行する真の早期慢性膵炎症例の一部を拾い

上げていると考えられた一方で, より特異性の高い診断基準への改訂が求められることとなった。

一方, 国際的には, 疫学, 遺伝学ならびに分子生物学などの様々な学術領域で慢性膵炎の病態に関する新たな知見が蓄積され, 慢性膵炎を病態形成メカニズムに着目してとらえ直す動きがあり, 早期慢性膵炎の概念を取り入れた mechanistic definition という新たな慢性膵炎の定義・疾患概念が提唱された¹⁰⁾。この mechanistic definition では図1に示す概念モデルのように, 慢性膵炎患者は at risk, acute pancreatitis-recurrent acute pancreatitis (AP-RAP), early chronic pancreatitis (CP), established CP, end stage CP のいずれかの状態にあるとされ, 従来の定義に基づく慢性膵炎はこの概念モデルにおける established CP と end stage CP に当たるものと考えられた。早期慢性膵炎を正確に診断するためには慢性膵炎を機械論的に理解・定義し, そこに至るまでの病的過程に注目することが重要であると考えられ, その後日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会が中心となり, この mechanistic definition の概念を取り入れた新基準である「慢性膵炎臨床診断基準2019」¹²⁾が提唱された。本診

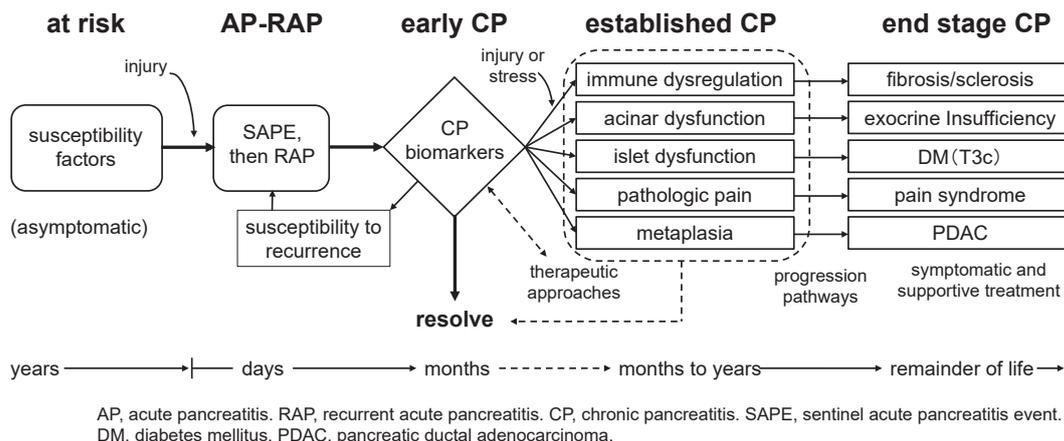


図1 mechanistic definition による慢性膵炎の概念モデル (文献 10 より改変・転載)

断基準では、慢性膵炎は遺伝的や環境要因、その他の危険因子を有し、実質への障害やストレスに対して持続的な病的反応を生じる個人に起きる、膵臓の病的線維化炎症症候群であると定義された。

4. 慢性膵炎臨床診断基準 2019 の特徴

「慢性膵炎臨床診断基準 2019」²⁾では、診断項目が改訂された。その診断項目は①特徴的な画像所見、②特徴的な組織所見、③反復する上腹部痛または背部痛、④血中または尿中膵酵素値の異常、⑤膵外分泌障害、⑥1日60g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常、⑦急性膵炎の既往の7項目で構成されている。早期慢性膵炎は③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる場合に診断される。旧基準では早期慢性膵炎の診断のためには診断項目「③～⑥のいずれか2項目以上」を満たすものとされていたところ、新基準では「⑦急性膵炎の既往」が追加され、「③～⑦のいずれか3項目以上」を満たすことが必要となった(表1)。

また危険因子の一つとして膵炎関連遺伝子異常が診断基準⑥に盛り込まれた。ここでいう膵炎関連遺伝子異常とは、カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子のp.R122H変異やp.N29I変異、膵分泌性トリプシンインヒビター(SPINK1)遺伝子のp.N34S変異やc.194+2T>C変異など、膵炎との関連が確立されているものを指す。PRSS1遺伝子変異は1996年に同定された膵炎関連遺伝子異常であり¹¹⁾、その後2000年にはSPINK1遺伝子変異が特発性慢性膵炎患者において高頻度で認められることが報告された¹²⁾。膵炎発症機序としてトリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが重要であることはすでに確立されている。本邦

における遺伝性膵炎診断基準¹³⁾ではPRSS1遺伝子のp.R122H変異とp.N29I変異が組み入れられ、これらの遺伝子異常が認められる再発性膵炎あるいは慢性膵炎の患者は家族歴の有無に関わらず、遺伝性膵炎の診断となる。わが国における遺伝性膵炎の全国調査¹⁴⁾ではPRSS1遺伝子変異が41%の家系に認められたのに対しSPINK1遺伝子変異も36%の家系と高頻度に認められている。またメタ解析によってもSPINK1遺伝子のp.N34S変異による慢性膵炎リスクは全体で11.0倍、特発性慢性膵炎では15.0倍であることが報告された¹⁵⁾ほか、c.194+2T>C変異についても東アジア人における慢性膵炎リスクは73.2倍と非常に強い危険因子であることが明らかとなっている¹⁶⁾。現在、膵炎関連遺伝子異常は保険収載されている。

慢性膵炎臨床診断基準 2019²⁾では飲酒歴における純エタノール換算量にも変更が加えられている。旧基準で1日80g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴が基準とされていたものが、1日60g以上(純エタノール換算)となった。2011年に日本アルコール医学生物学研究会から提案されたアルコール性肝障害の診断基準¹⁷⁾で過剰の飲酒を1日平均エタノール60g以上の飲酒(常習飲酒家)と定義されている。肝臓と膵臓でアルコール量の整合性を図ることや、本邦における症例対照研究¹⁸⁾でも1日あたりの飲酒量が60g以上で慢性膵炎発症リスクが急上昇すると報告されたことが背景の一つとなっている。

先述のmechanistic definitionの概念モデルでは早期慢性膵炎の前段階として急性膵炎・再発性膵炎(AP-RAP)が位置付けられている(図1)。全国疫学調査⁸⁾でみられていた早期慢性膵炎と慢性膵炎確診例の患者像の不一致や平均発症年齢の逆転現象は急性膵

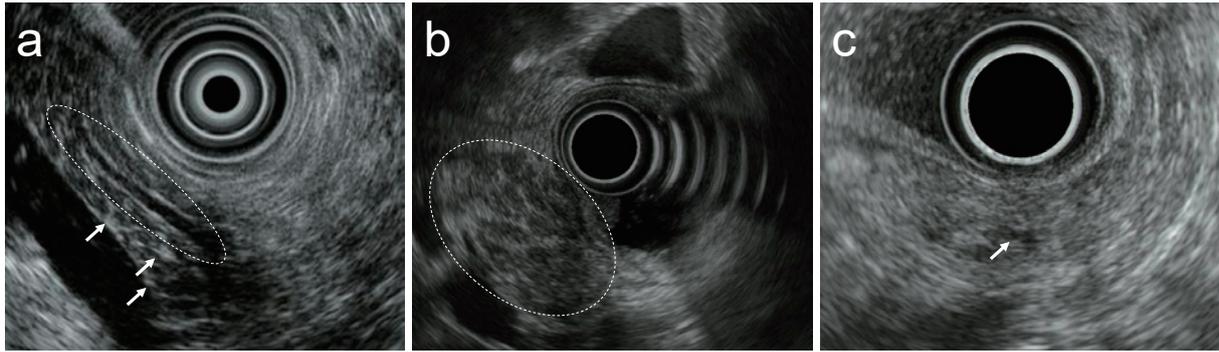


図2 早期慢性膵炎のEUS所見（慢性膵炎臨床診断基準 2019 準拠）（筆者作成）

- a：点状・索状高エコーの混在（矢印）と主膵管境界高エコー（点線枠内）
 b：分葉エコー（点線枠内）
 c：分枝膵管拡張（矢印）

炎の既往がある早期慢性膵炎症例に限ると消失する。早期慢性膵炎の前向き観察研究⁹⁾においても急性膵炎の既往が有意に確診群への進行と関連しており、これらの知見を踏まえて「急性膵炎の既往」が新たな臨床徴候として採用された。このように、慢性膵炎臨床診断基準 2019 は慢性膵炎を病態形成メカニズムに着目した新たな疾患概念を元に診断項目を見直し、さらに診断に必要な臨床徴候を2項目から3項目に増やすことで診断特異性の向上を意図したものとなっている。

一方、画像診断においてMRCP所見が取り入れられ、EUS所見も整理された（表1）。これまで早期を含む慢性膵炎診断における膵管像の評価にはERCP像が重視されてきたが、急性膵炎などの偶発症の頻度が高く、診断（特に早期慢性膵炎の画像所見の評価のために分枝膵管まで造影すること）を目的としたERCPは減少傾向にあった。一方、近年のMRI装置の進歩により画質が向上しており、その精度を鑑みてMRCP像が診断基準に加えられた。2001年の診断基準⁷⁾では慢性膵炎の準確診所見にMRCP像が追加されていたが、2019年の改訂では慢性膵炎確診と早期慢性膵炎の画像所見の双方にMRCP像が追加されている。早期慢性膵炎の形態診断には小葉間の線維化や分枝膵管の拡張など軽微な形態変化をとらえる必要があるため、感度の高い診断技術が必要と考えられ、慢性膵炎臨床診断基準 2009 でEUSが採用された。本診断基準では①蜂巢状分葉エコー（Lobularity, honeycombing type）、②不連続な分葉エコー（Nonhoneycombing lobularity）、③点状高エコー（Hyperechoic foci; non-shadowing）、④索状高エコー（Stranding）、⑤嚢胞（Cysts）、⑥分枝膵管拡張（Dilated side branches）、⑦膵管辺縁高エコー（Hyperechoic MPD margin）の7項目のうち①～④のいずれかを含む2項目以上が認

められることが早期慢性膵炎の画像診断に必要とされたが、EUS所見の解釈が難しいことやEUS所見の術者間解釈不一致の問題が指摘された¹⁹⁾。そのため慢性膵炎臨床診断基準 2019 では観察者間における解釈の差異をできるだけ省き、より簡便に診断できるようにすることが重要視された。具体的には、近似した所見をまとめ、①分葉エコー（従来の蜂巢状エコーまたは不連続な分葉エコー）、②点状または索状高エコー、③主膵管境界高エコー（従来の膵管辺縁高エコー）、④分枝膵管拡張の4項目に整理され、これら4項目のうち①または②を含む2項目以上を認めるものが早期慢性膵炎とされた（表1）（図2）。

5. 今後の課題

慢性膵炎が進行すると膵外内分泌機能不全による栄養障害や糖尿病、膵癌をはじめとする悪性腫瘍の合併が患者の生命予後を規定するため²⁰⁾、予後改善のためには早期診断と早期治療介入により病態の進行を抑えることが重要となる。特にアルコール性と考えられる早期慢性膵炎患者には断酒指導を行うことが重要であるほか、喫煙も慢性膵炎の発症・進行の独立した危険因子であるとされることから、禁煙指導も重要である。早期慢性膵炎の概念や診断基準が日常診療の現場に浸透していった一方で、その現場においては患者が早期慢性膵炎と診断されたことで医療保険加入を断られるケースも生じるなど、より特異性の高い診断が行われる必要性は高い。慢性膵炎臨床診断基準 2019 は早期慢性膵炎の診断特異性の向上を一つの目的として改訂されたものだが、この診断基準によって診断された患者像はまだ十分に明らかとなっていない。現在ではこの診断基準の妥当性を明らかにする試みとして日本膵臓学会により慢性膵炎および早期慢性膵炎の全国調査

2021 が行われているほか、早期慢性膵炎および慢性膵炎疑診例の前向き予後調査でも引き続き症例の集積が行われている。今後の解析が待たれる。

おわりに

わが国における早期慢性膵炎に関する歴史的背景と現状、今後の課題について概説した。慢性膵炎の早期診断は予後改善を目的とした重要な試みである一方で、その診断精度を中心に課題が多く残されている。今後さらなる知見の集積が求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会: 慢性膵炎臨床診断基準 2009. 膵臓 2009; 24: 645-646.
- 日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会: 慢性膵炎臨床診断基準 2019. 膵臓 2019; 34: 279-281.
- 日本消化器病学会編: 慢性膵炎診療ガイドライン 2021 改定第 3 版. 2021; 南江堂 東京.
- 日本膵臓病研究会: 慢性膵炎の臨床診断基準 (試案). 日消誌 1971; 68: i-ii.
- 日本消化器病学会 慢性膵炎検討委員会: 慢性膵炎の臨床診断基準 1983 年. 1984; 医学図書出版 東京.
- 日本膵臓学会慢性膵炎臨床検討委員会: 慢性膵炎臨床診断基準 (日本膵臓学会, 1995). 膵臓 1995; 10: xxiii-xxvi.
- 日本膵臓学会: 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001. 膵臓 2001; 16: 560-561.
- Masamune A, Kikuta K, Nabeshima T, et al.: Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2017; 52: 992-1000.
- Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, et al.: Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. J Gastroenterol 2019; 54: 928-935.
- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al.: Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatol 2016; 16: 218-224.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al.: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141-145.
- Witt H, Luck W, Hennies HC, et al.: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 2000; 25: 213-216.
- Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, et al.: Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. Pancreas 2004; 28: 200-206.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al.: Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 152-160.
- Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC: Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK 1 N 34 S haplotype using meta-analysis. PLoS One 2008; 3: e2003.
- Tang XY, Zou WB, Yu FF, et al.: Meta-analysis of the impact of the SPINK 1 c. 194+2 T>C variant in chronic pancreatitis. Dig Liver Dis 2020; 52: 143-148.
- アルコール医学生物学研究会: JASBRA アルコール性肝障害診断基準 (2011 年度版). 2012; アルコール医学生物学研究会 旭川.
- Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T: Alcohol consumption and the risk for developing pancreatitis: a case-control study in Japan. Pancreas 2015; 44: 53-58.
- Stevens T, Lopez R, Adler DG, et al.: Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 519-526.
- 大槻 眞, 藤野善久: 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成 19 年度 総括・分担研究報告書. 2008; pp98-102. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 北九州.

(受付: 2024 年 3 月 2 日)

(受理: 2024 年 3 月 14 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(4)]—



IPMN 診療の最前線

金子 恵子 北村 倫香 小谷野香織
長谷川雄太 大野 弘貴 新井 泰央
糸川 典夫 厚川 正則 岩切 勝彦

日本医科大学消化器肝臓内科

はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm : IPMN) は膵嚢胞の中で最も頻度が高く、主膵管や分枝膵管の膵管上皮に発生し、膵管内に乳頭状に発育し、粘液産生をきたすことで膵管の拡張や多房性嚢胞の形態を呈する腫瘍である。

画像診断の進歩や健康診断や人間ドックの普及などで偶発的に膵嚢胞性病変が発見されることが増えている。またそれらのほとんどが無症状である。膵嚢胞性病変は年齢とともに増加することが報告されている¹。

IPMN は形態分類で分枝型・主膵管型・混合型の3つに分類される。また組織亜型は胃型・腸型・膵胆道型の3種類がある。形態の違いで悪性の頻度の違いがあるため発見された時の分類の診断は重要である。

IPMN の主膵管型は悪性度が高く、分枝型は良性例が多いと言われており、悪性の頻度は主膵管型で61.6% (36~100%)、分枝型で17.7% (1.4~36.7%) と報告されている²。IPMN のほとんどは良性のまま経過するが、low grade dysplasia (LGD) high grade dysplasia (HGD) を経て invasive IPMC へと進行する IPMN 由来癌や IPMN とは別の部位に通常型膵癌が発生する IPMN 併存膵癌のリスクがあり、これらも考慮した経過観察が必要である。

IPMN 国際ガイドライン 2017 年版 (IAP 2017) が刊行されており、日常の診療において広く用いられている¹。ガイドラインを基に診断、治療方針、サーベイランスについて概説する。

I. IPMN の疫学

画像診断の進歩や検診の普及などによる検査で偶発的に膵嚢胞が発見されることが増加している。膵嚢胞に対する認知度が高まり、また膵癌に対する不安も加わり膵臓の検査を行う症例が増えているのも有病率の上昇に寄与していると考えられる。

松原らは IPMN の疫学について偶発的に膵嚢胞の有病率について述べており、検診における腹部超音波では0.2%前後、造影 CT では0.2%前後、MRI では幅が広く2.4~45.9%、超音波内視鏡では21.5%に膵嚢胞を認めたと報告している³。また CT よりも MRI による発見率が高いとの報告もある⁴。中井らは MRI の検診での発見される膵嚢胞の頻度は13.7%と高く、さらに65歳以上では20%以上となると報告している⁵。このように IPMN は症状が出現する前に健康診断やほかの疾患フォロー目的で施行した画像診断で発見されることが多い。

II. IPMN の分類と特徴および手術適応

IPMN は形態分類で分枝型・主膵管型・混合型の3つに分類される。

組織亜型は胃型・腸型・胆膵型があり胆膵型は胃型の進行形と考えられている。

分枝型と主膵管型 IPMN では悪性化の頻度は明らかに違いがあり、形態の分類は治療方針を決定する意味でも重要である。

本邦における IPMN の手術適応は図1に示したように IAP2017 に基づき判定されることが多い。High risk stigmata が認められれば直ちに手術を検討する所見でありこれらが認められない場合でも Worrisome feature の所見が認められれば、EUS や膵液細胞診などで悪性度の評価が必要である。現在日常の診療においてこのアルゴリズムが広く活用されている。

1) 分枝型 IPMN (BD-IPMN)

主膵管と交通する5 mm 以上の分枝の拡張と定義される。

多くは多房性であり(ぶどうの房状)である。図2 IPMN の中で一番頻度が多い。

胃型の組織形質が多く、癌化するリスクは低いが、

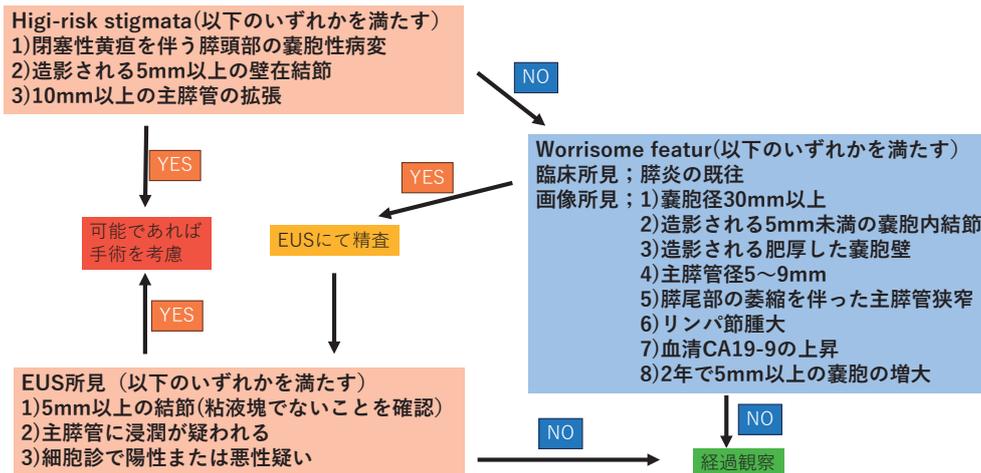


図1 国際ガイドライン 2017 における IPMN 治療方針 アルゴリズム

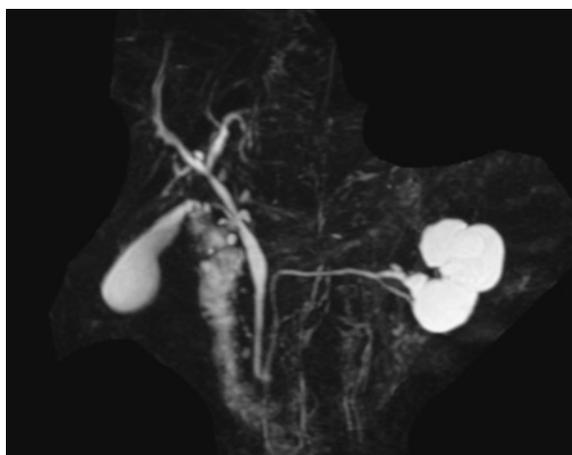


図2 分枝型 IPMN

癌化した場合には予後不良な管状腺癌に進行する。また MD-IPMN と比較して併存腺癌の発生頻度が高い。

積極的に悪性を疑う所見がなければ経過観察されることが多い。

分枝型 IPMN においては嚢胞を形成するほかの疾患と鑑別することが重要である。

ほかの鑑別する疾患としては腫瘍性と非腫瘍性に分けられる。腫瘍性には粘液性と充実性腫瘍がある。粘液性の腫瘍では粘液性嚢胞腫瘍：Mucinous cystic neoplasm (MCN) や漿液性嚢胞腫瘍：Serous cystic neoplasm (SCN) の鑑別が必要である。

充実性腫瘍で鑑別が必要なのは、神経内分泌腫瘍：Neuroendocrine neoplasm (NEN) や充実性偽乳頭状腫瘍：Solid-Pseudopapillary neoplasm (SPN) などが挙げられる。表 1

BD-IPMN の絶対的切除適応は細胞診の HGD 陽性と

壁在結節の存在が重要である。

切除例の解析で HGD または浸潤癌の頻度は平均 31.3% であり、そのうち浸潤癌は 18.5% である¹。BD-IPMN は HRS に該当したとしても癌の陽性率が低く、切除後に LGD と診断されることもしばしば認められる。

BP-IPMN の患者は高齢者が多く、浸潤癌や HGD へ進行する比率は比較的低い（年率 1.4~6.9%）。このため BP-IPMN は HGD や浸潤癌の所見が認められない症例では経過観察するのが妥当である。しかし 65 歳未満で 2 cm を超える BD-IPMN については手術を検討してもいいとされている。

2) 主膵管型 IPMN (MD-IPMN)

ほかに原因のない部分的あるいは全体的な 5 mm 以上の主膵管拡張が見られるものと定義される。図 3

粘液産生能が高く内視鏡所見では乳頭開大が認められることがある。図 4

腸型の組織形質が多く、分枝型 IPMN と比べ悪性の頻度は高いが、癌化した場合も比較的予後良好な粘液癌になることが多い。主膵管の拡張が特徴のため、膵管の閉塞の有無を確認することが重要である。そのため鑑別疾患として主膵管拡張をきたす疾患が挙げられる。

膵癌や慢性膵炎などによる主膵管の閉塞や乳頭部腫瘍などである。

切除された MD-IPMN において浸潤癌あるいは HGD が平均 61.6% (36~100%) を占め、そのうち浸潤癌は平均 43% である¹。BD-IPMN より高率であることより主膵管が ≥ 10 mm、黄疸、結節を認める場合は切除が強く推奨される。主膵管が 5~9 mm はガイド

表1 BP-IPMN の鑑別すべき疾患

腫瘍性	粘液性腫瘍 ・ 膵管内乳頭粘液性腫瘍：Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) ・ 粘液性嚢胞腫瘍：Mucinous cystic neoplasm (MCN) ・ 漿液性嚢胞腫瘍：Serous cystic neoplasm (SCN) 充実性腫瘍の嚢胞変性 ・ 神経内分泌腫瘍：Neuroendocrine neoplasm (NEN) ・ 充実性偽乳頭状腫瘍：Solid-Pseudopapillary neoplasm (SPN)
非腫瘍性	仮性嚢胞：Pseudocyst 貯留嚢胞：Retention cyst 単純性嚢胞：Simple cyst リンパ上皮性嚢胞：Lymphoepithelial cyst

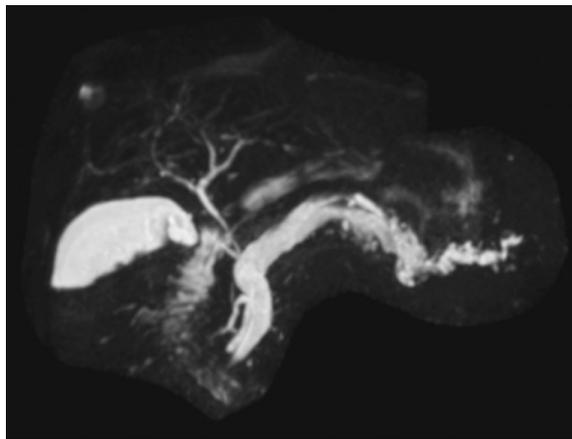


図3 主膵管型 IPMN

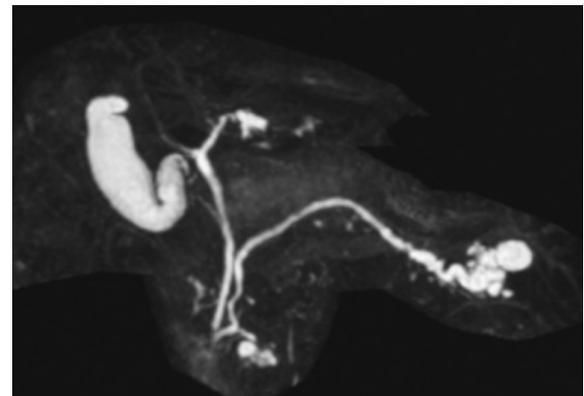


図5 混合型 IPMN

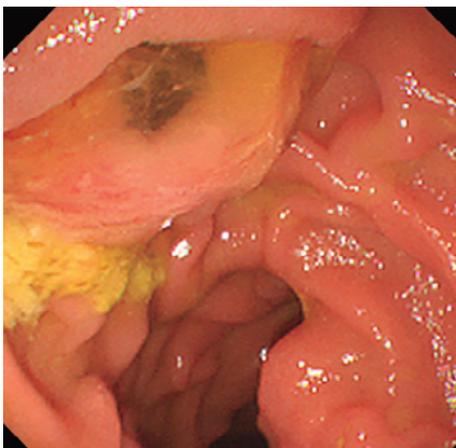


図4 乳頭の開大を認め粘液が乳頭から流出している

ラインでの worrisome feature に該当する。この場合は分枝型の治療方針のアルゴリズムに準じて手術の有無を決定する。

3) 混合型 IPMN

分枝型 IPMN と主膵管型 IPMN の特徴を併せ持つ病変と定義される。図5

悪性率は 34.6~78.9% と報告される。

混合型 IPMN の診断は主膵管内進展の有無が基準となるが、分枝膵管の嚢状拡張に加え粘液のうっ滞にて主膵管拡張を伴い主膵管内に腫瘍が進展していなければ主膵管拡張を伴う分枝型 IPMN として判断できる。また結節が主膵管から分枝膵管に沿って存在するような場合は分枝膵管に嚢状拡張があれば分枝型 IPMN の主膵管浸潤、なければ主膵管型 IPMN の分枝浸潤と判断できる。

このように混合型 IPMN については画像診断のみで判定は容易でないこともある。

混合型の IPMN の組織亜型は腸型が 36%、胃型が 62% であり各々の悪性率は腸型が 88%、胃型 38% であり腸型が有意に悪性度は高く組織亜型が悪性診断に有用との報告もある⁶⁾。

混合型についてはこれ自体での治療方針はないため、手術適応については HRS や worrisome feature に

表2 IPMN の組織亜型の特徴

		胃型	腸型	胆膵型
頻度		約 70%	約 20%	少ない
主座		分枝膵管	主膵管	主膵管～分枝膵管
異型度		低異型度	高異型度	高異型度
浸潤癌		少ない (高度異型は浸潤癌が多い)	やや多い	多い
免疫染色	MUC1	-	-	+
	MUC2	-	+	-
	MU5AC	+	+	+
	MUC6	+	-	+

沿った治療方針で決定される。

III. IPMN の組織亜型

上記のように IPMN の分類は治療方針を決定するうえで有用であり、実際の診断には画像診断にて判断されている。一方 IPMN 組織亜型が悪性度に関与しているため組織亜型の分類も診療に考慮しなければならない。

組織亜型は胃型 (gastric type)、腸型 (intestinal type)、胆膵型 (pancreatobiliary type) に分類される。組織形態で分類するのが原則であるが、実際には困難な場合もあり免疫組織化学を併用して決定することが多い。それぞれの特徴を表 2 に示す。

胃型は多くは分枝膵管を主座として low grade PMN の症例がほとんどで、予後は良好だがまれに high grade IPMN の症例は管状腺癌の形態で浸潤し予後不良である。

腸型は主膵管を主座として多くの症例では high grade IPMN でその半数が浸潤し粘液癌の像を呈する。胆膵型は主座が分枝から主膵管にわたるが、ほぼすべての症例が high grade IPMN で管状腺癌として浸潤する頻度も高く、胃型、腸型より予後不良である。

実際の診療においては組織亜型の判定は膵液によって術前に診断可能であり、免疫染色を併用することにより診断能力が向上し切除標本との一致率は 89% と良好な成績の報告もある⁷。しかし術前に膵液採取がすべての症例で行われていないのも現実であり、手術後に組織亜型が判明する症例も少なくない。

IV. IPMN の画像診断

IPMN の診断は腹部超音波検査、CT、MRI (MRCP 含む)、超音波内視鏡などを用いて総合的に判断する。上記で示した HRS や WF の所見の有無を評価する。

5 mm 未満で無症状の嚢胞については浸潤癌はほとんどなく経過観察は必要ではあるが精密検査は必要ないと考えられる。

1 腹部超音波検査

消化管のガスの有無にて膵臓全体の描出が困難な場合はあるが、最も低侵襲で簡便な検査である。人間ドックやスクリーニングの検査で広く行われている。膵腫瘍の内部エコーを描出することにより嚢胞性病変か充実性病変の鑑別が可能である。

IPMN の診断においては膵管と交通のある低エコーとして描出される。壁在結節は低エコーの内部に等～高エコーとして描出される。またドップラーを用いることで血流の有無の検査も行うことが可能である。嚢胞の隔壁や結節の描出は造影なしの腹部 CT より優れていると言える。

2 腹部 MRI 検査

T2WI 強調画像では MRCP は膵嚢胞の描出に優れており、嚢胞内部の性状や膵管との交通の有無を評価できる。MRCP は膵管全体像が描出でき、IPMN の経過観察においても客観的に嚢胞径や膵管径などが比較できる。また DWI (diffusion weighted imaging) および ADC (apparent diffusion coefficient) は由来癌や併存癌の診断に有用である。閉所恐怖症や MRI 非対応のペースメーカー患者には施行不可であるが、壁在結節と隔壁構造の描出能と放射線被曝の軽減から MRI、MRCP が有用な検査法と推奨されている。

3 腹部 CT

空間分解能に優れており、特に造影 CT では膵臓全体の病変を描出する能力は優れており、由来癌や併存癌の診断には有用である。しかし MRI と比較すると小

さい嚢胞性病変や拡張していない膵管の評価は難しい場合がある。また非造影ではさらに検出感度は下がる。CTを行う場合は造影で薄いスライスでの検査が推奨される。

4 超音波内視鏡検査 (EUS)

内視鏡の先端に超音波プローブを搭載しており内視鏡検査の侵襲はあるものの、膵実質および嚢胞周囲の膵管、嚢胞内の結節や隔壁の描出に優れている。

Fujitaらは、結節の検出率はCTが85.7%、MRIが71.4%、EUSが100%であったと報告している⁸。当院でも2013年1月から2018年8月までEUSを施行したIPMN 266例の検討ではEUSでの結節の検出率は97.7%、平均結節サイズは10.7 mm、MRIでの結節の検出率は46.2%、平均結節サイズは12.6 mmと有意にEUSの方が検出率に優れていた。

IAP 2017ではwarrisome featureの所見が認められた場合、嚢胞径が2 cm以上の場合にEUSを推奨している。

またIAP2017では造影される5 mm以上の壁に結節はhigh-risk stigmataの1つであり手術対象である。BモードEUSでIPMN内の病変が結節か粘液塊かの判断には造影EUSは有用である。Kimataらは造影EUSにおける壁に結節の感度79%、特異度96%、正診率84%と報告している⁹。ただ残念なことに現在は膵疾患において造影EUSは保険適用外であり、臨床試験などで行う必要がある。造影剤アレルギーの症例や腎機能障害でヨード造影剤などが使用できない症例に対しても使用できる造影剤であり、保険適用の拡大が望まれる。

5 ERCP

ERCP後の膵炎のリスクがあるため、全例には推奨されていない。MRCPにより膵管像を評価できるため膵管の評価のみでのERCPは行っていない。しかしHRSやWFを伴う症例や膵管狭窄を伴う症例では悪性細胞の有無のための膵液細胞診が必要となる場合がある。

ERCPにより、①膵管の画像評価；膵管内の粘液の確認、膵管とIPMNの交通の確認 ②膵液細胞診による病理学的検査；IPMNの悪性度の評価、併存膵癌の診断 ③主膵管への進展度評価；経口膵管鏡 (peroral pancreatoscopy : POPS) を用いて病変部の直接観察および生検も可能となる。手術適応や切除範囲の診断に有用である。

栗原らはHRSやWFが認められたIPMN由来癌が

疑われた77例にERCPを行い膵液細胞診の陽性率はHRS群で57%、WF群で7%であった。手術例における膵液細胞診ではHRS群で感度82%、特異度100%、WF群で感度80%、特異度100%であった。膵液細胞診の陽性の症例はいずれもIPMN由来癌であったと報告している¹⁰。

また膵液細胞診では連続膵液細胞診 (Serial pancreatic juice aspiration cytological examination : SPACE) が有用であると言われており、木村らは膵癌が疑われ内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (endoscopic naso-pancreatic drainage : ENPD) を留置した157例において3回以上膵液採取をした方が有意に正診率が高くまた小膵癌ほど陽性を検出しやすいと報告している¹¹。また膵液中のCEAの測定がHGD, invasive IPMCの予測に有用であることが報告されている。廣野らは分枝型、混合型IPMNにおいて膵液中のCEAが30 ng/mL以上主膵管型IPMNでは膵液CEA 50 ng/mL以上が独立したHGD, invasive IPMCの予測因子であることを報告している^{12,13}。

POPSは十二指腸ファイバーのチャンネルと同じ細径スコープを膵管内に挿入して直接病変を確認し生検を行うことが可能である。POPSは5 mm以上の膵管拡張した症例に施行可能で、EUSなどほかの画像診断で指摘できなかった結節がPOPSによって指摘できたとの報告もあり¹⁴ IPMNの良性悪性の鑑別診断に有用である。またPOPSにより術前の進展度評価を行い62%の症例で術式を変更したと報告もあり術前の切除範囲の決定においても有用である¹⁵。

HaraらはPOPSとIDUS (Intraductal Ultrasonography) を組み合わせることでさらに良性悪性の判断に有効であったと報告している¹⁶。

6 EUSガイド下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration ; EUS-FNA)

欧米をはじめとする海外では嚢胞液の分析や細胞診を行うためにEUS-FNAが施行されている。嚢胞内液の細胞診は感度57%、特異度84%と報告されている¹⁷。粘稠度によるサンプリング不良などで感度が低いことが考えられているため細胞診のみでなくバイオマーカー解析を組み合わせることで診断が行われている。粘液産生腫瘍であるIPMNやMCNではCEA、アミラーゼが高値となる。またGNAS遺伝子の変異がIPMNのみに見られることが多く鑑別に有用である¹⁸。EUS-FNAの病理診断の感度の低さについて様々な取り組みがされるようになり最近では19G FNA針内にmicroforcepsを挿入して嚢胞壁からの組織検査が可能である。

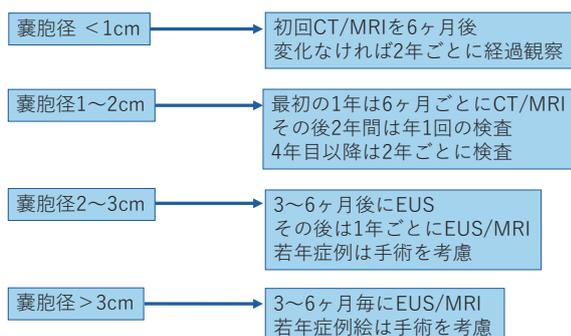


図6 国際ガイドライン 2017 分枝型 IPMN の経過観察アルゴリズム

EUS-guided through-the-needle biopsy (EUS-TTNB) が開発され、メタ解析では粘液性と非粘液性との鑑別の感度は EUS-TTNB 89%, EUS-FNA 41% と報告されている¹⁹。

しかしながら本邦では needle tract seeding による腹膜播種や穿刺経路の消化管壁に癌の浸潤をきたす可能性を危惧することより EUS-FNA を行うことは推奨されていない。

V. IPMN のサーベイランス

IPMN をフォローする上で IPMN に癌が発生することを念頭において経過観察しなければならない。IAP における分枝型 IPMN の経過観察を図 6 に示す。

WF を認めない症例では嚢胞径に応じた指針を呈している。

1 cm 未満でも増大速度を確認するために初回は 6 カ月後に CT や MRI を行うことを推奨している。

PMN に関連する癌は IPMN 自体が悪性化する由来癌と IPMN とは異所性に発症する併存癌に分類される。IPMN 由来癌は low grade から high grade へと段階的に異型度を増して発育しその一部が浸潤癌になると考えられている。

IPMN の由来癌の発生頻度は上述したように主膵管型で 61.6% (36~100%), 分枝型で 17.7% (1.4~36.7%) である。一方 IPMN 非切除例における併存癌の 5 年累積発生率は 2.2~8.8% である¹。

診断時に HRS や WF の所見がない悪性化のリスクが低い IPMN は経過観察後も悪性化するリスクは低いとの報告もあり²⁰ American Gastroenterological Association Institute Guideline (AGA ガイドライン) ではコストの面からも 5 年以上変化がない場合は経過観察の終了を推奨しているが、IAP2017 や European evidence-based Guideline (ヨーロッパガイドライン)

では 5 年以上の経過観察を推奨している。

酒井らは HRS を認めた IPMN の非切除例の予後を検討しており、5.9% で IPMN 関連死亡を認めそのうち 4% が浸潤癌であったと報告している。HRS の項目ごとの検討では主膵管径 10 mm 以上かつ結節 5 mm 以上、または結節 10 mm 以上で予後が不良であったと報告している²¹。Mukewar らは HRS を有する 66 個の嚢胞と WF を有する 292 個の嚢胞を 5 年間フォローした結果 HRS 群で発癌のリスクは 5 年で 50%, WF 群で発癌のリスクは 5 年で 4.1% であり HRS 群が有意に高いと報告している²²。

また Crippa らは 231 例の WF 症例の非切除例の長期予後を報告しており分枝型 147 例、混合型 84 例において疾患関連死は 51 カ月で 3%, 57 カ月で 5%, 疾患特異 5 年生存率は 96% と良好であるため経過観察が妥当であると報告している²³。

併存癌は胃型、分枝型 IPMN に多く嚢胞の大きさや主膵管径に関係なく発生することが報告されており、また併存癌発生例において IPMN には変化がなかったとされている。

Oyama らはコホート研究においても IPMN 併存癌の危険因子として挙げられているのは高齢のみと報告している²⁴。また大野らは EUS による背景膵所見を評価しえた IPMN 患者 590 例において背景膵に慢性の所見を認める症例で有意に併存癌の発現率が高かったと報告している²⁵。

おわりに

IPMN について IAP2017 をもとに診断、検査、サーベイランス、関連癌について概説した。

IPMN 由来癌については HRS と WF の 2 段階の基準から画像診断や臨床所見などで悪性化のリスクを評価することができる。

しかし一定の割合で併存癌が存在しており、予後規定因子となることから併存癌の存在も十分に考慮した経過観察が必要である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Tanaka M, Castrillo CF, Kamisawa T, et al.: Revisions of international consensus Fukuoka Guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017; 17: 738-753.
2. 喜多絵美里, 橋本佳苗, 辻本彰子ほか: 主膵管型と分枝型 IPMN の術前画像診断分類. *胆と膵* 2020; 41: 19-25.
3. 松原三郎, 水野 卓, 多田 稔: IPMN の基礎知識 (1)

- IPMNの疫学と分類. 臨床消化器内科 2019; 34: 1439-1444.
4. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: Depiction on single-shot fast spin-echo MR images radiology 2002; 223: 547-553.
 5. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, et al.: Prevalence of pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination. *Pancreas* 2017; 46: 801-805.
 6. Masuda A, Arisaka Y, Hara S, et al.: MUC2 expression and prevalence of high-grade dysplasia and invasive carcinoma in mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatol* 2013; 13: 583-588.
 7. Hara T, Ikebe D, Odaka A, et al.: Preoperative histological subtype classification of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) by pancreatic juice cytology with MUC stain. *Ann Surg* 2013; 257: 1103-1111.
 8. Fujita F, Itoi T, Ikeuchi N, et al.: Effective of contrast-enhanced endoscopic ultrasound for detecting mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and for making therapeutic decisions. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 377-383.
 9. Kamata K, Kitano M, Omoto S, et al.: Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2016; 48: 35-41.
 10. 栗原啓介, 花田敬士, 清水晃典ほか: IPMNにおけるERCPの適応. 肝胆膵 2021; 82: 839-845.
 11. 木村公一, 古川善也, 山崎総一郎ほか: ENPDチューブ留置での連続膵液採取による細胞診の小膵管診断への有用性の検討. 日本消化器病学会雑誌 2011; 108: 928-936.
 12. Hirono S, Tani M, Kawai M, et al.: The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2012; 255: 517-522.
 13. Fujita Y, Hirono S, Kawai M, et al.: Malignant potential and specific characteristics of pure main duct type intraductal papillary mucinous neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 1054-1061.
 14. Trindade AJ, Benias PC, Kurupathi P, et al.: Digital Pancreatectomy on the evaluation of main duct intraductal papillary mucinous neoplasm: a multicenter study. *Endoscopy* 2018; 50: 1095-1098.
 15. Tyberg A, Rajjman I, Siddiqui A, et al.: Digital Pancreaticocholangioscopy for Mapping of Pancreaticobiliary Neoplasia: Can We Alter the Surgical Resection Margin? *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 71-75.
 16. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, et al.: Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34-43.
 17. Tanaka M, Heckler M, Liu B, Heger U, Hackert T, Michalski CW: Cytologic analysis of pancreatic juice increase specificity of detection of malignant IPMN-A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2199-2211, e21.
 18. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, et al.: Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4381-4389.
 19. Westerveld DR, Ponniah SA, Draganow PV, Yang D: Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy versus EUS-FNA of pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E656-E667.
 20. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Clinical Guideline Committee: American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cystic. *Gastroenterology* 2015; 148: 819-822.
 21. 酒井 新, 増田充弘, 小林 隆ほか: High risk stigmata 非切除例の予後. 肝胆膵 2021; 82: 787-790.
 22. Mukewar S, Pretis N, Aryal-Khanal A, et al.: Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasm. *Gut* 2017; 66: 1811-1817.
 23. Crippa S, Bassi C, Salvia R, et al.: Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term following-up analysis. *Gut* 2017; 66: 495-506.
 24. Oyama H, Tada M, Takagi K, et al.: Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2020; 158: 226-237.
 25. 大野栄三郎, 川嶋啓揮, 廣岡芳樹: 膵 IPMN の経過観察はいつまで行えばよいのか? 胆と膵 2023; 44: 333-338.

(受付: 2024年3月18日)

(受理: 2024年3月19日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(5)]—



早期慢性膵炎と十二指腸内細菌叢

中村 拳, 阿川 周平, 二神 生爾, 岩切 勝彦

日本医科大学消化器内科学

はじめに

慢性膵炎とは「遺伝的因子, 環境因子, その他危険因子を有する患者において, 膵実質の障害やストレスに対して持続的に病的な反応が起こる, 膵の病的な線維性, 炎症性の症候群」と定義される。慢性膵炎の症状として, 膵外分泌機能不全による腹痛や消化不良(下痢・脂肪便)と, 膵内分泌機能不全による糖尿病の合併が広く知られており, さらには膵癌のリスク因子にもなる。発症すると余命が平均から15年程度低下するとされており, 予後不良な疾患である。

慢性膵炎の前駆病変を早期覚知することで慢性膵炎への進行抑制を意図し提唱されたのが早期慢性膵炎の疾患概念である¹。しかし早期慢性膵炎の実際は「上腹部痛・背部痛の訴えがあるが, 腹部エコー検査・腹部CT検査・上部消化管内視鏡検査などで器質的異常が指摘できない」といった臨床像であり, 疾患の特徴をよく理解していないと診断は難しい。われわれのグループでは, 実際に難治性の機能性ディスペプシアとされていた患者群に血中膵酵素異常を伴う症例が含まれており, その中に早期慢性膵炎がまぎれていることや², 早期慢性膵炎を機能性ディスペプシアと誤認シタケキャブ・アコチアミド併用療法を行うと症状が増悪すること³を報告している。

早期慢性膵炎の診断モダリティを確立しより効果的に実臨床に結びつけていくことが慢性膵炎の予後改善や今後の病態解明へとつながると考え, われわれのグループでは膵疾患と腸内細菌叢について解析を進めている。現時点での最新の知見を先行研究を含めて報告する。

生体の恒常性と腸内細菌叢

腸内細菌叢は分類学的によく知られたものだけでも優に100種を超える細菌で構成されており⁴, 極めて多様性に富んでいる。臨床的には全腸内細菌のうちの6割程度を占めている *Bacteroidetes* 門と *Firmicutes* 門に着目して議論されることが多く, *Firmicutes*/*Bacteroidetes* 比の上昇は肥満に⁵, 低下は炎症性腸疾患⁶

や機能性ディスペプシア・過敏性腸症候群⁷に関与するといった報告がある。例えば *Bacteroidetes* だけに着目しても, *Bacteroidetes* は発酵による短鎖脂肪酸の産生に関与しており, 短鎖脂肪酸はそれ自体が生理活性物質として脂肪細胞や腸管上皮に作用するため, 当然ながら病態への関与が考えられる。 *Firmicutes* やその他 minor な細菌も同様に内因性基質の発酵に関与し, 生体に様々な影響を与えている。このように豊富で多様な腸内細菌叢は宿主の恒常性を維持する上で重要な要素である。

膵疾患と細菌叢

近年は膵疾患と細菌叢の関係についても盛んに議論されている。慢性膵炎患者においてはアルコール・高脂肪食・喫煙などのストレスにより膵酵素が持続的かつ過剰に活性化している。特に trypsin はより早期の段階から強く活性化されるといわれている⁸。膵酵素の過剰な活性化自体が膵の炎症を惹起するだけでなく, 膵機能低下・膵外分泌機能低下による腸内環境・腸内細菌叢の変化や, 膵の炎症の直接波及による腸管バリア機構の破綻から bacterial translocation が起こり, さらなる炎症が生じる悪循環に陥っている⁹。実際に慢性膵炎患者においては *Firmicutes*/*Bacteroidetes* 比が上昇しているという具体例や¹⁰, 十二指腸粘膜における trypsin-PAR2 (protease-activated receptor-2) 経路を介した炎症誘導の報告もあり¹¹, 理論の裏付けとなっている。膵癌患者においても同様に多数の報告があるが, 特に *Fusobacterium* が癌組織中から検出された症例では生命予後が不良であるといわれている¹²。具体的機序は不明であるが細菌叢の変化を通じて慢性膵炎と膵癌とが有機的に結びついていると思われ, ひいては腸内細菌叢への解析や介入が膵癌の一次予防・二次予防に関わってくる可能性がある。

「腸内細菌叢」研究の限界

前述のとおり, 腸内細菌叢が種々の病態に関与していることは自明である。しかし分類学的によく知られ

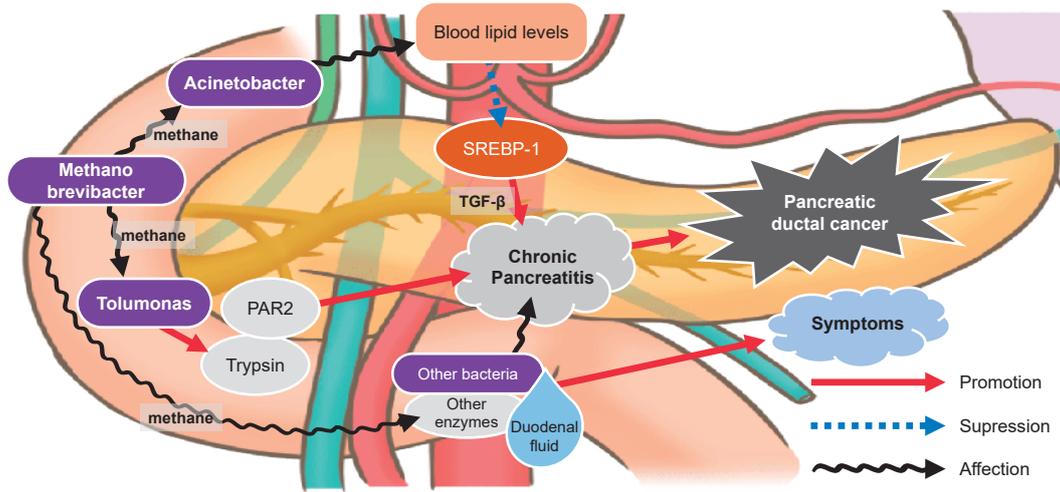


Fig. 1 Association between specific duodenal bacteria and the pathogenesis of ECP

Within the duodenal microbiota, *Acinetobacter* contributes to pancreatic protection through lipid metabolism. Conversely, *Tolumonas* has been implicated in inducing pancreatitis through abnormalities in pancreatic enzyme activity. Additionally, *Methanobrevibacter* might influence the duodenal environment through its production of methane gas.

たものだけでも優に100種を超える細菌で構成され、高度に社会化されている腸内細菌叢の全貌を把握するのは容易ではない。先行研究の多くは口腔内や糞便中の細菌を解析することで腸内細菌叢に迫っているが、胃液と胃生検組織中の細菌には異なる傾向がみられたという報告もあり¹³、検体の採取法や処理の過程で何らかの外乱を受けている可能性が否定できない。また当然ながら口腔内や糞便中の細菌は常に消化酵素などの影響を受けているため、naïveな腸内細菌叢を必ずしも反映しているとはいえない。私見ではあるが、真の腸内細菌叢に迫るには、解析対象とする臓器そのもの、もしくはその近傍の生検検体中の細菌を解析する必要があると考える。

早期慢性膵炎と腸内細菌叢

早期慢性膵炎の概念は「慢性膵炎臨床診断基準2009」¹⁴にて世界に先駆けて日本で提唱され、以降は多数の研究が進行したが、いまだに他の心窩部痛を来す疾患との鑑別が困難であり診断は難しい。またどういった症例が早期慢性膵炎から慢性膵炎に進行するのかも不確かである。ある意味では早期慢性膵炎は疾患概念として未熟であるといえる。

先行研究では腸内細菌叢の変化を通じて慢性膵炎と膵癌とが有機的に結びついている可能性が示唆されており、早期慢性膵炎においても腸内細菌叢の解析は慢性膵炎・膵癌への進展リスク因子の解明や治療に結びつくと考えられる。そこでわれわれのグループでは、

早期慢性膵炎と関連する腸内細菌叢の変化を、膵液が分泌される場であり、解剖学的に膵と密接しており、膵酵素活性化の場としても重要である十二指腸に着目し、十二指腸生検検体からその真の姿を解析しようと試みた。

早期慢性膵炎における十二指腸内細菌叢の解析

われわれのグループではこれまで、難治性心窩部痛症候群に血中膵酵素異常を伴う症例が含まれており、その中に早期慢性膵炎がまぎれていると報告している。その拾い上げにおいては血中膵酵素測定の有効性が提唱されており、現在商業ベースで測定可能な膵酵素である amylase, trypsin, lipase, phospholipase A2, elastase-1 のなかでも trypsin の感度が高い²。血中膵酵素異常を認めた場合は、画像診断、特に感度・特異度ともに優れる超音波内視鏡検査の積極的な施行を提案している。

そういった背景もあり、われわれは血中膵酵素異常を伴う症例に対して多数の超音波内視鏡検査の施行経験がある。われわれのコホートの中から、超音波内視鏡検査により早期慢性膵炎と診断された群と、無症候性膵酵素異常 (asymptomatic pancreatic enzyme abnormalities: AP-P) と診断された患者群に対して十二指腸粘膜生検を行い、NGS (next generation sequencer) により十二指腸粘膜の各細菌の菌数や占拠率, diversity index を求めることで早期慢性膵炎における十二指腸内細菌叢の解析を行った。

Phylum (門) レベルでは、両群とも占拠率の高い順に *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Acinetobacteria*… とほぼ既報通りに続き、両群間で有意差を認めなかった。細菌叢の多様性の指標である α -diversity index (Shannon index) の比較においても、早期慢性膵炎群と無症候性膵酵素異常群で有意差はなかった。

Genus (属) レベルでは、両群とも占拠率の高い順に *Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*… と続き、以下 major な属では両群間で有意差を認めなかった。しかし占拠率 0.03% 以下の minor な属ではあるが、早期慢性膵炎群において *Acinetobacter* の菌数が少なく、*Tolumonas*, *Methanobrevibacter*, *Roseomonas*, *Anaerofilum* の菌数が多かった ($p=0.045/p=0.035/p=0.010/p=0.045/p=0.035$)。 α -diversity index は genus での解析においても有意差を認めなかった。

Genus レベルの解析で有意であった 5 菌について、さらに各種臨床検査所見と対比させ検討した。超音波内視鏡検査において、*Acinetobacter*, *Tolumonas* および *Methanobrevibacter* 菌数は、慢性膵炎診断基準 2019 に基づく早期慢性膵炎超音波内視鏡スコア¹ と有意に相関していた ($r=-0.399$, $p=0.021/r=0.399$, $p=0.022/r=0.379$, $p=0.030$)。また早期慢性膵炎群において、*Acinetobacter* 菌数と血中中性脂肪に有意な負の相関 ($r=-0.538$, $p=0.026$) を、また *Tolumonas* 菌数と血中 trypsin に有意な正の相関 ($r=0.541$, $p=0.021$) を認めた。

本研究により、十二指腸内細菌のうち、特に *Acinetobacter* は膵保護に、*Tolumonas* および *Methanobrevibacter* は膵炎を惹起する方向に作用していることが示唆された。Agawa et al や Gabitova et al により^{15,16}、コレステロール代謝の低下は SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein 1) -TGF β (Transforming Growth Factor β) 経路による膵炎発現に寄与し、実際に血中 HDL コレステロール濃度の測定は早期慢性膵炎診断に有用であると報告されており、*Acinetobacter* は脂質代謝への影響を介して膵保護作用を示した可能性がある。また *Tolumonas* は先述の trypsin - PAR2 経路を介した膵炎発現に関与していると考えられる¹¹。 *Methanobrevibacter* については血清学的な裏付けは得られなかったものの、*Methanobrevibacter* が産生するメタンガスによる消化管運動抑制作用が早期慢性膵炎の症状に関与する、あるいは消化管運動の改変によりさらなる腸内細菌叢の変化を生じていると推測される¹⁷。

つまり本研究において、十二指腸内細菌のうち、特に *Acinetobacter* は脂質代謝を介して膵保護に働き、*Tolumonas* は膵酵素異常を介して膵炎を惹起し、*Methanobrevibacter* はメタンガス産生を通じて症状と

関連している可能性が示された (Fig. 1)。

おわりに

ここまで早期慢性膵炎・慢性膵炎および腸内細菌の一般論から、慢性膵炎と腸内細菌叢のかかわり、そしてわれわれのグループの研究テーマである早期慢性膵炎と腸内細菌叢の関連について最新の知見を報告した。先も述べたが、早期慢性膵炎は疾患概念としてまだまだ未熟である。

今回のわれわれの研究をとっても、今回はあくまで後方視的な観察研究であり、果たして膵炎が先なのか、十二指腸内細菌叢の変化が先なのかは不明である。他方、今回 *Acinetobacter* は膵保護的な菌と位置づけたが、一部の先行研究では膵癌と関与していると報告されており¹⁸、本研究とは矛盾する。特に胃酸分泌抑制薬など腸内細菌叢に影響を与える薬剤は多数あり¹⁹、患者背景が統一できていなかった可能性もある。今後は前向き研究で併存疾患や内服薬を可能な限り調整し、プロバイオティクスなどを用いた介入研究が期待される。

慢性膵炎・早期慢性膵炎の予後改善や今後の病態解明へとつなげるため、われわれのグループでは今後も膵疾患と腸内細菌について研究を続けていく。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. 日本膵臓学会膵炎調査研究委員会慢性膵炎分科会：慢性膵炎臨床診断基準 2019. 膵臓 2019; 34: 279-281.
2. Wakabayashi M, Futagami S, Yamawaki H, et al.: Comparison of clinical symptoms, gastric motility and fat intake in the early chronic pancreatitis patients with anti-acid therapy-resistant functional dyspepsia patients. PLoS One 2018; 13: e0205165.
3. Yamawaki H, Futagami S, Kaneko K, et al.: Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabeprazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities. Digestion 2019; 99: 283-292.
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI: Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; 307: 1915-1920.
5. 脇野 修, 吉藤 歩, 伊藤 裕: 腸内細菌叢と生活習慣病. 日腎会誌 2017; 59: 562-567.
6. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B: The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. Microorganisms 2020; 8: 1715.
7. Zheng YF, Liang SP, Zhong ZS, et al.: Duodenal microbiota makes an important impact in functional dyspepsia. Microb Pathog 2022; 162: 105297.
8. Hashimoto S, Futagami S, Yamawaki H, et al.: Epigastric pain syndrome accompanying pancreatic enzyme abnormalities was overlapped with early

- chronic pancreatitis using endosonography. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 61: 140-145.
9. Li Q, Jin M, Liu Y, Jin L: Gut Microbiota: Its Potential Roles in Pancreatic Cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 572492.
 10. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, et al.: Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017; 7: 43640.
 11. Agawa S, Futagami S, Yamawaki H, et al.: Trypsin may be associated with duodenal eosinophils through the expression of PAR2 in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities. *PLoS One* 2022; 17: e0275341.
 12. Mitsuhashi K, Noshio K, Sukawa Y, et al.: Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget* 2015; 6: 7209-7220.
 13. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, et al.: Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms* 2020; 8: 691.
 14. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会: 慢性膵炎臨床診断基準 2009. *膵臓* 2009; 24: 645-646.
 15. Agawa S, Futagami S, Watanabe Y, et al.: Combination of high-density cholesterol level, elastic score, and severity of exocrine pancreatic dysfunction may be useful for a predictive factor for patients with early chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2023; 38: 548-555.
 16. Gabitova-Cornell L, Surumbayeva A, Peri S, et al.: Cholesterol Pathway Inhibition Induces TGF- β Signaling to Promote Basal Differentiation in Pancreatic Cancer. *Cancer Cell* 2020; 38: 567-583.e11.
 17. Traversi D, Scafoli G, Rabbone I, et al.: Gut microbiota, behavior, and nutrition after type 1 diabetes diagnosis: A longitudinal study for supporting data in the metabolic control. *Front Nutr* 2022; 9: 968068.
 18. Mei QX, Huang CL, Luo SZ, Zhang XM, Zeng Y, Lu YY: Characterization of the duodenal bacterial microbiota in patients with pancreatic head cancer vs. healthy controls. *Pancreatology* 2018; 18: 438-445.
 19. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA: Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1794-1801.

(受付: 2024年3月26日)

(受理: 2024年3月31日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(6)]—

膵癌に対する低侵襲手術のもたらす恩恵と
今後の発展性についての考察中村 慶春¹ 金沢 義一² 吉田 寛³¹ 日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科² 神栖済生会病院³ 日本医科大学付属病院消化器外科

はじめに

外科医は昔から患者に対する尊敬と愛情の念から、低侵襲な手術を常に心掛けてきた。急性虫垂炎や鼠径ヘルニアにおいて術創を皮膚割線に沿わせ小さくしようとする行為は、すべての人から共感の得られやすい、外科医に共通した思いやり行為であると言える。それ故に1990年代以降様々な術式に、さらなる低侵襲性の追及に向けて腹腔鏡下手術が導入されるようになり、そして腹壁破壊の縮小以外にも出血量の軽減や在院期間の短縮などの恩恵が見いだされ、低侵襲手術が広く外科領域に定着してきたことも頷くことができる。その潮流は肝胆膵高難度手術をも巻き込み、いまや腹腔鏡下膵切除術は標準術式の一つとして広く認知されるに至った。

膵癌に対しては、時に癌腫の局在によって膵全摘術を選択することもあるが、多くは膵体尾部切除術(DP)と膵頭十二指腸切除術(PD)が施行されている。膵尾部と脾臓は左横隔膜下腔の深部背側に位置することから、DPでは患者の体形によっては上腹部正中切開だけでは対応できず、とても大きな術創(腹壁破壊)が必要となる場合がある。自動縫合器や、クリップ、energy deviceが洗練され、ロボット支援まで可能となった現在では、少なくとも良性疾患に対するDPは、本邦の多くの施設で腹腔鏡下手術が標準術式として適応されている。教室では2004年に腹腔鏡下膵体尾部切除術(Lap-DP)を導入し、術式が保険収載される2012年まで同術式を先進医療として実践した。その間、その周術期成績の有益性について論じた開腹術との比較論文を報告した¹。当時、Lap-DPを20例以上に施行しその周術期成績の有益性をまとめた国内施設からの論文報告はなかったため、同術式の保険収載に向けて大きく貢献することができた。

膵癌の集学的治療における低侵襲手術について

外科医は癌患者に対し手術を執り行うのであれば、生存期間を延長させる可能性のある戦略を最優先に練っていく。膵癌の治療には化学療法が欠かせない。切除不能膵癌や境界膵癌のみならず進行癌であるならば、術前化学療法⇒手術⇒術後化学療法の流れで根治を目指していくことは、いまや正当な膵癌の治療戦略である。その流れの中で、手術は低侵襲であるに越したことはないのは当然である。長期予後成績が芳しくない膵癌において、その成績を向上させ得る手法となる可能性はある。出血や大きな術創に伴う体壁破壊によって手術が高侵襲となり、それらによって合併症が併発すれば、術後に化学療法を施行できなくなってしまうことがある。それでは膵癌の集学的治療は成り立たない。その点において、膵癌に対して腹腔鏡を用いた低侵襲手術を執り行う意義は十分に存在すると思われる。

膵癌に対する低侵襲手術と開腹術との、周術期成績、長期予後成績を比較したrandomizedされた前向き研究は認められない。Propensity score matchingを用いた比較試験は複数存在し、低侵襲手術群において有意に術中の出血量が軽減されていたが、生存期間において両群間に有意差は認められなかった²⁻⁴。われわれは、膵癌に対して低侵襲手術を2021年までに75例に施行し、現時点で5年生存例は23例存在する。術後の化学療法は全例に施行しているが、術前化学療法の概念が乏しかった頃のケースが多く、使用薬剤、レジメンも一定していない。今後は、集学的治療の重要な担い手である術前、術後の化学療法のレジメンにも配慮した開腹術とのrandomized controlled trialsが必要であると考えられる⁵。

腹腔鏡下手術は、手術時間が長くなる傾向があり、そして二酸化炭素の送気によって常に腹腔内圧が掛かるため心肺血管系への負担と成り得る。しかし

oncological な面においては、通常の開腹術と比べて腫瘍の manipulation や酸素による腹膜損傷が減少するため、腫瘍細胞の術中散布と他組織への着床が軽減する可能性がある。さらには術創の縮小や出血量の減少による低侵襲性が、極めて悪性度の高い膵癌の集学的治療には、他領域以上に功を奏する可能性があると思われる。

外科医の実感するメリット・デメリット

腹腔鏡の映し出す水平方向の視野、術野 (caudal view) は、拡大視効果と合わせて、膵癌手術の根治性に深く関わる膵臓背側の剝離層、血管の露出に圧倒的に有用である。その利点を支持する論文も複数に認められる^{6,7}。一般的に腫瘍学的な配慮から、膵癌における膵臓背側の剝離層は Gerota 筋膜の後方とされ (図 1a)、膵良性腫瘍では同筋膜の前方が剝離層となる (図 1b)。十二指腸-空腸移行部の周囲腹膜を切開し、左腎静脈前面の外膜と左腎実質を露出すると、その前方に位置する Gerota 筋膜を膵臓側に付着させる剝離層を、腹腔鏡の caudal view は適切に見出すことができる (図 2a)。さらには左腎静脈を騎乗する上腸間膜動脈 (SMA) と (図 2b)、その頭側に位置する腹腔動脈幹 (CA)、そして同幹から分岐する脾動脈 (SA)、総肝動脈 (CHA) を、同一の術野から露出しテーピングする (図 2c)。そしてこの段階でリンパ節、神経叢の郭清を同一視野のもとで遂行することができるため、手術時間の短縮にも寄与する。ここで重要なことは、この術野は開腹術では (視野の角度的に) 作り上げることができないという点である。膵体尾部切除術 (DP) では、SA 起始部の露出が、特に膵癌症例においては重要となる。開腹術では主に前方から SA 起始部にアプローチしていくことになるが、腹腔鏡の caudal view を用いれば、前述のごとく膵臓の背側からも SA の起始部にアプローチできるようになる。そして動脈周囲のリンパ節を同時に遊離、郭清できることも合わせて、腹腔鏡下手術の信頼度は、腹腔鏡の caudal view により、従来の開腹術よりも勝っていると考えられる。言うまでもなくその caudal view によって作られた術野は、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除 (Lap-PD) における SMA の安全なテーピングと同動脈周囲のリンパ節、神経叢郭清操作においても有用である。これらは開腹術と比較し手技上の明らかな利点となる。

逆に繊細な縫合・結紮手技が必要となる状況では、腹腔鏡下手術は有用とは言えない。Lap-DP においては、胃十二指腸動脈 (GDA) の細かな分枝血管を結紮切離し、GDA を膵臓から遊離して、より膵頭部側で膵

臓を切離する場合などがその状況に当たる。腹腔鏡下手術では、血管閉鎖にクリップを使用することが多い。細い動脈の切離にクリップを用いると、術中、術後にクリップ脱落による後出血が生じることがあり、糸による繊細な結紮が必要となる。膵頭十二指腸切除術 (PD) では、門脈・上腸間膜静脈などの血管合併切除時の血管縫合手技や、膵管-消化管吻合手技などが、同様の理由により通常腹腔鏡下手術には向かず、ロボット支援による手技の改善が期待される。また進行膵体部癌に対して、腹腔動脈幹 (CA) の合併切除を伴う膵体尾部切除術 (DP-CAR; Distal pancreatectomy with celiac axis resection) において、前述のごとく腹腔動脈幹 (CA) へのアプローチには腹腔鏡の caudal view は有用ではあるが、医科診療報酬点数表では Lap-DP の保険適用において「原則として周辺臓器および脈管の合併切除を伴わないものに対して実施した場合に限り算定する」と記載されており、現時点では DP-CAR に腹腔鏡下手術を適応すべきではないと考えられる。

ロボット支援下での腹腔鏡下手術は、通常腹腔鏡下手術における手術難度を低下させ得る手術手法である。膵癌手術におけるその有益性を示すエビデンスは認められていないが、Lap-PD における再建術には、ロボット支援下での施行が明らかに有用である。ただし切除操作においては、ロボット支援下での腹腔鏡下手術は使用できる腹腔鏡、鉗子類、エネルギーデバイスが限定され、必ずしも有用とは言えない。ロボットのドッキング操作を含めて手術室の占拠時間が長引くことをも考慮に入れて、適応症例の選別、使用の仕方を多職種のカンファレンスを通じて決定していく必要がある。

新たな縫合法の考案について

前述のごとくロボット支援のない通常腹腔鏡下手術では、膵頭十二指腸切除術 (PD) の再建術における胆管空腸吻合と膵管-消化管吻合での繊細な縫合手技は容易ではない。仮にロボット支援下の腹腔鏡下 PD であったとしても、管の径が細い場合にはその運針や糸の取り扱いに難渋することはまれではない。それらの克服に向けてわれわれが考案した連続縫合法は、第 1 針目の結紮を行わない縫合法 (結紮操作は最終運針後 1 回のみ) で、それにより運針に必要な組織間の距離を保つことができ (図 3a)、また連続縫合法なので結節縫合法とは異なり糸がかさ張らず PD の再建術における双方の吻合に適している⁸ (図 3b)。膵臓内視鏡外科研究会で開催されるトレーニングセミナーでも本

縫合法が採用されている。

後進の育成・手技継承について

腹腔鏡のcaudal viewは、ロボット支援下を含めた腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術(Lap-PD)における精緻なリンパ節・神経叢郭清操作にも有用である。前述したごとくSMAを安全にテーピングすることに役立つ

(図2b), その後に施行されるSMA周囲のリンパ節郭清, 膵頭神経叢II部と膵頭神経叢I部の切除において, モニターに映し出された良好な術野を, 執刀医のみならず手術に参加しているすべての者が, 詳細に視覚認知しつつその手技を遂行していくことが可能となる(図4a, b)。これは膵癌手術の根治性を高めるにとどまらず, 後進への手術局所解剖の視覚に基づく教育

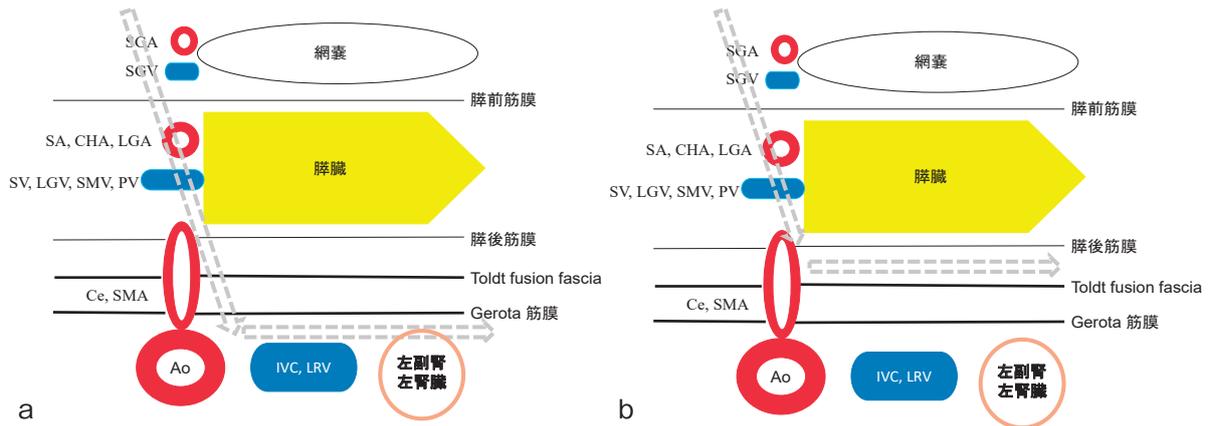


図1 膵切除術における膵臓背側の剥離層

膵癌手術における膵臓背側の剥離層はGerota筋膜の後方となり(a), 膵良性腫瘍では同筋膜の前方が剥離層となる(b)。矢印: 剥離層, SGA: 短胃動脈, SGV: 短胃静脈, SA: 脾動脈, CHA: 総肝動脈, LGA: 左胃動脈, SV: 脾静脈, LGV: 左胃静脈, SMV: 上腸間膜静脈, PV: 門脈, Ce: 腹腔動脈, SMA: 上腸間膜動脈, Ao: 腹部大動脈, IVC: 下大静脈, LRV: 左腎静脈

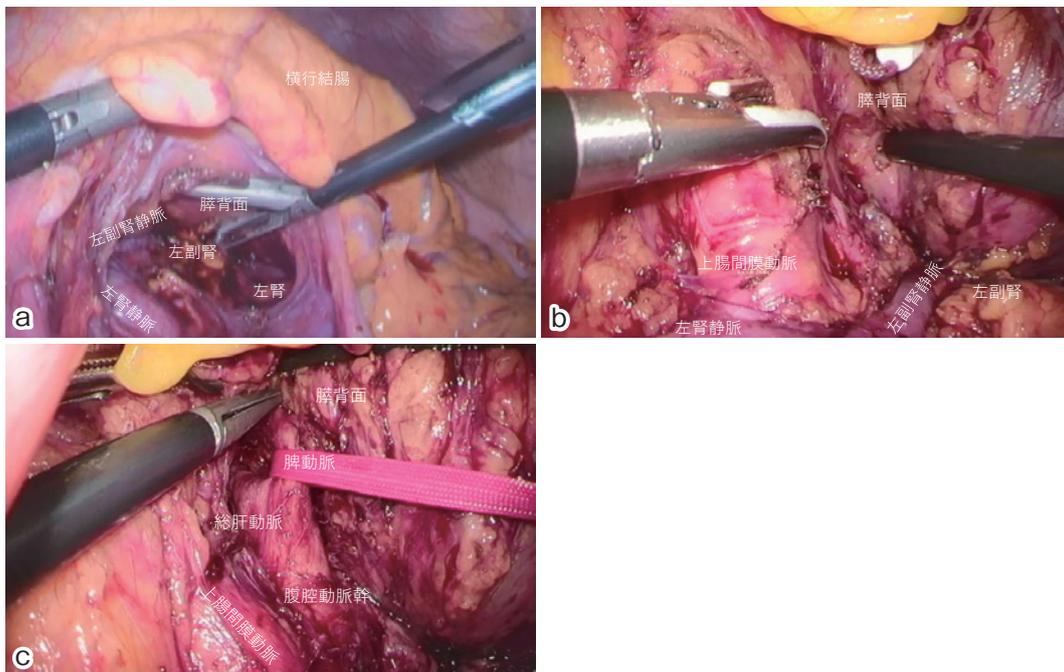


図2 腹腔鏡のcaudal view

十二指腸-空腸移行部周囲の腹膜を切開し, Gerota 筋膜を膵臓側に付着させる剥離層で膵臓背側を遊離している(a)。同一術野から上腸間膜動脈と(b), その頭側に位置する腹腔動脈幹, そして同幹から分岐する脾動脈, 総肝動脈を露出することができる(c)。

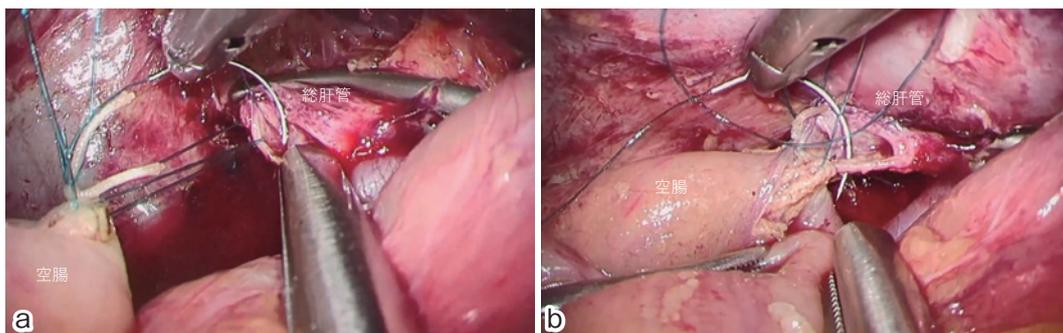


図3 新たな縫合法

第1針目の結紮を行わない縫合法で、それにより運針に必要な組織間の距離を保つことができ (a)、また連続縫合法なので、結節縫合法とは異なり糸がかさ張らない (b)。

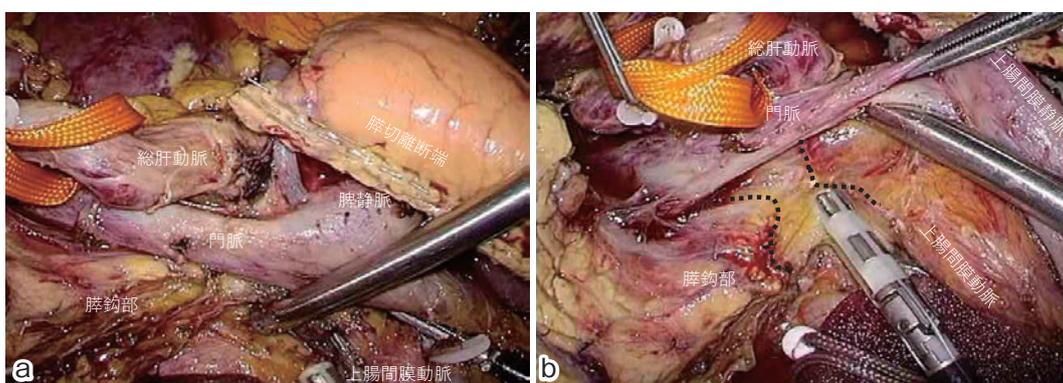


図4 リンパ節郭清と脾頭神経叢の切除

脾頭神経叢Ⅱ部と脾頭神経叢Ⅰ部の切除、郭清を行っている (a)、点線で囲まれた所が脾頭神経叢である (b)。

にとっても役立つ。同部の解剖は開腹術では把握しにくく、腹腔鏡下手術のもたらす恩恵のひとつと考えられる。

腹腔鏡下膵体尾部切除術 (Lap-DP) では、国際的な多施設共同研究によって手術難度が分析され、患者背景、腫瘍の種類と局在、大きさ、術式別などによって、個々のケースにおける difficulty score 評価が提唱され、施設ごとの手術の適応判断や術者選択などに役立てられている⁹。Lap-PD においても同様に、多施設共同研究によって術者の learning curve と手術成績との関連が報告されている¹⁰。双方の論文とも腹腔鏡下膵切除術を適切に遂行する上で、各施設におけるチーム単位での技術的成熟度向上の必要性が込められている。当科は双方の研究におけるコアメンバーを担ってきた。2004年に新たな術式としてLap-DPを導入するにあたり、当初は安全性と実行性の検証を第一に考慮し、開腹術との比較研究から後ろ向きではあるが有益性を含めてそれらを実証することができた¹。次にチームとしての成熟度を後進の育成評価を兼ねて、Lap-DPを

100例施行した時点での手術成績を、執刀医別に、術式の導入者 (以下、指導医) が施行した群と、3名の後進外科医 (A.M., M.Y., T.S.) が施行した群の2群に分けて検討した。その結果、2群間の背景因子に差はなく、術中、術後の手術成績において、膵癌における根治度を含め、後者の群における非劣性が示され安全に後進外科医に手技が継承されていることを実証することができた¹¹。特筆すべきことは、術中の手術成績において後進外科医群が指導医群よりも有意に出血量が少なかったことであった。後進外科医が執刀する場合には、指導医は必ず助手として手術に参加していた。このことはチームとしての learning curve (成熟度の向上) が示されたものと考えられた¹¹。その後、3名の後進外科医はそれぞれが執刀したLap-DPの手術ビデオによる技術審査を受け、日本内視鏡外科学会から内視鏡外科手術の技術認定医として認定されている。さらに3名のうちひとりとは同学会での技術認定審査官として現在活躍している。

ヒトは五感を巧みに操り学習していく。中でも視覚



図5 神栖済生会病院における膵疾患外来

神栖済生会病院 (a) で膵疾患外来を開設し、膵癌のリスクファクターを複数有する患者に対し定期的に検査を施行している (b)。

による情報量は絶大であり、腹腔鏡による圧倒的な解剖露出を、映し出されたモニター画面から分け隔てなく誰もが（執刀医も助手も看護師も）視覚認知できる内視鏡外科手術は、膵臓外科領域においても高い教育効果があると考えられる。後進に正しく継承することができて、初めてその術式の feasibility（実行性）が担保されると思われる。そして腹腔鏡下手術によって得られた知識は、開腹術にも惜しげもなくフィードバックされ、さらなるチーム力の向上に繋がっていく。

これからの取り組みについて

膵癌は人口10万人あたり約35人が罹患している。膵癌の代表的なリスクファクターとして、家族歴、糖尿病と膵嚢胞性疾患等が挙げられる。それらを重複して有する患者を適切にフォローアップし、早期に悪性化病変を診断し治療に結びつけることが、膵癌の治療成績向上には必要である。その際の治療には低侵襲手術が適応される。筆者が前任していた神栖済生会病院は、人口10~13万人を有する茨城県神栖市唯一の急性期中核病院である（図5a）。4年前同院に膵疾患外来を開設し現在も継続している。フォローアップ患者数は300人前後となり、定期的にMRI検査と超音波内視鏡検査EUSを施行している（図5b）。年間10名前後ではあるが悪性化病変が疑われる方が見つかれば、日本医科大学千葉北総病院にて精密検査を行い、その結果で低侵襲手術を受けて頂いている。今後は同様の試みを、千葉北総病院が属する人口73万人を有する印旛医療圏においても発信していくために、医師会および近隣の病院との連携を深め、そして膵癌に関する市民講座なども行っている。

日本医科大学は4つの附属病院を持ち、合わせて年間200件前後の膵切除手術が行われている。一つの大学内で年間200件もの膵切除術が行われている大学附属病院は、国内ではほとんど認められない。しかも、それぞれの病院に日本膵臓学会指導医が在籍し、膵癌患者に対して手術療法を含めて均てん化された集学的治療が施されている。今後は、膵癌に対する低侵襲手術の有益性検証における前向き試験を、4病院共同で術前登録に基づき執り行っていくことが期待される。

おわりに

外科医は癌患者の長期予後の改善を第一に考えて治療法を選択し、その集学的治療法の中で最も有益と考えられる手術手法を熟慮し、患者に提供していくことが必要である。ただし、膵臓手術は他領域の手術と比べて、時間が掛かることが多く、そして術後合併症の発生頻度が高い術式でもある。今後、物資の調達や経済面で先行き不透明な社会情勢のなか医療者の働き方改革をも考慮し、SDGsに寄り添ったメリットの高い膵臓の低侵襲手術を構築していくことが重要である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Nakamura Y, Uchida E, Aimoto T, Matsumoto S, Yoshida H, Tajiri T: Clinical outcome of laparoscopic distal pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16: 35-41.
2. Raof M, Ituarte PHG, Woo Y, et al: Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic resection. Br J Surg 2018; 105: 578-586.

3. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, et al: Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma (DIPLOMA): a pan-European propensity score matched study. *Ann Surg* 2019; 269: 10–17.
4. Zhou W, Jin W, Wang D, et al: Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score matching analysis. *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 66.
5. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Nakamura M: Minimally invasive surgery for pancreatic cancer. *Surg Today* 2021; 51: 194–203.
6. Takaori K, Uemoto S: Artery-First Distal Pancreatectomy. *Dig Surg* 2016; 33: 314–319.
7. Ome Y, Seyama Y, Doi M, Muto J: Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Left-Sided Pancreatic Cancer Using the “Caudo-Dorsal Artery First Approach”. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 4464–4465.
8. Mizuguchi Y, Nakamura Y, Uchida E: Modified laparoscopic biliary enteric anastomosis procedure using handmade double-armed needles. *Asian J Endosc Surg* 2016; 9: 93–96.
9. Ohtsuka T, Ban D, Nakamura Y, et al: Difficulty scoring system in laparoscopic distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 489–497.
10. Nagakawa Y, Nakamura Y, Honda G, et al: Learning curve and surgical factors influencing the surgical outcomes during the initial experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 498–507.
11. Nakamura Y, Matsushita A, Katsuno A, et al: Laparoscopic distal pancreatectomy: Educating surgeons about advanced laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7: 295–300.

(受付：2024年2月24日)

(受理：2024年3月16日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(7)]—

膵臓癌（浸潤性膵管癌）に対する
術前化学療法と Conversion surgery

水谷 聡¹ 谷合 信彦¹ 高田 英志¹ 吉岡 正人¹
古木 裕康¹ 上田 純志¹ 相本 隆幸¹ 松谷 毅¹
中村 慶春² 吉田 寛³

¹ 日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

² 日本医科大学千葉北総病院消化器外科

³ 日本医科大学消化器外科

要 旨

根治手術が行われた膵臓癌（浸潤性膵管癌）であってもその予後は不良である。この状況を改善するためにゲムシタビン塩酸塩+S-1を用いた術前化学療法が計画され、切除可能膵癌（R）、切除可能境界膵癌（BR）において予後延長が認められるようになった。また初診時に切除不能膵癌（UR）と診断された症例に化学療法・化学放射線療法を行い、一部の奏効した症例に Conversion surgery を施行することで化学放射線・化学放射線療法だけでは得られない長期予後が得られることも分かってきた。本稿では術前化学療法と Conversion surgery について概説する。

はじめに

膵臓癌（浸潤性膵管癌）は依然として難治癌の代表であり、根治手術が行われた症例でも術後の5年生存率は約15～30%と不良である。しかし、近年の高い奏効率を示す化学療法の開発により、化学療法、化学放射線療法と手術療法を加えた集学的治療により予後の延長が示されてきた。本稿では切除可能な膵臓癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC）および切除不能（UR）膵臓癌の術前化学療法とその後の Conversion surgery について概説する。

1. 膵臓癌に対する集学的治療の歴史

膵臓癌は腫瘍径が小さい段階でもリンパ節転移、神経浸潤、遠隔転移を容易に來す生物学的悪性度の高い疾患である。1973年、外科的治療成績の改善を求めて Fortner¹が regional pancreatectomy を発表して以来、世界的に根治度向上を目的とした予防的拡大手術が試みられてきた。一部の症例は恩恵を受けたにもかかわらず、切除後5年生存率は15%以下であった。術後

QOLの低下も無視できず、現在の膵癌診療ガイドライン²では、「生存率向上に寄与することはなく、行わないことを推奨する」[推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]と結論が出ている。

手術療法だけでは予後改善が困難である状況にあった1997年に Burris³らが切除不能再発膵臓癌に対してゲムシタビン塩酸塩単剤による化学療法の優位性を報告して以来、いくつかの有効な化学療法薬剤が発表された。さらに多剤併用療法の開発も進みフルオロウラシル、ホリナートカルシウム併用療法（FOLFIRINOX療法）⁴やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法⁵は、切除不能・再発膵臓癌に対して有効な治療手段となった。

術後補助化学療法において、海外では手術単独群と比較してゲムシタビン塩酸塩単剤による補助療法群が有意に生存率の改善を認めた⁶。国内においては、2016年に膵癌術後補助化学療法グループ（JASPAC）により、ゲムシタビン塩酸塩単剤による術後補助化学療法と比較してS-1による術後補助化学療法の有効性が確認された⁷。現在海外においては、modified FOLFIRINOX療法による術後補助化学療法の有効性（生存期間（OS）：生存期間中央値（MST）：54.4カ月）が示されている⁸。

これらを背景に2010年代から国内外において、有効な術前化学療法も報告されるようになった。

術前化学療法の利点は、化学療法ナイーブの状態であるため、各種抗癌剤への耐性獲得がない。切除標本の病理組織学的検討により奏効程度の確認ができる。組織への drug delivery が良好である。治療に対する患者の体力に余力がある。などと多くのことが言われている。しかし、欠点として最も認識しておかなければならないことは、術前化学療法の治療効果が乏しい

Table 1 Respectability Classification

Resectable: R
No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV), portal vein (PV) $\leq 180^\circ$ contact or invasion without vein obstruction, No arterial (celiac axis (CA), superior mesenteric artery (SMA), or common hepatic artery (CHA)) tumor contact or invasion, Clear adipose tissue between artery and tumor
Borderline resectable: BR
BR-PV (only invasion to PV)
Solid tumor without contact or invasion to SMA, CA, CHA, Solid tumor contact or invasion to the SMV or PV of $> 180^\circ$ or stenosis of the SMV or PV and the extensions within the caudal edge of duodenum
BR-A (invasion to Major artery)
Solid tumor contact or invasion with the SMA or CA of $\leq 180^\circ$ without stenosis or irregularity, Solid tumor invasion to CHA without invasion to celiac axis or common hepatic artery
Unresectable: UR
UR-LA (Subtyped by the presence or absence of distant metastasis)
Solid tumor contact or invasion to the SMV or PV of $> 180^\circ$ or stenosis of the SMV or PV and the extensions beyond the caudal edge of the duodenum, Solid tumor contact or invasion with the SMA or CA of $> 180^\circ$, Solid tumor contact or invasion with CHA with contact or invasion to celiac axis or common hepatic artery, Solid tumor contact or invasion to aorta
UR-M (metastatic)
M1 (including lymph node metastasis beyond regional lymph node)

場合には、癌の進行により根治切除のチャンスを逃す危険性があるということである。

2. 膵癌に対する切除可能因子と分類

膵臓癌は、腫瘍の浸潤度を病理学的、腫瘍学的な見地から T 因子として癌の病期分類の一因子としている^{9,10}。しかし、外科臨床上、手術治療の根治性を決定するために National Comprehensive Cancer network (NCCN) Guideline¹¹では、その浸潤度と根治切除との関係から切除可能性分類 (resectability status) を別に定義している (Table. 1)。主要血管への浸潤の程度によって切除可能 (Resectable : R)、切除可能境界 (borderline resectable : BR)、切除不能 (Unresectable : UR) に分類される。切除可能膵癌 (R) とは、標準手術によって根治切除が可能な膵臓癌である。切除可能境界膵癌 (BR) とは、初診時では根治切除が困難な可能性があるものの術前治療により根治性が十分期待できる膵臓癌である。さらに切除不能 (UR) とは、遠隔転移を有するか、主要動脈への高度の浸潤が予想され、手術療法のみでは根治治療が困難と予想される膵臓癌である。切除可能性分類別に術前化学療法を述べる。

3. 切除可能膵癌 (R) に対するゲムシタビン塩酸塩+S-1 による術前化学療法

切除可能膵癌は粘膜内癌 (Tis) stage 0 から T3 N0-1

M0 stage III までの多くの癌を含んでおり、当然無再発生存率、5年生存率も大きく異なる。これまでの報告では各種要因により大きな成果が得られていなかったが、2019年に海野らの報告した Prep02/JSAP05 試験結果により、日本における術前化学療法が大きく発展した。本試験は、364例の切除可能膵癌患者を対象とした第3相ランダム化比較試験 (RCT) である。ゲムシタビン塩酸塩 (1,000 mg/m² : day1,8) + S-1 (80 mg/m² : day1~14) を術前に2クール投与する。術後補助化学療法は両群とも S-1 を投与する。本試験では粘膜癌 (Tis) は含まれず、80%が R 膵癌、20%が門脈合併切除を要した BR 膵癌ではあるが、結果は手術先行群 180例、術前ゲムシタビン塩酸塩+S-1 投与群 182例を比較して、治癒切除率は 72% vs 77%、術後合併症率に差は無かった。生存期間中央値は 26.7 カ月 vs 36.7 カ月 (HR : 0.72) と術前ゲムシタビン塩酸塩+S-1 投与群の生存期間が有意に延長した。これにより膵癌診療ガイドラインにおいても切除可能膵癌 (R 膵癌) に対してはゲムシタビン塩酸塩+S-1 の術前化学療法が推奨されるようになった [推奨の強さ : 弱い, エビデンスの確実性 (強さ) : C (弱)]。

4. 切除不能境界膵癌 (BR) に対する術前化学療法

BR 膵癌は、腫瘍が門脈系に浸潤している場合には BR-PV、腫瘍が動脈系に浸潤している場合には BR-A と再分類されている (Fig. 1)。切除可能膵癌 (R 膵癌)

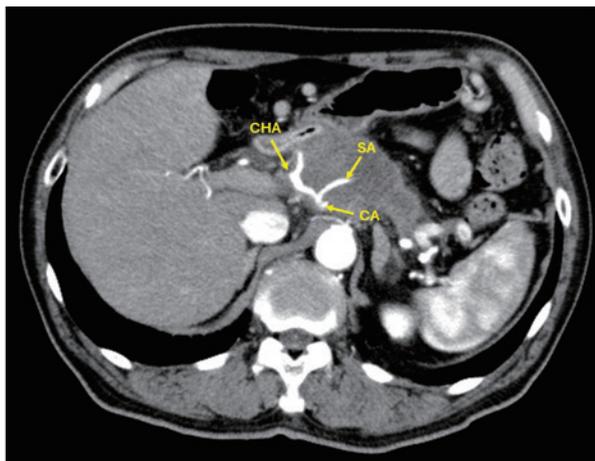


Fig. 1a Imaging of Computed Tomography before Conversion surgery

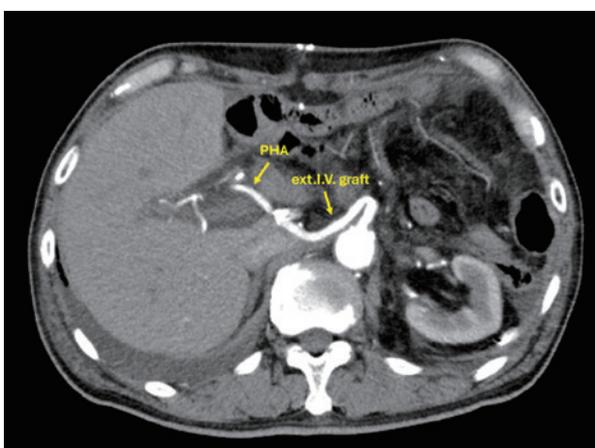


Fig. 1b Imaging of Computed Tomography showing good arterial blood flow 7 days after Conversion surgery

と比較して当然予後不良の結果が示されている¹²。現在、国内外において RCT を含め多くの研究が進んでいる。ヨーロッパからの最新の RCT による報告 (ESPAC5) では、症例数 90 名の BR 膵癌に対する前治療 4 アームの結果がある¹³。手術先行群、ゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン群、FOLFIRINOX 群、化学放射線療法群に分けられた患者群において、R0 手術率は手術先行群 vs 前治療群 14% vs 23%。1 年生存率は手術先行群 33%、ゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン群 78%、FOLFIRINOX 群 84%、化学放射線療法群 60%であった。Grade 3 以上の有害事象は手術先行群 7%、前治療群 34%と合併症に関しては前治療群に悪い傾向があるものの術前化学療法の有効性が示されている。日本においては、63 例のゲムシタピン塩酸塩+S1 を用いた化学放射線療法 (50.4 Gy) による前向き

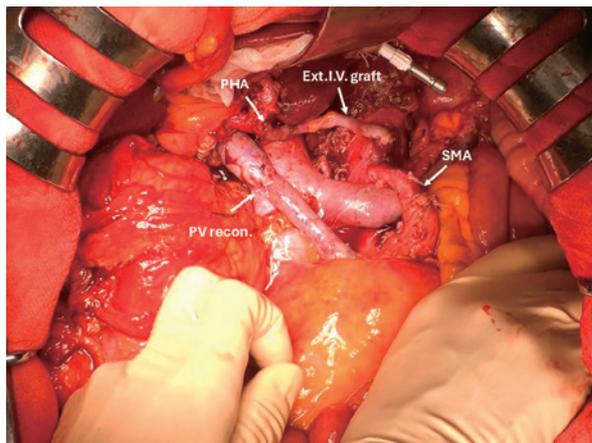


Fig. 1c Intra operative Imaging of completed arterial reconstruction in TP-CAR+TG
CHA Common Hepatic Artery, CA Celiac Axis, SA Splenic Artery, PHA Proper Hepatic Artery, ext.I.V. graft External Iliac Vein graft, PV recon. Portal Vein resection and reconstruction, TP-CAR+TG Total Pancreatectomy with Celiac Axis resection + Total gastrectomy

第 2 相試験の結果が報告されており、MST も 55.3 カ月と良好な結果を示している¹⁴。さらに前述の PREP-02 (BR-PV 含む) に続いて、PREP03 試験 (ゲムシタピン塩酸塩+S1+放射線療法) が進行中である。FOLFIRINOX (術後 3 年無病生存率 (DFS) : 34.0%) による術前化学療法¹⁵やゲムシタピン塩酸塩+nab-パクリタキセル (GnP) (MST : 手術先行 vs NST : 18.1 カ月 vs 31.5 カ月) による術前化学療法¹⁶による報告も同様に良好な成績を示している。

BR 膵癌に対して何らかの術前治療が必要なことは異論のないことであるが、化学療法が良いのか、化学放射線療法が良いのか、レジユメや期間に関しても未解決部分が多い。さらに前述の通り BR 膵癌には門脈系に浸潤する BR-PV と主要動脈系に浸潤する BR-A の 2 種類があり、これら 2 つは病理組織学的にも予後的にも BR-A の悪性度が高く同様の術前治療で良いかの問題も残る。今後の発展が待たれる。

5. 切除不能膵癌 (UR) に対する Conversion surgery

切除不能膵癌 (UR) に対する一次治療は、遠隔転移 (URM) と局所進行 (URLA) にかかわらず化学療法もしくは化学放射線療法であることに異論はないと考える²。そして近年高い治療効果を示す化学療法の出現により、初診時には UR と診断した症例の一部に根治手術が可能な症例が出てきた。これら症例への根治切

除 (R0 切除) が可能と判断された場合に施行する原発巣切除を Conversion surgery と定義している。ゲムシタピン塩酸塩を含む多剤併用療法, FOLFIRINOX などの強力な化学療法が出現したことにより, 2010 年代から報告され始めた。国内外から多くの報告があるが, 必ず問題点となるのは①適応患者, ②化学療法, 化学放射線療法のレジメ, ③施行期間 (クール数), ④高侵襲手術における安全性の確保 (主要動脈合併再建) であり, いまだ検証しなければならない課題は多い。各検討項目における近年の報告と当院での主要動脈合併切除再建を要した Conversion surgery について述べる。

①適応患者

適応患者においては, 年齢や化学療法後の耐術能なども考慮すべきであるが, 最も問題となるのは前治療 (Non-Surgical Treatment : NST) における効果判定である。検索したほぼすべての報告が, NST による効果判定が SD から CR までを対象としている。つまり NST による抗腫瘍効果による適応は幅広いことになる。また各種バイオマーカー (CA19-9 など), 腫瘍径, 主要動脈合併切除の可否なども適応基準となっている¹⁷。

②化学療法, 化学放射線療法のレジメ

近年, 良好な成績を示している NST レジメでは, ゲムシタピン塩酸塩を含む多剤併用療法, FOLFIRINOX である。2021 年にドイツから報告¹⁸された 168 症例の URLA における RCT では, NST として GnP2 クール投与後にさらに GnP2 クール追加する群と, FOLFIRINOX を 4 クール追加する群を比較した。切除率はいずれも 35.9%, 43.9% と両群ともに高率に Conversion surgery が可能であった。R0 手術率も 68%, 74% と URLA としては十分であった。また MST も 18.5 カ月, 20.7 カ月であった。URM に対する最新の報告で, NALIRIFOX (ナノリボソーム型イリノテカン+5FU+オキサリプラチン) の GnP に対する優位性が報告されており¹⁹, 今後, URLA に対する NST として NALIRIFOX の検討が待たれる。現在, URLA に対する導入化学療法後の化学放射線療法については, フランスからの LAP07 試験, 日本からの JCOG1106 より膵癌診療ガイドラインでは推奨されていないものの^{20,21}, ほかの化学療法薬剤との併用により良好な成績が多く報告されている。

③施行期間 (クール数)

前述のドイツからの URLA に関する RCT¹⁸ では, GnP や FOLFIRINOX であれば 4 クールの NST 後に Conversion surgery を行うとしている。国内においては, 2013 年に里井らが UR 膵癌において 58 例の NST 後の Conversion surgery 群と 101 例の手術先行群の NST 治療期間と予後について検討した Retrospective Study が, その後多くの施設での NST 期間のエビデンスとなっている²²。NST 期間が 8~12 カ月の症例の MST は 43 カ月に対して, NST 期間が 6~8 カ月の症例の MST は 17 カ月であり, NST 期間を 8 カ月以上行うことの重要性を示している。柳本らは, NST (期間: 8 カ月以上, レジメは多岐にわたる) による PR 症例 122 例を検討し, PR であるが Conversion surgery を行わなかった群と PR であり Conversion surgery を行った群の Retrospective な比較検討を行った。MST が 15.0 カ月 vs 37.2 カ月と圧倒的に Conversion surgery の予後が良好であり, NST を一定期間 (約 8 カ月) 行えた症例の Conversion surgery の優位性を示した²³。

しかし, UR 膵癌に対する FOLFIRINOX, GnP の無増悪生存期間の中央値が約 6 カ月であることを顧慮すると^{24,25}, NST により CR には至らなかった症例の NST 治療期間が 8 カ月を大幅に超えてしまうことは腫瘍の増大, 転移を招き, 至適手術時期を逸する可能性もある。そのためにも NST 至適期間の更なる RCT の結果報告が待たれる。

④高侵襲手術における安全性の確保 (主要動脈合併再建など)

Conversion surgery 症例は NST による腫瘍縮小効果にもよるが, T4 膵癌への対処 (主要動脈合併切除もしくは主要動脈合併切除再建) が必要となることもあり, 主要動脈合併切除膵切除術後の合併症リスクは増大する²⁶。膵癌診療ガイドラインにおいても, BR 膵癌に対するステートメントであるが, ①腹腔動脈合併膵体尾部切除術 (DP-CAR) は行うことを提案する [推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性 (強さ): C (弱)]. ②肝動脈合併切除は行うことを提案する [推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性 (強さ): C (弱)]. ③上腸間膜動脈合併切除 (SMA) は行わないことを提案する [推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性 (強さ): C (弱)], と記載されている。

DP-CAR の最大の特徴は動脈再建がなく, 術後安全性はガイドラインにおいても記述されており多くの施設で行われている。一方, 腹腔動脈 (CA) 合併切除再

Table 2 Pancreatectomy with arterial resection and reconstruction cases

case	age/ gender	tumor location	NST	pancreatectomy	resection and reconstruction	morbidity (CDIIIa<)	mortality
1	76/F	head	GEM + radiation	PD-CHA	CHA-PHA/EE	-	-
2	64/M	head	GS	PD-CHA	CHA-PHA/EE	-	-
3	73/M	head/body/tail	GS	TP-CAR + TG	CA-PHA/ext.I.V. graft	-	-
4	67/M	head/body/tail	GS	TP-CAR + TG	CA-PHA/ext.I.V. graft	-	-
5	79/M	head/body	GnP	PD-CAR	CA-PHA, SA/ext.I.V. Y-graft	pneumonia	-
6	45/M	head/body	GnP	TP-CAR	CA-RHA/ext.I.V. graft, CA-SA/ES	-	-

GEM Gemcitabine, GS Gemcitabine + S1, GnP Gemcitabine + nab-Paclitaxel, PD-CHA Pancreatectomy with Common Hepatic Artery resection, TP-CAR + TG Total Pancreatectomy with Celiac Axis resection + Total gastrectomy, PD-CAR Pancreaticoduodenectomy with Celiac Axis resection, TP-CAR Total Pancreatectomy with Celiac Axis resection, CHA Common Hepatic Artery, CA Celiac Axis, PHA Proper Hepatic Artery, SA Splenic Artery, RHA Right Hepatic Artery, ext.I.V. graft External Iliac Vein graft, ext.I.V. Y-graft External Iliac Vein composite Y-graft, EE end to end anastomosis, ES end to side anastomosis, CD Clavien Dindo classification

建を要する膵切除術は、肝血流や胃・膵臓血流を温存するために行われる。SMA 合併切除再建を要する膵切除術は、小腸、右側・横行結腸と多くの腸管の血流を温存するために行われる。そのため、これら動脈再建の開存性が不良な場合には致命的な状況に陥ることに直結することになる。よってこれらの手術は、血管外科と連携できる日本肝胆膵外科学会高度技能施設などの専門施設で行われることが望ましい²⁶。

2019 年より当院で経験した動脈合併切除再建を必要とした Conversion surgery は 6 例であり (Table 2), 総肝動脈合併切除再建膵切除術 2 例, CA 合併切除再建膵切除術 4 例であった。周術期合併症は肺炎 (Clavien Dindo IIIb) 1 例であったが、周術期死亡は無かった。大伏在静脈グラフトを用いた CA-固有肝動脈再建を要した CA 合併切除再建膵全摘 + 胃全摘術を提示する (Fig. 1a~c)。

まとめ

膵臓癌 (浸潤性膵管癌) に対する集学的治療は、近年多くの進歩が見られる。特に術前治療 (NST) は今後大きな期待が集まっている。本稿では放射線療法、分子標的治療薬などは示さなかったが、これらも同様に多くの発展が待たれる。

UR 膵癌に対する Conversion surgery の機会は、今後 NST の発展に伴いさらに増加すると考えられる。外科医には安全な動脈合併切除再建膵切除術を行う準備が要求される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

- Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas A new surgical approach. Surgery 1973; 73: 307-320.
- 日本膵臓学会膵臓診療ガイドライン改定委員会：膵臓診療ガイドライン 2022年版. 2022；金原出版 東京.
- Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-2413.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nabpaclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297: 267-277.
- Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al.: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase3 open-label. Randomized. Non-inferiority trial (JASPAC01). Lancet 2016; 388: 248-257.
- Conroy T, Hammel P, Hebber M, et al.: FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2395-2406.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumors 8th Edition. 2017; Union for International Cancer Control, John Wiley & Sons New Jersey.
- 日本膵臓学会：膵臓取り扱い規約 第 8 版. 2023；金原出版 東京.
- National Comprehensive Cancer network®: NCCN Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.

- 2024.
12. 村上義昭, 上村健一郎, 近藤 成, 中川直哉, 岡田健司郎, 末田泰二郎: BR 膵癌の臨床病理学的特徴とその治療戦略. 膵臓 2018; 33: 18-26.
 13. Ghaneh P, Palmar D, Cicconi S, et al: Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 157-168.
 14. Eguchi H, Takeda Y, Takahashi H, et al: A Prospective, Open-Label, Multicenter Phase 2 Trial of Neoadjuvant Therapy Using Full-Dose Gemcitabine and S-1 Concurrent with Radiation for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 4498-4505.
 15. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, et al: Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Ann Surg* 2022; 275: 1043-1049.
 16. 井上陽介, 大庭篤志, 小野嘉大ほか: 切除可能境界膵頭部癌に対する GEM+nab-パクリタキセルによる術前治療の成績. 膵臓 2021; 36: 73-81.
 17. Klaiber U, Schnaidt E, Hinz U, et al: Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2021; 273: 154-162.
 18. Kunzmann V, Siveke J, Algul H, et al: Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 128-138.
 19. Wainberg Z, Melsi D, Macarulla T, et al: NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 1272-1281.
 20. Hammel P, Huguët F, Laethem JL, et al: Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1844-1853.
 21. Ioka T, Furuse J, Fukutomi A, et al: Randomized phase II study of chemoradiotherapy with versus without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Clinical Oncology Group trial, JCOG1106. *JCO* 2020; 51: 235-243.
 22. Sato S, Yamaue H, Kato K, et al: Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 590-600.
 23. Yanagimoto H, Sato S, Yamamoto T, et al: Benefits of Conversion Surgery after Multimodal Treatment for Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers* 2020; 12: 1428.
 24. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825.
 25. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
 26. Inoue Y, Oba A, Ono Y, Sato T, Ito H, Takahashi Y: Radical Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancers in the Era of New Neoadjuvant Therapy—Arterial Resection, Arterial Divestment and Total Pancreatectomy. *Cancers* 2021; 13: 1818.

(受付: 2024年3月15日)

(受理: 2024年3月16日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

— 定年退職教授記念講演会要旨 —



浅野 健 教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|---|-----------|---------------------------|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2002年 12月 | 日本医科大学 附属千葉北総病院 |
| 1984年 4月 | 茨城県下館市民病院小児科 | 2004年 4月 | 日本医科大学 小児科学 准教授 |
| 1989年 5月 | 日本医科大学大学院（小児科専攻）修了 | 2005年 4月 | 日本医科大学 千葉北総病院小児科・
医局長 |
| 1989年 6月 | 日本医科大学小児科学教室 医員・助
手 | 2006年 10月 | 日本医科大学 千葉北総病院小児科・
診療科長 |
| 1990年 8月 | 国立東静岡病院小児科 | 2013年 4月 | 日本医科大学 千葉北総病院小児科部
長 |
| 1991年 9月 | The University of Texas M.D.
Anderson Cancer Center, Department
of Cell Biology, visiting scientist | 2018年 4月 | 日本医科大学 小児科学 教授 |
| 1998年 10月 | 日本医科大学 小児科学 講師 | 2024年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 2000年 1月 | 日本医科大学 附属病院小児科・医局
長 | | |

主な研究領域

小児血液学, 小児腫瘍学

主な専門資格

日本小児科学会 専門医・指導医

日本小児血液・がん学会 専門医・指導医

日本血液学会 専門医・指導医

主な所属学会

日本小児科学会 (代議員)

日本小児内分泌学会

日本血液学会 (評議員)

日本小児神経学会

日本小児血液がん学会 (評議員)

主な社会的活動

独立行政法人日本学術振興会科学研究委員会専門委員

一般社団法人日本血液学会問題作成委員

公益社団法人医療系大学間共用試験実施評価機構医学

一般社団法人日本血液学会専門医認定委員会委員

系 CBT 実施小委員会ブラッシュアップ専門部会委員

日本小児血液・がん学会専門医試験問題作成委員

千葉県がん対策審議会専門委員

印旛市郡学校保健会学校検尿3次判定委員

日本小児科学会専門医試験判定委員

公益財団法人日本骨髄バンク調整医師

日本小児科学会関東地区資格認定委員会委員

千葉県栄町教育支援委員

受賞

1996年 日本医科大学同窓会医学研究賞

1997年 財団法人上原記念生命科学財団研究基金奨励賞

公的研究助成

1. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 1998年度～2000年度

薬剤耐性癌腫に対するトポソメラーゼII遺伝子導入による遺伝子治療

2. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 2001年～2003年

薬剤耐性癌腫における薬剤耐性とトポソメラーゼ遺伝子のエピジェネティクスの研究

3. 私立大学等研究設備整備費等補助金 (文・研・設) 2003年度

蛋白質発現・機能・構造解析プロテインチップシステム (研究責任者)

4. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 2004年度・2005年度

プロテインチップを用いた川崎病原因蛋白質, 冠動脈病変発症に関わる蛋白質の探究(研究分担者)

5. 私立大学等研究設備整備費等補助金 (文・研・設) 2004年度

マイクロダイセクションシステム

6. 私立大学等研究設備整備費等補助金 (文・研・設)

2005年度

RNA解析装置

7. 私立大学教育研究高度化推進特別補助「教育研究用ソフトウェア」2005年度

サイファージェンエクスプレス・バイオマーカー解析システムパッケージ

8. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 2006年度～2008年度

インフルエンザ脳症・脳炎患児の脳脊髄液中の発現蛋白におけるプロテオミクス解析

9. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 2008年度～2010年度

酸素感受性蛋白質の発見に向けて—プロテオミクス解析からのアプローチ—

10. 私立大学等研究設備整備費等補助金 (文・研・設) 2011年度

フローサイトメーター (研究責任者)

11. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 2012年度～2014年度

小児急性脳症において新規に発見したバイオマー

カーの機能・神経病理学的探索—

12. 独立行政法人科学技術振興機構 第2回「研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 探索タイプ」2012年度
高性能微量薬液注入装置の開発
13. 文部科学省科学研究費補助金一般研究 (C) 2016年度～2018年度
エピジェネティクスによる薬剤耐性機序における p38 α の関与の研究

14. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 2019年度・2020年度
新規の小児期の疼痛疾患である小児四肢疼痛発作症の診断基準の確立と患者調査
15. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 2022年度・2023年度
小児四肢疼痛発作症における疼痛指標を含む重症度分類および診療体制の構築に関する研究

特 許

発明の名称：脳症由来痙攣と発熱由来熱性痙攣の鑑別方法
特許番号：特許第 5483141 号

登録日：2014年2月28日
出願人：学校法人日本医科大学
発明者：浅野 健

記念講演要旨

悪性腫瘍の治療に向けて

浅野 健

小児科学

大学院時代に臨床と基礎研究をつなぐきっかけをいただいた

子どもの白血病を直したいという希望をもって日本医科大学小児科教室に1983年に入局しました。大学院では病棟で白血病の子供たちの治療を担当しながら、当時の小児科学教室も植田教授からいただいた“牛乳貧血と蛋白漏出性胃腸症との関連”というテーマで貧血の子供たちの便を集め、診療が終わった後、それを攪拌し便中の α アンチトリプシンを測定し、学位といたしました。同時に大学院の副科目として病理の福田教授のもとで勉強をさせていただき、病理標本の作製から診断・研究までを教えていただきました。病理ではDesmoplastic small cell tumorの小児例の診断を行い、Acta Pathologica Japonica（現・日本病理学会英文誌）の雑誌の表紙に症例の電子顕微鏡写真が掲載される幸運に恵まれました。病理学教室の経験から高額で特殊な機器がなくても通常ある技術・機器（病理なら顕微鏡、免疫染色、電顕）を駆使すれば世界に十分に通用する研究が行えるということを教えていただき、それがその後の私の研究に役立ちました。同時に大学院時代を通じて症例をいろいろな角度から掘り下げることで新しい研究の種を見つけることができることも教えていただき、その後のベンチでの研究を加えてひとひねりした症例の報告につながりました。

難治の悪性腫瘍への治療の試み —免疫療法から遺伝子治療—

大学院を卒業して留学したのが米国Texas州HoustonにあるMD Anderson Cancer CenterのDepartment of Cell BiologyのProf. Kleinermanの研究室でした。当時、研究室ではMTP-PEという細菌抽出物をliposomeにくるんで骨肉腫の患者さんに投与をするという臨床治験が行われていました。私の研究はこの薬剤がヒト単球細胞に与える影響でした。単球は数が少なく、単離するには従来法ではフラスコに接着させ、その後それを機械的にはがして用いていましたが、それでは接着による刺激で炎症性サイトカインが高発現し、backgroundが強くなってしまい薬剤の影響の変化を測定することができませんでした。そこで、elutriationという遠心分離の速度変化で単球を単離する方法を開発し単球のbackgroundとしての炎症性サイトカインの発現をほぼなくし、薬剤による炎症性サイトカインの発現をきれいに捉えるのに成功しました。結果、MTP-PEの投与で単球が活性化し炎症性サイトカインが高発現し、転移性の骨肉腫に対して抗腫瘍効果を示す可能性があることを証明しました。この薬剤は実際に患者さんに投与され効果を得ています。

ちょうどそのころScience誌にレトロウイルスベクターを用いた脳腫瘍への遺伝子治療がDr. Bleaseの研究室から発表になり(KW Culver et al. Science 1992 Jun 12; 256 (5063): 1550-2), department中が大騒ぎになりました。Prof. KleinermanはDr. Bleaseの知り合いということもあり私はNIHに3カ月、米国内留学をさせていただき、レトロウイルスベクターの作製を習得してきました。標的遺伝子は共同研究者であるProf. Zwellingが注目していたtopoisomerase II α でした。2重らせんのDNAをほどこき、ふたたびより合わせるのに必須な酵素でetoposideなどの抗がん剤の標的になる酵素でもありました。ある脳腫瘍でtopoisomerase II α の発現が低下していることが分かっており、etoposideへの感受性も低下していることから、この標的遺伝子強制発現させれば治療に役立つという仮説を立て研究を開始しました。分子量が6.3 kbpと大きくクローニングには難渋しましたが、何とかレトロウイルスに組みこみ遺伝子配列も確認したうえで細胞にtransductionしましたが全く高発現しませんでした。これは内因性のtopoisomerase II α が外因性の遺伝子発現に反応して低発現となり、総和としての遺伝子発現が変わらなくなっているのではと考え、分子量、塩基配列の異なるdrosophilaのtopoisomerase IIをdexamethazoneを投与したときだけ高発現するdexamethazone inducible vectorを用いて同様の実験を行ったところdexamethazone添加後、ある特定の時間内(24時間)はdrosophilaのtopoisomerase IIの遺伝子発現が亢進し、強い抗腫瘍効果を発揮することがわかりました。その後(48時間後)は内因性のヒトtopoisomerase IIの発現が低下し、発現増強の効果が認め

られなくなり、結果、抗腫瘍効果もなくなりました。この inducible vector は in vivo では使えないので、次に in vivo で使える遺伝子導入としてアデノウイルスベクターを用いることとし、MD Anderson の胸部外科の Prof. Ross をお願いしてアデノウイルスベクターを供与していただき同様の実験を行いました。これはアデノウイルスベクターの細胞への強い感染性と強い遺伝子発現誘導性を狙ったものでした。このベクターによって強い抗腫瘍効果を脳腫瘍に対して確認したところで帰国となりました (Cancer Res. 1999; 59: 4618-24)。

薬剤耐性白血病の病態解明とその克服 —epigenetics を中心に据えて—

帰国後は日本医科大学小児科学教室の実験室で米国で行ってきた実験系を再現するためにまず、RNA 発現を臨床検体で検討する研究を行っていました。その後、付属病院の医局長を拝命し、研究、臨床、教育に加えて付属 4 病院の教室員の調整役もすべて担うことになりました。実験が教室の研究室で順調に行えるようになった後、研究の焦点を薬剤耐性白血病細胞の遺伝子発現の変化のメカニズムに移し、実験を進めていました。しかし、薬剤耐性白血病細胞で薬剤耐性の標的となる遺伝子の同定、遺伝子発現の変化をとらえることができて、従来から言われていた当該遺伝子の promoter の sequencing による変異解析を行っても耐性化に伴った変化は認められず、その発現変化の病態・原因をつかむことはなかなかできませんでした。その時、臨床研究棟の隣の実験室にいた呼吸器内科の弦間先生（現学長）に epigenetics の話を聞き、薬剤耐性細胞の epigenetics による発現変化の可能性を検討しました。結果、topoisomerase II α の発現低下を伴っていた膜透過型ドキソルビシンである MX2 の耐性白血病細胞は topoisomerase II α 遺伝子の promoter 領域にある CpG islands のメチル化がおきていることがわかり、さらに脱メチル化薬の投与で topoisomerase II α の発現は増強し、MX2 感受性白血病細胞と同程度の発現に戻り、同時に薬剤感受性も感受性細胞と同じくらいに戻っていることがわかりました。それ以降の私の薬剤耐性白血病の病態解明の研究は epigenetics、すなわち目的とする遺伝子 promoter のメチル化とヒストンアセチル化を検討することとその epigenetic な変化を克服することが中心となりました。いくつかの薬剤の薬剤耐性のメカニズムを解明した後、MX2 に対する薬剤耐性白血病細胞における網羅的メチル化遺伝子解析を行い、網羅的発現解析のデータと組み合わせて cascade (key node) 解析を行い p38 α が MX2 という抗癌剤の薬剤耐性に大元で効いていることを発見しました。これは個々の遺伝子の epigenetics の変化を追うのではなく全体の遺伝子、蛋白の変化を epigenetics の観点から検討した結果、得られたものでした。P38 α の発現を抑制する薬剤の投与で MX2 耐性白血病細胞はその耐性を失い、感受性細胞と同じ薬剤感受性を示しました。その後も色々な抗がん剤の薬剤耐性白血病細胞を樹立し、その耐性機構の解明を epigenetics の観点から解析を続けてきました。

日本医科大学千葉北総病院での臨床研究

2002 年 12 月、日本医科大学千葉北総病院に異動となりました。当時教室員は部長を入れても 6 人前後、当時は全国で“村”（印旛村）にある唯一の大学病院でした。臨床、学生や研修医、専修医の教育にほとんどの時間を費やされたため、実験は当直の時か休日だけという日が続きました。幸い、2000 年に実験棟が建てられており、PCR、incubator、clean bench などが備わっていたので夜中にそれらを用いて実験を再開しました。これまでの白血病に薬剤耐性に加えて、branch hospital で可能な研究として痙攣性疾患の髄液の研究を開始しました。倫理委員会を通し、患者さんのご両親から IC をとり、脳症、脳炎、熱性けいれん、細菌性、ウイルス性髄膜炎の髄液を集め、Mass Spectrometry (protein chip)、Bioplex、NMR を用いた研究を行いました。これらの研究の 1 成果として protein chip により脳症の子供たちの髄液から分離・同定された VGF peptide (VGF nerve growth factor inducible precursor) は脳症の髄液で特異的に増加するのに加えて、アルツハイマーや痴呆、ALS (筋萎縮性側索硬化症) の髄液でも上昇していることがわかり、その臨床的、病態生理学的価値が高いことがわかりました。この peptide は大学と相談のうえ、特許を出願し、2014 年 2 月 28 日に取得することができました。またこれらの髄液検体を NMR によって解析し、そのデータを PCA 解析したところ、脳症と熱性けいれんを髄液上で判別することが可能であるということを示しました。現在でも当直（部長でも教授でも 64 歳になっても当直しています）の時に春は蛙、夏は蝉、秋は鈴虫の声を聴きながら夜な夜な実験を行っています。

おわりに

私は白血病の子供を直したいという目的をもって日本医科大学小児科学教室に入局しました。いまでも私の夢は

すべての白血病の子供たちの event free survival が 100%になることです。今後の研究の進歩によってこの夢が実現することを望んでやみません。

主たる研究業績

- | | | | | |
|---|---------------------------|------|-----|-----------|
| 1. 小児各種疾患の便 α 1-antitrypsin clearance の臨床的検討 | 日本小児科学会雑誌 | 1989 | 93 | 1777—1789 |
| 2. Liposome-encapsulated MTP-PE: A novel biologic agent for cancer therapy | J Immunother | 1993 | 14 | 286—292 |
| 3. Effect of adriamycin on liposomal muramyl tripeptide's ability to up-regulate monocyte cytokine expression | Cancer Immunol Immunother | 1993 | 37 | 408—411 |
| 4. Anti-(tumor necrosis factor) alters the response of human monocytes to liposomal muramyl tripeptide | Cancer Immunol Immunother | 1993 | 37 | 203—208 |
| 5. Intraabdominal desmoplastic small cell tumor in an adolescence suggesting a neurogenic origin: A case report | Acta Pathol Jap | 1993 | 43 | 275—281 |
| 6. Late onset abnormality in anaphylactoid purpura found by urinary screening | Pediatr Nephrol | 1993 | 7 | 775—776 |
| 7. Liposomal muramyl tripeptide upregulates IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6, and IL-8 gene expression in human monocytes | J Pharmacol Exp Ther | 1994 | 268 | 1032—1039 |
| 8. Liposomal-encapsulated muramyl tripeptide upregulates monocytes chemotactic and activating factor (MCAF) gene expression in human monocytes at the transcriptional and post transcriptional level | Cancer Immunol Immunother | 1994 | 38 | 16—22 |
| 9. Liposomal muramyl tripeptide up-regulates adhesion molecules on the surface of human monocytes | Oncology Res | 1995 | 7 | 253—257 |
| 10. Effect of transfection of a Drosophila topoisomerase II gene into a human brain tumor cell line intrinsically resistant to etoposide | Br J Cancer | 1996 | 73 | 1373—1380 |
| 11. Altered monocyte chemotactic and activating factor gene expression in human glioblastoma cell lines increased their susceptibility to cytotoxicity | J Leuk Biol | 1996 | 59 | 916—924 |
| 12. Transfection of a human topoisomerase II α into etoposide-resistant breast tumor cells sensitizes the cells to etoposide | Oncol Res | 1996 | 8 | 101—110 |
| 13. Transfection of human topoisomerase II α gene increase in sensitivity followed by down-regulation of the endogenous gene | Biochem J | 1996 | 319 | 307—313 |
| 14. Infantile acute monocyte leukemia with tumor formation expressing adhesion molecules | Leukemia and Lymphoma | 1996 | 23 | 173—179 |
| 15. Incidence of thrombocytopenia in infants born to mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura | Acta Paediatrica Japonica | 1998 | 40 | 112—115 |
| 16. Changes in the duration of urinary abnormality of purpura nephritis over the last 15 years | Acta Paediatrica Japonica | 1998 | 40 | 236—238 |
| 17. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and renal pathology in Japanese children with IgA nephropathy | Clin Nephrol | 1999 | 51 | 335—340 |
| 18. 東京の一地域における大学病院での小児科救急医療の過去 20 年間の推移 | 小児保健研究 | 1999 | 58 | 541—545 |
| 19. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: The apparent anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy | Scand J Immunol | 2000 | 51 | 335—340 |
| 20. Expression of interleukin-8 in Kawasaki disease | Clin Exp Immunol | 2000 | 122 | 514—519 |
| 21. Zanamivir is an effective treatment for influenza in children undergoing therapy for acute lymphoblastic leukemia | Scand J Infect Dis | 2002 | 34 | 632—633 |
| 22. Analysis of resistance-related gene expression in doxorubicin resistant leukemia cell line by DNA microarray | Jpn Pediatr Hematol | 2003 | 17 | 348—353 |
| 23. Possible Synergistic Effect of Angiotensin-I Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion polymorphism and Angiotensin-II receptor-1 1166A/C Gene Polymorphism on Ischemic Heart Disease in Patients with Kawasaki Disease | Pediatr Res | 2004 | 56 | 597—601 |
| 24. 日本医科大学千葉北総病院小児科における 2002-3 年の時間外に受診したインフルエンザ患児の検討 | 小児保健研究 | 2004 | 63 | 395—400 |
| 25. Altered expression of topoisomerase II α contributes to etoposide cross-resistant K562/MX2 cell line by aberrant methylation | Brit J Cancer | 2005 | 92 | 1486—1492 |
| 26. Adenovirus-mediated human topoisomerase II α gene transfer increases the sensitivity of etoposide-resistant cancer cells | Acta Oncologica | 2005 | 44 | 240—247 |

- | | | | | | |
|-----|---|--------------------------------------|------|-----|-----------|
| 27. | Clinical aspects of infant Leukemia-Experiences of a single institution of Japan. Level of serum immunoglobulin M in infant leukemia | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 355—363 |
| 28. | Acute pancreatitis with Kawasaki disease: Analysis in cases of Kawasaki disease with elevated serum amylase levels | Eur J Pediatr | 2005 | 164 | 180—181 |
| 29. | Indomethacin overcomes doxorubicin resistance by inhibiting Multi-drug resistance protein 1 (MRP1) | Cancer Chemother Pharmacol | 2006 | 58 | 348—353 |
| 30. | 低身長を主訴に受診した患児・家族の受診のきっかけに関するアンケート調査 | 小児保健研究 | 2006 | 75 | 828—832 |
| 31. | Transient thrombocytopenia with large platelets in Kawasaki disease | Pediatr Hematol Oncol | 2007 | 24 | 551—554 |
| 32. | Neurocutaneous melanosis with acute disseminated encephalomyelitis | Eur J Pediatr | 2007 | 166 | 1065—1066 |
| 33. | Indomethacin overcomes doxorubicin resistance by decreasing intracellular content of glutathione and its conjugates, and decreasing expression of γ -glutamylcysteine synthetase via promoter activity in doxorubicin-resistant leukemia cells | Cancer Chemother Pharmacol | 2009 | 64 | 715—721 |
| 34. | IL-17 is increased in cerebrospinal fluids in bacterial meningitis in children | Cytokine | 2010 | 51 | 101—106 |
| 35. | IL-8 in cerebrospinal fluids in acute encephalopathy was increased compared in febrile seizure in children | Scand J Immunol | 2010 | 71 | 447—451 |
| 36. | High prevalence of antibodies against Bartonella henselae with cervical lymphadenopathy in children | Pediatr Int | 2010 | 52 | 533—535 |
| 37. | Increased levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in cerebrospinal fluid with gamma globulin induced meningitis | Acta Paediatr | 2010 | 99 | 164—165 |
| 38. | Cat scratch disease occurring in a family confirmed by immunological and PCR-based diagnosis using serum | Pediatrics Int | 2010 | 52 | e98-e100 |
| 39. | Identification of a novel biomarker candidate, a 4.8-kDa peptide fragment from a neurosecretory protein VGF precursor, by proteomic analysis of cerebrospinal fluid from children with acute encephalopathy using SELDI-TOF-MS | BMC Neurol | 2011 | 11 | 101 |
| 40. | High Mobility Group Box 1 in Cerebrospinal Fluid from several neurological diseases at Early Time Points | Int J Neurosci | 2011 | 121 | 480—484 |
| 41. | Enhanced cytokines and chemokines in cerebrospinal fluids in mumps meningitis in children | Pediatr Int | 2011 | 53 | 143—146 |
| 42. | Hemophagocytic Lymphohistiocytosis After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Nationwide Survey in Japan | Pediatr Blood Cancer | 2012 | 59 | 110—114 |
| 43. | Consideration of Glucocorticoids and Escherichia coli-derived L-asparaginase in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia | Transl Pediatr | 2013 | 2 | 73—75 |
| 44. | Pattern recognition analysis of proton nuclear magnetic resonance spectra of the intestinal epithelial cells extracts under oxidative stress | J Nippon Med Sch | 2014 | 81 | 236—247 |
| 45. | Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Report of the Japan Histiocytosis Study Group | Pediatr Blood Cancer | 2014 | 61 | 1257—1262 |
| 46. | Amoeboid neutrophils with few granules in childhood acute precursor B cell leukemia | J Nippon Med Sch | 2014 | 81 | 78—83 |
| 47. | Melatonin overcomes resistance to clofarabine in two leukemic cell lines by increased expression of deoxycytidine kinase | Exp Hematol | 2015 | 43 | 207—214 |
| 48. | Visualization of different characteristics of cerebrospinal fluid with acute encephalopathy and febrile seizures using pattern recognition analysis of 1H NMR | Pediatr Res | 2015 | 77 | 70—74 |
| 49. | Infantile pain episodes associated with novel 1 Nav1.9 mutations in familial episodic pain syndrome in Japanese families | PLoS ONE | 2016 | 11 | e0154827 |
| 50. | Genome-wide DNA methylation profiling of CpG islands in a morpholino anthracycline derivative-resistant leukemia cell line: p38 α as a novel candidate for resistance | Pharmacology Research & Perspectives | 2017 | 5 | e00285 |
| 51. | The incidence of pediatric invasive bacterial diseases in Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital before and after the introduction of conjugate vaccines | J Nippon Med Sch | 2018 | 85 | 34—38 |

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|----|----------|
| 52. Coxsackievirus B5 aseptic meningitis in infants of Chiba Prefecture, Japan, in 2016 | J Nippon Med Sch | 2018 | 85 | 187—190 |
| 53. Therapy-related secondary malignancies after treatment for childhood malignancy: Cases from a single institution | J Nippon Med Sch | 2019 | 86 | 207—214 |
| 54. Long-term outcomes of children with extracutaneous juvenile xanthogranulomas | Pediatr Blood Cancer | 2020 | 67 | e28381 |
| 55. IL-6-mediated inflammation may cause methotrexate-induced leukoencephalopathy | J Interferon Cytokine Res | 2020 | 67 | 341—348 |
| 56. Drug resistance in cancer therapy and the possible role of epigenetics | J Nippon Med Sch | 2020 | 87 | 244—251 |
| 57. Growth hormone treatment at Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital | J Nippon Med Sch | 2021 | 88 | 39—44 |
| 58. Drug resistance to nelarabine in leukemia cell lines might be caused by reduced expression of deoxycytidine kinase through epigenetic mechanisms | Cancer Chemother Pharmacol | 2022 | 89 | 83—91 |
| 59. Post-traumatic stress disorder in children and parents with traffic accidents | J Nippon Med Sch | 2022 | 89 | 47—55 |
| 60. Methylation of PLK-1 Potentially Drives Bendamustine Resistance in Leukemia Cells | J Nippon Med Sch | | | in press |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



船坂 陽子 教授

略 歴

- | | |
|---|---|
| 1984年 3月 神戸大学医学部卒業 | して米国 Cincinnati 大学医学部皮膚科 |
| 1988年 3月 神戸大学大学院医学研究科修了, 医学
博士 | 研究員 (文部省在外研究員) |
| 1988年 4月～9月
神戸大学医学部 皮膚科 助手 | 2009年 4月～2010年 3月
神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分
野 准教授 |
| 1988年 10月～1989年 6月
大阪厚生年金病院 皮膚科 医員 | 2010年 4月～2014年 9月
日本医科大学皮膚科学 准教授 |
| 1989年 7月～1996年 6月
神戸大学医学部 皮膚科 助手 | 2012年 4月～2014年 3月
財団法人博慈会老人病研究所客員研究
員 |
| 1989年 12月～1991年 3月
神戸大学医学部皮膚科助手の出張とし
て米国 Yale 大学医学部皮膚科研究員 | 2014年 10月 日本医科大学 皮膚科学 教授 |
| 1996年 7月～2009年 3月
神戸大学医学部附属病院 講師 | 2017年 4月～2019年 3月
明治薬科大学大学院薬学研究科生命創
薬科学専攻博士課程 (前期) 客員教授 |
| 1996年 9月～10月
神戸大学医学部附属病院講師の出張と | 2024年 3月 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

色素細胞学（色素異常症，悪性黒色腫），光医学（光老化，紫外線発痛，レーザー光線のアンチエイジング効果），美容皮膚科学

専門医資格

日本皮膚科学会皮膚科専門医
日本皮膚科学会認定 美容皮膚科・レーザー指導専門医
日本レーザー医学会認定 レーザー専門医
日本レーザー医学会認定 レーザー指導医
日本化粧品医療学会認定 化粧品医療専門医

所属学会，役職等

国際色素細胞学会（International Federation of Pigment Cell Society, IFPCS）理事（2017年～），会長（理事長）（2020年～2023年）
日本色素細胞学会 理事（2000年～2006年，2010年～），会長（理事長）（2018年～2021年）
日本美容皮膚科学会 理事（2009年～）
日本光医学光生物学会 理事（2018年～）
日本化粧品医療学会 副理事長（2019年～）
日本レーザー医学会 理事（2020年～）
日本レーザー医学会 PMDA連絡協議会委員（2019年～）
日本研究皮膚科学会 評議員（1996年～）
日本抗加齢医学会 評議員（2010年～）
分科会「見た目のアンチエイジング研究会」世話人（2016年～）
日本化粧品学会 評議員（2013年～）
日本皮膚悪性腫瘍学会 評議員（2017年～）
加齢皮膚医学研究会 幹事（2005年～2023年），世話人（2023年～）
日本皮膚科学会 代議員（2016年～）
日本皮膚科学会ケミカルピーリングに関する検討委員会委員（2001年～），委員長（2013年～）
日本皮膚科学会認定美容皮膚科・レーザー指導専門医委員会 委員（2007年～），委員長（2014年～）
日本癌学会
日本アレルギー学会
日本皮膚アレルギー学会
日本レーザー治療学会
米国研究皮膚科学会（Society of Investigative Dermatology）
米国皮膚科学会（American Academy of Dermatology）
米国レーザー学会（American Society for Laser Medicine and Surgery）

主催学会

- 第12回見た目のアンチエイジング研究会（2018年9月）
- 第38回日本美容皮膚科学会総会・学術大会（2020年9月）
- 第42回日本光医学・光生物学会（2021年1月）
- 第31回日本色素細胞学会学術大会（2022年11月）
- 第4回日本化粧品医療学会学術集会（2023年2月）
- 第19回加齢皮膚医学研究会（2023年9月）
- 第44回日本レーザー医学会総会（2023年11月）

社会的活動

文部科学省大学設置・学校法人審議会 大学設置分科会 専門職大学専門委員・主査代理（2019年～2021年）
文部科学省大学設置・学校法人審議会 大学設置分科会 専門職大学専門委員・主査（2021年～2022年）
独立行政法人医薬品医療総合機構（PMDA）美白化粧品に関わる審査の専門委員（2019年～）
独立行政法人医薬品医療総合機構（PMDA）レーザーの安全性評価に関わる専門委員（2019年～）
独立行政法人日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（2014年）
令和元年度，3年度美容医療診療指針（日本美容外科学会JSAPS，日本美容皮膚科学会，日本美容外科学会JSAS，日本形成外科学会，日本皮膚科学会の5学会による合同作業）において，シミ（日光黒子（老人性色素斑）・肝斑）に対するレーザー治療，シミ（後天性真皮メラノサイトーシス：ADM）に対するレーザー治療，の項目を執筆

受賞

- | | | | |
|-------|---|-------|------------------------------|
| 1989年 | Scholarship for young investigator, Chemex Company, Yale University, USA | 2011年 | 加齢皮膚医学研究会ロート賞 |
| 1990年 | Young Investigator Travel Award, International Pigment Cell Conference | 2012年 | 財団法人博慈会 老人病研究所 平成24年度基礎部門奨励賞 |
| 1996年 | Outstanding Performance Award, 1st Joint Meeting of the Japanese and Canadian Societies for Investigative Dermatology | 2013年 | 第81回日本医科大学医学会総会優秀演題賞 |
| 2007年 | 社団法人神緑会 田中千賀子学術奨励賞 | 2022年 | 日本光医学光生物学会学会賞 |
| | | 2023年 | 第41回日本美容皮膚科学会総会・学術大会 優秀演題賞 |

公的研究助成

科学研究費助成事業

- | | |
|---|--|
| 1. 一般研究 (C) 1989年~1990年 分担
紫外線による表皮細胞損傷と修復—(6-4) 光生成物の生成と修復— | 7. 特定領域研究 (C) (がん特) 2001年 代表
DNA修復能欠損メラノサイトを用いた再構築皮膚での紫外線によるメラノーマ形成誘導 |
| 2. 奨励研究 (A) 1993年 代表
悪性黒色腫及び白斑におけるメラノサイト増殖因子の伝達機構の解明とその作用 | 8. 基盤研究 (C) 2004年~2005年 代表
DNA修復能欠損メラノサイトを用いた再構築皮膚での紫外線によるメラノーマ形成誘導 |
| 3. 奨励研究 (A) 1994年 代表
色素細胞の増殖異常及び異所性増殖機序の解明とその治療応用 | 9. 基盤研究 (C) 2007年~2008年 代表
悪性黒色腫における代謝型グルタミン酸受容体発現の意義解明 |
| 4. 奨励研究 (A) 1995年 代表
紫外線によるサイトカイン産生・誘導における活性酸素及びシグナル伝達機構の役割解明 | 10. 基盤研究 (C) 2010年~2012年 代表
悪性黒色腫形成・増殖に関わるシグナルの同定, 特に紫外線誘発黒色腫形成機序の解明 |
| 5. 基盤研究 (C) 1999年~2000年 代表
色素細胞の増殖・分化・転移能獲得におけるMSH受容体種の役割解明 | 11. 基盤研究 (C) 2017年~2019年 代表
悪性黒色腫におけるMAPキナーゼ活性化制御分子の同定 |
| 6. 特定領域研究 (C) (がん特) 2000年 代表
DNA修復能欠損メラノサイトを用いた再構築皮膚その他の研究助成金 | 12. 基盤研究 (C) 2021年~2023年 代表
エキシマレーザーの色素細胞活性化機序の解明 |
| 1. 第2回資生堂皮膚老化研究ファンド 1992年 代表
長期及び大量紫外線がヒト皮膚色素細胞の増殖と機能に与える影響—光老化の側面からの研究— | 美白剤の紫外線色素沈着抑制機構とその安全性に関する研究 |
| 2. 社団法人新緑会助成金 1995年 代表
紫外線による色素細胞活性化の分子生物学的解析 | 7. 日本リディアオリリー協会公募課題研究助成金 1999年 代表
色素細胞の増殖・分化・転移能獲得におけるMSH受容体種の役割解明 |
| 3. 日本女医学会学術研究助成金 1995年 代表
紫外線による色素細胞活性化の同定とそのシグナル伝達機構の解析 | 8. 日本皮膚科学会基礎医学研究費 2000年 分担
DNA修復能欠損メラノサイトを用いた再構築皮膚での紫外線によるメラノーマ形成誘導 |
| 4. 日本皮膚科学会基礎医学研究費 1997年 代表
チロジナーゼ, チロジナーゼ関連蛋白TRP-1,2の細胞内輸送制御に関わる分子種の同定 | 9. 地域結集型共同研究事業—財団法人, 先端医療振興財団 2000年 分担
皮膚老化の防止と治療法の確立—真皮結合組織の再生と再構築の分子機構解明 |
| 5. 兵庫県医師会勤務医特別事業研究助成金 1997年 代表
免疫不全マウスを用いたヒト皮膚悪性黒色腫形成誘導および癌原因遺伝子の同定 | 10. 地域結集型共同研究事業—財団法人, 先端医療振興財団 2001年 分担
皮膚老化の防止と治療法の確立—真皮結合組織の再生と再構築の分子機構解明 |
| 6. コスメトロジー研究振興財団研究助成金 1998年 代表 | |

記念講演会要旨

科学的根拠に裏付けられた美容皮膚科学の実践

船坂 陽子

皮膚科学

はじめに

40年の医師人生において悪性黒色腫の患者さんの管理に奔走する日々、基礎研究に没頭する日々を経て、最終的には大学病院で科学的根拠に裏付けられた美容皮膚科学を実践していこうとの思いを強く持って奮闘してきました。多くの仲間にも恵まれ楽しく仕事をする事ができたことに感謝いたします。

美容皮膚科学を目指した動機 美白化粧品の開発を新聞で見

学生時代に、ある化粧品会社が美白化粧品を皮膚科の先生と共に開発したとの記事を目にし、自分もこのような事に携わることができればいいなと漠然と考えていました。

皮膚科学の講義を受けるようになり、当時の神戸大学医学部の皮膚科教授だった三嶋豊先生がメラニン生成や色素細胞の増殖、悪性黒色腫の臨床および基礎研究で世界的に有名なサイエンティストであることを知り、皮膚科学教室に入局すると同時に先生の勧めで大学院に進学しました。これからは分子生物学的研究手法が必須になってくるから若いうちに取得しておいた方がいいよとのことからです。昼間は三嶋先生の外来診療の陪診として全国から集まってくる悪性黒色腫の患者さんの診療と入院された悪性黒色腫患者さんの治療（手術や抗癌剤）に携わり、夜と休日に病理学教室で研究をしておりましたので、寝る間もないほどの大変な生活でした。

二度の米国留学を経て

三嶋教授の勧めで、1989年～1991年米国Yale大学皮膚科のAaron B Lerner教授の研究室に留学しました。Lerner教授はメラニンおよびメラノサイト刺激ホルモン（melanocyte stimulating hormone, MSH）を見出し、Yale大学皮膚科の初代主任教授となられた方です。私が留学した際にはRuth Halaban博士が研究室を主導しておられ、色素細胞の増殖制御の研究で当時世界的にとっても注目されておられました。私は色素細胞の第4の増殖因子としてstem cell factor (SCF)を同定し、また各種色素細胞の増殖因子により共通して活性化されるシグナルがMAPK (mitogen activated protein kinase) の一つであるERK (extracellular signal regulated kinase) である事を見出しました。また黒色腫細胞では特別な増殖因子がなくてもERKが常時活性化している事を世界に先駆けて報告しました。これらは現在悪性黒色腫の分子標的治療薬として用いられているMEK阻害薬の開発につながる基礎研究となりました。

三嶋教授の後任として市橋正光助教授が就任され、ご専門分野の紫外線による色素沈着の機序についての研究を進めることとなりました。視床下部一下垂体に発現するcorticotropin releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), MSHが表皮角化細胞及び色素細胞に発現していることを証明しました。また中波長紫外線UVBによりこれらの発現が増強し、かつ表皮角化細胞からの放出が促進されること、さらに、MSHの受容体であるmelanocortin 1 receptor (MC1R)が表皮角化細胞及び色素細胞に発現していること、binding activity (結合能)を有していること、色素細胞ではUVB照射やUVB照射により角化細胞で誘導される各種サイトカインによりその結合能が増強し、MSH-MC1RのcascadeがUVBによる色素沈着に大きく関わっている事を明らかにしました。さらにUVBにより抗酸化作用を持つthioredoxinが表皮角化細胞において誘導されますが、thioredoxinはUVBによる色素細胞の細胞死を防御し、またMC1Rの発現を高めてUVBによる色素沈着に関わる事を明らかにしました。すなわちUVBによる炎症性サイトカインのみならず酸化ストレスにより誘導される抗酸化分子も色素沈着に関わっている事を明らかにしました。

光線外来を担当し、光線過敏症に加え、ソバカスやシミの患者さんを多く診察するようになり、治療をきちんとやっていきたいという思いが強くなりました。市橋教授の推薦で、米国Cincinnati大学医学部皮膚科のJames

Nordlund 教授の研究室の Zalfa Abdel-Malek 教授のところへ文部省在外研究員として 1996 年に 2 カ月間留学する機会を得ました。MSH に関する研究を Abdel-Malek 教授と行いながら、Nordlund 教授には色素異常症の臨床について教示いただくことができました。当時世界最強の美白剤と言われているハイドロキノン外用剤について副作用の懸念が指摘され出した時でした。Nordlund 教授の 30 年の臨床研究に基づいたハイドロキノン外用剤の正しい使い方、および自家製剤の作り方についてご教示いただくことができ、帰国後神戸大学の薬物倫理委員会を経て自費診療としてハイドロキノン製剤を使用してシミ治療を始めることができました。

大学病院皮膚科として初めてケミカルピーリングを自費診療として導入

この頃、ケミカルピーリングと言ってアルファヒドロキシ酸の一種であるグリコール酸を皮膚に塗布すると、シミもとれ、シワも改善し、美肌効果があると欧米で大変流行っておりました。市橋教授の後押しで、アジアでケミカルピーリングを最も盛んに行っている台湾の大学病院に見学に行かせていただき、神戸大学にケミカルピーリングを導入しました。最初は薬物倫理委員会を経てどのような条件でこういった効果が出るのかを解析して論文化し、日本人皮膚に対する標準的な治療条件について明らかにしました。さらにこれらの結果を踏まえて神戸大学において、大学病院皮膚科として初めてケミカルピーリングを自費診療として導入いたしました。

グリコール酸を皮膚に塗布して直後の皮膚は少し赤くなるだけなのに、どうしてシミが薄くなり、小ジワが改善するのが大きな疑問でした。そこでグリコール酸の皮膚に対する作用が、表皮にある角化細胞や色素細胞に薬理的に作用し、色素細胞ではメラニン生成が抑制され、角化細胞からはサイトカインが放出されてそれが真皮の線維芽細胞に働いて傷んだコラーゲンを除去し、新しくコラーゲン生成を促すことによりシミやシワが改善できるのだということ、また角層が剥離される分子機序も明らかにしました。また細胞を用いた研究に加え、ヘアレスマウスを用いて光老化（紫外線により促進された老化）マウスを作成し、ケミカルピーリングを繰り返し塗布することの皮膚への作用についても検証しました。

1990 年代後半、国民生活センターの全国消費生活情報ネットワーク・システム（PIO-NET）には安易に行われるケミカルピーリングに対しての危害例の相談が多数寄せられるようになりました。日本皮膚科学会は本行為を行う医師、当該関係者の教育および国民への周知が責務と判断し、私もガイドライン作成委員として参加し、2001 年に日本皮膚科学会ケミカルピーリングガイドライン 2001 を公表しました。

日本医科大学皮膚科学教室に移って～レーザー治療のエビデンスを求める～

2000 年代、ある統計で新患のレーザー治療の件数が最も多かったのが西では私のおりました神戸大学、東では日本医科大学でした。2009 年こちらに来ますと、多種類のレーザー機器が設置されており、美容外来に携わる皮膚科医師が多数おられました。当時の主任教授の川名先生の指示で美容外来を担当させていただくと同時に、大学院生と共に美容治療に用いるレーザーや光線の安全性についての研究を行いました。

通常なら背部の表皮に色素細胞を保持しないマウスに遺伝子改変を施して表皮に色素細胞を保持し、白人タイプ、黒人タイプ、アジア人タイプの皮膚色となる光老化マウスを作成して、レーザー治療に用いられる波長の光を繰り返し照射してその安全性について検証いたしました。

国際色素細胞学会会長に就任して

神戸大学の三嶋教授は日本色素細胞学会、国際色素細胞学会の設立に大きく貢献された先生ですが、そのご縁で弟子の私は 2018 年から 2021 年日本色素細胞学会の会長を、2020 年から 2023 年国際色素細胞学会の会長を務めました。基礎の研究者、皮膚科医、腫瘍内科医が会員で、色素細胞の発生、メラニン生成の制御、悪性黒色腫の遺伝子・シグナル異常、悪性黒色腫の治療、色素異常症の病態、白髪の病態や治療、美白剤やレーザー・光線を用いた治療やその開発などがテーマとなる学会です。国際色素細胞学会は日本色素細胞学会、米国色素細胞学会、ヨーロッパ色素細胞学会、アジア色素細胞学会の 4 つの学会より構成されています。私自身は悪性黒色腫の研究から始まり、紫外線による色素沈着機序の研究、美白剤の機序解明や開発、レーザー光線の光老化皮膚への作用機序に関する研究に携わっておりますが、いずれの研究項目においてもキーワードは色素細胞で、この学会に所属する限り新しい知見を得ることができるのは大変ありがたいと思います。

今後の美容皮膚科学の発展を願って

高齢化社会を迎え見た目のアンチエイジングを望む人が多くなっています。光老化の機序がさらに解明され、より良い治療が開発される事を願っています。現在日本皮膚科学会認定美容皮膚科・レーザー指導専門医を取得している人数が最も多い大学が日本医科大学です。美容皮膚科領域の疾患の病態を知り、正しい診断を下し、治療の作用機序を熟知して治療にあたる、エビデンスに則った美容皮膚科学をこれからも皆に実践していただけることを願っております。

主たる研究業績

- | | | | | |
|---|-----------------------|------|------|-----------|
| 1. Comparative analysis of oncogene expression and chromosome abnormalities between metastatic and nonmetastatic B16 melanoma clones | Dermatologica | 1988 | 177 | 200—211 |
| 2. Relative biological effectiveness (RBE) of thermal neutron capture therapy of cultured B-16 melanoma cells preincubated with 10B-paraborono-phenylalanine | Pigment Cell Res | 1989 | 2 | 325—329 |
| 3. c-Kit-kinase induces a cascade of protein tyrosine phosphorylation in normal human melanocytes in response to mast cell growth factor and stimulates mitogen-activated protein kinase but is down-regulated in melanomas | Mol Biol Cell | 1992 | 3 | 197—209 |
| 4. Growth factors, receptor kinases, and protein tyrosine phosphatases in normal and malignant melanocytes | J Immunothera | 1992 | 12 | 154—161 |
| 5. Met and hepatocyte growth factor/scatter factor signal transduction in normal melanocytes and melanoma cells | Oncogene | 1992 | 7 | 2195—2206 |
| 6. Stable and strong expression of basic fibroblast growth factor in naevus cell naevus contrasts with aberrant expression in melanoma | Br J Dermatol | 1994 | 130 | 320—324 |
| 7. C-KIT receptor expression in cutaneous melanoma and benign melanocytic naevi | Melanoma Res | 1996 | 6 | 25—30 |
| 8. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture : regulation by UVB | Biochim Biophys Acta | 1996 | 1313 | 130—138 |
| 9. Expression of fibroblast growth factor receptors in naevus cell naevus and malignant melanoma | Melanoma Res | 1997 | 7 | 299—305 |
| 10. Immunoreactivity of α -melanocyte stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone, and β -endorphin in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi | Br J Dermatol | 1998 | 138 | 981—985 |
| 11. Modulation of melanocyte stimulating hormone receptor expression on normal human melanocytes : evidence for a regulatory role of UVB, IL-1 α , I L-1 β , ET-1, and TNF- α | Br J Dermatol | 1998 | 139 | 216—224 |
| 12. Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes | Pigment Cell Res | 1998 | 11 | 206—212 |
| 13. Enhanced expression of melanocortin-1 receptor (MC1-R) in normal human keratinocytes during differentiation : evidence for increased expression of POMC peptides near suprabasal layer of epidermis | J Invest Dermatol | 1999 | 112 | 853—860 |
| 14. Depigmenting effect of α -tocopheryl ferulate on human melanoma cell | Br J Dermatol | 1999 | 141 | 20—29 |
| 15. Possible involvement of proteolytic degradation of tyrosinase in the regulatory effect of fatty acids on melanogenesis | J Lipid Res | 1999 | 40 | 1312—1316 |
| 16. Expression of tyrosinase, TRP-1, and TRP-2 in UV-irradiated melanocytes : preventive role of TRP-2 on UVB-induced apoptosis | Melanoma Res | 1999 | 9 | 433—445 |
| 17. Macrophage fusion upregulates mRNA for melanocortin 1 receptor but not for the melanogenic proteins in Cloudman S91 melanoma cells | Pigment Cell Res | 1999 | 12 | 355—366 |
| 18. Small GTPase Rab3A is associated with melanosomes in melanoma cells | Pigment Cell Res | 2000 | 13 | 332—336 |
| 19. Tissue factor expression and serum level in patients in melanoma does not correlate with disease progression | Pigment Cell Res | 2001 | 14 | 195—200 |
| 20. Inhibition of pigmentation and motility of metastatic macrophage-fusion hybrids by GnT-III transfection | Cell Growth Differ | 2001 | 12 | 623—630 |
| 21. Pharmaceutical and clinical assessment of hydroquinone ointment prepared by extemporaneous nonsterile compounding | Biol Pharm Bull | 2002 | 25 | 92—96 |
| 22. The expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) in melanoma | Pigment Cell Res | 2002 | 15 | 98—103 |
| 23. Oxidative stress mediates cell surface expression of SS-A/Ro antigen on keratinocytes | Free Radical Biol Med | 2002 | 32 | 1006—1016 |
| 24. Differential expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in metastatic melanoma lesions | Pigment Cell Res | 2002 | 15 | 212—216 |

- | | | | | |
|---|------------------------------|------|-----|-------------|
| 25. Mucosal addressin cell adhesion molecule 1 plays an unexpected role in the development of mouse guard hair | J Invest Dermatol | 2002 | 119 | 632—638 |
| 26. Effects of various storage conditions and alterations of antioxidant contents on chromatic aberration of hydroquinone ointment | Biol Pharm Bull | 2003 | 26 | 120—122 |
| 27. Widespread expression of parathyroid hormone-related peptide in melanocytic cells | Br J Dermatol | 2003 | 148 | 533—538 |
| 28. Evidence that the small GTPase Rab8 involves in melanosome traffic and dendrite extension in B16 melanoma cells | Cell Tissue Res | 2003 | 314 | 381—388 |
| 29. Fatty acids regulate pigmentation via proteasomal degradation of tyrosinase-A new aspect of ubiquitin-proteasome function | J Biol Chem | 2004 | 279 | 15427—15433 |
| 30. Effects of glycolic acid on desquamation-regulating proteinases in human stratum corneum | Exp Dermatol | 2005 | 14 | 34—40 |
| 31. GnT-V expression and metastatic phenotypes in macrophage-melanoma fusion hybrids is down-regulated by 5-Aza-dC : Evidence for methylation sensitive, extragenic regulation of GnT-V transcription | Gene | 2006 | 374 | 166—173 |
| 32. A Zn(II)-glycine complex suppresses UVB-induced melanin production by stimulating metallothionein expression | Int J Cosmet Sci | 2008 | 30 | 105—112 |
| 33. Four types of founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with XPV | J Dermatol Sci | 2008 | 52 | 144—148 |
| 34. Metabotropic glutamate receptor subtype-1 is essential for in vivo growth of melanoma | Oncogene | 2008 | 27 | 7162—7170 |
| 35. Thioredoxin suppresses the contact hypersensitivity response by inhibiting leukocyte recruitment during the elicitation phase | Antioxid Redox Signal | 2009 | 11 | 1227—1235 |
| 36. Upregulation of alpha and beta integrin subunits in metastatic macrophage-melanoma fusion hybrids | Melanoma Res | 2009 | 19 | 343—349 |
| 37. Effect of alendronate on bone metabolic indices and bone mineral density in patients treated with high-dose glucocorticoid : a prospective study | Osteoporos Int | 2010 | 21 | 1565—1571 |
| 38. Prevention of ultraviolet B radiation-induced epidermal damage by expression of heat shock protein 70 | J Biol Chem | 2010 | 285 | 5848—5858 |
| 39. Suppression of melanin production by expression of HSP70 | J Biol Chem | 2010 | 285 | 13254—13263 |
| 40. Pharmacogenomics of metabotropic glutamate receptor subtype-1 and in vivo malignant melanoma formation | J Dermatol | 2010 | 67 | 635—646 |
| 41. Preventive effect of chemical peeling on ultraviolet induced skin tumor formation | J Dermatol Sci | 2010 | 60 | 21—28 |
| 42. Effect of chemical peeling on photocarcinogenesis | J Dermatol | 2010 | 37 | 864—872 |
| 43. Guidelines for chemical peeling in Japan (3 rd edition) | J Dermatol | 2012 | 39 | 321—325 |
| 44. Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria | J Dermatol Sci | 2012 | 66 | 244—245 |
| 45. Reduced GNG2 expression levels in mouse and human malignant melanomas | Am J Cancer Res | 2012 | 2 | 322—329 |
| 46. Glycosylation of tyrosinase is a determinant of melanin production in cultured melanoma cells | Mol Med Rep | 2013 | 8 | 818—822 |
| 47. Oculocutaneous albinism (OCA) in Japanese patients : Five novel mutations | J Dermatol Sci | 2014 | 74 | 173—174 |
| 48. Guide for medical professionals (i.e. dermatologists) for the management of Rhododendol-induced leukoderma | J Dermatol | 2015 | 42 | 113—128 |
| 49. Effect of infrared radiation A on photoaged hairless mice harboring eumelanin and pheomelanin in the epidermis | J Dermatol | 2015 | 42 | 382—390 |
| 50. BRAF, KIT and NRAS mutations and expression of c-KIT, phosphorylated extracellular signal-regulated kinase and phosphorylated AKT in Japanese melanoma patients | J Dermatol | 2015 | 42 | 477—484 |
| 51. Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria : Ten novel mutations of the ADAR1 gene | J Dermatol Sci | 2015 | 79 | 88—90 |
| 52. Effective treatment by glycolic acid peeling for cutaneous manifestation of familial generalized acanthosis nigricans caused by FGFR3 mutation | J Eur Acad Dermatol Venereol | 2016 | 30 | 442—445 |

- | | | | | |
|--|---------------------------|------|-----|-----------|
| 53. Melanotic malignant melanoma in oculocutaneous albinism type 4 | Acta Derma Venereol | 2017 | 97 | 287—288 |
| 54. Increased number of mast cells in the dermis in actinic keratosis lesions effectively treated with imiquimod | J Dermatol | 2017 | 44 | 944—949 |
| 55. Identification of two novel mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 5 | J Dermatol | 2020 | 47 | e392—e393 |
| 56. Five novel mutations in SASH1 contribute to lentiginous phenotypes in Japanese families | Pigment Cell Melanoma Res | 2021 | 34 | 174—178 |
| 57. Enhancement of ultraviolet B-induced apoptosis and elimination of DNA damage by pre-irradiation with infrared radiation A does not depend on DNA damage repair | J Nippon Med Sch | 2022 | 89 | 184—189 |
| 58. Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults | Digestion | 2023 | 104 | 335—347 |
| 59. Dietary fiber inulin improves murine imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis | Int J Mol Sci | 2023 | 24 | 14197 |
| 60. Epidermal turnover and iron metabolism in senile lentigo | J Dermatol | 2024 | | in press |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



金田 誠 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---|---------|--|
| 1983年3月 | 山形大学医学部卒業 | 2004年3月 | 理化学研究所（和光本所）脳センター
神経遺伝研究チーム
非常勤研究員（兼任）（～2018年） |
| 1987年3月 | 山形大学大学院医学研究科修了 | 2007年4月 | 慶應義塾大学医学部准教授（生理学教室） |
| 1986年4月 | 九州大学医学部生理学第一講座 内地
留学（～1987年9月） | 2011年4月 | 藤田保健衛生大学客員教員（兼任） |
| 1987年4月 | 山形大学医学部研究生（内科学第三講
座） | 2011年8月 | 国立障害者リハビリテーションセン
ター研究協力者（兼任）（～現在） |
| 1987年10月 | 山形大学医学部医員（内科学第三講座） | 2012年4月 | 日本医科大学大学院感覚情報科学分野
大学院教授 |
| 1988年4月 | 九州大学医学部医員（生理学第二講座） | 2012年4月 | 藤田保健衛生大学客員教授（兼任）（～
2020年） |
| 1989年3月 | 岡崎国立共同研究機構生理学研究所助
手（神経情報部門） | 2012年4月 | 東京医療福祉専門学校非常勤講師（兼
任）（～現在） |
| 1991年5月 | 山形大学医学部助手（生理学第一講座） | 2013年4月 | 大阪大学蛋白質研究所共同研究員（兼
任）（～現在） |
| 1993年1月 | 文部省在外研究員（連合王国ロンドン
大学薬理学教室）（～1994年4月） | 2024年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1995年9月 | 慶應義塾大学医学部専任講師（生理学
教室） | | |
| 2001年4月 | 慶應義塾大学医学部助教授（生理学教
室） | | |

所属学会

日本生理学会
日本神経科学学会

米国 Society for Neuroscience
視覚科学フォーラム

主催学会

2006～2009 年
第 4～6 回 Asian Conference of Vision プログラム委
員

2009 年
36th International Union of Physiological Sciences
2009 プログラム委員兼トラベルグラント審査委員
2014 年
第 245 回東京生理談話会集会長

学会誌編集委員

Journal of Nippon Medical School (Editorial Board,
2014～現在)

記念講演会要旨

神経内科医を志した網膜生理学者として

金田 誠

感覚情報科学分野

はじめに

われわれの受容する視覚情報には、形、コントラスト、明暗、動き、色などの多様な情報が含まれている。網膜はこうした多様な視覚情報を受容し、処理をする視覚情報処理の基盤となっている。私が網膜研究を始めたころには、網膜視細胞が光情報を電気信号に変換するメカニズムや、網膜視細胞の神経伝達物質がグルタミン酸であることなどが明らかにされていた。また網膜には、光刺激で脱分極する ON 経路と光刺激で過分極する OFF 経路が存在すること、ON 経路と OFF 経路は異なるグルタミン酸受容体を持つことなどが明らかにされていた。ただ私が網膜研究を始めた頃は、“ON 経路と OFF 経路は信号の符号が逆転しているだけの対称な並列な信号処理回路”として扱われ、そうした理解のもとに研究が進められてきた。ここでは私の網膜研究との出会いと、私のこの 20 年の研究で明らかにできた、ON 経路と OFF 経路の非対称性について述べたい。

金子章道先生との出会い

私はもともと神経内科を志望して、山形大学第 3 内科に大学院生として入局した。私自身は学生時代に教わる機会のなかった神経病理学を勉強することを希望していたが、教授の意向で、生理学教室で神経生理学を研究することになった。大学院 3 年時に学位論文がまとまったことから、教授の意向で大学院生 4 年次は九州大学に内地留学することになった。九州大学で行った研究は当時国内では誰も成功していなかった、“哺乳類中枢神経細胞の単離標本の作製とそのイオン電流記録”であった。当時は哺乳類中枢神経細胞の単離細胞標本を作れるラボは世界的にもほぼないという状況で、イオン電流記録は培養神経細胞か冷血動物の単離神経細胞標本を用いたものしかないという状況であった。当然国内では教わる相手もおらず、海外の文献を元にしようにも、標本作製できたとする文献が 1 報存在するのみであった。そうした中、文献を頼りに装置を組み立てて系を確立するという作業であった。この研究が成功したことから、私は内科を退局して九州大学で研究を継続することとなった。当時は標本作製法自体が新規であったので、この標本作製法の原稿を作成し、投稿した。この原稿が機縁となり、金子先生（岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授）を紹介され、岡崎の金子先生の教室で助手として網膜の研究を行うことになった。後になって知ったことだが、どうもその原稿の査読者に生理学研究所の関係者がいたようで、生理学研究所の研究者は金子先生を含めて私のことを皆知っていたようである。実際、“同じ装置を作ってやってみたがうまくいかなかった”と私に話した人もおり、こちらはほとんど研究所の人の名前を知らないのに、皆が私の名前を知っているという状況で、網膜研究をスタートすることになった。

金子先生の研究室で私に課せられた研究テーマは、“ネコの網膜神経節細胞を蛍光色素で逆行性に標識し、単離した網膜神経節細胞を蛍光顕微鏡で同定してイオン電流解析をする”というものであった。これも当時海外の最先端の実験技術であり、論文が 1 報あるのみで国内では全く行われていなかった研究技術であった。金子先生は研究に厳しい先生の上、自分が何でもできることから、私が実験を始めて 1 カ月もするとデータが出ているものと思って、進捗状況をいろいろ聞くようになってきた。ただ手術道具や動物の入手ルートを一からそろえなければならない状況で、1 カ月でデータが出るはずもなく、かなり苦労した記憶がある。幸い生理学研究所には、哺乳類のステレオ手術の技術を持っていた先生がいたので、ステレオ手術を見学させてもらうことができ、何とか 3 カ月程度でネコのステレオ標本を用いて、網膜神経節細胞を蛍光色素で逆行性に標識できるようになった。その後網膜神経節細胞の単離標本を確立し、赴任後 4 カ月で何とかイオン電流記録をすることが出来るようになった。データを見せたところ金子先生の顔が緩んだので、この時はかなりほっとした記憶がある。その後実験データもまとまり、投稿する際には論文の作成方法をマンツーマンで教えていただく機会にも恵まれた。この時の経験がその後の私の論文作成の基礎となっており、今でも大変ありがたく思っている。

慶応義塾大学医学部での研究

生理学研究所での研究がようやく軌道に乗った2年目に、金子先生が生理学研究所から慶応義塾大学医学部生理学教室の教授に異動されることになった。当時慶応の生理学教室のポストは埋まっていたため、私は母校である山形大学に異動し、心臓や受精に関する研究をすることになった。山形大学在籍中には連合王国ロンドン大学に留学する機会があり、留学先では小脳の研究に携わることになった。帰国後1年ほどして金子先生から慶応の講師に迎えてもらうこととなり、私の網膜研究が本格的に始まることになった。

これまでの私は、教授の異動や定年などのため、長期的なプロジェクト研究をする機会がなかった。そこで慶応に移ってからは、長期的にできる研究テーマを探すことを考えながら研究を進めることを心掛けるようになった。准教授に昇進してからは、金子先生から独立した研究者として自分の研究を進める機会も与えていただいた。元来、私は外部との共同研究や学会シンポジウムのオーガナイザーなど、“自分には分不相応”と考える引っ込み思案の性格であったが、金子先生の指導（“君ならできる”という強い圧ではあったが）の元、こうしたことにも取り組むようになった。今思えば、この時の強い指導がなければ、その後私が共同研究や学会のシンポジウムのオーガナイザーをすることはなかったと思っている。本当に金子先生にはいろいろ教えていただいたと感謝している。

ライフワークとなった研究へ

金子先生の定年後、私は准教授として一人で網膜研究を進めることとなった。この時手がけていた研究は、“網膜コリン作動性アムクリン細胞 P2X2 型プリン受容体”に関するものであった。冒頭に述べたように、基本的に網膜の ON 経路と OFF 経路は、同じ神経伝達物質と受容体を使う並列で対称な神経回路と考えられてきた。ところが当時私が調べていたコリン作動性アムクリン細胞の P2X2 型プリン受容体の分布は OFF 経路特異的であり、ON 経路には存在しないという非対称な分布を示す興味深いものであった。当時は幸い理化学研究所脳センターの複数の研究室との共同研究が動いており、私は自分の研究を前に進めることが出来た。これも金子先生に共同研究をすすめていただかなかっただけで、なしえなかった研究である。

慶応でプリン受容体の研究を進めていたところ、幸運にも日本医大の大学院教授として生理学教室を主宰する機会に恵まれた。理研で共同研究をしていた共同研究者に声をかけたところ、幸いにも私の研究を手伝ってもらえることとなった。慶応の准教授時代には、私は単離したコリン作動性アムクリン細胞がグリシンに応答したりしなかったりすることを疑問に思っていたが、P2X2 受容体の研究で手いっぱいであり、“グリシン応答が出たり出なかったりするのは細胞の調子が悪いのだろう”位にしか考えていなかった。ただ赴任後に P2X2 受容体の研究が一段落したので詳しく調べてみたところ、グリシンの応答は ON 型コリン作動性アムクリン細胞特異的に存在しているという興味深いものであった。その後も様々なコリン作動性アムクリン細胞の細胞特性について検討を重ね、ON 型と OFF 型コリン作動性アムクリン細胞は、グリシン受容体応答、P2X2 型プリン受容体応答、アセチルコリンの前駆物質であるコリンの取り込み経路、アセチルコリンで惹起されるシナプス前細胞からの GABA 応答の制御機構などの様々な情報処理回路において違いがみられることを明らかにすることが出来た。私の行ってきた研究も、“網膜の ON 経路と OFF 経路が対称な並列回路ではない”という考え方の発展に、多少は寄与したのではないかと思っている。

おわりに

“神経内科医を志した網膜生理学者として”といった大それたタイトルで話をさせていただいたが、そもそも私は“神経内科医になりたい”と思っただけで、実際は大学院生時代も含めてほとんど生理学教室で過ごし、神経内科医としての研修は大学院卒業後の半年程度しか行ってない。また生理学教室で過ごした時期においても、“網膜以外”の研究をしていた時期も結構ある。ただ最近 20 年ほどは網膜研究を一貫して続けることができ、“網膜生理学者”として生理学の教科書等も執筆させていただく機会を得ている。網膜研究は私が始めたころには視細胞の研究が一段落した時期であり、視細胞で研究することはほぼなくなったと考えられていたが、現在も再生医学をはじめとした分野で視細胞研究が続けられている。私は網膜の二次ニューロン三次ニューロンを研究対象として研究を続けてきたが、私の研究も、私が研究を始めたころの常識であった、“ON 経路と OFF 経路は対称な並列回路である”という考え方が転換するなど、これからの新しい研究の展開が待たれる分野になっているのではないかと思っている。今後も若い人たちが網膜研究に興味を持ち、新しい知見が見つかることで、視覚のメカニズムの解明が進むことを願っている。

最後になりますが、私の研究にご協力いただいたすべての方に感謝の意を述べたいと思います。

主たる研究業績

1. A rotary slicer for brain research	Yamagata Med J	1986	4	81—85
2. The short-term effect of insulin on synaptic transmission in rat hippocampal neurons studied in vitro	Yamagata Med J	1987	5	95—106
3. Inhibition of transmitter-gated chloride currents by voltage-dependent calcium influxes	Neurobiology Molluscan Models	1987		186—193
4. Electrical and pharmacological properties of isolated rat CNS neurons	Biomed Res	1988	9	91—92
5. Mechanical and enzymatic isolation of mammalian CNS neurons	Neurosci Res	1988	5	299—315
6. Blockade of N-methyl-D-aspartate response in enzyme-treated rat hippocampal neurons	Neurosci Lett	1988	87	75—79
7. Permeability to various cations of the rat voltage-dependent sodium channel of isolated rat hippocampal pyramidal neurons	Neurosci Lett	1988	88	253—256
8. Blockade of the voltage-dependent sodium current in isolated rat hippocampal neurons by tetrodotoxin and lidocaine	Brain Res	1989	484	348—351
9. GABA-induced chloride current in rat isolated Purkinje cell	Am J Physiol	1989	256	C1153— C1159
10. Scorpion toxin prolongs an inactivation phase of the voltage-dependent sodium current in rat isolated single hippocampal neurons	Brain Res	1989	487	192—195
11. What confers specificity on glycine for its receptor site?	Br J Pharmacol	1989	97	353—360
12. Comparison of low-threshold Ca^{2+} currents in the hippocampal CA1 neurons among the newborn, adult and aged rats	Neurosci Lett	1989	103	29—33
13. Effects of chlordiazepoxide, chlorpromazine, diazepam, diphenylhydantoin, flunitrazepam and haloperidol on the voltage-dependent sodium current of isolated mammalian brain neurons	Brain Res	1989	494	374—378
14. The low-threshold Ca current in isolated amygdaloid neurons in the rat	Brain Res	1989	497	187—190
15. The glycine-gated chloride current in acutely isolated rat hypothalamic neurons	J Neurophysiol	1989	62	1400—1409
16. Low-threshold calcium current in isolated Purkinje cell bodies of rat cerebellum	J Neurophysiol	1990	63	1046—1051
17. Voltage-gated calcium currents in isolated retinal ganglion cells of the cat	Jpn J Physiol	1991	41	35—48
18. Voltage-gated sodium currents in isolated retinal ganglion cells of the cat : relation between the inactivation kinetics and the cell type	Neurosci Res	1991	11	261—275
19. Voltage-dependent ionic currents in solitary horizontal cells isolated from cat retina	J Neurophysiol	1992	68	1143—1150
20. Role of the extracellular Ca^{2+} on the intracellular Ca^{2+} changes in fertilized and activated mouse oocytes	J Reprod Fertil	1993	97	143—150
21. Protective effects of sulfhydryl compounds on HOCl-induced intracellular Ca^{2+} increase in single rat ventricular myocytes	J Mol Cell Cardiol	1994	26	455—461
22. Activation of chloride current by P2-purinoceptors in rat ventricular myocytes	Br J Pharmacol	1994	111	1355—1360
23. Whole-cell and single channel currents activated by GABA and glycine in granule cells of the rat cerebellum	J Physiol (Lond)	1995	485	419—435
24. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors of ganglion cells in the cat retina	Jpn J Physiol	1995	45	491—508
25. Effect of RNA and subunit co-assembly on single-channel properties of recombinant kainate receptors	J Physiol (Lond)	1996	492	129—142
26. Modulation of GABA _A response by Ca^{2+} and other divalent cations in horizontal cells of the catfish retina	J Gen Physiol	1997	110	741—747
27. Modulation by Zn^{2+} of GABA responses in bipolar cells of the mouse retina	Vis Neurosci	2000	17	273—281

- | | | | | |
|---|-------------------------------|------|-----|--|
| 28. Differential subcellular localization of zinc in the rat retina | J Histochem
Cytochem | 2001 | 49 | 87—96 |
| 29. Intracellular chloride concentration is higher in rod bipolar cells than in cone bipolar cells of the mouse retina | Neurosci Lett | 2001 | 310 | 161—164 |
| 30. Neuron specific distribution of P2X7 purinergic receptors in the monkey retina | J Comp Neurol | 2003 | 459 | 267—277 |
| 31. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline | J Neurosci | 2004 | 24 | 2690—2698 |
| 32. OFF-cholinergic-pathway-selective localization of P2X2-purinoceptors in the mouse retina | J Comp Neurol | 2004 | 476 | 103—111 |
| 33. Endogenous zinc can be a modulator of glycinergic signaling pathway in the rat retina | J Mol Histol | 2005 | 36 | 179—185 |
| 34. GABA-mediated component in the feedback response of turtle retinal cones | Vis Neurosci | 2005 | 22 | 317—324 |
| 35. A Kv4.2 truncation mutation in a patient with temporal lobe epilepsy | Neurobiol Dis | 2006 | 24 | 245—253 |
| 36. Characterization of voltage-gated ionic channels in cholinergic amacrine cells in the mouse retina | J Neurophysiol | 2007 | 97 | 4225—4234 |
| 37. Distribution of immunoreactivity for P2X3, P2X5, and P2X6-purinoceptors in mouse retina | J Mol Histol | 2007 | 38 | 369—371 |
| 38. Pathway-dependent modulation by P2-purinoceptors in the mouse retina | Eur J Neurosci | 2008 | 28 | 128—136 |
| 39. <i>De novo</i> mutations of voltage-gated sodium channel α II gene SCN2A in intractable epilepsies | Neurology | 2009 | 73 | 1046—1053 |
| 40. The OFF-pathway dominance of P2X2-purinoceptors is formed without visual experience | Neurosci Res | 2010 | 66 | 86—91 |
| 41. Deletions of SCN1A 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome | Hum Mutat | 2010 | 31 | 820—829 |
| 42. Derivation of human differential photoreceptor-like cells from the iris by defined combinations of CRX, RX and NEUROD | PLoS One | 2012 | 7 | 1—11
(e35611) |
| 43. Estrogen-induced signaling in the sexually dimorphic nucleus of the rat preoptic area : potential involvement of cofilin in actin dynamics for cell migration | Biochem Biophys
Res Commun | 2013 | 434 | 287—292 |
| 44. Distribution and development of P2Y ₁ -purinoceptors in the mouse retina | J Mol Histol | 2013 | 44 | 639—644 |
| 45. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD | Genes Cells | 2014 | 19 | 198—208 |
| 46. ON-pathway-dominant glycinergic regulation of cholinergic amacrine cells in the mouse retina | J Physiol (Lond) | 2014 | 592 | 4235—4245 |
| 47. Crizotinib-induced abnormal signal processing in the retina | PLoS One | 2015 | 10 | e0135521 |
| 48. <i>In vitro</i> transdifferentiation of human peripheral blood mononuclear cells to photoreceptor-like cells | Biology Open | 2016 | | doi:
10.1242/
bio.01647 |
| 49. Non-neuronal cardiac cholinergic system influences CNS via the vagus nerve to acquire a stress refractory propensity | Clinical Science | 2016 | 130 | 1913—1928,
doi:
10.1042/CS
20160277 |
| 50. Physiological contribution of P2X receptors in postreceptoral signal processing in the mouse retina | Neurosci Res | 2017 | 115 | 5—12 |
| 51. Knock-in strategy at 3'-end of <i>Crx</i> gene by CRISPR/Cas9 system reveals the gene expression profiles during human photoreceptor differentiation | Genes Cells | 2017 | 22 | 250—264 |
| 52. Novel channel-mediated choline transport in cholinergic neurons of the mouse retina | J Neurophysiol | 2017 | 118 | 1952—1961 |
| 53. Variation in the phenotype of photosensitive cells produced from human fibroblast cell lines | J Nippon Med Sch | 2018 | 85 | 110—116 |
| 54. Optical measurement of glutamate in slice preparations of the mouse retina | Neurosci Res | 2018 | 137 | 23—29 |
| 55. Spatiotemporal imaging documented the maturation of the cardiomyocytes from human induced pluripotent stem cells | J Thorac
Cardiovasc Surg | 2020 | 159 | 2260—2271 |

- | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|--|
| 56. Two types of Cl transporters contribute to the regulation of intracellular Cl concentration in ON- and OFF-type bipolar cells in the mouse retina | Neuroscience | 2020 | 440 | 267—276 |
| 57. Involvement of the c-terminal domain in cell surface localization and G-protein coupling of mGluR6 | J Neurochem | 2020 | 158 | 837—848 |
| 58. P2X ₂ receptors supply extracellular choline as a substrate for acetylcholine synthesis | FEBS Open Bio | 2022 | 12 | 250—257 |
| 59. Starburst amacrine cells form gap junctions in the early postnatal stage of the mouse retina | Front Cell Neurosci | 2023 | | doi:
10.3389/
fncel.
2023.1173579 |
| 60. The intracellular C-terminal domain of mGluR6 contains ER retention motifs | Mol Cell Neurosci | 2023 | 126 | 103875 |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



伊藤 保彦 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|--|---------|------------------------------|
| 1983年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2004年4月 | 日本医科大学小児科学 助教授（2007年4月 准教授） |
| 1983年5月 | 日本医科大学小児科学教室 入局 | 2012年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学 大学院教授 |
| 1988年4月 | 日本医科大学小児科学教室 助手 | 2014年4月 | 日本医科大学教務部長 |
| 1988年6月 | 米国オクラホマ州オクラホマ医学研究財団 Research Scientist | 2018年4月 | 日本医科大学医学部長 |
| 1989年3月 | 医学博士 | 2020年4月 | 日本医科大学医学教育センター長 |
| 1991年6月 | 日本医科大学小児科学教室助手に復帰 | 2024年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1994年1月 | 日本医科大学千葉北総病院小児科医局長 | | |
| 1998年10月 | 日本医科大学小児科学 講師 | | |

主な研究領域

小児膠原病学, アレルギー学, 自己抗体, 慢性疲労症候群

主な専門資格

日本小児科学会専門医, 日本リウマチ学会専門医, 日本リウマチ学会認定指導医, 日本アレルギー学会専門医

主な学会活動

日本小児科学会：理事, 代議員, 東京都地方会会長, 第48回東日本小児科学会会長, 英文誌 Pediatrics International 編集幹事, ホームページ管理運営委員長, 関東地区資格認定委員, 薬事委員会担当理事, 広報委員会担当理事

日本リウマチ学会：評議員, 専門医資格認定委員会試験問題作成委員, 小児リウマチ調査検討委員

日本小児リウマチ学会：理事, 理事長, 第15回学術集會会長

東日本小児リウマチ研究会：代表

日本シェーグレン症候群学会：理事, 第26回学術集會会長

日本小児皮膚科学会：運営委員, 第37回学術集會副会長

日本疲労学会：評議員

日本未病システム学会：評議員

その他の所属学会：日本アレルギー学会, 日本免疫学会, 日本臨床免疫学会, 日本臨床リウマチ学会, 日本血液学会, 日本感染症学会, 米国リウマチ学会, 米国免疫学会, その他「日本小児…学会」多数.

主催学会

第15回 日本小児リウマチ学会 2005年10月

第37回 日本小児皮膚科学会 2013年7月

第26回 日本シェーグレン症候群学会 2017年9月

第663~680回 日本小児科学会東京都地方会 2020年4月~2022年3月

第48回 東日本小児科学会 2023年11月

社会的活動

文京区地域医療連携推進協議会委員, 文京区小児初期救急医療検討部会委員

荒川区小児慢性特定疾病審査会委員長

厚生労働省家庭用品専門家会議委員

文部科学省大学設置・学校法人審議会大学設置分科会専門委員

受賞

1991年度 日本リウマチ財団リウマチ性疾患調査・研究奨励賞

1997年度 日本医科大学医学会奨学賞

2022年度 日本医科大学賞(教育部門)

公的研究費

文部科学省科学研究費助成事業

1. 奨励研究(A) 1992年~1994年(代表)

リコンビナント自己抗原を用いた自己抗原特異的免疫応答の解明: Ro/SS-A自己抗原-抗体系を中心に

2. 奨励研究(A) 1994年・1995年(代表)

ストレス蛋白としての自己抗原の分析: なぜ細胞内蛋白-核酸複合体が自己抗原として認識されるのか

3. 奨励研究(A) 1995年~1997年(代表)

新しい自己抗体, 抗Sa抗体およびその対応抗原の分析: 小児抗核抗体陽性慢性不定愁訴症候群の特異的マーカー抗体として

4. 基盤研究(B)(一般) 2019年~2021年(分担)

高度な医療コミュニケーション教育に向けたアンドロイド型医療面接システム

厚生労働科学研究費補助金

1. 自己免疫性疲労症候群患者から検出される自己抗体, 抗Sa抗体の対応抗原について 1999年・2000年 (分担)
2. 抗Ro/SSA抗体陽性の自己免疫性疲労症候群とsubclinical Sjögren症候群の関係についての検討 2001年・2002年 (分担)
3. 自己免疫性疲労症候群患者に対する少量ステロイド療法の試み 2001年・2002年 (分担)
4. 自己免疫性疲労症候群の長期予後 2003年・2004年 (分担)
5. 自己免疫性疲労症候群とsubchemical hypothyroidismの関係 2003年・2004年 (分担)
6. 小児慢性疲労症候群診断基準と自己免疫性疲労症候群 2005年・2006年 (分担)
7. 小児自己免疫疲労症候群における成長ホルモンの関与について 2005年・2006年 (分担)
8. 若年性線維筋痛症の診断・疫学, 病因・病態の解明と治療法の創出 2009年~2012年 (分担)
9. 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定に関する研究 2014年~2017年 (分担)
10. 自己免疫疾患に関する調査研究 2017年~2023年 (分担)
11. 自己免疫性自律神経障害の全国調査, 診断基準策定, 国際的な総意形成 2022年・2023年 (分担)

記念講演会要旨

青年は荒野を目指す—小児膠原病学への挑戦—

伊藤 保彦

小児・思春期医学分野

はじめに

10年以上前、ある先生から「小児科で専門が膠原病ってどうなのか」のような質問をされたときに、とっさに出た言葉が「無人の荒野を進むようなところがあって、やりがいがあります」というものだった。かつてこの題名の歌があったことを知っている人もほとんどいないかもしれない。しかし、今振り返っても確かにそのような気がしている。

血液学から膠原病へ

入局した小児科学教室は小児血液学の大家である植田穰先生が主任教授で、3年目に血液・免疫グループに入るようになった。留学から帰国したばかりの福永慶隆先生の指導の下に、しばらくは白血病細胞の表面マーカーを決定する仕事をしてきた。フローサイトメータは無く、蛍光顕微鏡での目算、ウシ赤血球ロゼット法、酵素抗体法などを用いていた。多大な労力と時間がかかった。ただ、形態と表面マーカーを同時に観察できるため、時々両者が一致しないようなケースがあり、症例報告が数本書けた。ある日、福永先生が1本の論文を提示して、これをフローサイトメトリーでやってみないかと言われた。それは赤血球の補体レセプター (CR1) の測定である。それまで、血球凝集法が用いられていたが、CR1 (CD35) のモノクロナル抗体はあるし、赤血球だって測定できるはずだと言うのである。当時フローサイトメトリーでの受託測定を行っていた会社と提携して何とか形になり、これが私の学位論文になった。実はこの赤血球 CR1 が SLE 患者で低下するということが当時話題になっていた。そこで研究の過程で SLE 患者の検体集めをすることになり、これが膠原病との出会いとも言える。学位に目処がつくと福永先生はすぐに私の留学の話を進めてくださった。福永先生が Memorial Sloan-Kettering Cancer Center に留学したときに世話になったというドクターが Oklahoma Medical Research Foundation に移っていたため、そこが留学先となったが、紹介された研究室は Arthritis/Immunology であった。

Reichlin 教授そして Ro の研究

この研究室のボスは自己抗体の研究で世界をリードしていた Morris Reichlin 教授だった。当時の主たる研究テーマは、SLE やシェーグレン症候群患者に検出される抗 Ro 抗体の対応抗原 Ro の研究であった。私が着任したのは、M.D., Ph.D. コースの医学生が Ro には 60 kD 以外に 52 kD の isoform が存在することを発見し、米国リウマチ学会で発表してしばらくした後だった。彼は卒業を控えていて、その論文の執筆に忙しかったが、いろいろ面倒を見てくれた。そんなときライバルの別グループから 52 kD SS-A の発見という論文が発表された。研究室の仲間達は何やら怒っていたが、研究の第一線というものを教えられた。学会発表しても論文にするのが遅れると、そうなるのである。ちなみに、このライバルグループは Ro のことを今でも SS-A と呼んでいる。最初の報告は Roの方がはるかに早いのである。現在 SS-A と呼ぶのはこのライバルグループの関係者と日本だけと言える。日本で SS-A の呼称が優勢である点については、欧米の研究者の間では「日本人は R と L の発音ができないから」と笑われている。それはさておき、3年間死ぬほど研究した。Ro60 と Ro52 の関係、Ro と hY-RNA の関係、Ro60/52 の臓器分布、Ro の抗原としての構造特異性、そして Ro52 のクローニングとアミノ酸配列およびエピトープの同定などである。とくに Ro52 のクローニングについては当然ライバルグループも狙っていた。結局何とか論文が J Clin Invest にアクセプトされたが、その掲載誌が届いて驚いた。なんと同じ号に 52kD SS-A のクローニングの論文が掲載されていたのである。

不登校、不定愁訴の子どもたちと抗 Sa 抗体

3年間の留学を終えて帰国すると、当時の上の先生たちからは「小児科にはあまり役に立たない研究だったね」と言われた。それでも第一病院の研究室で、ヒートショックや紫外線暴露により Ro52 が細胞表面に発現し、自己抗体が直接反応できるようになることなどを研究していた。そんなとき開院間近の千葉北総病院への異動を命じられた。研究はしばらくあきらめて、新病院の立ち上げに全力を尽くそうと気持ちを切り替えた。新病院での診療が始まると、毎日のように不登校や慢性的な不定愁訴の子どもたちが何人も訪れるのである。このような患者さん達はいわゆるドクター・ショッピングをする傾向にあるので、新しい大学病院ができたから行ってみようということになったのだと思う。これは本音を言うとしんどかった。1人に1時間くらいかかったりするし、診断も治療もわからない。ただ、彼らは何らかの症状があって、「だから行けない」と言うことに気がついた。つまり不登校の本質は不定愁訴なのである。そんなとき、たまたま数人の患者に抗核抗体 (ANA) を測定したところ陽性であった。そこで不登校や不定愁訴の患者さん全員の ANA も測ってみた。すると、ほぼ半数が陽性であった。もちろんどの膠原病の診断基準も満たしていない。Western をやってみると、ANA 陽性例の 40% から新しい自己抗体抗 Sa 抗体が発見され、慢性疲労症候群の診断基準を満たす患者に高率だった。このことは 1996 年の米国リウマチ学会で報告した。早く Sa 抗原の同定をして論文化しようと思っていると、慢性疲労症候群患者から抗 Lamin B1 抗体という新しい自己抗体が発見されたという論文が発表された。しかも例のライバルグループからだった。私は同定を諦めてしまった。しかしこの報告はフェイクだったのだ。抗 Lamin B1 抗体に関する論文はその後一切ない。実は名古屋大学皮膚科の室先生たちが 8 年後に報告した抗 DFS70 抗体と抗 Sa 抗体は同じであることが判明し、その抗原は transcription co-activator p75 あるいは lens epithelium-derived growth factor と呼ばれる蛋白であることが判明している。非常に悔しい経験であった。

ふたたび Ro, そしてシェーグレン

慢性的な不定愁訴を訴え ANA 陽性の患者を自己免疫性疲労症候群と呼ぶことにして、フォローを続けていくようにした。そのとき抗 Sa 抗体とは別に注目すべきことにも気がついた。それは抗 Ro 抗体が約 20% の患者から検出されたことである。全員抗 Ro52 陽性であった。乾燥症状は全くなく、唾液腺病変を伴っていない。この子どもたちをフォローしていると、血清中の抗体は次第に Ro52 → Ro60 → La へと反応するようになり、やがて乾燥症状を訴え始める。実は自己免疫性疲労症候群の症例数が増えていくと抗 U1-RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗甲状腺抗体が陽性の子ども達も少数ながらおり、同じように年齢が進むにつれて症状が出始める。成人になってから発症すると考えられていたシェーグレン症候群、混合性結合組織病、全身性強皮症、橋本病など、実はその芽は子どもの時にすでに芽生え始めている。現在では Pre-Clinical Autoimmunity と呼ばれる病態だが、私はこの事実を不登校の子どもたちから教わったのである。その治療、将来の発症の予知、予防。今も続く私のテーマの一つである。

日本小児リウマチ学会

実は私が帰国したまさにその年、第 1 回小児リウマチ研究会が開かれた。40 名ほどの参加者だった。最初のうちは症例検討会の域を出ておらず、自己抗体の研究などを発表するものは稀であった。しかし、非常に面白かった。この時からこの学会にコミットすることにした。次第に仲間が増え、第 14 回から日本小児リウマチ学会と呼称するようになる。発表内容も研究が徐々に増えていった。この学会が裾野を広げるきっかけとなった大きなエポックが 2 つあった。一つは生物製剤の導入である。特にトシリズマブ (抗 IL-6 レセプター抗体) は小児リウマチ学特有の問題である全身型若年性特発性関節炎 (s-JIA) にも有効で、非常に画期的であった。s-JIA が治療可能になったことで、若い小児科医がリウマチ学に興味を持ちやすくなったように感じた。もう一つのエポックは自己炎症疾患である。2000 年代に入って、家族性地中海熱、CINCA 症候群、高 IgD 症候群などが自己炎症疾患として体系化され、症例数は少ないものの、小児リウマチ学の根底を揺るがした。膠原病そっくりの病態が自己免疫では無く、単一遺伝子の異常で発症するのである。膠原病の診断をするにあたって遺伝子検査をするまで確定できなくなり、専門家も「自己炎症疾患恐怖症」となってしまう。また、先天性免疫不全症の専門家が得意の遺伝子検査を通してリウマチ学に参入するきっかけとなった。そんな中、私は 2005 年に第 15 回学術集会の会長を務めることになった。抄録集を見返すと、まさに生物製剤と自己炎症疾患の話題が急速に増えている。次第に学会運営にも携わるようになり、2014 年には第 4 代会長 (理事長) に就任した。任期 4 年中に学会の法人化と組織改革を行い、若年性特発性関

節炎, 若年性皮膚筋炎, 小児全身性エリテマトーデス, 小児シェーグレン症候群, 自己炎症性疾患についてガイドラインあるいは診療の手引きを発刊できた。小児慢性特定疾患の全面改訂についても成果を残すことができたと思う。現在本学会には有望な若手研究者が多く参加してくれており, 将来が本当に楽しみである。

終わりに

教務部長, 医学部長, 医学教育センター長として学長が指導する医学教育改革に10年間注力してきたことにも言及したかったが, 愚痴も多くなりそうなので, 止めておいた。これまで私を支えてきて下さった全ての皆様に感謝申し上げます。

主たる研究業績

1. Flow Cytometry を用いた赤血球 C3b レセプター (CR1) の測定 (第1報)	アレルギー	1987	36	277—287
2. Flow Cytometry を用いた赤血球 C3b レセプター (CR1) の測定 (第2報) 各種疾患患者における E-CR1 レベルおよび B Cell CR1 との関係について	アレルギー	1989	38	1276—1287
3. The evolution of red blood cell and lymphocyte Ro/SSA	Autoimmunity	1990	7	121—128
4. Molecular cloning, expression, and chromosome 19 localization of a human Ro/SS-A autoantigen	J Clin Invest	1990	85	1379—1391
5. Heterogeneity of the Ro/SSA antigen and autoanti-Ro/SSA response: evidence of the four antigenically distinct forms	Clin Exp Immunol	1990	81	45—51
6. Organ distribution of the Ro (SS-A) antigen in the guinea pig	Arthritis Rheum	1990	33	1815—1821
7. Protein heterogeneity in the human Ro/SSA ribonucleoproteins. The 52-and 60-kD Ro/SSA autoantigens are encoded by separate genes	J Clin Invest	1991	87	177—186
8. Ro/SS-A antigen in human platelets. Different distributions of the isoforms of Ro/SS-A protein and the Ro/SS-A-binding RNA	Arthritis Rheum	1991	34	888—893
9. Autoantibodies to the Ro/SSA antigen are conformation dependent. I: Anti-60 kD antibodies are mainly directed to the native protein; anti-52 kD antibodies are mainly directed to the denatured protein	Autoimmunity	1992	14	57—65
10. Autoantibodies to the Ro/SSA autoantigen are conformation dependent. II: Antibodies to the denatured form of 52 kD Ro/SSA are a cross reacting subset of antibodies to the native 60 kD Ro/SSA molecule	Autoimmunity	1992	14	89—95
11. Antibodies to carbonic anhydrase in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases	Arthritis Rheum	1992	35	73—82
12. Two sisters producing anti-U1RNP exhibit serological concordance and clinical discordance	Lupus	1992	1	249—254
13. Stress-induced cell surface expression and antigenic alteration of the Ro/SSA autoantigen	Autoimmunity	1995	22	33—42
14. Antinuclear antibodies in children with chronic nonspecific complaints	Autoimmunity	1997	25	243—250
15. Autoimmunity in chronic fatigue syndrome in children	Jpn J Rheum	1998	8	429—437
16. Immunogenetic background of patients with autoimmune fatigue syndrome	Autoimmunity	2000	32	193—197
17. Subclinical Sjögren's syndrome and anti-Ro/SSA-positive autoimmune fatigue syndrome in children	Mod Rheumatol	2002	12	201—205
18. A case with chronic fatigue syndrome with positive antinuclear antibody followed by postpartum thyroiditis	Mod Rheumatol	2004	14	406—409
19. Autoantibodies generating fatigue long before the onset of the diseases in children	J Immunol	2006	176	152—153
20. Autoantibodies to lens epithelium-derived growth factor/transcription co-activator P75 (LEDGF/P75) in children with chronic nonspecific complaints and with positive antinuclear antibodies	Autoimmunity	2009	42	492—496
21. Infantile case of early manifestation of SLE-like symptoms in complete C1q deficiency	J Nippon Med Sch	2011	78	322—328
22. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in children	Pediatr Int	2012	54	266—271
23. A case of juvenile Sjögren's syndrome with interstitial nephritis	J Nippon Med Sch	2012	79	286—290
24. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan	Clin Rheumatol	2012	31	1713—1721
25. Etanercept suppresses arteritis in a murine model of kawasaki disease: a comparative study involving different biological agents	Int J Vasc Med	2013	2013	e-pub543141
26. Developmental changes in left and right ventricular function evaluated with color tissue Doppler imaging and strain echocardiography	J Nippon Med Sch	2013	80	260—267

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|----|-----------|
| 27. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in Japanese children with systemic lupus erythematosus | J Nippon Med Sch | 2013 | 80 | 396—400 |
| 28. Adipose-derived stromal cells grown on a hydroxyapatite scaffold can support hematopoiesis in regenerated bone marrow in vivo | Cell Biol Int | 2014 | 38 | 790—798 |
| 29. Altered Microglia in the Amygdala Are Involved in Anxiety-related Behaviors of a Copy Number Variation Mouse Model of Autism | J Nippon Med Sch | 2015 | 82 | 92—99 |
| 30. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab | J Rheumatol | 2015 | 42 | 712—722 |
| 31. Usefulness of Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography Fusion-Hybrid Imaging to Evaluate Coronary Artery Disorders in Patients with a History of Kawasaki Disease | J Nippon Med Sch | 2016 | 83 | 71—80 |
| 32. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan | Ann Rheum Dis | 2016 | 75 | 1654—1660 |
| 33. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care | Mod Rheumatol | 2017 | 27 | 1047—1050 |
| 34. Characterization of a murine model with arteritis induced by Nod1 ligand, FK565: A comparative study with a CAWS-induced model | Mod Rheumatol | 2017 | 27 | 1024—1030 |
| 35. Validation of New Criteria in “The Guidance for Diagnosis of Sjögren’s Syndrome in Pediatric Patients” | Arthritis Rheumatol | 2017 | 69 | 1494—1495 |
| 36. Usefulness of “Guidance for the diagnosis of Sjogren’s syndrome in pediatric patients (2015)”: new criteria for the diagnosis of Sjogren’s syndrome in children and adolescents | Clin Exp Rheumatol | 2018 | 36 | 264—265 |
| 37. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force | Ann Rheum Dis | 2018 | 77 | 819—828 |
| 38. Pediatric immunoglobulin A complex secretory component deficiency | Pediatr Int | 2018 | 60 | 662—663 |
| 39. Interleukin-1beta Inhibition Attenuates Vasculitis in a Mouse Model of Kawasaki Disease | J Nippon Med Sch | 2019 | 86 | 108—116 |
| 40. Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study | Pediatr Rheumatol Online J | 2019 | 30 | 17 |
| 41. Therapy-related Secondary Malignancy After Treatment of Childhood Malignancy: Cases from a Single Center | J Nippon Med Sch | 2019 | 86 | 207—214 |
| 42. M1 macrophage is the predominant phenotype in coronary artery lesions following Kawasaki disease | Vasc Med | 2019 | 24 | 484—492 |
| 43. Virtual histology intravascular ultrasound evaluation of coronary artery lesions within 1 year and more than 10 years after the onset of Kawasaki disease | J Cardiol | 2020 | 75 | 171—176 |
| 44. Adipose tissue-derived stem cells suppress coronary arteritis of Kawasaki disease in vivo | Pediatr Int | 2020 | 62 | 14—21 |
| 45. Changes in Cytokine Profile during Initial Treatment of Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Epstein-Barr Virus | J Nippon Med Sch | 2020 | 87 | 166—170 |
| 46. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to soybean: Gly m 5 and Gly m 6 as causative allergen components | World Allergy Organ J | 2020 | 13 | 100439 |
| 47. Cytotoxic property of Streptococcus mitis strain producing two different types of cholesterol-dependent cytolysins | Infect Genet Evol | 2020 | 85 | 104483 |
| 48. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases | Mod Rheumatol | 2021 | 31 | 29—33 |
| 49. Statistical Evaluation of the First Year of a Neonatal Intensive Care Unit Established in a Medical School Hospital | J Nippon Med Sch | 2021 | 88 | 283—290 |
| 50. Clinical practice guidance for Sjögren’s syndrome in pediatric patients (2018)- summarized and updated | Mod Rheumatol | 2021 | 31 | 283—293 |
| 51. Complete Genome Sequence of Streptococcus mitis Strain Nm-65, Isolated from a Patient with Kawasaki Disease | Microbiol Resour Announc | 2021 | 10 | e01239-20 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|----|-----------|
| 52. Successful Transcatheter Arterial Embolization to Control Intratumoral Hemorrhage in Clear-Cell Sarcoma of the Kidney | J Nippon Med Sch | 2022 | 89 | 233—237 |
| 53. Post-Traumatic Stress Disorder among Children Involved in Traffic Accidents and Their Parents in Japan | J Nippon Med Sch | 2022 | 89 | 47—55 |
| 54. Drug resistance to nelarabine in leukemia cell lines might be caused by reduced expression of deoxycytidine kinase through epigenetic mechanisms | Cancer Chemother Pharmacol | 2022 | 89 | 83—91 |
| 55. Peripheral Coronary Artery Circulatory Dysfunction in Remote Stage Kawasaki Disease Patients Detected by Adenosine Stress ¹³ N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography | J Clin Med | 2022 | 11 | 1134 |
| 56. Clinical practice guidance for childhood-onset systemic lupus erythematosus—secondary publication | Mod Rheumatol | 2022 | 32 | 239—247 |
| 57. Prognosis of Coronary Artery Bypass Grafting in Preschool-Aged Patients with Myocardial Ischemia Due to Giant Aneurysm of Kawasaki Disease | J Clin Med | 2022 | 11 | 1421 |
| 58. A case of seronegative primary Sjögren's syndrome complicated by Takayasu arteritis in a Japanese girl | Mod Rheumatol Case Report | 2023 | 7 | 148—153 |
| 59. Epidemiology conduction of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan | Mod Rheumatol | 2023 | 33 | 1021—1029 |
| 60. Histological Analysis of Serial Renal Biopsy Specimens from Children with Immunoglobulin A Nephropathy Not Treated with Immunosuppressants | J Nippon Med Sch | 2023 | 90 | 253—261 |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



安武 正弘 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|------------------------------|----------|----------------------------------|
| 1984年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2007年7月 | 内科学講座（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）医局長 |
| 1984年6月 | 日本医科大学 第一内科学教室入局 | 2011年4月 | 日本医科大学附属病院 治験推進室長 |
| 1986年6月 | 博慈会記念総合病院 循環器内科医師 | 2012年4月 | 日本医科大学附属病院 一般内科部長、総合診療科部長 |
| 1988年6月 | 日本医科大学附属病院 第一内科 | 2013年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科 総合医療・健康科学分野 大学院教授 |
| 1992年6月 | 英国 St. Thomas 病院 心臓血管研究施設研究員 | 2014年4月 | 日本医科大学附属病院 副院長 |
| 1995年9月 | 日本医科大学附属病院 第一内科 | 2014年7月 | 日本医科大学附属病院 臨床研修センター長 |
| 1996年10月 | 私立学校教職員組合下谷病院 内科医師 | 2014年8月 | 日本医科大学附属病院 老年内科部長兼務 |
| 1998年1月 | 日本医科大学附属病院 第一内科 | 2019年4月 | 日本医科大学 卒後研修委員長 |
| 1999年6月 | 日本医科大学附属病院 集中治療室医局長 | 2020年5月 | 日本医科大学 医学部長代行 |
| 2000年4月 | 同 講師 | 2020年10月 | 日本医科大学 医学部長 |
| 2001年9月 | 日本医科大学附属病院 第一内科 講師 | 2024年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 2005年10月 | 日本医科大学附属病院 第一内科 准教授 | | |

主な研究領域

総合診療, 虚血性心疾患・心不全, 虚血再灌流傷害・
心筋保護

所属学会

日本内科学会, 日本循環器学会, 日本病院総合診療医
学会, 日本老年医学会, 日本プライマリ・ケア連合学会

専門医資格等

総合内科専門医, 循環器専門医, 老年病専門医, 日本
病院総合診療医学会特任指導医, (集中治療専門医,
日本心血管インターベンション治療学会名誉専門医,
脈管専門医)

主催学会

日本老年医学会関東甲信越地方会 (2020年3月)
日本病院総合診療医学会学術総会 (2023年8月)

公的研究費助成

■文部科学省科学研究費助成事業

- | | |
|--|---|
| <p>1. 基盤研究 (C) 1999年～2001年
「心房筋電気生理学的特徴における renin-
angiotensin 系の役割」*分担</p> <p>2. 基盤研究 (C) 1999年～2001年
「心筋ミトコンドリア Na⁺/H⁺交換系と Ca²⁺イオン
動態, redox 状態との関連」</p> <p>3. 基盤研究 (C) 2008年～2011年
「難治性血管炎に対する新規治療法開発」*分担</p> <p>4. 基盤研究 (C) 2008年～2010年
「ヒトにおける虚血プレコンディショニングの心
筋保護効果の機序に関する検討」*分担</p> <p>5. 挑戦的萌芽研究 2015年～2016年</p> | <p>「新型高洗浄環境技術<CUSP>を用いた高齢者
睡眠障害に関する研究」</p> <p>6. 挑戦的萌芽研究 2016年～2017年
「新洗浄環境 (CUSP) を用いた安否確認・睡眠分
析 (KSG) ビッグデータの研究」*分担</p> <p>7. 基盤研究 (C) 2019年～2022年
「ウェアラブル端末を用いた海外業務渡航者の心
血管系の評価と就労管理への応用」*分担</p> <p>8. 基盤研究 (C) 2022年～2024年
「新型高洗浄環境技術 (CUSP) の高齢者総合医療
への応用」</p> |
|--|---|

■文部科学省共同利用・共同研究拠点事業「物質・デバイス領域共同研究拠点」

- | | |
|--|---|
| <p>2015年「高齢者の睡眠障害診断への高洗浄度環境技術
<CUSP>の応用」</p> <p>2016年「睡眠障害研究・呼吸器系疾患改善への高洗浄
環境技術 CUSP の適用可能性の検討」</p> <p>2017年「医療・介護・生活環境への高洗浄環境技術
CUSP 適用効果の検証」</p> <p>2018年「新型洗浄環境技術 (CUSP) による高齢者ウ
ェルネス・健康増進への応用」</p> <p>2019年「新洗浄環境技術である Clean Unit System
Platform (CUSP) の医療・介護応用可能性の検討」</p> | <p>2020年「新洗浄環境技術 Clean Unit System Platform
(CUSP) の健康増進・医療応用に関する研究」</p> <p>2021年「新洗浄環境技術 Clean Unit System Platform
(CUSP) の健康増進・新型コロナウイルス等感染症対
策に関する研究」</p> <p>2022年「洗浄環境技術 CUSP の高齢者健康問題への応
用」</p> <p>2023年「新型洗浄環境技術 (CUSP) の高齢者総合医
療への応用」</p> |
|--|---|

■日本医療研究開発機構

ウイルス等感染症対策技術開発事業「研究開発課題
名・(基礎研究支援)」2020年～2021年

「ウイルス等感染症患者用高清浄閉空間システムの飛
躍的高機能化」

【受賞】

1. 1993年3月 Bayer Young Investigator's Award (St Thomas 病院)
2. 1998年10月 日本医科大学 医学会 奨励賞
3. 2006年12月 第二回 高血圧と冠動脈疾患研究会 優秀賞

記念講演会要旨

総合診療医への道

安武 正弘

総合医療・健康科学分野

はじめに

1978年に日本医大に入学してから約46年間、大半を本学で過ごしてまいりました。その間、多くの出会いがあり、特に先輩、同輩、後輩諸氏には大変お世話になり、お陰様で退官を無事迎えることができたことを心より感謝致します。福岡県みやま市の片田舎で「かかりつけ医」として奮闘している父の背中をみて医師を志してからの半世紀を振り返ります。

動機付け

父はいつも白衣を着ており、私は幼少期から看護婦さんや患者さんに可愛がられて育ちました。使用されなくなった注射器を水鉄砲代わりにして遊び、蔵を探検しては、使われなくなった様々な家財道具に混じって、薬研・薬棚・乳鉢、墨筆で手書きされた明治初期の医学書など珍しいものを発見するのが楽しみでした。父は開業医3代目で、内科・小児科全般の診療を行う家庭医でしたので、自然とそのような医師像に憧れたのだと思います。

縁あって、日本医科大学に入学し軟式テニス部に入部しました。時には理不尽なこともありましたが、先輩方から多くの薫陶を受けて肉体的・精神的に鍛えられ、医師としての土台を作っていただいたと思います。学生時代は、どの科目も手を抜かないように心がけましたが、内科系に進むことになったきっかけは、BSL時代に出会った偉大なる先生方です。最初に強烈なインパクトを受けたのは、第三内科の若林一二三先生でした。内科全般を診られる内分泌代謝内科医に憧れを抱きましたが、その後に出会った第一内科の先生方に大きく心を動かされ、大いに迷った挙句、循環器内科医を目指すことになったのです。

冠動脈疾患への興味

第一内科は、一般内科、循環器病、糖尿病、肝臓病、老年病など幅広い領域をカバーする内科学講座で、自分の専門領域以外の患者さんも抵抗なく診ることができる教育を受けました。振り返ると、この経験が現在の総合診療医としての基礎となりました。1984年に入局して1年も経たないうちに、心臓カテーテル班の仕事をする機会が多くなり、「冠動脈の動脈硬化はどの様に起こるのか？なぜ冠動脈は突然閉塞するのか？」など、素朴な疑問を持つようになりました。1990年前後は、内皮由来弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor：EDRF）が一酸化窒素（NO）であることが判明し、急性心筋梗塞が冠動脈硬化プラーク破綻による血栓形成により生じることが明らかになった時期です。私は、内皮が健全な血管ではアセチルコリンがEDRFの放出を惹起して血管拡張反応を起こすことに注目し、冠動脈内にアセチルコリンを投与することで冠動脈の内皮機能を評価する研究で学位を取得しました。その後も、何百例もの急性心筋梗塞等の冠動脈疾患の血管内治療や経皮的僧帽弁裂開術、経皮的大動脈弁形成術、経皮的心筋焼灼術など様々なカテーテル治療の経験を積みました。

虚血再灌流傷害の発生機序と Na^+/H^+ 交換系

1992～1995年、英国St Thomas病院の心臓血管研究施設へ留学の機会を得ました。主なテーマは、心臓の虚血再灌流傷害の発生機序、特に Na^+/H^+ 交換系（NHE）の役割です。NHEは細胞内pHの調節因子の1つですが、虚血再灌流時には虚血中に蓄積した H^+ が急激にクリアされるために一旦細胞内 Na^+ が急増し、その Na^+ が最終的に Ca^{2+} と置換されて心筋細胞内 Ca^{2+} の過負荷が生じ、細胞傷害につながると考えられていました。Hearse先生、Avkiran先生の指導のもと、ラットのランゲンドルフ灌流心や単離心室筋細胞を用いてNHEの役割を調べました。摘出灌流心を用いた再灌流不整脈モデル、心筋梗塞モデルにおいて、NHE阻害薬が不整脈を減らし、心筋梗塞を縮小することを示しました。また、単離心室筋細胞を用いた実験で、NHEは、エピネフリン（ α_{1A} アドレナリン受容

体刺激), エンドセリン, アンジオテンシン, トロンビン, ユーロテンシンなどの体液性因子で活性化されることを示し, 不整脈や心筋梗塞の程度に影響している可能性があることも示しました。

帰国後は, NHE 阻害薬のみでなく, カリウムチャンネル開口薬, カルシウム拮抗薬, 細胞死抑制活性化蛋白 (FNK) などを用いて, 心筋保護に関する研究を継続しました。NHE 阻害薬として臨床応用が有望視されていたカリポリドは, 急性心筋梗塞患者を対象に臨床試験まで行われましたが, 有効性を示すことはできませんでした。

血管新生治療への誘い

再生医療が目ざされはじめた 2003 年頃, 宮本正章先生を中心に血管新生治療プロジェクトが始まり, 私も参加することになりました。閉塞性動脈硬化症やバージャー病等による重症下肢虚血, 薬物抵抗性の重症狭心症などを対象に様々な血管新生治療を試みました。最初に行ったのは, 自家骨髄単核細胞移植で, 高度先進医療として認められました。骨髄細胞に含まれる血管内皮前駆細胞が局所に放出されるサイトカインの作用と相まって血管新生を促すというものです。その後この血管新生治療法は, 体外衝撃波, 多血小板血漿, 肝細胞増殖因子 (HGF) の臨床応用へと繋がっていきました。

最も印象に残っているのは, 開胸下で拍動している心筋に濃縮された骨髄単核細胞を直接注入した経験です。この機会を与えてくださった落雅美先生には大変感謝しておりますし, RI による血管新生の評価でご協力いただいた汲田伸一郎先生にも心より感謝の意を表します。

骨髄単核球を採取して患部に投与する方法は, 煩雑で侵襲度が高いため, より簡便な方法が望まれていました。そこで, 中国からの留学生とともに, 静脈投与が可能な, エリスロポエチンや G-CSF (顆粒球コロニー形成刺激因子) の心筋梗塞後の血管新生やアポトーシスへの影響についての研究を行いました。残念ながら, 臨床研究のハードルが高まる中, 臨床応用へ繋げることはできませんでした。

総合医療・健康科学分野の立ち上げ

2013 年 4 月, 循環器内科から新設された総合医療・健康科学分野に移りました。最も大事なミッションは, 診療体制の確立でした。2008 年 10 月に僅か 2 ブースの初診外来としてスタートした総合診療センターを救急・総合診療センターと改名し, 軽度外傷を含めた初診患者の診療を一手に引き受けることになりました。1 次 2 次救急疾患を常に効率よく受け入れるためには, 多くの医師が必要です。付属病院臨床系すべての診療科のご協力で, 専修医を 1 カ月ずつ救急診療に借り受けるローテーション制度を立ち上げ, 24 時間 365 日体制を確立することができました。2014 年 8 月の千駄木新付属病院の開院も相まって, 病院全体の救急車受け入れ台数は年間 5,000 台から順調に増加し, 8,000 台を越えるようになりました。この制度は今日まで受け継がれ, 救急体制の根幹となっています。克己殉公の精神を受け継ぐ日本医科大学だからこそ実現可能であったと確信しています。ご協力いただいている各診療科の先生方にこの場を借りて心よりお礼を申し上げます。

広報活動については, 2015 年 7 月より地域連携の会「そうしん谷根千カンファレンス」を立ち上げ, 3~4 回/年のペースで紹介患者の症例検討やミニレクチャーを行ってきました。コロナ禍で 2 年以上中断しましたが, 2024 年 1 月には 23 回目を実施し, 地域の先生方からの信頼の獲得に貢献できたと思います。紹介患者は, 検査値異常, コモンディージーズ, 診断のつかない症例, 複数の健康問題を有する高齢者など多岐にわたりますが, 学生・研修医の教育リソースとして大変役立っています。

また, 2018 年 10 月からは武蔵小杉病院, 2020 年 7 月からは多摩永山病院にも救急・総合診療センターが設置され, 初診患者の効率的な受け入れや教育体制の充実に寄与しています。

教育の場・働きやすい職場の提供

救急・総合診療センターでは, 2010 年 4 月から研修医の 1 カ月間の必修研修が始まり, 2015 年 4 月からは救急診療・総合診療合わせて 2 カ月になりました。また, 学生実習も 2013 年 4 月から選択 BSL として始まり, 2015 年 3 月からは必修化されました。2014 年 7 月から前述の専修医ローテーション制度も始まり, 専修医-研修医-学生の屋根瓦式の教育体制が確立されました。コアスタッフは, 様々な専門診療科の専門医の集団ですが, 外傷系は救急救命科, 消化器外科, 形成外科から, 内科系では, 消化器内科, 呼吸器内科, 循環器内科から指導医クラスの医師がローテーションしています。総合診療専門医の専攻医プログラムも軌道に乗り始め, ようやく総合診療医を目指す

若者が入局しはじめました。よって、教育の場としての役割は十分果たせるようになったと思います。

もう一つの特徴は、早期よりシフト制を導入しているため、子育て中の女性医師も働きやすい職場を提供してきたことです。働き方改革にも無理なく対応できる理想的な環境を実現できていると思います。

研究活動の活性化への期待

研究活動に関しては、感染症、救急疾患、老人病など横断的領域をターゲットにした研究、疫学研究、卒後教育をテーマにした研究、ヘルスケアに関する研究などに着手してきました。私自身は、北海道大学電子科学研究所の石橋晃教授と新清浄環境技術 Clean Unit System Platform (CUSP) を用いた共同研究を行い、睡眠診断、新型コロナウイルス感染症対策などへの応用を検討してきました。医局員にも研究テーマを与えるよう努力致しましたが、残念ながら研究に対する関心度を十分高めることはできませんでした。分野の創設から10年間で博士号を出せたのは2名のみであり、今後は研究活動がもっと活発になり、医局員全員が博士号を取得するようになってほしいと願っています。

おわりに

私の「総合診療医への道」は、幼少時の体験から始まり、これまで出会った多くの人々に導かれながら今日に至ります。結局、循環器領域の様々な専門医としての経験、Research Fellowとしての経験、医学以外の様々な知識・経験等は、無駄になるどころか、総合力の獲得に非常に役立ちました。今後も、患者さん1人1人の診療とその省察を大切に、医療以外の様々な活動にもチャレンジしながら生涯学習を続けていく所存です。

主たる研究業績

- | | | | | |
|---|-----------------------------|------|-----|-------------|
| 1. Factors influencing the clinical course and the long-term prognosis of patients with variant angina | Jpn Heart J | 1987 | 28 | 293—306 |
| 2. Metastatic cholangiocarcinoma to the right atrial appendage detected by magnetic resonance imaging | Am Heart J | 1988 | 116 | 566—568 |
| 3. Angiographic response to a vasodilating drug, nicorandil, in patients with coronary artery disease | Jpn Heart J | 1990 | 31 | 135—143 |
| 4. Combination of ambulatory electrocardiographic monitoring and psychological testing in coronary artery disease patients | Jpn J Med | 1990 | 29 | 384—390 |
| 5. A new strategy for the reduction of acute myocardial infarction in variant angina | Am Heart J | 1991 | 122 | 1554—1561 |
| 6. Two cases of variant form angina pectoris associated with myocardial bridge : a possible relationship among coronary vasospasm, atherosclerosis and myocardial bridge | Jpn Circ J | 1992 | 56 | 1248—1252 |
| 7. Na ⁺ /H ⁺ exchange and reperfusion arrhythmias : protection by intracoronary infusion of a novel inhibitor | Am J Physiol | 1994 | 267 | H2430—H2440 |
| 8. Exacerbation of reperfusion arrhythmias by α_1 adrenergic stimulation : a potential role for receptor mediated activation of sarcolemmal sodium-hydrogen exchange | Cardiovasc Res | 1995 | 29 | 222—230 |
| 9. Effects of selective α_{1A} -adrenoceptor antagonists on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts | Mol Cell Biochem | 1995 | 147 | 173—180 |
| 10. Thrombin activates the sarcolemmal Na ⁺ -H ⁺ exchanger : evidence for a receptor-mediated mechanism involving protein kinase C | Circ Res | 1996 | 79 | 705—715 |
| 11. Cardiac Na ⁺ -H ⁺ exchanger during postnatal development in the rat : changes in mRNA expression and sarcolemmal activity | J Mol Cell Cardiol | 1997 | 29 | 321—332 |
| 12. α_1 -adrenergic stimulation of sarcolemmal Na ⁺ -H ⁺ exchanger activity in rat ventricular myocytes : evidence for selective mediation by the α_{1A} -adrenoceptor subtype | Circ Res | 1998 | 82 | 1078—1085 |
| 13. Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris | J Am Coll Cardiol | 2000 | 35 | 655—665 |
| 14. Effects of a single oral dose of cilostazol on epicardial coronary arteries and hemodynamics in humans | Circ J | 2002 | 66 | 241—246 |
| 15. Clinical course, timing of rupture and relationship with coronary recanalization therapy in 77 patients with ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 481—488 |
| 16. Real-time measurement of nitric oxide by luminol-hydrogen peroxide reaction in crystalloid perfused rat heart | Life Sci | 2003 | 72 | 989—1000 |
| 17. Clinicopathological characteristics of 10 patients with rupture of both ventricular free wall and septum (double rupture) after acute myocardial infarction | J Nippon Med Sch | 2003 | 70 | 21—27 |
| 18. Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by ^{99m} Tc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy | Cell Transplant | 2004 | 13 | 429—437 |
| 19. Differences in the clinical course of acute massive and submassive pulmonary embolism | Circ J | 2004 | 68 | 988—992 |
| 20. Enhancing electrical cardioversion and preventing immediate reinitiation of hemodynamically deleterious atrial fibrillation with Class III drug pretreatment | J Cardiovasc Electrophysiol | 2005 | 16 | 740—747 |
| 21. Impact of the revised criteria for acute myocardial infarction using cardiac troponins in a Japanese population with acute coronary syndromes | Circ J | 2005 | 69 | 774—779 |
| 22. Pharmacological preconditioning with bradykinin affords myocardial protection through NO-dependent mechanisms | Int Heart J | 2005 | 46 | 877—887 |
| 23. B-type natriuretic peptide as an integrated risk marker in non-ST elevation acute coronary syndromes | Int J Cardiol | 2006 | 111 | 224—230 |
| 24. Transduction of the anti-apoptotic PTD-FNK protein improves the efficiency of transplantation of bone marrow mononuclear cells | J Mol Cell Cardiol | 2007 | 42 | 489—497 |

- | | | | | |
|---|---------------------------------|------|-----|-----------|
| 25. Transduction of anti-cell death protein FNK protects isolated rat hearts from myocardial infarction induced by ischemia/reperfusion | Life Sci | 2007 | 80 | 2076—2084 |
| 26. Noninvasive diagnosis of cardiac sarcoidosis using microvolt T-wave alternans | Int Heart J | 2009 | 50 | 731—739 |
| 27. Urotensin II activates sarcolemmal Na ⁺ /H ⁺ exchanger in adult rat ventricular myocytes | J Cardiovasc Pharmacol | 2010 | 55 | 191—197. |
| 28. Effects of long-term treatment for obstructive sleep apnea on pulse wave velocity | Hypertens Res | 2010 | 33 | 844—849 |
| 29. Angioscopic study of silent plaque disruption in nonischemic related coronary artery in patients with stable ischemic heart disease | Int Heart J | 2010 | 51 | 383—387 |
| 30. Elevated peripheral blood mononuclear cell count is an independent predictor of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction | J Cardiol | 2011 | 57 | 202—207 |
| 31. SNPs on chromosome 5p15.3 associated with myocardial infarction in Japanese population | J Hum Genet | 2011 | 56 | 47—51 |
| 32. Novel approach to ischemic skin ulcer in systemic lupus erythematosus : therapeutic angiogenesis by controlled-release basic fibroblast growth factor | Geriatr Gerontol Int | 2011 | 11 | 527—530 |
| 33. Controlled-release basic fibroblast growth factor for peripheral artery disease : comparison with autologous bone marrow-derived stem cell transfer | Tissue Eng | 2011 | 17 | 2787—2794 |
| 34. Myocardial alterations and clinical implications associated with recovery of cardiac function in dilated cardiomyopathy with obesity | Int J Cardiol | 2013 | 168 | 144—150 |
| 35. The influence of a direct renin inhibitor on the central blood pressure | J Nippon Med Sch | 2013 | 80 | 25—33 |
| 36. Usefulness of rosuvastatin to prevent periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective coronary intervention | Am J Cardiol | 2013 | 111 | 1688—1693 |
| 37. Comparison of perfusion-metabolism mismatch in ^{99m} Tc-MIBI and ¹²⁵ I-BMIPP scintigraphy with cardiac magnetic resonance in patients with dilated cardiomyopathy | J Card Fail | 2013 | 19 | 445—453 |
| 38. Acute myocarditis associated with coxsackievirus B4 mimicking influenza myocarditis : electron microscopy detection of causal virus of myocarditis | Circulation | 2013 | 128 | 2811—2812 |
| 39. Combined treatment with erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor enhances neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction | Chin Med J | 2014 | 127 | 1677—1683 |
| 40. Prognostic values of highly sensitive cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide for clinical features in hypertrophic obstructive cardiomyopathy : a cross-sectional study | BMJ Open | 2014 | 4 | e005968 |
| 41. Relationship between cholesterol crystals and culprit lesion characteristics in patients with stable coronary artery disease : an optical coherence tomography study | Clin Res Cardiol | 2014 | 103 | 1015—1021 |
| 42. Gymnastic formation-related injury to children in physical education | J Nippon Med Sch | 2015 | 82 | 295—299 |
| 43. Association between pulse wave velocity and a marker of renal tubular damage (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) in patients without diabetes | J Clin Hypertens (Greenwich) | 2015 | 17 | 290—297 |
| 44. Imaging angiogenesis using ^{99m} Tc-macroaggregated albumin scintigraphy in patients with peripheral artery disease | J Nucl Med | 2016 | 57 | 192—197 |
| 45. Perivascular hematoma along pulmonary artery complicating aortic dissection | J Nippon Med Sch | 2016 | 83 | 182—183. |
| 46. Novel α-galactosidase A mutation (K391E) in a young woman with severe cardiac and renal manifestations of Fabry disease | Int Heart J | 2016 | 57 | 637—639 |
| 47. Clean Unit System Platform (CUSP) for various frontier experiments and applications | Int J of Eng & Tech Res (IJETR) | 2016 | 6 | 31—35 |
| 48. Clean Unit System Platform (CUSP) for medical/hygienic applications | Int J of Eng Res & Sci (IJOER) | 2016 | 2 | 92—97 |
| 49. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease | N Engl J Med | 2017 | 377 | 1119—1131 |

- | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|------------------|
| 50. Risk prediction models for mortality in patients with cardiovascular disease : The BioBank Japan project | J Epidemiol | 2017 | 27 | S71—S76 |
| 51. Uric acid lowering in relation to HbA1c reductions with the SGLT2 inhibitor tofogliflozin | Diabetes Obes Metab | 2018 | 20 | 1061—1065 |
| 52. Serum hepcidin-25 levels reflect the presence of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome | J Nippon Med Sch | 2019 | 86 | 91—97 |
| 53. Bone marrow sarcoidosis with pancytopenia and renal failure presenting as fever of unknown origin : the pivotal role of 18F-FDG PET/CT in lesion detection | J Nippon Med Sch | 2021 | 88 | 145—148 |
| 54. Effects of 1,5-anhydro-D-glucitol on insulin secretion both in in vitro and ex vivo pancreatic preparations | J Pharmacol Sci | 2022 | 149 | 66—72 |
| 55. Long-term electrocardiographic follow-up of a patient with light-chain cardiac amyloidosis | J Nippon Med Sch | 2022 | 890 | 119—125 |
| 56. Prehospital ABC (Age, Bystander and Cardiogram) scoring system to predict neurological outcomes of cardiopulmonary arrest on arrival : post hoc analysis of a multicentre prospective observational study | Emerg Med J | 2023 | 40 | 42—47 |
| 57. Utility of fractional excretion of urea nitrogen in heart failure patients with chronic kidney disease | ESC Heart Fail | 2023 | 10 | 1706—1716 |
| 58. Multiple cardiac metastases of pulmonary pleomorphic carcinoma | BMJ Case Rep | 2023 | 16 | e255494 |
| 59. A case of fever, impaired consciousness, and psychosis caused by nitrous oxide abuse and misdiagnosed as acute meningitis | J Nippon Med Sch | 2023 | 90 | 404—407 |
| 60. Closed airflow system, CUSP, for preventing SARS-CoV-2 infection, promoting health care, and achieving sustainable development goals | Jpn J Appl Phys | 2024 | 63 | 017003
online |

—一定年退職教授記念講演会要旨—



坂本 篤裕 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|---|-----------|------------------------------------|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1993年 10月 | 日本医科大学 麻醉科学 講師 |
| 1987年 3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了
医学博士 | 1997年 4月 | 日本医科大学 麻醉科学 助教授 |
| 1987年 4月 | 日本医科大学 附属病院 医員・助手 | 2005年 4月 | 日本医科大学大学院 疼痛制御麻醉科
学分野 大学院教授 |
| 1989年 4月 | 国立札幌病院 麻醉科 医局員 | 2014年 4月 | 日本医科大学 附属病院院長
学校法人日本医科大学 評議員 理事 |
| 1990年 4月 | Philadelphia Biomedical Institute 客員
研究員 | 2017年 1月 | 学校法人日本医科大学 理事長 |
| 1991年 10月 | 防衛医科大学校 麻醉学 講師 | 2024年 3月 | 日本医科大学 大学院教授定年退職 |

主な研究領域

ショックの病態生理と治療, ガス状メディエータ, 麻酔と omics 医学, 周術期 β 遮断薬

専門医等

日本麻酔科学会麻酔専門医

日本ペインクリニック学会専門医

日本集中治療学会専門医

日本心臓血管麻酔学会指導医

主な所属学会・役職等

日本麻酔科学会 (理事, 委員長歴任)

日本臨床モニター学会 (理事歴任)

日本臨床麻酔学会 (理事, 監事歴任)

日本ペインクリニック学会 (評議員歴任)

日本心臓血管麻酔学会 (理事, 監事歴任)

日本集中治療医学会 (評議員歴任)

日本手術医学会 (常任理事歴任)

主催学会

第 15 回日本心臓血管麻酔学会 2010 年 10 月

第 31 回日本麻酔・集中テクノロジー学会 2013 年 11

第 22 回日本臨床モニター学会 2011 年 4 月

月

第 28 回体液・代謝管理研究会 2013 年 1 月

第 37 回日本臨床麻酔学会 2017 年 11 月

第 41 回日本手術医学会 2019 年 9 月

主な社会活動

日本私立医科大学協会業務執行理事

内閣府野口英世アフリカ賞募金委員会世話人

日本私立大学協会常務理事

日本私立学校振興・共済事業団非常勤理事

文部科学省大学設置運営委員会特別委員

東京都特定機能病院連絡協議会委員

日本私立大学連合会公財性改革委員会委員

全国医学部長病院長会議卒後臨床研修 WG 委員

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

1. 奨励研究 (A) 1994 年度 (代表)

心臓虚血再灌流時の一酸化窒素およびフリーラジカルの変動と心機能に及ぼす影響

2. 奨励研究 (A) 1995 年度 (代表)

内臓虚血再灌流時の血中および組織一酸化窒素の変動と臓器血流に及ぼす影響

3. 基盤研究 (C) 1996 年度～1998 年度 (代表)

ショックおよび虚血再灌流時の一酸化窒素の変動とその対策—臨床評価への応用

4. 基盤研究 (C) 1999 年度～2001 年度 (代表)

一酸化窒素および一酸化炭素変動からみたショック時の循環系変動とその対策

5. 基盤研究 (C) 2001 年度～2002 年度 (分担)

CRF の鎮痛作用の解明—ノックアウトマウスを用いた解析—

6. 基盤研究 (C) 2002 年度～2003 年度 (代表)

炎症性サイトカインによる心筋抑制機序におけるガス状メディエータの役割と相互作用

7. 基盤研究 (C) 2004 年度～2005 年度 (分担)

虚血再灌流時の炎症性メディエータと心機能障害との関連

8. 基盤研究 (C) 2006 年度～2007 年度 (代表)

麻酔薬・麻酔法が体内遺伝子発現に及ぼす影響

9. 基盤研究 (C) 2008 年度～2010 年度 (代表)

麻酔薬・麻酔法による体内遺伝子・蛋白・代謝物変動の総括的検討

10. 基盤研究 (C) 2012 年度～2014 年度 (代表)

体内遺伝子変動からみた全身麻酔の機序解明

11. 若手研究 (B) 2014 年度～2015 年度 (分担)

In vitro イメージングを用いた吸入麻酔薬セボフルランの標的分子の検索

12. 基盤研究 (C) 2015 年度～2017 年度 (代表)

全身麻酔薬作用機序における分子生物学的検討

13. 基盤研究 (B) 2016 年度～2019 年度 (分担)

ヒト長鎖ノンコーディング RNA の包括的解析を通じた神経障害性疼痛の根治治療開発

14. 基盤研究 (C) 2018 年度～2020 年度 (分担)

- microRNA を介した全身麻酔作用機序の検討
15. 基盤研究 (C) 2021 年度～2023 年度 (分担)
HSA2/HSA2-AS1/HMGA2 axis による ARDS の
制御
 16. 基盤研究 (C) 2021 年度～2023 年度 (分担)
麻酔薬による癌細胞生理への影響の検討
 17. 基盤研究 (C) 2021 年度～2023 年度 (分担)
microRNA を介した全身麻酔作用機序の検討

記念講演会要旨

麻酔科学教室の研究 3 本柱と展望

坂本 篤裕

疼痛制御麻酔科学分野

はじめに

麻酔科領域は臨床麻酔だけでなく、術前合併症の把握と対策、術後 ICU を含めた長期予後の対策、あらゆる痛みに対する領域など研究できる範囲は広い。1990 年代から、麻酔管理と疾病の予後が大きく取り沙汰され、EBM で示されてきた。私は初代教授の西邑信男先生に、臨床研究とその方法を教えていただき、2 代目小川龍先生に、さらにフリーラジカル、ガス状メドエータ等の基礎研究を教授された。臨床医学に長く携われるためのやりがいは、麻酔関連の持続的研究である。私が主任教授になって、機序不明の意識出現に関連した麻酔機序解明と言った大きな展望が必要と感じた。麻酔科研究の方向性として、HP 上に 3 つの大きなテーマと臨床研究の大切さを載せた。解明されていない全身麻酔の作用機序、慢性痛一掃を目指した神経障害性疼痛の解明、重症患者管理を念頭においたショックの病態解明である。また臨床研究は臨床診療が変革するほどの目的で行うべきことも示した。

新規麻酔薬開発を目指した全身麻酔機序解明

炎症性メドエータに麻酔薬が影響しないことを証明するため、セボフルランが各臓器の遺伝子変化に及ぼす影響について網羅的解析をした。この研究をきっかけに臨床で用いられる麻酔薬の作用機序や影響の検討をいわゆる“omics 医学 (genomics, proteomics, metabolomics)”を用いて、遺伝子、タンパク、代謝物レベルで検討してきた。最も体内遺伝子が増加した肝臓では、吸入麻酔薬と静脈麻酔薬では異なった変化をし、microRNA の発現も異なっていた。また虚血再灌流では麻酔プレコンディショニングが虚血性プレコンディショニングと同様な効果を示した。肺では ET-1 に影響され、8 つの microRNA は肺炎症反応を修飾した。血漿では筋肉特異性 microRNA が持続的に制御されることが判った。Proteomics として、脳内に吸入麻酔薬と静脈麻酔薬でストレス・細胞死関連タンパクは減少するが、吸入麻酔薬の方は長時間タンパク変動が残存した。Metabolomics では、逆に静脈麻酔薬が脳代謝に強く影響した。現在 genomics を中心に、がんの進行と麻酔薬の影響について検討中であり、また、全身麻酔機序について体内 microRNA との関連を持続検討中である。

麻酔と circadian 遺伝子発現変動

上記の各臓器の遺伝子変化に及ぼす網羅的解析における重要な所見として、各臓器において circadian 遺伝子の発現変動が見られた。麻酔により修飾される circadian 遺伝子は、臨床的に重要な術後疲労、せん妄、睡眠障害に繋がる。脳内では Per2 遺伝子が減少し、吸入麻酔薬では麻酔覚醒後も効果が遷延した。脳内 Per2 遺伝子の部位診断、効果、機序について、小澤一史教授の解剖学教室にお世話になり、共同研究となった。光刺激は視交叉上核 (SCN) において時計遺伝子の mPer2 発現を増加させ、セボフルランは、発現抑制し、発現シフトともに行動リズムに影響すること。麻酔薬による抑制は SCN 自体に対する直接作用であり、末梢器官に影響しないこと。mPer2 抑制自体は朝の麻酔によって最大限の効果を発揮すること。抑制効果は、SCN 内の全領域に影響し、位相変化し、その機序に GABA 受容体が重要な役割を示すこと。静脈麻酔薬であるプロポフォールは全身麻酔に共通する部位での活性化と、セボフルランと異なった孤束核での Egr1 発現の増加等により術後悪心嘔吐の減少を説明できること。デクスメトミジンを含めた検討では、全身麻酔の影響は、全身麻酔に共通した経路とともに、麻酔時間、濃度、種差で異なること等を示してきた。

神経障害性疼痛阻止・治療へ向けての検討

神経障害性疼痛の新たな薬選択としてのプロスタグランジン E2 受容体サブタイプ EP-1 受容体阻害薬の研究を端緒とし、臨床治療として行われている硬膜外ブロックの有用性や電気刺激痙攣療法における疼痛緩和機序につい

て報告してきた。神経障害性疼痛の機序研究、診断、対処法における研究については鈴木秀典教授の薬理学教室にお世話になり、共同研究となった。いずれも神経障害性疼痛モデルを用いて、神経栄養因子は青班核におけるノルアドレナリン作動性下行性抑制を増強し、長時間の鎮痛効果を及ぼすこと、神経損傷を受けた部位のシュワン細胞で長鎖非コードRNAであるH19の発現持続が神経障害性疼痛の引き金であることを示し、シュワン細胞分泌の神経栄養因子の関与が考えられること、miR-15bはBCE1の発現抑制を介してオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛の症状に部分的に関与していること、同じ神経障害性疼痛に対し、エンドセリン受容体拮抗薬に予防効果があり、疼痛緩和にET_A受容体が寄与すること、神経障害性疼痛においてDRGニューロンからmiRNA放出が変化し、miR-221が末梢神経障害のバイオマーカーである可能性を示唆したこと、Thymic stromal lymphopoietinがいくつかの遺伝子発現を誘導し、DRGへT細胞を浸潤させ、神経障害性疼痛を発症させることを示唆した等多くの研究が繋がっている。

— 周術期β遮断薬—不整脈抑制からがん再発抑制まで—

長短時間作用性のβ遮断薬であるlandiolol (ONO-1101) について発売前から参画してきた。Landiololは既存のesmololに比して陰性変時作用が変力作用に先行することから頻脈性不整脈に有用である。landiololがカルシウム拮抗薬に比して術中心房細動を有効かつ安全に使用できることを証明すると同時に、頻脈性不整脈に有効であることを証明した。また微量投与によって術後心房細動の発生頻度を抑制することを量・時期的に検討した。同時にβ遮断薬投与患者ががん転移・再発が少ないことをもとに、landiololの術中投与が肺がんの術後再発が低いことをパイロットスタディで報告し、特許取得とともに、現在多施設前向き共同研究が行われており、その結果による効能追加が待たれる。

おわりに

本教室で行われてきた主な研究を徒然に述べさせて頂いた。臨床的問題点をもとに基礎・臨床研究が行われ、全身麻酔機序解明といった大きな研究が継続していることに安心している。また、基礎医学教室の先生方との研究継続や新たな臨床研究が立ち上がっていることに期待している。このような発表の機会を与えて頂き、多くの先生方のご指導・ご協力に感謝する。

【主たる研究業績】

- | | | | | |
|--|--|------|------|-----------|
| 1. Protective effect of a new antioxidant on the rat-brain exposed to ischemia-reperfusion injury - Inhibition of free-radical formation and lipid-peroxidation | Free Rad Biol Med | 1991 | 11 | 385—391 |
| 2. Relationship between free-radical production and lipid-peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat-brain | Brain Res | 1991 | 554 | 186—192 |
| 3. Inhibition of lipid-peroxidation by prostaglandin oligomeric derivatives | Prostaglandins
Leukot Essent
Fatty Acids | 1992 | 45 | 217—221 |
| 4. Free radical formation during splanchnic artery occlusion shock | J Anesth | 1992 | 6 | 414—425 |
| 5. Inhibition of lipid peroxidation by some dihydropyridine derivatives | J Anesth | 1993 | 7 | 193—197 |
| 6. Inhibition nitric oxide formation with L-canavanine attenuates endotoxin-induced vascular hyporeactivity in the rat | Eur J Pharmacol | 1996 | 295 | 215—220 |
| 7. Efficacy of an ultrashort-acting beta-adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation | Eur J Clin
Pharmacol | 1997 | 51 | 467—471 |
| 8. A prostaglandin E(2) receptor subtype EP(1) receptor antagonist (ONOI-8711) reduces hyperalgesia, allodynia, and c-fos gene expression in rats with chronic nerve constriction | Anesth Analg | 2001 | 93 | 1012—1017 |
| 9. Transcriptional down-regulation of tumor necrosis factor- α gene by early given pentoxifylline : A quantitative demonstration in rats with peritoneal sepsis | Biomed Res | 2003 | 24 | 187—194 |
| 10. Systematic ATP infusion improves spontaneous pain and tactile allodynia, but not tactile hypesthesia, in patients with postherpetic neuralgia | J Anesth | 2004 | 18 | 177—180 |
| 11. Relationship between nitric oxide and carbon monoxide during inflammatory cytokine-induced cardiac depression | Biomed Res | 2004 | 25 | 53—60 |
| 12. Does carboxy-hemoglobin serve as a stress-induced inflammatory reflecting surgical insults | J NMS | 2005 | 72 | 19—28 |
| 13. Influence of inhalation anesthesia assessed by comprehensive gene expression profiling | Gene | 2005 | 356 | 39—48 |
| 14. Circadian gene expression is suppressed during sevoflurane anesthesia and the suppression persists after awakening | Brain Res | 2007 | 1185 | 1—7 |
| 15. The prolonged analgesic effect of epidural ropivacaine in a rat model of neuropathic pain | Anesth Analg | 2008 | 106 | 313—320 |
| 16. Expression of pulmonary vasoactive factors after sevoflurane anesthesia in rats : a quantitative real-time polymerase chain reaction study | Brit J Anaesth | 2008 | 100 | 190—194 |
| 17. Expression of genes encoding drug-metabolizing enzymes are altered after sevoflurane, isoflurane, propofol or dexmedetomidine anesthesia | Biomed Res | 2009 | 30 | 17—24 |
| 18. The reciprocal relationship between heme oxygenase and nitric oxide synthase in the organs of lipopolysaccharide-treated rodents | Biomed Res | 2009 | 30 | 235—243 |
| 19. The influences of propofol and dexmedetomidine on circadian gene expression in rat brain | Brain Res Bull | 2009 | 79 | 441—444 |
| 20. Pattern recognition analysis of proton nuclear magnetic resonance spectra of brain tissue extracts from rats anesthetized with propofol or isoflurane | PLoS One | 2010 | 5 | e11172 |
| 21. A local anesthetic, ropivacaine, suppresses activated microglia via a nerve growth factor-dependent mechanism and astrocytes via a nerve growth factor-independent mechanism in neuropathic pain | Mol Pain | 2011 | 7 | 2 |
| 22. Propofol anesthesia alters the cerebral proteome differently from sevoflurane anesthesia | Biomed Res | 2011 | 32 | 55—65 |
| 23. The general anesthetic sevoflurane affects the expression of clock gene Per2 accompanying the change of NAD (+) level in the suprachiasmatic nucleus of mice | Neurosci Lett | 2011 | 490 | 231—236 |
| 24. Proteomic analysis of rat brains in a model of neuropathic pain following exposure to electroconvulsive stimulation | Biome Res | 2011 | 32 | 91—102 |

25. A subset of m-opioid receptor-expressing cells in the rostral ventromedial medulla contribute to thermal hyperalgesia in experimental neuropathic pain *Neurosci Res* 2011 70 35—43
26. Volatile and intravenous anesthesia alter rat liver proteins : Proteomic time course analysis of rat liver proteins *Open Proteomics J* 2012 5 8—16
27. Landiolol, an ultra-short-acting b1-blocker, more effectively terminates atrial fibrillation than diltiazem after open heart surgery : prospective, multicenter, randomized, open-label study (JL-KNIGHT study) *Circ J* 2012 76 1097—1101
28. Activation of NK1 receptors in the locus coeruleus induces analgesia through noradrenergic-mediated descending inhibition in a rat model of neuropathic pain *Br J Pharmacol* 2012 166 1047—1057
29. Proton nuclear magnetic resonance and pattern recognition analysis of liver extracts from rats under different anesthetics *BMC Med Imaging* 2012 12 147-2342/12/28
30. Changes in microRNA expression in rat lungs caused by sevoflurane anesthesia : a TaqMan low-density array study *Biomed Res* 2012 33 255—263
31. Time-dependent repression of mPer2 expressions in the suprachiasmatic nucleus by inhalation anesthesia with sevoflurane *Neurosci Lett* 2012 528 153—158
32. Differences in microRNA changes of healthy rat liver between sevoflurane and propofol anesthesia *Anesthesiol* 2012 117 1245—1252
33. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction (J-Land Study) *Circ J* 2013 77 908—916
34. microRNA changes in the dorsal horn of the spinal cord of rats with chronic constriction injury : A Taqman low density array study *Int J Mol Med* 2013 31 129—137
35. Direct and specific effect of sevoflurane anesthesia on rat Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus *PLoS One* 2013 8 e59454
36. The microRNA and mRNA changes in rat hippocampi after chronic constriction injury *Pain Med* 2013 14 720—729
37. Differential expression of rat hippocampal microRNAs in rat models of chronic pain *Int J Mol Med* 2013 32 1287—1292
38. Epigenetic suppression of mouse Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus by the inhalational anesthetic, sevoflurane *PLoS One* 2014 9 e87319
39. Perioperative landiolol administration reduces atrial fibrillation after cardiac surgery : A meta-analysis of randomized controlled trials *Adv Ther* 2014 31 440—450
40. Impact of patient characteristic on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction : Subgroup analysis of the J-LAND study *Adv Ther* 2014 31 426—439
41. Changes in the gene expression levels of microRNAs in the rat hippocampus by sevoflurane and propofol anesthesia *Mol Med Rep* 2014 9 1715—1722
42. Sevoflurane anesthesia persistently downregulates muscle-specific microRNAs in rat plasma *Int J Mol Med* 2014 34 291—298
43. Influence of neonatal sevoflurane exposure on nerve development-related microRNAs and behavior of rats *Biomed Res* 2015 36 347—355
44. Volatile anesthetic sevoflurane ameliorates endotoxin-induced acute lung injury via microRNA modulation in rats *Biomed Rep* 2015 3 408—412
45. Identical microRNAs regulate liver protection during anesthetic and ischemic preconditioning in rats : An animal study *PLoS One* 2015 10 e0125866
46. Glial cell line-derived neurotrophic factor-mediated enhancement of noradrenergic descending inhibition in the locus coeruleus exerts prolonged analgesia in neuropathic pain *Br J Pharmacol* 2015 172 2469—2478
47. Establishment of an in vitro cell line experimental system for the study of inhalational anesthetic mechanisms *Neurosci Lett* 2016 620 163—168
48. Volatile anaesthetics enhance the metastasis related cellular signaling including CXCR2 of ovarian cancer cells *Oncotarget* 2016 7 26042—26056
49. Characterization of sevoflurane effects on Per2 expression using ex vivo bioluminescence imaging of the suprachiasmatic nucleus in transgenic rats *Neurosci Lett* 2016 107 30—37

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|-----------|
| 50. miR-15b mediates oxaliplatin-induced chronic neuropathic pain through BACE1 down-regulation | Br J Pharmacol | 2017 | 174 | 386—395 |
| 51. Perioperative administration of an intravenous beta-blocker landiolol hydrochloride in patients with lung cancer : A Japanese retrospective exploratory clinical study | Sci Rep | 2019 | 9 | 5217 |
| 52. Specific microRNAs are involved in the reno-protective effects of sevoflurane preconditioning and ischemic preconditioning against ischemic reperfusion injury in rats | Int J Mol Med | 2020 | 45 | 1141—1149 |
| 53. Sevoflurane and desflurane exposure enhanced cell proliferation and migration in ovarian cancer cells via miR-210 and miR-138 downregulation | Int J Mol Sci | 2021 | 22 | 1826 |
| 54. Inhalation anesthetics inhibit neuroglioma cell proliferation and migration via miR-138, -210, -335 | Int J Mol Sci | 2021 | 22 | 4355 |
| 55. Endothelin receptor type A is involved in the development of oxaliplatin-induced mechanical allodynia and cold allodynia acting through spinal and peripheral mechanisms in rats | Mol Pain | 2021 | 17 | 1—10 |
| 56. Identification of brain regions activated by sevoflurane and propofol and regional changes in gene expression | Acta Histochem
Cytochem | 2022 | 55 | 37—46 |
| 57. Effects of general anesthesia on behavioral circadian rhythms and clock-gene expression in the suprachiasmatic nucleus in rats | Histochem Cell Biol | 2022 | 158 | 149—158 |
| 58. The differential cancer growth associated with anesthetics in a cancer xenograft model of mice : mechanisms and implications of postoperative cancer recurrence | Cell Biol Toxicol | 2023 | 39 | 1561—1575 |
| 59. Increased extracellular release of microRNAs from dorsal root ganglion cells in a rat model of neuropathic pain caused by peripheral nerve injury | PLoS One | 2023 | 18 | e0280425 |
| 60. TSLP in DRG neurons causes the development of neuropathic pain | J Neuroinflammation | 2023 | 20 | 200 |

—グラフィア—

マウスの性的二型核における性ステロイド受容体の発現

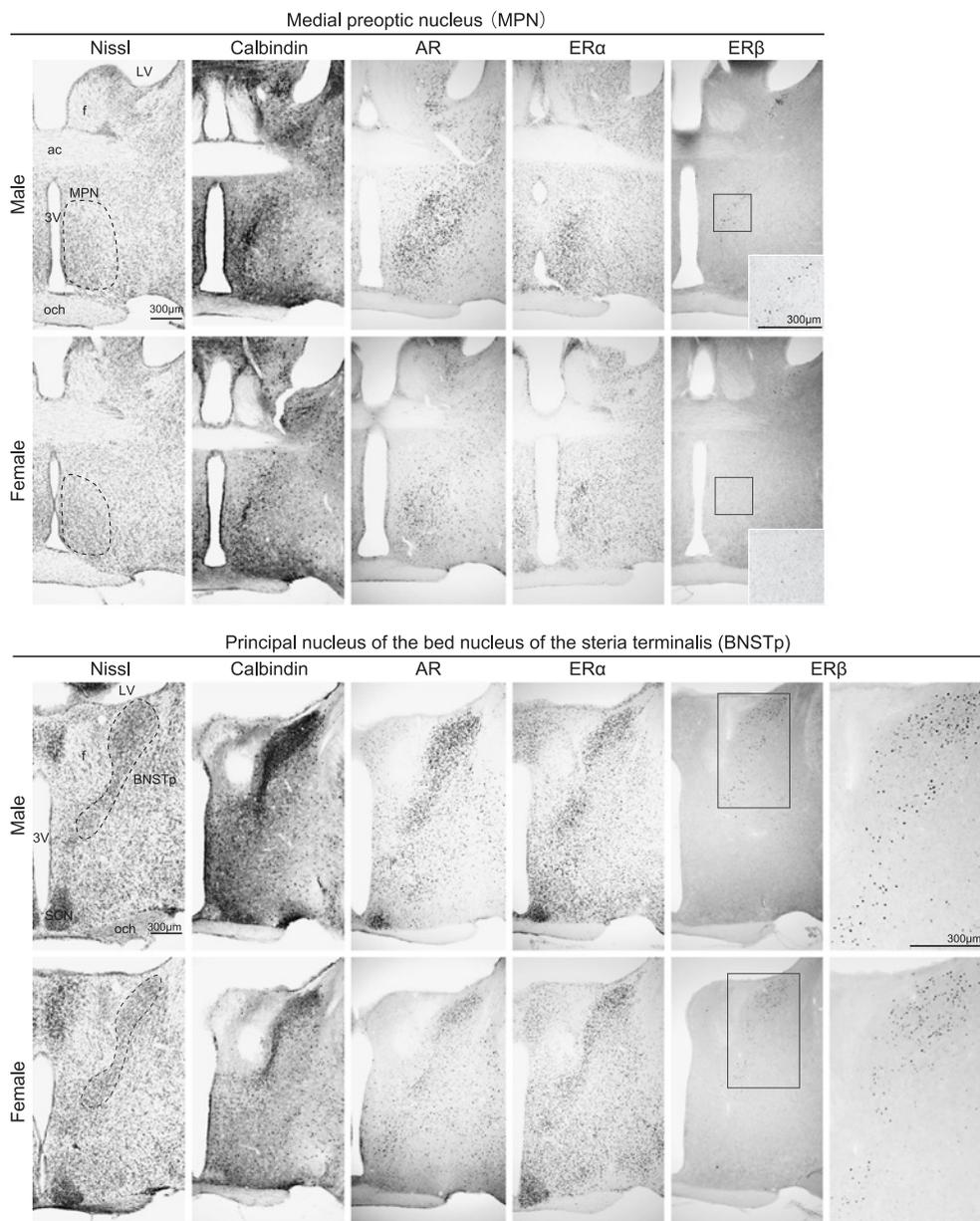
森下 雅大 相羽 育人 金子 大 相馬 ミカ 石井 寛高

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学

Sex Steroid Receptor Expression in Sexually Dimorphic Nuclei in the Mouse Brain

Masahiro Morishita, Ikuto Aiba, Dai Kaneko, Mika Soma and Hirotaka Ishii

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School



図

脳にはニューロンの数や種類、形態に性差がある神経核が存在し、性的二型核と呼ばれる。多くの性的二型核は生殖行動や神経内分泌を制御する神経回路に組み込まれ、脳機能の性差の礎になっている¹。内側視索前核 (MPN) と分界条床核 (BNST) は、ヒトを含む多くの動物種で、形態学的に雄優位な性差を示す性的二型核である²。マウスでは、これらの性的二型核を構成するニューロンの多くはカルシウム結合タンパク質の calbindin を発現し^{3,4}、calbindin 陽性ニューロンは雄で約2倍多く^{5,6}、性行動を制御する^{7,8}。これらの性的二型核の性差形成と生理機能は性ステロイドによって制御される。

MPN と BNST に発現する性ステロイド受容体には、アンドロゲン受容体 (AR) と2種類のエストロゲン受容体 (ER α と ER β) がある。AR と ER α は以前から免疫組織学的な検出が可能であったが、ER β は特異的な抗体が見つからず、その分布は長い間不明であった。しかし、近年われわれが特異的な ER β 抗体を同定したことで、ER β の分布が解析可能になった⁹⁻¹²。本研究では、性的二型核における ER β の分布を AR と ER α の分布と比較する事を目的として、性成熟後に生殖腺を切除した雌雄マウスの脳切片を複製し、Nissl 染色と calbindin および性ステロイド受容体の免疫染色を行った。その結果、MPN と BNST においては、どの陽性細胞数も雄の方が多いことが明らかになった。陽性細胞数は ER α > AR > ER β の順に多く、ER α と AR は性的二型核の周囲領域でも発現していたが、ER β は性的二型核に限局していた。以上から、性的二型核における性ステロイド受容体陽性ニューロンの数には性差があり、さらに受容体の種類ごとに発現量と分布が異なることが明らかになった。

図 マウスの内側視索前核 (MPN) と分界条床核主核 (BNSTp) の組織像

8週齢で生殖腺を切除し、10週齢まで飼育した C57BL/6J 系統雌雄マウスの脳切片に、Nissl 染色または calbindin、アンドロゲン受容体 (AR)、エストロゲン受容体 α と β (ER α と ER β) の免疫染色を施した。Nissl 染色像内の破線は性的二型核の輪郭線を示す。MPN の ER β 染色像に埋め込まれた写真は、四角で示された部位の拡大写真である。BNSTp の ER β 染色像の右の写真は、左の写真の四角で示された部位の拡大である。ac, 前交連; f, 脳弓; LV, 側脳室; och, 視交叉; SCN, 視交叉上核; 3V, 第3脳室。Scale bar = 300 μ m。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- McCarthy MM: Neural control of sexually dimorphic social behavior: connecting development to adulthood. *Annu Rev Neurosci* 2023; 46: 321-339.
- Tsukahara S, Morishita M: Sexually dimorphic formation of the preoptic area and the bed nucleus of the stria terminalis by neuroestrogens. *Front Neurosci* 2020; 14: 797.
- Orikasa C, Sakuma Y: Estrogen configures sexual dimorphism in the preoptic area of C57BL/6J and ddN strains of mice. *J Comp Neurol* 2010; 518: 3618-3629.
- Gilmore RF, Varnum MM, Forger NG: Effects of blocking developmental cell death on sexually dimorphic calbindin cell groups in the preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis. *Biol Sex Differ* 2012; 3: 5.
- Morishita M, Koiso R, Tsukahara S: Actions of peripubertal gonadal steroids in the formation of sexually dimorphic brain regions in mice. *Endocrinology* 2020; 161: bqaa063.
- Morishita M, Maejima S, Tsukahara S: Gonadal hormone-dependent sexual differentiation of a female-biased sexually dimorphic cell group in the principal nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis in mice. *Endocrinology* 2017; 158: 3512-3525.
- Bayless DW, Yang T, Mason MM, Susanto AAT, Lobdell A, Shah NM: Limbic neurons shape sex recognition and social behavior in sexually naive males. *Cell* 2019; 176: 1190-1205. e20.
- Morishita M, Kobayashi K, Mitsuzuka M, et al.: Two-step actions of testicular androgens in the organization of a male-specific neural pathway from the medial preoptic area to the ventral tegmental area for modulating sexually motivated behavior. *The Journal of Neuroscience* 2023; 43: 7322-7336.
- Hattori Y, Ishii H, Higo S, et al.: Optimization of immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins with well-validated monoclonal antibody PPZ0506. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 523: 111145.
- Ishii H, Otsuka M, Kanaya M, Higo S, Hattori Y, Ozawa H: Applicability of anti-human estrogen receptor β antibody PPZ0506 for the immunodetection of rodent estrogen receptor β proteins. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 6312.
- Morishita M, Higo S, Hattori Y, et al.: Immunohistochemistry for ESR2 with a mouse monoclonal antibody (PPZ0506). *Journal of Nippon Medical School* 2023; 90: 138-140.
- Morishita M, Higo S, Iwata K, Ishii H: Sex and interspecies differences in ESR2-expressing cell distributions in mouse and rat brains. *Biol Sex Differ* 2023; 14: 89.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—症例報告—

急性腹症の発症を契機に早期診断された
交差血管による間欠性水腎症の1例石井 龍¹ 柳原 剛¹ 高橋 翼² 右田 真¹ 伊藤 保彦¹¹日本医科大学付属病院小児科²日本医科大学武蔵小杉病院小児外科A Case of Intermittent Hydronephrosis due to An Aberrant Vessel Diagnosed Early after the Onset of
Acute AbdomenRyu Ishii¹, Takeshi Yanagihara¹, Tsubasa Takahashi²,
Makoto Migita¹ and Yasuhiko Itoh¹¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School²Department of Pediatric Surgery, Nippon Medical School, Musashi Kosugi Hospital

Abstract

A healthy 8-year-old boy was admitted to our hospital with a complaint of abdominal pain. Vital signs were normal, as were blood-tests findings. Urinalysis revealed a significantly elevated level of urinary occult blood, and left renal pelvic dilatation (grade 3 according to the Society for Fetal Urology classification) was detected on abdominal ultrasound. Abdominal contrast-enhanced computed tomography also showed left renal pelvic dilatation, enlargement of the left kidney along with an extrarenal pelvis, and a bright cord-like substance in the left ureter. On the basis of these findings, we diagnosed transient hydronephrosis due to an aberrant vessel in the ureteropelvic junction. The patient's symptoms improved with conservative treatment. Two months later, renal dynamic scintigraphy revealed delayed excretion in the left kidney. Elective left pyeloplasty was performed 8 months after diagnosis, and there has been no recurrence of abdominal pain since. In cases of acute abdomen, a urine test should be performed, and transient hydronephrosis should be considered in the differential diagnosis.

(日本医科大学医学会雑誌 2024; 20: 126-129)

Key words: hydronephrosis, acute abdomen, aberrant vessel, ureteropelvic junction

緒言

間欠性水腎症は、多量の利尿時や体位の変化、不明の誘因により突然腎盂尿管移行部の通過障害が増悪し

水腎症が悪化した結果、腎盂内圧が上昇して腹痛発作を呈する疾患である。頻度は腹痛を訴える児の1.2%¹、腎盂尿管移行部 (pelvis-ureter-junction : PUJ) 通過障害の3.4~6.4%^{2,3}と報告されている。間欠性水腎症は腹痛発作が一時的であり、非発作時には腎盂拡張も

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

E-mail: s13-008ir@nms.ac.jp

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

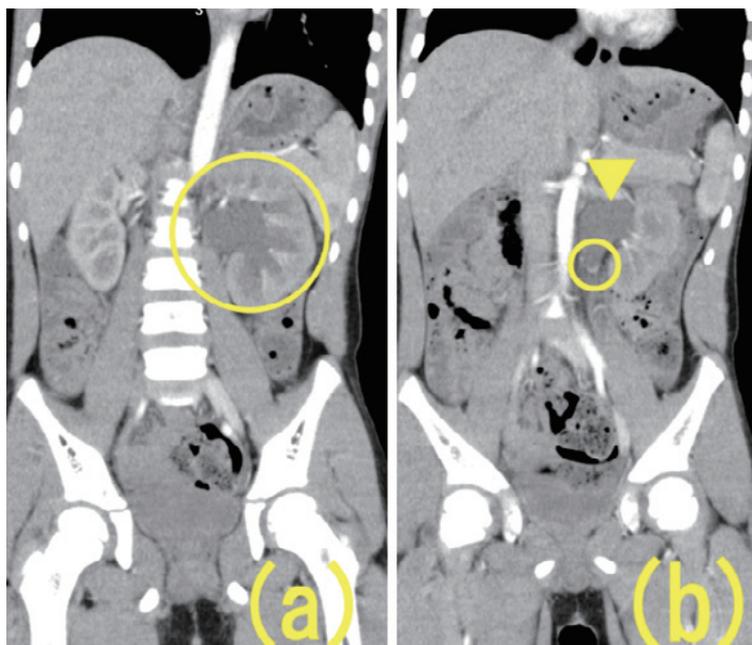


図 1

認めないことから診断は困難であり、腹痛発作を呈するようになってから確定診断に至るまで平均8カ月程度かかるとされている⁴。今回われわれは初回の腹痛発作時に尿検査から間欠性水腎症を疑い、診断しえた8歳男児の例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

8歳、男児

主訴：腹痛

現病歴：生来健康な児。入院当日、18時頃から歩けないほどの突然の激しい腹痛を訴え、当院夜間急病センター受診となった。

既往歴：同様の腹痛のエピソードなし

来院時現症：体温 37.2℃、心拍数 107 回/min、血圧 100/62 mmHg、SpO₂ 98 % (room air)

顔貌：苦悶様

心音：整心雑音なし 呼吸音：清 左右差なし

腹部：左上腹部に激しい自発痛、圧痛あり、反跳痛なし、筋性防御なし、左側肋骨脊柱角に叩打痛あり

血液検査：WBC 5,910/μL、Hb 13.6 g/dL、Plt 294,000/μL、AST 30 IU/L、ALT 19 IU/L、LDH 262 IU/L、CK 188 IU/L、AMY 75 IU/L、T-Bil 0.33 mg/dL、TP 6.9 g/dL、Alb 4.7 g/dL、Na 142 mEq/L、K 3.5 mEq/L、UA 3.4 mg/dL、BUN 13.2 mg/dL、Cre 0.39 mg/dL、CRP 0.03 mg/dL 以下、PT 12.0 sec、

APTT 26.5 sec、fibrinogen 232.8 mg/dL、FDP 2.5 μg/mL 以下

尿検査：比重 1.023、pH 6.0、蛋白±、潜血3+、糖-、ケトン体-、ビリルビン-、亜硝酸塩-、尿沈渣：赤血球>100/HPF、白血球<1/HPF、扁平上皮<1/HPF

腹部レントゲン検査：腸管ガス分布右側に偏りを認めた。

腹部超音波検査：Grade 3の左腎盂拡張（SFU分類）、ほかの所見は確認できず。

腹部造影CT検査：左腎盂拡張、左腎腫大、腎外腎盂（図1a）、左尿管に高輝度の索状物（図1b）を認めた。

経過：画像検査では尿路結石症は否定的であり、腹部造影CT検査で腎外腎盂および左尿管近傍に認められた索状物が造影されることから、交差血管が原因の左腎盂尿管移行部狭窄症およびそれに伴う間欠性水腎症と診断した。入院時排尿を認めており、採血で腎機能は保たれていることから保存的治療の方針とし、絶飲食で維持輸液を行い鎮痛薬の投与を行った。第2病日に疼痛は消失し、第3病日に尿潜血陰性となり全身状態良好で退院となった。退院2カ月後に行った超音波検査ではSFU分類でGrade 1程度の腎盂拡張所見、腎動態シンチグラフィ検査では分腎機能（%）は左腎47.8、右腎52.2であり、明らかな閉塞型のレノグラムパターンやデータではなかったが左腎優位に排泄遅延を認めた。以上より、発症8カ月後に手術を行うこと

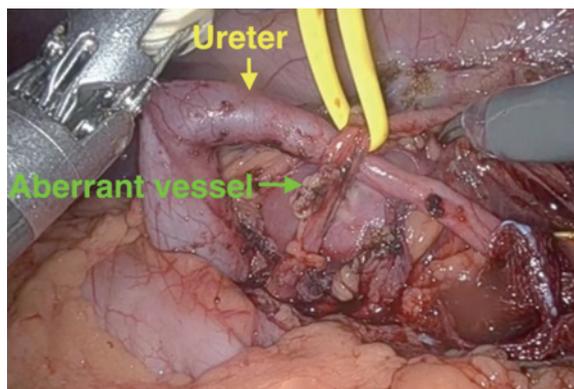


図 2

とした。手術はロボット支援下腹腔鏡下左腎盂形成術で行った。左腎は腎盂拡張、腎外腎盂、腎腫大等の所見は認めなかったが腎盂尿管移行部腹側に交差血管を認めた(図2)。左腎盂を切開、交差血管の背側から尿管を引き抜き、交差血管の腹側で腎盂尿管吻合を行った。術後6カ月の時点で腹痛の再燃はない。

考 察

間欠性水腎症は非発作時には腎の形態に異常を認めないが、疼痛発作時には水腎症の増悪を呈し腹痛を呈する疾患とされている⁵。その病態としては大量の利尿時や体位の変化、あるいは不明の誘因により突然腎盂尿管移行部(pelvis-ureter-junction: PUJ)の通過障害が増悪し、腎盂内圧が上昇し腹痛、嘔気、嘔吐等の消化器症状が出現し、そして消失する。発作時の症状は数分から数時間続く腹痛で随伴症状としては嘔吐が出現するのみである^{4,6,7}。本疾患は急性胃腸炎や便秘、周期性嘔吐症として治療され経過観察されていた報告が多い^{6,8,9}。本症例でも症状は激しい腹痛のみであり、発作時の身体所見のみでは腎疾患を積極的に疑うのは困難であった。間欠性水腎症で認められる検査所見としては、尿潜血が±以上、肉眼的血尿(30%)がある^{3,6,7}。診断確定には腹痛発作時の水腎症を証明する必要があるが¹⁰、精査を行う時点では水腎症が改善していることが多く診断に苦慮することが多い。本症例では主訴が激しい腹痛のみであり、鑑別のためにまず採血、尿検査、腹部レントゲン検査を施行した。尿検査で潜血を認めたことから腎疾患を疑い、腹部超音波検査を行い水腎症を認めた。さらに急性腹症と水腎症の鑑別として結石や腫瘍による尿管閉塞を確認するため来院5時間後の時点で腹部造影CT撮影し診断に至った。本症例のように間欠性水腎症を初回の腹痛発作で診断に至ることができたことは極めてまれであ

た。多くの症例では初回発症時に診断されることはなく、平均8カ月後に診断がついていた。診断が遅れ腎摘出に至った例⁶も報告されており、早期診断を行うことが重要であると考えられた。

間欠性水腎症の原因はPUJの器質的/機能的な狭窄と考えられている。通常の先天性水腎症と異なる点は間欠期にはこの狭窄が顕在化しない点である。PUJの狭窄の原因としては、内因性狭窄、交差血管や索状物による外部からの圧迫、尿管ポリープなどが挙げられ¹⁰、尿管の器質的(内因性)狭窄が一番多いとされる^{7,11}。過去の報告^{3,6}では10例中2例が交差血管、1例が索状物による圧迫、外膜内での尿管の屈曲4例、尿管ポリープが2例、内因性狭窄が1例であった。本症例は交差血管によるものであった。

手術適応については、絶対適応はないが利尿レノグラムでの閉塞性パターン、著しい仙痛発作、患側の腎機能低下などがあれば手術適応としていることが多い¹⁰。腎盂形成術は腹腔鏡下とロボット支援腹腔鏡下(RALP)の2つがあるが、RALPの方が総手術時間とドレーン留置期間が短く術注出血量が少ないとの報告がある¹²。腎盂形成術後の悪化症例は5%未満となっており¹³、間欠性水腎症は手術が有効な治療法であると考えられる。本症例でもRALP腎盂形成術を行い、手術後良好な経過を辿っている。術後のフォローアップ期間に明確な指標はないが、術後3カ月での利尿剤負荷レノグラムにおけるT1/2が20分以下であれば、それ以上の経過観察は必要ないとしている報告もある¹⁴。

結 語

生来健康な児において急性腹症を発症し、初回の腹痛発作で診断に至った間欠性水腎症の1例を経験した。本症は頻度は少ないが、小児の急性腹症の鑑別の1つとして念頭に置く疾患である。腹痛発作の際には積極的な尿検査と腹部超音波検査が本疾患を早期に診断、治療するうえで重要であると考えられた。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. K Fu, W Jia, W Fu, et al: Abdominal pain as a result of intermittent hydronephrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3126-3129.
2. Males RS: Intermittent hydronephrosis: the occult ureteropelvic obstruction. *J Urol* 1983; 130: 863-866.
3. 松本成史, 島田憲次, 細川尚三, 松本富美: 間欠性水腎症の臨床的検討. *泌尿紀要* 1997; 43: 703-706.

4. Tsai JD, Huang FY, Lin CC, et al: Intermittent hydronephrosis secondary to ureteropelvic junction obstruction. *Pediatrics* 2006; 117: 139-146.
5. Nesbit RM: Diagnosis of intermittent hydronephrosis: importance of pyelography during episodes of pain. *J Urol* 1956; 75: 767-771.
6. 芦田 明, 松村英樹, 中倉兵庫ほか: 間歇的腹痛を呈した水腎症の5例. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2007; 20: 117-122.
7. 樋口彰宏, 中井秀郎, 宮里 実, 泉谷正伸, 穴戸清一郎, 川村 猛: 間欠性水腎症の臨床的検討. *日本泌尿器科学会雑誌* 1996; 87: 1145-1150.
8. 高野智子, 塚原宏一, 重松陽介ほか: 反復性腹痛を契機に発見された腎盂尿管移行部狭窄による水腎症の1例. *小児科臨床* 1993; 46: 567-569.
9. 金井宏明, 水間悟氏, 佐藤広樹, 武井義親: 周期性嘔吐症候群と診断されていた間欠的水腎症の男児例. *小児科* 2017; 58: 411-415.
10. 関根孝司: 間欠性水腎症. *小児内科* 2008; 40: 750-752.
11. 田島基史, 久松英治, 中田千香子, 村本厚記, 吉野 薫: 間欠的水腎症の閉塞機転の検討. *日本小児泌尿器科学会雑誌* 2022; 31: 62-65.
12. Lukkanawong N, Honda M, Teraoka S, et al: A Comparison Between Laparoscopic and Robot-Assisted Laparoscopic Pyeloplasty in Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction. *Yonago Acta Medica* 2022; 65: 126-131.
13. 日本小児泌尿器科学会: 小児先天性水腎症(腎盂尿管移行部通過障害)診療手引き 2016. <https://jspu.jp/download/guideline/tebiki2016-1.pdf>
14. Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Belman AB, Majd M: Early diuresis renogram findings predict success following pyeloplasty. *J Urol* 2001; 165: 2311-2315.

(受付: 2024年1月11日)

(受理: 2024年3月19日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

— 話題 —

がん微小環境を制御する細胞外小胞：
バイオマーカーとしての可能性日本医科大学先端医学研究所生体機能制御学部門
内藤 寛

エクソソームは、脂質二重膜構造をもつ細胞外小胞 (Extracellular vesicles: EVs) の一種であり、エンドソームに由来して細胞外に分泌される小胞のことである。エクソソームという名称は最近になってよく耳にするようになって来たが、研究自体は1980年初頭に報告された、赤血球の成熟過程におけるトランスフェリン受容体のリサイクリングの研究に端を発する。しかし、一部免疫細胞における機能が報告されていたものの、多くの細胞にとって、エクソソームは不要な物質を吐き出すだけの単なるゴミ箱と考えられていた。こうした背景の中で、2007年には、エクソソームには mRNA や microRNA (miRNA) を内包して細胞から細胞へ受け渡されること、さらに受け渡された細胞内部で mRNA はタンパク質に翻訳されて機能することが報告された¹。つまり、エクソソームはただのゴミ箱ではなく、実際には多くの細胞の間で情報伝達の一翼を担うことが明らかになったことで、エクソソームを含む EV についての研究が一気に加速した。EV はその原理から、血液や尿、唾液や母乳などの生体のあらゆる体液中に存在し、由来する細胞内部の情報を反映する性質をもつ。そのため、EV の疾患バイオマーカーとしての有用性にも期待が高まっている。現在では、EV の生合成や分泌・取り込み機構などの基礎生物学的な側面のみならず、様々な疾患の発生メカニズムへの関わりや、臨床開発に向けた研究もさかんに行われている。

ところで、細胞外小胞 (EV) とは一体どういうものを指すのだろうか。EV は、上述したエクソソーム (粒子径は約 30~100 nm) を含む、細胞外に放出された脂質二重膜で覆われる小胞の総称をいう。つまり、EV の中には、細胞膜が千切れるような形で分泌されるマイクロベシクル (100~1,000 nm) や、細胞死の過程で細胞質が剪断された結果から生じるアポトーシス小体 (1,000 nm 以上) など含まれる。このように、EV はその起源や成り立ち、生じる粒子サイズも異なるうえ、その内容物まで極めてヘテロな集団であることが、世界中で EV 研究が拡大するにつれて明らかになってきた。そのため、エクソソームという名称は慣用的な表現とされ、細胞外小胞 (EV) という総称が提唱された。現在では、国際細胞外小胞学会 (International Society for Extracellular Vesicles: ISEV) が刊行する学会誌に公示された position paper である MISEV2018 にて、エクソソームを含む 100 nm 以下の小胞は small EV (sEV) と学術的に定義されている²。

これまでの EV 研究の中で、がん研究は常に中心に位置づけられる研究分野の一つになっている。これは、EV の分泌量が他の細胞と比べてがん細胞でより多かったことも理由の一つではあるが、がん細胞が EV を極めてうまく利用している事実が次々と明らかになったことが大きい。がんの進展と関わる代表的な細胞としては、がん微小環境を構成する免疫細胞や線維芽細胞、血管・リンパ管の内皮細胞や上皮細胞などが挙げられ、これら細胞とがん細胞は EV を介して密に相互作用している。例えば、2006年に乳がん細胞の分泌する EV は NK 細胞の細胞障害活性の抑制をすることが示されている³。近年注目されているがん免疫療法についても、特定のメラノーマ細胞由来の EV 表面に PD-L1 が発現しており、これが CD8 陽性 T 細胞の機能を阻害することで、抗 PD-1 抗体などによる免疫療法への治療抵抗性に関与することが報告されている⁴。がん組織内に存在する線維芽細胞、通称がん関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblasts: CAFs) との相互作用においても、EV が注目されている。CAF はがんの浸潤や転移、薬物耐性や免疫応答と深く関わっているが、複数のがん細胞から分泌される EV には TGF- β などのシグナル分子が存在しており、CAF の誘導に関与することが報告されている⁵。また、近年のシングルセル解析の技術の躍進により、異なる性質を持った CAF サブタイプの存在が指摘されているが、このような特定の性質を持った CAF サブタイプの誘導に EV が関わることを、以前に筆者らは報告した⁶。このほか、がん細胞由来の EV が転移先の臓器や組織の環境を変えることでがん転移を促進することや^{7,8}、がん転移の臓器指向性が EV 表面上のインテグリンの種類によって決まる可能性が示唆されている⁹。本稿で提示した例はほんの一部であり、中皮細胞や骨芽細胞、間葉系幹細胞など、多岐にわたる細胞との相互作用における EV の機能が報告されている。また反対に、がん細胞由来の EV だけでなく、がん微小環境中の細胞が分泌する EV が、がん細胞に与える影響についても同様に研究されている。このように、従来は増殖因子やサイトカイン、ケモカインなどの液性因子が担っていると思われていた細胞間の情報伝達に、EV も深く関与している。

がんという疾患の原因からその病態の維持まで、あらゆるステップにおける関連について EV が研究されてきた一方で、これらを標的とした臨床開発としてはどのような戦略があるのだろうか。本稿では、その中でも特に EV をバイオマーカーとして利用する方法に焦点を当てたい。上述のように、EV に内包される分子は由来する細胞内の状態を反映する。つまり、がん細胞が分泌する EV にはがん特異的な分子が存在する可能性が高く、こうした EV の情報はがんの早期診断や病態のモニタリング、予後予測につながる。これまでに、がん細胞由来の EV に特異的な数多くの分子が同定され、がんの診断バイオマーカーや予後予測マーカーとしての可能性が証明されてきた。実際に、エク

ソソームに最も多く存在すると考えられている miRNA の発現は、バイオマーカーとしての可能性までを証明した研究や、臨床試験の報告例も多数存在している。しかし、EV をがんバイオマーカーとして利用する上で、いくつか課題が存在する。一点目は、如何にしてがん特異的な EV をヒト体液中から同定するかという問題である。われわれの体を循環する EV には、がんを含む疾患細胞由来の EV 以外にも、正常組織・臓器由来の EV や、血小板由来の EV などが豊富に存在しており、がんなどの疾患細胞由来の EV は血中に存在する全 EV のうちのわずか 1% 未満と考えられている。つまり、臨床での検査を念頭においた場合、微量ながん由来の EV を高感度かつ特異的に、短時間で同定する技術の開発が求められる。さらに二点目の問題として、EV はその性質の不均一性から、すべての EV に共通して存在する内在性コントロールが無く、測定結果の標準化の難しさや EV 測定方法による結果のばらつきも大きな課題となっている。こうした中でも、実用化までに至ったケースはいくつかある。Exosome Diagnostics 社が開発した ExoDx[®] Prostate IntelliScore¹⁰ と ExoDx[®] Lung (ALK) は、ヒトの尿や血液から EV をフィルター精製し、前者は前立腺がんの特異的な RNA3 種 (PCA3 non-coding RNA, ERG mRNA, SPDEF mRNA) を、後者は肺がんで見られる EML4-ALK 融合遺伝子の転写産物をそれぞれ PCR により検出するキットとなっている。両者は、自家調整検査法 (Laboratory Developed Tests : LDT) として、世界中で受託検査発注が可能になっている。本邦においては、AlphaLISA の技術を応用して開発された、高感度 EV 検出技術 (ExoScreen¹¹) を用いた検診サービスがスタートしている。ExoScreen は、EV 中に豊富に存在する CD9 や CD63 などのタンパク質分子と、がん由来の EV に特異的な抗原に対する抗体の 2 種類を使用することで、がん由来の EV の検出感度をあげている。上述した以外にも、サンドイッチ ELISA による検出やマイクロ流体デバイスを用いた技術 (μNMR, nPLEX)、ブルーレイディスクを応用した EV 検出技術 (ExoCounter) など、様々な EV 検出技術が開発されており、EV を対象としたリキッドバイオプシーにおける問題解決に向けて、世界中で研究が続いている状況である。最近では、新たな EV 単離・解析ツールとして、セルロースナノファイバーを利用した EV シートが開発されている¹²。引き続き、EV を対象としたリキッドバイオプシー研究の今後の動向に注視したい。

本稿ではがん生物学における EV の役割と、そのバイオマーカーへの応用について記述した。世界中で研究が進んでいる EV であるが、その基本的な生物学的性質も含めて、全容はまだ明らかになっていない。EV を対象としたバイオマーカーの探索や社会実装へ向けた精力的な研究が、現在も求められている。最近では、ヘテロな集団である EV の一粒子解析も注目されており、EV の新たな側面の発見が見込まれる。こうした EV 研究から、医療革命がもたらされる可能性に期待したい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO: Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654-659.
2. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al.: Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles* 2018; 7: 1535750.
3. Liu C, Yu S, Zinn K, et al.: Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176: 1375-1385.
4. Chen G, Huang AC, Zhang W, et al.: Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2018; 560: 382-386.
5. Webber J, Steadman R, Mason MD, Tabi Z, Clayton A: Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 9621-9630.
6. Naito Y, Yamamoto Y, Sakamoto N, et al.: Cancer extracellular vesicles contribute to stromal heterogeneity by inducing chemokines in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene* 2019; 38: 5566-5579.
7. Zhou W, Fong MY, Min Y, et al.: Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell* 2014; 25: 501-515.
8. Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al.: Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826.
9. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al.: Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335.
10. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al.: A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* 2016; 2: 882-889.
11. Yoshioka Y, Shimomura M, Saito K, et al.: Circulating cancer-associated extracellular vesicles as early detection and recurrence biomarkers for pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2022; 113: 3498-3509.
12. Yokoi A, Yoshida K, Koga H, et al.: Spatial exosome analysis using cellulose nanofiber sheets reveals the location heterogeneity of extracellular vesicles. *Nat Commun* 2023; 14: 6915.

(受付 : 2024 年 2 月 5 日)

(受理 : 2024 年 2 月 8 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—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. 89, No. 5 (2022 年 10 月発行) 掲載

Coagulation Influencing Liberation from Respiratory Support in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective, Observational Study

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 479-486)

COVID-19 患者における呼吸サポートからの離脱への凝固の影響

品田公太 三池 徹 松岡綾華 宮崎真理子
後藤 卓 佐々木彰 山崎弘貴 毛利耕輔
中山賢人 櫻井良太 朝日美穂 吉武邦将
鳴海翔悟 木庭真由子 小網博之 阪本雄一郎
佐賀大学医学部附属病院高度救命救急センター

背景：COVID-19 患者は、時に呼吸不全と凝固障害を発生する。本研究は、重症 COVID-19 患者において、入院時および入院経過中の凝固異常が呼吸サポートからの離脱困難を予測できるかどうかを、回転式トロンボエラストメトリー (ROTEM) と標準的な臨床検査の結果を組み合わせることを目的とした。

方法：本研究は単一施設後方的観察研究であり、2021 年 4 月から 8 月までに ICU に入院し、呼吸サポートを必要とした成人の COVID-19 の連続 31 症例を対象とした。呼吸サポートからの離脱の可否に応じて患者を 2 群に分け、ROTEM パラメータや標準的な臨床検査の結果を比較した。

結果：離脱群 20 例、非離脱群 11 例であった。overt DIC スコアや ROTEM パラメータの異常数は入院時には有意差はなかったが、ICU 入院中の最高スコアや異常数には有意差があった。SOFA スコアと敗血症性凝固異常 (SIC) スコアは、入院時のスコアおよび ICU 入院中の最高スコアに両群間で有意差があった。

結論：ICU 入室時に SIC スコアが高値であることは、重症 COVID-19 患者における呼吸サポートからの離脱困難と関連していた。また、ICU 入院中の overt DIC スコアの上昇と ROTEM パラメータの異常数の増加は、呼吸

サポートからの離脱困難と関連していた。

Prevention of New Metastatic Lesions by Eribulin Monotherapy Is Associated with Better Prognosis in Patients with Metastatic Breast Cancer

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 494-499)

エリブリン単剤療法による新たな転移病変の予防は転移性乳癌患者の予後改善と関連する

原由起子 福本咲月 森 聡史 後藤洋伯
松本京子 榎本克久 多田敬一郎

日本大学医学部外科学系乳腺内分泌外科学分野

背景：転移性乳癌患者へのエリブリン投与は全生存期間を延長させるが、無増悪生存期間を延長させないことが知られている。このことはおそらく新規の転移病変発生を抑制するためと考えられているが、この効果はまだ確認されていない。

方法：2014 年から 2019 年の間に当院でエリブリン単剤療法を受けた転移性乳癌患者 50 人の診療録を調査した。それらの患者を、新たな病変の発生による病勢進行によりエリブリン療法を中止した群 (NL 群) と、既存病変の増大や許容できない副作用などの理由でエリブリン療法を中止した群 (非 NL 群) に分けた。両群について生存期間を推定し、エリブリンによる新たな転移の抑制が全生存期間を延長させるかを検討した。

結果：エリブリン投与開始からの全患者の全生存期間中央値は 14.4 カ月 (範囲 1.2~60.1) であった。NL 群では 4.6 カ月 (範囲 1.7~24.7)、非 NL 群では 16.8 カ月 (範囲 1.2~60.1) であった。全生存期間は NL 群で非 NL 群より有意に不良であった ($p < 0.05$)。

結論：エリブリン単剤療法による新たな転移病変の抑制は、転移性乳癌患者の予後を改善する。

Clinical Feasibility of a Saliva-Based Antigen Qualitative Test for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 500-505)

唾液検体を用いた定性 SARS CoV-2 抗原検査の臨床的有用性

齋藤伸行 小斎平聖二
日本医科大学千葉北総病院感染制御部

背景：鼻咽頭スワブ検体（以下，NPS）で新型コロナウイルス（以下，コロナ）抗原定性検査を行うことが一般的である。一方，コロナ抗原タンパク質に対する反応原理は，唾液検体を使用した場合でも同様であり，PCR 検査においても，NPS と同程度の正確性であると報告されている。自己採取する唾液検体では，NPS とは異なり，医療従事者の曝露リスクはない。この研究では開発中のコロナ抗原定性検査（TA2107SA）に唾液検体を用いることが可能かどうかを評価した。

方法：新型コロナウイルス感染症が確認された，または感染が疑われる患者から唾液検体を収集し，分析した。抗原定性検査の感度，特異度，一致指数を PCR 検査を参照として計算した。

結果：対象の 105 人から唾液検体を採取した。発症から検体採取までは平均 5.7 日，PCR 検査の平均サイクル閾値（以下，Ct）は 31.3 であった。感度，特異度，一致指数はそれぞれ 70.7%，100%，0.85 であった。Ct 値が 30 未満の患者 33 人では，PCR 検査と抗原検査は共に陽性となった。唾液検体を用いた TA2107SA の感度は，同じ患者から得られた NPS 検体を使用した従来の抗原定性検査の一致指数の差はわずかだった（ $P=0.173$ ，差：0.07，95% 信頼区間：-0.03~0.18）。

結論：唾液検体によるコロナ抗原定性検査は，パンデミック時の代替選択肢となり得る。

Comparison of Single-Plate and Double-Plate Osteosynthesis with Locking Plate Fixation for Distal Humeral Fracture in Older Adults
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 506-512)

高齢者上腕骨通頸骨折に対する単一プレートまたは，二重プレート固定を用いた治療成績

友利裕二 南野光彦 眞島任史
日本医科大学整形外科

背景：骨折部の転位のある高齢者の上腕骨通頸骨折に対する治療は，依然として困難な問題の一つである。手術治療としては，単一プレートによる固定法（シングルプレート固定）と 2 枚のプレートをを用いた固定法（ダブルプレート固定）の 2 つの方法が用いられており，どちらの固定法が優れているかについては議論の残るところである。本研

究では，シングルプレート固定とダブルプレート固定を行った高齢者の上腕骨通頸骨折の臨床的および X 線学的転帰を後ろ向きに調査し，比較検討した。

方法：本研究は，上腕骨通頸骨折（AO/OTA 13A2-3：横骨折，通頸骨折）を有する高齢者（65 歳以上）を対象とした。ロッキングプレート固定を行った症例について，プレートの固定方法によって 2 群（シングルプレート固定（S 群），ダブルプレート固定（D 群））に分けて，治療成績について比較した。

結果：S 群は 11 例（女性 11 例），D 群は 17 例（男性 2 例，女性 15 例）であった。S 群では，プレート固定後の骨折部再転位を予防するため，長上肢ギプスまたはスプリント固定を 2 週間行った。術後障害として，尺側指のしびれの残存を S 群 2 例，D 群 9 例に認めた。2 群間で，骨折部の整復損失，プレートの内側スクリューのゆるみ，尺骨神経障害，臨床転帰に有意差はみられなかった。肘関節拘縮については S 群で有意に多く認め，肘関節屈曲角は S 群で有意に少なかった。

結論：高齢者の上腕骨通頸骨折に対するダブルプレート固定を用いた手術治療は，術後早期可動域訓練と，術後の肘関節の屈曲角度の維持に有効である。

Pre-Vaccination Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Seroprevalence in Workers at Three Japanese Hospitals
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 513-519)

国内 3 病院の医療従事者におけるワクチン導入前の SARS-CoV-2 抗体保有率

高山陽子¹² 小松敏彰³ 和田達彦⁴ 二本柳伸²
星山隆行²⁴ 守屋達美⁵ 嶋村静江⁶ 梶ヶ谷直子⁷
内藤正規⁸ 竹内 修⁹ 坂東由紀^{7,10} 渡邊昌彦¹¹
岩村正嗣¹² 花木秀明¹³

¹北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学

²北里大学病院感染管理室

³北里大学病院薬剤部

⁴北里大学医学部膠原病・感染内科学

⁵北里大学健康管理センター

⁶北里大学メディカルセンター治験管理室

⁷北里大学メディカルセンター感染管理室

⁸聖マリアンナ医科大学消化器・一般外科

⁹北里大学北里研究所病院研究部

¹⁰北里大学メディカルセンター小児科

¹¹北里大学北里研究所病院一般・消化器外科

¹²北里大学医学部泌尿器科学

¹³北里大学大村智記念研究所感染制御研究センター

目的：SARS-CoV-2 感染者数を推定するために抗体検査は重要である。本検討では、北里研究所に所属する3病院の職員から採取した血液検体でSARS-CoV-2抗体を測定し、背景因子が保有率と関連するかを検証した。

方法：SARS-CoV-2 ワクチン接種導入前の2020年6月8日から7月4日に実施された職員定期健康診断において、各病院で採取された残血清を用いてSARS-CoV-2抗体を測定した。抗体検出にはElecSys Anti-SARS-CoV-2 RUO assayを用いた。匿名化されたデータを用いて、職員の年齢、性別、body mass index、血圧、職種、居住地、病院所在地と、抗体保有率との関係を調査した。

結果：3,677名(女性2,554名、男性1,123名)中、SARS-CoV-2抗体は13名(0.35%)で陽性であった。抗体保有率は、男性が女性よりもわずかに高かった(0.62% vs. 0.23%, $P=0.08$)。陽性者を職種別で見ると、医師6名(0.75%)、看護師6名(0.31%)、その他の医療従事者1名(0.11%)であり、医師でやや高い傾向を認めた。

結論：背景因子はSARS-CoV-2の抗体保有率に影響しないことが示された。平時の感染対策の徹底と健康管理が、感染のリスク低減につながる事が明らかとなった。

Outcomes of 8 Years of Noninvasive Prenatal Testing at Nippon Medical School Hospital
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 520-525)

当院で行ったNIPT (Noninvasive Prenatal Testing) 受検例 8年間の周産期転帰

川端伊久乃^{1,2} 佐原知子¹ 平岡さゆり¹ 米澤美令²
三宅秀彦^{1,3} 鈴木俊治² 山田岳史¹

¹日本医科大学付属病院遺伝診療科

²日本医科大学産婦人科

³お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻遺伝カウンセリングコース

背景：非侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) は、胎児の染色体異常性のスクリーニングに用いられる検査の一つであり、当院では2013年から実施している。NIPT受検希望者に遺伝カウンセリングを行う際、より正確な情報提供を行うため、これまで8年間で行った当院のデータを分析した。

方法：2013年11月から2021年10月までに日本医科大学付属病院でNIPTを希望した妊婦819人を対象とした後方視的観察研究である。NIPTの結果と臨床転帰について診療録からデータを抽出した。

結果：胎児出生前遺伝学的検査を希望し、遺伝カウンセリングを受けた819人のうち、764人(93.2%)はNIPTを受けたが、13人は羊水染色体検査へ変更し、22人は出生前遺伝学的検査を受けないことを決めた。NIPTを受けた764人のうち、17人(2.2%)がNIPT陽性の結果となった。その内訳は、トリソミー13が2人(11.8%)、トリソミー18が4人(23.5%)、トリソミー21が11人(64.7%)であった。確定診断後の陽性的中率は、トリソミー13で1人(50%)、トリソミー18で3人(75%)、トリソミー21で11人(100%)であり、偽陽性は2例(11.8%)であった(13トリソミーおよび18トリソミー各1例)。胎児染色体異常性の確定診断を得た15人中、4人が子宮内胎児死亡に至り、11人の女性が妊娠中断を選択した。NIPTが陰性であった5例(0.6%)で、その後染色体異常を伴わない先天性疾患が確認された。未分画へパリン投与を受けていたうち2例では最初の採血で判定不能の結果であったが、検査直前のへパリン投与を中止し再検査を行ったところ結果は陰性であった。

結論：当施設の結果は、日本の全国データとおおむね同様であった。NIPTの遺伝カウンセリングを行う際に、自施設のデータを詳細に把握することで、それぞれの状況に応じたより詳細で個々に応じた遺伝カウンセリングを行うことができる。

Do Video Calls Improve Dispatcher-Assisted First Aid for Infants with Foreign Body Airway Obstruction? A Randomized Controlled Trial/Simulation Study

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 526-532)

ビデオ通話を利用した乳児に対する気道異物除去の口頭指導の有効性：ランダム化比較試験・シミュレーション研究

五十嵐豊^{1,2} 鈴木健介³ 乗井達守⁴ 本村友一^{1,5}
吉野雄大^{1,6} 北小屋裕⁷ 小川理郎^{1,3} 横堀将司^{1,2}
横田裕行^{1,3}

¹日本医科大学救急医学教室

²日本医科大学付属病院高度救命救急センター

³日本体育大学保健医療学部救急医療学科

⁴ニューメキシコ大学救急部

⁵日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

⁶会津中央病院救命救急センター

⁷京都橋大学健康科学部救急救命学科

目的：窒息は異物除去をしないと急速に心肺停止となるため、バイスタンダーによる異物除去が極めて重要である。通信司令員が口頭指導する際、乳児の異物による気道閉塞（FBAO）への応急手当の質が、従来の音声通話よりビデオ通話が向上するか調査することを目的とした。

方法：70人の大学1年生がランダムに2名1組のペアに分けられ、ビデオ通話または音声通話を用いて乳幼児のFBAOに対応する緊急通報のシミュレーションに参加した。両群とも最初は音声通話で指導が行われ、その後ビデオ通話群ではビデオ通話に切り替えられた。応急手当の質は、ガイドラインに基づいて評価し excellent, acceptable, poor の3段階に分類した。

結果：ビデオ通話群は17回、音声通話群は16回のシミュレーションを行った。最初の音声指導後、excellent または acceptable と評価を受けたバイスタンダーの割合は、両群間に有意な差はなかった（ビデオ通話群 41% vs. 音声通話群 50%； $P=0.61$ ）。しかし、ビデオ通話に切り替えた後、7組のバイスタンダーの評価が向上した。最終的に excellent または acceptable の評価を受けた割合はビデオ通話群で有意に高かった（ビデオ通話群 82% vs. 音声通話群 50%、 $P=0.049$ ）。

結語：ビデオ通話による口頭指導は、乳幼児のFBAOに対する応急処置の質を有意に向上させた。

The Effects of the Use of Diluted Bupivacaine in Sequential Combined Spinal and Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery on Maternal Hypotension and Motor Block after Surgery: A Retrospective Observational Study

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 533-539)

帝王切開術における希釈ブピバカインの血圧変動と運動麻痺に対する影響

鈴木万三¹ 佐藤ちひろ² 西井 寛² 八木 馨³
尾藤博保¹

¹日本医科大学武蔵小杉病院麻酔科

²谷津保健病院産婦人科

³草加松原整形外科医院

背景：脊椎麻酔により、帝王切開分娩中の母体の低血圧が頻繁に惹起される。低用量の脊椎麻酔（ <9 mg ブピバカイン）を用いることにより、安定した血行力学が確保され、運動ブロックが軽減される。この後ろ向き観察研究の目的は、帝王切開による脊髄硬膜外併用麻酔（CSEA）において、脳脊髄液によって希釈したブピバカインのくも膜下腔内投与が母体の低血圧と術後の運動ブロックに及ぼす影響を調べることである。

方法：脳脊髄液で希釈した等比重または高比重ブピバカインのくも膜下投与によるCSEAによる帝王切開で出産した35人の患者の麻酔と看護記録を検討した。すべての患者は、高比重ブピバカイン（高比重グループ）または等比重ブピバカイン（等比重グループ）を受けた患者に割り当てられた。希釈した低用量ブピバカインによる帝王切開の達成の定義は、手術中にレボブピバカインの硬膜外投与を必要としないと設定した。低血圧（最低血圧が麻酔前値の80%未満）と運動ブロックの発生率が検討された。

結果：患者のうち24人（68%）では、手術中に追加の硬膜外麻酔は必要なかった。1人の患者（3%）は娩出前に追加の硬膜外投与が必要であった。脊髄くも膜下投与単独による帝王切開の達成率は高比重群と等比重群の間で差はなかった（ $p>0.99$ ）。患者のうち18人（51%）は昇圧剤を必要とせず、17人（49%）で低血圧となった。高比重群と等比重群の間で母親の低血圧の発生率に差はなかった。全患者のうち、3回以上の昇圧剤の投与を必要とした患者はわずか6名（17%）であった。修正されたプロマージェスケールスコアは患者のうち28名（80%）で記録された。スコア0（運動ブロックなし）が7つで記録され、8つで1が記録された。

結論：脳脊髄液で約2倍の体積に希釈した低用量の等比重プロピバカインまたは高比重プロピバカインは、十分な鎮痛と迅速な運動回復をもたらす可能性がある。母胎の低血圧の発生率は、高比重群と等比重群で同様であった。

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. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 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。
5. 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。
6. 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。
7. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内

臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	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。

8. 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。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（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。
10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。
11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Keywords（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。
12. 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・収載誌目録、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.
 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。

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する。

14. 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)

15. 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。

16. 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。

17. 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。

18. 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: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)