

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第74巻 第5,6号 (平成30年12月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 74, No. 5,6 (December 25, 2018)

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？
～診断・治療・予防の最前線～



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉
勢 井 宏 義
友 竹 正 人
森 俊 明

宇都宮 正 登
阪 上 浩
橋 本 一 郎

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Tetsuro Ohmori

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE
Masahito TOMOTAKE Ichiro HASHIMOTO
Toshiaki MORI

*Published by Tokushima Medical Association
in Faculty of Medicine Tokushima University,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp*

表紙写真：関寛斎先生の碑と石碑（中徳島湖畔緑地）

特集 アレルギー疾患とどう付き合うか？ ～診断・治療・予防の最前線～

【巻頭言】

西岡安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野)
高橋章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

アレルギー疾患は過去50年以上にわたり世界的規模で増え続けており、わが国においても国民の2人に1人が何らかのアレルギー疾患に悩まされているのが現状です。一方、2014年(平成26年)6月にアレルギー対策基本法が公布され、「アレルギー疾患を有する者が、その居住する地域にかかわらず等しく科学的知見に基づく適切なアレルギー疾患医療を受けることができ、国民がアレルギー疾患に関し、適切な情報を入手することができる」という基本理念のもと、医療体制の整備が始まりつつあります。2017年3月にアレルギー疾患への対策を総合的に推進するための政府の基本指針がまとめられ、本年度には自治体ごとにアレルギー拠点病院の指定が進んでいます。

このような現状を踏まえ、第257回徳島医学会学術集会におけるシンポジウムのテーマを「アレルギー疾患とどう付き合うか?～診断・治療・予防の最前線～」とし、公開シンポジウムとして一般の方々にも聴講いただける形で、担当の予防環境栄養学分野と呼吸器・膠原病内科学分野で協力して企画および準備をさせていただきました。

開催当日の平成30年8月5日にはたくさんの方々にご参加いただき、5人の講師の先生方から、それぞれの領域の最新の話題についてご講演をいただきました。まず、日本アレルギー学会理事、横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター長の中村陽一先生から、「期待されるアレルギー専門医とは」という講演タイトルで、アレルギー専門医のあり方と「Total Allergist」の観点から見た望ましいアレルギー専門医像についてご説明がありました。次に、医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクトリーダーの國澤純先生から、「食と腸内細菌から考える腸とアレルギーの密接な関係」という講演タイトルで、

腸管粘膜の免疫防御と食事アレルギーの発症メカニズムおよび食の観点から見た新たな治療法に関する大変興味深いお話をいただきました。続いて徳島大学病院で勤務される3人の先生方から、それぞれ耳鼻科領域、小児科領域、呼吸器領域におけるアレルギー疾患の診療について詳しいご講演がありました。まず、徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学分野 講師の北村嘉章先生からは、「アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法」という講演タイトルで、臨床現場で注目されるアレルゲン免疫療法、特に舌下免疫療法の現状について、臨床症例も交えてわかりやすく紹介いただきました。次に徳島大学病院小児科 講師の杉本真弓先生からは、「こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ、食べて治す」という講演タイトルで、「安全に食べられる範囲で食べる」という考え方に基づいた治療の変化について興味深い試験成績も交えてお話しいただきました。最後に、徳島大学大学院医歯薬学研究部医療教育学分野(呼吸器・膠原病内科)准教授の吾妻雅彦先生からは、気管支喘息の現状と吸入ステロイド薬による治療の重要性と新たな治療法について紹介がありました。

アレルギー対策としての国の取り組みから、各種アレルギー疾患に対する最新の治療まで、量的にも質的にも充実した講演内容で、参加者にとってはアレルギーを幅広く理解する貴重な機会となった講演会であったと感じています。当日フロアーからもたくさんの質問をいただき、アレルギー疾患への関心の高さを伺うことができました。

最後になりましたが、第257回徳島医学会学術集会および公開シンポジウムの準備にご協力いただきました両教室の先生方、貴重なご講演をいただきました先生方に改めて御礼を申し上げ、巻頭言とさせていただきます。

特集 アレルギー疾患とどう付き合うか？
～診断・治療・予防の最前線～

- ・期待されるアレルギー専門医とは
—第257回徳島医学会学術集会シンポジウムより—
中 村 陽 一 … 127

- ・腸管における脂質代謝物の産生とアレルギー疾患の制御
雑 賀 あずさ, 國 澤 純 … 137

- ・アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法
北 村 嘉 章 … 147

- ・こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ, 食べて治す
杉 本 真 弓 … 153

- ・ぜんそくの治療で大切なこと
吾 妻 雅 彦 … 159

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～

期待されるアレルギー専門医とは
—第257回徳島医学会学術集会シンポジウムより—

中村陽一

横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター

(平成30年12月3日受付) (平成30年12月11日受理)

1. アレルギー診療の動向

アレルギー疾患は過去50年以上にわたり世界的規模で増え続けており、いまや日本国民の2人に1人が何らかのアレルギー疾患を患っている(図1)。2005年に開設した当アレルギーセンターを受診する患者の内訳は(図2)、気管支喘息や遷延性咳嗽が40%と最も多く、アレルギー性皮膚疾患(17%)、アレルギー性鼻炎・花粉症(13%)、リウマチ・膠原病(13%)、食物アレルギー(8%)、アレルギー性結膜炎(5%)などがそれに次ぐ。最近では薬物過敏症が増加傾向にあるのは、同疾患を扱う施設が少なく、当施設が存在が広く知られるようになったためと考えられる。また、救命救急から送られる

アナフィラキシー症例も増えており、救急医や研修医の間に原因アレルゲン決定の重要性が浸透してきたものと思われる。

一方、2016年9月の時点で、一般社団法人日本アレルギー学会(以下、アレルギー学会)が認定したアレルギー専門医は3,834名(うち594名が指導医)であるが、厚生労働省の調査によれば、医療施設においてアレルギー科を「主たる診療科」とする医師はわずか209名(医師全体の約0.1%)と報告されている(表1・図3)。2014年時点で、主なアレルギー疾患である気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーにより継続的に医療を受けている患者数が、各々おおよそ117.7万人、66.3万人、45.6万人、5万人(アナフィラキシー

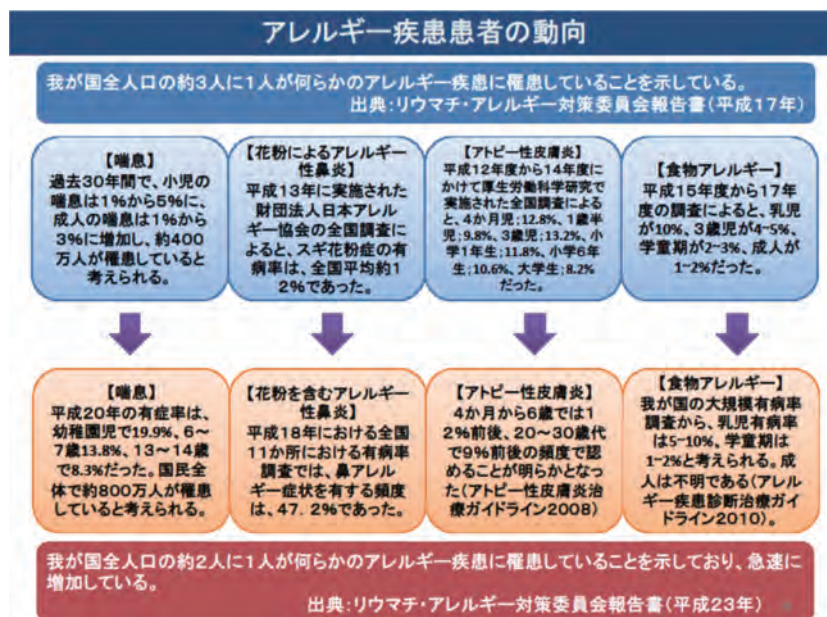


図1 アレルギー疾患の増加

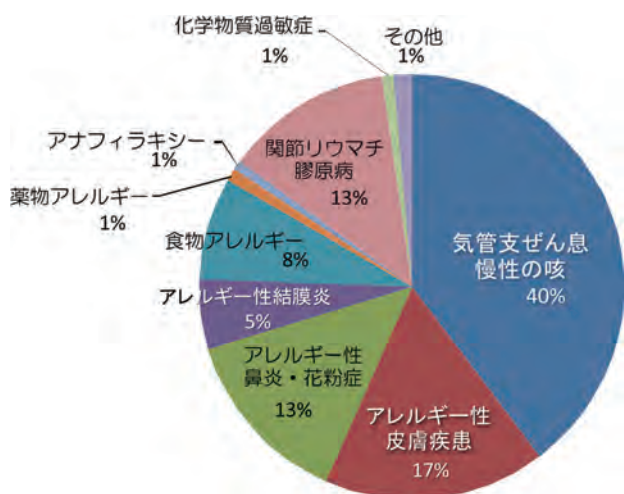


図2 当アレルギーセンターを受診する患者の内訳 (2005年～2010年の初診患者)

歴)の計235万人であることより²⁾、アレルギー専門医一人当たりの(治療すべき)患者数は少なくとも613人(患者235万人/専門医3,834人)となり、アレルギー科を主たる診療科とする医師一人当たりでは11,244人(患者235万人/アレルギー科医師209人)にもおよぶ。これに対して、リウマチ専門医一人あたりの患者数は150人(患者約70万人/専門医4,653人)およびリウマチ科を主たる診療科とする医師一人当たりの患者数は662人(患者約70万人/リウマチ科医師1,058人)、また、神経内科専門医についても、各々393人(201.4万人/5,122人)および492人(201.4万人/4,094人)である^{1,3,4)}。これらの概算は医療現場におけるアレルギー専門医数の不足を如実に示すものである。また、多くのアレルギー専門医がアレルギーに特化した診療に従事していない事実¹⁾

表1 基本領域及びサブスペシャリティ領域における専門医数・診療科別医師数(文献1より引用)

(注) 専門医数・診療科別医師数については、それぞれ調査時点、調査手法が異なるため、領域別に比較することに一定の限界があるが、参考までに、おおむね比較可能と想定される領域別に数を示したものである。
※「診療科名称」のうち、比較する専門医名称と異なるものに下線。

＜専門医数＞		＜診療科別医師数＞ (※医療施設(病院・診療所)に従事する医師数)		
専門医名称	専門医数	診療科名称	従事医師数 (複数回答)	従事医師数 (主たる)
総合内科専門医	14,753名	内科	88,155名	61,878名
小児科専門医	14,827名	小児科	30,344名	15,870名
皮膚科専門医	5,956名	皮膚科	14,892名	8,470名
精神科専門医	10,099名	精神科	15,599名	14,201名
外科専門医	21,816名	外科	28,918名	16,704名
整形外科専門医	17,546名	整形外科	24,679名	19,975名
産婦人科専門医	12,227名	産婦人科・産科・婦人科(合計)	13,617名	12,369名
眼科専門医	10,594名	眼科	13,034名	12,797名
耳鼻咽喉科専門医	8,501名	耳鼻咽喉科	9,315名	9,032名
泌尿器科専門医	6,353名	泌尿器科	8,329名	6,514名
脳神経外科専門医	7,111名	脳神経外科	7,385名	6,695名
放射線科専門医	5,914名	放射線科	9,585名	5,597名
麻酔科専門医	6,345名	麻酔科	10,048名	7,721名
病理専門医	2,188名	病理診断科	1,615名	1,515名
臨床検査専門医	652名	臨床検査	735名	480名
救急科専門医	3,382名	救急科	3,070名	2,267名
形成外科専門医	2,102名	形成外科	3,319名	2,135名
リハビリテーション科専門医	1,787名	リハビリテーション科	16,604名	1,909名
消化器病専門医	17,679名	消化器内科	29,642名	12,188名
循環器専門医	12,472名	循環器内科	22,442名	10,829名
呼吸器専門医	4,851名	呼吸器内科	13,185名	4,944名
血液専門医	2,982名	血液内科	2,793名	2,118名
内分泌代謝科(内科・小児科・産婦人科)専門医	2,013名	(比較可能な診療科なし)		
糖尿病専門医	4,555名	糖尿病内科	6,643名	3,488名
腎臓専門医	3,645名	腎臓内科	4,704名	3,085名
肝臓専門医	5,176名	(比較可能な診療科なし)		
アレルギー専門医	3,151名	アレルギー	6,826名	209名
感染症専門医	1,092名	感染症内科	847名	303名
老年病専門医	1,484名	(比較可能な診療科なし)		
神経内科専門医	5,014名	神経内科	6,956名	4,094名
消化器外科専門医	5,446名	消化器外科	7,730名	4,369名
呼吸器外科専門医	1,250名	呼吸器外科	2,058名	1,527名
心臓血管外科専門医	1,816名	心臓血管外科	3,230名	2,812名
小児外科専門医	582名	小児外科	1,160名	663名
リウマチ専門医	4,571名	リウマチ	6,136名	1,058名

は、アレルギー診療の極端な不採算性を示唆するものでもある。さらに、アレルギー専門医の主たる勤務先（アレルギー学会資料より）は、教育機関（24.2%）、大規模病院（34.9%）、診療所等（40.8%）であり、比較的バランスがよくみえるが、都道府県別（2015年12月時点）でみると地域偏在の傾向は否めない（図4）⁵⁾。

これらの現状および国民からの「医療機関にアレルギー専門の医師を配置してほしい」、「アレルギーに関する情報を積極的に提供してほしい」などの要望に対して、2014年に「アレルギー疾患対策基本法」⁶⁾が公布され、2015年12月25日に施行された（図5）。「アレルギー疾患を有する者が、その居住する地域にかかわらず等し

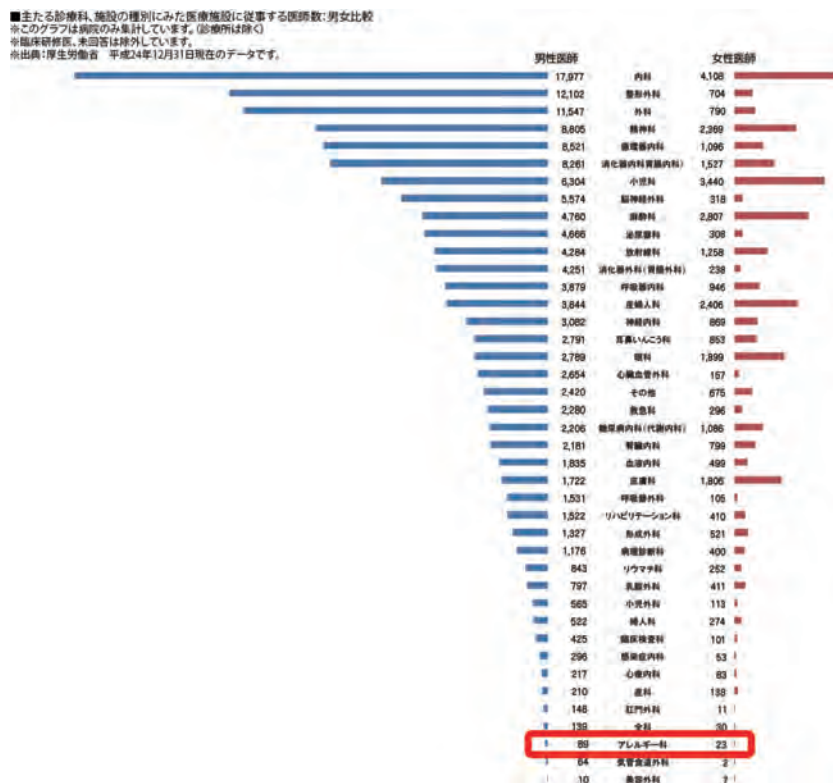


図3 我が国の医師の主たる診療科

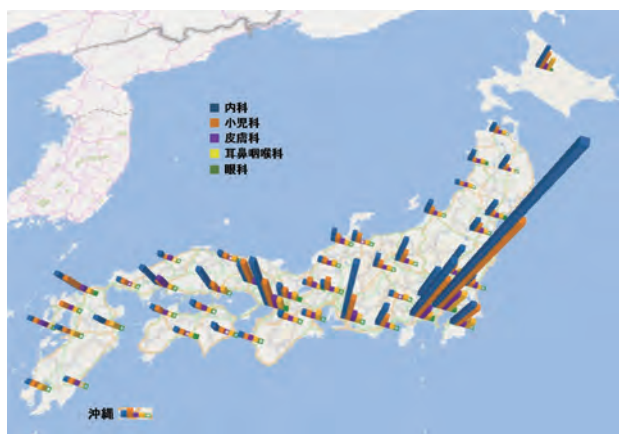


図4-1 基本診療科別アレルギー専門医数（文献5より引用）

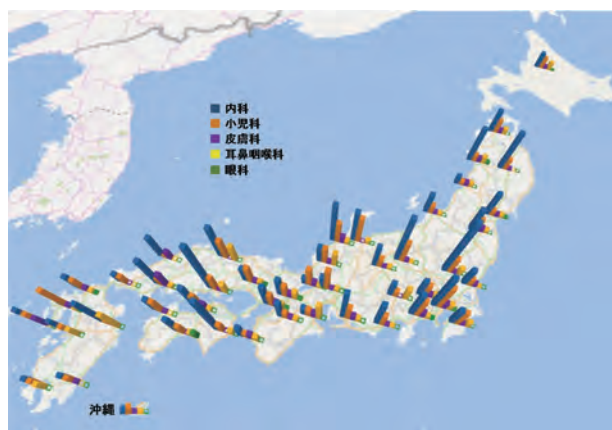


図4-2 基本診療科別（10万人あたり）アレルギー専門医数（文献5より引用）

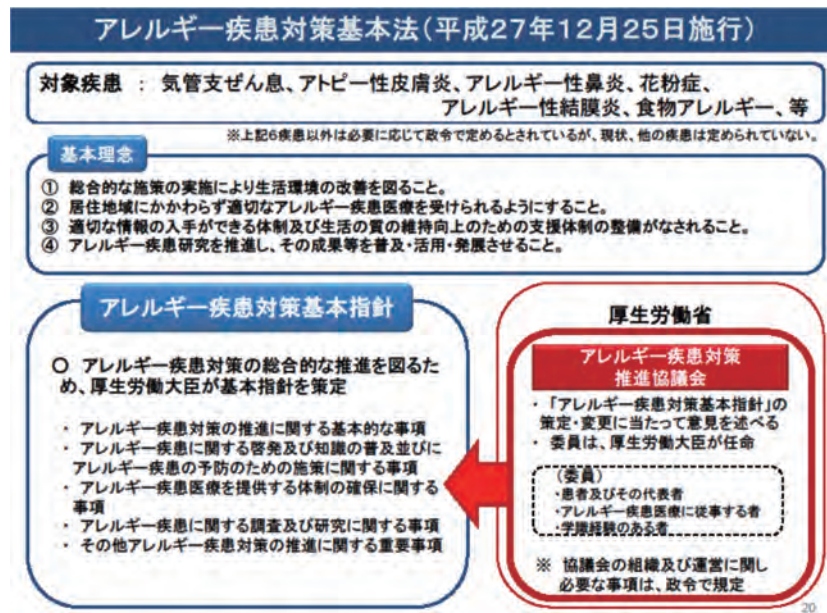


図5 アレルギー疾患対策基本法

く科学的知見に基づく適切なアレルギー疾患医療を受けることができ、国民がアレルギー疾患に関し、適切な情報を入手することができる」という基本理念のもと、医療体制の整備が進められている。現在、中央拠点病院に加えて各都道府県におけるアレルギー疾患医療拠点病院の選定もほぼ完了に向かっており、厚生労働省の案としてのアレルギー疾患拠点病院の役割は、アレルギー疾患の診療（診断・治療・管理）とともに、情報提供、人材育成、研究等とされる（表2）。その診療を担うアレルギー専門医の存在が注目されている。現在のアレルギー専門医教育研修施設は「アレルギー専門医の育成」に大きく貢献しているが、前述のように医療提供体制は大都市に集中しやすい。今後の拠点病院体制では、全国民が「均等に正しいアレルギー診療の恩恵に浴することができる」ために適した医療連携体制や情報提供体制が構築される。全国のアレルギー専門医は、その立場や地域はさまざまであっても、国民全体に正しい医療を行き渡らせる担い手であり、医療内容をより良いものに高めていくよう導いていく役割を担うことになる。

2. 新専門医制度におけるアレルギー専門医

1) アレルギー専門医の使命

アレルギー学会の専門医制度委員会が2012年に実施した市民向けのアレルギー関連行事への参加者対象のアン

ケート調査結果によると、アレルギー医療に対する国民の期待は、「専門分野の診療に優れ、かつアレルギー全般の診療も可能な医師」であった。この観点からは、専門性が基本診療科別に限定されている現在のアレルギー専門医制度は国民の期待に沿うものとはいえず、本来はアレルギー専門医の医師像を、「(基本診療科名)」をはずした、すなわち、「総合的にアレルギー疾患を診療できる専門医」とすべきかもしれない。しかし、小児科から成人まですべての世代にわたるすべてのアレルギー疾患を軽症から重症まで専門的に診療できるスーパーアレルギー専門医の存在は非現実的であり、現時点で実現可能な総合アレルギー専門医(Total Allergist)は図6のごとく、「① 自身の基本診療科(内科、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科)のアレルギー疾患については、軽症から重症難治例まで全重症度の患者の診断・治療・管理が可能であり、② 他の基本診療科のアレルギー疾患については、軽症および合併症としての診療が実施でき、非専門医師からのコンサルテーションに応ずることができる知識を有する」医師であると考えられる⁸⁾。

現在、アレルギー学会では、担当理事および新専門医制度対策特別委員会を中心にこの方向に向けた研修制度見直しの最終段階に取り組んでいる。ガイドラインについては、以前より改訂を重ねている各種「疾患別のガイドライン」に加えて、2013年には「アレルギー総合ガイドライン」が作成され、現在は2016年度版が刊行されて

表2 アレルギー疾患拠点病院の役割 (厚労省案)

① 診療 (A: 拠点病院として実施すべき事項、B: 将来的に実施することが望ましい事項)			
目的: 必要に応じて関係する診療科が連携した、重症および難治性アレルギー疾患の正確な診断・治療・管理			
診断	アレルギー全般	A	アレルギー同定の検査実施および評価(血液検査、プリックテスト、パッチテスト等)
		A	アナフィラキシーの原因同定
	肺及び下気道領域	A又はB	肺機能検査(A)・呼気NO測定(A)・呼吸抵抗測定(A)・気道過敏性試験(B)等を用いた評価
		A	気管支喘息及び鑑別疾患の正確な診断
	皮膚領域	A	アトピー性皮膚炎の正確な診断
		A	重症及び難治性アレルギー性皮膚疾患の正確な診断
	上気道領域	A	アレルギー性鼻炎の正確な診断
		A	下気道、眼、皮膚疾患に影響する上気道疾患の正確な診断
	眼領域	A	アレルギーが関与する眼疾患の正確な診断
	食物アレルギー	A	運動誘発試験を含む食物経口負荷試験の実施および評価
B		重症および難治性食物アレルギーの診断	
治療	アレルギー全般	A又はB	アレルギー免疫療法の実施(舌下(A)・皮下(B))
	肺及び下気道領域	A	重症及び難治性気管支喘息の治療
	皮膚領域	A	重症及び難治性のアトピー性皮膚炎・アレルギー性皮膚疾患の治療
	上気道領域	A	重症及び難治性の下気道、眼、皮膚疾患に影響する上気道疾患の治療
	眼領域	A	重症及び難治性の眼領域アレルギー疾患の治療
管理	アレルギー全般	A	重症及び難治性アレルギー疾患の長期管理
	食物アレルギー領域	A	重症及び難治性食物アレルギーの長期管理
② 情報提供 (拠点病院として実施すべき事項)			
都道府県拠点病院 (都道府県連絡協議会と連携)	患者やその家族に対する講習会等の定期的な実施 都道府県と協力し、地域住民に対する啓発活動の実施		
③ 人材育成 (拠点病院として実施すべき事項)			
都道府県拠点病院 (都道府県連絡協議会と連携)	都道府県でアレルギー疾患医療に携わる医療従事者の知識や技能の向上に資する研修の実施 保健師、栄養士や学校、児童福祉施設等の教職員等に対する研修の実施		
④ 研究 (拠点病院として実施すべき事項)			
都道府県拠点病院	都道府県におけるアレルギー疾患の実情を継続的に把握するための調査・分析の実施 国が長期的かつ戦略的に推進する大規模な疫学調査や臨床研究等に協力		
⑤ その他 (拠点病院として実施すべき事項)			
都道府県拠点病院	都道府県の各地域における学校や児童福祉施設等が抱えるアレルギー疾患に関する諸問題に対して、市区町村の教育委員会や市区町村の関係部局に対し、医学的見地からの助言を行う		

いる。また、学術大会における総合アレルギー専門医の実現へ向けたシンポジウムや春季臨床大会における他科医師向けプログラムの組み入れなどを経て、2014年度からは、参加者1,800人規模の「総合アレルギー講習会」を開催している。これは、内科、小児科、耳鼻咽喉科、皮膚科、眼科の各領域の診療技術を座学と実技で学ぶものであり、今後の新専門医制度に向けてアレルギー専門医の研修の要となるものである。

2) アレルギー専門医のスキル

アレルギー疾患の特徴はその多様性につきる。すなわ

ち、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎・中耳炎、気管支喘息、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、薬剤性肺炎などの気道・呼吸器疾患、アレルギー性結膜炎などのアレルギー性眼疾患、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、急性・慢性蕁麻疹、血管浮腫などの皮膚疾患、食物、薬物、ワクチン、ハチ刺傷などによる有害事象全般、食物関連の免疫異常による胃腸疾患(好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎、新生児/乳児消化管アレルギー)、アナフィラキシーやマスト細胞・好酸球関連などの全身性疾患など、広範囲におよぶため、内科、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科が基本領域となる。しかし、これらに対応する

ためのアレルギー専門医のスキル（表3）は特殊性が高く、内科、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科の各基本領域のカリキュラムで達成できるものではないことも理解する必要がある。

また、これらのスキルはアレルギー専門医の「役割」という立場からとらえると、大きく4つに分類される。すなわち、① 生命の危機にかかわるアレルギー疾患への対応：アナフィラキシー、喘息重積発作、重症薬疹など緊急性の高いアレルギー病態への適切な対処と治療、② 総合病院におけるアレルギー診療：アレルギー疾患の鑑別診断、アレルゲンの決定（プリックテスト、皮内テスト、パッチテスト、負荷試験など）、薬物療法、環境整備、特異的免疫療法など、③ 地域医療におけるアレルギー診療：慢性アレルギー疾患や季節性アレルギー疾患の日常生活指導や薬物治療および特異的免疫療法、

④ 国民に対する正しいアレルギー情報の提供：一般国民が陥りやすい誤ったアレルギー情報や根拠のない治療法の排除と正しいアレルギーの知識と情報の提供、である。もちろん、これらの4項目は、各専門医のキャリアの方向性と診療の場所により比重が変動するべきである。

なお、アレルギー疾患とリウマチ・膠原病は基本的病態に類似点が多く、気管支喘息とANCA関連血管炎にみられるような合併病態が問題となるので、免疫異常としてのリウマチ・膠原病に関する「知識」は必須である。また、成人喘息、過敏性肺炎、好酸球性肺炎などの呼吸器疾患は呼吸器専門医も扱う領域だが、アレルギー疾患は複数臓器の合併が多く、アレルギー病態の視点に立つ鑑別診断や包括的治療は呼吸器専門医の臓器別診療とは自ずと異なるものである。たとえば、アレルギー専門医が担当する気管支喘息や慢性咳嗽は耳鼻咽喉科疾患（ア

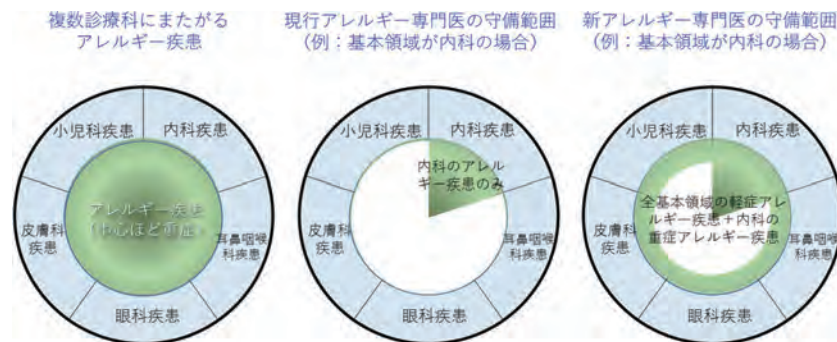


図6 現行のアレルギー専門医と新アレルギー専門医（内科）の相違（文献7より引用）

表3 アレルギー専門医のスキル

① アレルギー検査(皮膚テスト・試験管内反応)
② 病歴と検査結果の専門的解釈
③ 環境整備に関する知識
④ 吸入抗原に対する特異的免疫療法
⑤ 免疫調整療法(抗IgE療法・ガンマグロブリンなど)
⑥ ハチアレルギーの免疫療法(保険未収載)
⑦ 食物・薬物負荷試験(一部は保険収載)
⑧ 食物アレルギーに対する経口免疫療法(保険未収載)
⑨ 薬物過敏に対する脱感作療法(保険未収載)
⑩ 免疫機能の正しい評価
⑪ アレルギー教育と指導(疾患・治療・長期管理)
⑫ 慢性・再発性のアレルギー疾患および関連疾患(鼻炎・副鼻腔炎・結膜炎・喘息・慢性咳嗽・蕁麻疹/血管浮腫・湿疹・アナフィラキシー)の長期管理

アレルギー性・非アレルギー性鼻炎，好酸球性副鼻腔炎，好酸球性中耳炎）や消化器疾患（胃食道逆流症など）の合併率が3～7割にも達し，ときには心療内科的対応も必要となる。さまざまな側面での全人的な知識と診療技術を持つ「Total Allergist」が必要とされる所以である。

3. 新専門医制度における研修システム

2014年5月7日に発足した一般社団法人日本専門医機構の指導にしたがい，他の専門医と同様にアレルギー専門医も同機構による認定へ移行予定である。日本専門医機構による新専門医制度の基本骨格が基本領域とサブスペシャリティ領域の二階建制度であることは周知のごとくである。基本領域の一つである内科の新専門医制度も2018年度に開始される（図7）。新制度におけるアレルギー専門医の研修内容については最終的な決定には至っていないが，各基本領域の学会との間でコンセンサスが得られる内容に向けて調整がなされている。本稿では，一般社団法人日本内科学会が主催する「内科系関連13学会協議会（2013年より計15回開催）」において，「内科学会」と「二階建制度の一階に内科が含まれるサブスペシャリティ領域学会」の間で議論された内容に基づいて，现阶段での新アレルギー専門医研修の方向性について概説する。

1) アレルギー専門医の到達目標

①専門知識と専門技能

研修の到達目標としての「アレルギー専門知識」は，前述の幅広いアレルギー疾患の病態を深く理解するため

に，アレルギー反応，免疫機構，アレルギー性炎症，環境因子に関する基礎科学を全基本領域の共通知識として修得する。これらの専門知識を，「臨床アレルギー学—アレルギー専門医研修のために—」や前述の「アレルギー総合ガイドライン」等の学会関連資料，総合アレルギー講習会等への参加により自己学習し，専攻医自身の基本領域については，実際に症例を経験しながら省察することで，専門医に必要な知識を修得する。診療経験を必須とする疾患のうち代表的なものについては，専攻医が主治医または直接診療に携わった入院症例要件を詳述する症例記録および外来管理中の症例用件の概要を記載する症例報告として作成する。専門医研修終了に必要な症例は，「専攻医登録評価システム（仮称）」を用いて登録し，研修ログの記録や指導医の評価と承認によって目標達成までの段階を明示する。

技能については，アレルギー専攻医自身の基本領域の専門技能（診察，検査，診断，処置）を3年間の研修期間内で修得する。また，専攻医の基本領域にかかわらず，アレルギー専門医の代表的な手技（プリックテスト，皮内テスト，総IgE値・特異的IgE抗体価の測定，環境アレルゲンの回避・除去，特異的免疫療法，ステロイド薬・抗アレルギー薬の適切使用）については，必須技能として毎年開催される総合アレルギー講習会の実習への参加により修得する。

②経験目標

アレルギー専攻医が経験すべき疾患は自身の基本領域を超えて，内科，小児科，耳鼻咽喉科，皮膚科，眼科のすべてにまたがるが，到達すべきレベルは，カリキュラ



図7 新内科専門医制度の実施（文献8を改訂）

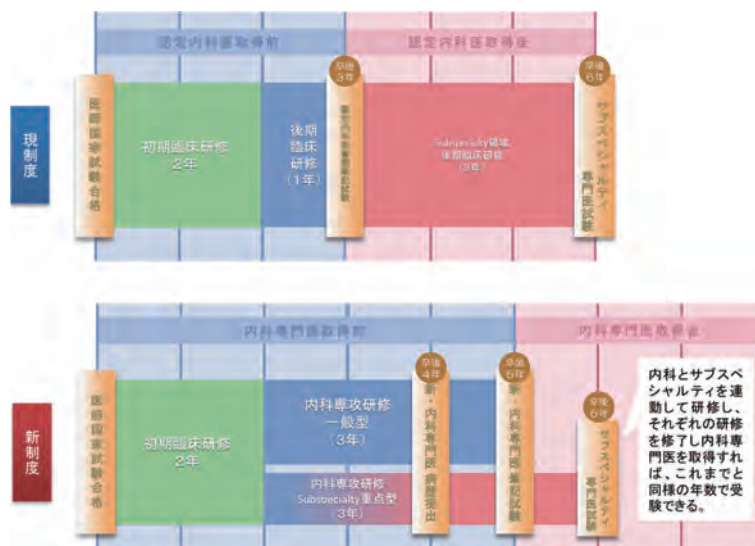
ムに定めた基本領域別の到達レベル(A, B, Cで分類)によって異なる。各専攻医が自身の基本領域に関わるアレルギー疾患について主担当医として受け持つ経験症例は、専門研修を修了するまでの3年間におおよそ100症例が予定されている。各々の症例について適切な診療が行われたか否かの評価については、研修指導医が確認と承認を行う。なお、アレルギー専攻医の基本領域が内科の場合は、内科専門研修期間中にアレルギー専門研修施設でアレルギー専門医の下で研修を開始した場合、アレルギーに関する研修内容がアレルギー専門研修の一部として認められる。小児科専門研修、耳鼻咽喉科専門研修、皮膚科専門研修、眼科専門研修との並行研修については未定である。到達レベルを達成するために必要な技術・技能が専攻医自身の勤務する研修施設で経験できない場合は、日本アレルギー学会主催の総合アレルギー講習会の当該項目の実技・実習に参加し、専攻医登録評価システムでその経験を証明されることにより代用される。また、学術活動としては、3年間の研修期間中に、アレルギー学会が定める必要単位のアレルギー学の業績を達成する。ただし、同学会主催の学術大会2回以上および総合アレルギー講習会1回以上の参加を必須とする。

2) アレルギー専門研修制度の「柔軟性」

基本領域の専門医取得という条件のもとに、アレルギー専門研修の認定施設で、原則3年間の研修を完遂した後に同専門医試験に合格することによりアレルギー専門医を取得するが、基本領域が内科の場合は、卒後の専門医取得までの期間の短縮化や専門医の地域偏在の緩和を目的とする「柔軟性」が提案されている。すなわち、① 卒後の専門医育成に必要以上の時間がかからぬように、二階建ての一階に位置する内科専門医研修との連動研修(並行研修)を採用する(図8)、② 専門医の地域偏在対策として、研修指導医をアレルギー専門医に限定せず、専攻医と同じ基本領域の専門医を有する上級医とすることによりアレルギー専門医研修の認定施設を増やす、などの方針である。

4. さいごに

アレルギー専門医は二階建制度の一階に5つの基本領域をもつサブスペシャリティ領域である。そして、内科、小児科、耳鼻咽喉科、皮膚科、眼科の各基本領域の研修プログラムの年限は各々、3年、3年、4年、5年、4年と大きく異なっており、各々の基本領域としての研修に含まれるアレルギー領域の比率も大きく異なっている



【連動研修(並行研修)】:内科専門研修にあたっては、その研修期間中にサブスペシャリティ領域を研修する状況があるが、この研修を基本領域のみの専門研修とするのではなく、サブスペシャリティ領域の専門研修としても取り扱うことを認める。但し、サブスペシャリティ専門研修としての指導と評価は、サブスペシャリティ指導医が行なう必要がある。

図8-1 新専門医制度における内科専門研修とサブスペシャリティ領域の連動研修(文献8より引用)



図8-2 内科専門研修とサブスペシャリティ専門研修の連動研修の概念図（文献8より引用）

（新・内科専門医研修におけるアレルギー領域の占める割合はかなり小さい）。したがって、基本領域の専門医を取得した後でサブスペシャリティ領域であるアレルギー専門医を取得しようとする場合、追加としてのアレルギー専門研修は各専攻医がどの基本領域の研修を修了しているかによって、医学部卒業からアレルギー専門医取得までの道のりは時間的にも（もちろん基本領域研修が長いほど遠くなる）、内容的にも（基本領域研修でのアレルギー疾患への馴染みが浅いほどアレルギー専門研修は濃厚にならざるを得ない）大きく異なる。対応策としては、内科専門医研修がそうであるように、サブスペシャリティ領域研修（ここではアレルギー専門医研修）との連動研修（並行研修）や、経験した症例を基本領域とサブスペシャリティ領域の両方で研修実績として生かせる等の工夫が考えられ、各基本領域との詳細な摺り合わせを行う必要がある。

アレルギー専門医の地域偏在については、当面、前述のように研修指導医をアレルギー専門医に限定しない等の姑息的な手段を取らざるを得ないが、長期的にはアレルギー学会の地方会を設置する等の抜本的な解決策が必要である。最初に述べたように、増え続けるアレルギー疾患への対応は環境問題の関連も含めて早急に対応せざるを得ない今世紀の最大の課題となるかもしれない。既にアレルギー専門医資格を持つ指導的立場の医師の確保と同時に、新卒の若い医師にとって魅力のある専門医像

の確立に向けてのアレルギー学会の発展を祈念するのみである。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：2013年1月18日 第15回 専門医の在り方に関する検討会
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002t0np.html>)
- 2) 厚生労働省ホームページ：2016年2月3日 第1回 アレルギー疾患対策推進協議会
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000111499.html>)
- 3) 厚生労働省ホームページ：2014年患者調査の概況
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/01.pdf>)
- 4) 2013年日本専門医制評価・認定機構、加盟学会の専門医の一覧表：
(<http://www.japan-senmon-i.jp/hyouka-nintei/data/>)
- 5) 中村陽一：アレルギー専門医の現状と将来. アレルギー・免疫, 23(2)：106-113, 2016
- 6) アレルギー疾患対策基本法（平成二十六年法律第九十八号）
http://elaw.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/

- http://lsg0500/detail?lawId=426AC1000000098
- 7) 中村陽一：アレルギー専門医から Total Allergist へ、アレルギー・免疫, 23(6)：12-16, 2016
- 8) 一般社団法人日本内科学会：新・内科専門医制度へ向けて 2013年11月

The role of new allergy specialist

Yoichi Nakamura

Director, Medical Center for Allergic and Immune Diseases, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Kanagawa, Japan

SUMMARY

Allergic diseases have continued to increase on a global scale over the past 50 years, and one in two Japanese citizens suffer from some allergic disease in current. “Japanese Basic Law on Allergic Disease Control” promulgated in 2014 states that “People with allergic diseases should receive appropriate allergic diseases medicine equally based on scientific knowledge regardless of their living area, and citizens should obtain appropriate information on allergic diseases”. Under the philosophy, the medical system is being developed at a rapid pace. Allergy specialty hospital is selected in each prefecture in addition to the National Allergy Center Hospital, and allergy specialists who are responsible for medical treatment will be more important in the future. Medical collaboration system and information provision system suitable for “all the people can be equally able to benefit from correct allergy medical treatment” will be constructed.

On the other side, in accordance with the new specialist system by the new Japanese Medical Specialty Board, the new allergy specialist should work for all allergic diseases that cause symptoms in various organs, different from the current allergy specialist who treats only for the allergic diseases related to their own basic field. It means that the new allergy specialist must work to diagnose, treat, and manage patients with allergic diseases of their own medical department (internal medicine, pediatrics, dermatology, otolaryngology and ophthalmology) in mild cases to severe refractory case, and also must have knowledge to be able to conduct to all allergic problems in other than their own medical department. Accumulating a wide range of knowledge experience towards this goal and practicing good medical practice is necessary for “desirable” allergy specialist.

Key words : allergy, allergist, specialist, subspecialty

腸管における脂質代謝物の産生とアレルギー疾患の制御

雑賀 あずさ^{1,2)}, 國澤 純¹⁻⁵⁾¹⁾国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクト²⁾大阪大学大学院薬学研究科ワクチン材料学分野³⁾東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター⁴⁾大阪大学大学院医学系研究科・歯学研究科⁵⁾神戸大学大学院医学研究科

(平成30年10月31日受付) (平成30年11月9日受理)

腸管は生体防御の第一線を担う体内最大の免疫臓器であり、侵入した病原微生物の排除を行っている。一方で、食べ物や腸内共生細菌など無害な抗原には過剰に反応しないよう巧みな免疫制御を行うことで、腸管の恒常性を維持している。この恒常性が破綻すると、炎症性腸疾患や食物アレルギーなどのアレルギー・炎症疾患が起こることが知られている。また、食事成分が腸管免疫系に与える影響については古くから研究されており、特に食事由来の油はアレルギーや炎症の発症に影響を与える重要な因子の一つと考えられている。近年の脂質分析技術の発達に伴い、食事として摂取した油から代謝されて生じる脂質代謝物の検出が可能になり、これによりアレルギー疾患の制御に有効な脂質代謝物が同定されている。そこで本稿では、食事由来の脂質代謝物によるアレルギー疾患の制御について、アレルギー疾患の新たな予防法や治療法の開発の可能性も含めて紹介する。

はじめに

腸管は食べ物の消化や吸収を担う臓器であると同時に、生体内の免疫細胞のうちの半分以上が集積する体内最大の免疫臓器でもある。食中毒菌に代表される多くの病原微生物は口から入り、腸などの粘膜面を通して生体内に侵入する。これら消化管を介し侵入、感染する病原体に対し、腸管に存在する粘膜免疫システムは第一線の生体防御機構として働いている。一方で、腸管免疫システムは、腸管に多く存在する食べ物や腸内細菌などの生体にとって有益な異物に対しては経口免疫寛容として知られている不応答を誘導し、生体での利活用を可能としてい

る。

経口免疫寛容は過剰な免疫応答を防ぎ、免疫恒常性の維持に役立っていることから、腸管免疫系を介した免疫恒常性の破壊は食物アレルギーなどのアレルギー疾患の発症・進展に大きな影響を与えると考えられている^{1,2)}。現在、患者数が急速に増大し続けているアレルギー疾患は小児から高齢者まで年齢に関わらず罹患し、症状が軽微なものから命に関わるものまでさまざまである。しかし、アレルギー疾患に対する有効な予防法や根本的な治療法は確立されておらず、現在の治療の中心はアレルゲンの回避を目的とした食事、生活習慣の制限や、抗アレルギー剤などの薬物療法による対処療法となっている。そのため長期にわたりQOLを著しく低下させることから、アレルギー疾患に対する根本的な対策が求められている。

著者らはこれまでに、食事成分を介した免疫制御について研究を進めている。例えば、免疫の抑制に働く制御性T細胞は腸管に数多く存在するが、葉酸として知られるビタミンB9の受容体を高発現しており、食事性ビタミンB9の欠乏により制御性T細胞が減少することで、炎症性疾患の病態が増悪する^{3,4)}。またB細胞のエネルギー代謝にビタミンB1が必須の役割を果たしており、ビタミンB1の欠乏でワクチンに対する免疫応答が減弱する⁵⁾。このようにビタミンによる免疫制御においては、特異的ビタミンによる特定の免疫応答の制御がなされていることが明らかになりつつある。これらを解明できたのは、近年発展してきた液体クロマトグラフィーや質量分析計(MS)などのメタボローム技術を用いることが可能になってきたことが大きい。

一方、油については飽和脂肪酸であるパルミチン酸が豊富に含まれるパーム油はIgA抗体産生を増強させることを報告している⁶⁾。また食用油に含まれる脂肪酸のうち、 ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸はそれぞれ抗炎症、起炎症作用を発揮することが知られており、アレルギーの発症、抑制を制御する因子として古くから研究が行われてきた。これらの研究から、 ω 6脂肪酸由来の脂質メディエーターであるプロスタグランジンやロイコトリエンが炎症を促進する脂質メディエーターとして働くことが明らかになってきており、創薬標的としても研究が進められている。一方で、脂質メディエーターは炎症の促進に働くものばかりではなく、炎症の抑制に働く脂質メディエーターも存在することが明らかになってきており、アレルギー疾患の新たな治療法となり得ることが示唆されている⁷⁻⁹⁾。さらには、食事成分は腸管で宿主が持つ酵素によって代謝・分解されるだけでなく、近年、健康との関連が注目されている腸内細菌により代謝されることも示唆されている(図1)^{10,11)}。そこで本稿では、腸内細菌の関与も含め、食事由来の脂質代謝物によるアレルギー疾患の制御について紹介したい。

食用油を構成する脂肪酸組成

われわれが日常的に摂取している食用油の脂肪酸組成は原料によって大きく異なる(図2)¹²⁾。例えば、日常的によく使用するサラダオイルには大豆や菜種を由来とする油が使用されているが、それぞれ不飽和脂肪酸であるリノール酸とオレイン酸が約50%含まれている。一方、近年健康に良い油として注目されている亜麻仁油や荳蔻麻油には α リノレン酸が多く含まれている。

これら食用油に含まれる脂肪酸のうち、メチル端から3番目と6番目の炭素に二重結合を持つものは、それぞれ ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸と呼ばれる。ヒトを含む哺乳動物は多くの脂肪酸を自ら合成することができるが、 ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸は自らが作り出すことができず、食事として摂取する必要がある、必須脂肪酸と呼ばれる。そのため、生体内の ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸バランスは食事として摂取する油の質に大きく依存している。また一般に ω 3、 ω 6脂肪酸はそれぞれ抗炎症、起炎症作用を発揮することが知られており、アレルギーや炎症の発症を規定する因子としての可能性が古くから研究されてきた^{13,14)}。



図1 食事-腸内細菌-宿主免疫の関係
食事成分は宿主が持つ酵素によって代謝される一方で、腸内細菌によっても分解され、生じた代謝物は宿主免疫系に影響を与えることが知られている。さらに宿主免疫系と腸内細菌は互いに刺激、制御し合っており、食事-腸内細菌-宿主免疫は複雑に相互作用している。

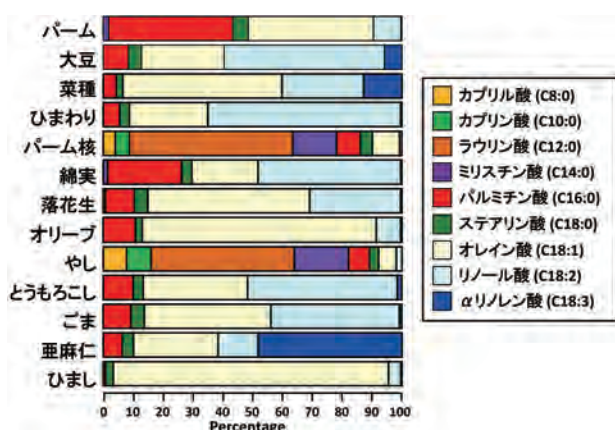


図2 食用油の脂肪酸組成

食用油に含まれる代表的な ω 3脂肪酸は α リノレン酸であり、 ω 6脂肪酸はリノール酸である。食事として摂取された α リノレン酸は生体内でエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) へと、リノール酸はアラキドン酸へと代謝される。さらにこれらの脂肪酸はシクロオキシゲナーゼ (COX), リポキシゲナーゼ (LOX), シトクロム P450 (CYP) により代謝され、さまざまな生理活性を有する脂質代謝物 (脂質メディエーター) へと変換される^{8,15)}。これまでに ω 6脂肪酸であるアラキドン酸が COX で代謝されて生じるプロスタグランジンや、LOX で代謝されて生じるロイコトリエンが脂質メディエーターとして同定されており、これらは炎症反応の初期段階において血管透過性の亢進や、好中球の遊走の活性化を行い、炎症を促進させる働きを担っていることが知られている¹⁶⁾。

さらに近年の液体クロマトグラフィーや質量分析計などの分析技術の発展に伴い、脂質の網羅的な解析 (リピドミクス解析) が可能になり、これまで検出不可能であった脂質メディエーターが発見され、積極的に炎症を収束させる働きをもつ代謝物も存在することが明らかになってきた。例えば、EPA 由来のレゾルビン E1 を卵白アルブミン (OVA) 誘発喘息モデルに投与すると、肺において炎症性サイトカインである IL-17 の産生が抑制され、気道の炎症を抑制することが報告されている^{8,17,18)}。また、DHA 由来のプロテクチン D1 も喘息時の気道炎症を抑制することが報告されており⁸⁾、脂質代謝物がアレルギー疾患の促進・抑制に関与していることが明らかになってきている。

亜麻仁油による食物アレルギーの制御

著者らはこれまでに、脂質を介した腸管免疫の制御に関する研究を遂行してきた。脂質メディエーターの一種であるスフィンゴ脂質は、生体内でスフィンゴシン 1 リン酸の濃度勾配を形成することで、胸腺や二次リンパ節からのリンパ球の移出を制御する働きを持つことが知られている。著者らは OVA の投与によりアレルギー性の下痢症状を示す食物アレルギーモデルマウスを用い、スフィンゴシン 1 リン酸が食物アレルギー発症に与える影響を評価した。スフィンゴシン 1 リン酸受容体の機能的アンタゴニストとして作用する FTY720 をアレルギー誘導期間中にマウスに投与した結果、活性化 T 細胞とマスト細胞のスフィンゴシン 1 リン酸依存的な遊走が抑制され、アレルギー性の下痢の発症が抑制されることを見いだした¹⁹⁾。このことから、スフィンゴシン 1 リン酸受容体を発現している活性化 T 細胞やマスト細胞の大腸への浸潤がスフィンゴシン 1 リン酸依存的に行われており、アレルギー疾患の発症に関わる病原性細胞の遊走をスフィンゴシン 1 リン酸が制御していることが明らかとなった¹⁹⁾。

さらにこれらの研究を発展させ、食用油の脂肪酸組成の違いにより腸管でのアレルギー応答が変化することを見いだした^{6,20)}。本研究では、 ω 6脂肪酸含有量の高い大豆油、もしくは ω 3脂肪酸含有量の高い亜麻仁油を通常

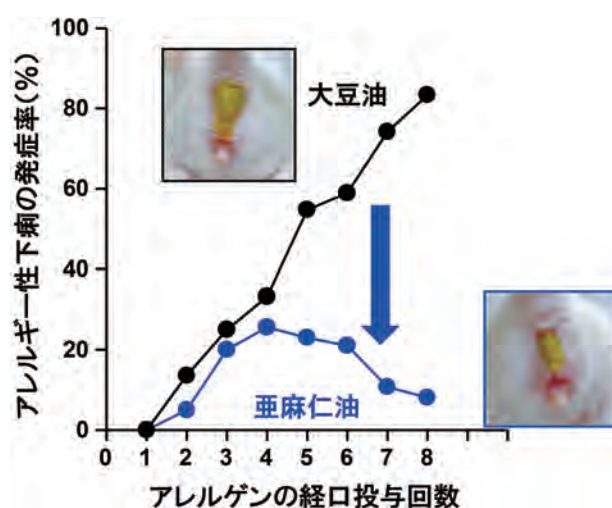


図3 亜麻仁油摂取による食物アレルギー抑制効果
大豆油もしくは亜麻仁油を含む飼料を2ヵ月間与えて飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用し、アレルギー性の下痢の発症率を比較した。

実験餌として用いられるのと同じ4%の重量比で含む特殊飼料を用いて検討を行った。特殊飼料を2ヵ月間与えて飼育したマウスに食物アレルギーモデルを適用し、アレルギー性の下痢の発症率を比較した結果、大豆油を含む餌で飼育したマウスでは、アレルギーの経口投与によってアレルギー性の下痢が誘導されるのに対し、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスでは、マスト細胞の脱顆粒抑制を伴うアレルギー性の下痢の抑制が認められた(図3)²⁰⁾。

これらのマウスにおける腸管組織の脂肪酸組成を調べたところ、食用油中の脂肪酸組成を反映し、亜麻仁油食

で飼育したマウスの腸管組織では、 α リノレン酸とその代謝物であるEPAが増加し、大豆油食で飼育したマウスではリノール酸代謝物であるアラキドン酸が増加していた(図4)。さらに質量顕微鏡を用いた脂質のイメージング解析により大腸における脂肪酸分布を評価した結果、 α リノレン酸やリノール酸は免疫細胞が多く存在する粘膜固有層に主に存在していることが示された(図4)²⁰⁾。このことから、食事由来の ω 3、 ω 6脂肪酸の組成が、腸管組織における同脂肪酸とその代謝物の存在量に直接影響を与えること、さらに免疫細胞が食事由来の脂質の質の影響を直接受ける可能性が示された。

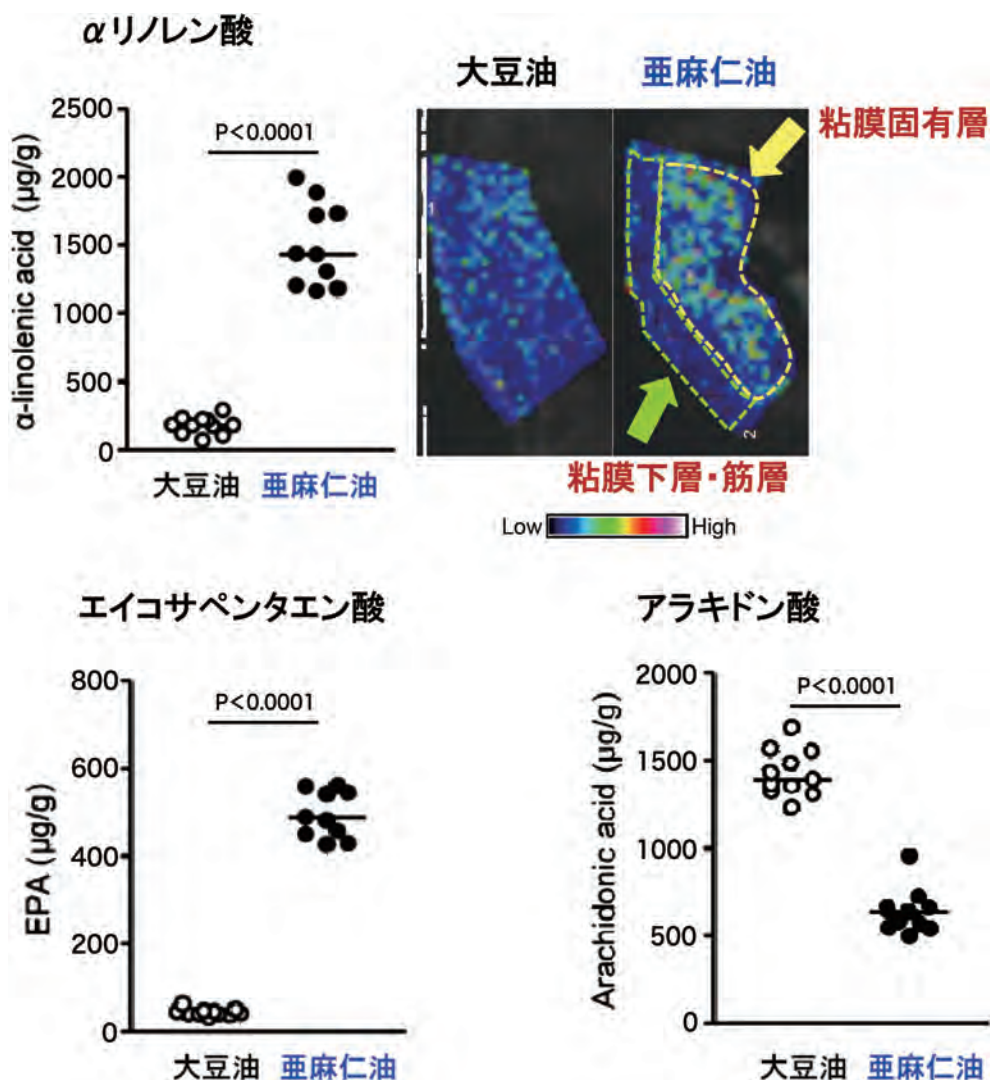


図4 大豆油食、亜麻仁油食で飼育したマウスの腸管内脂肪酸組成と分布
大豆油もしくは亜麻仁油を含む飼料を2ヵ月間与えて飼育したマウスの腸管組織における α リノレン酸、EPA、アラキドン酸量を測定した。さらに質量顕微鏡を用いた脂質のイメージング解析により大腸における α リノレン酸分布を比較した。

エポキシ化 EPA (17,18-EpETE) による食物アレルギー抑制作用

著者らは前項の知見をもとに、亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの腸管内において産生される脂肪酸代謝物を網羅的に分析するためのリピドミクス解析を行った。その結果、亜麻仁油で飼育したマウスでは EPA 代謝物のうち特に EPA が CYP により酸化されエポキシ体となった 17,18-epoxy-eicosatetraenoic acid (17,18-EpETE) が顕著に増加していた (図 5)²⁰⁾。

そこで、大豆油を含む通常餌で飼育したマウスに化学合成した 17,18-EpETE を腹腔内投与した際の抗アレルギー活性を評価したところ、亜麻仁油食マウスと同様にアレルギー性下痢の発症率が減少することが分かった。さらに 17,18-EpETE は、予防的な効果だけでなく下痢を発症した後の投与においても治療的な効果を示すことが明らかになった (図 6)²⁰⁾。

亜麻仁油を含む餌で飼育したマウスの腸管には 17,18-EpETE に加え、17,18-EpETE とエポキシ環構造の部位が異なる 14,15-epoxy-eicosatetraenoic acid (14,15-EpETE) や 17,18-EpETE の可溶性エポキシド加水分解酵素による代謝産物である 17,18-dihydroxy-eicosa-5,8,11,14-tetraenoic acid (17,18-diHETE) が高濃度で含まれてい

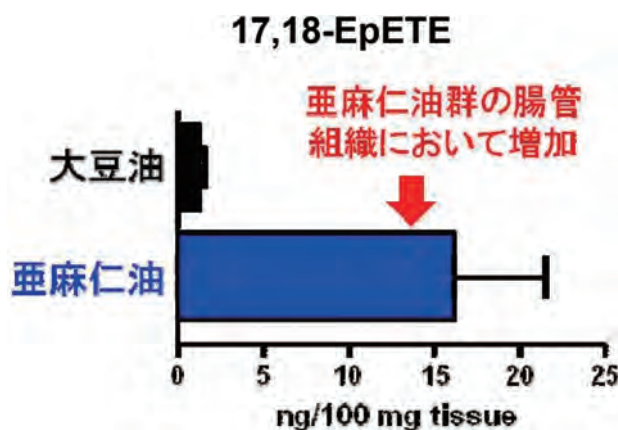


図 5 大豆油食、亜麻仁油食で飼育したマウスの腸管における 17,18-EpETE の存在量
大豆油もしくは亜麻仁油を含む飼料を 2 ヶ月間与えて飼育したマウスの腸管組織に含まれる、EPA 代謝産物である 17,18-EpETE の量を測定した。

た。しかし、17,18-diHETE や 14,15-EpETE の腹腔内投与ではアレルギー性下痢の発症は抑制されなかった²⁰⁾。このことから、EPA の 17,18 位にエポキシ環構造が配置している構造が抗炎症、抗アレルギー活性に重要であり、17,18-EpETE が抗炎症作用を有する脂質代謝物で

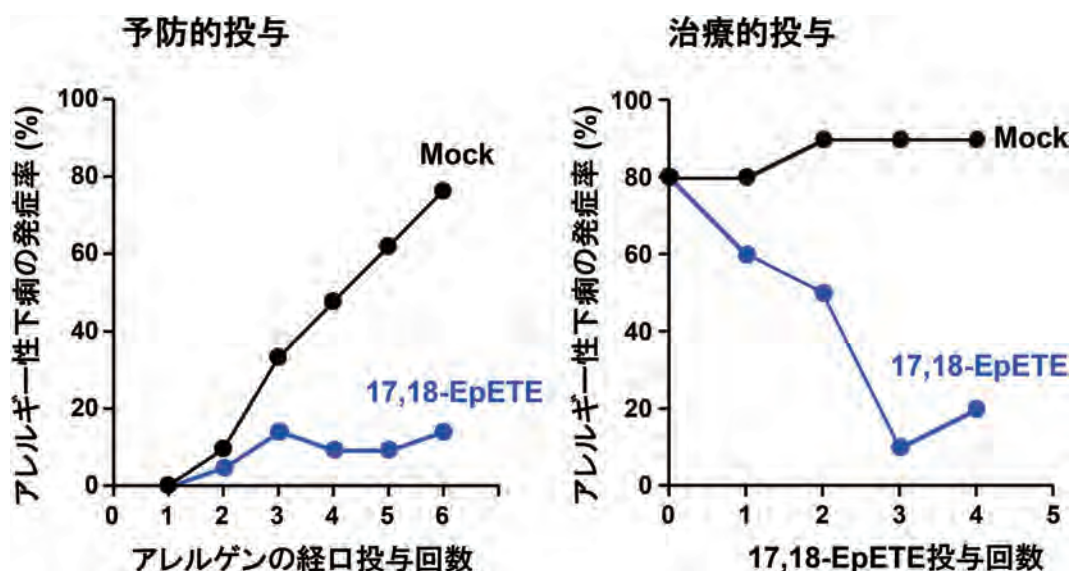


図 6 17,18-EpETE による食物アレルギー抑制効果
食物アレルギーモデルマウスに OVA を投与する 30 分前に 17,18-EpETE を腹腔内投与 (予防的投与)、もしくは、アレルギー性下痢を発症したマウスに 17,18-EpETE を腹腔内投与 (治療的投与) し、アレルギー性下痢の発症率を測定した。

あることが示された。

17,18-EpETE による接触皮膚炎抑制作用

著者らは上記の知見をさらに発展させ、17,18-EpETEの接触皮膚炎に対する有効性について検証した。ハプテンである2,4-ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を耳介へ塗布することで耳介の腫れが誘導される接触皮膚炎モデルを適用したマウスに、17,18-EpETE を腹腔内投与した結果、耳介の腫れが抑制された (図7A)。また同様の接触皮膚炎抑制効果が、経口投与や塗布によっても観察された。さらに、17,18-EpETE は食物アレルギーの場合と同様に、接触皮膚炎に対しても予防的効果と治療的効果の両方を示すことが判明した²¹⁾。

次に17,18-EpETE による接触皮膚炎抑制機序の分子・細胞レベルでの解析を行ったところ、17,18-EpETE の投与により、炎症部位における好中球数が減少することが分かった。一方、樹状細胞やT細胞の活性化、炎症性サイトカイン産生 (IFN γ や IL-17A)、血管透過性には変化がないことが示された。17,18-EpETE の抗炎症作用についてさらに詳細な解析を行ったところ、17,18-EpETE は好中球に高発現する G protein-coupled receptor 40 (GPR40) を活性化し、その結果、Rac 活性化と仮足形成を阻害し、血液中から炎症部位への好中球の遊走を抑制することが判明した。さらにマウスだけではなく、カニクイザルを用いた接触皮膚炎モデルにおいても好中球の浸潤抑制を介した皮膚炎抑制作用が認められた (図7B)²¹⁾。また17,18-EpETE はマウス GPR40 だけではなく、ヒト GPR40 にも強く反応したことから、ヒトにおける接触皮膚炎の治療・予防薬として有効であると期待できる。

腸内細菌に依存した脂質代謝経路の存在

ここまでは生体内で代謝されて生じる脂質代謝物について紹介してきたが、腸内細菌や発酵食品由来の微生物も脂質を代謝する酵素を発現し、多様な脂肪酸を産生していることが報告されている。例えば、腸内細菌の一種である *Lactobacillus plantarum* はリノール酸を飽和化する過程において代謝中間体として水酸化脂肪酸である 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, 10-hydroxy-trans-11-octadecenoic acid, 10-hydroxy-octadecanoic acid や、オキソ脂肪酸である 10-oxo-cis-12-octadecenoic acid, 10-oxo-

trans-11-octadecenoic acid, 10-oxo-octadecanoic acid を産生することが報告されている¹⁰⁾。リノール酸を水酸化し 10-hydroxy-12-octadecenoic acid へと変換することができる微生物は、*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*,

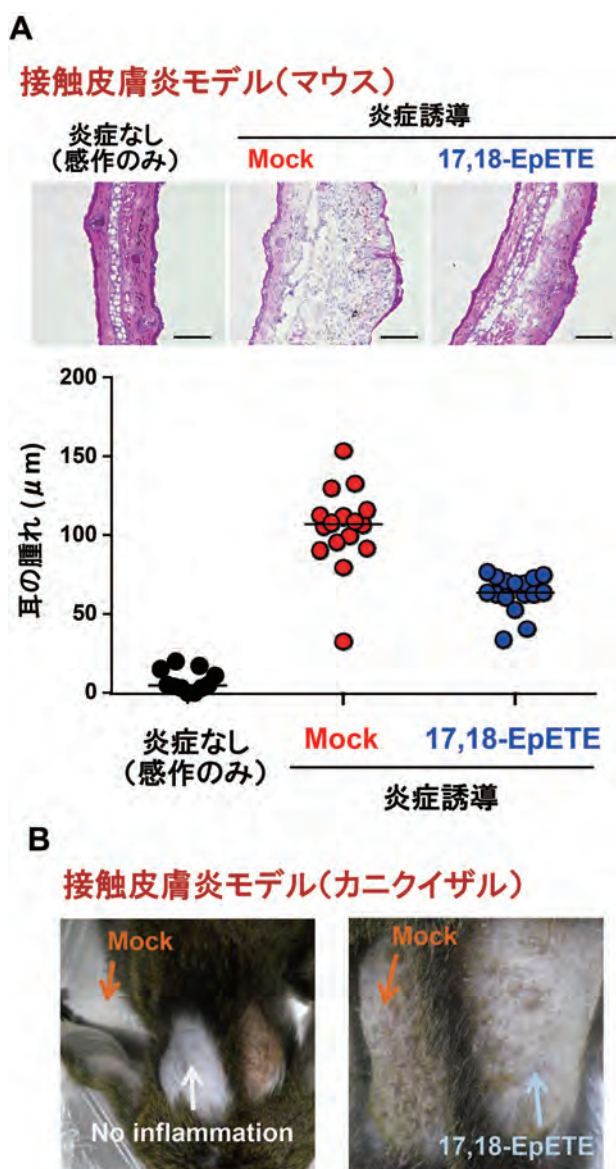


図7 17,18-EpETE による接触皮膚炎抑制効果
(A) 感作相 (0日目) および惹起相 (5日目) に DNFB を塗布することでマウスに接触皮膚炎モデルを適用した。DNFB を塗布する30分前に17,18-EpETE を腹腔内投与し、惹起2日後 (7日目) に耳腫れを測定した。さらにヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的解析を行った。
(B) 感作相 (0日目) および惹起相 (5日目) に DNFB を塗布することでカニクイザルに接触皮膚炎モデルを適用し、惹起2日後 (7日目) に17,18-EpETE を塗布し、10日目に皮膚の様子を観察した。

*L. spicheri*など *Lactobacillus* 属細菌で広く報告されている。その他にも、*Bifidobacterium breve*, *Streptococcus pyogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia* など、多様な微生物種で報告されている²²⁻²⁷⁾。一般的な微生物は不飽和脂肪酸により生育が阻害されると言われていることから、生育阻害を回避するために不飽和脂肪酸の飽和化に必要な酵素を発現していると考えられている。

そこで著者らは腸内細菌に特異な脂質代謝物の生体内における存在が腸内細菌の存在に依存しているのかを確かめるために、通常餌で飼育した無菌マウスと腸内細菌を持つ通常マウスの腸管組織中の遊離脂肪酸量を調べた。その結果、無菌マウスでは通常マウスに比べて、水酸化脂肪酸(10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, 10-hydroxy-octadecanoic acid), オキソ脂肪酸(13-hydroxy-cis-9-octadecenoic acid) の存在量が顕著に減少していることが示された。このことから、腸内細菌の脂肪酸代謝で特徴的に生じる脂肪酸中間体が宿主の組織中の脂肪酸組成に影響を与えていることが示された¹⁰⁾。

腸内細菌の存在に依存して生体内に存在する10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid は食物アレルギーの抑制においても重要である腸管バリア機能を強化し、炎症性腸疾患の抑制効果を示すことが報告されている²⁸⁾。また前述のEPAを17,18-EpETEへと代謝するCYPは微生物から植物、動物まで幅広い生物中に存在している酵素であり、*Bacillus megateirum*由来のCYPによってEPAを17,18-EpETEへとエポキシ化できることが報告されている²⁹⁾。上記のように17,18-EpETEは強力な抗アレルギー・抗炎症作用を有することから、微生物酵素を用いて生産した17,18-EpETEによるアレルギー疾患の治療薬や健康食品の開発、またはプロバイオティクスとしての利用が期待できる。その他、微生物により代謝されて生じる脂肪酸がさまざまな生理機能を持つことが明らかになってきていることから、腸内細菌や発酵食品由来の微生物により代謝されて生じる脂肪酸によるアレルギー疾患の制御が期待できる^{30,31)}。

おわりに

本稿では、生体内で抗アレルギー・抗炎症作用を有する脂質代謝物を産生するための食用油の影響について紹介した。さらに、食用油の質に加え、生体内の代謝酵素の影響や腸内細菌叢および発酵食品由来の微生物の機能も考慮する必要があることが分かってきた。つまり今後

は、食事、腸内細菌叢、宿主免疫系の相互作用を明らかにする必要があると考える。現在著者らは、このような学術的背景をもとに、日本各地に居住されている方を対象としたコホート研究を立ち上げ、食事、腸内細菌、脂質代謝物、健康状態を統合したデータベースを作成している。今後、これらコホート研究から得られたビッグデータを解析し、そこから得られた仮説を動物実験で検証するという次世代型のリバーストランスレショナル研究やPrecision Health/Nutritionを推進することによって、食と脂質を対象にしたアレルギーや炎症に対する新たな治療や予防法、その素材の開発が期待できると考える。

文 献

- 1) MacDonald, T.T., Monteleone, G.: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*, 307 (5717): 1920-1925, 2005
- 2) Yu, W., Freeland, D.M.H., Nadeau, K.C.: Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 16(12): 751-765, 2016
- 3) Kunisawa, J., Kiyono, H.: Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Frontiers in Immunology*, 4: 189, 2013
- 4) Kunisawa, J., Hashimoto, E., Ishikawa, I., Kiyono, H.: A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells *in vitro* and *in vivo*. *PloS one*, 7 (2): e32094, 2012
- 5) Kunisawa, J., Sugiura, Y., Wake, T., Nagatake, T., Suzuki, H., *et al.*: Mode of bioenergetic metabolism during B cell differentiation in the intestine determines the distinct requirement for vitamin B1. *Cell Reports*, 13(1): 122-131, 2015
- 6) Kunisawa, J., Hashimoto, E., Inoue, A., Nagasawa, R., Suzuki, Y., *et al.*: Regulation of intestinal IgA responses by dietary palmitic acid and its metabolism. *The Journal of Immunology*, 193: 1666-1671, 2014
- 7) Serhan, C.N., Nan, C., Thomas, E.V.D.: Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*, 8 (5): 349-361, 2008
- 8) Levy, B.D.: Resolvin D1 and resolvin E1 promote

- the resolution of allergic airway inflammation via shared and distinct molecular counter-regulatory pathways. *Frontiers in Immunology*, 3 : 390, 2012
- 9) Arita, M.: Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *The Journal of Biochemistry*, 152 (4) : 313-319, 2012
 - 10) Kishino, S., Takeuchi, M., Park, S. B., Hirata, A., Kitamura, N., *et al.*: Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 : 17808-17813, 2013
 - 11) Kau, A.L., Ahern, P.P., Griffin, N.W., Goodman, A.L., Gordon, J.I.: Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature*, 474(7351) : 327-336, 2011
 - 12) 日本油脂検査協会「平成25年食用植物油脂 JAS 格付結果報告書」(2014年2月)
 - 13) Arita, M.: Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *The Journal of Biochemistry*, 152 : 313-319, 2012
 - 14) Serhan, C.N.: Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *The FASEB Journal*, 31 : 1273-1288, 2017
 - 15) Miyata, J., Arita, M.: Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergy International*, 64(1) : 27-34, 2015
 - 16) Funk, C.D.: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, 294(5548) : 1871-1875, 2001
 - 17) Schwab, J.M., Chiang, N., Arita, M., Serhan, C.N.: Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*, 447 : 869-874, 2007
 - 18) Haworth, O., Cernadas, M., Yang, R., Serhan, C.N., Levy, B.D.: Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon- γ and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nature Immunology*, 9(8) : 873, 2008
 - 19) Kurashima, Y., Kunisawa, J., Higuchi, M., Gohda, M., Ishikawa, *et al.*: Sphingosine 1-phosphate-mediated trafficking of pathogenic Th2 and mast cells for the control of food allergy. *The Journal of Immunology*, 179(3) : 1577-1585, 2007
 - 20) Kunisawa, J., Arita, M., Hayasaka, T., Harada, T., Iwamoto, R., *et al.*: Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17, 18-epoxy-eicosatetraenoic acid in the gut. *Scientific Reports*, 5 : 9750, 2015
 - 21) Nagatake, T., Shiogama, Y., Inoue, A., Kikuta, J., Honda, T., *et al.*: 17, 18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142 (2) : 470-484, 2017
 - 22) Devillard, E., McIntosh, F.M., Duncan, S.H., Wallace, R. J.: Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *Journal of Bacteriology*, 189(6) : 2566-2570, 2007
 - 23) Hirata, A., Kishino, S., Park, S.B., Takeuchi, M., Kitamura, N., Ogawa, J.: A novel unsaturated fatty acid hydratase toward C16 to C22 fatty acids from *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Lipid Research*, 56 : 1340-1350, 2015
 - 24) Serra, S., De Simeis, D.: Use of *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103) as whole-cell biocatalyst for the regio- and stereoselective hydration of oleic, linoleic, and linolenic acid. *Catalysts*, 8(3) : 109, 2018
 - 25) Chen, Y.Y., Liang, N.Y., Curtis, J.M., Gänzle, M.G.: Characterization of linoleate 10-hydratase of *Lactobacillus plantarum* and novel antifungal metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 7 : 1561, 2016
 - 26) O'connell, K.J., Motherway, M.O.C., Hennessey, A.A., Brodhun, F., Ross, R.P., *et al.*: Identification and characterization of an oleate hydratase-encoding gene from *Bifidobacterium breve*. *Bioengineered*, 4 (5) : 313-321, 2013
 - 27) Kang, W.R., Seo, M.J., Shin, K.C., Park, J.B., Oh, D.K.: Comparison of biochemical properties of the original and newly identified oleate hydratases from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Applied and Environmental Microbiology*, AEM-03351, 2017
 - 28) Miyamoto, J., Mizukure, T., Park, S.B., Kishino, S., Kimura, I., *et al.*: A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment

- partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, **290**(5) : 2902-2918, 2015
- 29) Capdevila, J.H., Wei, S., Helvig, C., Falck, J.R., Belosludtsev, Y., *et al.*: The highly stereoselective oxidation of polyunsaturated fatty acids by cytochrome P450BM-3. *Journal of Biological Chemistry*, **271**(37) : 22663-22671, 1996
- 30) Bergamo, P., Luongo, D., Miyamoto, J., Cocca, E., Kishino, S., *et al.*: Immunomodulatory activity of a gut microbial metabolite of dietary linoleic acid, 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid, associated with improved antioxidant/detoxifying defences. *Journal of Functional Foods*, **11** : 192-202, 2014
- 31) Furumoto, H., Nanthirudjanar, T., Kume, T., Izumi, Y., Park, S.B., *et al.*: 10-oxo-*trans*-11-octadecenoic acid generated from linoleic acid by a gut lactic acid bacterium *Lactobacillus plantarum* is cytoprotective against oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **296** : 1-9, 2016

Production of lipid metabolites in the intestine for the regulation of allergic diseases

Azusa Saika^{1,2)} and Jun Kunisawa¹⁻⁵⁾

¹⁾*Laboratory of Vaccine Materials and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan*

²⁾*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan*

³⁾*International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan*

⁴⁾*Graduate School of Medicine, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan*

⁵⁾*Graduate School of Medicine, Kobe University, Hyogo, Japan*

SUMMARY

The intestinal tract is the largest immunological organ, which is responsible for the first line of defense by preventing the invasion of pathogenic microorganism and neutralizing pathogenic materials such as toxin. Simultaneously, it does not respond to harmless or beneficial antigens such as foods and intestinal commensal bacteria. These harmonized immune responses are critical for the maintenance of intestinal homeostasis and hence disruption of the system would lead to the development of immune diseases such as inflammatory bowel disease and food allergy. Especially dietary lipids among the dietary components have been studied for a long time, and it is considered that dietary lipids are important factors for regulating the development of allergy and inflammation. As analytical techniques of lipid metabolites have been highly developed in recent years, it has become clear that some lipid metabolites derived from dietary oils have strong physiological functions including the control of allergic and inflammatory diseases. These findings are currently leading to the new methods for preventing and treating allergic and inflammatory diseases by using lipid metabolites. In this article, we introduce the control of allergic and inflammatory diseases by dietary lipids and its metabolites.

Key words : Allergy, intestinal immunity, lipid metabolites, inflammation, dietary oil

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～

アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法

北村 嘉章

徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学分野

(平成30年10月31日受付) (平成30年11月9日受理)

はじめに

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を3主徴としたI型アレルギー疾患である。アレルギー性鼻炎の代表的疾患であるスギ花粉症は、東京オリンピックが開催された1964年に日光で発見された。一方、海外のイネ科の花粉症である hay fever はイギリスで1819年に発見されていることから、スギ花粉症の方が100年以上も新しい花粉症であることが分かる。しかしながら現在スギ花粉症は、日本人の4人に1人以上の約3000万人が罹患する世界に類を見ない日本の国民病となっている。そのアレルギー性鼻炎の治療法には、抗原の回避と除去、薬物療法、アレルギー免疫療法、手術療法がある。本稿では、アレルギー免疫療法の中でも舌下免疫療法について概説する。

アレルギー性鼻炎の有病率

スギ花粉症は1964年に発見された後、その有病率は1988年には16.2%となり、2008年には26.5%と20年で10%も増加した。さらに、主にダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎の有病率は1988年には18.7%であったが、2008年には23.4%に増加している。その結果、アレルギー性鼻炎全体の有病率は1988年には29.8%であったが、2008年には39.4%と増加し、日本国民の約4割がアレルギー性鼻炎に罹患している¹⁾。またアレルギー性鼻炎の発症は低年齢化がすすんでおり、西日本の小学生のアレルギー疾患有病率の経年変化をみると、アレルギー性鼻炎は増加の一途をたどり2012年には約3割に達し、気管支喘息やアトピー性皮膚炎と比べて、その増加が際立っている(図1)²⁾。アレルギー性鼻炎は自然寛解が少ないため、小児患者は対症療法では今後数十年にわたり治療が必要になると考えられ、根治的治療が求められ

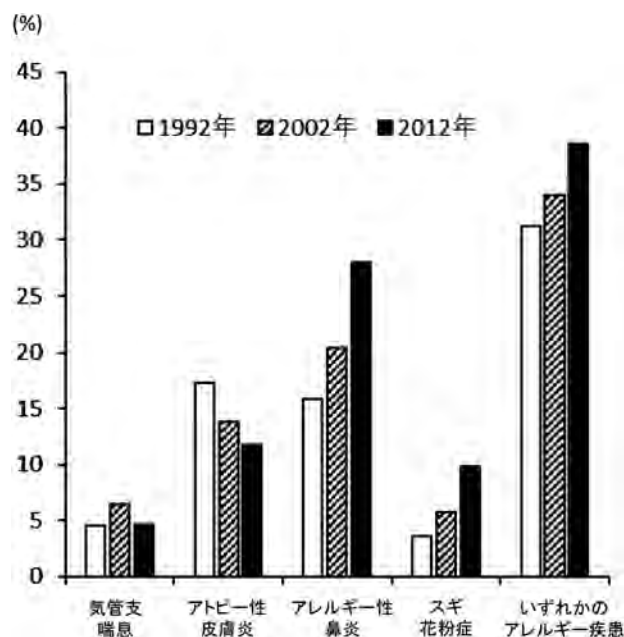


図1 西日本の小学生のアレルギー疾患有病率の経年変化(文献2より作成)

る。徳島県のアレルギー性鼻炎の有病率は、スギ花粉症が28.8%、通年性アレルギー性鼻炎が23%であり、アレルギー性鼻炎全体では37%と全国平均と同程度であり、治療を必要とする県民は少なくない。

アレルギー性鼻炎の発症メカニズム

アレルギー性鼻炎はI型アレルギー疾患であり、即時相では原因抗原とマスト細胞上の抗原特異的IgE抗体との抗原抗体反応により活性化されたマスト細胞からケミカルメディエーターであるヒスタミンが放出され、鼻粘膜上皮層に分布する三叉神経終末のヒスタミンH₁受容体を刺激し神経反射を介して、くしゃみ、鼻汁分泌と

鼻粘膜腫脹の一部を引き起こす。マスト細胞からは脂質メディエーターであるロイコトリエンも放出され、血管の拡張と血管外への血漿漏出による間質浮腫によって鼻粘膜腫脹を引き起こす。遅発相では、マスト細胞、Th2リンパ球で産生されるサイトカインのIL-4, 5, 13や脂質メディエーターと、上皮細胞、血管内皮細胞で産生されるケモカインのエオタキシンなどによって鼻粘膜に浸潤した好酸球を中心とする炎症細胞から遊離される脂質メディエーターや major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase などの顆粒蛋白によって鼻粘膜腫脹が起き炎症が慢性化する³⁾。

アレルギー免疫療法

アレルギー免疫療法は長期寛解や治癒が期待できる唯一の根本的治療法である^{4,5)}。1911年の Noon の報告以来、約100年の歴史があり、欧米で広く行われてきた。そのため軽症から最重症の患者まで広く適応があり (図2, 3), その有効性は二重盲検比較試験で証明されている⁶⁻¹⁰⁾。WHO 見解書では、アレルギー免疫療法はアレルギー性鼻炎の治療法であるが、アレルギー性結膜炎や気管支喘息にも効果があることや治療期間は3~5年が推奨されることが示されている。アレルギー免疫療法の作用機序は制御性 T 細胞の誘導による IgE 抗体の産

生抑制や抗炎症性サイトカイン IL-10, TGF-β の産生、遮断抗体の産生亢進などの免疫学的機序が考えられている。一方、薬物療法は現在最も多く行われている治療法であるが、一時的に症状を抑えるだけの対症療法であり根本的な治療法ではない。

皮下免疫療法は以前より行われてきたアレルギー免疫療法であるが、500~1000回の注射に1回程度の全身副作用が、また100万~250万回の注射に1回程度の致死性の副作用発現の危険性がある¹¹⁾。わが国のダニ抗原による皮下免疫療法でも、注射ベースで0.2~0.4%, 患者ベースで2~10%程度の患者でアナフィラキシーを含む全身反応を認め、アレルギー免疫療法の普及をはばんできた。しかし、舌下免疫療法の登場により、全身反応の副作用が非常にまれで安全性が高くなり、効果は劣らないことから急速に普及がすすんでいる。

舌下免疫療法

舌下免疫療法は1986年に初めて報告され、1993年には European Academy of Allergy and Clinical Immunology のガイドラインに、そして1998年には World Allergy Organization の position paper に記載され、安全性と有効性が示されている治療法である。日本では20年以上遅れてようやく2014年よりスギ花粉症に対し、また2015年より

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 ⑥鼻噴霧用ステロイド薬	第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 + 鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 もしくは 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤
	くしゃみ・鼻漏型には①, ②, ⑥。鼻閉型または鼻閉を主とする完全型には③, ④, ⑤, ⑥のいずれか1つ。	①~⑥のいずれか1つ。				必要に応じて点鼻用血管収縮薬を1~2週間に限って用いる。症状が特に強い症例では経口ステロイド薬を4~7日間処方する。
		点服用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬		点服用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬		
		アレルギー免疫療法				
		抗原除去・回避				

図2 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (文献1より引用)

ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対し保険適応となった。さらに、昨年まで12歳以上だった適応が今年から原則5才以上に広がったため、小児患者にも普及がすすんでいる。スギ花粉症に対する効果は、薬を全く使用しなくても無症状となるほぼ根治の例が2割弱、残念ながら無効な例が1割程度、その他の6, 7割の例は薬物療法と同等以上の効果とされている(図4)¹²⁾。

副作用の多くは局所反応であり、アレルゲン投与部位

である口腔の浮腫、搔痒感、咽頭刺激感、耳搔痒感などがある。初回には数時間続くこともあるが、徐々に発現時間が短くなっていき、ほとんどの症例は数週間程度で自然に改善する。舌下免疫療法によるアナフィラキシーの発生については、これまで11例の報告があり、約1億回の投与に1回といわれている。皮下免疫療法では死亡例もあるが、舌下免疫療法では死亡例の報告はない¹³⁾。

注意すべき点は、3~5年にわたる長期間の治療であ

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2サイトカイン阻害薬 ④鼻噴霧用ステロイド薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③Th ₂ サイトカイン阻害薬 ④第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 ⑤鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 もしくは 第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤
	①, ②, ③, ④のいずれか1つ。	①, ②, ③のいずれか1つ。 必要に応じて①または②に③を併用する。	①, ②, ③, ④, ⑤のいずれか1つ。 必要に応じて①, ②, ③に⑤を併用する。		必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の1~2週間に限って用いる。
鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術					
アレルゲン免疫療法					
抗原除去・回避					

図3 通年性アレルギー性鼻炎の治療(文献1より引用)

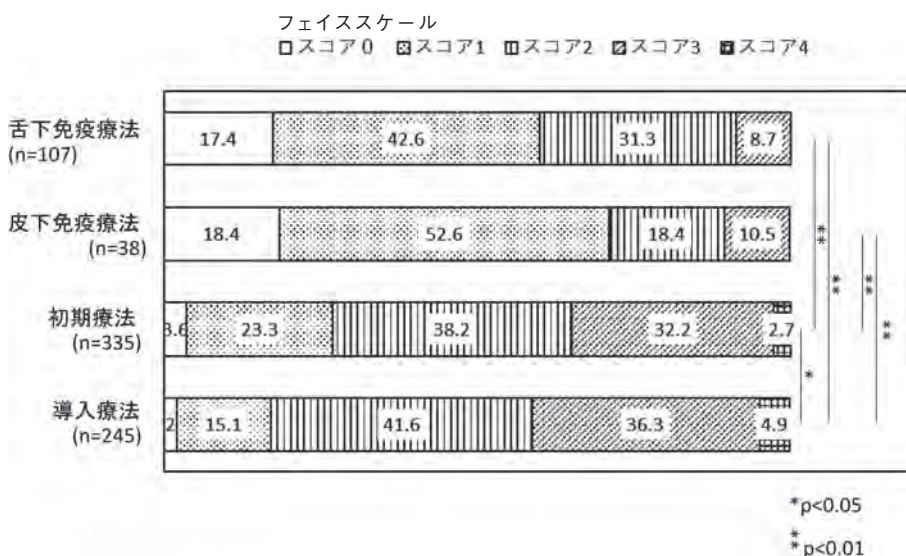


図4 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果(文献12より作成)

るため、治療開始前には鼻内視鏡検査で鼻ポリープやアデノイド肥大、鼻腔形態異常、腫瘍性病変などの他の疾患を鑑別する必要がある。また、スギ花粉舌下免疫療法では、スギ花粉飛散期はスギ花粉への過敏性が高まっているため開始できず、また即効性はないため飛散期の3ヵ月前には開始することが望ましいとされている¹⁴⁾。よって徳島では次のスギ花粉シーズンに向けて、前年の6月から11月に治療を開始することとなる。

舌下免疫療法の新規感作と喘息発症の予防効果

舌下免疫療法には鼻、眼のアレルギー症状への効果だけでなく、新規アレルゲンの感作の予防効果があることが知られている。ダニ通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、舌下免疫療法を3～5年施行した群では、15年後にダニ以外の花粉などの新規アレルゲンに感作したのは、3年施行群で21%、4年施行群で12%、5年施行群で11%であった。一方、舌下免疫療法を施行しなかった群は15年後には全例100%に新規アレルゲンの感作を認めた¹⁵⁾。

さらに舌下免疫療法には喘息発症の予防効果があることも知られている^{16,17)}。小児のアレルギー性鼻炎患者で舌下免疫療法を3年施行した144例は、3年後に持続型喘息を発症したのは2例1.5%だったのに対し、舌下免疫療法を行わなかった72例は19例28.2%が持続型喘息を発症した(図5)¹⁸⁾。以上より舌下免疫療法には新規感作と喘息発症の予防効果が期待できる。

おわりに

舌下免疫療法は、すでに日本全国のスギ花粉症患者の約10万人に、またダニ通年性鼻炎患者の約5万人に安全に行われており、徳島県のアレルギー性鼻炎患者も舌下免疫療法の恩恵が受けられるよう、本治療がさらに普及することが望まれる。

文 献

- 1) 大久保公裕 他：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第8版。ライフサイエンス, 2016
- 2) 西間三馨 他：西日本小学児童におけるアレルギー疾患有病率調査—1992, 2002, 2012年の比較—日本

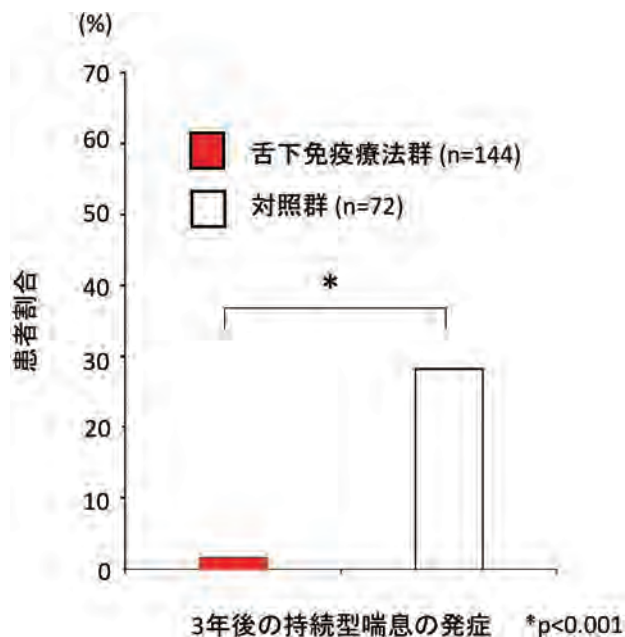


図5 舌下免疫療法の喘息発症の予防効果 (文献18より作成)

小児アレルギー学会誌, 27: 149-69, 2013

- 3) 北村嘉章, 武田憲昭: アレルギー性鼻炎—メカニズム1. 生理学的機序. 診断と治療のABC, 127: 19-25, 2017
- 4) Potter, P.C.: Update on sublingual immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 96: S22-5, 2006
- 5) Durham, S.R., Emminger, W., Kapp, A., *et al.*: SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 129: 717-25, 2012
- 6) Lin, S.Y., Erekosima, N., Kim, J.M., *et al.*: Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *JAMA*, 27: 309: 1278-88, 2013
- 7) Radulovic, S., Calderon, M.A., Wilson, D., Durham, S.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 8: 1-140, 2012
- 8) Sabbah, A., Hassoun, S., Le Sellin, J., André, C., Sicard, H.: A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy*, 49: 309-13, 1994
- 9) Horak, F., Stübner, P., Berger, U.E., Marks, B., Toth,

- J., Jäger, S.: Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **8**: 165-71, 1998
- 10) Tari, M.G., Mancino, M., Monti, G.: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol. Immunopathol (Madr)*., **18**: 277-84, 1990
- 11) 永田真 他: ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の手引き. 一般社団法人日本アレルギー学会, 2018
- 12) 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木祐輔 他: スギ花粉症舌下免疫療法の治療3年目112例の臨床効果. *アレルギー*, **66**: 1172-80, 2017
- 13) Wise, S.K., Schlosser, R.J.: Evidence-based practice: sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, **45**: 1045-54, 2012
- 14) Di Bona, D., Plaia, A., Scafidi, V., *et al.*: Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 558-66, 2010
- 15) Marogna, M., Spadolini, I., Massolo, A., *et al.*: Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 969-75, 2010
- 16) Di Rienzo, V., Marcucci, F., Puccinelli, P., *et al.*: Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin. Exp. Allergy*, **33**: 206-10, 2003
- 17) Novembre, E., Galli, E., Landi, F., *et al.*: Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **114**: 851-7, 2004
- 18) Marogna, M., Tomassetti, D., Bernasconi, A., *et al.*: Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **101**: 206-11, 2008

Sublingual immunotherapy on Japanese cedar pollinosis and mite allergic rhinitis

Yoshiaki Kitamura

Department of Otolaryngology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Allergic rhinitis is a typical type I allergy in which allergic conjunctivitis and allergic rhinitis develop. Approximately 25% of the Japanese population are affected by Japanese cedar pollinosis and proportion of severe status patients is higher than with grass or ragweed pollinosis, which are the representative conditions in other countries. Many of the patients with cedar polinosis have also been sensitized to cypress pollen which disperses after cedar pollen. Consequently, symptoms of cedar pollinosis are followed by those of cypress pollinosis, so the symptoms last, though they are seasonal, for as long as four months from February to May.

Pharmacological therapy prescribed by general practitioners is the common modality for the treatment of allergic rhinitis. However, both oral and topical medications are symptomatic treatment. They do not cure it or remain effective until the following year.

Sublingual immunotherapy (SLIT) is safer than subcutaneous immunotherapy (SCIT) that is conventional antigen-specific immunotherapy, the only treatment modality by which complete cure of the disease can be expected. Treatment with SCIT requires special attention because it may cause, as a side effect, anaphylactic shock, which prevents the therapy from becoming popular in Japan. In order to reduce the possibility of this side effect, immunotherapy is administered by other routes, such as sublingual, intranasal, oral and transbronchial in Europe and the United States. SLIT has become popular and the efficacy of SLIT has been proven in placebo-controlled, double-blind comparative studies using pollen and house dust mite. As for side effects due to SLIT, there are no reports of anaphylactic shock, but oral itching and swelling, skin reaction, and mild asthma-like attacks have been reported. Oral itching is usually diminished for a few times after allergen administration.

Key words : allergic rhinitis, Japanese cedar pollinosis, antigen-specific immunotherapy, sublingual immuno-therapy

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～**こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ，食べて治す**

杉本 真弓

徳島大学病院小児科

(平成30年10月15日受付) (平成30年10月29日受理)

はじめに

わが国における小児の食物アレルギー有症率は、乳幼児で約5～10%¹⁾、学童期で4.6%²⁾と報告されており、その有病率は近年増加傾向にある。小児では、日常生活で摂取頻度の高い鶏卵、牛乳、小麦が3大アレルゲンであり、誤食によるアレルギー症状誘発の危険性のみならず、食物除去による身体発育への影響や生活の質の低下が問題となる。また、乳幼児期発症の食物アレルギー児は、その後の喘息やアレルギー鼻炎などを高頻度に発症する、いわゆるアレルギーマーチをたどるリスクが高いことも知られている。このような背景から、食物アレルギーの予防や早期寛解に対する関心が高まっている。

食物アレルギーの発症に影響を与える因子として、家族歴や遺伝的素因、環境中の食物アレルゲン、皮膚バリア機能の低下などが知られており、中でもアトピー性皮膚炎の存在が重要とされる。アトピー素因のある人に年齢とともに次々とアレルギー性疾患が発症する現象はアレルギーマーチとして知られており、その多くは乳児期のアトピー性皮膚炎に始まることが多い。また、これまで食物アレルギーは経口感作で成立すると考えられてきたが、2008年にLackはその発症機序について「二重アレルゲン曝露仮説」を提唱した³⁾。これは、食物の曝露経路には2つの経路が存在し、経口曝露は本来あるべき免疫寛容を誘導し、アレルギー感作は経皮曝露により生じるという概念である。本仮説により、これまでの食物アレルギーの予防および治療の考え方が近年大きく変化してきている。

本稿では、特に「食べる」ことに着目した食物アレルギーの予防、管理、治療の現状について概説する。

食物アレルギーを食べて防ぐ

「二重アレルゲン曝露仮説」の考え方をもとに、「経皮感作を防ぐ」ことや「経口免疫寛容を早期に誘導する」ことで食物アレルギーの発症予防を試みた検討が近年報告されている。

(1) 経皮感作と食物アレルギー予防

生後3ヵ月の完全母乳栄養児を対象に、アトピー性皮膚炎の有無や重症度で食物感作のリスクを比較した検討では、食物感作のリスクがアトピー性皮膚炎のある児ではアトピー性皮膚炎の無い児の約6倍、重症のアトピー性皮膚炎のある児ではアトピー性皮膚炎の無い児の20倍以上であったと報告されている⁴⁾。このような、アトピー性皮膚炎の湿疹を介した食物抗原の経皮感作による食物アレルギー発症に対し、ハイリスク新生児への保湿剤塗布によるアトピー性皮膚炎および食物抗原感作の予防効果の関する検討が報告されている。Simpsonらは、アトピー性皮膚炎発症のハイリスク児に新生児期からの保湿剤使用により、生後6ヵ月の時点におけるアトピー性皮膚炎の発症を約50%予防したと報告している⁵⁾。また、Horimukaiらは、ハイリスク新生児を対象とした新生児期からの保湿剤塗布により、生後8ヵ月時点のアトピー性皮膚炎発症を約32%予防できたが、食物抗原への感作については有意差を認めなかったと報告している⁶⁾。したがって、ハイリスク児への新生児期からのスキンケアによる皮膚バリア保護は重要であると考えられるが、現時点ではバリア保護のみでの食物アレルギー発症予防効果については証明されていない。現在、国内では乳児アトピー性皮膚炎への早期介入による食物アレルギー発症予防に関する多施設共同研究が進行中であり、その結果が待たれるところである。

(2) 経口免疫寛容と食物アレルギー予防

生後、母乳栄養または人工栄養が開始されるが、どち

らがアレルギー発症予防に有利であるかは大きな関心事である。完全母乳栄養と食物アレルギー発症との関連については、ハイリスク乳児において少なくとも生後4ヵ月までの完全母乳栄養が生後18ヵ月までの牛乳アレルギーの発症率を低下させたことが報告されている⁷⁾。一方で、生後14日までに乳タンパクを導入した群と比較し、生後105～194日に導入した群では、有意に牛乳アレルギーの発症率が高かったとの報告もある⁸⁾。したがって、少なくとも生後3-4ヵ月以降の完全母乳栄養の継続が食物アレルギーの発症予防に有効かどうかは明らかではないといえる。

離乳食開始時期と食物アレルギー発症に関しては、加熱卵の摂取を4～6ヵ月に開始した乳児と比較し、10～12ヵ月に開始した乳児では鶏卵アレルギーのリスクが約6倍高まることが報告されており⁹⁾、離乳食開始を遅らせることで食物アレルギー発症を予防できるというエビデンスはない。一方、早期摂取における食物アレルギー予防については、一般の母乳栄養児を離乳食（ピーナッツ、鶏卵、牛乳、ゴマ、白身魚、小麦）を3ヵ月から導入した早期導入群と6ヵ月以降で開始した対照群でその後の食物アレルギー発症を比較したEATスタディ¹⁰⁾が実施されている。Per-protocol解析では早期導入群で有意に鶏卵とピーナッツアレルギーの発症が少なかったが、早期導入群でのプロトコル遵守率はわずか31.9%と多くの参加者が脱落していた。また、生後3ヵ月という時期から離乳食を摂取させること自体が容易ではなく、

intention-to-treat解析では有意差を認めなかったと報告されている。

鶏卵早期導入については、いくつかのランダム化比較試験の報告がある。STARスタディ¹¹⁾では、アトピー性皮膚炎児に4ヵ月から生卵粉末を摂取させた群ではプラセボ群と比較し、12ヵ月時点における鶏卵アレルギーの発症が少ない傾向が示されたものの統計学的有意差はなく、鶏卵摂取群の31%が生卵摂取によりアレルギー症状を発症していた。一方、PETITスタディ¹²⁾では、生後4～5ヵ月でアトピー性皮膚炎と診断された乳児を対象に、一旦湿疹を改善させた後に、6ヵ月から微量の加熱卵を摂取させた群とプラセボ群とで12ヵ月時の鶏卵アレルギー発症率を比較している。12ヵ月時の鶏卵アレルギー発症は摂取群で8%、プラセボ群で38%であり、早期の湿疹病変への介入および早期からの微量の加熱卵導入が鶏卵アレルギーの発症を有意に抑制したと報告している。

このように、鶏卵においては、ハイリスク児への乳児期早期からの摂取開始によるアレルギー発症予防効果を示す研究成果が報告されているが、他の食物にも同様の予防効果が得られるかについては明らかではない。今後、適切な摂取開始時期、摂取させる食物の量や抗原性、摂取頻度など、それぞれの食物で検討していくことが必要である（図1）。また、PETITスタディからは、摂取開始までに湿疹病変を早期にコントロールすることも重要であるといえる。

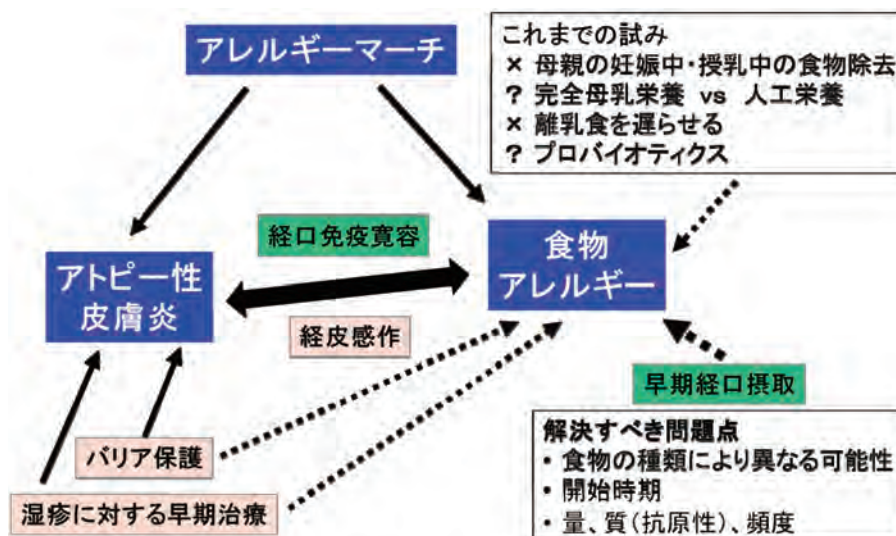


図1. ハイリスク児に対する食物アレルギー予防

食物アレルギーの管理の原則

食物アレルギー児に対する栄養食事管理の原則は、「正しい診断に基づいた、必要最小限の原因食物の除去」である。食物アレルギーでは原因と特定された食物を除去することが治療の中心となるが、その除去が過剰とならないような配慮が必要である。栄養面では、1歳から3歳の時期に牛乳および魚を除去することでカルシウムやビタミンDの不足を受けて身長伸びに影響が出ることが報告されており¹³⁾、食物除去を行う必要がある場合には、不足する栄養素を他の食物で適切に補うことで身体発育への影響を回避しなければならない。また、除去食物が増えるほど市販の食品や外食の利用が大きく制限され、園・学校での給食で除去対応が困難な場合には弁当の持参が必要な場合もある。食事や調理以外の日常生活のさまざまな場面において、患児のみならずその家族が少なからず負担や不便を感じることも多いと考えられ、生活の質を維持するためにも必要最小限の除去が望ましいといえる。

安全に必要な最小限の除去を進めるためには、段階的な食物経口負荷試験(表1)¹⁴⁾によって何をどのくらいの量であれば安全に摂取できるかを定期的に評価していくことが必要である。まずは「少量」を目標とした経口負荷試験を行い、陽性であればこれまで通り除去を継続し、時期をみて再度少量の経口負荷試験を実施する。陰性であれば総負荷量を超えない範囲にて自宅で摂取を行う。症状が誘発されないことを確認できたら、「中等量」の経口負荷試験に進む。陰性の場合、総負荷量を超えない範囲にて自宅で摂取を行い、症状が誘発されないことを確認できたら、「日常摂取量」の経口負荷試験に進む。日常摂取量で陰性であれば除去解除となる。中等量や日常摂取量の負荷試験で陽性となった場合は、負荷量と誘発症状の重症度を加味して、医師が安全に食べられる範囲を決定する。食べられる範囲での摂取を継続しながら、

時期をみて再度中等量あるいは日常摂取量の負荷試験を実施し、最終的には除去解除を目指すことになる(図2)¹⁵⁾。

食物アレルギーを食べて治す

必要最小限の原因食物の除去を基本として、症状の出ない安全な範囲で摂取していくということは、適切な栄養素の確保や生活の質の維持のみならず食物アレルギーの経過にも影響を与えうる。Leonardらは、加熱卵1/3個相当のbaked eggによる経口負荷試験が陰性であった鶏卵アレルギー児のうち同量の鶏卵摂取を定期的に継続した群では、完全除去を継続した群に比べ、のちの耐性獲得率が14.6倍高く耐性獲得の時期も有意に早かったこと、抗原特異的な免疫学的変化として卵白プリクテストの膨疹径および卵白、オボアルブミン、オボムコイドIgEの有意な低下およびオボアルブミン、オボムコイドIgG4の有意な上昇を報告している¹⁶⁾。牛乳においても同様に、経口負荷試験で症状なく摂取可能であった量の定期摂取による耐性獲得促進効果が報告されている¹⁷⁾。このように「安全に食べられる範囲で食べる」ということは、乳幼児期発症の食物アレルギーにおいては早期寛解を促進しようという観点からも重要であることが示唆される。

一方、これまでは厳格な原因食物の除去を継続する以外に選択肢の無かった、「少量」の食物経口負荷試験を何度も繰り返してもクリアできない重症食物アレルギー児においては、経口免疫療法による積極的介入が試みられるようになってきている。経口免疫療法とは、「自然経過では早期に耐性獲得が期待できない症例に対し、事前の経口負荷試験で症状誘発閾値を確認後、原因食物を医師の指導のもとで経口摂取させ、閾値上昇または耐性獲得を目指す治療法」と定義されている¹⁴⁾。本邦では、鶏卵¹⁸⁾、牛乳¹⁹⁾、小麦²⁰⁾、ピーナッツ²¹⁾の経口免疫療法が報告さ

表1. 段階的経口負荷試験の総負荷量の例

摂取量	鶏卵	牛乳	小麦
少量	加熱卵黄1個 加熱全卵1/32個相当	3 mL 相当	うどん2~3g
中等量	加熱全卵1/8~1/2個相当	15~50mL 相当	うどん15~50g
日常摂取量	加熱全卵50g (1個)	200mL	うどん200g 6枚切り食パン1枚

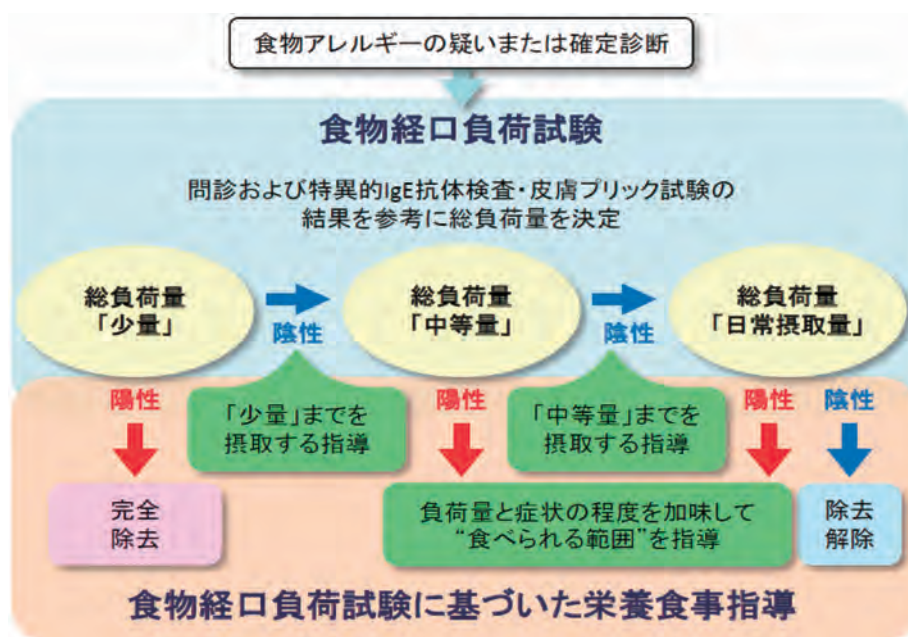


図2. 段階的な経口負荷試験と経口負荷試験結果に基づいた栄養食事指導 (文献15より引用)

れている。経口免疫療法により、原因食物の摂取を継続していれば症状が現れない状態、すなわち脱感作状態を誘導することができるが、原因食物の摂取を一旦中止後に再度経口負荷試験を実施すると症状を認める場合がある。経口免疫療法による免疫学的変化として、特異的IgEの低下^{22,23)}、特異的IgG4の上昇^{22,23)}、特異的IgG1の治療早期の一過性上昇²³⁾、抗原刺激を受けた末梢血好塩基球上のCD63やCD203cの発現量低下²⁴⁾、制御性T細胞の誘導^{22,25)}などが報告されている。しかし、これらの変化と治療経過や予後との関連には不明な点も多い。また、治療経過中のアレルギー症状は必発で、ときにアナフィラキシーを誘発することや、好酸球性食道炎など即時型症状以外の副反応も報告されていることから²⁶⁾、安全面での課題も多い。したがって、経口免疫療法は現段階では食物アレルギーの一般診療としては推奨されておらず、食物アレルギーを熟知した専門医が症状出現時の救急対応に万全を期した上で臨床研究として慎重に施行すべき治療との位置づけである。

おわりに

小児における食物アレルギー対応は、従来の「疑わしきは除去」から「正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去」へと変化しており、その考え方は食物ア

レルギーの新たな予防・治療戦略にもつながるものである。アレルギー発症のハイリスク児においては、湿疹を早期に改善させた上で早期から経口摂取を行うことで、食物アレルギーを予防できる可能性が示されている。また、食物アレルギーであってもアレルギー症状が誘発されない範囲で食べていくことは、身体発育や生活の質の維持のみならず、早期の耐性獲得に有用である可能性も報告されている。さらに、これまでは厳格な原因食物除去を余儀なくされていた重症食物アレルギー児の一部において、経口免疫療法の有用性が報告されている。このように、「食べる」という観点から小児における食物アレルギーの予防および治療を安全かつ効果的に実践していくために、今後さらなる知見が集積され、克服すべき課題が解決されていくことを期待したい。

文 献

- 1) Ebisawa, M., Sugizaki, C.: Prevalence of pediatric allergic diseases in the first 5 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 121 : S237, 2008
- 2) 学校生活における健康管理に関する調査報告書 (平成25年度), 公益財団法人日本学校保健会, 2014
- 3) Lack, G.: Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin. Immunol.*, 121 : 1331-1336, 2008

- 4) Flohr, C., Perkin, M., Logan, K., Marrs, T., *et al.*: Prevalence of pediatric allergic diseases in the first 5 years of life. *J. Invest. Dermatol.*, **134**: 345-350, 2013
- 5) Simpson, E.L., Chalmers, J.R., Hanifin, J.M., Thomas, K., *et al.*: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **134**: 818-823, 2014
- 6) Horimukai, K., Morita, K., Narita, M., Kondo, M., *et al.*: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **134**: 824-830, 2014
- 7) Muraro, A., Dreborg, S., Halken, S., Høst, A., *et al.*: Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.*, **15**: 291-307, 2004
- 8) Katz, Y., Rajuan, N., Goldberg, M.R., Eisenberg, E., *et al.*: Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 77-82, 2010
- 9) Koplin, J.J., Osborne, N.J., Wake, M., Martin, P.E., *et al.*: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **126**: 807-813, 2010
- 10) Perkin, M.R., Logan, K., Tseng, A., Raji, B., *et al.*: Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. Med.*, **374**: 1733-1743, 2016
- 11) Palmer, D.J., Metcalfe, J., Makrides, M., Gold, M.S., *et al.*: Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **130**: 473-480, 2013
- 12) Natsume, O., Kabashima, S., Nakazato, J., Yamamoto-Hanada, K., *et al.*: Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*, **389**: 276-286, 2017
- 13) 上野佳代子, 宮崎淑子, 村上洋子, 本荘哲 他: 乳および乳・魚除去児の成長障害について. *日小児難治喘息・アレルギー会誌*, **14**: 11-16, 2016
- 14) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン2016. 協和企画: 2016
- 15) 厚生労働科学研究班. 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き2017. 2017
- 16) Leonard, S.A., Sampson, H.A., Sicherer, S.H., Noone, S., *et al.*: Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **130**: 473-480, 2012
- 17) Kim, J.S., Nowak-Wegrzyn, A., Sicherer, S.H., Noone, S., *et al.*: Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **128**: 125-131, 2011
- 18) Itoh, N., Itagaki, Y., Kurihara, K.: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol. Int.*, **59**: 43-51, 2010
- 19) Kaneko, H., Teramoto, T., Kondo, M., Morita, H., *et al.*: Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **20**: 538-539, 2010
- 20) Sato, S., Utsunomiya, T., Imai, T., Yanagida, N., *et al.*: Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **136**: 1131-1133, 2015
- 21) Nagakura, K.I., Sato, S., Yanagida, N., Nishino, M., *et al.*: Oral Immunotherapy in Japanese Children with Anaphylactic Peanut Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **175**: 181-188, 2018
- 22) Jones, S.M., Pons, L., Roberts, J.L., Scurlock, A.M., *et al.*: Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **124**: 292-300, 2009
- 23) Sugimoto, M., Kamemura, N., Nagao, M., Irahara, M., *et al.*: Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr. Allergy Immunol.*, **27**: 276-282, 2016
- 24) Keet, C.A., Frischmeyer-Guerrerio, P.A., Thyagarajan, A., Schroeder, J.T., *et al.*: The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **129**: 448-455, 2012
- 25) Varshney, P., Jones, S.M., Scurlock, A.M., Perry, T.T., *et al.*: A randomized controlled study of peanut oral

- immunotherapy : clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127 : 654-660, 2011
- 26) Lucendo, A.J., Arias, A., Tenias, J.M. : Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy : a systematic review with meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.*, 113 : 624-629, 2014

Food allergy in children : “eating” for prevention and treatment

Mayumi Sugimoto

Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The risk of allergic symptoms by accidental ingestion as well as the influence on physical development and consequent reduced quality of life due to elimination diets are challenges associated with food allergies. Children with infantile-onset food allergies are at a high risk of developing subsequent asthma and allergic rhinitis. Therefore, research interest in prevention and early remission of food allergies has recently gained traction.

The “dual-allergen-exposure hypothesis” was advocated by Lack in 2008, and the hypothesis highlights percutaneous sensitization and oral tolerance for pathogenesis of food allergy as promising research strategies. Recently, some studies have focused on the prevention or early tolerance induction of food allergies. In addition, previous research has shown that atopic dermatitis can be prevented by using moisturizer in the neonatal stage of high-risk children. However, there is no evidence to suggest that skin care alone can prevent the onset of food allergies. Meanwhile, aggressive eczema treatment and early consumption of eggs has been shown to have a preventive effect on egg allergy in high-risk infants. However, further research is needed in the area of prevention of food allergy from the viewpoint of oral tolerance, including investigation of different foods, determining the appropriate time of ingestion, the amount of food to be ingested, antigenicity, and frequency of ingestion.

Previous works report that even if food allergy does develop, the ingestion of causative food below the allergy-symptom threshold may be useful for early tolerance induction. Oral immunotherapy has also been reported to be effective in children with severe food allergy. Therefore, we hope that future studies will improve our knowledge to overcome problems associated with food allergies, for safe and effective prevention and treatment of food allergy in children.

Key words : food allergy, percutaneous sensitization, oral tolerance, oral immunotherapy

特 集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～

ぜんそくの治療で大切なこと

吾 妻 雅 彦

徳島大学大学院医歯薬学研究部医療教育学分野

(平成30年11月2日受付) (平成30年11月28日受理)

はじめに

気管支喘息の病態に対する研究が展開し、その本態が慢性好酸球性気道炎症性疾患であるとの理解が進んでいる¹⁾。強力な抗炎症作用を持つ吸入ステロイド薬が治療薬として普及するに伴い、日本における喘息死亡者数は1991年の5914人から2016年の1454人と劇的に減少している²⁾。また、気管支喘息発作による定期外受診者数、入院患者数も減少しており、吸入ステロイド薬の定期使用が現時点で最も有効な気管支喘息治療である。

気管支喘息の病態

気管支喘息とは、咳嗽、喀痰、胸部圧迫感、呼吸困難等の症状を呈する疾患である。同様の症状は、感冒、気管支炎、心不全、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) でも認めるため、気管支喘息との鑑別が問題となる。これらの症状は、気道過敏性の亢進、気道壁の肥厚、気道分泌物の付着、気道収縮を反映しており、その基礎には気道炎症が関係している(図1)。気管支喘息の気道炎症は、従来 Th2タイプの反応に基づいたアレルギー性気道炎症と考えられてきたが、この理論では、ウイルスなどアレルゲンでない非特異的抗原による喘息の増悪機序を説明できなかった。最近、自然リンパ球が発見され、ウイルス感染等により気道上皮障害が起こると、気道上皮から IL-33が放出される。IL-33は2型自然リンパ球を活性化し、IL-5, IL-13等の

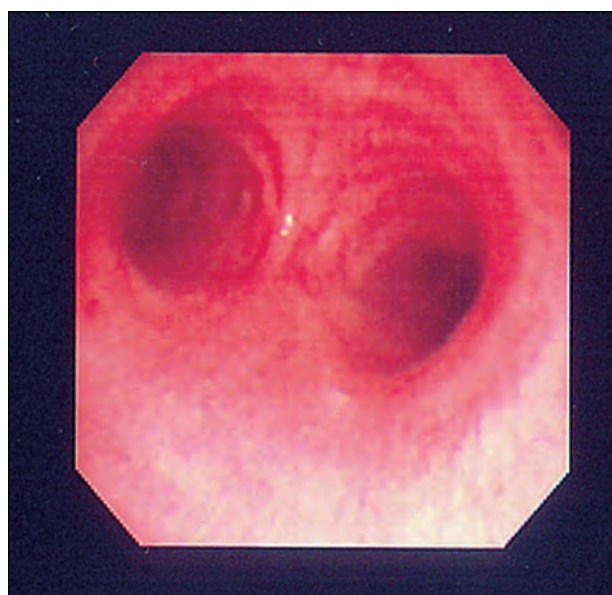


図1 気管支喘息患者の気管支鏡写真 (自験例)
全体に発赤、粘膜の腫脹を認める。

サイトカイン産生することで抗原非特異的な Th2タイプの気道炎症を誘導することが明らかとなった(図2)³⁾。また、自然リンパ球はステロイド抵抗性を示すため、難治性喘息の病態に関連していると考えられており、治療の標的としても注目されている。

喘息の診断について

診断の目安として、1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳(夜間、早朝に出現しやすい)の反復、2. 可逆性の気流制限、3. 気道過敏性の亢進、4. アトピー素因の存在、5. 気道炎症の存在、6. 他疾患の除外が

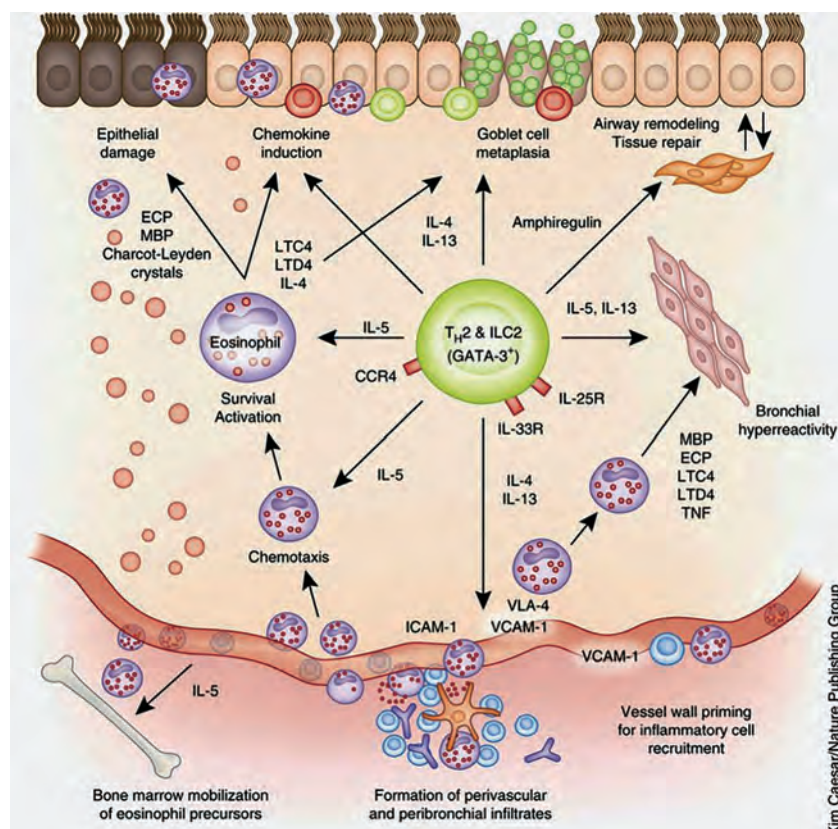


図2 気管支喘息の病態生理
 (Lambrecht, BN., Hammad, H.: The immunology of asthma. *Nature Immunology* 16, 45-56, 2015より引用改変)

喘息予防・管理ガイドライン2018に挙げられており、6項目のうち、1, 2, 3, 6が特に重要と考えられている。

喘息の検査

気管支喘息の検査には、気流制限およびその可逆性の確認に必要な呼吸機能検査、アトピー素因の存在を確認するための血液検査、気道炎症を非侵襲的に評価可能な呼気一酸化窒素 (FENO) 測定検査等がある。気管支喘息以外でも上記の検査が異常を示す場合があり、結果の解釈は臨床所見を含め総合的に判断する必要がある。

喘息の治療

気管支喘息の薬物療法はその目的に応じて、発作治療薬と長期管理薬に大別される。発作治療薬には、短時間作用性の β_2 刺激薬がある。呼吸困難、咳嗽等の発作に対する速効性を有し、治療効果が実感されやすい。一方、次の発作予防効果がないため、症状が出現する度に頻回に使用される恐れがあり注意が必要である。吸入ステロイド薬は長期管理薬に分類され、気管支喘息の病態から現在最も有効な薬剤と考えられ、基本治療薬である。しかしながら、速効性が無く、患者が治療効果を実感しにくいため自己中断されやすい。最近、吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬の合剤も使用可能となった。吸入ステロイド薬の抗炎症効果と長時間作用性 β_2 刺激薬

による気管支拡張効果も持つため、その使用量が増加している。喘息症状がコントロールされても、吸入ステロイド薬／長時間作用性 β 2刺激薬の減量が不十分なまま、過剰治療が継続される傾向があり注意が必要である。

喘息治療における問題点

気管支喘息の安定期は無症状であるが、発作という強い自覚症状を伴うため、患者は発作時のみ病気があると誤認し、無症状時の定期的な薬剤使用が疎かにされやすい。また、内服薬や貼付薬と異なり吸入薬という剤型は、吸入手技により気管支への薬剤到達量が大きく変化し治療効果が変動する。吸入ステロイド薬を含んだ喘息の治療効果が十分に得られない場合やコントロールが悪化した場合は、以上の理由から吸入ステロイド薬が正しい吸入手技で、決められた用量、回数で使用されているかを確認する必要がある。

最後に

吸入ステロイド薬が、喘息治療の中心となり四半世紀が過ぎた。IgE や好酸球をターゲットにした分子標的治療薬も使用可能となったが、現在も治療の key drug は吸入ステロイド薬であり、適切に使えるよう指導する必要がある。

文献

- 1) 「喘息予防・管理ガイドライン2018」作成委員：喘息予防・管理ガイドライン2018
- 2) 厚生労働省人口動態統計
- 3) Lambrecht, BN., Hammad, H.: The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16, 45-56, 2015

Important things in the treatment of asthma

Masahiko Azuma

Department of Medical Education, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan

SUMMARY

Bronchial asthma is a chronic airway disease characterized by allergic inflammation. Inhaled corticosteroids are most effective drugs to control asthma. According to an increase in inhaled corticosteroids usage, asthma mortality in Japan decreased over 2 decades.

Asthma is characterized by variable symptoms such as dyspnea, cough, wheezes, and chest tightness. Airway inflammation that leads to airway hyperresponsiveness is associated with these symptoms.

Diagnosis of asthma is based on the following factors (1) repetitive symptoms, such as paroxysmal dyspnea, wheezing, chest tightness, and cough; (2) reversible airflow limitation; (3) airway hyperresponsiveness; and (6) exclusion of other cardiopulmonary diseases. (4) An atopic state and (5) airway inflammation, which are usually indicative of eosinophilia, supports a diagnosis of asthma. Diagnosing mild asthma in the absence of either wheezes or dyspnea can be difficult.

Anti-asthmatic agents consist of two types of drugs, long-term controller agents and reliever agents. Although inhaled corticosteroids is a key drug of long-term controller, but poor adherence to treatment or incorrect inhalation technique leads to poor asthma control. Therefore patient education and instruction of inhalation technique are most important for asthma treatment.

Key words : asthma, inhaled corticosteroids

総説 (教授就任記念講演)

HIV-1の生存戦略—変異と適応の視点から—

野間口 雅 子

徳島大学大学院医歯薬学研究部微生物病原学分野

(平成30年11月2日受付) (平成30年11月8日受理)

はじめに

ウイルスは宿主細胞の機構を巧みに利用して子孫を残す最小の生命体である。ウイルスが生存し続けるためには、変化し続ける環境の下で、ウイルス自身も変わり続けなければならない。この変異・適応能の高さは、ウイルスの根源的特性であり、生存力と密接に関連する。ウイルスがどのように変異し、その機能・構造を変化させるのかを知ることは、複製制御手法の確立に重要である。われわれは、独自に開発したサル指向性HIV-1/サル細胞感染系を用いて、HIV-1の変異・適応能について実証的研究を行ってきた。本総説では、われわれの実験系を用いて解明・同定された、¹⁾サル細胞に存在する内在性抑制因子の回避に寄与するHIV-1のゲノム領域、²⁾HIV-1ゲノム上のVif発現量調節領域、について概説する。

HIV-1/エイズとサル指向性HIV-1について

エイズはHIVを病原因子とするCD4陽性リンパ球の減少を伴う後天性免疫不全症候群である。HIV感染者は2016年末段階で世界中で約3670万人、年間の新規感染者が約180万人とされる(WHO統計)。新規感染者やHIV関連死亡者の数は年々減少しているが、今なお拡がり続けているウイルスである。

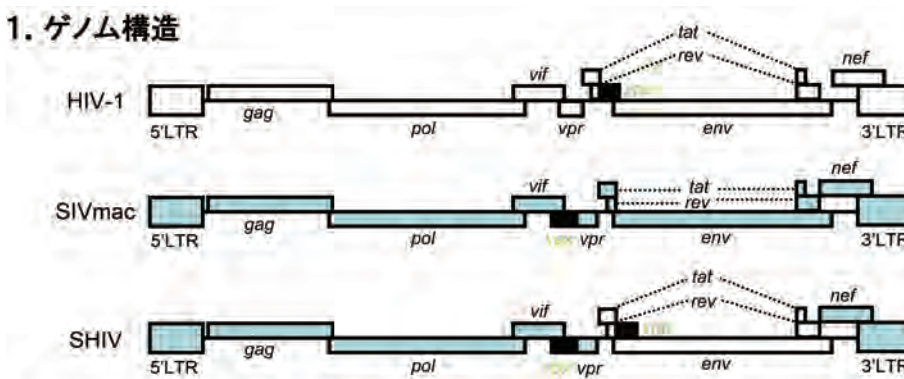
HIVはレトロウイルス科レンチウイルス属に分類され、さらに2つのタイプ、HIV-1とHIV-2に分けられる。全世界に分布し、エイズの主たる要因になっているのは、HIV-1である。HIV-1は宿主域が非常に狭く、ヒトでのみ感染・増殖し、病原性を示す。病原性発現機構に関する研究において、HIV-1感染動物モデルは必須であるが、HIV-1の狭い宿主域は動物モデル確立の最大の障害となっている¹⁻³⁾。そのため、HIV-1に近縁のサル免疫不

全ウイルス(SIV)を用いた病原性発現系モデル(SIVmac/サル感染系)が使用されている。しかし、図1に示すように、HIV-1とSIVmacではゲノム構造、あるいは、ウイルスがコードするタンパク質の機能に違いがあることが報告されている。これらとは別にHIV-1 envの周辺領域がSIVmacに組み込まれた、HIV-1とSIVのキメラウイルス(SHIV)もサル病原性標準株として用いられている(図1)。SIVmac/サル感染系はSIVによるエイズ発症機構の研究、また、SHIV/サル感染系はHIV-1 Env特異的な中和抗体誘導の研究等の進展に貢献している。これらの感染系も非常に有用であるが、われわれは、HIV-1/ヒト感染・病態を最大限反映できる動物モデルの確立がHIV-1病原性発現機構の解析に極めて重要であると考え、HIV-1ゲノムを最小限に改変しサルに病原性を示すサル指向性HIV-1の構築に取り組んでいる。

サル指向性HIV-1の構築とその意義

最近の研究によると、HIV-1は種々のサルを宿主とする複数のSIVが種間伝播と新しい宿主内での組換えや適応を繰り返し出現してきたとされる^{4,5)}。つまり、元々はサルで増殖していたSIVが何らかの形でヒトに種間伝播、増殖できるウイルスに変容し、ヒトでさらにその増殖を適応させることによって、現在のようなヒトでのみ特異的に増殖するウイルスになったと考えられている。一方、われわれが目指すサル指向性HIV-1の構築は、SIVからHIV-1が出現してきた過程とは逆向きの過程であると捉えることができる(図2)。サル指向性HIV-1の構築では、ヒトでの増殖に特化しているHIV-1を新しい宿主(サル)での増殖に適応させることが必要となる。サル指向性HIV-1の構築は、病原性発現機構の解明等、エイズの基礎・臨床研究の進展に大きく貢献するだけで

1. ゲノム構造



2. HIV-1およびSIVmac239のアクセサリー蛋白質の機能の違い

	HIV-1	SIVmac239
Vpx	存在しない	マクロファージに存在する未知の抑制因子の中和に必要(HUSH?)
Vpr	マクロファージでの増殖に影響する?	マクロファージでの増殖にほとんど影響しない
Vpu	Tetherinに対する拮抗作用あり	存在しない
Nef	Tetherinに対する拮抗作用なし CD3 downregulation能なし	Tetherinに対する拮抗作用あり CD3 downregulation能あり

図1. 各種ウイルスのゲノム構造とタンパク質の機能の比較
HIV-1 (白) と SIVmac (水色), および, SHIV のゲノム構造を示した。黒四角は HIV-1 と SIVmac で異なる遺伝子を示す。

エイズモデルの確立 ⇒ 病原性発現機構の理解や基礎・臨床研究に大きく貢献
ウイルスの種間伝播・新宿主での変異・適応 ⇒ ウイルス生存のための基盤情報

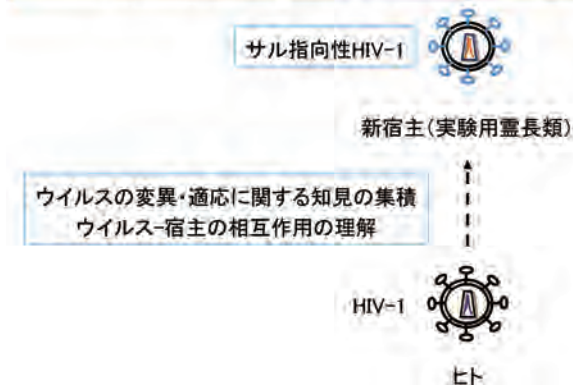


図2. サル指向性 HIV-1構築の目的と意義

なく、ウイルスが新しい宿主でどのような変異を獲得し、適応していくのか、新しい宿主での増殖・適応に関するウイルス側の必須の変化が分かる。このような知見は、HIV-1がヒトでのみ増殖、病原性を示すための分子基盤

の理解を深化させ、これに基づく複製制御手法の確立につながると考えている。

サルへの種間伝播を可能にする HIV-1の構築

サル細胞には HIV-1の宿主域を規定する、強力な内在性抑制因子が存在する。APOBEC3タンパク質群、シクロフィリン A (CypA) /TRIM5タンパク質群、および、テザリンである (表1)^{6,7)}。HIV-1は、ヒト細胞に存在するこれら3種類の内在性抑制因子には、自身がコードするタンパク質、それぞれ、Vif, Gag-capsid, および、Vpu で拮抗できる。しかし、サル細胞に存在するこれらの内在性抑制因子には拮抗できないため、HIV-1はサル細胞への吸着・侵入後に複製が阻害される。

サル指向性 HIV-1の構築にあたり、最初の課題は「サル細胞に存在する内在性抑制因子による宿主域の壁を越える」ことであった。このためにわれわれがとった戦略は2つである。(1) サル細胞でのウイルス馴化 (複製抑制環境下におけるウイルスの自然な変異・適応に基づく)、および、(2) assisted evolution (配列と構造の比較解析による人為的な変異導入に基づく) による HIV-1 ゲノムの改変である。まず、APOBEC3タンパク質群に拮抗できるよう HIV-1の Vif を SIVmac239 (サル病原性標準株) の Vif に置換し、HIV-1 capsid タンパク質の CypA 結合領域も SIVmac239の対応領域に置換した。これらのゲノム改変によりプロトタイプサル指向性 HIV-1 (NL-DT5R および NL-DT562) を構築した⁸⁾。次に、サル細胞での増殖能の向上を図るためサル細胞での馴化を行った結果、インテグラーゼ (Pol-IN) とエンベロープ (Env) の領域にそれぞれ増殖促進変異を見出した⁹⁾。さらに、ウイルス馴化と assisted evolution を繰り返して、TRIM5タンパク質群抵抗性の HIV-1 capsid を構築した。最終的に、テザリンを不活化できる SIV の vpu 配列を利用して HIV-1 Vpu にサルテザリンに対する拮抗能を賦与した。これらの改変により、サル細胞に存在する内在性抑制因子を全て回避するサル指向性 HIV-1

(MN4/LSDQgtu および MN5/LSDQgtu) の構築に世界で初めて成功した¹⁰⁻¹³⁾。

今後は、サル指向性 HIV-1が新宿主 (サル) での増殖に適応し、病原性を示すか否かが課題である (図3)。これまでのサル指向性 HIV-1の構築過程では、サル細胞での増殖能の向上と相関してサル個体での増殖能も改善されてきた^{14,15)}。一方、MN4/LSDQgtu のサル細胞での増殖能は SIVmac239 と比肩するものであったが、サル個体での増殖能は SIVmac239には及ばなかった¹⁶⁾。サル個体での増殖能向上のためには、HIV-1が出現してきた歴史に倣い、サル個体での適応 (=馴化) が必要かもしれない。また、SHIV がサル病原性であるのに対し、サル指向性 HIV-1は病原性を示さないことを考えると、HIV-1ゲノムの前半側 (gag から pol の領域) に病原性に関連する要因があると予測される。サル指向性・病原性 HIV-1の構築が達成されれば、「なぜヒトのみが HIV-1 に感染し、エイズになるのか？」という命題の解明につながると考え、現在、本領域の改変を進めている。

Pol-IN で見出した増殖促進変異の解析による Vif 発現調節領域の新規同定

プロトタイプサル指向性 HIV-1の馴化実験では、出現した馴化型ウイルスクローンのゲノム全長にわたって変異が認められるが、増殖を促進する変異は Pol-IN と Env の領域のみに存在していた。これらの領域の増殖促進変異は、馴化実験を繰り返しても再現性をもって高頻度に出現してくるため HIV-1の増殖に何らかの意義を持つ変異であろうと考えられた。Pol-IN 領域内での増殖促進変異について詳細に解析したところ、以下の結果を得た。(1) HIV シークエンスデータベースを用いた配列解析により、増殖促進変異と同一のアミノ酸を持つ HIV-1株が認められる、(2) 塩基配列依存性に増殖

表1. 内在性抑制因子と相互作用する HIV-1タンパク質

内在性抑制因子	抑制因子の作用 ¹⁾	抑制因子と相互作用する HIV-1タンパク質
APOBEC3タンパク質群	HIV-1ゲノムへの致死的変異導入	Vif
CypA/TRIM5タンパク質群	脱殻過程の阻害	Gag-capsid
テザリン	ウイルス粒子放出の阻害	Vpu

¹⁾代表的な作用のみを示した。

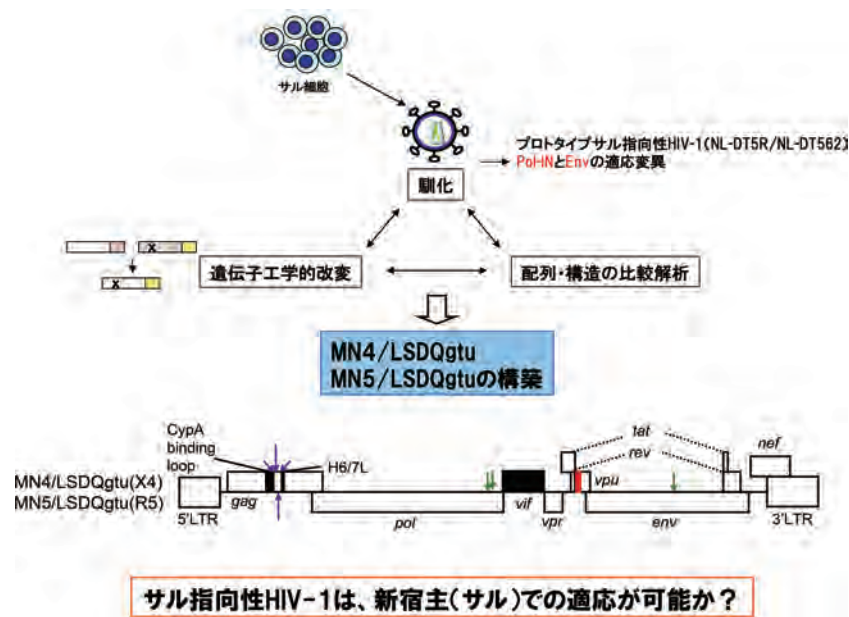


図3. サル指向性 HIV-1構築のまとめ

サル指向性 HIV-1 (MN4/LSDQgtu および MN5/LSDQgtu) のゲノム構造を示した。SIVmac239由来配列 (黒四角), サルテザリン拮抗能を示す SIV 由来の配列 (赤四角), Pol-IN と Env 領域内の増殖促進変異 (緑矢印), および, サル TRIM5タンパク質群に対する抵抗性獲得のための変異 (青矢印) を図示した。

を促進する, (3) 増殖促進変異サイトには同義・1塩基置換が認められ, これらの1塩基置換によりウイルス複製能が変動する, (4) ウイルス複製能の変動は, 細胞種依存性を示す, (5) サル指向性 HIV-1だけでなく, HIV-1標準株 (NL4-3) でも起こる。これらの結果は, HIV-1のポピュレーションの中で自然に存在する1塩基置換により, ウイルス複製能が変動することを示した¹⁷⁾。

プロトタイプサル指向性 HIV-1の馴化実験で見出した増殖促進変異やウイルス複製能を変動させる1塩基置換が認められる領域について, HIV-1ゲノム上にマップしたところ, これらの変異がスプライシングアクセプター1 (SA1) 周辺に集中していることが分かった。HIV-1の mRNAは, ゲノム上のスプライシングドナー1~4 (SD1~SD4) とスプライシングアクセプター (SA1~SA7) を組み合わせた選択的スプライシングによって産生される (図4)^{18,19)}。これらのうち, SA1は vif mRNA 産生に必須のサイトである。実際, ウイルス複製能を変動させる1塩基置換により vif mRNA 産生および Vif タンパク質発現量は大きく変動していた。Vifは宿主細胞の内在性抑制因子である APOBEC3タンパク質群と拮抗能を持つ (表1)。APOBEC3タンパク質群は, シチジンデアミ

ナーゼ活性を持ち, HIV-1ゲノムに作用すると G から A への hypermutation を誘導する。Vif 存在下では, APOBEC3タンパク質群はプロテアソーム分解され, 子孫ウイルス粒子に取り込まれず APOBEC3タンパク質群による阻害は起こらない。しかし, Vifの発現量や機能が低下した場合, APOBEC3タンパク質群との拮抗バランスが崩れ, ウイルス複製能が阻害される^{2,6,7)}。また, APOBEC3タンパク質群の発現量は, 細胞種によって異なっており, このことは, 1塩基置換によるウイルス複製能の変動が細胞種依存性であることと矛盾しなかった。われわれは詳細な分子ウイルス学的解析を行い, SA1周辺の塩基配列は, vif mRNA/蛋白質発現レベルを決定し, Vif 発現レベルと宿主細胞の APOBEC3G 発現レベル双方に依存したウイルス複製能の変動をもたらすことを明らかにし, Vif 発現量/ウイルス複製能を変動させる1塩基置換が集中していた領域を SA1prox と名付けた²⁰⁾。さらに最近, このような1塩基置換がより広い領域に見出されること (現在は SA1prox から変更し, SA1D2prox と名付けている), また, SA1周辺の領域で形成される RNA のステムループ構造も vif mRNA 産生に寄与することを示した²¹⁾。SA1と SD2周辺には, 種々のスプライシング

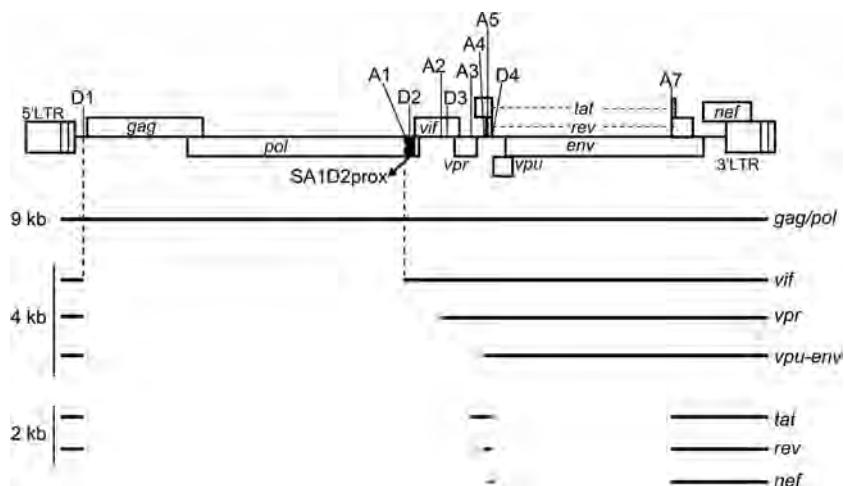


図4. HIV-1における選択的スプライシング
HIV-1標準株 (NL4-3) のSDおよびSAサイトを示した^{18,19)}。HIV-1はこれらのスプライシングサイトを組み合わせることにより、40種以上の mRNA 種を産生する。図示している mRNA 種は、各ウイルスタンパク質をコードする代表的なものである。Vif mRNA に対して、SD1とSA1を見やすいように点線を引いた。

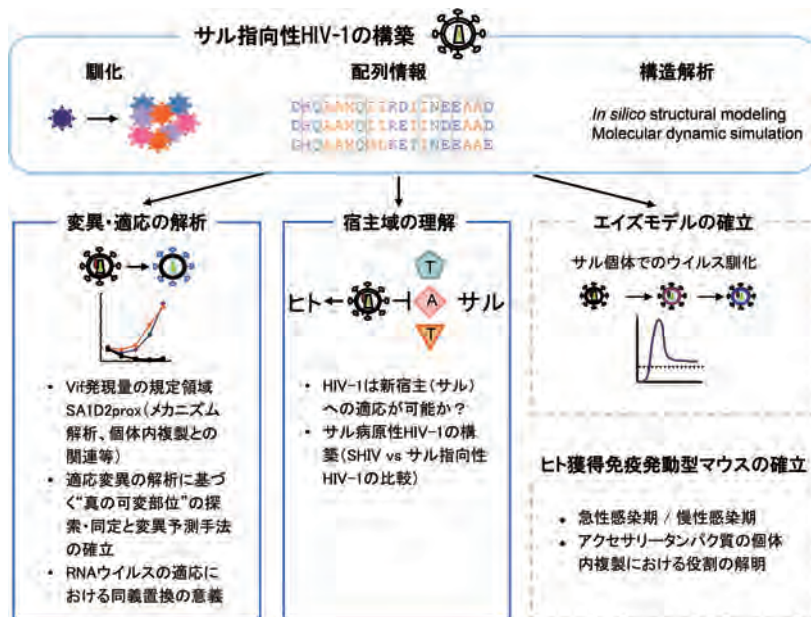


図5. 今後の展望

エンハンサー領域やスプライシングサイレンサー領域が報告されているか²²⁻²⁵⁾、われわれが見出した HIV-1 ポピュレーション内で自然に存在する 1 塩基置換による Vif 発現量変動は、これまでの HIV-1 スプライシング研究とは異なる、ウイルスの変異や適応と密接に関わる調節領域を同定し、新しいコンセプトを打ち出すもので

あったと考えている。

おわりに

われわれの分野における今後の展望を図5に示す。サル指向性 HIV-1 によるサルエイズモデルの確立について

ては、宿主域の理解を含めた研究を展開していくが、今後はヒト化マウスでの HIV-1 個体内感染動態に関する研究も視野に入れている。そのためには、ヒト獲得免疫を発動するマウスの構築が不可欠であり、これに関する研究を進めていく。また、SA1D2prox による Vif 発現量変動機構の解析とこれに基づく複製制御手法の確立も重要な課題である。Vif 発現量調節領域である SA1D2prox は、プロトタイプサル指向性 HIV-1 の馴化実験、および、増殖促進変異の解析を行ったからこそ新たに同定できた領域である。今後も、われわれが独自に有するサル指向性 HIV-1/サル細胞感染系を活用し、ウイルスの biology とリンクする変異・適応に関する研究を行い、ウイルスの病原性や存続に寄与する要因の解明につなげたい。

文 献

- 1) Nomaguchi, M., Doi, N., Kamada, K., Adachi, A.: Species barrier of HIV-1 and its jumping by virus engineering. *Rev. Med. Virol.* 2008 ; 18 : 261-275. doi : 10.1002/rmv.576.
- 2) Nomaguchi, M., Doi, N., Matsumoto, Y., Sakai, Y., Fujiwara, S., Adachi, A.: Species tropism of HIV-1 modulated by viral accessory proteins. *Front Microbiol.* 2012 ; 3 : 267. doi : 10.3389/fmicb.2012.00267.
- 3) Hatzioannou, T., Evans, D.T.: Animal models for HIV/AIDS research. *Nat Rev Microbiol.* 2012 ; 10 : 852-867. doi : 10.1038/nrmicro2911.
- 4) Kirchhoff, F.: Is the high virulence of HIV-1 an unfortunate coincidence of primate lentiviral evolution? *Nat Rev Microbiol.* 2009 ; 7 : 467-476. doi : 10.1038/nrmicro2111.
- 5) Sharp, P.M., Hahn, B.H.: Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 ; 1 : a006841. doi : 10.1101/cshperspect.a006841.
- 6) Malim, M.H., Bieniasz, P.D.: HIV restriction factors and mechanisms of evasion. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 ; 2 : a006940. doi : 10.1101/cshperspect.a006940.
- 7) Blanco-Melo, D., Venkatesh, S., Bieniasz, P.D.: Intrinsic cellular defenses against human immunodeficiency viruses. *Immunity.* 2012 ; 37 : 399-411. doi : 10.1016/j.immuni.2012.08.013.
- 8) Kamada, K., Igarashi, T., Martin, M.A., Khamsri, B., Hatcho, K., Yamashita, T., Fujita, M., Uchiyama, T., Adachi, A.: Generation of HIV-1 derivatives that productively infect macaque monkey lymphoid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006 ; 103 : 16959-16964.
- 9) Nomaguchi, M., Doi, N., Fujiwara, S., Saito, A., Akari, H., Nakayama, E.E., Shioda, T., Yokoyama, M., Sato, H., Adachi, A.: Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells. *Microbes Infect.* 2013 ; 15 : 319-328. doi : 10.1016/j.micinf.2013.01.005.
- 10) Kuroishi, A., Saito, A., Shingai, Y., Shioda, T., Nomaguchi, M., Adachi, A., Akari, H., Nakayama, E. E.: Modification of a loop sequence between alpha-helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) vif and CA alpha-helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells. *Retrovirology.* 2009 ; 6 : 70. doi : 10.1186/1742-4690-6-70.
- 11) Nomaguchi, M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, E.E., Shioda, T., Saito, A., Akari, H., Yasutomi, Y., Matano, T., Sato, H., Adachi, A.: Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes Infect.* 2013 ; 15 : 56-65. doi : 10.1016/j.micinf.2012.10.013.
- 12) Nomaguchi, M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, E.E., Shioda, T., Doi, N., Fujiwara, S., Saito, A., Akari, H., Miyakawa, K., Ryo, A., Ode, H., Iwatani, Y., Miura, T., Igarashi, T., Sato, H., Adachi, A.: Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *J. Virol.* 2013 ; 87 : 11447-11461. doi : 10.1128/JVI.01549-13.
- 13) Nomaguchi, M., Nakayama, E.E., Yokoyama, M., Doi, N., Igarashi, T., Shioda, T., Sato, H., Adachi, A.: Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 α . *Microbes Infect.* 2014 ; 16 : 936-944. doi : 10.1016/j.micinf.2014.08.017.

- 14) Igarashi, T., Iyengar, R., Byrum, R.A., Buckler-White, A., Dewar, R.L., Buckler, C.E., Lane, H.C., Kamada, K., Adachi, A., Martin, M.A.: Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques. *J Virol.* 2007 ; **81** : 11549-11552.
- 15) Saito, A., Nomaguchi, M., Iijima, S., Kuroishi, A., Yoshida, T., Lee, Y.J., Hayakawa, T., Kono, K., Nakayama, E.E., Shioda, T., Yasutomi, Y., Adachi, A., Matano, T., Akari, H. : Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes Infect.* 2011 ; **13** : 58-64. doi:10.1016/j.micinf.2010.10.001.
- 16) Doi, N., Miura, T., Mori, H., Sakawaki, H., Koma, T., Adachi, A., Nomaguchi, M. : CXCR4- and CCR5-tropic HIV-1 clones are both tractable to grow in rhesus macaques. *Front Microbiol.* 2018 ; **9** : article 2510. doi : 10.3389/fmicb.2018.02510.
- 17) Nomaguchi, M., Miyake, A., Doi, N., Fujiwara, S., Miyazaki, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y., Yokoyama, M., Sato, H., Masuda, T., Adachi, A. : Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of the HIV-1 *pol* gene modulate viral replication ability. *J Virol.* 2014 ; **88** : 4145-4160. doi : 10.1128/JVI.01859-13.
- 18) Amendt, B.A., Si, Z.H., Stoltzfus, C.M. : Presence of exon splicing silencers within human immunodeficiency virus type 1 *tat* exon 2 and *tat-rev* exon 3 : evidence for inhibition mediated by cellular factors. *Mol Cell Biol.* 1995 ; **15** : 4606-4615. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.15.8.4606>.
- 19) Purcell, D.F.J., Martin, M.A. : Alternative splicing of human immunodeficiency virus type 1 mRNA modulates viral protein expression, replication, and infectivity. *J. Virol.*, **67** : 6365-6378, 1993
- 20) Nomaguchi, M., Doi, N., Sakai, Y., Ode, H., Iwatani, Y., Ueno, T., Matsumoto, Y., Miyazaki, Y., Masuda, T., Adachi, A. : Natural single-nucleotide variations in the HIV-1 genomic SA1prox region can alter viral replication ability by regulating Vif expression levels. *J Virol.* 2016 ; **90** : 4563-4578. doi : 10.1128/JVI.02939-15.
- 21) Nomaguchi, M., Doi, N., Yoshida, T., Koma, T., Adachi, S., Ode, H., Iwatani, Y., Yokoyama, M., Sato, H., Adachi, A. : Production of HIV-1 *vif* mRNA is modulated by natural nucleotide variations and SLSA1 RNA structure in SA1D2prox genomic region. *Front Microbiol.* 2017 ; **8** : 2542. doi : 10.3389/fmicb.2017.02542.
- 22) Kammler, S., Otte, M., Hauber, I., Kjems, J., Hauber, J., Schaal, H. : The strength of the HIV-1 30 splice sites affects Rev function. *Retrovirology.* 2006 ; **3** : 89. doi : 10.1186/1742-4690-3-89.
- 23) Exline, C.M., Feng, Z., Stoltzfus, C.M. : Negative and positive mRNA splicing elements act competitively to regulate human immunodeficiency virus type 1 *vif* gene expression. *J Virol.* 2008 ; **82** : 3921-3931. doi : 10.1128/JVI.01558-07.
- 24) Mandal, D., Exline, C.M., Feng, Z., Stoltzfus, C.M. : Regulation of *vif* mRNA splicing by human immunodeficiency virus type 1 requires 5' splice site D2 and an exonic splicing enhancer to counteract cellular restriction factor APOBEC3G. *J Virol.* 2009 ; **83** : 6067-6078. doi : 10.1128/JVI.02231-08.
- 25) Brillen, A.L., Walotka, L., Hillebrand, F., Müller, L., Widera, M., Theiss, S., Schaal, H. : Analysis of competing HIV-1 splice donor sites uncovers a tight cluster of splicing regulatory elements within exon 2/2b. *J Virol.* 2017 ; **91** : e00389-17. doi : 10.1128/JVI.00389-17.

Strategy of HIV-1 for survival : mutation, adaptation and evolution

Masako Nomaguchi

Department of Microbiology, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Viruses are the smallest self-replicating organisms in nature. Without a metabolic system of their own, they survive in their hosts by ably utilizing host's cellular machinery. To this end, viruses must continue to mutate and adapt in host's varying environments. This adaptation ability is a fundamental property of viruses, closely linking to their survival. Understanding molecular bases for viral mutation and adaptation would certainly lead to the establishment of novel strategies against viruses.

HIV-1 exhibits a narrow host range, and disease-inducing infections are observed only in human population. The important question "Why and how does HIV-1 cause disease only in human?" must be demonstratively solved. To address this issue, HIV-1 infection models for AIDS are essential. Since valid animal models for this purpose have not been established yet, we now aim at constructing a novel class of HIV-1 (HIV-1rmt) that infects experimental macaques and causes AIDS. Recent studies suggested that HIV-1 emerged in human population following repeated species transmission/adaptation to new hosts of different SIVs from various hosts. Generation of HIV-1rmt could be considered as an opposite process to HIV-1 emergence, i.e., adapting human-specific HIV-1 to replicate in new host macaques. HIV-1rmt is a good model virus to determine functional and structural changes for survival in new hosts. To overcome species barrier, we modified HIV-1 genome by using two techniques: virus adaption and assisted evolution. Finally, we successfully constructed HIV-1rmt clones which can antagonize all intrinsic restriction factors in macaque cells. Moreover, virological analyses of growth-enhancing mutations appeared in adaptation processes of the prototype HIV-1rmt led to the identification of novel genomic regulatory elements for Vif expression. Our experimental system using HIV-1rmt and macaque cells provides pivotal information on molecular bases for species-specific HIV-1 replication, and would thus contribute to understanding the HIV-1 pathogenesis.

Key words : HIV-1, adaptation, macaque-tropic HIV-1, pathogenesis, replication control

総説（教授就任記念講演）

消化器疾患に対する新たな治療開発の試み — 消化器癌と肝硬変に対する治療を中心に —

佐藤 康史

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域消化器・総合内科学

（平成30年11月13日受付）（平成30年11月19日受理）

はじめに

近年の医療技術の進歩や新薬の開発により、多くの消化器疾患において病状のコントロールが可能となりつつある。しかしながら、胃癌、大腸癌などの消化器癌は未だ本邦における癌死亡の半数を占めており、新たな診断、治療法の開発が望まれている。またC型肝炎は完治が望めるようになったものの、その最終的段階である肝硬変は肝不全や肝癌の発症に至ることから依然として克服すべき大きな課題である。私たちはこれまで、さまざまな消化器疾患に対して、臨床（患者）のニーズに基づく研究をシーズとして最終的に臨床への展開を図るべく研究を行ってきた。そこで、これまでの取り組みの中から進行胃癌ならびに肝硬変に対する治療開発と臨床試験を紹介し、今後の展望を述べる。

1. 手術不能進行消化器癌に対する新たな化学療法レジメの開発と conversion therapy への展開

進行消化器癌に対する基本的な治療戦略は、いわゆる palliative chemotherapy を適切な支持療法のもとに行い、エンドポイントたる生存期間の延長を目指すものであった。しかし、近年の癌薬物療法の進歩は著しく、その“切れ味”が向上することにより、しばしば切除不能転移巣を有する症例においても切除が可能となる症例を経験するようになった。このような症例に対して、外科的手術介入へと治療方針を転換する (convert) ことを conversion therapy と呼び、現在、切除不能進行消化器癌の治療において予後の向上につながることを期待され治療目標の一つとされている (図1)。

われわれは胃癌、食道癌、大腸癌、膵癌等に対する conversion therapy を実現するため、高い抗腫瘍効果を発揮する化学療法レジメを開発してきた¹⁻¹⁷⁾。なかでも、胃癌は依然として本邦の死因の第3位であり、一般にそ

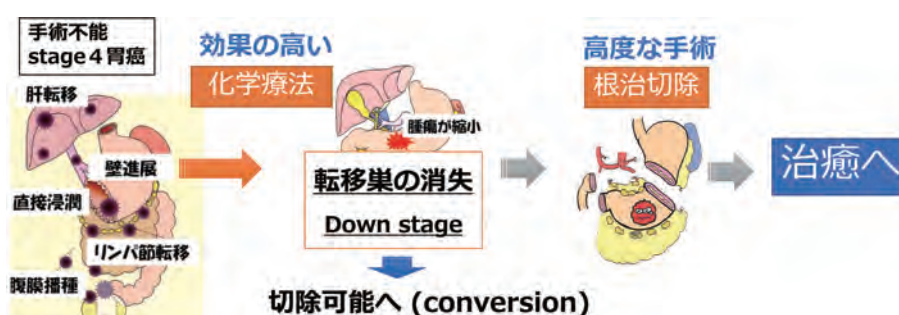


図1 進行消化器癌 (stage 4) の治療をめざした conversion therapy
Conversion therapy とは、例えば遠隔転移で手術不能胃癌を、転移巣を消失させるような効果の高い化学療法を導入することで切除可能な状態に変換させる治療。4期の癌においても、従来のように延命を目的とした治療ではなく治療を目指す治療戦略として期待される。

の生物学的悪性度の高さから進行症例での根治治療は困難であり5年生存率は10%に満たない現状から, conversion therapy による予後の向上が期待されている。

1) 切除不能進行胃癌に対するDCS療法の開発

Conversion therapy を達成するために求められる化学療法レジメの要件として, 短期間で高い奏効率と組織学的効果が得られ副作用による手術への影響が少ないことが挙げられる。これまでに, われわれは切除不能進行胃癌に対して機序の異なる有効3剤の相乗効果により高い奏効率を期待し Docetaxel, CDDP, S-1併用療法 (DCS療法)^{4,5)}ならびに docetaxel を減量した modified DCS療法⁶⁾を開発し, 腹膜播種症例¹⁵⁾, 術前化学療法への適応⁷⁾についても検討を行い良好な成績を報告してきた(図2)。これらのDCS療法臨床試験に登録された100例を対象に

conversion 症例についてレトロスペクティブに検討した¹⁶⁾。その結果, 全体の奏効率は81.4%であり, 手術施行症例は33例 (33%) で得られ R0切除は84.8%に達成された。病理学的奏効率は79%と極めて高く組織学的にも高い効果が得られていることが確認された。全切除例のMST48ヵ月と非切除例の16ヵ月と比し良好な予後が得られ, 10年以上の無再発生存症例も10%に認めた(図3)。

一方で, さらなる奏効率の向上を目論み HER2陽性症例に対してDCSにTrastuzumabを併用するDCS+Trastuzumab併用療法の検討を行った¹⁷⁾(図1)。その結果, 16例中10例においてリンパ節, 腹膜播種, 肝臓転移などの非治癒因子が消失し, 2例の多発肝転移症例を含む9例で治癒切除が可能となった (56.3%)。これらの組織学的な腫瘍縮小効果は89%であった。図4に con-

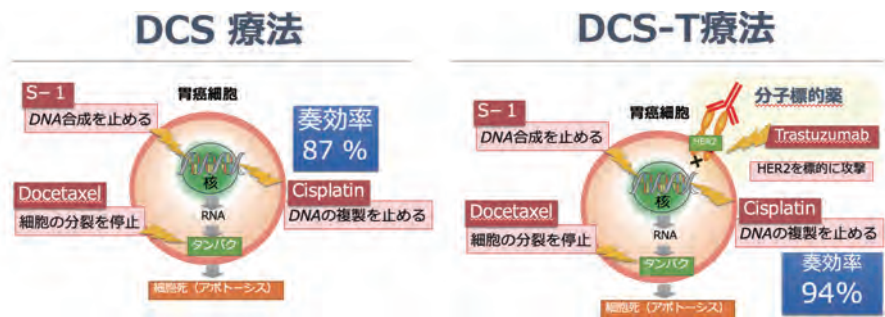


図2 切除不能進行胃癌に対するDCS療法とDCS-T療法の開発
高い効果を発揮しうるレジメを開発するために作用機序の異なる3剤(Docetaxel/Cisplatin/S-1)を用いたDCS療法を開発し, 高い相乗効果(87%)が得られた。さらにHER2陽性胃癌に対してはTrastuzumabを加えたDCS-T療法を開発し94%の奏効率が得られている。

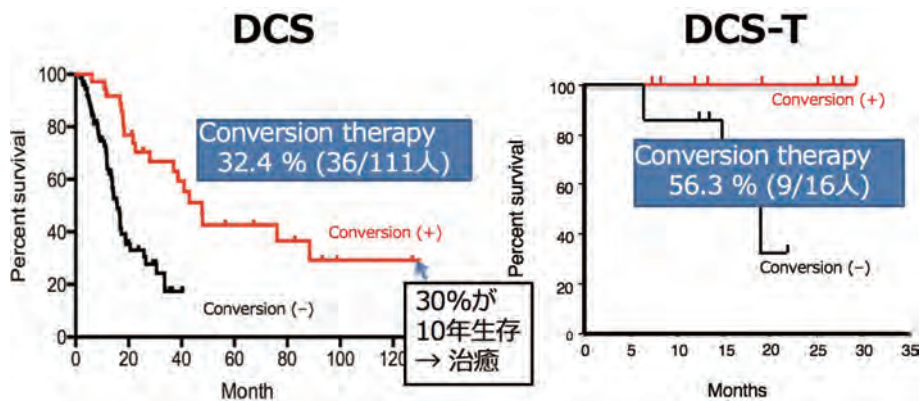


図3 Conversion therapy (+/-)による切除不能進行胃癌に対するDCS療法とDCS-T療法の生存曲線 Conversion therapyが可能になった症例の予後は良好で治癒例も認められた。

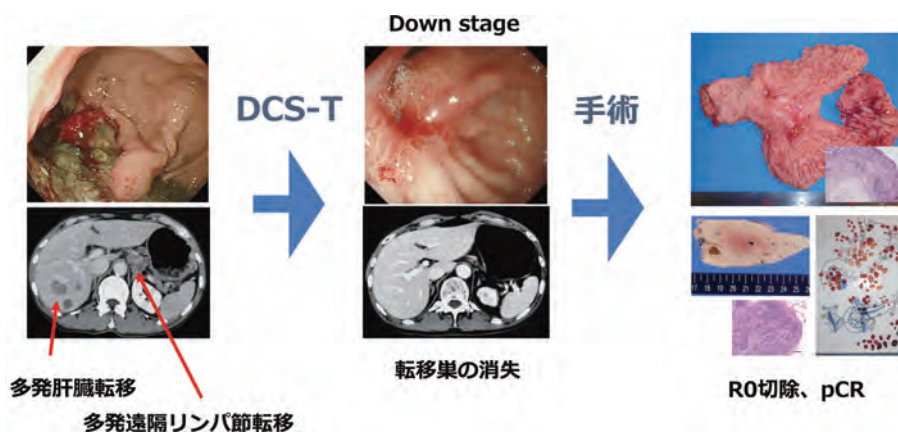


図4 胃癌 Conversion therapy による治癒例
60歳代、男性、ステージ4 胃癌（多発肝臓転移、リンパ節転移）、HER2（IHC 3+）に対してDCS-T（6コース）後、転移巣の消失を認め、切除可能と判断した。残存を否定できなかった肝臓の一部も切除、遠隔リンパ節転移の郭清を行ったが病理学的には癌の遺残は認めなかった。6年間無再発生存中。

version therapy の一例を示す。以上から、DCS レジメは現時点で conversion therapy に対して最も適したレジメの一つであると考えている。

一方、CDDP の代わりに oxaliplatin を使用することで腎臓への負荷を軽減し、hydration が不要で、外来で実施できる利点を有する Docetaxel, oxaliplatin, S-1 (DOS) 療法も期待され、われわれが行った第1相試験⁸⁾でも良好な conversion 率が得られたことから現在、本学にて第2相試験を進めている。

2) 切除不能進行胃癌に対する conversion therapy の位置付け

Stage IV 症例に対する治療は、画一的な治療戦略では限界があり選択肢の中に conversion therapy を加えることは無視できない。消化器（腫瘍）内科医は、長期生存を得る為の大きなチャンスである conversion therapy の機会を見過ごすことなく一方で、再発のリスクや術後合併症の可能性、過剰な治療の導入などにより患者にデメリットを与えることがないように留意し、より質の高い集学的治療を提供できるように務めるべきと考える。一方、conversion therapy に対する前向きのエビデンスの確立とともに、さらなる治療効果を求めるには、新たな機序の解明にもとづいた標的治療や免疫療法を組み込んだレジメの開発、遺伝子診断や治療効果を予測するバイオマーカー技術の開発が急務である。

2. 胃癌化学療法に対する効果予測因子と Liquid biopsy を用いた胃癌の早期診断法の開発

そこで、われわれは、胃癌化学療法を成功に導くために、抗癌剤の治療効果(耐性化)の予測できるバイオマーカー (predictive marker) の開発を DCS 臨床試験で得た患者サンプルを用いて行ってきた。更に、胃癌に対する新たな分子標的の開発を行ってきた。これらを発展させ、liquid biopsy により末梢血で簡便に癌をモニタリングする方法の開発に取り組んでいる。

1) DCS 療法の治療予測因子としてのヌクレオチド切断修復 (NER)

胃癌 key drug の一つである CDDP は、DNA 鎖内に CDDP-DNA 化合物を形成することにより細胞を障害する。この過程は、ヌクレオチド切断修復 (NER) 経路により修復されることから、白金製剤の感受性予測因子として、ERCCI などの DNA 損傷修復関連遺伝子が注目されている。そこで、われわれは、切除可能胃癌に対し DCS 術前化学療法の第2相試験に登録した症例に対し、主要な NER の発現と治療効果の関連性につき検討したところ Damaged-DNA binding protein complex subunit 2 (DDB2) と ERCCI を見出した⁷⁾。DDB2は NER の際、初期の障害認識因子 (センサー蛋白質) として機能することが知られており、DDB2の機能の喪失により、癌細胞の DNA 障害に対する感受性が増加する。そこで、

ERCC1とDDB2の発現とDCS療法の臨床的効果の関連を検討するため、治療前の腫瘍組織におけるこれらの発現を免疫染色にて確認し、DCS療法による抗腫瘍効果（病理学的奏効）との相関関係を解析した。その結果、DCS療法の抗癌剤耐性予測におけるERCC1とDDB2発現の正診率はそれぞれ72.9%と78.3%と有望であり、両者を組み合わせた場合の、抗癌剤耐性予測における正診率は82.5%と高く、術前DCS療法の治療抵抗性のマーカーとしての有用性が示唆された。胃癌組織におけるDDB2およびERCC1発現はDCS療法に対する治療反応性（耐性）を予測するbiomarkerとなる可能性や、新たな分子標的となる可能性が示唆された。

2) 進行胃癌におけるBH3 profilingを用いたprecision medicineの基礎的検討

抗癌剤によるアポトーシスには、BHドメインをもつアポトーシス関連蛋白がカスケードになり複雑に関与する。BH3 profilingは、アポトーシスがどのBH3ペプチドに依存しているかを定量的に評価する手法である。本法をDCS治療の効果予測に応用する目的で、まず胃癌細胞株を用いた検討により、DocetaxelによるアポトースはBIM profiling及びBAK蛋白発現に相関していることを明らかにした。そこで、DCS化学療法を受けた症例の中でconversion therapyにより手術を施行できた症例とできなかった症例の治療前の生検組織を用いてBAK蛋白発現が抗腫瘍効果（conversion therapy）を予測可能であることを示し、DCS治療の予後因子となることを明らかにした¹⁸⁾。

3) 新たな胃癌治療ターゲット分子の開発

癌細胞において糖鎖の合成異常が生じることが知られている。なかでも、STn抗原(Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O-Ser/Thr)は、単純ムチン型糖鎖抗原であり、serineもしくはthreonineとGalNAcが結合した糖鎖の前駆体構造であるTn抗原にST6GalNAc Iがシアル酸を付加することにより生成される。STnは正常細胞には発現せず胃癌、大腸癌、膵癌などさまざまな癌腫で強く発現し、癌の浸潤や転移の進行により陽性率が高まると報告され予後因子としても有用とされている(図5A)。

われわれはST6GalNAc Iに着目し、これを標的とする胃癌の抗転移治療を開発するため、ST6GalNAc Iの発現をsiRNAで抑制し、転移関連遺伝子の網羅的な解析を行うとともに、その増殖能、遊走能、浸潤能を検討し、マウスの胃癌腹膜播種モデルを用いた転移抑制効果を検討した。

まず、ST6GalNAc I高発現株にST6GalNAc I-siRNAを導入し増殖能、遊走能、浸潤能が有意に抑制されることを示した。そこで、マウス腹膜播種モデルを作成後、ST6GalNAc I-siRNAリボソームの腹腔内投与によるマウス生存期間の延長効果を確認し、*in vivo*での治療効果を明らかにした(図5B, C)。

次に、治療効果の機序を検討するため転移関連遺伝子群の発現を網羅的にarrayで検索したところ、IGF-1の関与を見出した。JAK2-STAT経路は、IGF産生系の主要な細胞内伝達経路の一つであり、STAT5bは直接IGF-1 mRNAの発現を調節している。さらに、ST6GalNAc I-siRNAでSTAT5bのリン酸化が低下し、その強制発現

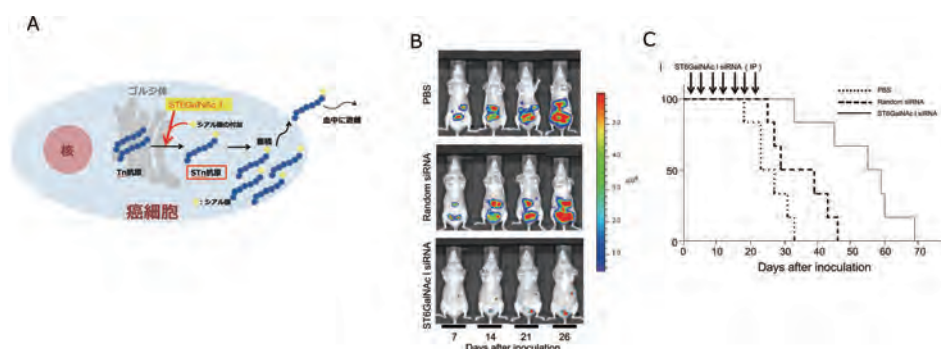


図5 ST6GalNAc Iの抑制による胃癌の抗転移治療

(A) STnは、糖鎖の前駆体構造であるTn抗原にST6GalNAc Iがシアル酸を付加することにより生成され、胃癌の腫瘍マーカーとして汎用され特に腹膜転移など転移の進行により陽性率が高まる。マウス腹膜転移モデルに対するST6GalNAc I-siRNA-liposome腹腔内投与による抗腫瘍効果の検討マウス腹膜転移モデルにおいても、(B)に示すようにST6GalNAc I-siRNA-liposome投与により腹膜転移の抑制と(C)に示すように生存期間の延長が得られた。

系では増強したことから、ST6GalNAc IがSTAT5bシグナル経路を介しIGF-1の発現を制御することが明らかとなった。以上の検討により、ST6GalNAc Iは転移性胃癌に対する有望な治療標的となる可能性が示された¹⁹⁾。さらにSTnは、大腸癌など他の消化器癌においても発現しておりこれらの腫瘍に対しても有効となる可能性が示唆される。

4) Liquid biopsy への展開

個々の消化器癌患者に conversion therapy を含めたさまざまな選択の中から最適な治療を提供するためには、正確な診断だけではなく、治療経過中における効果、耐性をリアルタイムでモニタリングできる方法の開発が望まれている。Liquid biopsy は内視鏡や生検針などを用いて組織採取を行う従来の生検に代わって、血液などの生体試料を用いて腫瘍細胞あるいはそれに由来する蛋白や核酸を高感度かつ迅速、簡便に測定することにより診断や治療効果予測をする技術をさす(図6)。Liquid biopsy では体液を循環している癌細胞由来の核酸(Circulating tumor DNA:ctDNA または Cell free DNA:cfDNA や mRNA, microRNA:miRNA)があるが、癌細胞から血中に放出されるエクソソームに含まれる miRNA は、癌特異性の高さから近年癌のバイオマーカーとして注目されている。われわれは、胃癌、大腸癌、膵臓癌、肝臓癌、消化管神経内分泌腫瘍、食道癌において miRNA や RNA を用いたバイオマーカーの検討を行ってきた。例えば、前述したST6GalNAc I の発現を liquid biopsy により、末梢血から抽出した核酸分画からデジタル PCR 法により検出し ST6GalNAc-ImRNA がバイオマーカーとし

て治療効果を判定できることを明らかにしている。さらに、大腸癌、食道癌、消化管神経内分泌腫瘍、膵臓癌、肝臓癌の予後や治療反応性を検討するためLiquid biopsyの臨床試験を開始している。

3. ビタミン A-リボソーム siRNA HSP47を用いた肝硬変の治療開発

1) 肝線維化のメカニズム

肝線維化の終末像である肝硬変に対する有効な治療法はいまだ確立していない。肝硬変はウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎などの進展による肝線維化の終末像であり、肝不全や門脈圧亢進、肝細胞癌(HCC)などの合併を引き起こし、しばしば予後を左右する要因となる。肝線維化には、類洞周囲腔に存在する肝星細胞(HSC)が大きな役割を果たしている。HSCは、さまざまな慢性肝障害の結果、局所で活性酸素やTGFβなどの線維化促進因子に慢性的に曝された際に過剰なコラーゲンを産生し、これが組織に沈着し肝線維症(肝硬変)を引き起こす。最近、B型、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス剤治療によりウイルスの排除に成功した症例では、年単位で肝線維化と肝機能の改善が得られることが報告され、コラーゲンを分解する酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が活性化されることが明らかになりつつありコラーゲン合成を抑制しMMPを活性化することで肝硬変が治療できる可能性が期待されている。しかしながら、標的的特異的に治療しなければ、深刻な副作用を引き起こす可能性があり、いまだ臨床応用にまで至っているもの

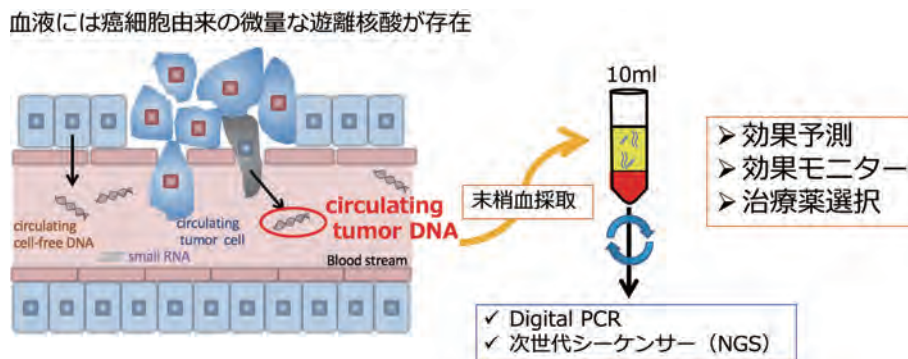


図6 Liquid biopsy による末梢血を用いたバイオマーカーの検出
バイオマーカーを採血のみで何度も高感度リアルタイムにモニタリング可能にすることが期待される。

は皆無であった。

2) HSP47の制御による collagen 産生の抑制

Heat shock protein 47 (HSP47) は、HSC がコラーゲンを分泌する際、その立体構造を正しく保たせるために必要不可欠な分子シャペロンである。HSP47はコラーゲン分子にきわめて特異的であり、ノックアウトマウスの知見から、HSP47が機能しないとコラーゲン線維や基底膜が形成されないことも知られている。従って、HSP47を抑制することができれば、コラーゲンの分泌を阻害することができることになる。当然のことながら、HSC 特異的な抑制が得られなければ副作用が生じる恐れがある。

3) ビタミン A 結合リポソームによる HSC への siRNA の導入

HCS は血中で retinol binding protein (RBP) と結合したビタミン A (VA) を HSC 膜上の RBP receptor (RBPR) を介して特異的に取り込むことで、生体内のほとんどの VA を貯蔵する機能を持つ。そこで、われわれはこの siRNA を *in vivo* で HSC 特異的に導入する手段として、この siRNA HSP47 を VA 結合リポソーム (VA-liposome) に包埋し、HSC に内在する VA 取り込みシステムを利用し特異的に導入することを考案した。すなわち、siRNA HSP47 と VA-liposome という二重の方策により、これまでの報告になかったきわめて高い特異性を持つ肝線維化治療法の確立を試みた²⁰⁾ (図 7 A)。まず、liposome

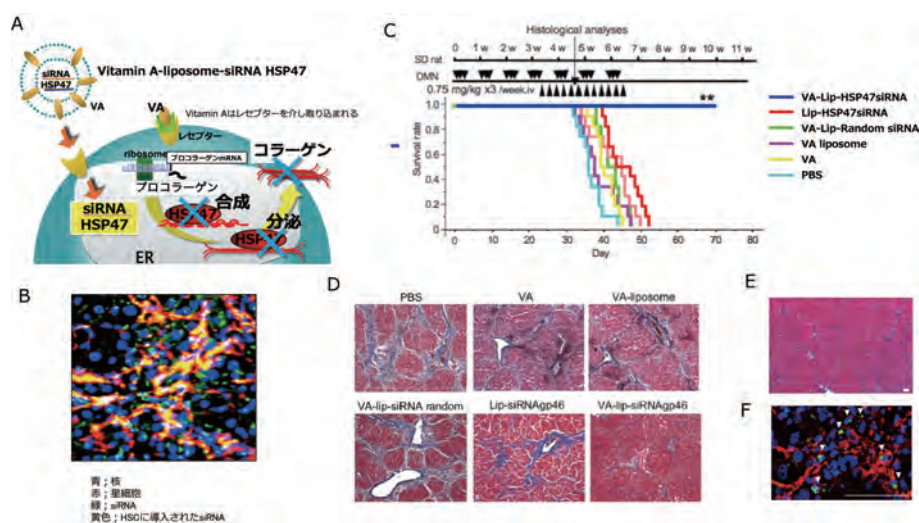


図 7 コラーゲン特異的シャペロン (HSP47) に対する siRNA を送達するビタミン A 結合リポソームによる肝硬変の治療

A) HSC がビタミン A を取り込むには、血中にあるレチノール結合蛋白 (RBP) とビタミン A との複合体に対する受容体 (RBP 受容体) が関与する。従って、siRNA HSP47 を含むリポソームに結合しているビタミン A は血中の RBP をまず結合し、次いで HSC 表面にある RBP 受容体に認識され HSC に取り込まれコラーゲンの合成分泌を抑制する。

B) *in vivo* での活性化 HSC に特異的な siRNA Agp46 の導入。VA-lip-siRNA Agp46-FAM 静注後の肝臓では siRNA Agp46-FAM の蛍光 (緑色) は、主に活性化 HSC を示す α -smooth muscle actin (α -SMA) (赤色) で染色される部分に認められ、これらの融合像では黄色に観察された。この黄色の部分は、周辺の肝実質細胞 (核染色 (DAPI; 青) で染色されている) ではほとんど観察されなかった。

C) DMN ラットの生存曲線。週 3 回の VA-lip-siRNA Agp46 静注治療を受けた肝硬変ラットは全例生存した ($P < 0.0001$)。

D) 肝組織の Azan 染色。VA-lip-siRNA Agp46 で 5 回治療したラットの肝臓はコントロールに比べて明らかに線維化 (青色で染まっている) が改善していた。

E) Day70 の肝臓の Azan 染色。VA-lip-siRNA Agp46 で治療したラットでは、ほぼ正常の肝組織像に回復した。

F) VA-lip-siRNA Agp46 で 5 回治療したラット HSC のアポトーシス像。抗 α -SMA 抗体 (赤色) で染まる HSC の大半が、アポトーシスを示す FITC-TUNEL 染色 (緑、矢頭) 陽性となる核 (青) を有している。スケールは 100 μ m。

の表面に VA を結合させ siRNA を被包化した conjugate (VA-lip-siRNA HSP47) を作製し RBPR 特異的な VA-liposome の HSC への取込み, すなわち RBP 濃度依存性と抗 RBP 抗体の存在下での抑制を確認した。

4) VA-lip-siRNA HSP47の全身投与による肝 HSC への選択的導入

そこで, *in vivo* で実際に肝 HSC に導入されるかどうかを確認するために, DMN 投与によるラット肝硬変モデルに, VA-lip-siRNA HSP47-FAM を隔日で3回静注後, 肝組織を検討したところ, 肝 HSC に限局し高い蛍光発現を認めた (図 7B)。更に³H-VA-lip-siRNA HSP47を静注したところ, 正常ラットに比べ HSC が著増している肝硬変ラットにおいて顕著な肝への取込みが観察され他臓器の放射活性は相対的に極めて低かった。また実際に正常ラットに比べ短い血中半減期を示し, 早期の肝 HSC への取込みが推察された。これらの検討において, VA-liposome は既存の liposome の報告と比較して約1/10から1/200の量である0.75mg/kgの投与量で十分な生物学的効果を発揮した。つまり VA 結合 liposome システムは, これまでに報告された liposome を用いた *in vivo* 投与方法と比較して非常に効率的であり, VA-liposome の肝以外での非特異的な分布が低いことが説明できる。

5) VA-lip-siRNA HSP47投与は肝硬変ラットモデルの線維化を改善する

ヒトの肝硬変と類似した病理学的特徴を示す進行性, 致死的な肝線維化を引き起こす DMN 投与モデルを用いて DMN 投与肝硬変ラットに対して siRNA HSP47 治療を行ったところ (図 7C), 対照群のラットは, 52日目には肝不全によりすべて死亡したが, 治療群では有意かつ用量依存性の生存期間の延長を認め肝線維化の著明な組織学的改善 (図 7D) も確認された。特に, 0.75mg/kg 投与群では1群12匹のラットが100%生存した (図 7C)。なお, INF- α , IL-12や TNF の有意な産生増加は認めず, 免疫反応誘導による結果ではないことを確認している。また off-target effect の関与も否定された。

これまで, 肝硬変が何らかの治療によりどの程度回復するか, つまり組織に沈着した線維が完全に消失し, 正常の肝組織の像にまで回復しうるのかという点は議論的であった。そこで, DMN 投与中止後45日かつ VA-lip-siRNA HSP47投与終了後47日目のラットの肝組織を検討したところ, ほぼ正常な肝組織構築への回復が確認さ

れ (図 7E), 肝機能もほぼ正常化した。さらに, より臨床的な肝線維化モデルとして持続的な線維化や肝実質細胞への障害が得られる胆管結紮 (BDL) 肝硬変モデルや四塩化炭素モデルの検討でも同様の抗線維化効果が得られた。このような, 劇的な治療効果は, 当初想定していたような機序, すなわち siRNA HSP47によるコラーゲン産生の抑制により肝硬変組織中のコラーゲナーゼ活性が増加し, 沈着しているコラーゲンの分解が惹き起こされるという機序だけでは説明できないものであり, 実際には, siRNA HSP47による HSC のアポトーシスの誘導がその本態であった (図 7F)。その機序として, 活性化星細胞の活性化には, 自らの産生するコラーゲンの RGD motif が MT1-MMP により露出し, integrin α V β 1 を介した PI3K/AKT/I κ B による生存シグナルが重要であり, HSC のアポトーシスは siRNA HSP47によりコラーゲン産生が失われる際にアノイキスにより生じることを明らかにした²¹⁾。

6) VA-lip-siRNA HSP47の臨床への展開

肝硬変に対しては国内外での特許を取得後, 企業にて製剤化され米国での phase 試験で安全性と有効性を確認後, 肝硬変治療薬として FDA での Fast track (優先承認審査制度) 指定された。本邦でも臨床試験が開始されており, その成果が期待される。一方, 星細胞は慢性膵炎や肺線維症, 腎硬化症等の線維化においても重要な役割を担っていることから, 有効薬剤のないこれらの病態の根本となる“線維化に対する治療法の開発”を目指し, 膵臓の線維化に対しても VA-lip-siRNA HSP47による基礎実験を行い良好な治療効果を得ている²²⁻²³⁾ また, 肺線維症²⁴⁾ や造血幹細胞移植後の慢性 GVHD による線維化治療においても有効性が報告され²⁵⁾ これらの基礎検討に基づき米国と本邦でも臨床試験が始まっている。本薬剤が多くの患者さんにいち早く臨床展開されることを期待している (図 8)。

おわりに

地域消化器・総合内科学講座は, 徳島大学大学院医歯薬学研究部内に平成29年3月に設置され, 幅広い消化器, 内科疾患に対して, 専門性の高い診療を徳島大学との連携により高松市民みんなの病院において実践し地域の医療に貢献すること, ならびに本学において消化器病の病態解明, 治療にかかわる研究開発を推進することを目的



図8 肝硬変症（肝細胞がん予防）治療薬の臨床展開

としている。このような研究・診療の経験を生かし、臨床研究を含む先進医療を進めながら地域住民に還元し地域医療に貢献していきたいと考えている。

文 献

- 1) Sato, Y., Takayama, T., Sagawa, T., Okamoto, T., *et al.*: A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with esophageal cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 58 : 570-576, 2006
- 2) Ohnuma, H., Sato, Y., Hirakawa, M., Okagawa, Y., *et al.*: A Phase 1/2 Study of Definitive Chemoradiation Therapy Using Docetaxel, Nedaplatin, and 5-Fluorouracil (DNF-R) for Esophageal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 93 : 382-90, 2016
- 3) Ohnuma, H., Sato, Y., Hayasaka, N., Matsuno, T.C., *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, nedaplatin and fluorouracil for resectable esophageal cancer : A phase II study. *Cancer Sci.* : 2018
- 4) Takayama, T., Sato, Y., Sagawa, T., Okamoto, T., *et al.*: Phase I study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 97 : 851-856, 2007
- 5) Sato, Y., Takayama, T., Sagawa, T., Takahashi, Y., *et al.*: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66 : 721-728, 2009
- 6) Uemura, N., Kikuchi, S., Sato, Y., Ohnuma, K., *et al.*: A phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and S-1 (mDCS) chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 80 : 707-713, 2017
- 7) Hirakawa, M., Sato, Y., Ohnuma, H., Takayama, T., *et al.*: A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer : nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 71 : 789-797, 2013
- 8) Sato, Y., Sagawa, T., Ohnuma, H., Hirakawa, M., *et al.*: A dose-escalation study of docetaxel, oxaliplatin, and S-1 (DOS) as a first-line therapy for patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2018 [Epub ahead of print]
- 9) Sato, Y., Ohnuma, H., Hirakawa, M., Takahashi, M., *et al.*: A dose-escalation study of oxaliplatin/capecitabine/irinotecan (XELOXIRI) and bevacizumab as a first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 75 : 587-594, 2015
- 10) Sato, Y., Hirakawa, M., Ohnuma, H., Takahashi, M., *et al.*: A triplet combination with capecitabine/oxaliplatin/irinotecan (XELOXIRI) plus cetuximab as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer : a dose escalation study., *Cancer Che-*

- mother. *Pharmacol.*, **80** : 1133-1139, 2017
- 11) Miyanishi, K., Ishiwatari, H., Hayashi, T., Takahashi, M., *et al.*: A Phase I trial of arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for unresectable advanced pancreatic cancer after vascular supply distribution via superselective embolization. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **38** : 268-274, 2008
 - 12) Goji, T., Kimura, T., Miyamoto, H., Takehara, M.: A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **76** : 615-620, 2015
 - 13) Hayashi, T., Ishiwatari, H., Yoshida, M., Sato, T., *et al.*: A phase I trial of arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for unresectable biliary tract cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **17** : 491-497, 2012
 - 14) Ishiwatari, H., Hayashi, T., Yoshida, M., Ono, M., *et al.*: Phase I trial of oral S-1 combined with hepatic arterial infusion of gemcitabine in unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **75** : 805-812, 2015
 - 15) Ohnuma, H., Sato, Y., Hirakawa, M., Kikuchi, S., *et al.*: Docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) combination chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a retrospective study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **81** : 539-548, 2018
 - 16) Sato, Y., Ohnuma, H., Nobuoka, T., Hirakawa, M., *et al.*: Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric. Cancer.*, **20** : 517-526, 2017
 - 17) Mitsui, Y., Sato, Y., Miyamoto, H., Fujino, Y., *et al.*: Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **76** : 375-382, 2015
 - 18) Kubo, T., Kawano, Y., Himuro, N., Sugita, S., *et al.*: BAK is a predictive and prognostic biomarker for the therapeutic effect of docetaxel treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric. Cancer.*, **19** : 1-12, 2016
 - 19) Tamura, F., Sato, Y., Hirakawa, M., Yoshida, M., *et al.*: RNAi-mediated gene silencing of ST6GalNAc I suppresses the metastatic potential in gastric cancer cells. *Gastric. Cancer.*, **19** : 85-97, 2014
 - 20) Sato, Y., Murase, K., Kato, J., Kobune, M., *et al.*: Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. *Nat. Biotechnol.*, **26** : 431-442, 2008
 - 21) Birukawa, N.K., Murase, K., Sato, Y., Kosaka, A., *et al.*: Activated Hepatic Stellate Cells Are Dependent on Self-collagen, Cleaved by Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase for Their Growth. *J. Biol. Chem.*, **289** : 29, 20209-20221, 2014
 - 22) Ishiwatari, H., Sato, Y., Murase, K., Yoneda, A., *et al.*: Treatment of pancreatic fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone in vitamin A-coupled liposomes. *Gut*, **62** : 1328-1339, 2013
 - 23) Niitus, Y., Sato, Y.: Treatment of cirrhosis with vitamin A-coupled liposomes carrying siRNA against heat shock protein 47. Chapter 69 pp1121-1129. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 5th Edition. Editor, Irwin M. John Wiley & Sons, Ltd. 2010
 - 24) Otsuka, M., Shiratori, M., Chiba, H., Kuronuma, K., *et al.*: Treatment of pulmonary fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone HSP47 in vitamin A-coupled liposomes. *Exp. Lung Res.*, **43** : 271-282, 2017
 - 25) Yamakawa, T., Ohigashi, H., Hashimoto, D., Hayase, E., *et al.*: Vitamin A-coupled liposomes containing siRNA against HSP47 ameliorate skin fibrosis in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **131** : 1476-1485, 2018

Development of new therapeutic approaches for gastrointestinal disease through basic research focused on gastrointestinal cancer and liver cirrhosis

Yasushi Sato

Department of Community Medicine for Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, the development of new drugs and therapeutic strategies have made it possible to control disease status in many gastrointestinal (GI) diseases. However, GI cancer still accounts for half of the cancer deaths in Japan, and therefore, development of a new therapeutic approach is urgently required. On the other hand, new oral combination treatment has dramatically improved health outcomes for patients with hepatitis C. However, liver cirrhosis, the end-stage of every chronic liver disease still being the major risk factor for the development of hepatocellular carcinoma.

Until now, the author has been involved in translational research focused on GI diseases with a particular focus on GI cancer and cirrhosis based on clinical (patient) needs.

This review focused on the author's research on new treatments approach and clinical trials, especially for GI cancer and cirrhosis and discussed the future directions of our study.

Key words : gastrointestinal cancer, conversion therapy, liver cirrhosis

症例報告

繰り返す胆石性胆嚢炎に対して妊娠20週で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例

辻本 賀美¹⁾, 佐藤 美紀¹⁾, 國見 幸太郎¹⁾, 田上 誉史²⁾, 正宗 克浩²⁾, 吉田 禎宏²⁾, 和泉 佳彦¹⁾

¹⁾阿南共栄病院産婦人科

²⁾同 外科

(平成30年10月23日受付) (平成30年12月3日受理)

妊娠中期に繰り返す心窩部痛で受診し、胆石症と診断され腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行し安全に出産することができた1例を経験した。症例は26歳、女性。経妊1経産1。既往歴に特記事項はなし。妊娠15週から心窩部痛を訴えており、妊婦健診時にプロトンポンプ阻害剤が処方されていた。19週の時に再度心窩部痛を訴え受診し、内科救急外来での診察により血液検査で肝酵素・胆道系酵素の上昇を認め、腹部エコー検査で胆嚢結石を認めた。診察時は症状が軽快していたことから帰宅した。その後外来でMRCPを施行され胆嚢内胆石症と診断された。同症状を繰り返しているため手術適応ありと判断し、外科紹介され手術時期の調整が行われていた。1週間後再度強い心窩部痛訴え入院したため、妊娠20週で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。母・胎児ともに術後経過は順調で、第4病日に退院した。37週4日で自然分娩に至り、健児を出産した。

はじめに

妊娠は胆嚢結石生成のリスクファクターである。妊娠中の症候性胆石に対しては保存的療法あるいは手術療法が選択される。今回、妊娠中期に胆石性胆嚢炎を繰り返す、妊娠20週に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行し健児を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者：26歳、女性。経妊1経産1。

主訴：心窩部痛。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：妊娠15週から心窩部痛の訴えがあり、妊婦健診時にプロトンポンプ阻害剤を処方されていた。その後症状は軽快していたが、1ヵ月後再び心窩部痛を訴え、当院内科救急外来を受診した。

受診時所見（妊娠19週）：

身長 152cm, 体重 44.5kg, BMI 19.3

体温 36.7度

血圧 114/74mmHg, 脈拍 82bpm・整, SpO2 99% (RA)

眼瞼結膜 貧血なし, 眼球結膜 黄染なし

腹部 平坦, 軟, 筋性防御なし Murphy 徴候陽性

血液検査所見 (Table 1) : WBC 9750/ μ l と増加しており、肝酵素、胆道系酵素の上昇を認めた。CRP は0.02 mg/dl であった。

腹部超音波所見 (Figure 1) : 胆嚢結石を多数認めた。胆嚢の緊満、壁肥厚は認めなかった。総胆管は5 mm であり、拡張は認めなかった。肝内胆管拡張も認めなかった。

胎児超音波所見 推定児体重 316g (+0.2SD), 児頭大横径 45.4mm (-0.1SD), 腹囲 155mm (+0.9SD), 大腿骨長 29.9mm (+0.0SD), 経膈エコーにて頸管短縮なし, 頸管長44mm

受診後経過

腹部エコー検査にて胆石を認め胆石性胆嚢炎が疑われた。診察時は症状が軽快していたことから当日は帰宅した。

Table 1 : 血液検査所見

検血一般		生化学検査		免疫血清	
WBC	9750 /ul	TP	6.8 g/dl	CRP	0.02 mg/dl
Neu	85.8 %	Alb	3.9 g/dl		
Lym	10.6 %	GOT	108 IU/l	ウイルスマーカー	
Eo	0.0 %	GPT	60 IU/l	TP	(-)
Ba	0.0 %	LDH	181 IU/l	HBsAg	(-)
Mo	3.6 %	ALP	291 IU/l	HCVAb	(-)
RBC	421×10 ⁴ /ul	γ-GTP	31 IU/l		
Hb	12.4 g/dl	T-bil	0.85 mg/dl		
Plt	17.5×10 ⁴ /ul	BUN	5.9 mg/dl		
MCV	82.7 fl	Cre	0.30 mg/dl		
MCHC	35.6 g /dl	Na	138 mEq/l		
MCH	29.5 pg	K	3.5 mEq/l		
		Cl	103 mEq/l		

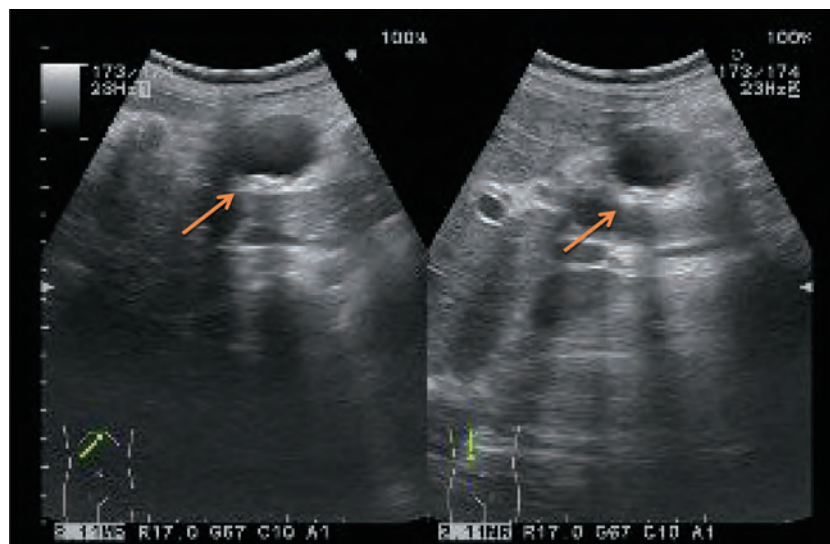


Figure 1 : 腹部超音波所見

胆嚢内に結石を多数認めた。胆嚢の緊満、壁肥厚は認めず、総胆管拡張・肝内胆管拡張も認めなかった。

その後の外来でMRI, MRCP (Magnetic Resonance cholangiopancreatography) が施行され、胆嚢内胆石症と診断した (Figure 2)。有症状のため手術適応ありと判断し、外科紹介され手術が検討されていた。外来にて経過観察を行いながら手術時期の調整が行われていたが、1週間後に再度強い心窩部痛を訴え入院となったため、妊娠20週で全身麻酔下に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。

手術所見

子宮底を臍高に認め、臍より3横指頭側にopen methodにて12mmのカメラポートを留置した。右側腹部に5

mm、臍右方に5mmバルーン付きポートを挿入し (Figure 3)、気腹圧は8mmHgで手術を行った。胆嚢の壁肥厚、癒着はなく、腹腔鏡下に手術を完遂できた。摘出標本では、胆嚢内にコレステロール結石を多数認めた (Figure 4)。

術後経過

術後経過は良好で術後3日目に退院した。その後、心窩部痛症状認めず妊娠37週4日に自然陣痛発来し、経膈分娩にて出産した。出生体重2832g, Apgar score 1分値

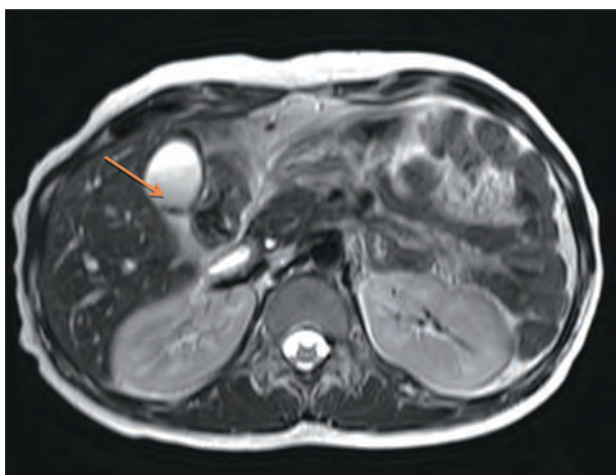


Figure 2 : MRI 所見
胆嚢内に結石を多数認めた。

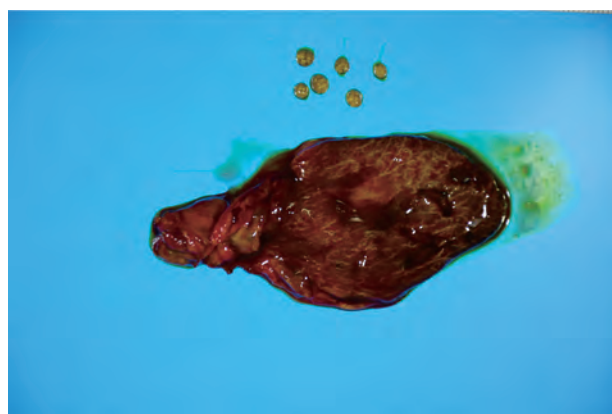


Figure 4 : 摘出標本
胆嚢内にコレステロール結石を多数認めた。

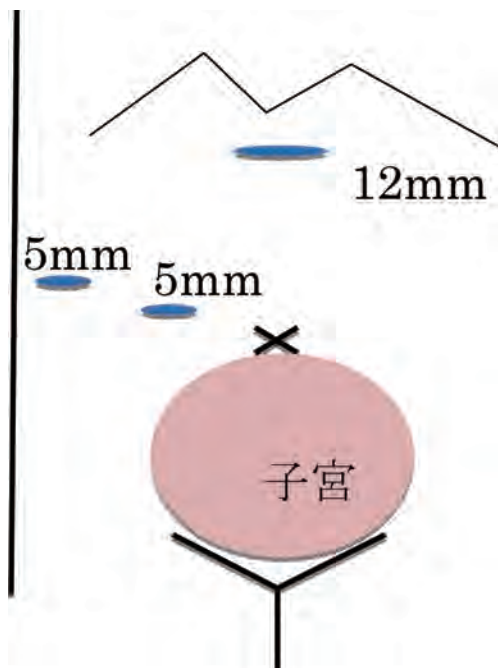


Figure 3 : トロッカー配置
子宮底を臍高に認め、図のように臍より3横指頭側に12mmのカメラポート、右側腹部に5mm、臍右方に5mmバルーン付きポートを留置した。

8点(皮膚色が-2点), 5分値10点であった。

考 察

妊娠中はエストロゲンの作用によりコレステロールが

過飽和状態となり、またプロゲステロンの作用により胆嚢平滑筋が弛緩するため、胆汁がうっ滞し胆石形成のリスクが上昇する¹⁾。妊婦の約10%に胆石を認めるという報告もあり²⁾、妊娠中に胆嚢炎を発症するリスクは1万人に2-30人といわれる³⁾。胆石症で有症状である妊婦は36.7%に症状の再燃を認め、再入院する回数も多い場合は5回にのぼる³⁾。本症例においても、妊娠15週から心窩部痛を認め、19週の時に再度心窩部痛を訴え胆嚢結石と診断された。その後手術検討中に再度20週で胆石発作と思われる症状の再燃を認めたため入院となった。

画像検査としては腹部エコー検査とMRCPを施行した。妊婦のMRIはどの妊娠期においても安全に施行できるとされているが、器官形成期を避けることが一般的で、妊娠14週以降が望ましい⁴⁾。本症例においても、妊娠19週でMRCPを問題なく施行できた。

胆嚢結石の治療法として、胆石発作のみの場合には絶食、鎮痙薬、鎮痛薬で加療され、胆嚢炎を合併した場合は抗菌薬投与や経皮経肝胆嚢ドレナージも考慮される⁵⁾。妊婦の症例においては、特に抗菌薬・鎮痛薬などを含め使用できる薬剤に制限があり、保存的加療にも注意が必要であることが予想される。胆嚢結石症は日本消化器病学会胆石症診療ガイドラインより、有症状であれば腹腔鏡下胆嚢摘出術が第1選択となるが(Figure 5)⁶⁾、妊娠中の胆嚢結石に対する治療の原則は保存的治療であるとされ、妊婦に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術は、気腹の胎児への影響や子宮損傷、術野の展開に対する懸念から従来相対的禁忌とされていた^{8,9)}。しかし、近年では安全に施行可能とみなされるようになっており症例報告も数多くされている^{3,4)}。本例では、心窩部痛は絶食で改善

胆嚢結石治療方法

日本消化器病学会 胆石症診療ガイドライン 2016

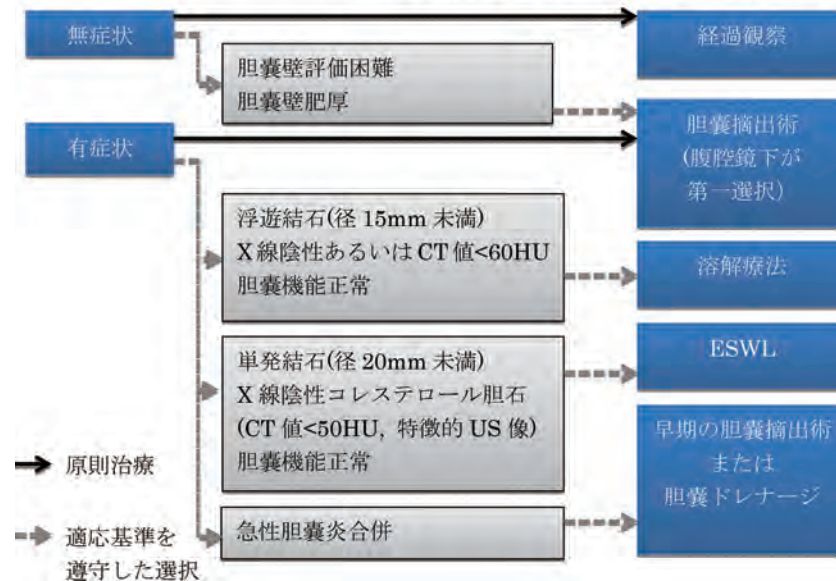


Figure 5 : 胆嚢結石治療フローチャート

を認め、胆嚢の壁肥厚・緊満を認めず炎症所見も軽度であったため、胆嚢炎には至っていないと考えられたが、症状の再燃を繰り返していたため手術適応ありと判断し、妊娠20週で待機的に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。妊婦における腹腔鏡下胆嚢摘出術のリスクとしては、気腹の胎児への影響や子宮損傷などが考えられている。本邦の報告では8 mmHgの気腹圧での施行例が多く、手術は安全に施行できており、術野は良好であったと報告されていることから、本例も気腹圧8 mmHgで手術を施行し問題なく終了できた。子宮損傷のリスクに関しては第1トロッカーをopen法で留置することが推奨されており、本例においても子宮底を臍高に確認し、臍より3横指頭側にopen法で挿入した (Figure 3)。

手術時期については、妊娠中期での手術が望ましいと考えられ、中期に手術を施行した症例報告例が多い^{3,4)}。妊娠初期は胎児の器官形成期もあり、麻酔薬や他薬剤による影響が危惧される一方で、妊娠後期は胎児の成長に伴い子宮が大きくなり術野の確保が困難になるためと考えられている。妊娠初期の手術では流産の危険性、妊娠後期の手術では早産の危険性が高くなるという報告もある³⁾。本症例は妊娠中期での発症であったため手術の選択に至った。

妊婦における腹腔鏡下胆嚢摘出術の胎児に対する影響

としては、手術と因果関係のある胎児死亡、母体死亡の報告は認められなかった^{3,7)}。また、胆嚢炎における保存的治療群と手術群で早産率 (3.5% vs 6.0%, $P=0.33$) と死産率 (2.2% vs 1.2%, $P=0.57$) において、有意差は認められなかったとする報告があり⁷⁾、妊婦の胆石症は再発リスクが高いことから手術による治療は有用であると考えられた。

以上より、妊娠中に発症した胆石性胆嚢炎は手術時期、気腹圧、トロッカーの挿入方法、位置などに注意し妊婦子宮に留意しながら腹腔鏡手術を行い、安全に出産につながる事が可能であると考えられた。

結 語

妊娠中の胆石性胆嚢炎は保存療法では再燃することが多い。腹腔鏡手術を行うことによって胎児と妊婦に対するリスクを減らし安全に出産することが可能である。

文 献

- 1) Ko, C.W. : Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. Am. J. Gastroenterol., Oct ; 101 : 2263-8, 2006

- 2) Ko, C.W., Beresford, S.A., Schulte, S.J., Matsumoto, A.M., Lee, S.P.: Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology*, Feb ; 41 : 359-65, 2005
- 3) 友野絢子, 岡崎太郎, 松本逸平, 味木徹夫, 具英成: 妊娠20週妊婦の胆石胆嚢炎に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例. *日本腹部救急医学会雑誌*, 30 (6) : 835-838, 2010
- 4) 山元文晴, 門野潤, 中藺俊博, 基俊介, 北藺巖, 井上真岐, 井本浩: 妊娠第18週に行った腹腔鏡下胆嚢摘出術の工夫と本邦の現状について. *日本消化器外科学会雑誌*, 49(6) : 510-51, 2016
- 5) 佐々木秀雄, 跡見裕: 妊婦の胆嚢結石. *肝胆膵*, 45 : 209-214, 2002
- 6) 胆石症診療ガイドライン. 日本消化器病学会, 南江堂, 東京, 2009, pp. 1-143
- 7) Date, R.S., Kaushal, M., Ramesh, A. : A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am. J. Surg.*, 196 : 599-608, 2008
- 8) Hunter, J.G., Swanstrom, L., Thornburg, K. : Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnantewe model. *Surg. Endosc.*, 9 : 272-279, 1995
- 9) Gadacz, T.R., Talamini, M.A. : Traditional versus laparoscopic cholecystectomy. *Am. J. Surg.*, Mar 161 (3) : 336-8, 1991

A case of laparoscopic cholecystectomy for a woman with a symptomatic cholecystitis in the 20th week of pregnancy

Yoshimi Tsujimoto¹⁾, Miki Sato¹⁾, Koutarou Kunimi¹⁾, Yoshifumi Tagami²⁾, Katsuhiro Masamune²⁾, Sadahiro Yoshida²⁾, and Yoshihiko Izumi¹⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Anan Kyohei Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Surgery, Anan Kyohei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of laparoscopic cholecystectomy for a woman with symptomatic cholecystitis in the 20th week of pregnancy. A 26 year old pregnant woman visited our hospital with sudden abdominal pain on the 15th week of pregnancy. She received a proton pump inhibitor for suspecting acute gastritis. She visited our hospital again with the same complaint on the 19th week of pregnancy. With a diagnosis of symptomatic cholecystitis, she was referred to the department of Gastroenterology at our hospital.

Her symptoms recovered following fasting and resting once. However, laparoscopic cholecystectomy was performed because of the recurrence of symptoms at the 20th week of pregnancy. The postoperative courses of both mother and fetus were well. She was discharged on the 4th postoperative day. She delivered a bouncing baby on the 37th week 4 day at natural childbirth.

Key words : laparoscopic cholecystectomy, pregnancy

症例報告 (第19回若手奨励賞受賞論文)

食道癌術後に気管・気管支内腔に多発性ポリープ状隆起病変を呈した小細胞癌の1例

川田 知代^{1,4)}, 阿部 あかね²⁾, 手塚 敏史²⁾, 稲山 真美²⁾, 吉田 成二²⁾, 葉久 貴司²⁾, 松本 大資³⁾, 中川 靖士³⁾, 広瀬 敏幸³⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 呼吸器内科

³⁾同 呼吸器外科

⁴⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

(平成30年7月2日受付) (平成30年9月3日受理)

症例は60歳代女性。食道癌 (T3N2M0 stage III, 高分化型扁平上皮癌) に対して術前化学療法施行後, 201X年1月に食道亜全摘, 有茎空腸再建術を施行した。術後の経過観察目的に201X年7月にCTを撮影し, 縦隔リンパ節腫大, 気管・気管支内に突出する結節陰影, 肺と肝に多発結節陰影を認めた。気管支鏡検査にて, 気管・気管支内に表面平滑で光沢のあるポリープ状の隆起性病変を多数認め生検施行した。最大のは左主気管支内にあり, 内腔はほぼ閉塞していた。食道癌の術後再発と考へ, 左主気管支閉塞に対して放射線緊急照射を開始し, CDDP+5-FUによる化学療法を併用した。しかし生検検体の病理診断は小細胞癌であったため, 食道癌に対する化学療法は中止した。

小細胞肺癌の気管支鏡所見の典型例は気管支壁に沿って広がる浸潤型であり, ポリープ状腫瘍を呈することはまれである。今回, 食道癌術後に, 気管・気管支内にポリープ状病変を呈する小細胞癌の1例を経験したので報告する。術後に新たに出現した病変に対しては, 原発性腫瘍との鑑別を積極的にすすめるべきであると考え。

はじめに

中枢気道に病変が及び, 気管支鏡で病変部を直接観察できる場合, その内視鏡所見より良悪性の鑑別や組織型を推測する。小細胞肺癌の気管支鏡所見の典型例は気管支壁に沿って広がる浸潤型であり, 腫瘍を形成すること

はまれである。今回, われわれは, 食道癌術後に気管・気管支内に多発するポリープ状隆起病変を呈する小細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 60歳代, 女性。

主訴: 自覚症状なし。

既往歴:

201X-10年 胃癌: 胃切除術

201X年1月 食道癌 (T3N2M0 stage III, 高分化型扁平上皮癌): 食道亜全摘, 有茎空腸再建術 (術前化学療法としてCDDP+5-FU 2コース施行)

喫煙歴: なし。

現病歴: 201X年7月に, 術後の経過観察目的にCT検査を施行したところ, 気管・気管支内に突出する結節陰影, 肺に多発小結節陰影, 縦隔リンパ節腫大, 肝臓に多発結節陰影をみとめた。気管内病変の精査目的に呼吸器内科へ紹介となった。

現症: 身長165cm, 体重59kg, 体温37.1℃, 血圧134/67 mmHg, 脈拍75回/分, 酸素飽和度98% (室内気)。胸部聴診で心音, 呼吸音に異常なし。その他特記すべき身体異常所見認めず。

血液検査: 白血球数2400/ μ l, ヘモグロビン9.8g/dl, 血小板数9.2万/ μ lと軽度の汎血球減少を認めた。生化学では明らかな異常所見は認めず。腫瘍マーカーはCEA

16.7ng/ml, NSE 22.4ng/ml と上昇を認めた。SCC は0.8 ng/ml と正常範囲内であった。

画像検査：胸部 X 線で上縦隔の拡大を認めたが、肺野に明らかな異常陰影は指摘しえず (Fig. 1.)。胸腹部 CT では気管・気管支内に突出する結節陰影を数個認め、最大のは左主気管支内に位置し、長径12mm であった (Fig. 2.)。両側肺にランダム分布する最大径3 mm 大の円形の小结節陰影を多数認めた。また、縦隔リンパ節腫大、右肺門部リンパ節腫大、肝臓に多発結節陰影を認めた。PET-CT では左主気管支内に SUVmax3.2 の FDG 集積亢進を認めた。その他、鎖骨上窩、縦隔、右肺門部リンパ節にも集積亢進あり、肝 S3/S5 には結節状の集積を認めた (Fig. 3.)。気管支内視鏡検査では気管・気管支内に表面平滑で光沢のあるポリープ状の隆起性病変を多数認めた (Fig. 4.)。最大のは左主気管支内にあり、内腔はほぼ閉塞していた。気管分岐部直上の隆起性病変から生検を施行した。

病理検査：核クロマチンが濃染する核/細胞質比の高い小型腫瘍細胞が大小の胞巣状に増殖し浸潤していた (Fig. 5.)。免疫染色では synaptophysin, chromograninA がびまん性に強陽性であり、p40, CK6/6 は陰性であった。以上から病理学的には Small cell carcinoma と診断された。

経過：食道癌の術後再発と考え、気管支鏡検査後にただちに入院し、左主気管支閉塞に対して放射線の緊急照射を開始し (24 Gy/8fr/12 days), CDDP+5-FU による化学療法を併用した。しかし、小細胞癌であるとの病理



Fig. 1 胸部 X 線

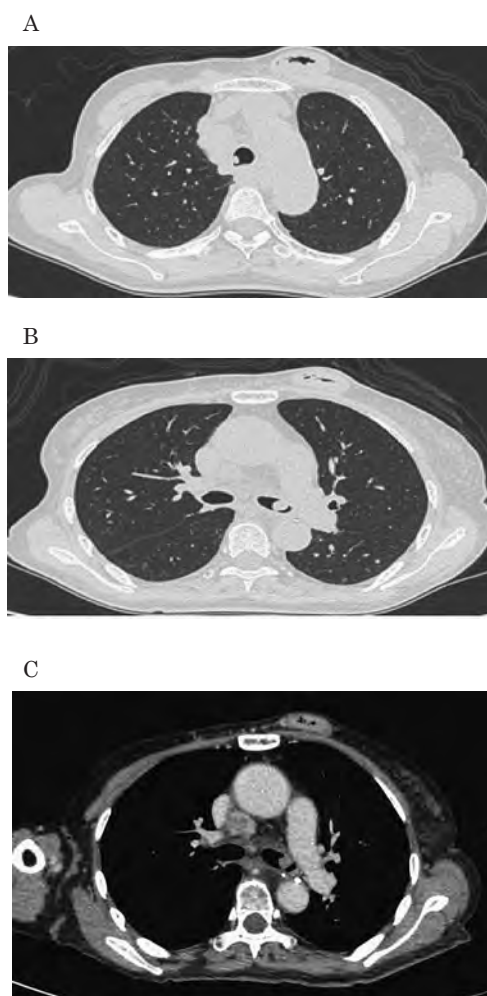


Fig. 2 胸部 CT：気管・気管支内に突出する結節陰影を数個認めた (A)。左主気管支内の結節陰影が最大であり長径12mm であった (B)。右主気管支周囲リンパ節腫大を認めた (C)。

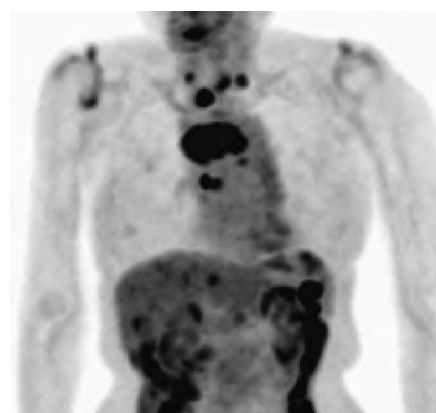


Fig. 3 PET-CT：左主気管支内に SUVmax3.2 の FDG 集積亢進を認めたほか、鎖骨上窩リンパ節、縦隔リンパ節、右肺門部リンパ節にも集積を認めた。

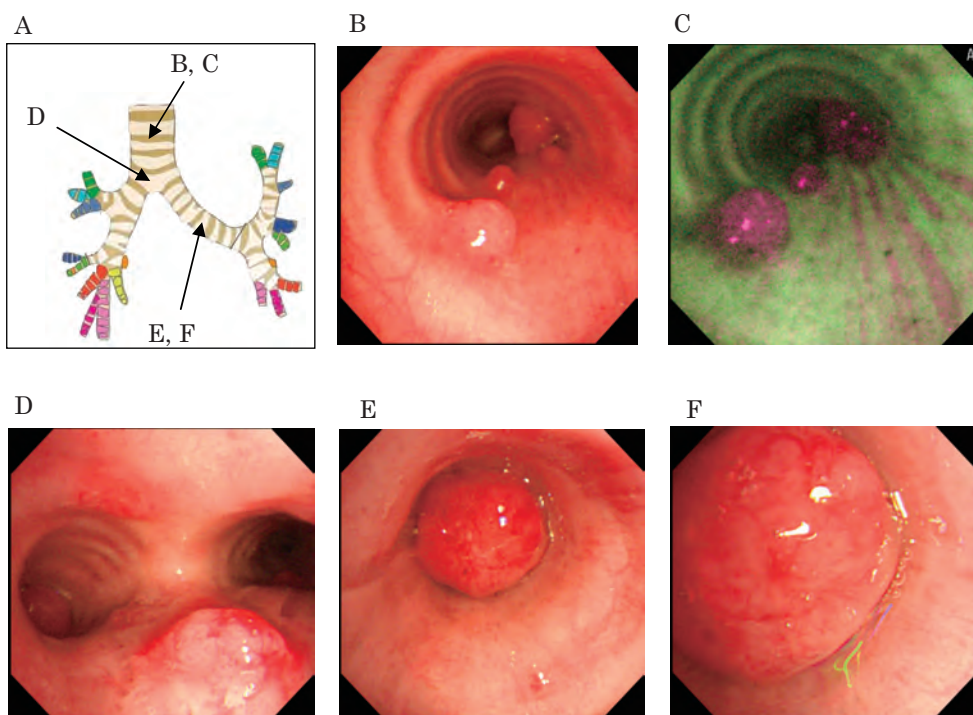


Fig.4 気管支鏡検査：気管・気管支内に表面平滑で光沢のあるポリープ状の隆起性病変を多数みとめた。気管分岐部直上の隆起性病変から生検を施行した (D)。最大の病変は左主気管支内に認め、内腔はほぼ閉塞していた (E, F)。

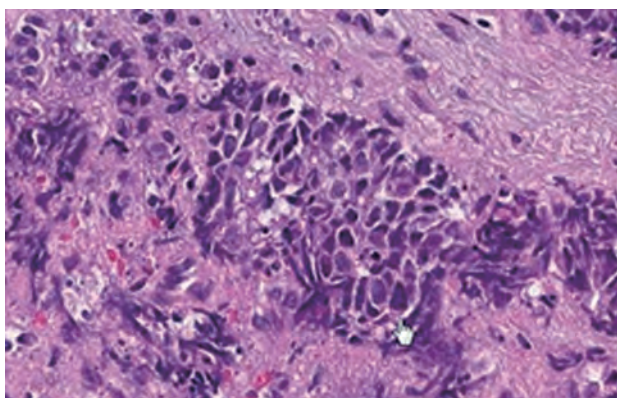


Fig.5 病理組織像：核クロマチンが濃染する核/細胞質比の高い小型腫瘍細胞が大小の胞巣状に増殖し浸潤していた。

学的診断の報告を受け、化学療法は中止した。放射線治療終了後のCT検査では気管・気管支内の隆起性病変は著明に縮小していた (Fig.6.)。小細胞癌に対しての化学療法を検討したが、汎血球減少や肺炎などの出現のために導入できず、その後201X年11月に永眠された。

考 察

食道癌に対しては、治療法の比較検討が行われており、手術にCDDP+5-FUによる補助化学療法を組み合わせた方が手術療法単独よりも予後を改善させることが知られている¹⁾。また、down-stagingが得られること、病理学的根治度を上昇させることなどから、補助化学療法として術後よりも術前に行うべきであると報告されている²⁾。以上から、切除可能なstage IIIの食道癌に対しては、ガイドライン上、CDDP+5-FUによる術前化学療法を行うことが推奨されている³⁾。本症例でもCDDP+5-FUによる術前化学療法を行ったのち、食道亜全摘、有茎空腸再建術を施行し、再発防止に努めていた。

しかし、術後6ヵ月後の経過観察目的でCTを撮影したところ、気管・気管支内に突出する結節陰影を認めた。また、肺に多発小結節陰影、縦隔リンパ節腫大、肝臓にも多発結節陰影を認めた。食道癌術後の再発形式は、リンパ節再発、臓器再発、残遺食道再発、局所再発、腹膜再発に分類され、転移臓器としては肺(57%)、肝(43%)、骨(24%)、副腎(13%)、脾、胃、食道の順に多い。術

A



B



Fig. 6 胸部 CT (放射線治療終了後)：放射線治療前 (Fig. 2.) と比較して、気管・気管支内の隆起性病変は著明に縮小していた。

後臓器再発までの期間は1年未満のものが最も多く、その平均期間は5.2ヵ月である⁴⁾。そのため、本症例においても、当初は食道癌の術後再発を考えた。気管支鏡検査で、気管・気管支内に表面平滑で光沢のあるポリープ状の隆起性病変を多数認め、生検を施行した後、直ちに入院し、左主気管支閉塞に対する放射線緊急照射と食道癌に対する化学療法を開始した。しかし、生検の病理組織検査の結果は小細胞癌であった。切除された食道癌の標本では小細胞癌の要素は指摘されておらず、食道癌からの転移性腫瘍とは考えにくかった。

中枢気道に病変が及び、病変部を直接観察できる場合、気管支鏡所見より良悪性の鑑別や組織型を推測する。一般的に肺扁平上皮癌は中枢気道に発症することが多く、気管支内腔に沿って表層浸潤する。気道内腔へ隆起・突出することもあり、閉塞をきたすことが多い。小細胞肺

癌も気管支壁に沿って発育することが典型的であるが、扁平上皮癌より壁の深部への浸潤が主体となり、表層浸潤は示さない。診断した時点でリンパ節転移を伴っていることが多いため、腫大したリンパ節による圧排所見をみとめることも多い⁵⁾。高木らは小細胞肺癌の気管支鏡所見として、浸潤を主体とするものが大多数であり、腫瘤を形成するものは少ないと報告している⁶⁾。同様に小野らは小細胞肺癌の気管支鏡検査について417症例で検討を行い、50%以上の症例で浸潤をみとめ、ポリープ状腫瘤を呈するものは約10%と報告している⁷⁾。ポリープ型を呈する場合、部位は区域支または亜区域支、表面は分葉状であることが多く、本症例のように表面平滑で光沢のある腫瘤を呈することはさらにまれであると考えられる。

小細胞癌の初回化学療法として、70歳以下、PS0~2の患者にはCDDP+CPT-11併用療法が、71~74歳でPS0~2の場合や、70歳以下でCPT-11の毒性が懸念される場合にはCDDP+ETP併用療法が推奨される⁸⁾。食道癌の術後再発と考え施行していたCDDP+5-FUは中止した。小細胞癌に対して早期に上記化学療法の導入を検討したが、汎血球減少や肺炎などの出現のために施行できなかった。

食道癌術後に、気管・気管支内に多発性ポリープ状隆起病変を呈する小細胞癌というまれな症例を経験した。術後に新たに出現した病変に対しては、原発性腫瘍との鑑別を積極的にすすめるべきであると考えた。

文 献

- 1) Ando, N., Iizuka, T., Ide, H., Ishida, K., *et al.*: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J. Clin. Oncol.*, 21 (24) : 4592-4596, 2003
- 2) Ando, N., Kato, H., Igaki, H., Shinoda, M., *et al.*: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann. Surg. Oncol.*, 19(1) : 68-74, 2012
- 3) 日本食道学会編：食道癌診療ガイドライン 2017年版 第4版，金原出版，東京，2017
- 4) 磯野可一：食道がん再発の実態と対策．日消外会

- 誌, 17: 527-536, 1984
- 5) 小林寿光: 肺癌の気管支鏡診断. 肺癌, 43(7): 807-810, 2003
- 6) 高木巖, 唐沢和夫, 国島和夫, 陶山元一 他: 肺小細胞癌の気管支鏡所見について. 気管支学, 4(1): 7-19, 1982
- 7) 小野良裕, 池田茂人: 肺小細胞癌の気管支鏡所見. J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 23: 2663-2668, 1988
- 8) 日本肺癌学会編: EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016年版, 金原出版, 東京, 2016

A case of multiple polypoid lesions of small cell carcinoma in the trachea and bronchus after surgery of esophageal squamous cell carcinoma

Shiyori Kawata^{1,4)}, Akane Abe²⁾, Toshifumi Tezuka²⁾, Mami Inayama²⁾, Seiji Yoshida²⁾, Takashi Haku²⁾, Daisuke Matsumoto³⁾, Yasushi Nakagawa³⁾, and Toshiyuki Hirose³⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Respiratory medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Respiratory surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

It is rare that small cell carcinoma has multiple polypoid lesions. There is few report of small cell carcinoma in trachea and bronchus. We experienced a case of multiple polypoid lesions of small cell carcinoma.

In January 201X, Woman in 60s had operation for esophageal squamous cell carcinoma. In July 201X, thoracic and abdominal CT for postoperative follow-up revealed many nodules in the trachea, the bronchus, the lungs, and the liver, and mediastinum lymphadenopathy. We examined bronchoscopy and there were multiple polypoid lesions in the trachea and bronchus. Left main bronchus were almost occluded by maximum lesion, and we performed biopsy. We suspected recurrence of esophageal squamous cell carcinoma, therefore quickly started chemotherapy (CDDP+5-FU) and radiation for the left main bronchus. However, the pathological diagnosis was small cell carcinoma, we stopped the chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.

This case suggests we should examine to differentiate primary tumor or metastasis when we find a new lesion.

Key words : small cell carcinoma, polypoid lesion, trachea, esophageal squamous cell carcinoma

症例報告 (第20回若手奨励賞受賞論文)

不明熱と著明な高CRP血症で発症した de novo CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

宮上 侑子¹⁾, 中村 信元²⁾, 大浦 雅博²⁾, 岡本 恵暢²⁾, 高橋 真美子²⁾,
曾我部 公子²⁾, 岩佐 昌美²⁾, 原田 武志²⁾, 藤井 志朗²⁾, 三木 浩和³⁾,
賀川 久美子²⁾, 上原 久典⁴⁾, 安倍 正博²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

³⁾徳島大学病院輸血・細胞治療部

⁴⁾同 病理部

(平成30年10月31日受付) (平成30年11月26日受理)

症例は68歳女性。X年3月より38℃台の稽留熱が持続し、抗菌薬は無効で黒色便をきたし4月中旬に入院した。貧血、全身浮腫、胸腹水あり、CTでは頸部、傍大動脈領域にリンパ節腫脹あり、採血では高度の貧血と軽度の白血球増多と肝逸脱酵素の上昇、凝固異常を認め、CRP 27 mg/dlと高度に上昇していた。頸部リンパ節生検にて大型の異型細胞の壊死を伴ったびまん性増殖を認め、CD20, CD5, CD10, ALK, CD38, CD138, EBER陰性、CD79 α , CD30, MUM-1, bcl-6陽性で、JH遺伝子単クローン性再構成を認めた。骨髓浸潤もみられ、CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 臨床病期IV Bと診断した。プレドニゾロンは無効で、たこつば型心筋症と肺水腫を発症したため人工呼吸管理下で減量CHOP療法を行い、一時的に炎症所見と全身状態は改善するも急速に再燃し、入院後47日目に死亡した。CD20陰性の初発DLBCL (de novo CD20陰性DLBCL) はまれで、通常のDLBCLに比べ急速な進展を示すと考えられ、分子病態の解明とともに有効な治療法の開発が必要である。

発熱は、最もよくみられる兆候の一つであるが、感染症や膠原病、悪性腫瘍などの種々の疾患で認められるため鑑別が困難なことがある。1961年にPertersdorfら

は、3週間以上発熱が持続し、経過中に38.3度以上の発熱が数回以上みられること、1週間の入院精査によっても原因不明なものを古典的不明熱と定義した¹⁾。医療の進歩に伴い、1991年にDurackらは、古典的不明熱に、院内不明熱、好中球減少性不明熱、HIV関連不明熱を加え、いずれも3日間の入院精査でも原因不明なものとして定義した²⁾。国や地域によって差があるが、オランダでの検討では不明熱の原因として、リウマチ関連疾患が22%、感染症が16%、悪性腫瘍が7%を占めたと報告されている³⁾。また、悪性腫瘍のなかでも悪性リンパ腫における発熱は、全身症状 (B症状) の一つとして知られている⁴⁾。

CD20は膜貫通型リン酸化糖タンパク質で、B細胞リンパ腫の代表的なマーカーとして知られている⁵⁾。そのため抗CD20抗体として開発されたリツキシマブは、B細胞性リンパ腫の加療に広く使用され、治療成績が改善している。しかし、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) のうち初発よりCD20が陰性の例 (de novo CD20陰性DLBCL) が存在し1.7%とまれではあるが極めて予後不良であることが報告されている⁶⁾。

今回、発熱、浮腫と著明な高CRP血症を呈し、急速な転帰をとったCD20陰性B細胞性リンパ腫を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳，女性

主訴：発熱，全身浮腫，黒色便

現病歴：X年3月上旬，右足関節骨折で前医入院中に38℃の稽留熱が出現した。抗菌薬が無効で，4月に当院を紹介受診した。高CRP血症および，可溶性IL-2受容体5400U/mlと高値を認め，CTで右頸部，鎖骨上窩，縦隔，傍大動脈リンパ節腫脹を指摘された。発熱が持続し，全身浮腫や黒色便も出現したため緊急入院した。

入院時現症：身長152cm，体重55.5kg（1ヵ月で1.9kg増加），血圧148/82mmHg，脈拍111/分，体温36.2℃。顔面浮腫あり，結膜貧血・黄疸なし，扁桃腫大なし。胸部呼吸音・心音正常，腹部肝脾触知せず，下腿浮腫あり。表在リンパ節 両側頸部，腋窩，鼠径に母指頭大のリンパ節を複数触知した。皮膚には皮疹や皮下腫瘍なし。

入院時検査所見（表1）：末梢血では高度の貧血と軽度の白血球増多がみられた。肝逸脱酵素の上昇と凝固異常も認めた。CRP 27mg/dl，sIL-2R 5488U/lと高度に上昇していた。HIV感染やEBVの再活性化は否定的だった。CT：頸部，縦隔，骨盤内にリンパ節腫脹を認めた。その他，胆石，胸水，腹水，脾腫も認めた（Fig1.）。

生検組織所見（右頸部リンパ節）：核型不整の目立つ大型の異型細胞が密に増殖しており，出血，壊死がみられた。異型細胞は免疫染色でCD20（-），CD79α（+），CD30（+），CD5（-），CD10（-），CD3（-），ALK（-）を示し（Fig2.），その他，bcl-2（-），bcl-6（+），MUM-1（+），CD38（-），CD138（-），Epstein-Barr virus-encoded small RNAs（EBER）（-）であった。また，JH遺伝子の単クローン性再構成を認めた。骨髓穿刺にて同様の異型細胞の浸潤がみられ，CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）臨床病期IVBと診断した。

臨床経過

入院後徐々に胸水の増加と呼吸困難の増悪があり，ブレドニゾロンを先行投与するも効果無く，たこつぼ心筋症の発症を契機にICUに入室し，挿管した。人工呼吸管理下でCHOP療法を行ったところ速やかに解熱し，胸水も減少した。しかし，血球回復後も体力の消耗が著しく，経口摂取不能でPS4の状態が持続した。経過中に腹痛と発熱が出現し，胆のう炎と思われたが抗菌薬投与に反応無く，リンパ節腫脹が再び急速に増悪し，入院後47日目に死亡した（Fig3.）。

表1. 入院時検査所見

末梢血		生化学		凝固	
Hb	5.5 g/dl	AST	43 U/L	PT	24.5 sec
RBC	220×10 ⁴ /μl	ALT	11 U/L	PT-INR	2.13
Ht	18.1 %	LDH	300 U/L	APTT	45.6 sec
MCV	82.3 fl	ALP	1358 U/L	Fib	924 mg/dl
WBC	13000 /μl	γ-GT	142 U/L	D-dimer	10.3 μg/ml
Blast	0.0 %	T-Bil(D)	2.0(1.4) mg/dl	<u>免疫血清</u>	
Myelo	0.0 %	TP	5.7 g/dl	CRP	27.52 mg/dl
Meta	0.0 %	Alb	1.6 g/dl	IgG	1470 mg/dl
Band	2.0 %	BUN	26 mg/dl	IgA	416 mg/dl
Seg	88.0 %	Cre	0.75 mg/dl	IgM	75 mg/dl
Eosino	0.0 %	UA	2.5 mg/dl	sIL-2受容体	5488 U/ml
Baso	0.0 %	Na	137 mmol/L	<u>感染症</u>	
Mono	4.0 %	K	4.3 mmol/L	HTLV-1 Ab	(-)
Lymph	6.0 %	PPG	203 mg/dl	HIV Ag/Ab	(-)
Plt	30.2×10 ⁴ /μl	<u>内分泌</u>		EB-VCAIgG	80倍
Ret	11.6×10 ⁴ /μl	FT4	0.90 ng/dl	EB-VCAIgM	<10倍
		FT3	2.0 pg/ml	EBEA-IgG	<10倍
		TSH	0.27 μg/ml	EB-EBNA	40倍

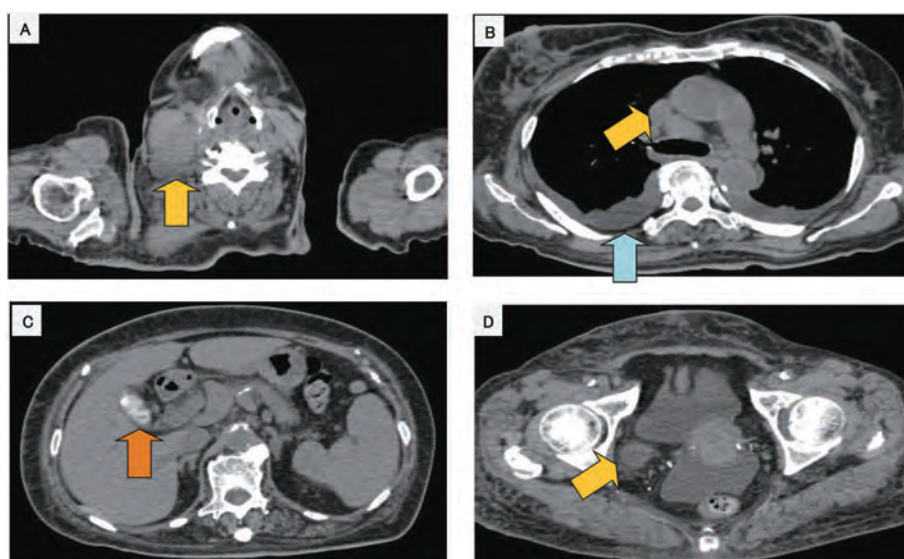


Fig.1 入院時 CT
 頸部，縦隔，骨盤内にリンパ節腫脹を認めた（黄色矢印）。胆石（橙色矢印），胸水（青色矢印），腹水，脾腫もみられた。

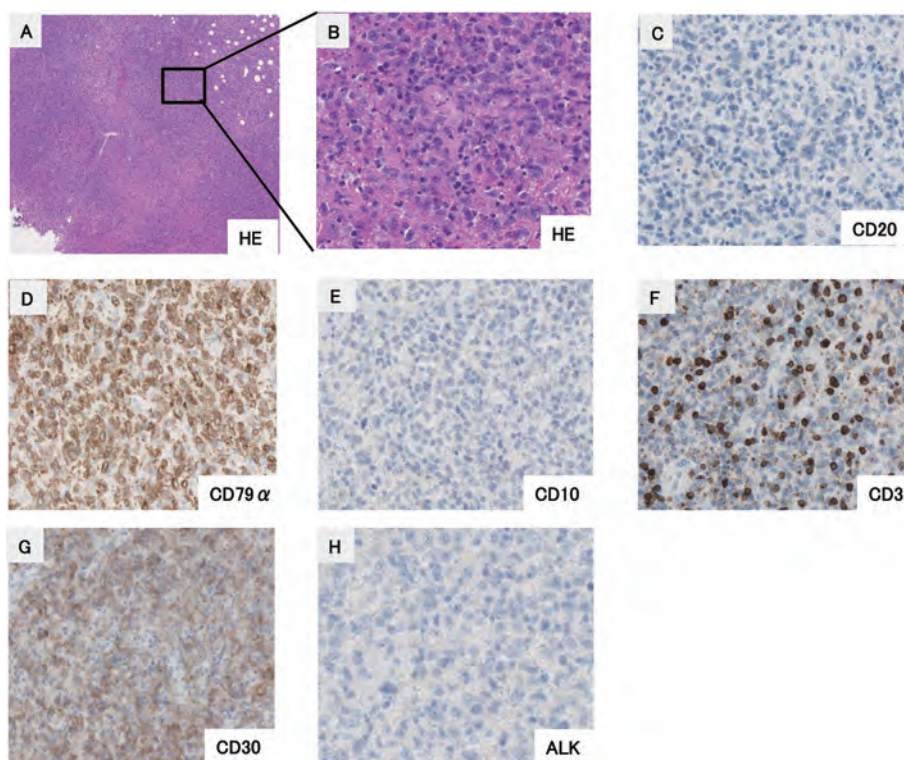


Fig.2 病理学的検査（右頸部リンパ節）
 大型の異型リンパ球がびまん性に増殖しており（A, B），免疫染色ではCD20陰性（C），CD79 α 陽性（D），CD10陰性（E），CD3は介在する正常リンパ球のみに陽性（F），CD30陽性（G），ALK陰性（H）であった。（A \times 100, B-H \times 400）

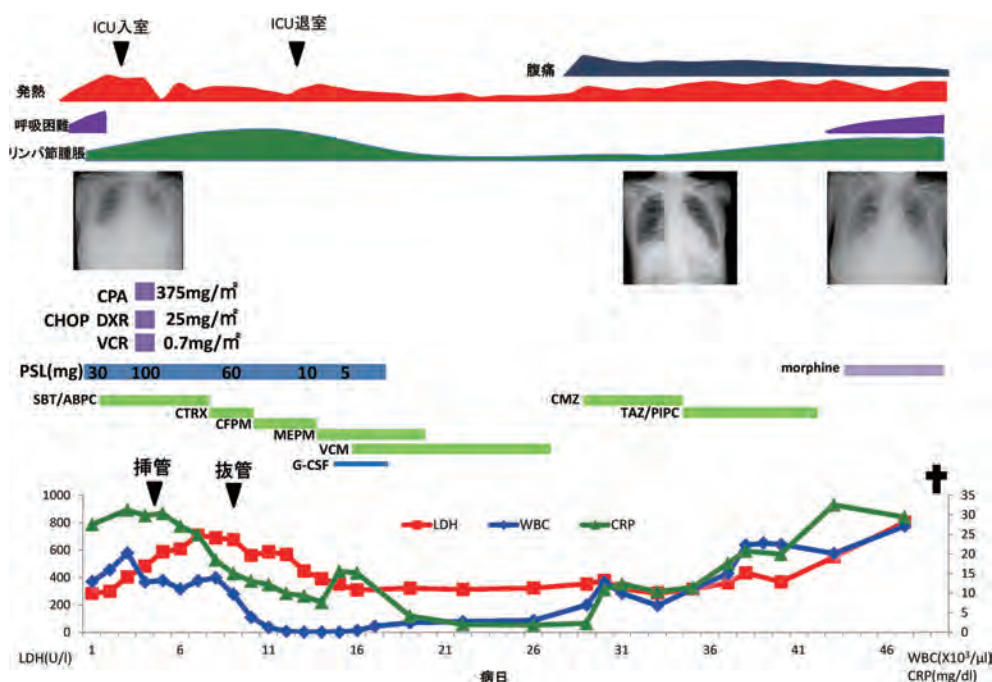


Fig. 3 臨床経過

入院後、状態悪化のためICUに入室し、挿管・人工呼吸管理下でCHOP療法を行ったところ一時的に改善したが、発熱とリンパ節腫脹が急速に増悪し、入院47日目に死亡した。

PSL: prednisolone

CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

CPA: cyclophosphamide

DXR: doxorubicin

VCR: vincristine

SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

CTRX: ceftriaxone

CFPM: cefepime

MEPM: meropenem

VCM: vancomycin

CMZ: cefmetazole

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

考 察

CD20はB細胞の分化の過程で幼若なBリンパ球や形質細胞には発現しないため、成熟Bリンパ球のマーカーとして悪性リンパ腫の診断に広く用いられている。その他のB細胞マーカーとして、B細胞レセプターのサブユニットであるCD79 α 、胚中心細胞から形質芽細胞の分化段階であるB細胞や形質細胞に発現するとされるMUM-1、B細胞分化に関わる転写因子であるPAX5などが知られている。本例では腫大リンパ節のJH再構成(サザンプロット)が単クローン性であり、腫瘍細胞のCD20は陰性であったがCD79 α やMUM-1は陽性であっ

たため、B細胞性リンパ腫と判断した。2001年より上市されているリツキシマブによる反復治療後には、リンパ腫細胞のCD20の発現が陰性化する例が報告されている^{7,8)}。しかし、診断時よりCD20陰性のB細胞性リンパ腫として、WHO分類2016には、plasmablastic lymphoma, primary effusion lymphoma, large B-cell lymphoma arising from HHV8-associated multicentric Castleman disease, ALK-positive DLBCLの4つのサブタイプが報告され、前記3つのタイプに関しては免疫不全やHIV感染を背景にEBV、HHV-8などの感染症に関連して発症するとされている。しかし、本例は細胞表面マーカーや臨床所見などからはこれらの4つのタイプには当ては

まらず、de novo CD20陰性 DLBCL と考えられた。

De novo CD20陰性 DLBCL の症例報告は、検索したところ1例報告で5例報告されている⁹⁻¹³⁾ (表2.)。年齢は38歳から83歳、男性3例女性2例で、CRPの記載があった1例では12.7mg/dlと高値であった。またHIV感染が認められた症例が1例、EBウイルスが組織または血中でみられた症例が3例認められ、免疫不全をベースとして発症しているケースが多いと考えられた。5例中2例は1ヵ月以内に死亡しており、予後がきわめて不良であると考えられた。Gaurらは、232例のDLBCLでde novo CD20陰性 DLBCL の7例を報告し、HIV陽性例がそのうち4例みられ、うち2例は1ヵ月以内に死亡したと報告している¹⁴⁾。本例では、リンパ腫細胞の免疫染色ではEBER陰性であり、HIV感染症も認められず、

はっきりとした免疫不全兆候は指摘できなかった。しかし、炎症が強いこと、CHOP療法による治療効果が十分でなかったこと、急速な転帰をとったこと、などが類似しており、本例もなんらかの免疫不全が存在した可能性は否定できない。また、CD20陽性のDLBCLとは明らかに臨床所見や治療反応性が異なるため、その発症・進展に従来のDLBCLとは異なる分子機序があると考えられる。

本例では腫瘍細胞がCD30陽性であったことも、特徴の一つである。CD30は腫瘍壊死因子レセプターファミリーの一つで、活性化したリンパ球の表明でみられる単鎖糖蛋白であり、T細胞のみならずB細胞性のリンパ腫にも時折発現がみられ、特にHodgkinリンパ腫やanaplastic large B-cell lymphomaで陽性率が高いとされ

表2. De novo CD20陰性 DLBCL の報告例

年齢, 性	初発症状	病変部位	組織学的特徴	LDH	CRP	HIV	EBV	治療	転帰	文献
38F	不明熱	頸部, 腋窩, 両側胸水, 腹水, 傍大動脈, 肝脾腫	Starry sky CD79α(+) CD30(+) MUM-1(+) ALK(-)	5903	12.7	陽性	陽性 (血中)	CHOP	1ヵ月で死亡	9)
83M	顎下部腫瘍	頸部, 顎下部, 鼠径部	壊死目立つ CD30(+) MUM-1(+) ALK(-) BOB-1(+) OCT2(+)	207	ND	陰性	陽性 (組織)	THP-COP Brentuximab vedotin EPOCH	9ヵ月後は生存	10)
61M	不明熱	心臓 心外膜 肝臓 漿膜下	CD79α(-) CD30(-) MUM-1(-) ALK(-)	ND	ND	陰性	ND	なし	4日で突然死	11)
42F	乳房腫瘍	乳房	壊死目立つ CD30(-) ALK(-) PAX5(+)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12)
76M	下腿潰瘍	下腿皮膚	CD79α(-) CD30(+) ALK(-) PAX5(+)	ND	ND	ND	陽性 (組織)	CHOP +RT	8ヵ月後生存	13)
67F	不明熱	右頸部 胸腹水 肝脾腫 骨髄	壊死目立つ CD30(+) MUM-1(+) ALK(-)	286	27.5	陰性	陰性	CHOP	1.7ヵ月で死亡	本症例

PSL : prednisolone

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

THP-COP : pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

EPOCH : etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin

RT : radiotherapy

ND : not described

ている¹⁵⁾。DLBCLにおけるCD30の発現は14%にみられ、CD30陽性DLBCLはCD30陰性DLBCLと比べて予後良好であったとされている¹⁶⁾。しかし、本例はCD30発現にもかかわらず予後不良であった。近年、微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチンEを結合させた抗CD30抗体であるbrentuximab vedotinが発売され、CD30を発現したDLBCLに対しても有効性が報告され始めている¹⁷⁾。De novo CD20陰性DLBCLに対する標準的治療は確立していないが、brentuximab vedotinなどを組み入れた治療の展開が望まれる。

結 語

不明熱と高CRP血症で発症し、急速な転帰をとったde novo CD20陰性DLBCLのまれな1例を経験した。De novo CD20陰性DLBCLは炎症所見が強く、背景に免疫不全を伴うことが多い。通常のDLBCLとは異なる発症、進展機序を有すると考えられ、分子病態の解明とともに治療法の開発が急務である。

文 献

- 1) Petersdorf, R.G., Beeson, P.B.: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*, 40: 1-30, 1961
- 2) Durack, D.T., Street, A.C.: Fever of unknown origin --reexamined and redefined. *Curr. Clin. Top Infect. Dis.*, 11: 35-51, 1991
- 3) Bleeker-Rovers, C.P., Vos, F.J., de Kleijn, E.M., Mudde, A.H., *et al.*: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*, 86(1): 26-38, 2007
- 4) Cunha, B.A., Lortholary, O., Cunha, C.B.: Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am. J. Med.*, 128(10): 1138. e1131-1138. e1115, 2015
- 5) Katchi, T., Liu, D.: Diagnosis and treatment of CD20 negative B cell lymphomas. *Biomark Res.*, 5: 5, 2017
- 6) Li, Y.J., Li, Z.M., Rao, H.L., Xia, Y., *et al.*: CD20-negative de novo diffuse large B-cell lymphoma in HIV-negative patients: a matched case-control analysis in a single institution. *J. Transl. Med.*, 10: 84, 2012
- 7) Haidar, J.H., Shamseddine, A., Salem, Z., Mrad, Y.A., *et al.*: Loss of CD20 expression in relapsed lymphomas after rituximab therapy. *Eur. J. Haematol.*, 70(5): 330-332, 2003
- 8) Kennedy, G.A., Tey, S.K., Cobcroft, R., Marlton, P., *et al.*: Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. *Br. J. Haematol.*, 119(2): 412-416, 2002
- 9) AbdullGaffar, B., Seliem, R.M.: De Novo Unclassifiable CD20-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Int. J. Surg. Pathol.*, 26(3): 266-270, 2018
- 10) Nakatsuka, S.I., Yutani, C., Kurashige, M., Kohara, M., *et al.*: An unusual case of Epstein-Barr virus-positive large B-cell lymphoma lacking various B-cell markers. *Diagn Pathol.*, 12(1): 15, 2017
- 11) Garg, M., Lee, B.E., McGarry, K., Mangray, S., *et al.*: CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma presenting with lactic acidosis. *Am. J. Hematol.*, 90(3): E49-50, 2015
- 12) Shukla, S., Awasthi, N.P., Singh, P., Husain, N.: CD20 negative primary diffuse large B cell lymphoma of breast: Role of Pax-5. *J. Cancer Res. Ther.*, 11(3): 658, 2015
- 13) McKelvie, P., Yixing, Lai, F., Verma, A., Bazargan, A.: Methotrexate-associated EBV-positive CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma localized to skin presenting as multiple chronic lower leg ulcers. *Leuk Lymphoma*: 1-5, 2015
- 14) Gaur, S., Padilla, O., Nahleh, Z.: Clinical Features and Prognosis of CD20 Negative Aggressive B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma. *Lymphoma*, 2013: 5, 2013
- 15) Filippa, D.A., Ladanyi, M., Wollner, N., Straus, D.J., *et al.*: CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic cha-

- racteristics and differences with Hodgkin's disease. *Blood*, 87(7) : 2905-2917, 1996
- 16) Hu, S., Xu-Monette, Z.Y., Balasubramanyam, A., Manyam, G.C., *et al.*: CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, 121(14) : 2715-2724, 2013
- 17) Jacobsen, E.D., Sharman, J.P., Oki, Y., Advani, R.H., *et al.*: Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*, 125(9) : 1394-1402, 2015

De novo CD 20-negative diffuse large B-cell lymphoma developed with sustained fever and markedly high C-reactive protein level

Yuko Miyakami¹⁾, Shingen Nakamura²⁾, Masahiro Oura²⁾, Yasunobu Okamoto²⁾, Mamiko Takahashi²⁾, Kimiko Sogabe²⁾, Masami Iwasa²⁾, Takeshi Harada²⁾, Shiro Fujii²⁾, Hirokazu Miki³⁾, Kumiko Kagawa²⁾, Hisanori Uehara⁴⁾, and Masahiro Abe²⁾

¹⁾The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 68-year-old woman presented with sustained fever for more than 1 month and admitted due to hematemesis and systemic edema. Computed tomography scan revealed swelling of the cervical, paraaortic lymph nodes. Blood test results showed severe anemia, elevation of white blood cell count, elevation of liver enzyme and coagulopathy with high C-reactive protein. Biopsy of the right cervical lymph node showed proliferation of abnormal lymphoid cells with necrosis and hemorrhage, which are positive for CD79 α , CD30, MUM-1, and bcl-6 and negative for CD20, CD5, CD10, ALK, CD38, CD138, and EBER. Gene rearrangement of immunoglobulin heavy chain was detected in tumor cells. Bone marrow aspiration showed tumor involvement. The patient was diagnosed with de novo CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) stage IV B. Reduced CHOP therapy was performed under artificial respiration due to pulmonary edema and takotsubo cardiomyopathy. Although her general condition and high CRP levels temporarily improved, she died 47 days after admission due to rapid relapse. De novo CD20-negative DLBCL was rare and presented with high CRP levels and rapid progression, and was thought to be clinically different from the existing DLBCL. It is imperative to elucidate molecular pathophysiology and establish new treatment strategy for de novo CD20-negative DLBCL.

Key words : CD20, fever of unknown origin, diffuse large B-cell lymphoma, CRP

症例報告 (第20回若手奨励賞受賞論文)

大動脈弁人工弁 (機械弁) 置換術後遠隔期に生じた OMI-VT storm に対し経心房中隔的に施行したカテーテルアブレーションが著効した1例

高橋 未奈¹⁾, 飛梅 威^{1,2)}, 松本 和久²⁾, 松浦 朋美²⁾, 添木 武²⁾, 藤本 裕太²⁾, 原田 貴文²⁾, Robert Zheng²⁾, 數藤 久美子²⁾, 西條 良仁²⁾, 上野 理絵²⁾, 川端 豊²⁾, 坂東 美佳²⁾, 山田 なお²⁾, 伊藤 浩敬²⁾, 轟 貴史²⁾, 伊勢 孝之²⁾, 楠瀬 賢也²⁾, 山口 浩司²⁾, 八木 秀介²⁾, 福田 大受²⁾, 山田 博胤²⁾, 若槻 哲三²⁾, 佐田 政隆²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学病院循環器内科

(平成30年10月23日受付) (平成30年11月20日受理)

症例は、68歳 女性。主訴は動悸。51歳時に感染性心内膜炎に伴う大動脈弁閉鎖不全症に対し、大動脈弁人工弁置換術 (機械弁) 施行された。67歳時 心尖部陳旧性心筋梗塞後の心尖部瘤に伴う心室頻拍 (HR 210/min) を発症した。Amiodarone・MgSO₄にて停止せず、DC 200 Jにて停止。植込み型除細動器植込みと Amiodarone・Mexiletine にて外来フォローとなっていたが、5ヵ月後に心室頻拍による ICD 頻回作動にて前医緊急入院となった。Lidocaine, Pilsicainide, Sotalol, MgSO₄にても心室頻拍がコントロールできず、心室頻拍に対するカテーテルアブレーション目的にて当院転院となった。経心房中隔的に左室にアプローチし、左室心尖部瘤内の残存心筋に対し、1回目は主に activation mapping に基づき、2回目は substrate mapping に基づき、計2回のカテーテルアブレーション治療を行い心室頻拍の治療に成功した。以後、薬剤の減量を行いつつ外来フォローを行っているが心室頻拍の出現は認めていない。

器質的心疾患に伴う心室頻拍 (以下、VT) は、今日においても心臓突然死の主要因となる重大な疾患群で

ある。今回、陳旧性心筋梗塞に伴う薬物抵抗性で頻発する VT に対し、カテーテルアブレーションによる治療が奏功した1例を経験したので報告する。

症 例

【症例】68歳、女性

【主訴】植込み型除細動器 (以下、ICD) 頻回作動

【現病歴】X年5月 動悸にて前医救急外来受診。心電図にてHR 210/分の左脚ブロック+上方軸型のVTを認めた (図1A)。Amiodarone・MgSO₄の静注にても停止せず、最終的にDC 200J 施行し停止した。心エコーにて心尖部瘤を認めたため、CAGを施行したところ#8 100%であり、心臓MRIにても心尖部に遅延造影を認めたことから、心尖部 OMIに伴うVTと診断された。Amiodarone 内服と ICD 植込みにて、その後VT出現なく経過し、退院となった。X年10月 VTによるICD作動を認め前医救急外来を受診。Amiodarone 持続静注を開始されたが、その後もVTが頻回に出現し、VT storm 状態となりICD作動を繰り返した。Lidocaine, Mexiletine,

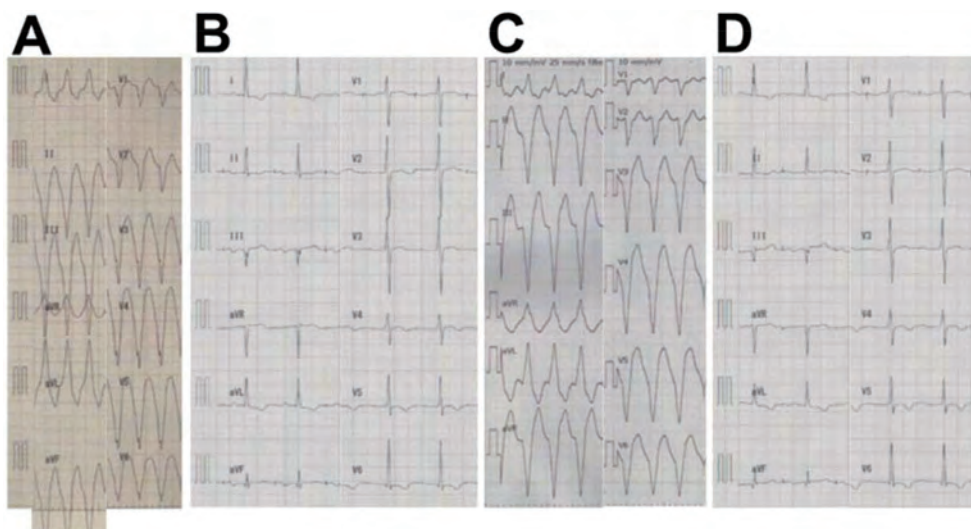


図1：経過中の心電図

- A：VT出現時心電図。HR 210/min，左脚ブロック＋上方軸型 wide QRS tachycardia，胸部誘導で negative concordance を認める。
 B：転院時心電図。HR 80/min，ApVs，I・aVL・V4-6にて陰性T波を認める。
 C：VT再発時心電図。HR 138/min，左脚ブロック＋上方軸型 wide QRS tachycardia，胸部誘導で negative concordance を認める。
 D：6ヵ月後心電図。HR 75/min，ApVs，I・aVL・V4-6にて陰性T波を認める。

Pilsicainide, Sotalol, MgSO₄試され，VTの心拍数・持続時間を減らすことはできたが，出現頻度を抑制できず，カテーテルアブレーションによる根治目的にて当院転院となった。

【既往歴】51歳時：感染性心内膜炎による大動脈弁閉鎖不全症に対し大動脈弁置換術（機械弁）施行，糖尿病，高血圧，胆嚢摘出術後，虫垂炎術後

【家族歴】特記すべきことなし

【内服】Valsartan 80mg/日，Nifedipine 20mg/日，Frosemide 20mg/日，Carvedilol 20mg/日，Amiodarone 200mg/日，Sotalol 80mg/日，Mexiletine 300mg/日，Warfarin 3.25mg/日，Paramidine 300mg/日，Aspirin 100mg/日，MgO 330mg/日

【転院時身体所見】

身長 153cm，体重 59kg，血圧 116/70mmHg，脈拍 80/min，体温 35.7℃，SpO₂ 98%（酸素吸入なし），心雑音：収縮期雑音あり，人工弁音良好，呼吸音：清，ラ音は聴取せず，下腿浮腫なし

【血算】WBC 3800/μl，RBC 418万/μl，Hb 12.9g/dl，Hct 37.7%，Plt 21.7万/μl

【生化学】AST 26IU/l，ALT 25IU/l，LDH 395IU/l，T-Bil 0.4mg/dl，γ-GTP 50U/l，CK 29U/l，TP 6.4g/dl，Alb 3.6g/dl，Cr 0.68mg/dl，BUN 14mg/dl，Na 137mEq/l，Cl 105mEq/l，K 3.8mEq/l，BNP 166.4pg/ml，BS 160mg/dl，TSH 0.62μU/ml，fT3 2.4pg/ml，fT4 1.17ng/ml

【胸部X線(図2A)】CTR 60.2%，肺うっ血なし，CPA sharp，左前胸部にICD植込みあり

【心エコー(図2C)】LVDd/Ds 57.4/40.2mm，LVEF 55%，心尖部 akinesis～dyskinesis，IVST/PWT 12.3/7.8mm，LAD 42.8mm，弁評価：A弁人工弁，ASなし，mild AR，MSなし，mild MR，TR trivial，PRなし，肺高血圧所見なし（推定肺動脈圧 27mmHg），右房・右室内にペーシングリードあり

【心臓MRI(図2D)】心尖部に瘤を形成，心尖部瘤に一致し遅延造影所見あり

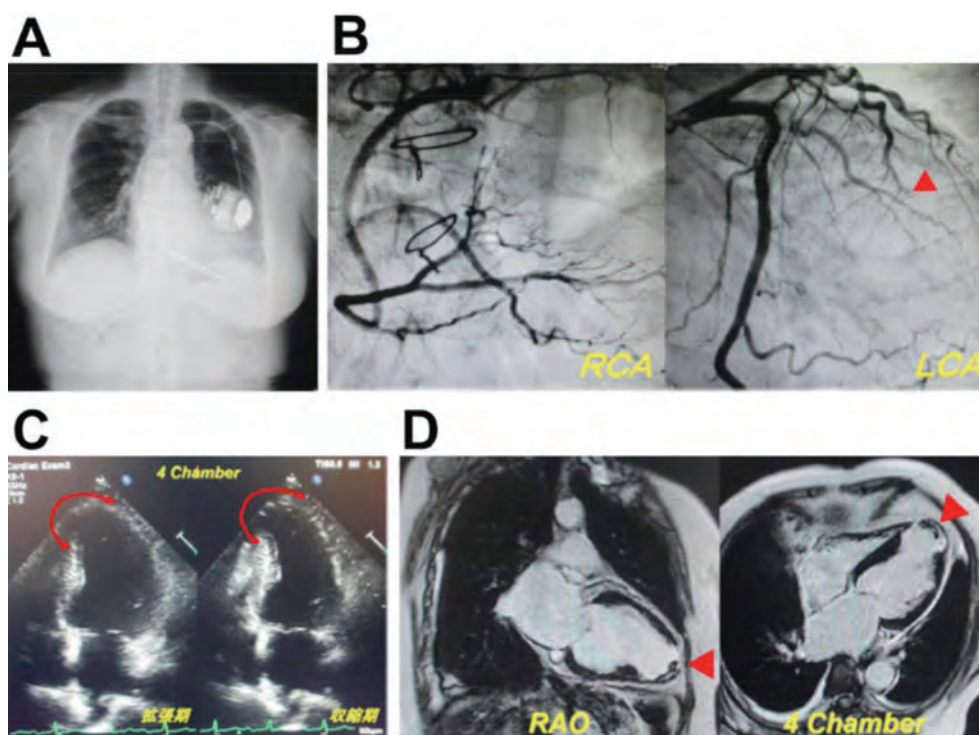


図2：各種検査所見

A：胸部X線。CTR 60.2%，肺うっ血なし，CPA sharp，左前胸部にICD植込みあり。

B：冠動脈造影検査。LAD #8に完全閉塞閉塞（CTO：矢印）を認めた。

C：心エコー。矢印で示す心尖部に心室瘤を認めた。

D：心臓MRI。矢印で示す心尖部瘤に一致し遅延造影所見を認めた。

【冠動脈造影検査（図2B）】#8 100%

【転院時12誘導心電図（図1B）】

HR 80/min, ApVs, I・aVL・V4-6にて陰性T波を認める

【VT時12誘導心電図（図1A）】

HR 210/min, 左脚ブロック+上方軸型 wide QRS tachycardia, 胸部誘導でnegative concordanceを認める

心臓電気生理学的検査&カテーテルアブレーション

薬物抵抗性のVTに対し、X年11月に、まず1回目の心臓電気生理学的検査&カテーテルアブレーションを施行した。カテーテル検査室入室後、カテーテル刺激や心室刺激により容易にVTが誘発された。VT時の12誘導心電図は、左脚ブロック+上方軸型で、胸部誘導でnega-

tive concordanceを認めたことから、左室心尖部瘤起源が疑われた。そのため、左室心尖部瘤内をマッピングすることが必要であったが、大動脈弁人工弁（機械弁）置換術後であり、経大動脈的な左室へのアプローチが不可能であったため、心房中隔穿刺を行い経心房中隔アプローチにて左室へカテーテルを挿入した（図3D）。VT中に左室の心尖部瘤内をマッピングしたところ、透視にて石灰化を認める心尖部瘤に一致して低電位領域を認め、VT中に心尖部中隔下部の瘤内にVTのQRS波より45ms先行する拡張期電位を認め、同部位がVTの緩徐伝導路からの出口付近と考えられた（図3A）。同部位の残存心筋に対し焼灼を施行したところ、焼灼開始7.5秒でVTは停止した（図3B）。以後、VTは誘発不能となり治療に成功した。

しかしながら、その後、抗不整脈薬の減量を行ったと

ころ、Lidocaine 中止、Sotalol 減量したところで、長く持続はしないものの、HR 130-140/min の同型の VT が再度出現した (図 1 C)。そのため、薬剤減量のまま、2 回目の心臓電気生理学的検査 & カテーテルアブレーションを施行した。2 回目の治療時も 1 回目と同様に経心房中隔アプローチにて左室にカテーテルを挿入した (図 3 D)。今回は、カテーテルからの刺激では VT が誘発されなかったため、洞調律中に、左室の voltage map を作成し、substrate modification を行う方針とした。Pentarray カテーテルを用いて、左室内のマッピングを行ったところ、心尖部瘤に一致して低電位領域を認めると共に、心室瘤内に遅延電位の散在を認めた (図 3 C)。そのため、遅延電位部位に対する焼灼 (isthmus ablation) を行

うと共に低電位領域を囲う様にその辺縁に対し焼灼 (core isolation) を行い、VT の回路を形成する可能性のある領域に対し広範に焼灼を施行した (図 3 C)。治療後は、いかなる VT も誘発不能であり治療を終了した。

その後、約 1 年が経過するが、抗不整脈薬の減量 (Lidocaine 中止、Sotalol 中止、Mexiletine 減量、Amiodarone 減量) や心房ペースングレートの低下 (DDD 80 → 70ppm) にても VT の出現を認めず、現在は、社会復帰されている (図 1 D・図 4)。

考 察

器質的心疾患に伴う VT に対するカテーテルアブレーション

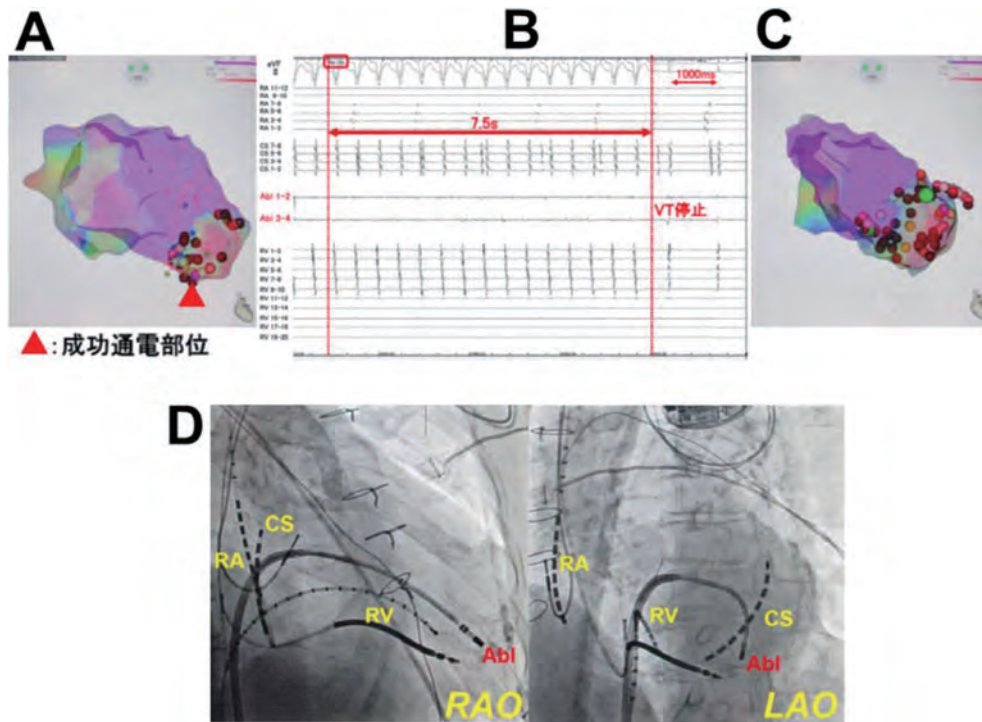


図 3 : カテーテルアブレーション所見

- A : 1 回目の治療時の CARTO を用いた左心室の voltage map と成功通電部位。矢印で示される左室心尖部中隔下部にて VT 時に QRS 波より 45ms 先行する拡張期電位を認めた。
- B : 図 3 A の成功通電部位における通電所見。通電開始 7.5 秒で VT は停止し、以後は誘発不能となった。
- C : 2 回目の治療時の CARTO を用いた左心室の voltage map と通電部位。低電位領域の辺縁を囲う様な焼灼 (core isolation) と遅延電位部位に対する焼灼 (isthmus ablation) を施行した。
- D : 1・2 回目の治療時のカテーテル配置。大動脈弁人工弁 (機械弁) 置換術後であるため、経大動脈的な左室へのアプローチが不可能であり、心房中隔穿刺を行い経心房中隔アプローチにて左室へカテーテルを挿入した。

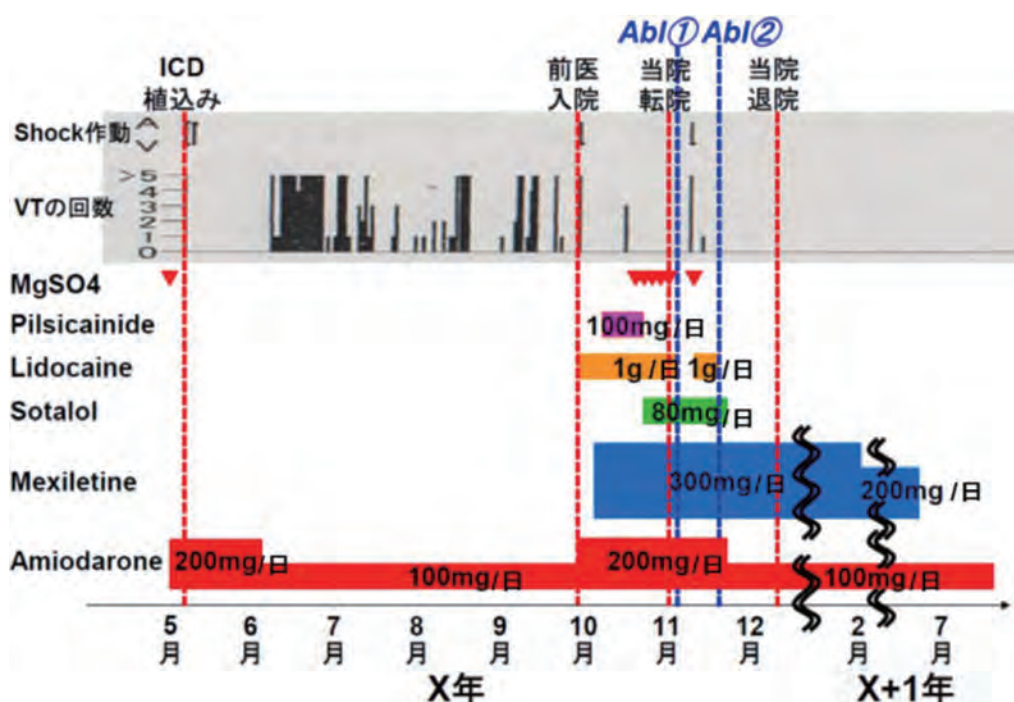


図4：患者経過。2回目の治療後、約1年が経過するが、抗不整脈薬の減量・中止や心房ペースングレートの低下にても心室頻拍の出現を認めていない。

シオンに関しては、現在においてもチャレンジングな治療であり、その成功率は必ずしも高くない。本例の様な虚血性心疾患に伴う心室頻拍に対するカテーテルアブレーションに関しては、成功率 49-89%・再発率 12-57%・合併症率 4-11%と未だ十分な成績とは言えないが、それでも他の心筋症などに伴う VT に対するカテーテルアブレーションの治療成績（成功率 51-73%，再発率 23-77%，合併症率 4-9%）と比較すると、より良好な部類に属する^{1,2)}。

このような器質的心疾患に伴う VT に対するカテーテルアブレーション strategy に関しては、血行動態の保たれている VT に対しては、頻拍中に rest/entrainment mapping を施行したり、3D mapping system を用いて activation map を作成したりすることで頻拍回路を同定し治療を行う場合が多いが³⁾、血行動態が不安定であったり、破綻したりする VT の場合や VT それ自体が誘発されない場合などにおいては、頻拍回路を同定するこ

と自体が困難であることから、pace mapping や substrate mapping に基づいて頻拍を形成しうる不整脈基質を同定し、実際に捕まっている頻拍回路も含み、出現する可能性のある頻拍回路全てに対し、広く治療する戦略がとられている^{1,2)}。そして、前者においては、同定された頻拍回路の緩徐伝導路に対し治療がなされるが、後者の pace mapping や substrate mapping に基づく治療においては、具体的には late potential (LP) ablation⁴⁻⁷⁾、scar homogenization⁸⁾、core isolation^{9,10)}、isthmus transection¹¹⁻¹³⁾などの方法がとられている。

本症例の場合、1回目の治療時は VT が容易に誘発され、血行動態も安定していたことから、entrainment pacing は心室筋を capture できず施行不能であったものの、VT 中に 3D mapping system を用いて activation map を作成し、VT 中の心内電位所見を元に前者の方法で回路を同定し、その離断を行った。更に後者の substrate mapping に基づく、LP ablation を追加し、治療の

強化を行った。しかしながら、抗不整脈薬の減量／中止に伴い、抗不整脈薬で薬物的にブロックされていた伝導路に再伝導を認め、再度 VT の出現を認めた。そこで、2 回目の治療時には、VT 自体が誘発されなかったこともあり、今後の抗不整脈薬減量に伴い再伝導しうる伝導路も含めた心室頻拍の不整脈基質に対して幅広く治療を行うこととした。具体的には、左室心尖部瘤と考えられる低電位領域に対し、残存電位に対する LP ablation に加え、低電位領域の辺縁を取り囲む様に Core isolation の追加を行った。

文 献

- 1) Tanawuttiwat, T., Nazarian, S., Calkins, H. : The role of catheter ablation in the management of ventricular tachycardia. *Eur. Heart J.*, **37** : 594-609, 2016
- 2) Sadek, M.M., Schaller, R.D., Supple, G.E., Frankel, D. S., *et al.* : Ventricular tachycardia ablation-The right approach for the right patient. *Arrhythm. Electrophysiol. Review*, **3** : 161-167, 2014
- 3) Stevenson, W.G., Friedman, P.L., Sager, P.T., Saxon, L.A., *et al.* : Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **29** : 1180-9, 1997
- 4) Arenal, A., Glez-Torrecilla, E., Ortiz, M., Villacastin, J., *et al.* : Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **41** : 81-92, 2003
- 5) Sacher, F., Lim, H.S., Derval, N., Denis, A., *et al.* : Substrate mapping and ablation for ventricular tachycardia : The LAVA approach. *J. Cardiavasc. Electrophysiol.*, **26** : 464-471, 2015
- 6) Berruezo, A., Fernandez-Armenta, J., Andreu, D., Penela, D., *et al.* : Scar dechanneling ; New method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, **8** : 326-336, 2015
- 7) Santangeli, P., Marchlinski, F.E. : Substrate mapping for unstable ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, **13** : 569-583, 2016
- 8) Di Biase, L., Santangeli, P., Burkhardt, D.J., Bai, R., *et al.* : Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **60** : 132-141, 2012
- 9) Tzou, W.S., Frankel, D.S., Hegeman, D.O., Supple, G. E., *et al.* : Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-based ventricular tachycardias. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, **8** : 353-361, 2015
- 10) Tilz, R.R., Makimoto, H., Lin, T., Rillig, A., *et al.* : Electrical isolation of a substrate after myocardial infarction : a novel ablation strategy for unmappable ventricular tachycardias-feasibility and clinical outcome. *Europace*, **16** : 1040-1052, 2014
- 11) Arenal, A., del Castillo, S., Gonzalez-Torrecilla, E., Atienza, F., *et al.* : Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias : influence of the voltage scar definition. *Circulation*, **110** : 2568-74, 2004
- 12) Mountantonakis, S.E., Park, R.E., Frankel, D.S., Hutchinson, M.D., *et al.* : Relationship between voltage map “Channels” and the location of critical isthmus site in patients with post-infarction cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **61** : 2088-2095, 2013
- 13) Hsia, H.H., Lin, D., Sauer WH., Callans DJ., *et al.* :

Anatomic characterization of endocardial substrate
for hemodynamically stable reentrant ventricular

tachycardia: identification of endocardial conducting
channels. *Heart Rhythm*, **3** : 503-512, 2006

A successful case of catheter ablation against ventricular tachycardia storm due to old myocardial infarction in a patient with aortic valve replacement

Mina Takahashi¹⁾, Takeshi Tobiume^{1,2)}, Kazuhisa Matsumoto²⁾, Tomomi Matsuura²⁾, Takeshi Soeki²⁾, Yuta Fujimoto²⁾, Takafumi Harada²⁾, Robert Zheng²⁾, Kumiko Suto²⁾, Yoshihito Saijyo²⁾, Rie Ueno²⁾, Yutaka Kawabata²⁾, Mika Bando²⁾, Nao Yamada²⁾, Hiroyuki Ito²⁾, Takafumi Todoroki²⁾, Takayuki Ise²⁾, Kenya Kusunose²⁾, Koji Yamaguchi²⁾, Shusuke Yagi²⁾, Daijyu Fukuda²⁾, Hirotsugu Yamada²⁾, Tetsuzo Wakatsuki²⁾, and Masataka Sata²⁾

¹⁾The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Cardiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 68-year-old woman with VT storm and frequent appropriate ICD therapy was referred for catheter ablation. Her past history was notable for aortic valve replacement by mechanical valve due to infectious endocarditis 17 years prior to presentation and left ventricular apical old myocardial infarction with unknown onset. At 67 years old, She admitted to the prior hospital due to ventricular tachycardia with LBBB and superior axis at heart rate of 210 per minutes. Administration of amiodarone and magnesium sulfate was ineffective and cardioversion of 200J was successfully terminated the tachycardia. Intra-cardiac defibrillator was implanted and the administration of amiodarone and mexiletine was started. 5 months after, she admitted to the hospital due to the frequent appropriate shock against the same ventricular tachycardia. Administration of lidocaine, sotalol, pilsicainide, and magnesium sulfate could not control the tachycardia and she was referred to our hospital for catheter ablation. During the first session, ventricular tachycardia was easily induced and electroanatomical mapping was performed both during tachycardia and during sinus rhythm. Late diastolic potential preceding the onset of QRS wave by 45ms was detected at the infero-septal side of the apical aneurysm. 7.5s of the RF energy application at this site could terminate the tachycardia and thereafter no ventricular tachycardia was induced. But after dose-reduction or cessation of some anti-arrhythmic drugs, ventricular tachycardia was recurred and second session was performed. This time, no ventricular tachycardia was induced, then we performed isthmus transection and core isolation against the apical aneurysm. Thereafter no ventricular tachycardia was occurred in spite of dose-reduction or cessation of some anti-arrhythmic drugs.

Key words: ventricular tachycardia, storm, old myocardial infarction, catheter ablation, aortic valve replacement

学会記事

第41回徳島医学会賞及び第20回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第41回徳島医学会賞および第20回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第258回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：天宅あや
出身大学：徳島大学医学部栄養学科
所 属：徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野

研究内容：Campylobacter jejuni 感染細胞における小胞体ストレス応答について
受賞にあたり：

この度は第41回徳島医学会賞に選考いただき、誠にありがとうございました。選考していただきました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

わが国における細菌性食中毒事件の約70%をカンピロバクター食中毒が占めており、食品衛生業務を担うわれわれ管理栄養士にとってカンピロバクターは非常に重要な細菌であるとされています。近年では家禽・家畜類への抗菌薬使用による薬剤耐性菌の出現が問題となっており、感染時抗菌薬に頼らない新たな治療法の確立が求め

られています。そこでわれわれの研究室では宿主細胞に対する治療的アプローチを確立すべく、カンピロバクターと宿主細胞との相互作用について研究を行ってきました。

今回はカンピロバクター感染細胞における小胞体ストレスの誘導とその機能についての研究結果をご報告させていただきました。小胞体ストレスとは異常なタンパク質がその加工場である小胞体内に蓄積した状態をいい、近年では細菌感染時の宿主応答の一つとして研究が進められています。われわれの研究において、カンピロバクター感染時腸管上皮細胞で小胞体ストレスが誘導され、そのストレス応答によって菌の細胞内侵入が抑制されることを見出しました。

本研究結果は小胞体ストレス応答がカンピロバクターの持続的な感染を制御するための機構として働くことを示唆しており、今後更なる検討を進めていくことで宿主細胞の防御機構を活かした新たな治療法の確立に繋がることが期待されます。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたりご指導賜りました予防環境栄養学分野の先生方、その他共同研究者の皆様へ、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

（医師会関係者）



氏 名：松本明彦
生年月日：昭和63年11月27日
出身大学：関西医療大学保健医療学部理学療法学科
所 属：徳島市民病院リハビリテーション科

研究内容：消化器がん患者における入院時の栄養指標が退院時の Barthel Index に及ぼす影響について
受賞にあたり：

この度は第41回徳島医学会賞に選考いただきまして、誠にありがとうございます。また審査をしていただきました先生方、並びにご関係者の皆様へ深く感謝申し上げます。

近年では日本人の食事の欧米化により、消化器がんの罹患率は上昇傾向であります。消化器がんの問題点として、治療過程で栄養不良を呈しやすく、合併症や思ったように離床が進まない患者を多く経験します。

そこで入院前の栄養状態は退院時の Activities of Daily

Living (ADL) に影響するのではないかと考え、本研究では消化器がん患者の入院時の栄養指標と入院時、退院時の ADL との関連を検討しました。今回の対象者は当院で消化器がんと診断され外科的治療を施行した者とし、検討項目は栄養指標として入院時の Modified Controlling Nutritional Status (MCONUT), ADL 指標として入院時、退院時の Barthel Index (入院時 BI, 退院時 BI) を測定しました。Controlling Nutritional Status (CONUT) とは2003年に欧州静脈経腸栄養学会で提唱され、包括的な栄養評価法で蛋白質、脂質代謝、免疫能の3つのスコアを積算して栄養状態を評価します。一方で MCONUT は、入院中にあまり測定されない総コレステロール値に変わってヘモグロビン濃度で栄養状態を評価する方法です。検討方法は MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI の相関関係を検討しました。結果は MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI でそれぞれ負の相関関係を認めました。

本研究の結果より MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI は相関することが示唆されました。MCONUT と入院時 BI が相関を示したことは、消化器がん患者は入院時すでに低栄養であることが明らかになりました。よって術前からの栄養指導などが関わることで、術後の ADL に影響する可能性が示唆されました。また退院時 BI も同様に相関を示したことについては、入院時の栄養状態は、入院中の ADL の改善に影響する一要因であることがわかりました。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたりご指導賜りました徳島市民病院リハビリテーション科の江西哲也先生、西仁美先生、脳神経外科・栄養サポートチームの上田博弓先生、栄養サポートチームの皆様には、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

若手奨励賞



氏 名：高橋未奈
生 年 月 日：平成3年9月24日
出 身 大 学：徳島大学医学部医学科
所 属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研 究 内 容：大動脈弁人工弁（機械弁）留置後、遠隔期に生じた OMI-VT storm に対し、経心房中隔的に施行したカテーテル治療が著

効した1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第20回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方、並びに関係者各位の皆様には深く感謝申し上げます。

陳旧性心筋梗塞に伴う心室頻拍は、心筋梗塞部の線維瘢痕組織内に残存した心筋を頻拍回路の一部とするリエントリー性頻拍である場合が殆どです。その治療には、残存心筋を焼きつぶし回路の一部を離断することが必要となります。

本症例は、動悸を主訴に前医救急外来を受診され、心電図にて HR 210/分の左脚ブロック・上方軸型の心室頻拍を認めました。心エコー、冠動脈造影、心臓 MRI による精査の結果、陳旧性心筋梗塞に伴う心尖部瘤を基質とした心室頻拍と診断され、Amiodarone 内服及び ICD 埋め込みを行ったところ、一時は心室頻拍の出現なく経過していました。しかし、再度心室頻拍出現による頻回の ICD の作動を認めました。各種抗不整脈薬では治療困難であったため、当院に紹介となり、アブレーションによる根治的治療を行いました。経心房中隔的に心尖部瘤にアプローチし、1度目は心尖部瘤内をマッピングし焼却、2度目は心室瘤内の遅延電位と低電位領域の辺縁に対し焼却し、substrate modification を行いました。現在は、Amiodarone 単剤投与のみで不整脈の出現を抑えることができています。

心室頻拍に対するカテーテルアブレーションに関しましては、本例の様な虚血性では、成功率 49-89%、再発率 12-57%、合併症率 4-11%と報告されています。今回は、陳旧性心筋梗塞に伴う心尖部瘤を基質とした心室頻拍に対し、カテーテルアブレーションによる治療が成功した貴重な一例を経験させていただきました。また、本症例を通し、カテーテルアブレーション治療の奥深さや難しさを改めて感じました。術中に伴う合併症ももちろんですが、今後は生じうる合併症にも配慮し、慎重にフォローアップしていく必要があると考えました。今回経験させていただいたことを日常診療に生かすことができるよう日々勉学に励みたいと思います。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えてくださり、ご指導を賜りました徳島大学循環器内科の佐田雅隆先生、飛梅威先生をはじめとする先生方、ならびに本症例に携わってくださいました先生方に深く御礼申し上げます。



氏 名：宮上侑子
 生年月日：平成5年1月22日
 出身大学：徳島大学医学部医学
 科
 所 属：徳島大学病院卒後臨
 床研修センター

研究内容：不明熱と著名な高CRP血症で発症した
 de novo CD20陰性びまん性大細胞型B細胞
 リンパ腫の1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第20回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方、ならびに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

本症例は、骨折にて前医入院中に不明熱（38℃程度の稽留熱）が出現し、当初は感染症を疑われ抗菌薬投与されるも解熱せず、膠原病等を疑われ当院にて精査されました。血液検査にてCRPおよび可溶性IL-2受容体が高値であり、CTでリンパ節腫脹を認め悪性リンパ腫が疑われました。その後全身状態の悪化、さらに胸水貯留による呼吸状態の悪化を認めたためICUにて挿管し人工呼吸管理を行いました。リンパ節生検では悪性リンパ腫の診断であったため、CHOP療法を行ったところ速やかに解熱および全身状態の改善が得られ、抜管し一般病棟での管理が可能なまでに回復しました。しかしながら体力の消耗が著しく、CHOP療法2コース目の施行を試みるも不可能な状態でした。CHOP療法施行後4週間程度で発熱、浮腫、呼吸困難の再度出現がありましたが、患者ご本人およびご家族が積極的な治療を希望されなかったため、緩和治療を行い入院後47日目に永眠されました。

悪性リンパ腫には大きく分けてB細胞性とT細胞性があり、B細胞性リンパ腫マーカーの一つCD20があります。本症例では当初CD20が陰性であったことから細胞性リンパ腫が疑われておりましたが、腫瘍の組織像やその他のB細胞マーカーであるMUM-1やPAX5が陽性であったことなどから、CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）であると診断しました。CD20陰性DLBCLはまれであり、これまでの報告から予後不良であることが示唆されています。通常B細胞リンパ腫の場合、抗CD20抗体として開発されたリツキシマブが加療に使用されていますが、CD20陰性の場合リツ

キシマブが無効と考えられ、現在有効な化学療法が確立していないのが現状です。CD20陰性B細胞性リンパ腫に対する治療開発は今後の課題であると言えます。今回このような貴重な症例を経験させていただき、医学にはまだまだ未知なる領域が存在することや、それらに対する医学研究の必要性を改めて実感することができました。

また、本症例は発熱というごく一般的な症状から発症し、2ヵ月弱という短い期間に急速な転帰を遂げました。症候からの疾患の鑑別の重要性、難しさを実感した一例となりました。

最後になりましたが、このような貴重な症例の経験および発表の機会を与えてくださり、ご指導を賜りました徳島大学大学院医歯薬研究部血液・内分泌代謝内科学の安倍正博教授、中村信元先生をはじめとする先生方、ならびに本症例に携わってくださった方々にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

学会記事

第257回徳島医学会学術集会（平成30年度夏期）

平成30年8月5日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演 1

ポリフェノール研究のこれから：
体内動態の理解から機能性発現メカニズムの解明へ
河合 慶親（徳島大学大学院医歯薬学研究部食品
機能学分野）

超高齢社会を迎えたわが国において、健康維持や疾病の予防・緩和へ向けた取り組みとして日常摂取する食品の機能性に注目が集まっている。中でもポリフェノール、特にフラボノイド類に属する化合物群の機能性については、1936年に Szent Gyorgyi によって血管保護機能（ビタミンP作用）が提唱¹⁾されて以来、多くの研究が進められてきた。私たちは日常の食事からフラボノイドに代表されるポリフェノール類を一日数百ミリグラムも摂取していると考えられている。ポリフェノール類を活用した機能性食品への産業応用例も多く、天然に数千種類存在するとされるポリフェノール化合物の活用が今後さらに進められるであろう。

一方で、生体内でのポリフェノール類の詳しい動態に関してはほとんど不明であり、ポリフェノールの安全かつ有効な活用へ向けて解決すべき課題である。生体にとって外来異物であるフラボノイドは、腸管や肝臓においてグルクロン酸抱合や硫酸抱合へと解毒代謝を受けて血中を循環するため、フラボノイドの機能性発現にはこれら抱合体の作用が鍵となる。しかし、活性の低い抱合体の状態でどのように機能性を発揮するかは不明であった。われわれは、ケルセチングルクロン酸抱合体（Q3GA）に対するモノクローナル抗体を用いて、Q3GAがマクロファージに集積するという興味深い現象を見出した²⁾。この発見を起点として、マクロファージから特徴的に分泌される β -glucuronidaseによってQ3GAがケルセチンへと脱抱合されて機能性を発揮する一連の仕組みや、一方で硫酸抱合体はこのような脱抱合反応の基質にはならないなど、マクロファージを標的としたフラボノイドの機能性発現メカニズムが見えてきた^{3,4)}。本講演

では、抗炎症・抗動脈硬化作用といった代表的なフラボノイドの活性に加え、近年注目されているオートファジーや細胞死周辺への作用についても紹介しながら、作用メカニズムを基盤とした食品ポリフェノール類の有効活用法についても提案したい。

参考文献

1. Rusznyak ST & Szent-Gyorgyi A, Nature 138, 27, 1936.
2. Kawai Y et al, J Biol Chem 283, 9424-9434, 2008.
3. Ishisaka et al, PLoS One 8, e80843, 2013.
4. Kawai Y, J Clin Biochem Nutr. 54, 145-50, 2014 (Review).

教授就任記念講演 2

HIV-1の生存戦略 —変異と適応の視点から—

野間口雅子（徳島大学大学院教授医歯薬学研究部
微生物病原学分野）

ウイルスは宿主細胞が存在しなければ生存できない反面、生存のために宿主細胞を巧みに利用して生き続ける「最小の生命体」である。そのため、ウイルスは刻々と変化する宿主の環境の中で、変異・適応を続けなくてはならない。この能力がウイルスの生存能を支える原動力となる。したがって、ウイルスの変異・適応能の理解は、複製制御手法の確立にもつながると考えている。

HIV-1は宿主域が狭く、ヒトでのみ増殖し病原性を発現する。この分子基盤を理解することは、「ヒトはなぜエイズになるのか？」という命題の解明につながると考えられる。われわれは、HIV-1の病原性発現機構の解明を目指し、「サル指向性・病原性 HIV-1 (HIV-1rmt) の構築」に取り組んでいる。HIV-1は、種々のサルに存在するサル免疫不全ウイルス (SIV) が種間伝播と新宿主での組換えや適応を繰り返すことにより、ヒトで出現したとされる。HIV-1rmtの構築は、ヒトで特異的に増殖する HIV-1を新宿主 (サル) に種間伝播、適応させるものであり、HIV-1が進化してきた道程とは逆向きの過程と捉えられる。つまり、HIV-1rmt構築そのものが、ウイルスが新宿主に適応するための必須の変化を知る格好のモデル材料となる。まず、HIV-1rmtの構築過程で、種間バリアとなるサル細胞に存在する内在性抑制因子と

の拮抗に必要な HIV-1ゲノム変化を明らかにした。次に、HIV-1rmt のサル細胞での馴化実験を行い、サルでの増殖促進に寄与する適応変異を種々見出してきた。これらの変異の解析から、複製に必須の HIV-1Vif タンパク質の発現調節領域、および、エンベロープタンパク質内で増殖能ならびに中和抗体感受性の変化に寄与するアミノ酸部位を見出すことができた。本講演では、HIV-1 の生存能に直結する変異と適応について概説するとともに、今後のわれわれの HIV-1 およびウイルス研究についてまとめたい。

教授就任記念講演 3

消化器疾患に対する新たな治療開発の試み
 — 消化器癌と肝硬変に対する治療を中心に —
 佐藤 康史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部地域
 消化器・総合内科学)

近年の医療技術の進歩や新薬の開発により、多くの消化器疾患において病状のコントロールが可能となりつつある。しかしながら、消化器癌は未だ本邦における癌死亡の半数を占めており、新たな診断、治療法の開発が望まれている。また C 型肝炎は完治が望めるようになったが、その最終的段階である肝硬変は肝不全や肝癌に至ることから依然として克服すべき大きな課題である。演者はこれまで、さまざまな消化器疾患に対して、臨床(患者)のニーズに基づく研究をシーズとして最終的に臨床への展開を図るべく研究を行ってきた。そこで、本講演では、特に消化器癌ならびに肝硬変に対するこれまでの治療開発と臨床試験を紹介し、今後の展望を述べさせていただきたい。

まず手術不能な進行消化器癌に対しては、新たな化学療法レジメの開発を目論み多数の臨床試験を行ってきた。特に、進行胃癌の治療を目指した Docetaxel/CDDP/S-1 (DCS) 療法は、その極めて高い腫瘍縮小効果を生かして、多くの切除不能症例 (30%) を治療切除可能とすることを明らかにし“Conversion 治療”という概念を打ち立て積極的に提唱してきた。一方、これらの治療を成功させるには、多種多様の薬剤の治療効果(耐性化)の予測が極めて重要となる。このような観点から癌の予後や治療効果を予測できるバイオマーカーの開発を進め、最近では、食道、胃癌、膵癌、大腸癌、肝臓癌等に特異的

な miRNA を用いた liquid biopsy により末梢血で簡便にモニタリングする方法を開発している。

一方、さまざまな病態の根本となる“線維化に対する治療法の開発”を目指し、特に有効薬剤のない肝硬変や膵線維化の治療開発を試みてきた。線維化の原因となるコラーゲンの産生を特異的に抑制するため、その分子シャペロンである HSP47 に対する siRNA を作成しこれを生体内で肝星細胞や膵星細胞に効率良く導入できる送達するビタミン A 結合リポソームを用いた製剤 (Valip-siRNAHSP47) を開発した。前臨床試験では抗線維化治療薬として極めて特異性、効果に優れ副作用も認めなかったことから、本剤は企業にて製剤化し米国での phase 試験で安全性と有効性を確認後、肝硬変治療薬として FDA での Fast track 指定された。本邦でも臨床試験が開始されており、本疾患で悩んでいる多くの患者さんにいち早く本薬剤を届けるため臨床展開されることを期待している。

本寄付講座においては、このような研究・診療の経験を生かし、臨床研究を含む先進医療を進めながら地域住民に還元し地域医療に貢献していきたいと考えている。

公開シンポジウム

アレルギー疾患とどう付き合うか? ~ 診断・治療・予防の最前線 ~

座長 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部
 予防環境栄養学分野)

西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部
 呼吸器・膠原病内科学分野)

1. 期待されるアレルギー専門医とは

中村 陽一 (横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター
 センター長)

アレルギー疾患は過去50年以上にわたり世界的規模で増え続けており、いまや日本国民の2人に1人が何らかのアレルギー疾患を患っている。国民からの「医療機関にアレルギー専門の医師を配置してほしい」、「アレルギーに関する情報を積極的に提供してほしい」などの要望に対して、2014年に「アレルギー疾患対策基本法」が公布され、「アレルギー疾患を有する者が、その居住す

る地域にかかわらず等しく科学的知見に基づく適切なアレルギー疾患医療を受けることができ、国民がアレルギー疾患に関し、適切な情報を入手することができる」という基本理念のもと、医療体制の整備が進められている。現在、中央拠点病院に加えて各都道府県にもアレルギー疾患医療拠点病院が選定されつつあり、その診療を担うアレルギー専門医の存在が注目されている。現在のアレルギー専門医教育研修施設は「アレルギー専門医の育成」に大きく貢献しているが、ともすると医療提供体制は大都市に集中しやすい。今後の拠点病院体制では、全国民が「均等に正しいアレルギー診療の恩恵に浴することができる」ために適した医療連携体制や情報提供体制が構築される。全国のアレルギー専門医は、その立場や地域はさまざまであっても、国民全体に正しい医療を行き渡らせる担い手であり、医療内容をより良いものに高めていくよう導いていく役割を担うことになる。

時期を同じくして、日本専門医機構の掲げる新専門医制度に則り、アレルギー専門医は「専門性が基本診療科別に限定されている」現在の立場から、さまざまな臓器に症状が生じるアレルギーを全人的に診ていくことのできる「Total Allergist」を目指すことになった。すなわち、①自身の基本診療科（内科、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科）のアレルギー疾患については、軽症から重症難治例まで全重症度の患者の診断・治療・管理が可能であり、②他の基本診療科のアレルギー疾患についても、軽症あるいは合併症の範囲ならば診療を行うことができ、非専門医師からのコンサルテーションに応ずることができる知識を有する、という医師像である。この目標に向かって幅広い知識と経験を集積し、必要とされる医療を実践していくのが「望ましい」アレルギー専門医である。具体的には、所属する医療機関のみならず地域全体に目を配りつつ、目の前の患者の全身のアレルギーを診療していく、そして「患者における原因アレルゲンを見つける、患者に合った免疫療法を選び実施する、アナフィラキシー患者に対して原因に応じた適切なアレルゲン回避・危機管理・生活指導を行う」といった診療を実践し、必要な際は現場の医療スタッフや周囲の医師を指揮・指導する存在でもある。なお、アレルギー専門医になるための知識と手技の修得には日本アレルギー学会の総合アレルギー講習会への参加が必須である。

2. 食と腸内細菌から考える腸とアレルギーの密接な関係

國澤 純（医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクトプロジェクトリーダー）

食事として摂取した成分はわれわれの体の一部になることから、食事の量や内容は健康に直接影響を与えると考えられます。さらに最近では、腸内フローラとも言われる腸内細菌も健康に影響を与える重要な因子であることが分かってきました。これらの背景をもとに、現在、「食事」「腸内細菌」といったキーワードを中心に、腸（お腹）を介した健康維持・増進が注目されています。

一方で生体側の観点でみると、腸は食べ物の消化や吸収といった生命活動を担う臓器であると同時に、多くの免疫細胞が存在する免疫臓器でもあります。このお腹の免疫は腸管局所での免疫応答を制御し、食物アレルギーや炎症性腸疾患の発症に関わることが知られています。さらに最近では、腸管以外の臓器での免疫応答にも影響を与え、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー・炎症疾患などとも関連しているということが分かってきました。

私たちは現在、さまざまな分析技術を活用することで、食事や腸内細菌、腸管免疫が形成する腸内環境と生体応答の実体を解明し、健康社会の実現に繋げようと研究を進めています。本講演では食事や腸内細菌と健康との関係に関する基礎研究とそこから得られた知見を応用した創薬や機能性食品開発への展開について、アレルギーとの関連も含めわれわれの知見を中心に紹介したいと思います。

3. アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法

北村 嘉章（徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野 准教授）

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を3主徴としたI型アレルギー性疾患である。即時相では、原因抗原と肥満細胞上の抗原特異的IgE抗体との抗原抗体反応により活性化されたマスト細胞からケミカルメディエーターであるヒスタミンが放出され、鼻粘膜上皮層に分布する三叉神経終末のヒスタミンH₁受容体を刺激し神経反射を介して、くしゃみ、鼻汁分泌と鼻粘膜腫脹の一部を引き起こす。マスト細胞からは脂質メディエーターであるロイコトリエンも放出され、血管の拡張

と血管外への血漿漏出による間質浮腫によって鼻粘膜腫脹を引き起こす。遅発相では、マスト細胞、Th2リンパ球で産生されるサイトカインのIL-4, 5, 13や脂質メディエーターと上皮細胞、血管内皮細胞で産生されるケモカインのエオタキシンなどによって好酸球を中心とする炎症細胞が浸潤し、遊離される脂質メディエーターや顆粒蛋白によって鼻粘膜腫脹が起き炎症が慢性化する。

アレルギー免疫療法は約100年の歴史をもち、欧米で広く行われてきた。その作用機序は制御性T細胞の誘導によるIgE抗体の産生抑制や抗炎症性サイトカインIL-10, TGF- β の産生、遮断抗体の産生亢進などの免疫学的機序が考えられており、薬物療法にはない長期寛解が期待できる唯一の治療法である。軽症から最重症の患者まで広く適応があり、その有効性は二重盲検比較試験で証明されている。WHO見解書では、アレルギー免疫療法はアレルギー性鼻炎の治療法であるが、アレルギー性結膜炎や気管支喘息にも効果があることや治療期間は3～5年が推奨されることなどが示されている。皮下免疫療法ではアナフィラキシーショックの副作用が100万回の注射に1回程度あることが普及をはばんできた。しかし、舌下免疫療法の登場により、その頻度が1億回の投与に1回程度となったことから急速に普及がすすんでいる。

舌下免疫療法は本邦では、2014年よりスギ花粉症に対し、また2015年よりダニ通年性アレルギー性鼻炎に対し保険適応となった。さらに昨年まで舌下免疫療法の適応は12歳以上であったが、今年より皮下免疫療法と同じ5歳以上の適応となる予定であり、小児への普及が期待されている。数年にわたる長期間の治療であるため、治療開始前には鼻ポリープやアデノイド肥大、鼻腔形態異常、腫瘍性病変などの有無を鑑別し、正しい診断を行っておくことが重要である。副作用の多くは局所反応であり、アレルギー投与部位である口腔の浮腫、搔痒感、咽頭刺激感などがある。初回には数時間続くこともあるが、徐々に発現時間が短くなっていき、ほとんどの症例は数週間程度で自然に改善する。スギ花粉症に対する舌下免疫療法は、すでに日本国内で9万人以上の患者に安全に投与されており、徳島県のアレルギー性鼻炎患者も舌下免疫療法の恩恵が受けられるよう、本治療がさらに普及することが望まれる。

4. こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ，食べて治す 杉本 真弓（徳島大学病院小児科 講師）

小児の食物アレルギーでは、日常生活で摂取頻度の高い鶏卵、牛乳、小麦が3大アレルゲンであり、誤食によるアレルギー症状誘発の危険性のみならず、食物除去による身体発育への影響や食生活の質の低下が問題となる。また、乳幼児期発症の食物アレルギー児は、その後の喘息やアレルギー鼻炎などを高頻度に発症する、いわゆるアレルギーマーチをたどるリスクが高いことも知られている。このような背景から、食物アレルギーの予防や早期寛解に対する関心が高まっている。

食物アレルギー発症の原因として、2008年にLackにより「アレルゲン二重曝露仮説」が提唱されてから、経皮感作と経口免疫寛容に注目が集まっており、近年、これらに着目した食物アレルギーの予防あるいは早期寛解に関する検討が報告されている。

経皮感作の観点では、ハイリスク児を対象に生後すぐからの保湿剤塗布によるアトピー性皮膚炎の発症予防効果が報告されている。しかし、食物感作については有意差を認めず、スキンケアのみでの食物アレルギーの発症予防効果については現時点では明らかではない。経口免疫寛容の観点では、鶏卵およびピーナッツにおいて、乳児期早期からの摂取開始によるアレルギー発症予防効果が示されている。牛乳については、ハイリスク乳児に対する母乳栄養によるアレルギー疾患予防効果が報告されている一方で、生後14日までに乳タンパクを導入した群と比較し、生後105～194日に導入した群では有意に牛乳アレルギーの発症が高かったとする報告もある。経口免疫寛容の観点からみた食物アレルギー予防については、食物ごとに異なる可能性や、適切な摂取開始時期、摂取させる食物の量や抗原性、摂取頻度などについて、さらなる検討が必要である。

食物アレルギー児に対する栄養食事管理の原則は、「正しい診断に基づいた、必要最小限の原因食物の除去」である。経口負荷試験で一定量の摂取が可能と判断された症例において、その一定量を定期的に摂取した群では完全除去を継続した群に比べ、のちの耐性獲得率が有意に高いことが報告されている。「安全に食べられる範囲で食べる」ということが食物アレルギーの早期寛解という点からも重要であることが示唆される。一方、自然経過で早期に耐性獲得が期待できない重症の食物アレルギー児においては、事前の経口負荷試験で症状誘発閾値を確認後、原因食物を医師の指導のもとで摂取量を漸増させることで耐性獲得を目指す経口免疫療法が報告されている。閾値上昇や脱感作誘導といった一定の効果は認めら

れているが、安全性の問題などから現段階では食物アレルギーの一般診療としては推奨されていない。

このように、「除去する」から「食べる」に変換しつつある小児食物アレルギーの予防および治療について概説する予定である。

5. ぜんそくの治療で大切なこと

吾妻 雅彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野准教授)

喘息は、風邪のように症状が出ているときだけ病気があるわけではありませんし、症状が消えても病気が治っているわけではありません。喘息は、高血圧症、糖尿病、高脂血症などと同じく慢性の病気ですので、私は、喘息の治療で一番大切なことは、「毎日、薬をきちんと使うこと」だと考えています。

厚生労働省の統計によると気管支喘息で亡くなった人は、平成10年5148人、平成18年2778人、平成28年1454人でした。この20年で喘息死は1/3の人数まで減っており、昔と比べて喘息コントロールは良くなったと考えられています。その理由はいくつか考えられますが、喘息の研究が進み、喘息患者さんの体の中で起こっていること(病態)に対する理解が深まったことがあげられます。30年以上前、喘息は、空気の通り道である気管支がけいれんすることで起こると考えられていました。このけいれんをやわらげたり、抑えたりする気管支拡張剤が治療の中心だと考えられていました。しかしながら、この治療では、喘息で亡くなる患者さんを減らすに至りませんでした。

1990年代、更に研究が進み、気管支がはれたり、けいれんしたりする原因は、気管支に炎症があるためだと分かってきました。(炎症とは、例えば、かぜをひくとのどが赤くなったり、はれたりしますが、このような時、のどに炎症があると言います。)ステロイド剤は炎症を抑える力が強く、色々な病気の治療で使われています。喘息の治療薬としても随分昔から点滴や飲み薬で使われていました。一方、ステロイド剤は点滴や飲み薬で使うとさまざまな副作用があるため、できるだけ使わないようにとも考えられてきました。ステロイド剤を吸入薬として使うと、問題であった色々な副作用を抑え、気管支の炎症も抑えられることが分かって来ました。実際、吸入ステロイド剤を使う患者さんが増えるにつれて、喘息

で入院したり、亡くなったりする患者さんは劇的に減っているのは先程示したとおりです。吸入ステロイド剤以外の新薬も使えるようになりましたが、この薬を越える薬は現在も出てきていません。大部分の喘息患者さんは、吸入ステロイド剤を含む治療で症状がコントロールできると考えられています。

残念ながら吸入ステロイド剤は、飲み薬と違い、使い方が難しいという問題があります。吸入器の操作に問題があり正しく使えていないため、薬の実力が発揮できないまま使われなくなることが多々あります。また、発作という苦しい症状がなくなると病気がなくなったと考え、自己判断で薬を中止する患者さんもいます。こういった理由で、喘息のコントロールが悪いと紹介された場合、私はまず吸入ステロイド剤が十分な量で正しく吸入されているかを確認しています。吸入ステロイド剤の使用方法を確認し、きちんと続けてもらうだけで喘息が良くなることも多いのです。繰り返しますが、「毎日、薬をきちんと使うこと」が喘息の治療で一番大切です。

ポスターセッション

1. Demonstration of defective amelogenesis using an *in vitro* amelogenesis imperfecta model

Dian Yosi Arinawati (Graduate School of Oral Sciences, Tokushima University)

Keiko Miyoshi, Hiroko Hagita, Taigo Horiguchi, Takafumi Noma (Department of Molecular Biology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School)

[Objective] Teeth are required for chewing food, speaking, swallowing and making facial expressions. Therefore, tooth loss has significant impact on the health and quality of life. Regeneration of tooth is an ideal treatment for losing tooth, however, molecular mechanism of tooth development is complicated and still unclear. To address this problem, studying the disease model is useful for understanding pathophysiology during tooth development. Teeth are coated by enamel, so that the alteration during enamel formation and mineralization causes enamel defect called amelogenesis imperfecta (AI). Previously we identified and reported

a causative mutation of *Specificity protein6* (*Sp6*) in an AI rat (AMI). To understand the defective amelogenesis in AMI, we performed gene profiling using 2D and 3D culture systems with the AMI-derived dental epithelial cell-line, ARE-B30 compared with its control, G5.

[Materials and Methods] 2D culture system; G5 or ARE-B30 was seeded on plastic dish or on the collagen membrane. 3D culture system; G5 or ARE-B30 was co-cultured with RPC-C2A, a rat pulp cell-line on the collagen membrane. The mRNA of ameloblast differentiation marker genes were analyzed by RT-PCR.

[Results] The expressions of ameloblast differentiation markers *amelotin*, *kallikrein-related peptidase 4* and *p75 nerve growth factor receptor* were only detected in G5 but not in ARE-B30. Loss of function study using siRNAs in G5 suggested Sp6 involvement in the amelogenesis-marker genes regulation. However, gain of function study by transient transfection of exogenous Sp6 in ARE-B30 could not rescue the marker genes expression. [Conclusions] We found perturbed responsiveness of AI-derived dental epithelial cells with Sp6 mutation to the *in vivo* mimicking culture condition, compared to wild type control. Our findings will shed a new light on the regulatory cascade of tooth development and regenerative therapy in the future.

[Keywords] Amelogenesis, *in vitro* disease modeling, *Sp6* mutation

2. 整形外科予定手術患者における鼻腔黄色ブドウ球菌保菌調査—保菌者 (carrier) と非保菌者 (non-carrier) 間で手術部位感染 (SSI) 発生を比較—

中村 勝, 中野 俊次, 吉岡 伸治, 佐藤 亮佑, 竹内 誠, 樋口 忠弘 (徳島市民病院整形外科)
西良 浩一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学 (整形外科))

【背景】細菌感染症は最も重篤な周術期合併症の一つである。MRSA を含めた黄色ブドウ球菌 (以下黄ブ菌) は, 整形外科手術後における手術部位感染 (Surgical Site Infection 以下 SSI) の最も代表的な起因菌である。

鼻腔内保菌 (nasal carrier) が SSI の危険因子と成り得る可能性があるかどうか, それを明確に証明した報告は

ほとんどない。

【目的】当院での整形外科手術予定入院患者における鼻腔黄ブ菌保菌状況と SSI の関連性について調査し, 保菌が SSI 発生に影響を与えたかどうか評価した。

【対象】2007年4月から2014年3月までの7年間で, 整形外科予定手術を受ける目的で入院前に鼻腔培養検査を行った4148名を対象とした。

【検討項目】鼻腔内黄ブ菌保菌率について調査した。また, SSI 発生率を調査し, 術前鼻腔の保菌が SSI の発生に影響を与えるかどうかを保菌者群と非保菌者群の二群間に分けて比較検討した。

【結果】全体での黄ブ菌保菌率は25.0%であった。このうち MRSA 保菌率は3.4%であった。SSI は24名であり, 発生率は0.58%であった。

SSI の24名を非保菌者群と保菌者群の二群間に分類し, SSI 発生率を検討したところ, 非保菌者群では0.39%であるのに対し, 保菌者群では1.16%と高率であり, 両群間で有意差を認めた。

【考察】careerの方がSSI発生の割合が有意に高かった。手術部位感染発生においては保菌以外にもさまざまな因子が関与しているために, 単純に鼻腔内保菌の有無だけで比較することは困難であるが, careerはSSIのリスク因子である可能性が高いと考えられた。

3. 宿主細胞における小胞体ストレス応答は *Campylobacter jejuni* の細胞内侵入を抑制する

天宅 あや, 下畑 隆明, 畑山 翔, Nguyen Quoc Anh, 木戸 純子, 福島 志帆, 石田 快, 上番増 喬, 馬渡 一諭, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

【目的】食中毒の主要な原因細菌である *Campylobacter jejuni* は宿主の腸管上皮細胞内へ侵入性を示し, 宿主細胞内のシグナル伝達を変化させ病原性を示すことが明らかとなっている。近年このような細胞内侵入性を持つさまざまな細菌において, 宿主細胞内で小胞体 (ER) ストレスが及び ER ストレス応答 (UPR) が誘導されることが明らかとなっている。しかし *C. jejuni* の感染と UPR との関連については未だ報告がない。そこで本研究では, *C. jejuni* 感染と UPR との関連について明らかにすることを目的とした。【方法】Caco-2細胞に *C. jejuni* を感染させて細胞を回収後, UPR シグナル変動について RT-PCR

及び Western blotting にて評価した。細胞内侵入菌数については, Gentamicin protection assay によりコロニー数で評価した。【結果・考察】 *C. jejuni* 感染細胞において, 感染時間依存的に eIF2 α のリン酸化と CHOP の発現上昇が確認され, UPR が誘導されることが示された。また ER ストレスの誘導により *C. jejuni* の細胞内侵入が抑制され, UPR シグナル経路のノックダウン細胞では促進された。以上の結果から, UPR は *C. jejuni* 感染制御に重要なシグナル伝達であることが明らかとなり, 今後新たな治療ターゲットに発展することが期待される。

4. Application of UVA-LED on Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* from Clinical Isolates

Maria Ulfa, Takaaki Shimohata, Shiho Fukushima, Takashi Uebanso, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi (Department of Preventive Environment and Nutrition, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University) Momoyo Azuma (Department of Infection Control and Prevention, Tokushima University Hospital)

Background: The prevalence of Extended-Spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* is increasing rapidly in the worldwide. ESBL-*E.coli* is transferred between humans and animals, and also spread in water or food environments and potentially contaminated and infects exposed individuals. This study aimed to evaluate the ability of UVA-LED irradiation to inactivate ESBL-*E.coli* from clinical isolates strain by disrupts the DNA and destroys their ability to reproduce.

Methods: The samples of ESBL-*E.coli* isolates were identified from patients in Tokushima University Hospital in 2017 and 2018, and *E.coli* K-12 was used as a non-ESBL-*E.coli* control strain. The bacterial suspensions were exposed by ultraviolet light emitting diodes (UVA-LED) with 365 nm wavelength.

Results: We observed inactivation of K-12 strain and ESBL-*E.coli* in UVA irradiation. But that inactivation efficiency was decreased in ESBL-*E.coli* from clinical isolates. This is the first report applying UVA-LED irradiation to ESBL-*E.coli* from clinical isolates strain, and we found the different UVA-LED response in

ESBL-*E.coli*. In the next experiment, we are going to search the influencing factors and identify the mechanisms of UVA-LED preventive system in ESBL-*E.coli*.

5. マクロファージのリソソーム活性を亢進する食品成分の探索と作用機序の解析

坂井麻衣子 (徳島大学栄養生命科学教育部食品機能学分野)

大西 康太, 河合 慶親 (同 医歯薬学研究部食品機能学分野)

【目的】 リソソームは, 細胞内外の幅広い分子種の分解を担う細胞小器官である。マクロファージにおける本機能不全が, 動脈硬化症の発症に寄与する可能性が指摘されており, リソソーム活性を適切に調節することは, 本疾病に対する予防戦略となりうる。本研究では, 日常的な食事から摂取可能なポリフェノール類に着目し, 本分解活性を亢進する食品成分の探索と作用機序の解析を行った。

【方法と結果】 J774.1マウスマクロファージ様細胞に対して計54種類の天然ポリフェノール化合物をそれぞれ投与し, DQ-BSA の分解量を指標にリソソーム活性を評価した。その結果, 数種のフラボノール類を投与した細胞のリソソーム活性が有意に亢進した。mTOR 阻害剤である Torin1にも同様の活性が認められたことから, 本細胞系におけるリソソーム活性が, mTORC1またはmTORC2シグナルを介して制御される可能性を想定した。興味深いことに, 評価した食品成分の中で最も高い活性を示したイソラムネチンは, mTORC2の基質である Akt のリン酸化を抑制し, また, mTORC2の下流で活性制御される転写因子 FOXO3の標的遺伝子発現を誘導した。以上の結果から, イソラムネチンによるリソソーム活性の増強機構に mTORC2シグナルが関与する可能性が示唆された。現在, mTORC1/2活性をそれぞれ欠失した細胞を作出し, 本作用機序の更なる解析を進めている。

6. CT 検査による医療被ばく低減に関する提言からみた徳島大学病院の CT 検査の推移

吉原 穂積, 吉田みどり, 細木 秀彦, 水頭 英樹, 前田 直樹, 誉田 栄一 (徳島大学大学院医歯薬学研

究部歯科放射線学分野)

音見 暢一, 天野 雅史, 湯浅 将生, 山田 健二,
川田 直伸, 原田 雅史, 誉田 栄一 (徳島大学病院
放射線部)

音見 暢一, 原田 雅史 (徳島大学大学院医歯薬学研
究部放射線医学分野)

X線を利用した診断・治療は国民の健康に多大な恩恵をもたらしているが、一方で患者の医療被曝が増加している。国連科学委員会の2008年の報告書によると、日本平均の医療被曝は3.87mSvで自然放射線の2.1mSvを大きく上回っている。特にX線CTによる被曝は、医療被曝の50%を占めている。世界的にみると、人口100万人当たりのCT装置は日本が101台と最大で、2番目のオーストラリアの54台の約2倍となっている。日本ではCT撮影件数は毎年増加している。また本年4月には厚生労働省よりCT撮影時の患者被曝記録の義務化の方針が打ち出された。すなわち徳島大学病院でもCT検査数の推移を調査し、現状を把握することが重要である。本研究では徳島大学病院における2001年から2017年までのCT撮影件数を調査し、全国のCT撮影件数との比較を行った。徳島大学の撮影件数の推移は年々増加を示し、16年間の増加は約2.5倍であった。この増加率は全国平均を上回っていた。放射線診療に関わる者には、放射線利用の有効性を損なうことなく必要以上の被曝を避け、医療被曝を低減することが求められ、特にCTについて重要である。さらに年齢を考慮する必要がある。超音波検査やMRI検査などのX線を用いない代替検査の可能性などを一層考慮する必要があると提言が述べているので、徳島大学病院におけるCT撮影状況を精査する必要性が示唆された。

7. リゾフォスファチジン酸を標的にしたアレルギー性気道炎症制御についての検討

近藤 真代, 坂東 弘基, 香川 耕造, 西村 春佳,
小山 壱也, 佐藤 正大, 豊田 優子, 吾妻 雅彦,
後東 久嗣, 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研
究部呼吸器・膠原病内科学分野)

吾妻 雅彦 (同 医療教育開発センター)

小川 博久 (同 疾患病理学分野)

【目的】リゾフォスファチジン酸 (LPA) は、CD4陽性細胞のIL-13遺伝子発現を増強し、抗原感作により喘息

患者肺胞洗浄液 (BALF) 中のLPAは増加し、LPA吸入は好酸球性気道炎症を誘導する。一方LPA2KOマウスでは急性アレルギー性気道炎症が抑制される等の報告があり、アレルギー性気道炎症にLPAの関与が示唆される。しかしながら、その機序は不明でありマウスモデルを用いて検討を行った。【方法】BALB/cマウスにLPAを隔日5回点鼻し、最終点鼻24時間後にBALFを採取し、肺の摘出を行い各種解析を行った。また、ヤケヒョウヒダニ抽出物 (Dp) を腹腔内投与し感作後、Dpを経鼻投与して作成した急性アレルギー気道炎症モデルに、LPA antagonistを6回経鼻投与し、最終点鼻24時間後にBALF、肺の摘出を行い各種解析を行った。【結果】LPA点鼻により、マウスBALF中の細胞数増加、IL-13、肺IL-33の有意な上昇をもたらした。急性アレルギー気道炎症モデルマウスに対するLPA antagonist投与は、気道過敏性やBALF中の総細胞数・好酸球数、IL-13や肺IL-33の増加を抑制した。肺病理学的変化についての検討も行った。【結論】LPAはアレルギー性気道炎症に関与し、LPAの阻害が治療標的になる可能性が示唆された。

8. シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の探索とその有効性の検証

合田 光寛, 濱野 裕章, 岡田 直人, 今西 正樹,
座間味義人, 桐野 靖, 中村 敏己, 寺岡 和彦,
石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

齊家 和仁, 新村 貴博, 今西 正樹, 座間味義人,
池田 康将, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研
究部臨床薬理学分野)

伊勢 諒, 石澤 有紀, 堀ノ内裕也 (同 薬理学分
野)

中馬 真幸, 武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理
センター)

【目的】シスプラチン誘発腎障害は、治療継続の妨げとなる場合があり、臨床上大きな問題となっている。一方で、現在、シスプラチン誘発腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、水分負荷などが推奨されているが、患者への負担も大きく、新しい予防法の確立が求められている。そこで、本研究では、ビックデータ解析を用いた腎障害予防薬候補の探索、およびその薬剤の有効性を検証するための基礎的実験を行なった。

【方法】FEARS (大規模副作用症例報告データベース) および LINCS (遺伝子発現データベース) を用いて、既存薬の中からシスプラチン誘発腎障害を軽減させる可能性のある薬剤を抽出し、腎障害予防薬候補とした。さらに、C57BL6マウスを用いてシスプラチン誘発腎障害モデルを作製し、各種検査値および病理学的評価により腎障害の程度を評価し、予防薬候補薬剤の腎障害抑制効果を検証した。

【結果】FEARS および LINCS 解析によって、シスプラチンとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品として、3種類の薬剤が抽出された。シスプラチン投与により作製した腎障害モデルマウスに各予防薬候補を4日間投与したところ、シスプラチン誘発腎障害を有意に抑制することが明らかになった。

【結論】本研究の結果より、FEARS, LINCS により抽出した既存医薬品がシスプラチン誘発腎障害の予防薬になる可能性が示唆された。

9. 自家網膜移植術を施行した症例

山田 光則 (山田眼科)

前野 貴俊 (東邦大学医療センター佐倉病院眼科)

山田 桂子 (ハーバード大学 BID 医療センター眼科)

【背景】 現在 iPS 細胞や ES 細胞を網膜細胞に分化させて網膜に移植する治療法が検討されているが、周辺部網膜を黄斑部に自家移植して、解剖学的にも機能的にも良好な結果が得られるとすると、網膜再生医療の領域での大きな paradigm shift となる可能性があると考えられている。

【方法】 今回72歳と82歳の女性で複数回の手術歴のある難治性黄斑円孔を有する2症例に、米国 Duke 大の Mahmoud らの方法にもとづき自家網膜移植手術を行った。散瞳不良のため耳上側の周辺網膜に網膜剥離を作成後、病巣より0.5乳頭径大きな遊離移植片を採取し、黄斑円孔内へ埋没させ眼内のガスをシリコンオイル (SO 1000cs) に置換し、3ヵ月後に SO を抜去した。

【結果】 原法と違いパーフルオロカーボンを使用しなかった。移植片断端の神経網膜層と円孔縁のそれとの連続性を光干渉断計 (OCT) で確認できた。術後視力も症例1は0.06→0.15へ症例2は指数弁→0.05へ改善していた。

【考按】 以前から網膜中心動脈の閉塞が4時間以上つ

づくると神経網膜内層に深刻な不可逆的損傷が生じるとされており、網膜循環が遮断された遊離網膜弁が再び視神経へシグナルを送れることは困難と思われてきた。グリアであるミューラー細胞は成人の周辺網膜でその progenitor 的性格を有しているとされるが、移植された網膜弁でも stem cell のように内層に移動して外層の神経網膜の修復を促進する可能性が推察される。

10. 血液透析患者における尿路疾患による菌血症の検討

西谷 真明, 阪野 太郎, 伊藤 文子 (社会医療法人川島会川島病院泌尿器科)

横田 成司 (同 鳴門川島クリニック)

島 久登, 水口 潤 (同 川島病院腎臓内科)

目的：維持血液透析患者の血液培養陽性例は、免疫能低下や低栄養状態などの背景因子の影響もあり予後不良とされている。今回、維持血液透析患者で尿路疾患を原因として血液培養陽性となった症例の臨床像を検討した。対象と方法：2013年1月より2018年3月までに維持血液透析患者で尿路疾患を原因として血液培養陽性となった6例 (男性4例, 女性2例) について臨床的検討を行った。

結果：血液培養陽性時の平均年齢は76.2歳 (64-81歳)、透析導入からの平均経過期間は49.0ヵ月 (0-97ヵ月) であった。透析導入の原疾患は糖尿病性腎症が5例, ANCA 関連腎炎が1例で、6例全例で糖尿病を合併していた。診断は急性前立腺炎2例, 前立腺膿瘍1例, 急性腎盂腎炎1例, 結石性腎盂腎炎1例, 尿閉による両側水腎症を伴う腎盂腎炎1例であった。血液培養では、5例に大腸菌 (うち2例で ESBL 産生), 1例に肺炎桿菌が同定された。全例に感受性のある抗菌薬を投与するとともに、前立腺膿瘍症例に対しては経会陰的ドレナージ, 結石性腎盂腎炎症例に対しては尿管ステント留置, 尿閉による両側水腎症を伴う腎盂腎炎症例には膀胱カテーテル留置を行うことにより、全例で治癒が得られた。

結論：尿路疾患による血液培養陽性例では、適切な抗菌薬を投与するとともに速やかなドレナージを考慮することにより、維持血液透析患者においても比較的良好な予後が得られると考えられた。

11. 当科における高齢者肺癌の臨床的検討

高橋 直希, 荻野 広和, 埴淵 昌毅, 西條 敦郎,
飛梅 亮, 香西 博之, 米田 浩人, 福家 麻美,
三橋 惇志, 宮本 憲哉, 軒原 浩, 後東 久嗣,
西岡 安彦 (徳島大学病院呼吸器・膠原病内科)
埴淵 昌毅 (公立学校共済組合四国中央病院臨床研究
センター)
軒原 浩 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

【目的】高齢者肺癌の臨床的特徴を明らかにすることを目的に後ろ向き研究を行った。

【方法】2012年4月から2015年3月に当科で診断した原発性肺癌349例のうち333例を対象とした。その中で高齢者の臨床的特徴や治療成績を若年者と比較した。

【結果】高齢者群の性別、組織型、臨床病期の割合は若年者群と同等であった。PSは若年者群と比較し不良であり、併存症数および標準治療未実施の割合が有意に高かった。根治的切除が施行された早期症例では、高齢者群の無再発生存期間、全生存期間は若年者群と同等であった。また標準的治療が施行された進行例において、高齢者群の1次化学療法は無増悪生存期間は若年者とはほぼ同等であり (5.7ヵ月 vs. 5.2ヵ月, $p=0.083$), またGrade3以上の有害事象の発症数に差はなかった。しかし高齢者群において実施化学療法レジメン数が少なく、全生存期間中央値も不良であった (13.4ヵ月 vs. 28.0ヵ月, $p<0.001$)。

【総括】高齢者肺癌は病期を問わず標準治療の有効性や忍容性は若年者とはほぼ同等であるが、併存症数や標準治療未実施の割合が多く、進行症例では予後不良となる可能性が示唆された。

12. 消化器がん患者における入院時の栄養指標が退院時の Barthel Index に及ぼす影響について

松本 明彦, 江西 哲也, 西 仁美 (徳島市民病院
リハビリテーション科)
松本 明彦, 西 仁美, 上田 博弓 (同 栄養サポ
ートチーム)

【背景】近年では日本人の食事の欧米化により、消化器がんの罹患率は上昇傾向である。さらに治療過程で栄養不良を呈しやすく、退院時の Activities of Daily Living (ADL) に影響することを経験する。そこで消化器が

ん患者の栄養指標と入院時、退院時の ADL の関連を検討した。

【方法】消化器がんと診断され外科的治療を施行した91例を対象とした。検討項目は栄養指標として入院時の Modified Controlling Nutritional Status (MCONUT), ADL 指標として入院時、退院時の Barthel Index (入院時 BI, 退院時 BI) を測定した。検討方法は MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI の相関関係を検討した。

【結果】検討項目の平均値は MCONUT で 4.9 ± 2.4 , 入院時 BI は 21.9 ± 17.9 点, 退院時 BI は 51.6 ± 28.9 点であった。MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI でそれぞれ負の相関関係を認めた。

【考察】MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI は相関することが示唆された。MCONUT と入院時 BI が相関を示したことは、入院時すでに低栄養である可能性が考えられた。また退院時 BI も同様に相関を示したことは、ADL 改善は入院時の栄養状態に依存することが示唆された。

【結論】消化器がん患者では入院時の栄養状態が退院時の ADL に影響することが示唆された。

13. 徳島市民病院関節治療センターにおける患者調査
長谷加容子, 岸 潤 (徳島市民病院関節治療セン
ターリウマチ・膠原病内科)
江西 哲也 (同 リハビリテーション科)
樋口 忠弘, 竹内 誠, 佐藤 亮祐, 吉岡 伸治,
中村 勝, 中野 俊次 (同 整形外科)

2012年4月に当院に設立した脊椎・人工関節センターは、整形外科による脊椎と下肢関節の手術に特化したセンターであったが、2018年4月から関節治療センターに改変した。新たに2名のリウマチ専門医がリウマチ・膠原病内科へ、手の外科を専門にしている医師1名が整形外科へ、それぞれ就任し、関節の機能障害をきたす疾患の治療を整形外科、リウマチ・膠原病内科、リハビリテーション科の3科で総合的に行う体制となった。2018年5月現在、関節治療センターのリウマチ・膠原病内科に通院している関節リウマチ患者の現状と整形外科、リハビリテーション科との連携に期待することを調査した。患者の概要は、患者数196名 (女性154名, 男性42名), 平均年齢48歳, 平均罹病機関6年3ヵ月, MTX 使用頻度52%, 平均MTX量8.1mg/週, ステロイド使用頻度16.3%, ステロイド使用量PSL1~4mg/日 22名, 5~

9mg/日9名, 10mg/日以上 1名, 生物製剤・JAK阻害剤使用35名(インフリキシマブ1名, エタネルセプト6名, アダリムマブ7名, ゴリムマブ2名, セルトリズマブ5名, トシリズマブ6名, アバタセプト5名, トファシチニブ2名, バリシチニブ1名)であった。連携に対する期待としては手術による疼痛コントロール, 手術・リハビリテーションによる関節機能の改善など挙げられた。

14. 生活期脳卒中患者に対するロボットリハビリテーションの効果

高田 昌寛, 中内 沙恵, 木下 大蔵, 大寺 誠, 池村 健, 元木 由美, 武久 洋三(博愛記念病院)

【はじめに】

訪問リハビリテーション(以下, 訪問リハ)を利用中の生活期脳卒中患者に対し, ロボットリハビリテーションとしてHonda歩行アシスト(以下, アシスト)を導入し社会参加の拡大が得られたため報告する。

【対象】

2010年7月くも膜下出血を発症した50歳代後半・男性, 翌月回復期病棟へ転院し, 2011年4月屋内交互型歩行器歩行・車椅子併用にて自宅退院した。2014年1月訪問リハ開始, 屋内両側杖歩行が可能となり, 2016年3月アシストを導入した。

【方法】

2016年11月~2017年4月末までの外来診療時(1回/月)におけるアシスト実施前/後での1)10m快適歩行速度(以下, 歩行)・2)Functional-Reach-Test(以下, FRT)・3)重心動揺計前後径距離(以下, 前後径)及び, Modified-Fall-Efficacy-Scale(以下, MFES)を評価し, 比較検討を行なった。

【結果】

実施前/後における6ヵ月平均値は1)0.67/0.72(m/sec)・2)18.8/27(cm)・3)5.42/7.04(cm)であった。最終診療時MFES121点, 屋外片側杖歩行獲得に至った。

【考察】

実生活圏内でのアシスト使用により転倒恐怖感が軽減し, 社会参加の拡大が得られた。アシストは, 運搬可能かつ, 装着が簡便な為, 在宅生活期リハをサポートできる効果的歩行練習装置であると示唆された。

15. 徳島市民病院緩和ケア病棟の現況報告

片山 和久(徳島市民病院緩和ケア内科)

多田 幸雄(腫瘍精神科)

惣中 康秀(腫瘍外科)

【はじめに】2015年4月に「がんセンター」を設立し, 2017年3月よりまずは「緩和ケア病床」の運用を開始し, 4月に腫瘍精神科医の着任後にそれを発展させる形で6月より「緩和ケア病棟」の運営を開始しております。「緩和ケア病床」から症例も含めて, 当院の「緩和ケア病棟」の現況報告とともに, ご紹介を兼ねてご報告させていただきます。

【現況の報告】2017年3月から2018年3月までの入院患者総数(のべ人数)は, 303症例(男性142人, 女性161人)でした。がん種別では, 消化器がん147人(48.5%), 婦人科がん56人(18.5%), 血液疾患32人(10.6%), 肺がん27人(8.9%), 乳がん15人(5.0%), 脳腫瘍10人(3.3%), 泌尿器がん7人(2.3%), その他9人(3.0%)でした。

開設当初は「緩和ケア病棟」の入院に関して各がんの担当科が主治医を務めており, 腫瘍精神科がサポートする形で運営しておりました。結果的に院内発生の方が優先となりましたので, 他病院からの入院を積極的にお引き受けすることが難しい状況でした。2018年3月より緩和ケア内科が着任し他病院からの受け入れも積極的に開始しております。

16. 地域医療に, 阿波踊りの賑わいを

本田 壮一, 小原 聡彦, 鈴記 好博(美波町国民健康保険美波病院内科)

橋本 崇代(同 外科)

河南 真吾(県立海部病院総合診療科)

鈴記 好博, 河南 真吾, 谷 憲治(徳島大学大学院総合診療医学分野)

谷 憲治(徳島大学病院総合診療部)

【目的】開催団体の累積赤字で, 2018年の阿波踊りの開催が危惧されている。徳島県の地域医療は, 阿波踊り文化の影響がある。1年間の活動をふりかえり, その賑わいを検証する。【方法】2017年の当院や演者の経験をまとめた。【結果】①踊り期間の8月12日から15日は週末と重なり, 参加しやすい日並びであった。関連病院と

なっている徳島大学の医局・研究室の連：三徳連（呼吸器・膠原病内科）、いちない連（血液・内分泌代謝内科）、地医輝連（総合診療部・地域医療サークルの合同連）、ハート連（循環器内科）に参加した。昼間には、消化器がん講演会，“Cancer meeting”，眉山学術シンポジウム，生命科学阿波おどりシンポジウムなどが開催され，著名な演者の講演を聞いた。②3月のとくしまマラソンでは，救急サポートランナーを務めた。沿道には，さまざまな連の応援がみられた。③7月16日には，ひわさうみがめトライアスロンの救護を務めた（美波町）。準備体操には，阿波踊り体操が行なわれた。④5月には，第8回日本プライマリケア連合学会が高松市で開催された。懇親会で阿波踊りを行い，盛会となった。⑤11月14日の「世界糖尿病デー」に合わせ，啓発のため，阿波おどり会館が青色に照明された。【結論】人口減少の加速している徳島県民の健康寿命は，運動不足から下位にあると報道された。交流人口を増やし，良い運動習慣となる阿波踊りを応援したい。

17. 大動脈弁直下の His 束電位記録部位に副伝導路が存在し治療を断念した A 型 WPW 症候群の 1 例

土山 洋介，飛梅 威（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

飛梅 威，松本 和久，松浦 朋美，添木 武，藤本 裕太，原田 貴文，Robert Zheng，敷藤久美子，西條 良仁，上野 理絵，川端 豊，坂東 美佳，山田 なお，伊藤 浩敬，轟 貴史，伊勢 孝之，楠瀬 賢也，山口 浩司，八木 秀介，福田 大受，山田 博胤，若槻 哲三，佐田 政隆（同 循環器内科）

症例は，34歳女性。主訴は動悸。妊娠を契機に WPW 症候群と肥大型心筋症を指摘。頻拍の既往なく，ホルター心電図では，動悸時に PAC を認めるのみであったが，HCM もあり将来のリスク軽減のためカテーテルアブレーション希望。心電図上，A 型 WPW 症候群と考えられた。EPS では，副伝導路は順行性伝導のみであり，有効不応期は600/280ms であった。まず，左房弁輪において V activation mapping を施行したが，僧帽弁輪後中隔にて体表面の Δ波から11ms 程度の早期性を認める程度であり，更に右房・右室にて mapping を施行したが，His 束電位が記録される三尖弁輪部でいずれも 9 ms

程度の早期性を認めるのみであった。そこで，Trans-aortic approach にて Valsalva 洞・左室流出路の mapping を施行したところ His 束電位の記録される NCC/LCC 接合部直下の左室流出路にて最早期心室興奮を認めた。同部位にカテーテルを押し付けたところ，Δ波は消失したが，高度の脚ブロックを認めたことから，通電により房室ブロックを生じるリスクが高く，治療は断念した。数分後には Δ波と脚ブロックは改善を認めた。本症例では，副伝導路が心房期外刺激にて減衰伝導特性を示したことと併せ，非常にまれな Nodoventricular Mahaim fiber の存在が疑われたため報告する。

18. S 字状中隔による著明な左室流出路狭窄によって生じた心不全に対してトルバプタンが著効した一例

安部 翔子（徳島県立中央病院医学教育センター）
飯間 努，藤澤 一俊，寺田 菜穂，川田 篤志，岡田 歩，山本 浩史，藤永 裕之（同 循環器内科）

症例は87歳，女性。1 ヶ月程前から動悸の症状を認め，呼吸困難が強くなるため救急受診。胸部レントゲンでは両側胸水を認めた。心電図では HR67回/分で洞調律，有意な ST-T 変化は認めず，心エコーでは左室壁運動異常はなく，EF73.7%と hyperkinetic だった。S 字状中隔による左室流出路の高度な狭窄と加速血流 ($V_{max}=7.33\text{m/s}$ ， $PG=215\text{mmHg}$)，収縮期僧帽弁前方運動を認め，それに伴う高度な MR を認めた。来院時の血液検査では心筋トロポニン T が陽性であり，冠動脈造影検査を施行したが，冠動脈に閉塞や有意狭窄は認めなかった。一般に S 字状中隔は病的意義はないとされるが，S 字状中隔を原因とする左室流出路狭窄により，心筋傷害が生じるほどの心不全を発症したと考えられた。胸水著明であり，フロセミドと ACE 阻害薬，β 遮断薬を少量より開始したが，頻脈性心房細動は続き胸水は減少しなかった。血管内 volume を保ちながらの利尿を期待し，入院4日目からトルバプタン内服を開始したところ，徐々に胸水は減少し酸素投与も中止できたため，入院7日目で退院となった。退院2ヵ月後に，労作を機に再度心不全を発症し入院となったが，トルバプタン増量で病態は速やかに改善した。S 字状中隔による著明な左室流出路狭窄によって生じた心不全に対してトルバプタンが著効した一例を経験したため，若干の文献的考察を

含めて報告する。

19. 胃巨大ポリープからの出血を契機に診断された Cowden 症候群の一例

大西 一 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
野田 和克, 田中久美子, 中村 文香, 藤野 泰輝,
三好 人正, 北村 晋志, 岡本 耕一, 宮本 弘志,
佐藤 康史, 六車 直樹, 岡久 稔也, 高山 哲治
(同 消化器内科)
久保 宜明 (同 皮膚科)
坂東 良美 (同 病理部)
岡村 誠介 (おかむら内科クリニック)

症例は60歳台, 女性。41歳時検診で胃, 大腸のポリポージスを指摘され, 特徴的な皮膚病変を有していたことから Cowden 症候群と診断された。今回は, 近医で上部消化管内視鏡検査 (EGD) を施行され, 胃に40mm 大のポリープを認めた。また血液検査で貧血 (Hb9.0) を認め, ポリープからの出血が疑われ, 精査を目的に当院に紹介。当院で施行した EGD では, 胃前庭部前壁側に40mm 大の発赤した分葉状の有茎性ポリープを認め, 頂部にはびらんと白苔の付着を認めた。同部位からの出血が強く疑われ, 悪性の可能性も否定できなかったため, 内視鏡的粘膜切除術を施行した。病理組織学的には, 腺窩上皮の増生と拡張した腺管を有する過誤腫性変化を認めたが, 悪性所見は認めなかった。また PTEN 遺伝子の解析を行ったところ, exon7 codon245 に変異 (c.733 C>T) を認めた。Cowden 症候群は PTEN 遺伝子に変異を有する常染色体優性遺伝性疾患であり, 特徴的な皮膚病変を有し, 全消化管に過誤腫性ポリポージスをきたす。消化管病変の有病率は約90%と高率であるが, 無症状のことが多く, ポリープの大きさも数 mm 程度のものである。PubMed による検索では, Cowden 症候群において上部消化管ポリープからの出血により貧血をきたす症例は, わずか数%と報告されている。また, 一般的に Cowden 症候群では exon5 変異が多いが, われわれは検索しえた限り貧血を合併した胃ポリープ症例は exon7, 8 に変異を有する傾向があり, これらの領域と上部消化管病変との間に何らかの因果関係がある可能性がある。

20. HIV 感染症の経過観察中にニューモシスチス肺炎をきたした1例

石谷 麻衣 (徳島県立中央病院医学教育センター)
石谷 麻衣, 宇高 憲吾, 関本 悦子, 柴田 泰伸,
重清 俊雄, 尾崎 修治 (同 血液内科)
手塚 敏史 (同 呼吸器内科)

【緒言】ニューモシスチス肺炎 (PCP) は代表的な日和見感染症であり, HIV 感染者においては CD4 数が200/ μ l 未満の症例が約90%を占めると報告されている。われわれは CD4 数が200/ μ l 以上にもかかわらず, 重症 PCP をきたした HIV 感染症患者を経験した。【症例】46歳, 男性。20XX-6 年に MSM パートナーから HIV 感染をきたし当科を受診した。急性期の症状は速やかに改善し, CD4 数は400-500個/ μ l であったため慢性期 HIV 感染症として経過観察中であった。20XX 年4月, 発熱と呼吸困難が出現したため受診した。胸部 CT にて両肺野にびまん性のすりガラス様陰影を認め, CD4 数468/ μ l, β -D グルカン798pg/ml であった。HIV 感染症に伴う PCP と診断し, 緊急入院となった。低酸素血症が著明であり, V60 マスクにより酸素化を図った。ST 合剤とステロイドの投与により PCP は改善し, 第6病日には V60 マスクを離脱した。PCP を発症したことで AIDS と診断し, 医療費助成制度の手続きを行った後, 抗 HIV 療法 (ART) を開始した。【考察】HIV 感染症における PCP の予防開始の基準の1つとして, CD4 数が200/ μ l 以下であることが挙げられている。しかし, CD4 数が200/ μ l を上回っていても PCP を発症する場合があります, より早期からの ART 開始を支援する環境作りが重要である。

21. 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) と胸水セルブロックにより診断にいたった悪性リンパ腫の1例

記本 直輝 (徳島県立中央病院医学教育センター)
阿部あかね, 今倉 健, 手塚 敏史, 稲山 真美,
葉久 貴司 (同 呼吸器内科)
宇高 憲吾, 柴田 泰伸 (同 血液内科)
工藤 英治 (同 病理診断科)

症例は60代女性。3週間持続する咳嗽を主訴とし, 胸部 X 線で左肺野の透過性低下をみとめたため精査目的に当科紹介となった。胸部 CT で右肺上葉に不整結節様陰影,

両側肺上葉の小葉間隔壁の肥厚，両側胸水貯留，縦隔・両側肺門部・横隔膜上・腋窩のリンパ節腫大をみとめた。初診時胸水細胞診では悪性所見はみとめられず，#4Rリンパ節に対してEBUS-TBNAを施行した。裸核状細胞のびまん性増殖をみとめ，免疫染色ではCD20陽性，Ki-67>80%，synaptophysin，CK7，CK20陰性で小細胞癌は否定的であり，B細胞性悪性リンパ腫と考えられた。気管支鏡検査後に改めて胸水を採取しセルブロック作成したところ，TBNA検体と同様の病理結果であった。sIL2-Rは9180U/mLと高値であった。血液内科に転科後，R-CHOP療法を行い腫大リンパ節の縮小，胸水減量，咳嗽消失をみとめている。

EBUS-TBNAは肺門・縦隔リンパ節腫に対する診断に用いられ，癌のリンパ節転移やサルコイドーシスの診断において有用性が高い。しかし悪性リンパ腫の診断における有用性についての報告は少なく，実際には侵襲が大きい外科的生検が行われることも多い。

今回，比較的侵襲性の低いEBUS-TBNAと胸水セルブロック検査により診断に至った悪性リンパ腫の一例を経験したので報告する。

22. 不明熱と著明な高CRP血症を呈したCD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

宮上 侑子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
宮上 侑子，中村 信元，岡本 恵伸，大浦 雅博，曾我部公子，岩佐 昌美，原田 武志，藤井 志朗，賀川久美子，安倍 正博（同 血液内科）
三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）
上原 久典（同 病理部）

症例は68歳女性。50歳より糖尿病，60歳で脳梗塞の既往あり。X年2月中旬に転倒による右足関節骨折に対して骨接合術を施行した。3月より38℃の稽留熱が持続し，CRP 4.56mg/dlで抗菌薬は無効，各種自己抗体も陰性で黒色便をきたし4月中旬に入院した。全身浮腫，胸腹水あり，CTでは右頸部に3cm大，傍大動脈にもリンパ節腫脹があり，WBC 13000/ μ l，Hb 5.5g/dl，Plt 30.2万/ μ l，PT-INR 2.13，APTT 45.6sec，LDH 286U/l，ALP 1205U/l，sIL-2R 5400U/l，CRP 27.5mg/dl。頸部リンパ節生検では大型の異型細胞が出血や壊死を伴って増殖し，CD10，CD20，ALK陰性，CD79 α ，CD30，MUM-1，bcl-6陽性，Ki-67 75%，JH遺伝子再構成陽性で骨

髄浸潤もみられ，CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）Stage IVBと診断した。PSLは無効で，たこつば型心筋症と肺水腫を発症したため人工呼吸管理下で減量CHOP療法を行い，速やかに炎症所見と全身状態は改善した。治療前からCD20陰性を呈するDLBCLはまれで，本例ではキャッスルマン病様の著明な炎症所見を呈して急速に全身状態が悪化する経過をとり，示唆に富む症例と考えられた。

23. 免疫介在性壊死性ミオパチーの1例

森 あずさ（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
森 あずさ，内藤 伸仁，坂東 紀子，原田 紗希，河野 弘，豊田 優子，後東 久嗣，西岡 安彦（同呼吸器・膠原病内科）
山崎 博輝，梶 龍兒（同 神経内科）
林 理恵，久保 宜明（同 皮膚科）

【症例】57歳，男性。【臨床経過】数年前から古紙を扱う仕事に従事していた。X-1年12月両手指の冷感，疼痛，色調変化が出現した。X年1月咳，労作時呼吸困難，軽度の嚥下困難感が出現し，当院皮膚科を受診した。手指PIP関節遠位の皮膚硬化をみとめ全身性強皮症と診断された。胸部X線写真で間質性肺炎が疑われ，当科に紹介，2月に精査のため入院した。皮疹は認めず，血清中筋原性酵素上昇，全身性炎症所見，筋炎を示す筋電図変化，筋生検で炎症性筋疾患として矛盾しない所見を認め，厚労省の診断基準にて多発性筋炎と診断した。抗Jo-1抗体や抗ARS抗体は陰性だった。間質性肺炎を合併しており，プレドニゾロン（PSL）60mg/dayとタクロリムス（Tac）で治療を開始した。その後，筋病理の専門的な診断と抗SRP抗体陽性が判明し，免疫介在性壊死性ミオパチーと診断した。治療により症状は軽快，CKは低下し，PSLを漸減中である。【考察】免疫介在性壊死性ミオパチーは，免疫学的異常を背景として，組織学的に活動性の筋線維壊死・再生変化が認められる疾患群で，抗SRP抗体や抗HMGCR抗体の出現と関連している。四肢近位部優位の左右対称性の筋力低下と筋萎縮，CK著明高値，治療抵抗性が特徴的とされるが，本症例は抗SRP抗体陽性，CKは著明高値だったが筋症状は軽微で，免疫抑制薬の併用により，経過は良好であった。

24. ANCA 関連血管炎との鑑別を要した IgG4 関連腎疾患の 1 例

宮上 慎司 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 宮上 慎司, 小野 広幸, 岸 誠司, 稲垣 太造,
 湊 将典, 上田 紗代, 西村 賢二, 柴田恵理子,
 田蒔 昌憲, 岸 史, 村上 太一, 安部 秀斉,
 長井幸二郎 (同 腎臓内科)
 近藤 英司 (同 耳鼻咽喉科)
 内藤 伸仁, 西岡 安彦 (同 呼吸器・膠原病内科)

【症例】67歳, 女性

【主訴】倦怠感

【現病歴】20XX 年 1 月に近医で中耳炎に対して保存的治療を受けたが改善しなかった。CT で右中耳に軟部陰影を認め, MPO-ANCA 陽性であり, 同年 2 月に当院耳鼻咽喉科を受診した。CRP 高値と IgG4 高値も認め, ANCA 関連血管炎や IgG4 関連疾患が疑われた。4 月には倦怠感が出現し, 腎機能障害 (Cr 0.58→1.36mg/dl) も認めた。5 月に中耳組織生検を施行したが確定診断に至らず, 急性腎障害 (Cr 3.52mg/dl) を呈した。

【臨床経過】急性腎障害の鑑別を進め, 腎前性, 腎後性は否定された。腎生検にて尿細管間質に高度の単核球を中心とする炎症細胞浸潤を認め, その細胞は IgG4 陽性であった。日本腎臓学会の診断基準に合致し, IgG4 関連腎疾患と診断した。糸球体の半月体形成や小動脈の血管炎などの所見は認められなかった。単純 CT では腕頭動脈周囲や総腸骨動脈周囲に軟部陰影を認め IgG4 関連動脈疾患の合併も示唆された。プレドニゾロン 30mg (0.6 mg/kg) で治療を開始した。高 K 血症と尿毒症症状の増悪を認め, 一時的に血液透析を要したが病態は寛解した。

【考察】ANCA 関連血管炎と鑑別を要した IgG4 関連腎疾患を経験した。本症例は MPO-ANCA 陽性であったが糸球体病変や血管炎を示唆する所見も認めなかったことから ANCA 関連血管炎の併発は否定的であった。

25. 大動脈弁人工弁 (機械弁) 置換術後遠隔期に生じた OMI-VT storm に対し経心房中隔的に施行したカテーテルアブレーションが著効した 1 例

高橋 未奈, 飛梅 威 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 飛梅 威, 松本 和久, 松浦 朋美, 添木 武,

藤本 裕太, 原田 貴文, Robert Zheng, 敷藤久美子,
 西條 良仁, 上野 理絵, 川端 豊, 坂東 美佳,
 山田 なお, 伊藤 浩敬, 轟 貴史, 伊勢 孝之,
 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受,
 山田 博胤, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例は, 68歳女性。主訴は動悸。51歳時に感染性心内膜炎に伴う大動脈弁閉鎖不全症に対し, 大動脈弁人工弁置換術 (機械弁) 施行。67歳時動悸にて前医救急外来受診。心電図にて HR 210/分の心室頻拍を認め, アミオダロン・硫酸マグネシウム投与されるも停止せず, DC 200J 施行され停止。入院後精査にて心尖部陳旧性心筋梗塞に伴う心尖部瘤に伴う心室頻拍が疑われた。ICD 植込み後, アミオダロン・メキシレチン内服開始され退院。以後落ち着いていたが, 5ヵ月後に心室頻拍による ICD 頻回作動を認め, 前医受診。緊急入院となり, リドカイン・ソタロール・硫酸マグネシウム等で内服調整されるも心室頻拍のコントロールがつかず, 加療目的にて当院転院。心室頻拍に対しカテーテルアブレーション施行。大動脈弁が人工弁 (機械弁) であるため, 経大動脈的なアプローチは不可能であったため, 経心房中隔的にカテーテルを挿入手技を施行。心尖部に心室瘤と低電位領域を認めた。心室頻拍中に心室瘤の心室中隔側に最早期興奮部位と mid-diastolic potential を認めたため, 同部位に通電施行。通電中に心室頻拍は停止し, 以後, 心室頻拍は誘発不能となった。以後薬剤の減量を行いつつ外来フォローを行っているが心室頻拍の出現は認めていない。

26. 永久ペースメーカー植込みが必要となった頸髄損傷の一例

中野 勇希, 高丸利加子, (徳島県立中央病院医学教育センター)
 中野 勇希, 市原新一郎, 早瀬 修, 高丸利加子,
 片岡 秀之 (同 総合診療科)
 小阪 浩史 (同 整形外科)
 飯間 努 (同 循環器内科)
 割石精一郎, 筑後 文雄 (同 心臓血管外科)

徐脈や心静止を頻回に繰り返し, 永久ペースメーカーの植込みが必要となった頸髄損傷の一例を経験したので, 若干の文献学的考察を加えて報告する。

<症例>

50歳代, 男性。

20XX/4/XX, 飲酒後に前額部から転倒。CPA となり、バイスタンダー CPR が施行されている。救急隊現着時には心拍再開しており、当院 ER に搬送。来院時意識レベルは GCS: E1V1M1, 循環動態は不安定で四肢の弛緩性麻痺を認めた。CT では明らかな頭蓋内病変や骨折脱臼、軟部損傷などを認めなかった。頸髄損傷とそれによる神経原性ショック・CPA を疑い、カテコラミン投与、気管挿管などを施行し総合診療科に入院、ICU 入室となった。

第5病日頃より吸引や体交で一過性の徐脈を認める様になった。

第9病日に施行した MRI で C3/4 レベルの頸髄損傷を認めた。

同日、気管支鏡下で吸痰中、心静止となり CPR 開始。アトロピン投与も行い、心拍再開した。頸髄損傷による交感神経遮断から副交感神経が活動亢進となり心静止に至ったと考えられた。

その後も吸痰や体交で頻回に心静止となり、その度に CPR やアトロピン投与を行なった。第17病日になっても改善なく、イソプロテレノール持続投与下でも心静止を繰り返したため、第18病日に CAG にて冠動脈病変がないことを確認後、一時ペーシングを施行。第20病日に永久ペースメーカー植込みを行なった。

その後は循環動態も安定。四肢麻痺の改善はないものの意識レベルは回復基調で瞬きや口の動きで意思疎通が可能となり、第24病日に一般病棟に転棟となった。

27. 宿便性イレウスに対し内視鏡的閉塞解除に成功した1例

富山 翔悟 (徳島県立中央病院医学教育センター)
香川美和子, 松本 友里, 田村 潮, 大塚加奈子,
森 敬子, 林 真也, 高橋 幸志, 鈴木 康博,
中本 次郎, 青木 秀俊, 柴田 啓志 (同 消化器内科)

【症例】80代女性【主訴】腹痛【現病歴】右上腕骨骨折の加療目的で前医に入院中、腹痛が出現した。CT で左側結腸に便塊様の異物を認め、それより口側腸管が著明に拡張しており宿便性イレウスと診断され当院へ搬送された。【臨床経過】緊急手術を考慮し外科医へ相談したが、高齢で基礎疾患多数あり手術のリスクが非常に高いと考えられた。また、血液検査では CK や LDH の上昇

など腸管虚血を疑う所見に乏しく、CT 上明らかな free air を認めなかったことからまずは内視鏡的に閉塞解除を試みる方針とした。内視鏡を挿入したところ SD 付近に3~4 cm 大の楕円形の便塊を認め、その近傍に比較的広範囲の地図状潰瘍を認めた。便塊は硬い繊維物質であり各種デバイスにより細かく破碎して大きめの破片を回収し、グリセリン浣腸を散布し終了した。その後多量の排便・排ガスが得られ、症状は改善した。翌日より食事摂取を再開したが、症状の再燃は見られず経過良好にて転院となった。【考察】宿便性イレウスでは保存的加療により閉塞性大腸炎をきたし致命的になることがあるため手術適応となることが多い。しかし症例の多くは年齢や基礎疾患、ADL 低下に伴う腸管蠕動低下が背景にあり、手術のリスクが高い。本症例のように明らかな腸管虚血、穿孔などが無い宿便性イレウスに対して内視鏡による閉塞解除は低侵襲であり、治療の選択肢となりうると考えられる。

28. 既往歴を重んじるべきであった消化管出血の一例

八木 一成 (徳島県立中央病院医学教育センター)
森 勇人, 藤本 啓介, 藤木 和也, 佐尾山裕生,
石川 大地, 松下 健太, 四方 祐子, 川下陽一郎,
近清 素也, 大村 健史, 中川 靖士, 広瀬 敏幸,
倉立 真志, 八木 淑之 (同 外科)
藤本 鋭貴, 筑後 文雄 (同 心臓外科)

【症例】86歳女性【主訴】気分不良、意識消失【既往歴】20XX-8年に腹部大動脈瘤に対してYグラフト置換術、胸部大動脈瘤に対し、ステントグラフト内挿術。【現病歴】20XX年A月5日に血便を主訴に当院救急外来を受診し、精査加療の目的で同日消化器内科に入院。上部下部消化管内視鏡検査を施行するも、明らかな出血源は同定できず、憩室出血疑いで自宅退院。同14日、喫煙後に気分不良を訴えた後に、意識を消失し、当院に救急搬送。到着時、GCS E4V4M6, 血圧88/50mmHg, 脈拍85回/分, 呼吸数26回/分, SpO2 90% (room air), 体温36.9℃。下腿の網状皮斑、乳酸値の上昇を認め、ショックと考えた。直腸診で鮮血便を認め、消化管出血による循環血液量減少性ショックを疑った。大動脈瘤治療後であり、大動脈腸管瘻を疑い緊急で造影CTを撮影したところ、右総腸骨動脈に仮性動脈瘤と周囲小腸の液体貯留を認めた。同日、血管造影を行ったところ、腸管内が造影され総腸

骨動脈瘤小腸瘻と診断し、ステントグラフト内挿術を施行。同16日、感染リスク軽減の目的で、瘻孔部の小腸部分切除術を施行。術後、感染徴候は認めず、経過は良好。

【考察】大動脈瘤術後の大動脈腸管瘻の発生頻度は1%以下と非常にまれであるが、診断治療が遅れると致死的な疾患である。大動脈の手術が既往にある患者が消化管出血をきたした際には、大動脈腸管瘻を常に頭の片隅において診断にあたる必要があると考えた。

29. アナフィラキシーショックに *H.pylori* 除菌薬による

急性汎発性発疹性膿疱症を合併した1例

三好 彩佳 (徳島県立中央病院医学教育センター)
三好 彩佳, 松下 健太, 荒瀬 美晴, 湯浅 志乃,
大村 健史, 三村 誠二 (同 救急科)
高丸利加子, 中野 勇希, 早瀬 修, 片岡 秀之,
市原新一郎, (同 総合診療科)
辻本 賀美, 山村 里恵, 敷地 孝法 (同 皮膚科)

【背景】アナフィラキシーショックによる死因は、窒息・呼吸不全、循環不全であり、初療ではショックの離脱に重点が置かれ、他の病態が合併している場合診断が遅れることがある。

【症例】51歳男性。十二指腸潰瘍を指摘され *H.pylori* 陽性であったため、ポノサップバックRを内服した。内服4時間後に痒みが出現し、8時間後に悪寒が出現したため近医を受診した。初診時のsBPは110mmHgで、PSL投与したが症状改善なく、嘔気あり、sBP90mmHgに低下したため、アドレナリン筋注後に当院救急搬送となった。来院時sBP160mmHgに上昇しており、38.8度の発熱、腹部と下肢に紅斑を認めた。血液検査で炎症反応は認めず、アナフィラキシーショックの診断で経過観察目的に入院となった。第1病日、発熱は持続しsBP100mmHgと低下、炎症反応上昇を認めたことからトキシックショック症候群も考慮しVCM投与を開始した。第2病日、腹部と下肢に帽針頭大の膿疱が出現し、急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) の診断基準を満たしたため、PSL投与開始した。以降、解熱傾向、皮疹は消退傾向となった。

【考察】AGEPは、重症型の薬疹の1つである。*H.pylori* 除菌療法の副作用として、2~5%の患者に皮疹を認める。近年 *H.pylori* 除菌後のAGEPの報告が多いとされており、本症例では、第2病日に診断基準の主要所見す

べてを満たし確定診断に至った。薬剤によるアナフィラキシーショックの場合、AGEPが合併する可能性も考慮する必要がある。

30. 腹水細胞診が診断の契機となった卵管上皮内癌の一例

高橋 智子 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)
岡田 真澄, 湊 沙希 (同 産婦人科)
佐竹 宣法 (同 臨床検査科)

近年、卵巣・卵管・腹膜の高異型度漿液性癌 (HGSC) の多くが、卵管上皮から発生し、その前駆病変は漿液性卵管上皮内癌 (STIC) であるという概念が支持されている。STICは非浸潤性の上皮内癌だが、大部分は卵管采に存在しており、卵巣や腹膜に播種する可能性が高いが、術前に診断することは極めて困難である。今回、良性疾患に対する両側付属器切除術後に、腹水細胞診を契機としてSTICと診断した一例を経験したので報告する。症例は62歳、女性、2妊2産。20年前より他院にて約5cm大の右卵巣囊腫を指摘され、経過観察されていた。約2年前より当院へ転院し、卵巣囊腫に変化がないため経過観察していたが、骨盤臓器脱の症状が出現、増悪したため、今回腹腔鏡補助下腔式子宮摘出術・両側付属器摘出術・腔閉鎖術を行った。子宮は萎縮しており、左付属器には肉眼的に異常は認めなかった。右卵巣は鷲卵大に腫大していた。腹腔内に腹水は認めず、腹腔洗浄細胞診を採取したところ、核が腫大し、クロマチンの増量した細胞が集塊状に出現していた。右卵巣腫瘍は漿液性嚢胞腺腫であった。病理組織学的に原発巣検索を行ったところ、左卵管采に異型卵管采上皮が乳頭状、不規則な管腔形成性に増殖している部分を認めた。間質浸潤はなくSTICと診断した。良性疾患においても、腹水細胞診や腹腔洗浄細胞診を施行することで、STICを発見しうる可能性が示唆された。

31. 転移性膀胱癌に対する Pembrolizumab の投与経験

武原悠花子 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)
武原悠花子, 喜多 秀仁, 上野 恵輝, 林 秀樹,
水田 耕治, 橋本 寛文 (同 泌尿器科)

症例は70代男性。2018年1月に肉眼的血尿を主訴に前

医を受診し、尿細胞診で class V, 超音波検査で膀胱腫瘍と右水腎症を認めため精査加療目的で当科紹介となった。CT では右下部尿管に浸潤する膀胱腫瘍と右水腎・尿管症および肝転移を指摘された。2月に TUR-biopsy を行ったところ、膀胱底部から三角部にかけて広汎な腫瘍を認めた。病理組織検査の結果は G2相当の浸潤性尿路上皮癌であった。以上より cT3以上 N0M1c, cStage IV と診断し、同月より GC 療法を開始した。2コース終了時の CT では肝転移の縮小を認め、RECIST では PR 相当と思われた。5月3コース終了後に効果確認のため TUR-biopsy を行った。病理検査の結果は G3相当の高異型度浸潤性尿路上皮癌であった。また、同月施行した CT では肝転移巣の増大を認め、6月より2次治療として Pembrolizumab を導入した。今後も効果を確認しながら投与を継続する予定である。

抗 PD-1抗体薬である Pembrolizumab は、癌化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して2017年12月に適応が追加され、新たな選択肢として注目されている。尿路上皮癌に対する Pembrolizumab の有用性と副作用などに関して、若干の文献的考察を加えて報告する。

32. 日本紅斑熱の二例

高丸利加子, 中野 勇希 (徳島県立中央病院医学教育センター)

高丸利加子, 市原新一郎, 早瀬 修, 中野 勇希, 片岡 秀之 (同 総合診療科)

敷地 孝法, 山村 理恵 (同 皮膚科)

山口 普史 (同 感染症科)

<症例 1>

60歳代, 男性。

主訴: 発熱, 発疹, 下痢。

20XX/4/XX, 全身発赤, 下痢が出現。翌日には発熱も認めため近医受診。CAM などの処方を受けるも症状の改善を認めないため, 4/XX+2 に精査加療目的で総合診療科入院となった。右大腿上部に刺し口と思われる鱗屑あり。血液及び刺痕部皮膚生検検体を *Rickettsia japonica* PCR 検査に提出したところ, 血液は陰性であったが刺痕部皮膚で陽性となったため日本紅斑熱と診断した。MINO+CPFX で治療を開始 (CPFX は副作用で中断)。経過は良好で第8病日に退院となった。

<症例 2>

70歳代, 男性。

主訴: 発熱, 発疹。

20XX/5/XX, 全身痛, 倦怠感にて紹介元受診。CRP 上昇, 血小板減少, 肝機能障害などを認め, その後発疹や40度を超える発熱も出現したため, 5/XX+3 に精査加療目的で総合診療科入院となった。左上腕に虫刺痕を認め, 血液及び刺痕部皮膚生検検体を *Rickettsia japonica* PCR 検査に提出したところ, 両検体で陽性となり日本紅斑熱と診断した。MINO で治療を開始。経過は良好で第9病日に退院となった。

<まとめ>

日本紅斑熱などのマダニ感染症を疑うときには, 血液のみならず虫刺痕部皮膚生検検体を用いた同定検査も同時に施行すべきである。

四国医学雑誌総目次

第74巻 1号～6号（平成30年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 74 No. 1～No. 6 (2018)

74巻1, 2号

目次

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬

巻頭言	香川典子 石澤啓介	1
血液検査値に影響を与える医薬品とその副作用	今西正樹	3
びょうり（顕微鏡）検査と、がんのおくすり	山下理子	7
糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割	池田康将	13
骨粗鬆症にならないために	遠藤逸朗	21

総説：教授就任記念講演

個別治療化のための分子病理診断の展望	上原久典	29
生活習慣病患者における血管合併症予防を目指した基礎研究と臨床的実践	栗飯原賢一	37

原著：第39回徳島医学会賞受賞論文

当院における SGLT2阻害薬80症例での検討 —SGLT2阻害薬は最強の糖尿病性腎症治療薬である—	猪本享司	47
---	------	----

症例報告：

選択的肺葉ブロックを用いた肺切除の2例	河北直也他	55
腹腔鏡診断が有用であった高齢者に発症した腸結石を伴う小腸憩室炎の1例	田上誉史他	61

学会記事：

第40回徳島医学会賞受賞者紹介	石澤有紀 遠藤健次	67 68
第19回若手奨励賞受賞者紹介	平岡淳一郎 川田知代	68 69
第256回徳島医学会学術集会（平成29年度冬期）		70

投稿規定

Vol. 74, No. 1, 2

Contents

Special Issue : Diagnoses and therapeutic agents for age-related diseases

N. Kagawa and K. Ishizawa : Preface to the Special Issue	1
M. Imanishi : Medicinal drugs affecting on clinical laboratory blood test results and adverse effects of them	3
M. Yamashita : Pathological Examinations and Cancer Drugs	7
Y. Ikeda : The role of iron, a trace nutrient, on diabetes	13
I. Endo : Osteoporosis : from pathophysiology to therapeutic approach	21

Reviews :

H. Uehara : Molecular pathological diagnosis for personalized medicine	29
K. Aihara : Basic and Clinical Science, and Clinical Practice for Prevention of Lifestyle-related Diseases	37

Original :

T. Inomoto : A study on 80 patients with type2 diabetes who were administered SGLT2 inhibitor at our clinic. — SGLT2 inhibitor is the strongest drug for treating diabetic nephropathy — ...	47
---	----

Case reports :

N. Kawakita, et al. : Selective lobar blockade for lung resection : A report of two cases	55
Y. Tagami, et al. : A case of Jujunal diverticulitis with enterolith in elderly patient Which was successfully treated by laparoscopic assisted operation	61

74巻3, 4号

目次

総説：教授就任記念講演

Post-Intensive Care Syndrome (PICS) の概念と対策：

睡眠障害と譫妄を中心に大藤 純 ... 89

原著：第38回徳島医学会賞受賞論文

がん治療中の味覚変化と食事介入の取り組み松島 里那他... 101

原著：第40回徳島医学会賞受賞論文

ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームを構成する

内科疾患との関連性の検討遠藤 健次他... 107

症例報告：

回腸子宮内膜症に対して腹腔鏡下回盲部切除術を

施行した1例枝川 広志他... 113

乳癌頸椎転移による脊髄麻痺に対して迅速な集学的治療により

QOLの改善が得られた1例森本 雅美他... 119

投稿規定

Vol. 74, No. 3, 4

Contents

Review :

- J. Oto : Post-Intensive Care Syndrome : its concept and prevention strategies. Focusing on sleep disturbance and delirium in the ICU 89

Originals :

- R. Matsushima, et al. : Dysgeusia during cancer treatment and dietary intervention 101
K. Endo, et al. : Physical performance disorder (Locomotive syndrome) closely relates to both hypertension and diabetes mellitus which are components of metabolic syndrome 107

Case reports :

- H. Edagawa, et al. : Endometriosis of the ileum treated by laparoscopic ileocecal resection 113
M. Morimoto, et al. : A case of advanced breast cancer with spinal palsy due to cervical bone metastasis who was improved a quality of life by emergent multidisciplinary oncological salvage 119

74巻5, 6号

目次

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～	
巻頭言	西岡安彦 高橋章 … 125
期待されるアレルギー専門医とは	
—第257回徳島医学会学術集会シンポジウムより—	中村陽一 … 127
腸管における脂質代謝物の産生とアレルギー疾患の制御	雑賀あずさ, 國澤純 … 137
アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法	北村嘉章 … 147
こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ, 食べて治す	杉本真弓 … 153
ぜんそくの治療で大切なこと	吾妻雅彦 … 159
総説：教授就任記念講演	
HIV-1の生存戦略—変異と適応の視点から—	野間口雅子 … 163
消化器疾患に対する新たな治療開発の試み	
—消化器癌と肝硬変に対する治療を中心に—	佐藤康史 … 171
症例報告：	
繰り返す胆石性胆嚢炎に対して妊娠20週で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例	辻本賀美他 … 181
症例報告：第19回若手奨励賞受賞論文	
食道癌術後に気管・気管支内腔に多発性ポリープ状隆起病変を呈した小細胞癌の1例	川田知代他 … 187
症例報告：第20回若手奨励賞受賞論文	
不明熱と著明な高CRP血症で発症した de novo CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例	宮上侑子他 … 193
大動脈弁人工弁（機械弁）置換術後遠隔期に生じた OMI-VT storm に対し経心房中隔的に施行したカテーテルアブレーションが著効した1例	高橋未奈他 … 201
学会記事：	
第41回徳島医学会賞受賞者紹介	天宅あや … 209
	松本明彦 … 209
第20回若手奨励賞受賞者紹介	高橋未奈 … 210
	宮上侑子 … 211
第257回徳島医学会学術集会（平成30年度夏期）	… 212

総目次（平成30年）

投稿規定

Vol. 74, No. 5, 6

Contents

Special Issue : How to contact against allergic diseases? ~update on the diagnosis, therapy and prevention~

- Y. Nishioka and A. Takahashi : Preface to the Special Issue..... 125
- Y. Nakamura : The role of new allergy specialist 127
- A. Saika and J. Kunisawa : Production of lipid metabolites in the intestine for the regulation of allergic diseases 137
- Y. Kitamura : Sublingual immunotherapy on Japanese cedar pollinosis and mite allergic rhinitis 147
- M. Sugimoto : Food allergy in children : "eating" for prevention and treatment 153
- M. Azuma : Important things in the treatment of asthma 159

Reviews :

- M. Nomaguchi : Strategy of HIV-1 for survival : mutation, adaptation and evolution 163
- Y. Sato : Development of new therapeutic approaches for gastrointestinal disease through basic research focused on gastrointestinal cancer and liver cirrhosis 171

Case reports :

- Y. Tsujimoto, et al. : A case of laparoscopic cholecystectomy for a woman with a symptomatic cholecystitis in the 20th week of pregnancy 181
- S. Kawata, et al. : A case of multiple polypoid lesions of small cell carcinoma in the trachea and bronchus after surgery of esophageal squamous cell carcinoma 187
- Y. Miyakami, et al. : De novo CD 20-negative diffuse large B-cell lymphoma developed with sustained fever and markedly high C-reactive protein level..... 193
- M. Takahashi, et al. : A successful case of catheter ablation against ventricular tachycardia storm due to old myocardial infarction in a patient with aortic valve replacement..... 201

四国医学雑誌投稿規定

(2018年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. 資料、その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説、資料、その他の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳文引用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

掲 載 料

- ・ 1 ページ, 1,000円+税とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

著 作 権

- ・ 本誌掲載のすべての記事の著作権は「四国医学雑誌」に属します。

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。
(例) 四国一郎 — 1
 名前 ファイル番号
2. 保存は Mac, Windows とも CD, もしくは USB メモリーにしてください。

3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。（TEL：088-633-7104）

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has assigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第74巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成30年12月20日 印刷

平成30年12月25日 発行

発行者：丹 黒 章

編集責任者：大 森 哲 郎

発行所：徳 島 医 学 会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770 - 8503 徳島市蔵本町3丁目18 - 15 徳島大学医学部

電話：088 - 633 - 7104 F A X：088 - 633 - 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 大森哲郎

印刷所：教育出版センター

Vol. 74, No. 5, 6

Contents

Special Issue : How to contact against allergic diseases? ~ update on the diagnosis, therapy and prevention ~

Y. Nishioka and A. Takahashi : Preface to the Special Issue.....	125
Y. Nakamura : The role of new allergy specialist	127
A. Saika and J. Kunisawa : Production of lipid metabolites in the intestine for the regulation of allergic diseases.....	137
Y. Kitamura : Sublingual immunotherapy on Japanese cedar pollinosis and mite allergic rhinitis	147
M. Sugimoto : Food allergy in children : "eating" for prevention and treatment	153
M. Azuma : Important things in the treatment of asthma	159

Reviews :

M. Nomaguchi : Strategy of HIV-1 for survival : mutation, adaptation and evolution	163
Y. Sato : Development of new therapeutic approaches for gastrointestinal disease through basic research focused on gastrointestinal cancer and liver cirrhosis.....	171

Case reports :

Y. Tsujimoto, et al. : A case of laparoscopic cholecystectomy for a woman with a symptomatic cholecystitis in the 20th week of pregnancy	181
S. Kawata, et al. : A case of multiple polypoid lesions of small cell carcinoma in the trachea and bronchus after surgery of esophageal squamous cell carcinoma	187
Y. Miyakami, et al. : De novo CD 20-negative diffuse large B-cell lymphoma developed with sustained fever and markedly high C-reactive protein level.....	193
M. Takahashi, et al. : A successful case of catheter ablation against ventricular tachycardia storm due to old myocardial infarction in a patient with aortic valve replacement.....	201

74巻5, 6号 目次

特集：アレルギー疾患とどう付き合うか？～診断・治療・予防の最前線～

巻頭言 ……………西岡安彦 高橋章 …… 125

期待されるアレルギー専門医とは
—第257回徳島医学会学術集会シンポジウムより— ……………中村陽一 …… 127

腸管における脂質代謝物の産生とアレルギー疾患の制御
……………雑賀あずさ, 國澤純 …… 137

アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法 ……………北村嘉章 …… 147

こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ, 食べて治す ……………杉本真弓 …… 153

ぜんそくの治療で大切なこと ……………吾妻雅彦 …… 159

総説：教授就任記念講演
HIV-1の生存戦略—変異と適応の視点から— ……………野間口雅子 …… 163

消化器疾患に対する新たな治療開発の試み
—消化器癌と肝硬変に対する治療を中心に— ……………佐藤康史 …… 171

症例報告：
繰り返す胆石性胆嚢炎に対して妊娠20週で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例
……………辻本賀美他 …… 181

症例報告：第19回若手奨励賞受賞論文
食道癌術後に気管・気管支内腔に多発性ポリープ状隆起病変を呈した小細胞癌の1例
……………川田知代他 …… 187

症例報告：第20回若手奨励賞受賞論文
不明熱と著明な高CRP血症で発症した de novo CD20
陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例 ……………宮上侑子他 …… 193

大動脈弁人工弁（機械弁）置換術後遠隔期に生じた OMI-VT storm
に対し経心房中隔的に施行したカテーテルアブレーションが著効
した1例 ……………高橋未奈他 …… 201

学会記事：
第41回徳島医学会賞受賞者紹介 ……………天宅あや 松本明彦 …… 209

第20回若手奨励賞受賞者紹介 ……………高橋未奈 宮上侑子 …… 210

第257回徳島医学会学術集会（平成30年度夏期） …………… 212

総目次（平成30年）

投稿規定