ISSN 2189-1141

# 現代醫學

Vol. 67　No. 1


**—特集：心臓疾患の治療　最新のトピックス—**

1　特集序文：室原豊明
3　カテーテルアブレーション治療：因　田　恭　也
10　虚血性心疾患と心臓弁膜症のカテーテル治療：安　藤　博　彦ほか
14　内科分野における心不全診療のトピックス：奥　村　貴　裕
20　慢性血栓塞栓性肺高血圧症　—最近の治療—：近　藤　隆　久ほか
28　心不全の緩和ケア療法：安　斉　俊　久

**—臨床トピックス—**

35　巨大色素性母斑の新しい動向：鳥　山　和　宏
38　全身性硬化症(強皮症)の分類基準　—日常診療における重要性—：安　岡　秀　剛
42　内臓動脈瘤に対する血管内治療：鈴　木　耕　次　郎
47　移り変わる腹腔鏡下鼠径部ヘルニア治療の過去・現在・未来：早　川　哲　史ほか
54　キメラ抗原受容体遺伝子導入Ｔ細胞(CAR-T)療法：高　橋　義　行

**—病理の現場から—**

61　急性心筋炎で死亡した先天性トキソプラズマ症の１新生児剖検例：藤　井　慶　一　郎ほか

**—グラフ—**

65　脳の MRI 画像　—この画像をどう読むか？—　その 14：奥　田　　聡
70　狭心症に合併したうっ血型心筋症：鷹　津　文　麿

病理診断と AI
自己炎症性角化症
脳腫瘍病理の黎明期から今日までを辿る


June　2020

公益社団法人 愛知県医師会

ISSN 2189-1141

# GENDAI-IGAKU

(*The Current Medicine*)

Vol. 67 No. 1 June 2020

## CONTENTS

—SPECIAL FEATURES : TREATMENT OF HEART DISEASE-LATEST TOPICS—

1 Introduction : T. Murohara

3 Catheter Ablation : Y. Inden

10 Catheter-Based Treatment of Coronary Heart Disease and Valvular Heart Disease : H. Ando et al.

14 Clinical Topics and Trends in Heart Failure : T. Okumura

20 An Update on the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : T. Kondo et al.

28 Palliative Care and Medicine for Heart Failure : T. Anzai

—CLINICAL TOPICS—

35 The New Trend in Giant Melanocytic Nevi : K. Toriyama

38 Classification Criteria of Systemic Sclerosis (Scleroderma) : H. Yasuoka

42 Endovascular Treatment of Visceral Artery Aneurysms : K. Suzuki

47 Past, Present and Future of Laparoscopic Inguinal Hernia Treatment : T. Hayakawa et al.

54 Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy : Y. Takahashi

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

61 Acute Toxoplasmic Myocarditis : A Newborn Autopsy Case : K. Fujii et al.

—GRAPHS—

65 MRI of the Brain—How Should We Interpret This Image? No.14 : S. Okuda

70 Congestive Cardiomyopathy Associated with Angina : F. Takatsu

THE AICHI MEDICAL ASSOCIATION
NAGOYA, JAPAN

# 特 集 序 文

室 原 豊 明*

このたび,「心臓疾患の治療 ―最新のトピックス―」というタイトルで，特集を組ませていただくことになった。日本人の死因としては毎年がんが１位になり，非常に注目されているところではあるが，これはすべてのがんによる死亡の総和であり，各臓器別のがんに細分化すると個別の順位は下がる。一方で，心疾患による死亡は２位であり，しかも増加している。さらに全世界でみていくと，死因の第１位は依然として虚血性心疾患つまりは急性心筋梗塞であり，２位は脳卒中となっており，心血管病による死亡がグローバルな社会問題となっている。このような背景から日本でも,「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中，心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（いわゆる脳卒中・循環器病対策基本法）が 2018 年末に制定されるに至り，今後脳卒中・循環器病の制圧に向けたさまざまな政策が講じられることになる。

今回このようなベスト・タイミングで,「心臓疾患の治療 ―最新のトピックス―」を提供できるのは，うれしい限りである。本特集では，虚血性心疾患，心臓弁膜症，不整脈，慢性血栓閉塞性肺高血圧症などの最新の治療に関する話題を提供いただき，さらにこれらの循環器疾患の末期に生ずる重症心不全患者の管理を心臓移植も含めて解説いただき，さらには最近注目されている心不全末期患者に対する緩和ケアについて，国内の５名の著名な先生方から解説をいただいた。いずれもたいへん忙しいご勤務のなか，原稿を執筆いただいた先生方に深謝したい。また本企画が，広く皆様の循環器診療の知識の整理に役立つ事を祈念する。

* Toyoaki Murohara：名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学

# カテーテルアブレーション治療

因田恭也*

## 内容紹介

現在，カテーテルアブレーションは，頻脈性不整脈の第一の治療法といってよいほど普及している。その背景には，医療機器の進歩により安全で確実な治療法となってきたこと，そのためには不整脈機序が解明され，不整脈起源やリエントリー回路が同定できるシステムが開発されたことが大きな要因である。本項では，カテーテルアブレーション治療の進歩を，三次元マッピング装置の進歩，治療用カテーテルの進歩，アプローチ方法の進歩，アブレーション可能不整脈の増加，の順に概説し，さらに難治性不整脈の治療として，心房細動，心室期外収縮・心室頻拍，Brugada 症候群・心室細動のアブレーションについて説明する。

## はじめに

カテーテルアブレーションは，カテーテルを用いて頻脈性不整脈の起源やリエントリー回路を焼灼・破壊し，不整脈を根治・抑制する治療法である。現在では一部を除きほぼすべての頻脈性不整脈に応用されており，日本国内でも多くの施設で施行され，年間７万件以上の症例の治療が行われている。このようにアブレーション治療が普及した背景には，不整脈の機序の解明が進んだこととともに，治療器具の進歩が重要な役割を担ってきた。さらにこれまで治療不可能であった長期持続性心房細動や心室細動などの不整脈のなかにも良好な成績が得られる症例も見受けられる。本項では，最新のカテーテル周辺機器の進歩や不整脈治療について概説する。

—Key words—
カテーテルアブレーション，頻脈性不整脈

* Yasuya Inden：名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学

## Ⅰ．三次元マッピング装置の進歩

カテーテル治療に用いる機器のなかでも，三次元マッピング装置の進歩には目を見張るものがある。昔，心臓電気製検査においては，ほんの数カ所の心内心電図をみつめながら不整脈診断を行っていたものであるが，現在では CT やエコーを用いて心臓の立体画像を作成し，そのなかに心筋ダメージのある部位（不整脈基質）や心内の興奮伝播の様子，不整脈の旋回回路を示すことが可能となった。このことにより不整脈の発生源や不整脈回路が可視化され，容易に不整脈機序が理解できるようになった。当然のことながら不整脈の治療部位も同定され，治療の成功率も上がることとなった。

三次元マッピング装置は以前より CARTO システム（**図１a**），EnSite システム（**図１b**）が広く使われてきた。これらのシステムもさらに改良が進み，高精度に心臓立体構造を描出できるようになってきている。さらにミニバスケットカテーテルを用いて詳細なマッピングが可能なリズミアシステム（**図１c**）や心房細動中の興奮旋回を可視化できる extra マッピングシステム（**図１d**）が開発され，より詳細な興奮伝播の検討が可能となり，治療の可能性も向上した。

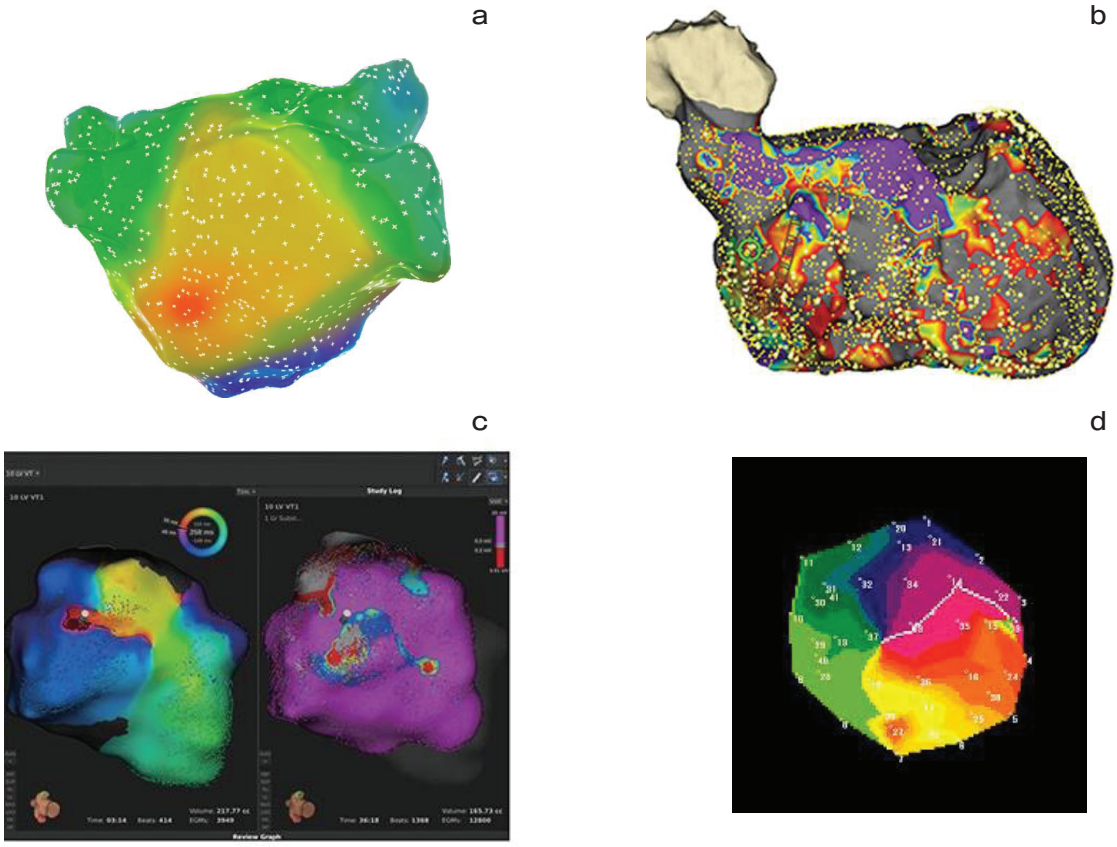



**図 1　不整脈のマッピング**
CARTO システム(a)，EnSite システム(b)，リズミアシステム(c)，Extra マッピングシステム(d)。
（筆者作成）

## Ⅱ．治療用カテーテルの進歩

従来，電極カテーテル先端より高周波エネルギーを用いて心筋を焼灼し治療を行ってきた。カテーテル先端を立体画像のなかに描出し，通電部位を表示・記録可能である。焼灼巣を大きく深くするため，先端電極付近での血栓形成を予防するために，カテーテル先端より水を流出させながら通電するイリゲーションカテーテル(**図 2a**)が開発され，安全性が高まった。さらに先端の心筋との接触圧をモニタリングできるカテーテル(**図 2b**)が開発され，適切な加圧により有効な焼灼が可能となるとともに，過加圧による心筋穿孔を避けられるようになった。

またこれまでの高周波通電を行う電極とは異なるバルーンカテーテルが登場し，バルーン内を冷却するクライオバルーンカテーテル(**図 2c**)や，バルーン内の水を温めるホットバルーン(**図 2d**)，バルーン内からレーザーを発射するレーザーバルーン(**図 2e**)が用いられている。これらのシステムは心房細動治療時に肺静脈に対して使用され，簡便であり治療成功率向上に寄与している。

## Ⅲ．アプローチ方法の進歩

解剖学的に，右心房・右心室へは経静脈的アプローチ，左心室・左心房へは経大動脈的アプローチにてカテーテルをマッピングが必要な心腔へ到達させる。しかし，経大動脈アプローチによる左心房内でのカテーテル操作は極めて困難である。また，大動脈の石灰化や蛇行がある場合には左心室でのカテーテル操作が困難あるいは合併症リスクを伴い，大動脈弁装着患者では左心室へ挿入できない。このような場合には右心房から左心房へ中隔穿刺(ブロッケンブロー)を行い，経心房中隔的に左心房・左心室でのカテーテル操作を行う。心房細動治療ではほぼ必須な方法である。現在は心内エコーを用いて穿刺部位を決定し，高周波ブロッケンブロー針を用いて安全に穿刺できる。

また，心室性不整脈の起源が心外膜側にある場合には，心内膜側からの通電では焼灼できない。この場合には，心嚢内にアブレーションカテーテルを挿入しマッピング・通電を行うことがあり，心外膜アプローチとよぶ。穿刺は決して容易ではないが，心窩部あるいは前胸部から慎重に穿刺を行う。心室頻拍では心外

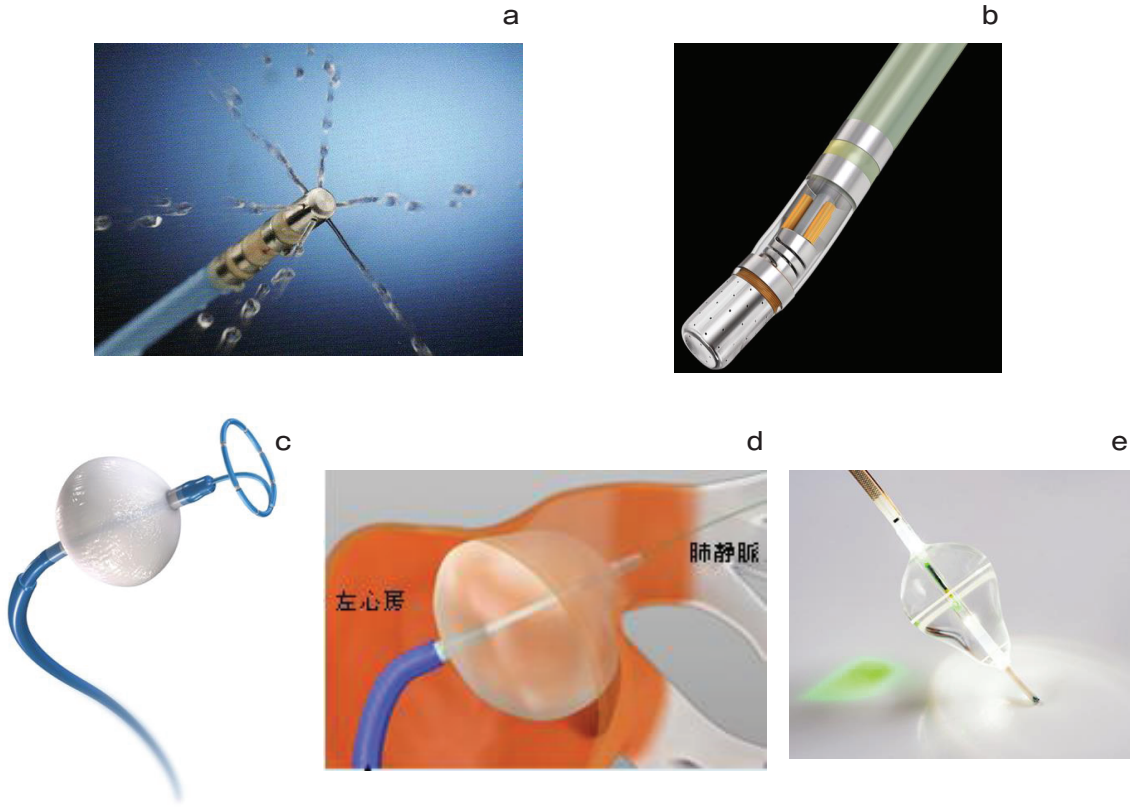



**図2　アブレーションカテーテル**
イリゲーションカテーテル(a)，圧センサーカテーテル(b)，クライオバルーン(c)，ホットバルーン(d)，レーザーバルーン(e).

(筆者作成)

膜アプローチが有用な症例がしばしば経験される。

## Ⅳ．アブレーション可能不整脈の増加

アブレーションが日本でも行われるようになった当初は，WPW (Wolff-Parkinson-White)症候群のみ治療可能であった。その後，通常型心房粗動，心室期外収縮，房室結節リエントリー性頻拍，心室頻拍，心房期外収縮，心房細動，心室細動の一部などが治療対象となり，ほぼすべての不整脈がアブレーションにより治療効果が上げられるようになってきた(**表**)[1)]。これは，すでに述べた三次元マッピング装置など検査機器の進歩により，不整脈メカニズムがより詳細に解明され，さらにアブレーションの不整脈停止効果により，そのメカニズムが検証・証明されてきた。アブレーションの進歩はまさに不整脈機序解明・不整脈研究成果とともに発展してきた。

房室結節リエントリー性頻拍は，昔，房室結節内に二重伝導路が存在し，その2本の伝導路の間で旋回しているとの概念であった。しかし，房室結節から2 cmも下方での焼灼により頻脈が停止することより，房室結節外に回路が存在することが証明された。速伝導路が房室結節前方より侵入し，遅伝導路は下方より侵入しており，遅伝導路のアブレーションが有用である。しかし二重伝導路が存在するとの概念は，リエントリーの説明に必要な素晴らしい発想であった。

房室結節リエントリー性頻拍やWPW症候群に伴う房室回帰性頻拍などは，発作性上室性頻拍症(paroxysmal supraventricular tachycardia：PSVT)としてまとめられるが，現在はほとんどすべてのPSVTがアブレーション適応と考えられる。通常型心房粗動は右心房内の三尖弁周囲を旋回するように興奮が伝播しており，三尖弁下大静脈間峡部を必ず通過する。そのため通常型心房粗動の焼灼部位は三尖弁下大静脈間であり，ほぼ根治が望める。

また，先天性心疾患や僧帽弁手術後に心房の切開創の周りを旋回する心房頻拍(非通常型心房粗動)が生じることがある。これらの治療も三次元マッピング装置および他電極カテーテルを用いて詳細に検討することにより，頻拍回路を同定でき，根治可能である。

## Ⅴ．心房細動のアブレーション

心房細動は脳梗塞や心不全の誘因となり，またその発症率も高いため，積極的に治療が行われている。脳梗塞の発症リスクに応じて抗凝固療法は必須であり，

**表　アブレーション対象不整脈別の合併症および急性期成功率**

| | 施行数 | 再セッション数（%） | 急性期合併症（%） | 急性期成功率 |
|---|---|---|---|---|
| WPW 症候 | 614 | 67（10.9） | 8（1.3） | 94.6 |
| WPW 症候群（無症候） | 27 | 6（22.2） | 1（3.7） | 74.1 |
| その他の副伝導路 | 14 | 4（28.6） | 0（0） | 85.7 |
| 潜在性副伝導路 | 401 | 50（12.5） | 6（1.5） | 96.3 |
| 房室結節リエントリー性頻拍 | 1,412 | 130（9.2） | 24（1.7） | 98.4 |
| 洞房結節リエントリー性頻拍 | 25 | 0（0） | 0（0） | 100 |
| 不適切洞性性頻拍 | 7 | 2（28.6） | 0（0） | 100 |
| 心房期外収縮 | 26 | 6（23.1） | 1（3.8） | 88.5 |
| 心房粗動 | 1,966 | 227（11.5） | 26（1.3） | 97.9 |
| 心房頻拍 | 538 | 97（18） | 12（2.2） | 77.3 |
| 術後心房頻拍／心房粗動 | 150 | 28（18.7） | 2（1.3） | 88 |
| CA 関連心房頻拍／心房粗動 | 67 | 45（67.2） | 3（4.5） | 86.6 |
| 房室接合部離断 | 87 | 8（9.2） | 1（1.1） | 89.7 |
| AF | 2,260 | 492（21.8） | 41（1.8） | — |
| 心室期外収縮 | 309 | 46（14.9） | 3（1.0） | 78.6 |
| 非接続性 VT | 280 | 28（10） | 1（0.3） | 81.1 |
| 接続性 VT | 362 | 69（19.1） | 12（3.3） | 84 |
| 計 | 8,545 | 1,305（15.3） | 141（1.7） | — |

（文献 1 より引用）

心拍数調節のための薬物治療も行われる。しかし，心房細動は心房筋の線維化がその発症・維持に関与しており，心房細動の持続は心房負荷・炎症を助長し，心房筋線維化がさらに進行すると考えられている。心房細動の洞調律化を目指すために抗不整脈薬による薬物治療が従来行われてきたが，薬物療法の限界はすでに指摘されているところである。そこで非薬物治療であるアブレーションが広まってきたのであるが，持続性心房細動でもその持続期間が長くなるとアブレーション成功率は極端に低下する。そのため心房細動を容易に治せるうちに，つまり発作性心房細動の時点で，あるいは持続性になってまだ間もないうちにカテーテルアブレーションを行ったほうが，洞調律維持効果は高いと考えられる。さらに洞調律を維持することにより，その後の脳梗塞発症や死亡率を低減させると報告されている。心不全患者においてもその効果は認められ，心機能改善効果もある。さらに洞調律維持により腎機能の悪化も抑制可能で，心臓突然死も減少し，認知症予防効果も報告されている。そのため現在は積極的に心房細動アブレーションが行われている。ガイドライン上のアブレーション適応は症候性心房細動でⅠあるいはⅡa であり，無症候性ではⅡb であるものの，その有用性を患者ごとに検討し，効果があると判断されるならアブレーションを勧めるべきと筆者は考える。

発作性心房細動の機序は，上室性期外収縮が心房細動のトリガーとなり心房細動が発症することである。上室性期外収縮のおよそ 9 割が肺静脈内に侵入した心房筋起源と報告されており，まず肺静脈の期外収縮を抑制することが必要である。以前は期外収縮起源を直接焼灼していたが，手技中に期外収縮がなかなか出現しないため起源同定が困難であり，さらに，肺静脈内での焼灼により肺静脈狭窄・閉塞の合併症が認められた。そこで，肺静脈の外側の心房側で肺静脈を囲い込むように通電し，肺静脈を左心房から隔離する方法が考案された（**図 3a**）。次いで，上下の肺静脈をそれらの前庭部も含んで大きく囲い込むことにより成功率向上がもたらされた。さらに，左心房後壁も心房細動発生維持に関与すると考えられるため，メイズ手術のように後壁を含んだ肺静脈隔離（box 隔離）も考案された（**図 3b**）。持続性心房細動においては，通電中に心房細動が停止すると経過がよいと考えられており，さまざまな通電方法が考案されている。心房細動中に複雑電位（CFAE：complex fractionated atrial electrogram）が認められる部位の通電，天井や僧帽弁輪部の通電，低電位部位通電，上大静脈隔離などが行われている。また心房細動の機序の 1 つにスパイラルリエントリーがあり，その旋回（ローター）が心房細動維持にかかわっているという報告がある。そのため，前述した extra マッピングでローターを同定し，通電することにより心房細動停止・心房粗動化が得られる。われわれもこの方法を取り入れ，良好な成績を得ている。

肺静脈隔離の方法として，従来の高周波による方法

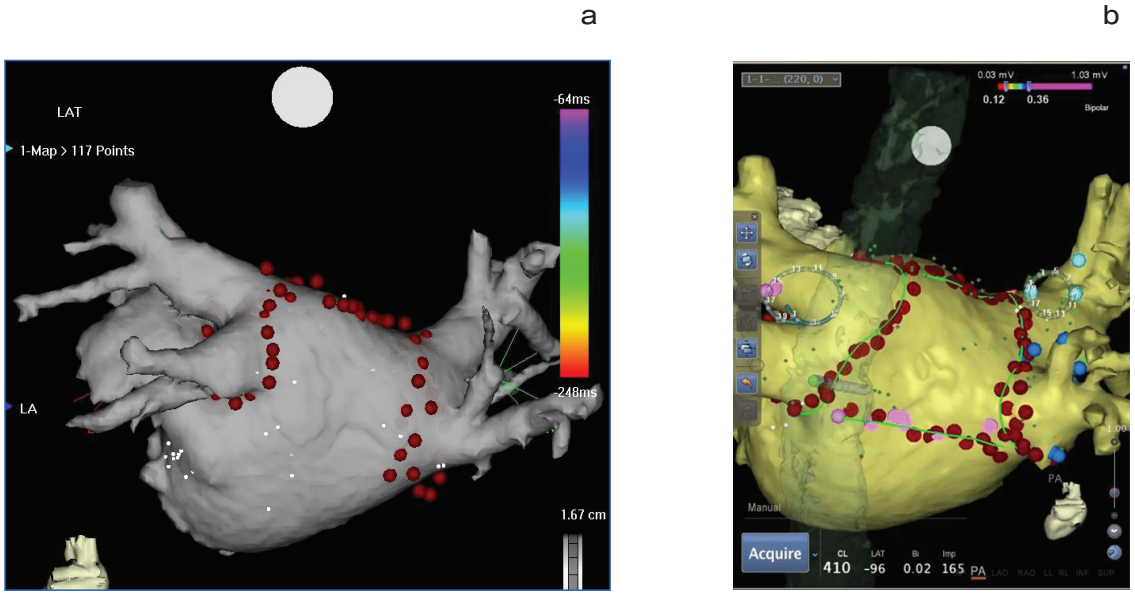



**図３　心房細動のアブレーション**
肺静脈隔離(a)，box 隔離(b)．

（筆者作成）

以外にバルーンによる方法が考案された。バルーンを肺静脈に密着させ，冷却あるいは温熱により，肺静脈入口部を一括焼灼する方法であり，短時間で治療可能で，比較的容易であるため成功率が高い方法である。現在，クライオバルーン，ホットバルーンが導入されている。またバルーンを密着させたあと，バルーン内から直視下に肺静脈をレーザー照射し，焼灼隔離するレーザーバルーン治療も行われており，高い洞調律維持が報告されている。

## Ⅵ. 心室期外収縮・心室頻拍のアブレーション

心室期外収縮の発生部位は，右室流出路が多いものの，大動脈冠尖，僧帽弁弁輪部，乳頭筋，ヒス束近傍，左心室頂部(サミット)，プルキンエなどが起源となる。体表面心電図で起源を推測し，カテーテルを関心領域に配置しマッピングを行う。またペースマッピング法も併用する。自動能亢進による機序が多く，通電により期外収縮はいったん促進化したのち消滅することが多い。冠尖起源の期外収縮の場合，冠尖で早期電位が認められることがあり，心室筋からやや離れた起源を有する症例もある。乳頭筋は太く，起源を特定しにくく，焼灼範囲が広くなりがちで，再発も多い。サミット起源でカテーテルが届かない場合には，心内膜側から高出力で焼灼効果が認められる場合もある。プルキンエ起源期外収縮は非持続性心室頻拍や心室細動を誘発することがあり，そのような症例では治療効果は絶大である。いずれも期外収縮が出ていればマッピングしやすい。

心室期外収縮に対するアブレーションは，有症候性の場合には患者の同意も得られやすい。また非持続性心室頻拍，心室細動症例では，そのトリガー期外収縮を治療すべきである。また，心室期外収縮頻度が10％以上の症例では心機能が低下することもあるため，無症候性であってもカテーテル治療を検討してもよいと考えられる。

心室頻拍には，基礎疾患のない特発性心室頻拍と何らかの基礎疾患を有する心室頻拍がある。基礎疾患を有する症例では，まず心筋のダメージが進行し低電位となっている領域(不整脈基質)を同定する。心室頻拍が維持されるためには緩徐伝導路が必要であり，低電位領域に存在することが多い。次いで心室頻拍を誘発し，頻拍のマッピングを行い，回路を同定する。そのときにエントレイメントを併用し，回路上であることを確認する。通電部位は緩徐伝導部位であり，通電で停止することが多い(**図４**)。

しかし，頻拍を誘発すると血行動態が破綻する症例もある。その場合には不整脈基質でのペーシングなどにより回路を推定し，通電する。時には低電位領域や，遅延電位部位を広範に通電せざるを得ない場合もある。心内膜側に緩徐伝導部位が認められない場合には心筋内あるいは心外膜側にあると考えられ，心外膜アプ

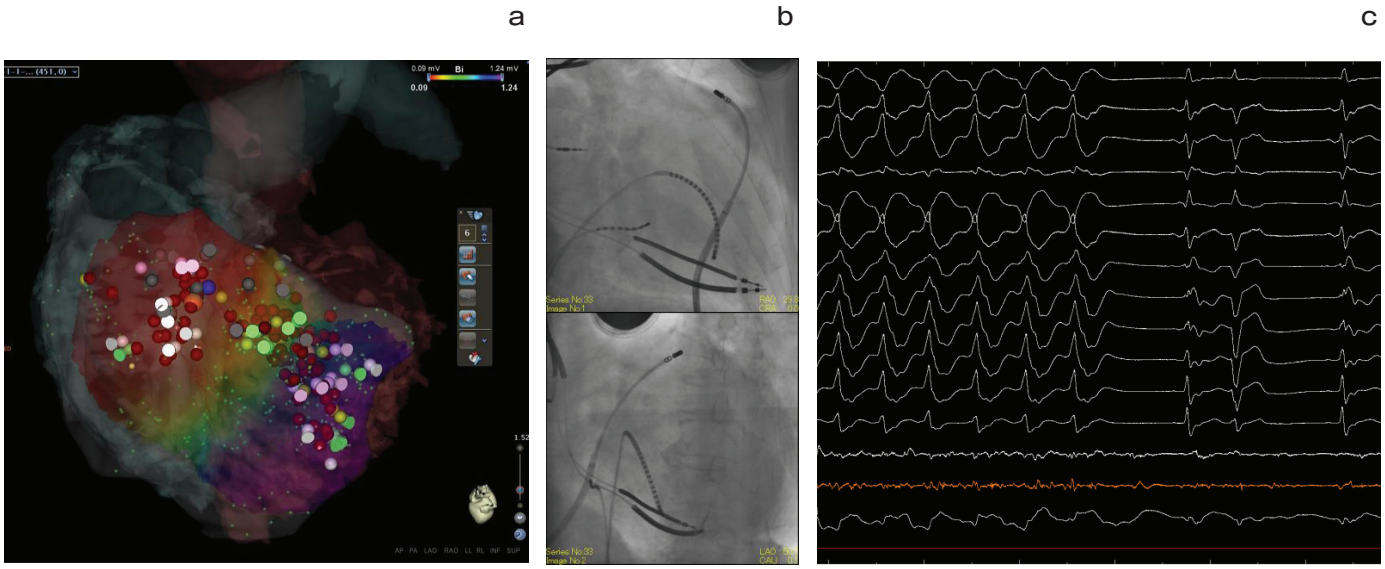



**図 4　心室頻拍のアブレーション**
左室心室瘤表面の興奮伝播(a)，カテーテル位置(b)，通電中の心室頻拍停止(c)．

（筆者作成）

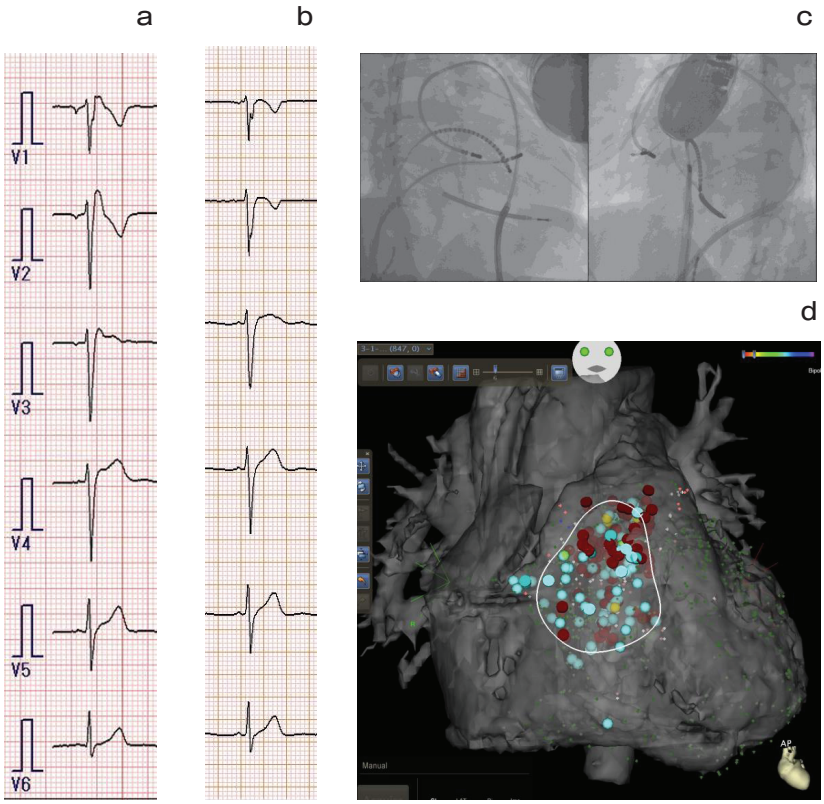



**図 5　Brugada 症候群のアブレーション**
治療前の心電図(a)，治療後の心電図(b)，カテーテル位置(c)，右室流出路心外膜側の通電部位(d)．

（筆者作成）

ローチを併用する。不整脈原性右室心筋症，拡張型心筋症，肥大型心筋症などで心外膜アプローチが必要な場合がある。われわれの施設では，多くの心室頻拍のアブレーションを心外膜アプローチも含め積極的に行っており，良好な成績が得られている。

## Ⅶ. Brugada 症候群・心室細動のアブレーション

遺伝性不整脈である Brugada 症候群は，右側胸部誘導に ST 上昇を伴う典型的な心電図所見を有し，心室

細動により突然死する疾患群である。Brugada 症候群では，右室流出路心外膜側の広範な領域に異常な遅延電位を認め，同部位を心外膜側から焼灼することにより，心電図は正常化し，心室細動も抑制される(**図 5**)。頻回の心室細動発作を認めた自験例 17 例の成績は，15 例で心電図が正常化し 13 例で発作を認めていない。残りの 2 例では心電図は正常化せず発作を認めたが，そのうち 1 例では心内膜側からの通電で心電図が正常化した。Brugada 症候群に対する右室流出路心外膜アプローチアブレーションは心室細動の抑制に有用である。

最近の報告で QT 延長症候群においても心外膜側に不整脈基質を認めたという報告があり，遺伝性不整脈であっても，不整脈基質が存在し心室細動発症に関与する症例があるものと思われ，今後の検討が待たれる。

## お わ り に

頻脈性不整脈治療の進歩は不整脈機序の解明によりもたらされたものであるが，その背景には不整脈解析機器の目覚ましい開発があった。現在，心房細動をはじめ，ほとんどすべての不整脈機序が解明されつつあり，同時にアブレーション治療が行われている。まだまだチャレンジングな不整脈もあるものの，さらなる進歩を期待したい。

## 文 献

1) 日本循環器学会：日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン，不整脈非薬物治療ガイドライン(2018 年改訂版)．2019；162.

# 虚血性心疾患と心臓弁膜症のカテーテル治療

安藤博彦*　天野哲也*

## 内容紹介

心疾患は日本人の死亡原因の第 2 位であり，その中でも虚血性心疾患と弁膜症は頻度が高く，より積極的な治療介入が必要な疾患である。本稿では虚血性心疾患および大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療の概略を述べるとともに最新のエビデンスを紹介し，これらの治療法の意義と有効性について検討する。

## はじめに

超高齢化社会を迎えるにあたり，低侵襲な治療法の重要性はますます高まってきている。循環器領域においても虚血性心疾患に対するカテーテル治療は長年中心的な役割を担ってきた。また最近日本でも施行可能となった経カテーテル大動脈弁置換術も，今後適応がますます拡大されて，弁膜症治療の主流となることが期待されている。

## Ⅰ．虚血性心疾患のカテーテル治療

冠動脈インターベンション（PCI）は，1977 年に Grüntzig がバルーンによる経皮的冠動脈形成術を報告したことに始まり，すでに 40 年以上が経過した。この 40 年の間，先人たちのたゆまぬ努力によってインターベンション技術の向上とステントをはじめとした各種デバイスの進歩を導き，PCI の成績は著しく改善してきた。そして現在，PCI は成熟期を迎えたと称されている。聡明期には狭心症という症状を解消するために行われる治療法であったが，現在では症状のみならず長期予後を改善させるための手段として PCI が選択されるようになっている。

### 1．症状改善のための PCI

本来冠動脈の血行再建は，狭心症症状を解消し，QOL（quality of life）を高めることを目的として始まった治療法である。1984 年に報告された CASS trial では，薬物療法と比較して冠動脈バイパス術（CABG）による症状改善効果について評価された[1, 2]。無症候患者の割合は，ベースラインでは薬物療法群，CABG 群ともに 22% であったが，1 年後では薬物療法群が 30% であったのに対して，CABG 群では 66% と著明な症状改善効果を示している。また，2004 年に報告された MASS-Ⅱでは PCI の症状改善効果について検討されているが，治療介入 1 年後の無症候患者の割合は，薬物療法群では 36% であったのに対して PCI 群では 59% と，CASS trial と同様に血行再建の症状改善効果を示した[3]。

一方，2007 年に報告された COURAGE trial は，至適薬物治療（OMT）群と PCI 群とを比較したランダム化比較試験である[4, 5]。1 年後の無症状患者の割合は OMT 群が 50% であったのに対して PCI 群は 57% と，ここでも有意差をもって PCI 群の症状改善効果が示されたが，これまでの報告に比べて両群間の差は小さくなってきている（**図 1**）。さらに 3 年後の無症候患者

Key words
虚血性心疾患，PCI，至適薬物治療，FFR，TAVI

* Hirohiko Ando, Tetsuya Amano：愛知医科大学循環器内科

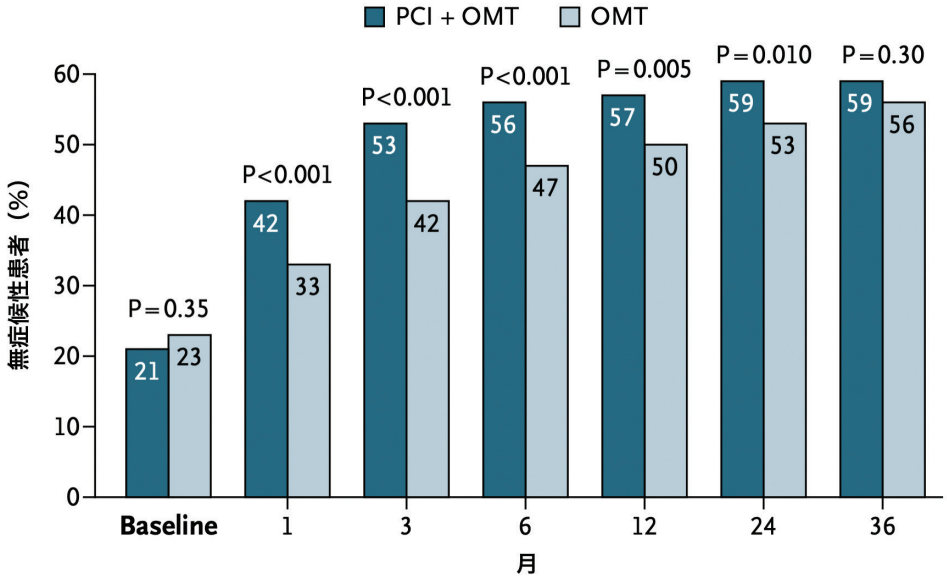



**図1　介入後の無症候性患者の割合**

（文献5より引用改変）

の割合はそれぞれ56%と59%であり，統計学的にも両群間の差は消失している。これより，OMT群における治療効果は従来よりも改善していると考えることができる。β遮断薬や血管拡張薬などの経口薬を適切に使うことも重要であるが，これに併せて，運動療法，栄養指導，禁煙指導などを加えて包括的なOMTを行うことが有効であることを示している。

2018年に大きな話題を集めたのがORBITA trialである[6]。本試験では，有症候性の狭心症患者を対象にPCIの症状改善効果および運動耐容能改善効果を検証している。本試験で特筆すべきは，コントロールのOMT群にはPCIの代わりに偽手技（sham-procedure）が用いられていることである。さらに試験デザインは二重盲検試験を取っており，患者のみならず主治医にも治療内容を盲検化（主治医とは異なる治療グループがPCIを施行）した上で，PCIの真の効果について評価が行われた。結果は驚くべきもので，両群間に症状（質問票）や運動耐容能（負荷試験）での統計学的差異は認められなかった。すなわち，『PCIのフリ』でもPCIと同等の症状改善効果・運動耐容能改善効果があるという結果であった。PCIの症状改善効果についての結論は，ORBITA trialの長期フォローアップや他の試験によってさらに検証されていくべきである。

## 2．予後改善のためのPCI

現在，症状の訴えがない無症候性心筋虚血症例に対してもPCIが行われることは稀ではない。その理由は，PCIによる心血管イベント抑制効果を期待しているからである。PCIの予後改善効果については，これまで多くの臨床研究によって検証されてきたが，その中でも代表的な試験が圧倒的な症例数で行われたCOURAGE trialである[4]。COURAGE trialは安定狭心症患者約2,200人を対象に，OMT群とOMT+ PCI群にランダム化し，5年間の主要評価項目としてハードイベント（死亡，心筋梗塞）を追ったものである。結果は，両群で同等のイベント発生率であり，PCIの予後改善効果は示されなかった。なお，本試験はのちに15年間のフォローアップの結果も発表されているが，ここでもやはりPCIの有用性は示されていない[7]。その後も，日本人を対象にしたJ-SAP試験[8]や，糖尿病患者を対象にしたBARI-2D試験[9]など，対象患者を変えて様々な試験が行われたが，いずれの試験においても一貫してPCIの有用性を示すことはできなかった。

冠動脈造影検査のみでは真の冠動脈狭窄病変を抽出することができないとの懸念の下，冠内圧を測定できるプレッシャーワイヤーを用いて，冠血流予備能比（Fractional Flow Reserve：FFR）を測定する生理学的診断法が広く行われるようになっている（**図2**）。FAME試験では複数の多枝病変を有する患者を対象に，従来の造影検査をガイドにPCIを行う群と，FFRをガイドに虚血が証明された病変のみにPCIを行う群にランダム化し，主要心血管イベント（死亡，心筋梗塞，再血行再建術）の発生率を評価した[10]。結果はFFRガイド群で有意に主要心血管イベントの発生率の低下を示し，FFRを用いて冠動脈狭窄を生理学的に評価することの重要性が示された。そしてFAME 2試験では，

図2　プレッシャーワイヤー

図3　現在日本で使用可能な TAVI 弁

FFR で生理学的虚血が証明された病変を対象に，PCI 群と OMT 群にランダム化し主要心血管イベント（死亡，心筋梗塞，緊急血行再建術）を比較した[11]。ここでも PCI 群において有意に主要心血管イベント発生率の低下が示され，FFR で生理学的虚血が証明された病変においては，初めて PCI の有用性が示されることとなった。

心筋梗塞などの急性冠症候群の症例に対して PCI を行う有用性は十分に証明されているが，安定狭心症の症例に対しては，心筋虚血が存在することを確認した上で PCI を行うことが推奨されている。

## Ⅱ．心臓弁膜症のカテーテル治療：大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療（TAVI）

大動脈弁狭窄症は，大動脈弁の解放制限により左室後負荷の増大や心肥大をきたし，胸痛，失神，心不全，突然死などを引き起こす疾患である。現在，大動脈弁狭窄症に対する治療としては，外科的な大動脈弁置換術（surgical aortic valve replacement：SAVR）が gold standard である一方で，本疾患は高齢者や並存疾患を有する患者が多いことから，侵襲性の高い SAVR は手術リスクが高すぎることが問題となっていた。このような問題に立ち向かうために経カテーテル大動脈弁置換術（transcatheter aortic valve implantation：TAVI）が開発され，2002 年にフランスで Alain Cribier によって第一例が施行された。現在では全世界で 30 万人以上が治療を受けるまでに発展している。日本でも 2013 年に保険償還されるようになり，2019 年 3 月現在，TAVR 関連学会協議会で認定された 150 以上の認定施設で実施されている。現在日本では，バルーン拡張型ステント生体弁である Edwards Lifescience 社『SAPIEN』シリーズと，自己拡張型ステント生体弁の Medtronic 社『CoreValve』シリーズが使用可能である（**図3**）。留置経路は最も低侵襲である経大腿アプローチが第一選択となり，経大腿アプローチが不適切な場合に，経心尖部アプローチなどの代替アクセスが選択される。

### 1．TAVI の適応

現在日本では，手術リスクが高い，もしくは手術が不可能な患者が TAVI の適応となっている。高度大動脈石灰化，開胸手術既往，放射線治療後，肺機能低下，肝機能低下などが手術リスクが高いと判断される。そして，循環器内科医，心臓血管外科医，心エコー医，麻酔科医およびコメディカルで構成される「ハートチーム」によって治療方針について議論されたのちに，TAVI の適応について総合的に判断される。適応判断には手術リスクのみならず，年齢や虚弱性（Frailty）を評価することが重要とされる。一方，TAVI の適応とならないのは，大動脈弁複合体が解剖学的に TAVI に適さない症例，併存疾患の予後が 1 年未満，高度の認知症，寝たきりなどである。また現在のところ，血液透析患者については適応外となっているが，治験は進行中である。

### 2．TAVI のエビデンス

OCEAN-TAVI registry は，2013 年から 2016 年まで，国内の 14 施設が登録した registry であり，日本における TAVI の成績が報告された。1,613 例が登録された中間成績では，TAVI 施行後 1 カ月の死亡率は 1.7% と報告され，欧米からの報告と比較しても非常に良好な成績であった（http://ocean-shd.com/performance/）。

日本では現在のところ，手術リスクの高い症例のみが TAVI の適応となっているが，手術リスクが中等度の症例に対する有用性について，SAVR と TAVI（SAPIEN XT）を比較検討したのが PARTNER 2A 試

験である。２年間の全死亡において，SAVR 群 18.0%，TAVI 群 16.7% と TAVI の非劣性が示された[12]。これを受けて 2017 年の ESC/EACTS（European Society of Cardiology/European Association for Cardio Thoracic Surgery）ガイドラインでは，中等度以上の手術リスクの症例に対してハートチームによる検討を経て TAVI を選択することは Class Ⅰとされた。

さらに，2019 年３月に開催された ACC2019 において，手術リスクが軽度の症例に対して SAVR と TAVI（SAPIEN3）を比較検討した PARTNER3 試験の結果が発表された[13]。ここでは一次エンドポイント（全死亡，脳卒中，再入院の複合エンドポイント）において，SAVR 群 15.1%，TAVI 群 8.5% と TAVI の非劣性のみならず優位性も示され，TAVI のさらなる適応拡大の可能性が期待される。

### ３．今後の展望と課題

PARTNER 3 試験をはじめとした新たなエビデンスが報告されるたびに TAVI の適応が広がり，今後ますます症例数が増加してくることが予想される。また，現時点ではエビデンスが乏しく懸念材料となっているのが弁の耐久性である。現在８年間の耐久性については外科弁と同等であることが証明されているが，今後さらに長期間のデータが求められるようになってくるであろう。また，抗血小板療法は現在２剤併用療法が標準治療となっているが，出血リスクの高い患者に対する至適な抗血小板療法のあり方や，さらには抗凝固療法の必要性や役割についても議論の余地が残っている。

## お わ り に

以上，虚血性心疾患と心臓弁膜症のカテーテル治療について概説した。これらカテーテル治療の最大のメリットはその低侵襲性にある。しかしながら，その低侵襲性がゆえの over indication がしばしば問題となる。ともすると我々インターベンショナリストは近視眼的にテクニカルな議論に執着しがちであるが，あくまでも患者本位の治療を目指すべく，適応，QOL，長期予後改善効果等を確認することを忘れてはならない。

## 文　献


1) Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. N Engl J Med 1984；**310**（12）：750-758.
2) Rogers WJ, et al：Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). Circulation 1990；**82**（5）：1647-1658.
3) Hueb W, et al：The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II)：a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease：one-year results. J Am Coll Cardiol 2004；**43**（10）：1743-1751.
4) Boden WE, et al：Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2007；**356**（15）：1503-1516.
5) Weintraub WS, et al：Effect of PCI on Quality of Life in Patients with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2008；**359**（7）：677-687.
6) Al-Lamee R, et al：Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA)：a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018；**391**（10115）：31-40.
7) Sedlis SP, et al：Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. N Engl J Med 2015；**373**（20）：1937-1946.
8) Nishigaki K, et al：Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. JACC Cardiovascular interventions 2008；**1**（5）：469-479.
9) Frye RL, et al：A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009；**360**（24）：2503-2515.
10) Tonino PA, et al：Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009；**360**（3）：213-224.
11) De Bruyne B, et al：Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med 2014；**371**（13）：1208-1217.
12) Leon MB, et al：Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2016；**374**（17）：1609-1620.
13) Mack MJ, et al：Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med 2019；**380**：1695-1705.

# 内科分野における心不全診療のトピックス

奥 村 貴 裕*

## 内 容 紹 介

社会の高齢化に伴い，世界はパンデミックと称される心不全患者数の爆発的増加に直面している。内科分野においては，これを克服すべく，新しい治療薬の開発やカテーテルによる低侵襲治療の進歩がめざましい。薬物治療では，糖尿病治療薬である sodium glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬の抗心不全効果に期待が集まり，すでに欧米では標準治療である sacubitril/valsartan（ARNI）や ivabradine，心筋収縮力を増強するミオシン活性化薬である omecamtiv mecarbil の導入に向けた治験も進んでいる。大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）や，僧帽弁閉鎖不全症に対する経皮的僧帽弁形成術（MitraClip®）といった構造的心疾患へのインターベンション，心原性ショックに対する補助循環用ポンプカテーテル（Impella®）管理といった低侵襲手技も普及しつつある。

## は じ め に

現在日本の心不全患者数は約 100 万人と推定される。高齢化の進行とともに，患者数はさらに増加することが指摘されており，パンデミックと称される爆発的増加への対応が喫緊の課題とされる。近年これを克服すべく，新しい治療薬や低侵襲治療の開発・進歩がめざましい。本稿では，内科分野における心不全管理のトピックスを，①薬物治療，②構造的心疾患への低侵襲カテーテル治療，③補助循環サポートに分けて概説する。

—Key words —
SGLT2 阻害薬，ARNI，Ivabradine，TAVI，MitraClip，Impella

*Takahiro Okumura：名古屋大学医学部附属病院▽重症心不全治療センター

## Ⅰ．期待される新しい心不全治療薬

### 1．Sodium glucose cotransporter 2 阻害薬

Sodium glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬は，腎近位尿細管における SGLT2 の働きを阻害する薬剤で，尿細管でのグルコース再吸収を減らし，糖の尿排泄を増やすことで抗糖尿病効果を発揮する。

近年，EMPA-REG outcome，CANVAS，DECLARE-TIMI58 といった SGLT2 阻害薬のランダム化試験の結果が相次いで報告され，心血管死や心不全予後を改善する可能性が示唆された。この 3 試験のメタ解析では，SGLT2 阻害薬により，動脈硬化性心血管疾患の有無および心不全の既往を問わず，心血管死または心不全入院リスクが 23％減少することが示された[1]。これらの結果を下に，日本の急性・慢性心不全診療ガイドラインでは，心不全予防のための危険因子に対する介入として，心血管病既往のある 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジン，カナグリフロジン）がクラスⅠで推奨され，心不全を合併した糖尿病に対する治療としてはクラスⅡ a で推奨されている[2]。

左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした DAPA-HF 試験では，心不全の標準治療にダパグリフロジンを追加投与することにより，糖尿病合

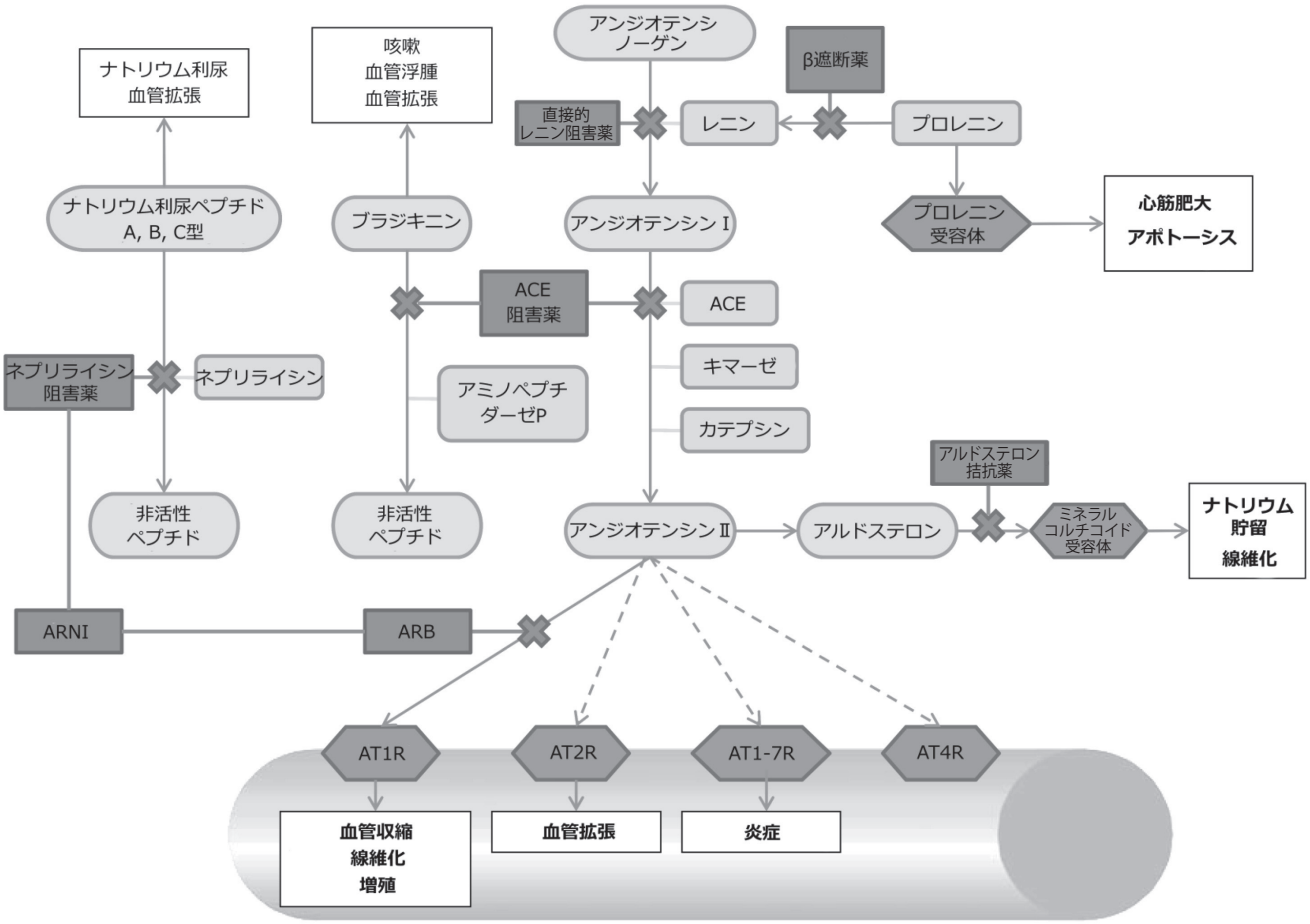



**図1　ARNIの作用点とその効果**

（文献4より引用）

併の有無に関わらず，心血管死および心不全入院を抑制することが示された[3]。

上述のようにSGLT2阻害薬の抗心不全薬としての側面に注目が集まっており，心不全標準治療薬のひとつとしてその効果が期待されている。

## 2．Sacubitril/valsartan

Sacubitril/valsartanは，アンジオテンシン受容体拮抗薬であるvalsartanと，ネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるsacubitrilの合剤である。ネプリライシンは，ナトリウム利尿ペプチドやブラジキニン，アドレノメデュリンといった血管作動性物質の分解・不活化に関わるため，これを阻害することによりナトリウム利尿ペプチドが上昇し，利尿と血管拡張効果が期待できる（**図1**）[4]。

本薬は，HFrEF患者を対象としたPARADIGM-HFにて，エナラプリルより優れた予後改善効果が示された[5]。欧米の心不全診療ガイドラインでは，ACE阻害薬，β遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による標準治療でも症状の改善しないHFrEF患者に対し，ACE阻害薬からARNIへの変更が推奨されており[6]，適応承認のための治験（PARALLEL-HF）が進行中である。一方，左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）を対象としたPARAGON-HFでは，主要評価項目である心不全による入院と心血管死の複合エンドポイントの発生率は，ARNI群で低下したものの，わずかながら統計学的有意差は得られなかった[7]。しかしながらサブグループ解析では，左室駆出率57%以下および女性において，ARNIの効果が大きいことが示唆された。

## 3．Ivabradine

心拍数は洞結節の自発的な興奮によって規定される。この活動電位形成に重要な役割を果たすのが拡張期の緩徐脱分極であり，If電流はこの脱分極に大きく関与する。

Ivabradineは，洞結節におけるHCNチャネルを介してIf電流を阻害することで，心拍数を低下させる[8]。

2010年，洞調律の症候性心不全患者に対する多施設共同無作為割付二重盲検試験（SHIFT）の結果が発表された[9]。左室駆出率35%未満，洞調律で安静時の心拍数が70拍/分以上のHFrEF患者を対象とした

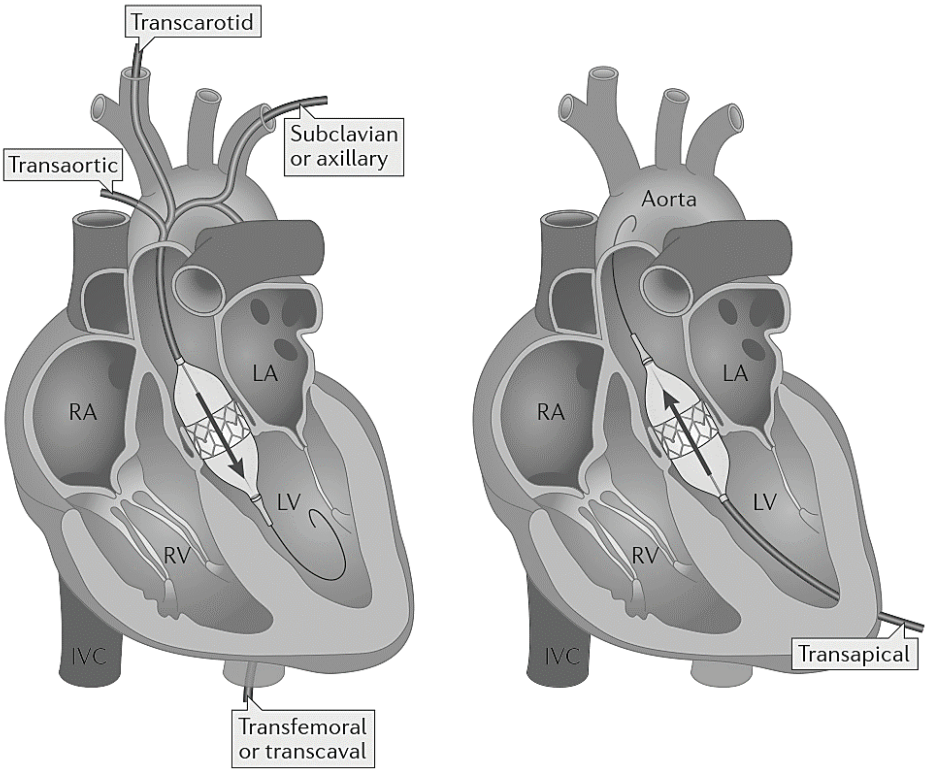



**図2　TAVI**

（文献 11 より引用）

この試験では，ivabradine 服用患者において有意に心イベント（死亡および心不全入院）が少なかった。この結果をもとに，欧米のガイドラインでは，すでに ivabradine は HFrEF の標準治療薬として位置づけられており，ACE 阻害薬または ARB，β遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬などの適切な薬物治療下でも安静時心拍数が 70 拍 / 分未満（洞調律）にならない有症候性 HFrEF 患者（左室駆出率 35％未満）に推奨されている[6]。日本では，第Ⅲ相臨床試験（J-SHIFT）の結果に基づき，β遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が 75 回 / 分以上（洞調律）の患者に対して使用が考慮される。

### 4．Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil は，ミオシンの酵素ドメインに直接結合し，ミオシンとアクチンの結合割合を増加することにより心筋収縮力を増強する心臓ミオシン賦活化薬である。β刺激薬や PDE Ⅲ阻害薬といった既存の強心薬とは異なり，細胞内カルシウムの増加を伴わないため，左室圧立ち上がり速度（LVdP/dt）や心拍数，心筋酸素摂取量を増加させることなく強心効果を発揮する。

左室駆出率 40％以下の症候性 HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 COSMIC-HF では，omecamtiv mecarbil 経口薬 25mg 固定群，薬物動態に基づく 50mg までの用量調整群，プラセボ群の 3 群で治療効果が検討された[10]。投与 20 週時の用量調整群の収縮期駆出時間はプラセボ群に比べて有意に延長し，一回拍出量，心拍出量が増大した。また，左室拡張末期径は短縮し，心拍数は減少した。臨床的有害事象に統計学的な差はみられなかった。しかしながら，先行して行われた第Ⅱ相臨床試験では，高用量使用群で心筋虚血を認めた例もあり，安全性と有用性の検証目的に，心血管死亡または心不全イベントを主要評価項目とした第Ⅲ相臨床試験（GALACTIC-HF）が進められている。

## Ⅱ．構造的心疾患へのインターベンション

### 1．TAVI

Transcatheter Aortic Valve Implantation（TAVI）は，高度大動脈弁狭窄症（AS）に対し，外科的に開胸することなく，カテーテル手技で人工大動脈弁を植え込む経カテーテル大動脈弁治療である（**図 2**）[11]。日本では 2013 年 10 月から保険適用となった。TAVI では，外科手術で必要な心停止・体外循環が不要であり，周術期死亡率も低く（TAVI レジストリにおける手術死亡率は 1％台），高リスク症例でも根治的治療が可能となった。高齢社会の進行とともに適応患者数も増加し

ており，全国的に普及しつつある。

高リスク患者を対象としたランダム化試験(PARTNER)では，5年成績でも外科治療と同等の結果が得られた[12]。また，対象を中等度リスク(STS スコア4～8%)に広げたPARTNER 2 trialでは，TAVI群の予後は外科手術群と比較して良好であり，脳神経合併症も少ないことが示された[13]。

TAVIの適応に関しては，EuroスコアやSTSスコアを用いた手術リスクとともに，臓器合併症，フレイルなどを評価し，多科多職種からなるハートチームにて総合的に検討される。外科手術が不適と判断され，術後生命予後が1年以上期待される重症AS患者において推奨されている。また手術適応でも，個別のリスクや解剖学的理由からTAVIが望ましいと判断された高リスク症例では適応となりうる。一方，対応不能な大動脈弁輪径，左室内血栓，冠動脈口閉塞の高リスク例，可動性のある大動脈プラーク例などはTAVIには適さない。また，自覚症状やQOL (quality of life)の改善が期待できないケースは適応から外れる。

日本における現時点のTAVIの適応は高度ASであるが，前述のエビデンスをもとに，欧米では2017年にガイドラインが変更となり，中等度リスク患者もTAVIの適応となり得るようになった。今後日本においてもTAVIの適応拡大が期待されるが，心不全原疾患としての弁膜症への介入にあたっては，患者にとって最も有益な治療法を適切に選択することが求められる。

## 2．MitraClip®

MitraClip®は，経皮的にedge-to-edge repairによる僧帽弁修復を行うカテーテル治療である。経静脈・経心房中隔アプローチにて僧帽弁前尖および後尖をクリップで把持することで，僧帽弁逆流量を減じることができる(**図3**)[14]。

すでに海外ではMitraClip®は広く普及しており，自覚症状の軽減や長期成績，安全性について報告されている。術後早期から離床可能であり，術後1カ月後の自覚症状の改善度は開心術に比べて優れている。一方，左室駆出率25%以上で外科手術が可能な中等度～高度以上の僧帽弁閉鎖不全症(MR)患者を対象としたランダム化比較試験(EVEREST Ⅱ)では，MitraClip®群と外科手術群で全死亡に差はないものの，MitraClip®群では再手術が有意に多く，そのほとんどが術後6カ月以内に発生していた[15]。サブ解析では，70歳未満，器質的(一次性)MR，左室駆出率60％以上では，MitraClip®より外科手術で成績がよく，70歳以上，機能性(二次性) MR，左室駆出率60%未満では，両者が同等の成績であることが報告された。

**図3　MitraClip®**

(文献14より引用改変)

近年，機能性MRに対するMitraClip®と薬物治療のランダム化試験(MITRA-FR[16]，COAPT[17])の結果が相次いで報告された。MITRA-FR試験では，MitraClip®群と薬物療法群で全死亡や心不全入院に差を認めなかったが，COAPT試験では，心不全入院率，全死亡率のいずれもがMitraClip®群で有意に低く，安全性も確認された。これらの相反する結果の理由として，COAPT試験では，MRの重症度は高いものの，左室拡大が軽度であり心予備能が高いこと，MitraClip®前後の心不全薬物治療が適切に管理されていたことが指摘されている。

日本でのMitraClip®の適応は，左室駆出率30%以上で症候性の高度MRを有する患者のうち，外科的開心術が困難な患者である。これまでに報告されたエビデンスを鑑みると，外科手術が可能な器質的MR例では外科手術が適応であり，低侵襲にMRを制御しうるMitraClip®治療は，やや心機能の低下した機能性MRにおいて臨床的有用性が期待される。また，治療成否のカギはMitraClip®手技のみならず，適切な適応判断や薬物治療を含めた術前後の管理にもあると考えられ，内科・外科・集中治療医・麻酔科医を含む多職種ハートチームでの検討・治療の重要性が浮かび上がる。

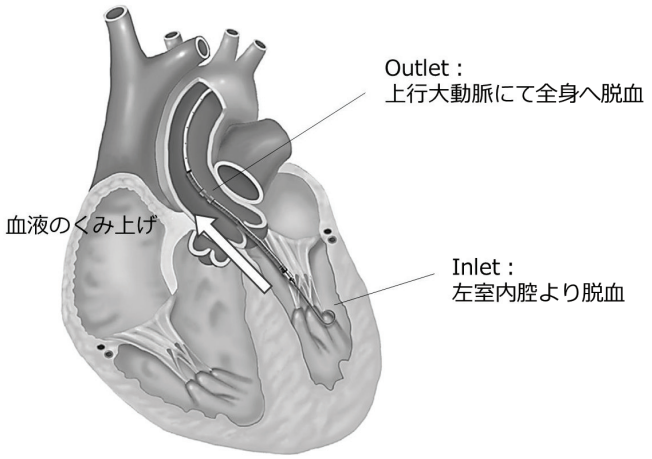



**図4A　Impella®**

（文献 18 より引用改変）

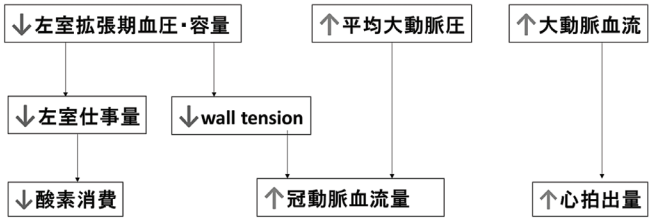



**図4B　Impella® の効果**

## Ⅲ．心原性ショックに対する補助循環カテーテル治療：Impella®

Impella® は小型の軸流ポンプを内蔵した循環補助用心内留置型ポンプカテーテルである。大腿動脈（欧米では鎖骨下動脈からも挿入可能）から逆行性に左室内に先端を留置し，左室の血液をくみ出し上行大動脈から全身に拍出する（**図 4A**）。このため，全身の循環補助のみならず，心負荷軽減と心筋循環改善による心機能改善効果が期待される（**図 4B**）。この原理は補助人工心臓（VAD）と同様であり，Impella® は経皮的 VAD として位置づけられる。なお，右室補助や酸素化が行えない点も同様である。

本デバイスは，内科的治療抵抗性の急性左心不全を主体とする循環不全遷延例で，従来の大動脈内バルーンパンピング（IABP）や経皮的心肺補助法（PCPS）では循環補助が不十分と想定される心原性ショックに適応となる。現在日本で使用可能な機種には Impella®2.5，CP および 5.0［数字は最大補助流量（L/ 分）］があるが，2.5 と CP は内科的に穿刺・挿入が可能であり，カテーテル手技のひとつとして普及しつつある。

急性心筋梗塞に伴う心原性ショックへの Impella® の有効性を検証したランダム化試験に，ISAR-SHOCK と IMPRESS in Severe Shock がある。ISAR-SHOCK では，Impella® 群における 30 分後の心係数および cardiac power index は IABP に比べて有意に改善したが，30 日生存率は両群間に有意な差を認めなかった[18]。また，IMPRESS in Severe Shock でも 30 日予後，6 カ月後予後ともに差を認めず，生命予後改善における Impella® の優越性は示されなかった[19]。一方，米国 38 施設における USpella registry では，PCI に先立った Impella® サポートが，急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの院内生存率を改善する独立した因子であると報告された[20]。米国では，Impella® を用いた心原性ショックに対するプロトコール Detroit Cardiogenic Shock Initiative の臨床有用性も報告されている。さらには急性心筋梗塞に伴う心原性ショックのみならず，劇症型心筋炎や植込型 VAD 装着までのブリッジとして Impella® を用いて良好に管理を行った症例も報告されており[21]，この強力なデバイスをどのように使用すべきか，今後の知見の集積が期待される。

## お　わ　り　に

内科分野における心不全管理の重要なトピックスを，薬物治療，構造的心疾患への低侵襲カテーテル治療，補助循環サポートに絞って概説した。いずれも心不全パンデミックを克服するためのチャレンジングな課題を含むが，これらの治療がエビデンスの集積とともに成熟し，心不全診療現場に大きく寄与することを期待したい。

## 文　献

1) Zelniker TA, et al：SGL T2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019；**393**：31-39.
2) 日本循環器学会 , 他：日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン . 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）. 2018；1-154.
3) McMurray JJV, et al：DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019；**381**：1995-2008.
4) 奥村貴裕：RAA 系阻害薬の新しいエビデンス～心不全診療のパラダイムシフト～. Heart View 2015；**19**：874-880.
5) McMurray JJ, et al：Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014；**371**：993-1004.
6) Ponikowski P, et al：2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure of the European Society of Cardiology（ESC）Developed with the special contribution of the Heart Failure Association（HFA）of the ESC. Eur Heart J 2016；**37**：2129-2200.
7) Solomon SD, et al：Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2019；**381**：1609-1620.
8) 奥村貴裕：Ivabradine とランジオロール－心拍数からみた心不全治療－. Current Therapy 2015；**33**：1221-1226.
9) Swedberg K, et al：Ivabradine and outcomes in chronic heart failure（SHIFT）: a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010；**376**：875-885.
10) Teerlink JR, et al：Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure（COSMIC-HF）: a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2016；**388**：2895-2903.
11) Jones BM, et al：Matching patients with the ever-expanding range of TAVI devices. Nat Rev Cardiol 2017；**14**：615-626.
12) Mack MJ, et al：5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis（PARTNER 1）: a randomised controlled trial. Lancet 2015；**385**：2477-2484.
13) Leon MB, et al：Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2016；**374**：1609-1620.
14) Pope NH, et al：Transcatheter Mitral Valve Repair. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg 2014；**19**：219-237.
15) Feldman T, et al：Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011；**364**：1395-1406.
16) Obadia JF, et al：Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2018；**379**：2297-2306.
17) Stone GW, et al：Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med 2018；**379**：2307-2318.
18) Seyfarth M, et al：A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008；**52**：1584-1588.
19) Ouweneel DM, et al：Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2017；**69**：278-287.
20) O'Neill WW, et al：The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. J Interv Cardiol 2014；**27**：1-11.
21) Narain S, et al：Novel combination of impella and extra corporeal membrane oxygenation as a bridge to full recovery in fulminant myocarditis. Case Rep Crit Care 2012；**2012**：459296.

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
## －最近の治療－

近藤隆久* 中野嘉久*
足立史郎** 室原豊明**

## 内容紹介

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）は，血栓・塞栓が肺動脈の亜区域枝付近から中枢部位に形成されたのち器質化し，肺動脈の狭窄ならびに閉塞を起こし肺高血圧症をきたす疾患である。CTEPH は現在，肺高血圧症ニース分類の第 4 群に分類されている。急性肺塞栓症後の残存血栓が原因と考えられる以外に，明らかな血栓塞栓の既往が認められず，慢性の肺高血圧症として診断された後に CTEPH と診断される場合が少なからず認められる。治療には抗凝固薬が必須であり，右心不全の程度に応じて利尿薬を内服する。CTEPH 特異的治療薬としては，リオシグアトが唯一承認されている。肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は，肺動脈から器質化血栓を摘出する根治を目指した手術であるが，名古屋大学大学院医学系研究科（以下，当施設と略す）を含めた限られた施設でしか施行されていない。近年，バルーン肺動脈形成術（BPA）が日本で発達し，PEA とほぼ同等の効果が得られるようになった。

—Key words—
慢性血栓塞栓性肺高血圧症，肺動脈バルーン拡張術，
肺動脈血栓内膜摘除術

* Takahisa Kondo, Yoshihisa Nakano：名古屋大学大学院医学系研究科，肺高血圧先端治療学寄附講座
** Shiro Adachi, Toyoaki Murohara：名古屋大学大学院医学系研究科，循環器内科学

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）は，肺動脈の亜区域枝付近から中枢において血栓あるいは塞栓が器質化し，肺動脈が閉塞・狭窄を起こした結果，肺高血圧症をきたす疾患である[1]。ニース分類（2018 年）では第 4 群に分類されている[2,3]。抗凝固薬を最低 3～6 カ月施行後の肺換気血流シンチグラムでは，換気分布は異常を認めない区域性血流分布欠損が認められる。右心カテーテル検査にて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧が正常の場合に CTEPH と診断される。海外では急性肺塞栓をきたした人の 3.8％が CTEPH に移行するという報告もあるが[4]，深部静脈血栓症を含めた静脈血栓塞栓症の既往のはっきりしない症例も多い。基本薬として抗凝固薬の生涯にわたる内服が必須となる。

抗凝固療法や利尿薬のみの 1990 年代前半までの時代では，平均肺動脈圧が 40～50mmHg になると 5 年生存率は 50％程度であり，肺動脈性肺高血圧症（以前の原発性肺動脈症）と並び極めて予後不良であった[5]。平均肺動脈圧が 30mmHg 以上の症例では予後不良であり[6]，そのような患者に対して 1990 年代後半から，限られた施設ではあるが肺動脈血栓内膜摘除術（pulmonary endarterectomy：PEA）が施行されるようになった。手術施行例では平均肺動脈圧が正常化することが示された[7]。CTEPH の特異的内服治療薬として現在唯一認可されている薬は，可溶性グアニル酸シ

クラーゼ刺激薬のリオシグアト（アデムパス®）のみである[8]。PEAの適応がなく，内科的治療を行っても効果不十分な症例では，バルーン肺動脈形成術（balloon pulmonary angioplasty：BPA）が行われている。BPAは2010年頃より日本で発展を遂げ，PEAとほぼ同様の効果を得るまでとなった[9,10]。

## Ⅰ．疫学

CTEPHは厚生労働省の指定難病であり，平成28年（2016年）度では約3,200名が認定されている。男女比は1：3と日本では女性が多い。60～70歳代が最も多く，急性肺塞栓症の既往がある症例は約1／3である[11]。欧米では男女比は1：1であり，人種差があると考えられる。無治療では，平均肺動脈圧が30mmHgを超えると5年生存率は50％以下と極めて予後不良である[6]。抗凝固薬や利尿薬のみが使用された1990年代においても，重症例では5年生存率は50％未満であった[5]。現在は，内服薬やPEA，BPAなど治療の選択肢が増え，5年生存率は95％まで改善しており，肺高血圧症のうち完治を目指せる数少ない疾病となっている[12]。

## Ⅱ．診断

### 1．症状および身体所見

CTEPHに特異的な症状はなく，易疲労感ならびに労作時息切れが初発症状であるため，確定診断までに時間がかかる場合がある。深部静脈血栓症や急性肺血栓塞栓症等の静脈血栓塞栓症の先行が明らかな場合は必ずしも多くなく，徐々に症状が出現することが多い。喀血が認められる場合もある。右心不全が強くなると，下腿の浮腫や上腹部膨満感が出現する。

身体所見としては，頸静脈怒張，右室拍動，IIp音亢進，肺動脈拍動，右室拡大に伴う三尖弁閉鎖不全の雑音，肺動脈拡大に伴う肺動脈便逆流雑音を認める。2割程度の患者では，肺野で肺動脈の狭窄による血管雑音が聴取される。

### 2．胸部X線・心電図

胸部X線写真では，右肺動脈上葉分岐後の下行枝の拡大，右房拡大を示唆する右第2弓拡大，主肺動脈の拡大を示唆する左第2弓突出，右室拡大による心拡大が認められる。肺野では透過性亢進と血管陰影減少を認め，肺野血管陰影の局所的な差が認められる。心電図では，右心負荷や右房負荷が生じた場合に所見を認める。四肢誘導におけるSIQⅢTⅢは急性肺血栓塞栓症時の心電図所見として有名であるが，CTEPHでも

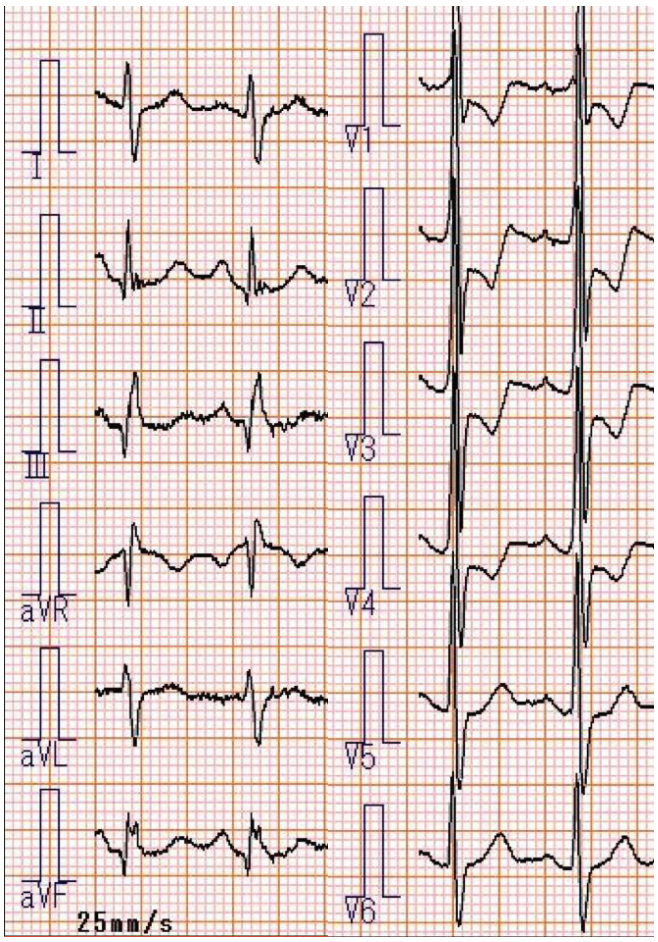


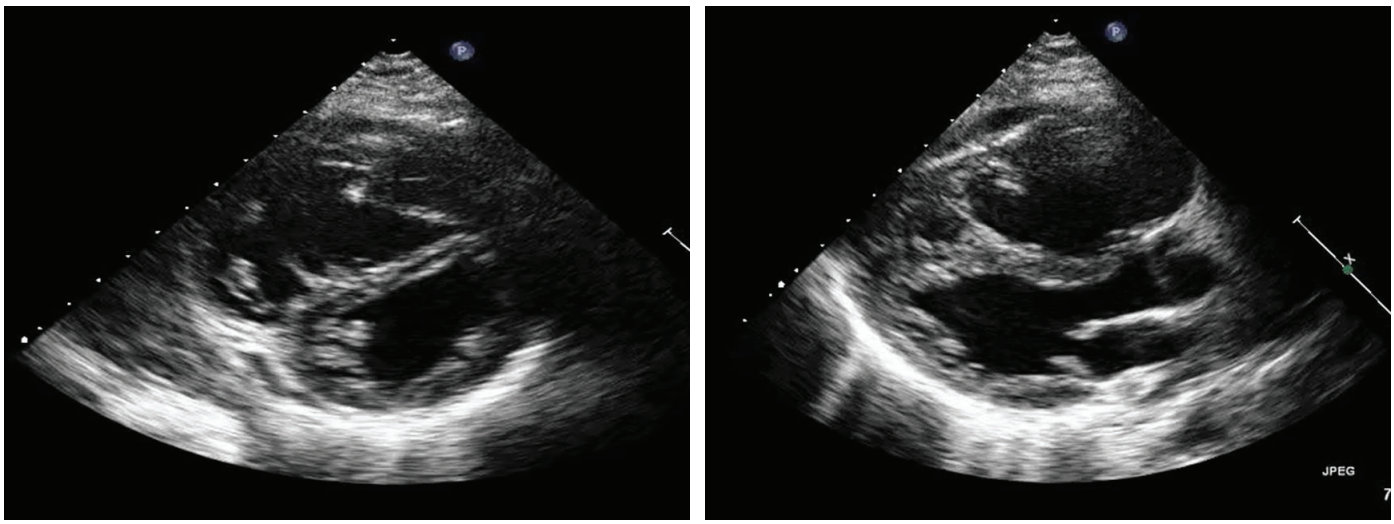

**図1　12誘導心電図**

認められることがある。肺動脈圧が上昇すると，右側胸部誘導を中心に，ストレイン型のT波の陰転を認める。重症例では，左側胸部誘導にまでストレイン型T波陰転を認め，また右室肥大所見［右軸偏位，V1誘導での高いR波（R≧5mmまたはR/S>1），V5誘導での深いS波（S≧7mmまたはR/S≦1）］を示すことが多い（**図1**）。

### 3．血液生化学検査

CTEPHの血栓はすでに器質化しているため，急性肺血栓塞栓症と異なり，Dダイマーは正常範囲内であることもある。肺高血圧が重症となり右心負荷が出現するとBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）が上昇する。しかし高齢者CTEPH患者では，上昇したBNP値が肺動脈圧上昇に伴う右心負荷に由来するのか，あるいは併存する左心疾患により上昇しているのかを区別することはできないため注意を要する。

CTEPH診断では可能な限り，抗凝固薬投与を開始する前に易血栓性の有無（プロテインC欠損，プロテインS欠損，アンチトロンビンIII欠損，抗リン脂質症候群の有無）をチェックすべきである。




短軸像　　長軸像

**図2　心エコー図所見**

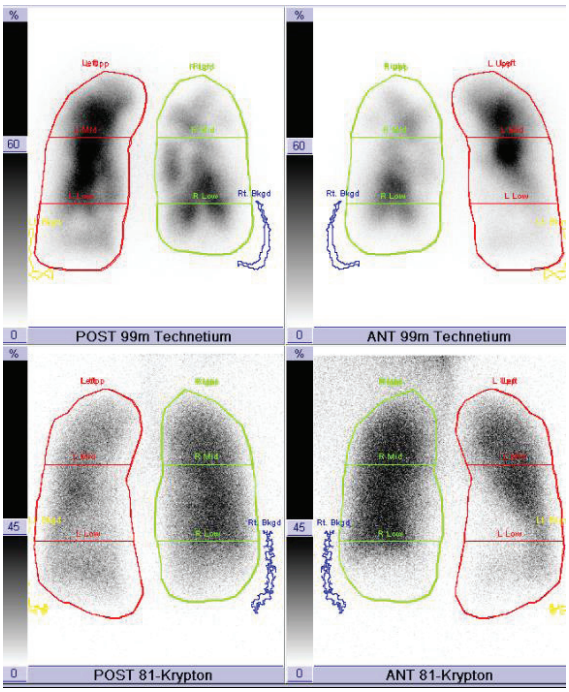



**図3　肺換気血流シンチグラフィー**

## 4．心臓超音波検査（心エコー）

肺高血圧症が疑われる症状や病歴，身体所見を認めた場合，次に行う検査が心臓超音波検査（心エコー）である。心エコーで肺高血圧症と診断されたら，その原因疾患の鑑別を行う。心エコーで肺高血圧症が疑われる所見は，①右室拡大，心室中隔の扁平化（D shape），②心ドプラ法にて肺高血圧症に特徴的なパターンあるいは三尖弁逆流圧格差が40mmHg以上，③TAPSE（三尖弁輪収縮期偏位）の低下などが挙げられる（**図2**）。

## 5．肺換気血流シンチ

CTEPH 診断の感度・特異度ともに高い検査である。抗凝固療法による治療が 6 カ月以上経過した後も，換気分布に異常のない区域性血流分布欠損（segmental defects）が認められる。肺辺縁を底辺とする楔型の defect として観察される（**図3**）。

## 6．胸部造影 CT

多列検出器 CT を用いた造影 CT（MDCT）は，CTEPH の診断・治療において肺動脈造影とともに極

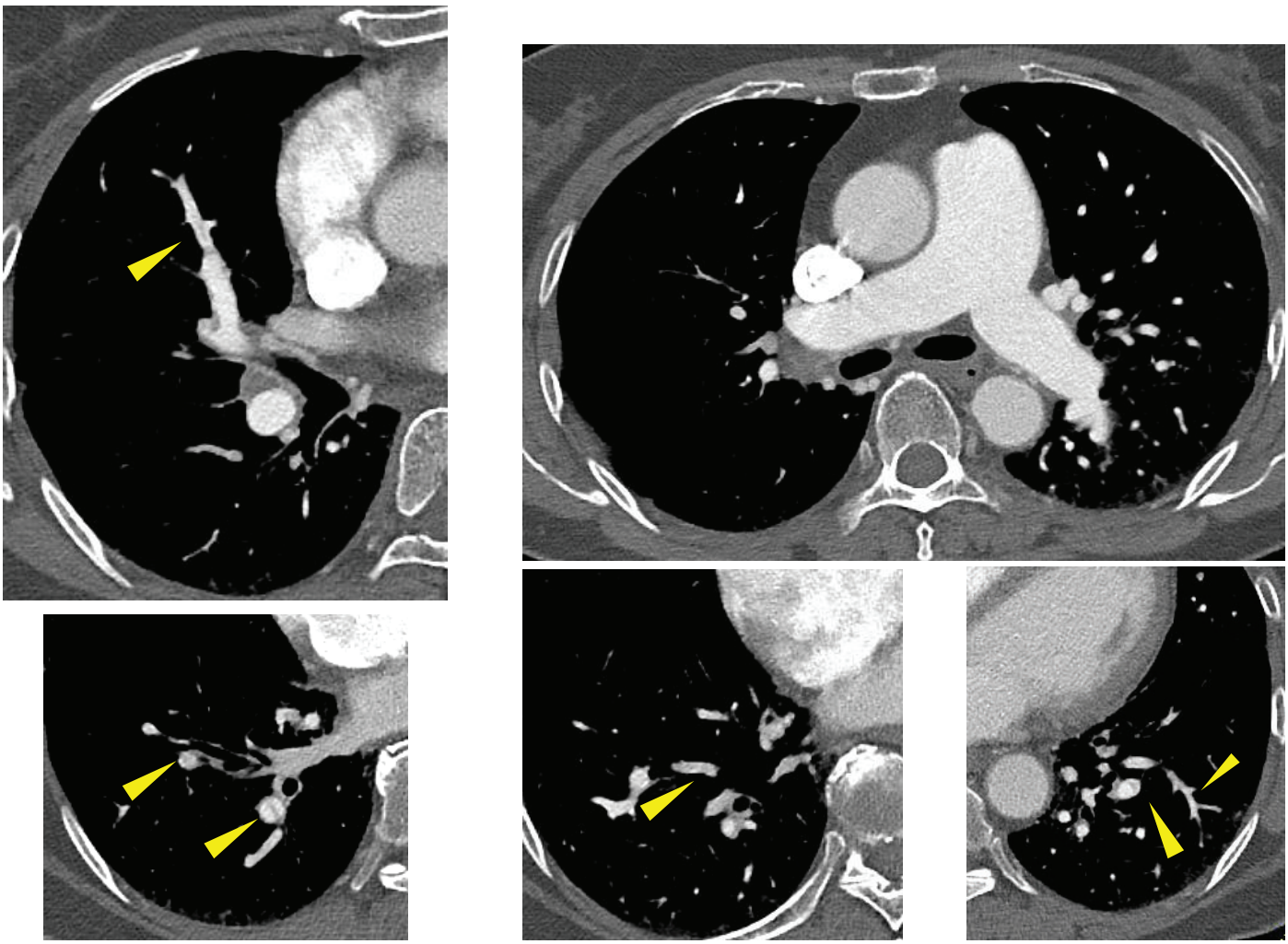


**図４　造影 CT**
末梢区域枝動脈に多数の血栓像を認める。

めて有用である。CTEPH の肺野の特徴としては，すりガラス陰影と低濃度領域が混在するモザイクパターンが知られている。低濃度の領域は肺動脈末梢病変に伴う肺血流量の減少が，高濃度の領域は肺血流が保たれている領域である。また，過去の肺梗塞に伴う陰影もしばしば認められる。近年開発された dual energy CT や subtraction CT は，PEA や BPA の適応決定のために必要な区域血栓の検出を可能にしている。CTEPH では，急性肺血栓塞栓症を合併した場合以外では通常の血栓塞栓像は認められない。慢性化した血栓による変化として，① mural defects，② webs and bands，③ intimal irregularities，④ abrupt narrowing，⑤ complete obstruction の５つの所見のうち少なくともひとつが認められる（**図４**）。

### 7．右心カテーテル検査・肺動脈造影

上記の様々な検査ののち，CTEPH の疑いがある場合に右心カテーテル検査ならびに肺動脈造影を行う。右心カテーテル検査は当施設では内頸静脈穿刺で行っている。高い肺動脈圧や三尖弁逆流の存在，拡大した右房・右室のために，スワンガンツカテーテルを肺動脈へ進めることが時に困難な場合は，ガイドワイヤーを使用する。CTEPH 診断のためには，右房圧・右室圧・肺動脈圧・肺動脈楔入圧（PAWP）測定が必要である。CTEPHでは，平均肺動脈圧が 25mmHg 以上，PAWP が 15mmHg 以下となる。肺高血圧症にまで到っていない平均肺動脈圧が 20mmHg 以上 25mmHg 未満のケースは慢性肺血栓塞栓症（CTED）と呼ばれる。

肺動脈造影は一側ずつ左右の肺を造影する。腎機能に問題がない限り，正面像・側面像に加えて，右前斜位像（45 度）・左前斜位像（45 度）を撮像している。右前斜位像（45 度）・左前斜位像（45 度）は，後述するカテーテル治療の際に有用である。息止めをしっかり行い，鮮明な DSA 像を得ることが大切である。CTEPH では，区域動脈以下の末梢血管での病変の有無が治療方針の

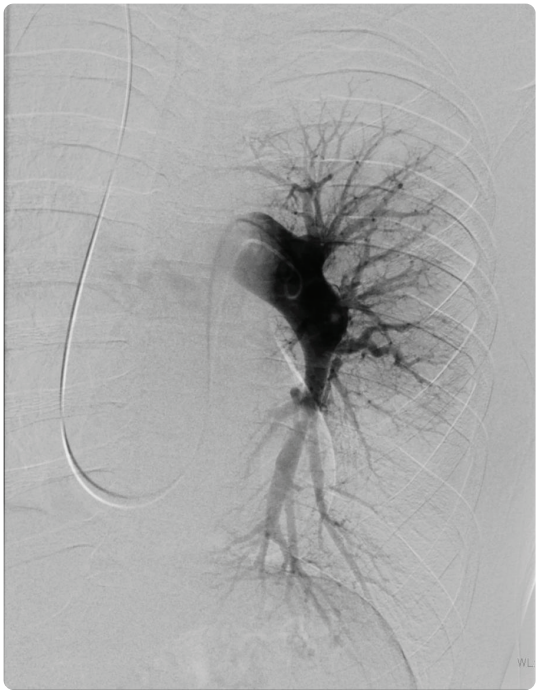


**図5　肺動脈造影**
左右の肺動脈に広範囲な血流欠損像を認める。

決定に重要である。したがって，区域枝動脈より末梢動脈を撮像するために肺野全体の血管の撮像が可能なX線検出器が必要である。撮影装置としては，冠動脈造影用のシネフィルムでは撮影範囲が狭く，当施設では大型の撮影パネルを備えた頭部血管造影装置を用いて肺全体が映る像を作成している（**図5**）。

## Ⅲ．治療方法

### 1．内科的治療

CTEPHでは，抗凝固薬は手術例も含め生涯服用を継続する必要がある。右心不全症状がある場合には利尿薬を使用する。低酸素血症を呈する場合は在宅酸素療法を行う。肺血管拡張薬のうち，CTEPHでの適応が認可されている薬はリオシグアトのみである。リオシグアトは，可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）を刺激することでcGMPの産生を促し，肺血管を拡張させる薬剤である。CTEPHでは，長年の肺動脈圧の上昇に起因する肺動脈性肺高血圧症と同様なmicrovascular diseaseが存在するため，肺血管拡張薬が有効と考えられている[8]。

### 2．肺動脈血栓内膜摘除術（pulmonary endarterectomy: PEA）

抗凝固療法を行っているCTEPH患者治療の第一選択は，胸骨正中切開下の超低体温間歇的循環停止法を用いたPEAである。非常に難易度の高い手術法であり，

**図6　肺動脈血栓内膜摘除術にて摘出された器質化血栓**
（自験例より）

1990年代から日本に導入され，現在，日本全体では年間50～60例施行されている。初期の病院死亡は84例中7例（8.3%）[7]，その後の5年の75例では2例（2.7%）であった[13]。肺動脈内弾性板と中膜の間を剥離して区域動脈まで追い，器質化血栓を除去する方法である（**図6**）。PEAの適応基準は，平均肺動脈圧≧30mmHg，肺血管抵抗≧300 dyne・sec・cm$^{-5}$[5]，NYHA/WHO機能分類≧Ⅲ度，肺動脈の病変中枢端が外科的に到達しうる部位にあること，重篤な合併症がないことが挙げられる。肺葉動脈から区域動脈に狭窄・閉塞を認める中枢型がよい適応である。

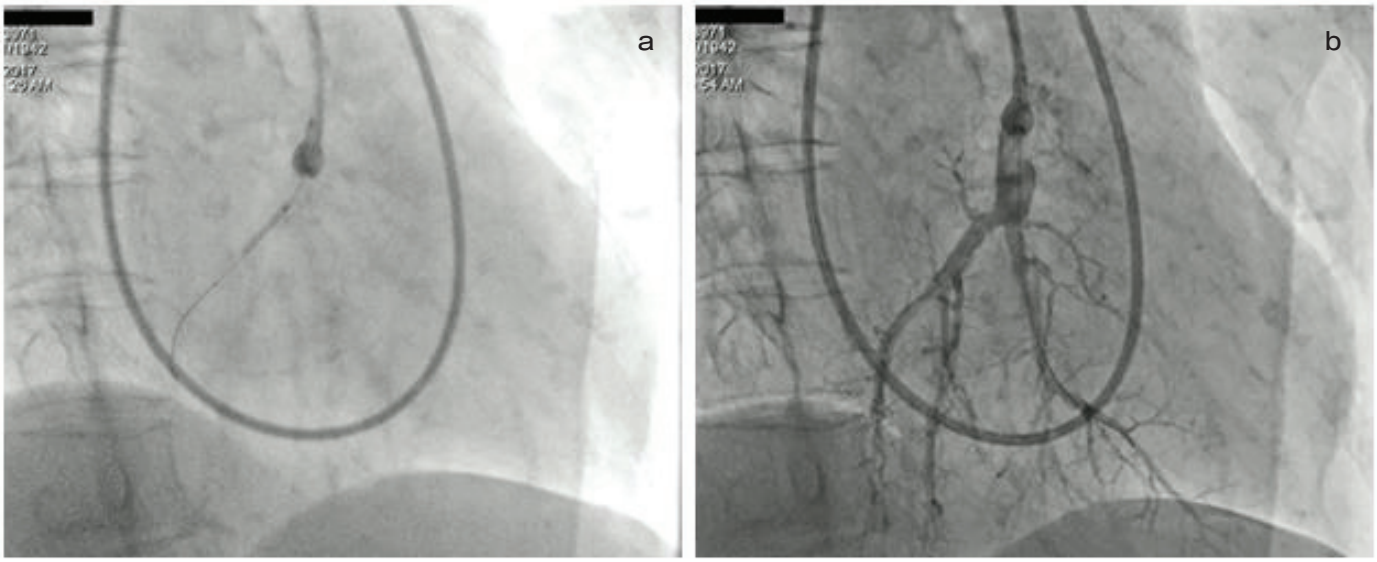



**図7　カテーテルによる左下葉への肺動脈血流回復**
(a)肺動脈バルーン治療前、(b)肺動脈バルーン拡張術後。左下葉を栄養する肺動脈の血流の回復が認められる。

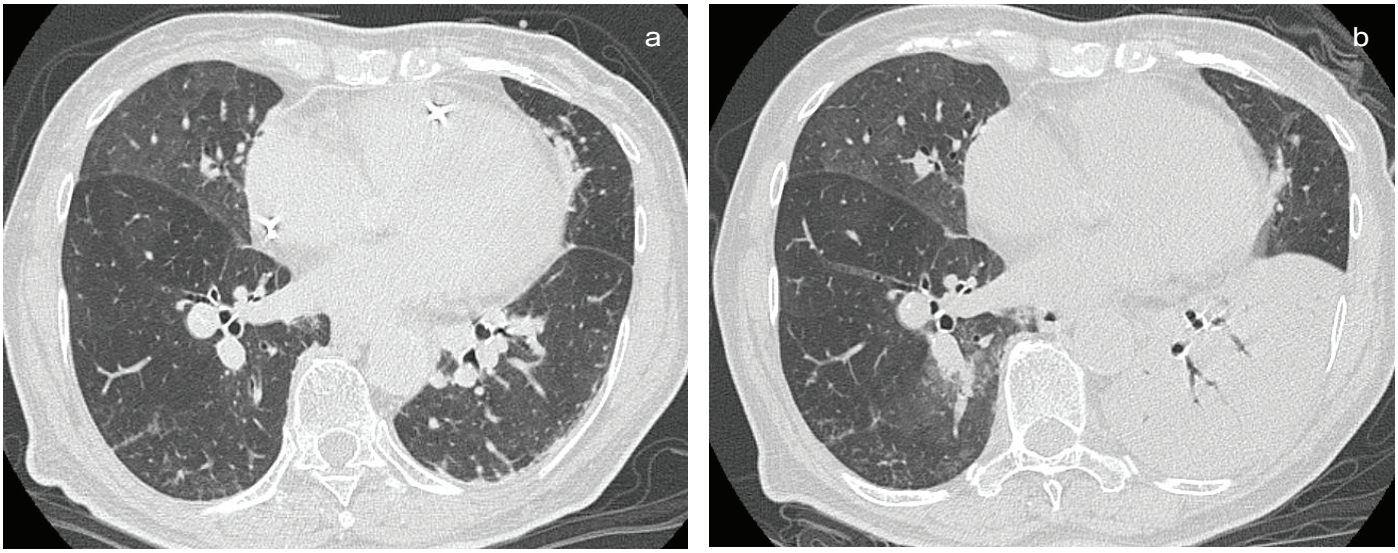



**図8　BPA 後の再灌流障害**
(a)肺動脈バルーン拡張術直後：明かな出血像や肺障害は認められない。(b)肺動脈バルーン拡張術 2 日目：左下葉に著明な再灌流性障害に伴う肺水腫を認める。

### 3．バルーン肺動脈形成術(balloon pulmonary angioplasty：BPA)

PEA の適応とならない症例に対しては BPA を考慮する。BPA は，バルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄や閉塞を解除する治療である(**図7**)。BPA は，2004～2005 年頃より日本で種々の改良がなされ，新しい治療法として世界から注目されるようになった[9, 10]。CTEPH では，肺動脈のほぼすべての肺動脈区域枝に病変が存在するため，BPA は 1 人の患者あたり通常 4 回程度のセッションが必要になる。熟練者による BPA の肺血行動態改善度は，PEA とほぼ匹敵する。BPA の合併症として，初期には再灌流性肺水腫や手技に伴う血管損傷・気管内出血が高頻度で認められたが(**図8**)，治療手技に改良が加えられ，合併症は減少傾向にある。

具体的な BPA の対象患者は，①PEA の施行困難例(外科的到達困難な末梢病変，併存疾患，高齢など)，②内科的治療を行っても NHYA/WHO 機能分類 III 度以上，③病状，リスク・ベネフィットを説明した上で，本人(および家族)が BPA を希望する場合等が挙げられる。2015 年に全国で 1,910 セッションの BPA が実施され，およそ 320 名程度の患者が治療対象とされた

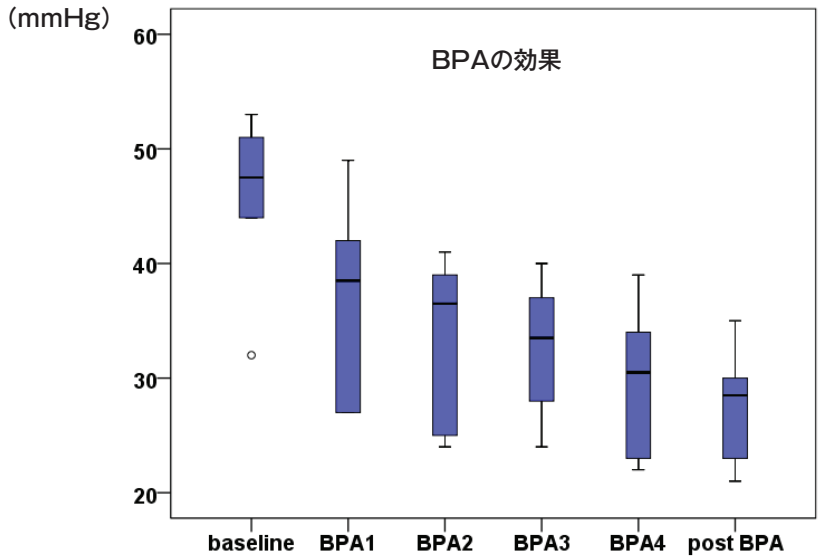



**図9　BPA による平均肺動脈圧の推移**

（自施設のデータより）

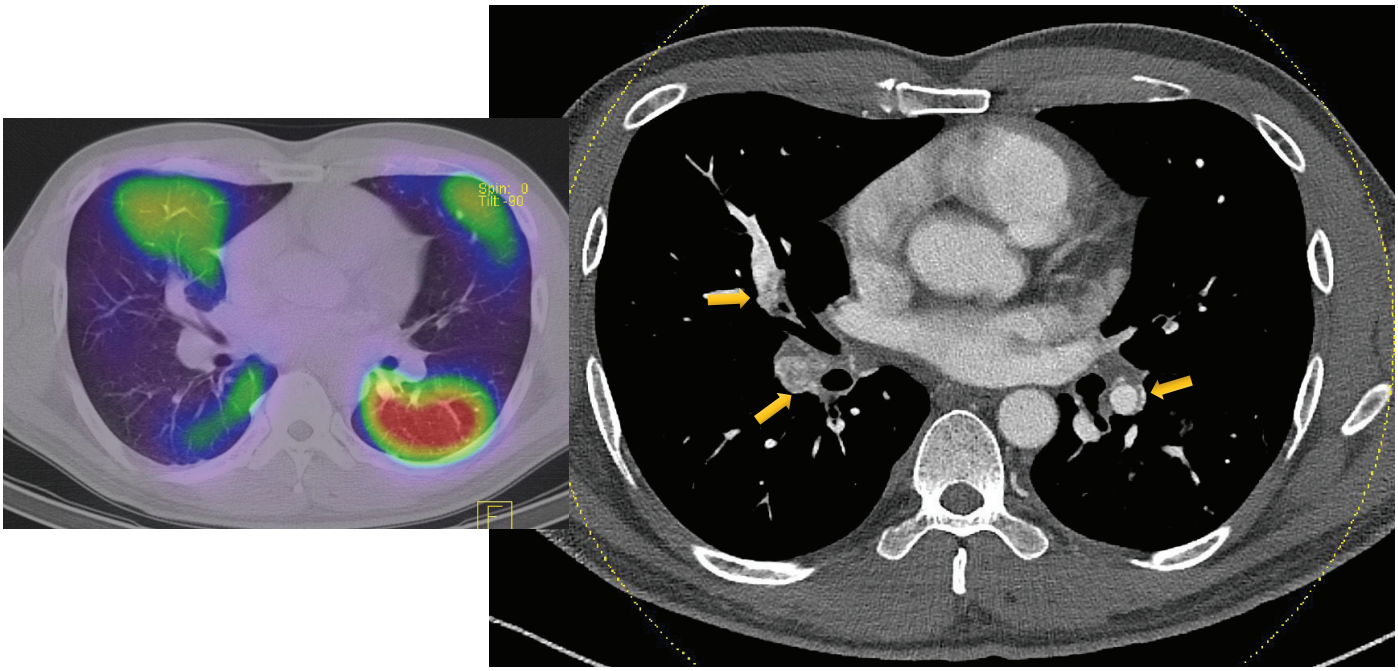


**図 10　血流シンチグラフィーと造影 CT 併用による区域枝動脈狭窄部位の同定**

矢印は器質化血栓（壁在血栓ならびに web）を示す。

と推測される。BPA により，多くの症例では平均肺動脈圧は 30mmHg 未満まで低下させることができる。BPA 後 30 日以内の死亡率は 0.3%～4%であり，1～2 年生存率は 97～100%である[14, 15]。現時点では，長期的な予後改善効果を明確に証明した報告はないが，経過を見ている限りでは，予後は改善しているものと考えられる（**図9**）。

BPA の戦略を立てる際に当施設で一番重要視していることは，CTEPH 病変の局在とタイプを術前にしっかり把握することである（**図 10**）[16]。肺血管造影，肺換気血流シンチ，造影 CT を駆使し，血流欠損の原因となっている区域枝レベルの肺動脈を同定し，まず器質化血栓をターゲットにバルーン拡張術を行っている。具体的な手技としては，内頸静脈あるいは大腿静脈からアプローチする。当施設では右内頸静脈からアプローチする。まず 9Fr のシースを右内頸静脈より

挿入し，6Fr のロングシースを主肺動脈に留置する。シース留置後はマルチパーパス型のガイディングシースを肺動脈区域枝に engage させる。ガイディングカテーテル engage 後はガイドワイヤーで病変を通過させる。病変タイプのうち，ring like stenosis, web, subtotal病変は BPAの対象となるが，pouching defect や tortuous 病変は肺動脈を穿孔するリスクが高いため，治療対象からはずしている[16]。ガイドワイヤーが病変通過後は，基本的には直径 2.0mm のバルーンにて病変部位を拡張している。CTEPH における肺動脈狭窄は，動脈硬化をベースとした冠動脈病変と異なり，小口径のバルーンで病変を拡張すると，1～2 カ月かけて徐々に血流が増加し病変部位の血管径が太くなり血流が増加してくる。むしろ，病変部位の血管径と同程度のバルーンを使用すると血管損傷が生じ，気道出血等の合併症のリスクとなる。熟練した施設では一度に多くの血管に対して治療を行うが，当施設では初回 BPA の際には肺動脈圧が高く出血のリスクが高いため，数カ所の限られた血管のみを治療対象としている。治療直後は基本的には集中治療室管理とし，問題がなければ一般病棟へ移動している。患者の自覚症状の改善は治療直後には認められないが，1 カ月程度で日動行動範囲が広がっていることに患者が気づくことが多い。

## お わ り に

CTEPH は，肺高血圧治療の中で最も予後改善が期待できる疾患となった。治療の第一選択は PEA であるが，合併症や高齢のため PEA が施行できない患者も多く存在している。BPA によって，そのような患者に新たな選択枝が広がったことになる。しかしながら，BPA に伴う合併症の頻度は比較的高く，血管内治療という観点に加え，肺高血圧症という病態を解除するための治療であることを認識しながら行わないと，術者に予期せぬ合併症が生じる可能性がある。

## 文　献


1) 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）- 日本循環器学会 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf.　2019 年 4 月 19 日閲覧 .
2) Simonneau G, et al：Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019；**53**：1801913：DOI：10.1183/13993003.01913-2018.
3) Kim NH, et al：Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019；**53**：1801915：DOI：10.1183/13993003.01915-2018.
4) Pengo V, et al：Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004；**350**：2257-2264.
5) 中西宣 , 他：慢性肺血栓塞栓症例の肺血行動態と長期予後に関する検討 . 日胸疾会誌 1997；**35**：589-595.
6) Riedel M, et al：Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982；**81**：151-158.
7) 安藤太 , 他：慢性肺血栓塞栓症の外科治療 . 日外会誌 2005；**106**：252-257.
8) Ghofrani HA, et al：Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013；**369**：319-329.
9) Mizoguchi H, et al：Mikouchi H, Ito H, Matsubara H：Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012；**5**：748-755.
10) Kataoka M, et al：Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012；**5**：756-762.
11) 難病情報センター . 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（指定難病 88）http://www.nanbyou.or.jp/entry/192.　2019 年 4 月 19 日閲覧.
12) Inami T, et al：Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation 2016；**134**：2030-2032.
13) 安藤太：末梢型慢性肺血栓塞栓症に対する血栓内膜摘除術 . 呼吸と循環 2012；**60**：39-48.
14) Ogawa A, et al：Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017；**10**：e004029.
15) Ogawa A, et al：After the Dawn- Balloon Pulmonary Angioplasty for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circ J 2018；**82**：1222-1230.
16) Kawakami T, et al：Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. Circ Cardiovasc Interv 2016；**9**：pill：e003318.

# 心不全の緩和ケア療法

安斉俊久*

## 内容紹介

緩和ケアは，本来，生命を脅かす全ての疾患に対して考慮すべきとされており，対象の中でも心不全の占める割合は大きい。しかしながら，心不全患者は急性増悪による入退院を繰り返しつつ最期は急速に悪化するため，終末期の判断が困難であり，緩和ケアは十分に普及していない。また，心不全はがんとは異なり，症状緩和のために最期まで原疾患に対する治療が必要である。積極的治療と緩和ケアを両立させるためには，比較的早期の段階から，患者，家族，医療者が望む治療と生き方について繰り返し話し合い，多職種チームによって，身体的，心理的，精神的な要求を頻回にアセスメントしながら，適切な対処を行うことが重要である。

## はじめに

高齢化社会の進行とともに心不全患者は急増し，入退院を繰り返す症例が年々増加している。2014 年の世界保健機関（WHO）の報告によれば，終末期に緩和ケアを必要とする疾患の中で，心血管疾患は第 1 位を占め，その多くは心不全である[1]。また緩和ケアというと，がんの終末期医療が一般的に想定されるが，最近では，緩和ケアはがんだけでなく，生命を脅かす全ての疾患に対して考慮すべきものとされ，身体的のみならず，心理・社会的な苦痛などの問題を早期に発見し，的確なアセスメントと対処を行うことによって苦しみを予防し和らげ，クオリティ・オブ・ライフ（QOL）を改善することの必要性が WHO で提唱されている。しかしながら心血管疾患は，がんと同様，あるいはそれ以上に不良な転帰を辿りながらも良性疾患と考えられてきたため，緩和ケアの導入は世界的にも遅れている。本稿では，循環器疾患の中でも心不全に対する緩和ケアの現状と課題について解説する。

## Ⅰ．心不全診療に緩和ケア導入が難しい原因

心不全は急性増悪による入退院を繰り返しながら，最期は急速に悪化して死に至るため，がんと異なり終末期の見極めが難しい（**図 1**）[2]。そのため，終末期を含めた将来の状態の変化に備えるためのアドバンス・ケア・プランニング（ACP）と言われるプロセスがほとんど普及していない。患者本人が考えている余命も客観的に推測される余命と乖離しており，心不全が重症であるほど，本人は現実より楽観視していることが報告されている（**図 2**）[3]。

終末期において，患者・家族が本来望まなかったかもしれない侵襲的治療が施されれば，患者・家族の QOL が損なわれるだけでなく，医療者にとっても精神的なストレスにつながってしまう可能性が高い。また，一般に終末期 30 日間に要する医療費は最期の 1 年間の医療費の 78％を占めると言われており[4]，医療

—Key words—
心不全，緩和ケア，終末期医療，アドバンス・ケア・プランニング，多職種チーム

*Toshihisa Anzai：北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学

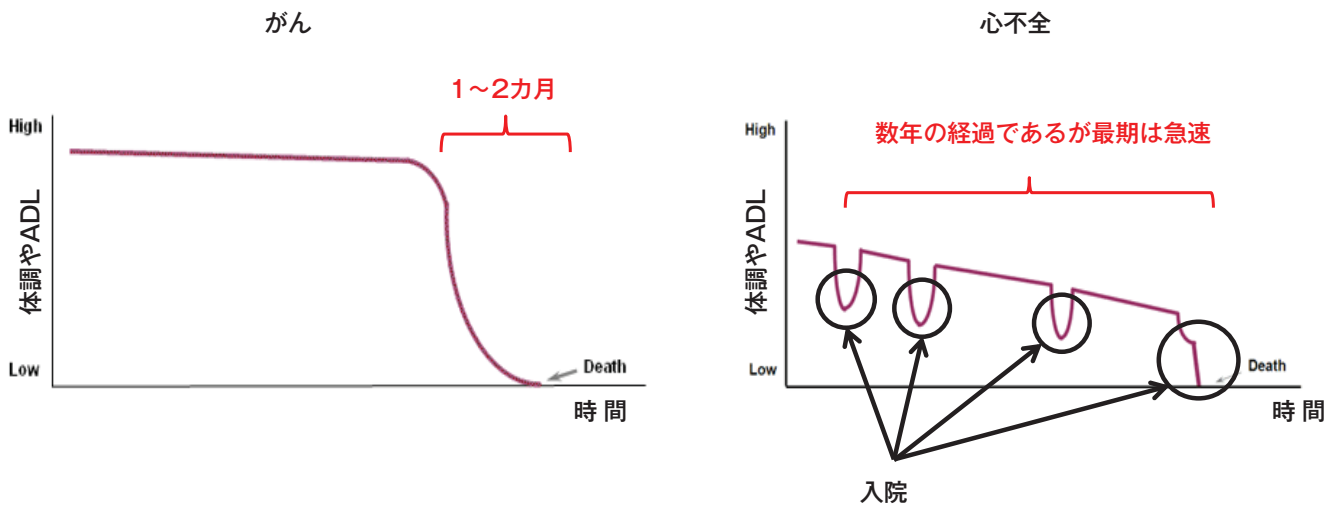



**図1　がんと心不全における病みの軌跡の違い**
心不全は急性増悪による入退院を繰り返しながら最期は急速に悪化して死に至るため，がんと異なり終末期の見極めが難しい。
（文献2より引用改変）

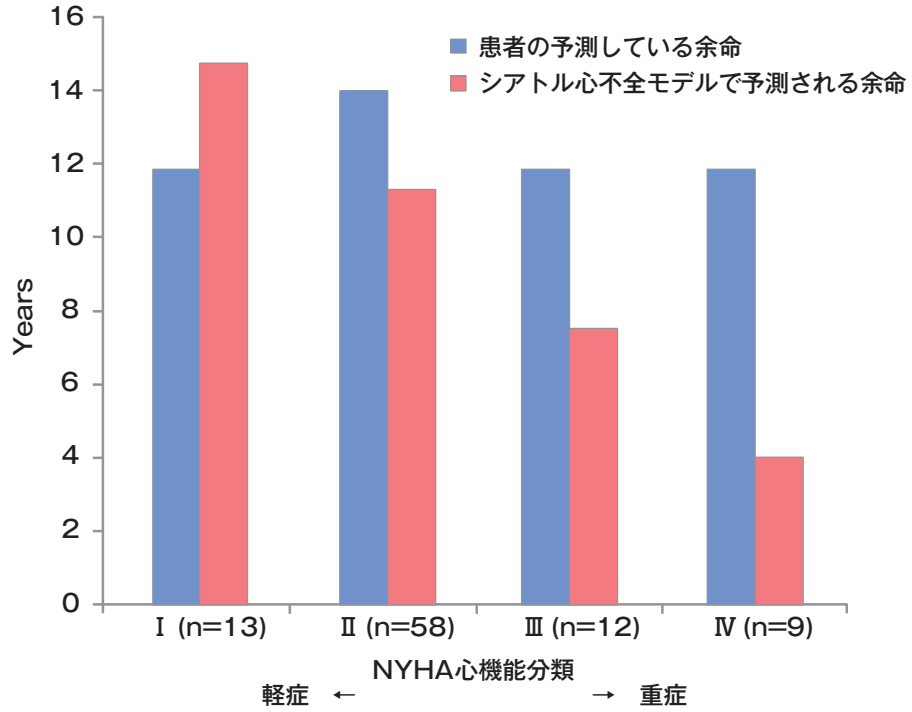



**図2　心不全患者における客観的に推測される余命と自己認識の乖離**
心不全の重症度（NYHA心機能分類）が高くなればなるほど，シアトル心不全モデルによって予測される余命と自己認識との乖離が大きい。
（文献3より引用改変）

経済的な問題にも関わることになる。

## Ⅱ．循環器領域におけるACPの意義

循環器・呼吸器疾患で入院中の高齢患者を対象にして，ACPを取り入れた群と通常ケアを行った群に無作為に割り付けて実施した比較研究では，ACP導入群において，終末期に患者の希望が反映される頻度が高くなり，遺族のうつや不安が少なくなり，満足度が高まることが示された[5]。

心不全におけるACPでは，終末期において蘇生のための処置を試みない（DNAR）といったことに関する事前指示書を作成するだけでなく，ペースメーカ，植込み型除細動器（ICD），心臓再同期療法（CRT），植込み型補助人工心臓（LVAD）などを停止するかどうかについて多職種チームにより意思決定支援を行い，同時にその内容はその後も変更可能であることを伝える必

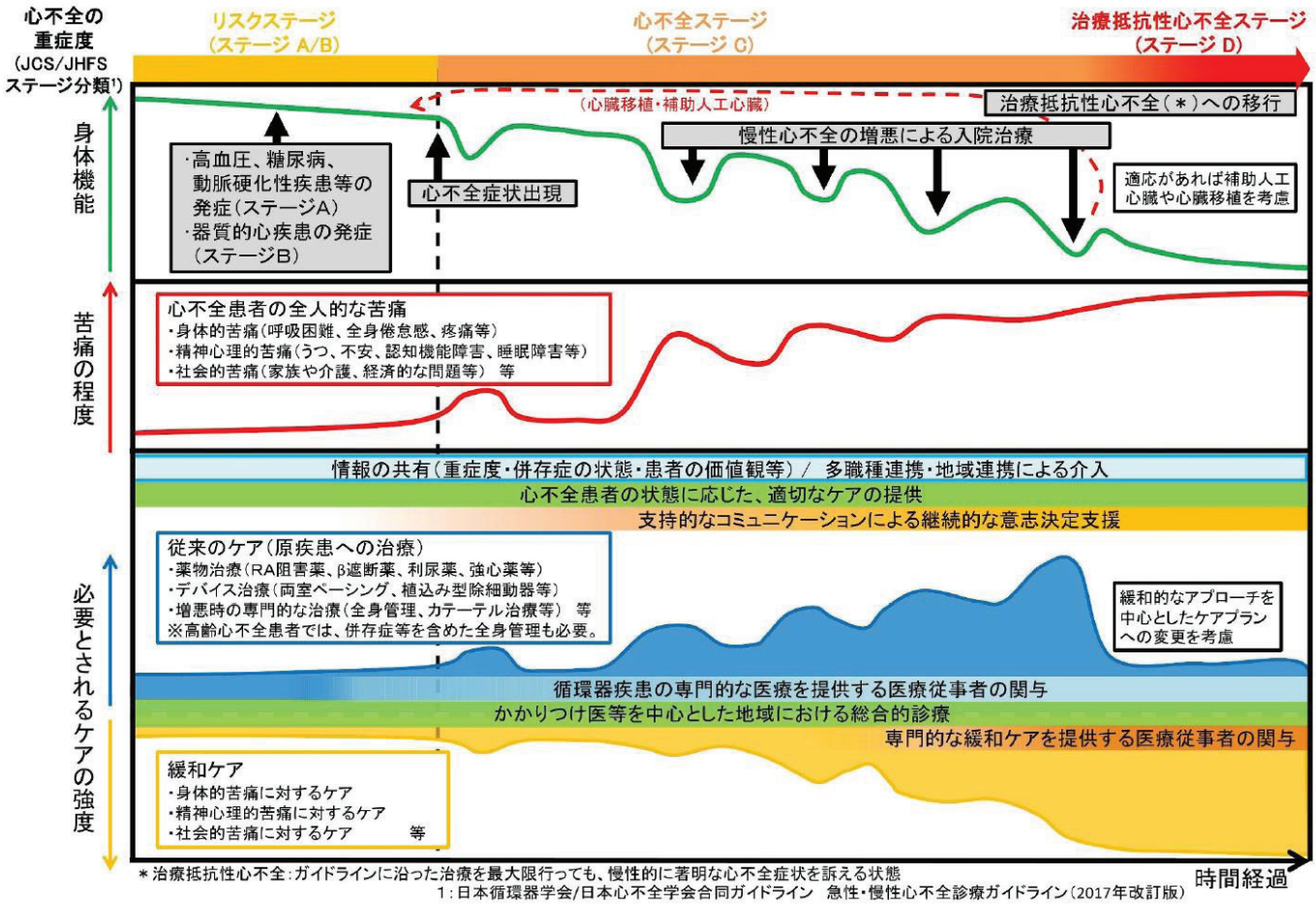



**図3　心不全における緩和ケアのあり方**
緩和ケアは心不全が症候性となったステージ C の早期の段階から実践し，心不全の治療に関しては最期まで継続される。
（厚生労働省ホームページ：循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方についてより引用）（http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204784.pdf）

要がある。また，必要に応じて患者本人の意思決定ができなくなった場合の意思決定代行者を指名する。日本心不全学会より 2016 年に発表された「高齢者心不全患者の治療に関するステートメント」では，特に高齢者の終末期医療においては，多職種カンファレンスと ACP ならびに QOL を重視した緩和医療の重要性が示されている[6]。ただし，2016 年には日本集中治療医学会から「DNAR 指示についての勧告」が発表され[7]，表面的な DNAR 指示の取得によって本来必要な救命処置が放棄されることが決してないようにすべきとされており，あくまでも患者の価値観・死生観を医療従事者と共有するプロセスが ACP においては重要である。

## Ⅲ．早期からの多職種介入の重要性

心不全の分かりやすい定義として，「心臓が悪いために，息切れやむくみが起こり，だんだん悪くなり，生命を縮める病気」との説明が，2017 年に日本循環器学会 / 日本心不全学会よりなされ[8]，患者側の予後に対する認識も変わりつつあり，最近では早期の段階から ACP を考慮すべきと言われている。心不全患者は比較的早期の段階から，身体的，社会的，精神・心理的，スピリチュアルな苦痛といった全人的苦痛を抱えており，これらのあらゆる苦痛を予防し取り除くためには，早期からの多面的アプローチが必要である。医師，看護師，薬剤師，臨床心理士，理学療法士，管理栄養士，医療ソーシャルワーカー，臨床工学技士など多職種のメンバーが，それぞれの専門性を発揮し，協働して患者診療にあたることで，患者の持つ全人的な苦痛の解決と質の高い緩和ケアの提供が可能になる。

厚生労働省では，2016 年に行われた「がん等における緩和ケアの更なる推進に関する検討会」の中で，心不全をはじめとする循環器疾患に対する緩和ケアの重要性が話し合われ，2017 年 11 月より「循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ」において繰り返し議論がなされた。その結果，**図3**に示すように，心不全に対する従来の

**表1　アドバンス･ケア･プランニング(ACP) を実施する時期**

| |
|---|
| ACP の実施時期とし，入院の度に見直し，評価を行うことを推奨する |
| 1．1 年毎の定期外来の時期 |
| 2．再評価を促す節目となる出来事が該当する時期(以下表参照) |

再評価を促す節目となる予後悪化の指標となる出来事

| |
|---|
| ・症状増悪や QOL 低下 |
| ・運動耐容能の低下 |
| ・心不全入院，特に再発 |
| ・利尿薬の漸増が続く |
| ・症候性低血圧，高窒素血症，ACE 阻害薬やβ遮断薬の減量や中止を必要とする不応性の体液貯留 |
| ・初回もしくは繰り返す ICD shock |
| ・静注強心薬の開始 |
| ・腎代替療法の考慮 |
| ・他の合併疾患，新規発症の悪性腫瘍など |
| ・配偶者の死亡などの主なライフイベント |

**表2　終末期心不全における緩和ケアの推奨とエビデンスレベル**

| | 推奨クラス | エビデンスレベル | Minds 推奨グレード | Minds エビデンス分類 |
|---|---|---|---|---|
| 意思決定能力が低下する前に，あらかじめ患者や家族と治療や療養について対話するプロセスであるアドバンス･ケア･プランニング(ACP)を行う | I | B | B | Ⅱ |
| 心不全や合併症に対する治療を継続し，それらに伴う症状の緩和を目指す | I | C | B | Ⅱ |
| 多職種チームにより患者の身体的，心理的，精神的な要求を頻回にアセスメントする | Ⅱ | C | C1 | Ⅵ |

治療を継続しつつも，ステージ C の早期から全人的苦痛に対して多職種チームによる症状に応じた適切な緩和ケアを提供し，支持的なコミュニケーションによる継続的な意思決定支援を行うべきと報告されている[9]。そして，日本循環器学会 / 日本心不全学会の急性･慢性心不全診療ガイドライン(2017 年改訂版)では，ACP を実施すべき時期が**表 1** のように明記され，ACP の実施はクラス I とされた(**表2**)[10]。

## Ⅳ．医療機器の停止と意思決定支援

終末期に移行した際のペースメーカ，ICD，CRT の停止に関しては，植込み手術前に，本人，家族と医療者で十分に話し合っておくべきものであり[11]，終末期においてバッテリー容量の低下を認めた場合には，QOL を十分考慮し，不必要な手術は控えるようにする。植込み型 LVAD に関しても，敗血症，脳塞栓，悪性腫瘍，腎不全，機器の不具合など心臓以外の要因によって終末期に至った場合の LVAD 停止に対する事前の十分な説明が必要である。患者の人生観や価値観を踏まえて，将来起こりうる課題について選択できるように支援することが重要である[12]。

## Ⅴ．末期心不全における症状の緩和

末期心不全の 60～88% に呼吸困難，69～82% に全身倦怠感，35～78% に疼痛が認められる[13～15]。また，入院を要する末期心不全患者では，抑うつ症状を 70% に認めると言われている[16]。体液貯留や低心拍出に伴う心不全そのものがこれらの症状の原因となり得るため，Stage D における心不全治療を継続しつつ，症状の緩和を図る。

利尿薬，血管拡張薬などの治療に抵抗性の呼吸困難に対しては，少量のモルヒネなどオピオイドの有効性

ならびに安全性が報告されている[17, 18]。ただし，嘔気・嘔吐，便秘などの副作用や，高齢者ならびに腎機能障害患者における過量投与には十分な注意が必要であり，少量から開始して症状の経過や呼吸抑制の有無を見ながら適宜増量する。

全身倦怠感は心不全以外にも，抑うつ，甲状腺機能低下症，貧血，利尿薬過量投与，電解質異常，睡眠時無呼吸，潜在性感染症など様々な要因によって引き起こされるため，これらを鑑別することがまず重要である。これらの要因には薬物療法が奏効しないことが多く，過度なエネルギー消費につながらないようにバランスの取れた生活を促す，いわゆるエネルギー温存療法などが有効な場合がある[19]。

疼痛も心不全が重症なほど出現頻度は高く[20]，併存症や精神的ストレスなども原因となる。非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）は腎機能障害や体液貯留を増悪させる可能性があるため，なるべく使用を控え，アセトアミノフェンを第一選択とする。疼痛のコントロールが困難な場合にはオピオイドの追加投与を考慮する。

抑うつの合併は心不全患者の QOL ならびに予後を不良にする要因である[21]。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI），ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）などが薬物治療として選択される。ただし，β遮断薬と SSRI の同時投与で死亡率上昇の報告があり[22]，心不全患者での最適な抗うつ薬は明らかとされていない。また，抗うつ薬を使用しても心不全の予後は必ずしも改善しないと報告されている[23〜25]。非薬物療法として，心臓リハビリテーションや専門家によるカウンセリングなども有効である[26, 27]。

死を間近に控え，ほかの方法で緩和できない苦痛を伴う患者に対する最終手段として，適切な量の鎮静薬を用いて意識レベルを低下させることが選択される場合がある。第一選択としてベンゾジアゼピン系薬剤のミダゾラムが使用される。実践法としては，初めに頓用的な軽い鎮静から開始し，症状の持続がある場合に鎮静を増強する漸増法が行われる。

## おわりに

緩和ケアは終末期心不全だけでなく，より早期から介入することによって，患者セルフケアの向上と QOL の改善をもたらすことが可能である。また，症状緩和のためには心不全治療が最期まで必要であり，緩和ケアを行う前提として心臓移植などの適応考慮も含めた適切な心不全診療を行うことが重要である。平成 30 年（2018 年）度より，終末期心不全に対しても緩和ケア診療が保険償還されるようになったが，救命治療の安易な放棄がなされないように，適切な心不全緩和ケアをどのように普及・均てん化させるかが今後の課題である。

## 文　献


1) World Health Organization：Global atlas of palliative care at the end of life. https://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf#search=%27Global+atlas+of+palliative+care+at+the+end+of+life+%28WHO+2014%29%27.
2) Lynn J：Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. JAMA 2001；**285**：925-932.
3) Allen LA, et al：Discordance between patient-predicted and model-predicted life expectancy among ambulatory patients with heart failure. JAMA 2008；**299**：2533-2542.
4) Zhang B, et al：Health care costs in the last week of life: associations with end-of-life conversations. Arch Intern Med 2009；**169**：480-488.
5) Detering KM, et al：The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. BMJ. Clinical research ed 2010；**340**：c1345.
6) 日本心不全学会：高齢者心不全患者の治療に関するステートメント．2016 年 10 月．http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailureI.pdf.
7) 日本集中治療医学会：Do Not Attempt Resuscitation（DNAR）指示のあり方についての勧告．2016 年 12 月．http://www.jsicm.org/pdf/DNAR20170105.pdf.
8) 日本循環器学会 / 日本不全学会：「不全の定義」について．2017 年 10 月．http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/topics20171101.pdf#search=%27%E5%BF%83%E4%B8%8D%E5%85%A8+%E5%AE%9A%E7%BE%A9%27.
9) 厚生労働省：循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に．2018 年 4 月．http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204784.pdf.
10) 日本循環器学会 / 日本心不全学会：急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）．2018 年 3 月．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf.
11) Padeletti L, et al：EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. Europace：European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology：journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2010；**12**：1480-1489.
12) Swetz KM, et al：Preparedness planning before mechanical circulatory support: a "how-to" guide for palliative medicine clinicians. J Pain Symptom Manage 2014；**47**：926-935 e6.
13) Krumholz HM, et al：Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and

Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. Circulation 1998；98：648-655.
14) Levenson JW, et al：The last six months of life for patients with congestive heart failure. J Am Geriatr Soc 2000；48：S101-S109.
15) Solano JP, et al：A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. J Pain Symptom Manage 2006；31：58-69.
16) Rutledge T, et al：Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2006；48：1527-1537.
17) Johnson MJ, et al：Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure–a pilot study. Eur J Heart Fail 2002；4：753-756 .
18) Williams SG, et al：Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure. Heart 2003；89：1085-1086.
19) Schaefer KM, et al：Fatigue associated with congestive heart failure: use of Levine's Conservation Model. J Adv Nurs 1993；18：260-268.
20) Evangelista LS, et al：Pain and heart failure: unrecognized and untreated. European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology 2009；8：169-173.
21) Sherwood A, et al：Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. Arch Intern Med 2007；167：367-373.
22) Fosbol EL, et al：Prognosis in heart failure and the value of {beta}-blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. Circ Heart Fail 2009；2：582-590.
23) May HT, et al：Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. J Am Coll Cardiol 2009；53：1440-1447.
24) O'Connor CM, et al：Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010；56：692-699.
25) Angermann CE, et al：Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2016；315：2683-2693.
26) Milani RV, et al：Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. Am J Med 2007；120：799-806.
27) Tu RH, et al：Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2014；16：749-757.

臨床トピックス

# 巨大色素性母斑の新しい動向

鳥 山 和 宏*

## 内 容 紹 介

巨大色素性母斑の新しい動向は，母斑の切除・レーザー治療に併用する培養表皮移植，遺伝子変異の解析，神経症状を有する神経皮膚黒色症に対する分子標的薬による治療である。外科的治療では，従来の人工真皮やエキスパンダー（組織拡張器）による治療に，再生医療技術である培養表皮移植が加わった。また，悪性黒色腫に対する薬物治療の進歩に伴い，巨大色素性母斑の悪性化の機序解明に関する遺伝子変異の解析が進んだ。さらに，神経症状を有する神経皮膚黒色症に対して世界で初めて分子標的治療薬が使用された。以下，これらについて概説する。

## はじめに　巨大色素性母斑とは

母斑，いわゆる「あざ」は，遺伝的要因に基づき，生涯のさまざまな時期に発現し，極めて徐々に発育し，かつ色調あるいは形の異常を主体とする限局性の皮膚の奇形である[1)]。色素性母斑は代表的な母斑のひとつで，自然経過中に徐々に肥厚し大きくなる。小型のものは俗称黒子（ほくろ）と呼ばれ数 mm 大である。一方，巨大色素性母斑は諸家の定義で少しばらつきはあるが，母斑の大きさが成人では直径 20 cm 以上の色素性母斑と定義されることが多い[2)]。一方，小児では手掌の大きさ（体表面積約 1%）以上と定義される。また先天性の色素性母斑は，日本では新生児の 1～2% にみられる一方で，先天性巨大色素性母斑は 2 万人に 1 人程度である[3)]。

色素性母斑と巨大色素性母斑はともに母斑細胞からなり，母斑細胞は胎生期に神経堤を原基として生じ，正常な色素細胞にもシュワン細胞にもなりきれず，分化が不十分なまま種々の段階にとどまっている細胞である[1)]。胞体内にメラニン顆粒を有する母斑細胞の分布とメラニン含有の多寡で，母斑は褐茶色から黒色を呈する。

## Ⅰ．巨大色素性母斑の外科的治療

### 1．分割切除・植皮・エキスパンダー（組織拡張器）

色素性母斑・巨大色素性母斑で頻用される手術術式は切除縫合術で，1 回の切除で縫縮できない場合は 2～3 回に分けて切除する分割切除術となる。堀切ら[2)]は，この方法で切除できる母斑の大きさには限界があり，体表面積の 9 %程度までと述べている。本法は比較的小さな母斑が多発する症例や，皮膚が柔らかく母斑周囲の皮膚がよく伸展する症例に適している。

分割切除で治療が困難な症例では，植皮あるいはエキスパンダー（組織拡張器）による治療が必要となる。植皮には全層植皮と分層植皮があり，全層植皮は生着したあとの機能および外見は優れているが皮膚を採取できる部分が限られている。一方，分層植皮だけでは術後の瘢痕拘縮（収縮）が強いため，まず人工真皮を移

—Key words
巨大色素性母斑，培養表皮移植，遺伝子変異，神経皮膚黒色症，分子標的治療薬

*Kazuhiro Toriyama：名古屋市立大学形成外科

植して真皮様組織を構築後に薄い分層植皮を行う方法が行われ，比較的良好な結果が得られている[4]。

エキスパンダーによる治療では，母斑に隣接する皮膚の下にエキスパンダーを挿入し，皮膚を伸ばして再建に利用するため，カラー・マッチやテキスター・マッチが非常に良好である。しかし，母斑の周囲にエキスパンダーを入れる正常皮膚の余裕（スペース）が必要で，伸展できる程度や回数（1～3 回）には限界がある。合併症は，エキスパンダーの露出・感染などがある。また，小児では正常な皮膚組織の発育が阻害されないか注意が必要である[5]。

### 2．培養表皮移植

培養表皮は，切手大の皮膚を採取して，酵素により表皮細胞のみを単離後に，マウス線維芽細胞 3T3 － J2 をフィーダー細胞として培養すると，約 3～4 週間でハガキ大の培養表皮が数十枚できる[6]。この培養表皮は，1980 年代に重症熱傷患者に世界で初めて臨床応用されて患者の救命に寄与した。日本では，熊谷ら[7]により新鮮熱傷，熱傷後の瘢痕，刺青切除後などに初めて応用された。さらに矢永ら[8]の報告に続き，我々[9]も，巨大色素性母斑，熱傷，熱傷後瘢痕などに臨床応用し，人工真皮移植後では培養表皮単独での生着が悪いことを報告した。

一方，1998 年に日本で初めて，再生医療を目指すベンチャー企業として株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが蒲郡市に設立された。設立後約 10 年の年月を経て，自家培養表皮が重症熱傷に保険適用された[6]。当初，重症熱傷への培養表皮は，他家皮膚移植後に免疫反応が強い皮膚表層を切除して，自家培養表皮を移植する方法を基本としていた。しかし，日本では他家皮膚が不足しており，この方法に代わる方法として，熱傷早期に壊死組織をデブリードマンして人工真皮で創面を被覆し，約 3～4 週間で肉芽組織となった時点で，高倍率の自家分層植皮と自家培養表皮を組み合わせる方法が開発された[10]。この方法で，重症熱傷への自家培養表皮移植の成績は安定して普及した。

さらに巨大色素性母斑に対して，母斑を真皮層まで削って，自家培養表皮を移植する治験が行われ，2016 年に巨大色素性母斑への保険適用が追加された[3]。重症熱傷に比較して，巨大色素性母斑では，予定手術として培養のための皮膚採取術が行えること，熱傷創という感染が起こりやすい創面ではないことが利点である。一方，巨大色素性母斑では乳幼児も多く，出血をごく少量にする必要があること，術後の創面の安静を保持しにくいなどが欠点である。また巨大色素性母斑の新生児では，母斑細胞が皮膚表層に集中しており，キュレット（掻き取る手術）により母斑のほとんどを取り除くことができ，かつ真皮深層は温存されて，保存的に上皮化が期待できる[11]。しかしキュレットのみでは，母斑細胞の再増殖により創面の色調の改善にも限界がある。そこで最近では，キュレットを施行後にレーザー照射を併用する方法が報告されている[12]。

## Ⅱ．巨大色素性母斑の悪性化

巨大色素性母斑から発生する悪性腫瘍は主に悪性黒色腫で，その頻度はおおむね 3～4 % とされる[3]。さらに，悪性黒色腫を発症する年齢の 50% が乳幼児から 3 歳までである[13]。つまり，悪性化の予防には乳幼児期の母斑の完全切除が必要である。しかし，母斑の深達度は深く，場合により皮下脂肪・深層筋膜にも達すると言われ，必ずしも完全切除は容易ではない[14]。最近，悪性黒色腫に関連して，巨大色素性母斑の遺伝子変異の解析が進んできた。色素細胞は神経堤細胞から起こり，増殖，遊走，分化する過程において，相互かつ密に作用する遺伝子のネットワークで調節されている[15]。なかでも RAS/RAF/MAPK シグナル伝達系は色素細胞の増殖を調節しており，この系を活性化する突然変異が *NRAS* 遺伝子，*BRAF* 遺伝子などで確認された[16, 17]。この *NRAS* 遺伝子の突然変異は 80％以上の巨大色素性母斑でみられ，巨大色素性母斑の主要原因のひとつと考えられている[16]。しかし，*NRAS* 遺伝子や *BRAF* 遺伝子の突然変異は悪性化への形質転換を起こすリスクを上げるものではなく，悪性化にはさらなる突然変異が必要とされている[18, 19]。この悪性化への機序解明が待たれる。また，以前より先天性巨大色素性母斑に続発して悪性黒色腫が起こると，巨大色素性母斑自体は消退したとする報告が散見される[20, 21]。これは，メラノーマ細胞に対する免疫応答が先天性巨大色素性細胞に働き，自然消退傾向を起こしたと考えられ，今後，巨大色素性細胞に対する免疫療法の応用の可能性が示唆される。

## Ⅲ．神経皮膚黒色症

神経皮膚黒色症とは，皮膚に巨大色素性母斑があり，脳軟膜などの中枢神経にも同様の母斑およびメラニン沈着が存在する疾患である。これは母斑細胞が，神経堤の原基から色素細胞系とシュワン細胞系に分岐する以前に発生して，中枢神経系にも分布したためと考えられる。この中枢神経病変により，頭痛，痙攣，水頭

症などが出現する。造影 MRI 検査では，くも膜下で増強像がみられる[22]。神経病変にも，皮膚同様に悪性化がみられる。最近，*BRAF* 遺伝子が突然変異した中枢神経系の症状を有する神経皮膚黒色症に対して，分子標的薬であるトラメニチブ®（MEK 阻害薬）が投与され，神経症状の改善とともに母斑の軽快（菲薄化）が報告された[23]。

## お わ り に

今後，悪性化が疑われる巨大色素性母斑・神経皮膚黒色症に対しても分子標的薬が治療のひとつになることが期待される[19]。また，巨大色素性母斑に対して最適化された培養表皮移植術の開発が待たれる。

## 文 献


1) 清水宏：巨大先天性色素性母斑 . あたらしい皮膚科学 第 3 版 . 中山書店 , 東京 . 2018；379.
2) 堀切将，他：小児体幹部巨大色素性母斑に対する分割切除術の検討 . 形成外科 2010；**3**：309-315.
3) 金子剛：先天性巨大色素性母斑の治療―現行の治療の限界と自家培養表皮の適応拡大に向けて . 医学のあゆみ 2011；867-872.
4) 鈴木茂彦，他：人工真皮移植による巨大色素性母斑に対する治療の実際と長期経過観察について . 形成外科 2001；**44**：573-580.
5) 鳥山和宏，他：当院におけるエキスパンダーの合併症と対応策 . 創傷 2014；**5**：166-174.
6) 井家益和：表皮幹細胞（自家培養皮膚）を用いた重症熱傷・巨大色素性母斑の治療 . 小児内科 2017；**49**：959-963.
7) 熊谷憲夫：創傷治癒における培養表皮の利用 . 医学のあゆみ 2002；**200**：243-246.
8) 矢永博子：皮膚の組織工学の現状と未来 . 医学のあゆみ 2001；**196**：351-355.
9) 鳥山和宏，他：人工皮膚の臨床応用 . 現代医学 2000；**48**：435-439.
10) 村松英之，他：自家培養表皮移植を用いた広範囲熱傷例の検討 . 形成外科 2013；**56**：857-865.
11) Moss AL: Congenital giant naevus: a preliminary report of a new surgical approach. Br J Plast Surg 1987；**40**：410-419.
12) Morimoto N, et al：A case report of the first application of culture epithelial autograft（JACE）for giant congenital melanocytic nevus after its approval in Japan. J Artif Organs 2018；**21**：261-264.
13) 于あかね，他：3 歳女児の背部褐色斑上に発症した悪性黒色腫 . 日形会誌 2009；**29**：661-668.
14) Jaeger MRO, et al：Congenital giant nevocellular nevus of the back with deep extension to the fat and fascia. Can J Plast Surg 2006；**14**：45-48.
15) Beysheva TS, et al：Melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus: two case reports. Diagn Pathol 2019；**14**：21.
16) Bauer J, et al：Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. J Invest Dermatol 2007；**127**：179-182.
17) Salgado CM, et al：BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large / giant congenital melanocytic nevi. Pediatr Dev Pathol 2015；**18**：1-9.
18) Phadke PA, et al：Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. Am J Surg Pathol 2001；**35**：656-669.
19) Kinsler VA, et al：Melanoma in congenital melanocytic naevi. BR J Dermatol 2017；**176**：1131-1143.
20) 前田直徳，他：自然消退した先天性巨大色素性母斑とその上に発生した悪性黒色腫 . Skin Cancer 1988；**3**：186-190.
21) 志賀建夫，他：自然消退傾向を示した先天性巨大色素性母斑に続発した進行期悪性黒色症 . 西日本皮膚科 2008；**70**：159-163.
22) 野口武俊，他：神経皮膚黒色症 . 皮膚科臨床アセット 15 母斑と母斑症 . 金田眞理専門編集．中山書店 , 東京 . 2013；240-244.
23) Mir A, et al：Giant congenital melanocytic nevus treated with trametinib. Pediatrics 2019；**143**：e1-e4.

臨床トピックス

# 全身性硬化症（強皮症）の分類基準
## ～日常診療における重要性～

安 岡 秀 剛*


### 内 容 紹 介

強皮症（scleroderma）または全身性硬化症（systemic sclerosis：SSc）は皮膚および内臓諸臓器の線維化、微小血管障害、自己抗体産生の 3 つを特徴とする結合組織疾患である。SSc は多彩な臓器病変を伴い、重篤な臓器病変を伴う症例では予後不良である。克服のためには疾患の存在に早く気づき、早期診断を行うことが予後の改善に重要なステップである。このため診断基準や分類基準は疾患を認識する手がかりのひとつになる。そこで本稿では SSc の新分類基準について概説し、SSc の疾患概念の理解につなげたい。


### は じ め に

強皮症（scleroderma）または全身性硬化症（systemic sclerosis：SSc）は，皮膚および内臓諸臓器の線維化，微小血管障害，自己抗体産生の 3 つを特徴とする結合組織疾患である。好発年齢は 30～50 歳代，男女比は 1：10 と女性に多く，日本の推定患者数は 3 万人程度である。SSc は皮膚硬化のみならず，多彩な臓器病変を伴い，生命予後も症例ごとに異なるが，重篤な臓器病変を伴う症例では悪性腫瘍の予後に匹敵し，これらの克服が重要な課題である。他疾患でも同様であるが，疾患の存在に早く気づき，早期診断を行うことが予後の改善に重要なステップである。診断基準や分類基準は疾患を認識する手がかりのひとつになるが，SSc に関しては 1980 年に米国リウマチ学会（ACR）で提唱された基準が汎用されてきた。本稿では 2013 年に提唱された新分類基準について概説する。

Key words
強皮症，分類基準，線維化，微小血管障害，自己抗体

* Hidetaka Yasuoka：藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学

## Ⅰ．これまでの分類基準とその欠点について

日常診療で SSc を診断するにあたり，診断基準が参考にされる。日本では 2003 年に提唱された厚生労働省 SSc 調査研究班の“診断”基準が用いられている（**表 1**）。これは，特に厚生労働省による「医療費公費負担」を目的としたものであるため“診断”基準とされているが，海外の“分類”基準を参考に作成されており，感度と特異度を鑑みて適応すべきで，絶対的なものではない。

“分類”基準の存在意義は，①研究に組み込む症例を選択するための基準で，②他の類縁疾患から SSc を鑑別することが目的となっている。そうすることにより，病態や疾患サブセットの存在，予後や治療を考える一助となるからである。つまり本質的には診断に用いるための基準ではない。SSc ではこれまで代表的なものとして 3 つの“分類”基準が提唱され，1980 年に ACR から提唱された分類予備基準[1]，1988 年に報告された LeRoy らによる皮膚硬化範囲による限局皮膚硬化型 SSc（limited cutaneous SSc）とびまん皮膚硬化型 SSc（diffuse cutaneous SSc）の分類[2]，2001 年に報告された LeRoy と Medsger による早期の症例に対する分類がある[3]。

**表 1　全身性硬化症（強皮症）・診断基準 2003**

大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化※

小基準

1）手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化

2）手指尖端の陥凹性瘢痕，あるいは指腹の萎縮※※

3）両側性肺基底部の線維症

4）抗トポイソメラーゼⅠ（Scl-70）抗体または抗セントロメア抗体陽性

大基準，あるいは小基準 1）および 2）-4）の 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

※限局性強皮症（いわゆるモルフィア）を除外する
※※手指の循環障害によるもので外傷などによるものを除く
（厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版より抜粋）

**表2　全身性硬化症（強皮症）ACR 分類予備基準（1980 年）**

大基準

近位皮膚硬化（手指あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化）

小基準

1）手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化

2）手指尖端の陥凹性瘢痕，あるいは指腹の萎縮

3）両側性肺基底部の線維症

大基準，あるいは小基準 2 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断（限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する）

（文献 1 より引用）

その中でも 1980 年の基準が最も汎用されてきた。この基準は簡便であることが特徴である。皮膚硬化，線維化病態が主体で構成され，理学所見が重要である。**表 2** に示すように，手指を越えて手背まで皮膚硬化が存在すれば，それだけで SSc と分類できる。皮膚硬化が手指に限局している場合は小基準について検討し，手指尖端の陥凹性瘢痕，指腹の萎縮，肺線維症の有無について調べる。特に手指尖端の陥凹性瘢痕では指の尖端に出現する虫食い状の上皮の凹みを，指腹の萎縮では，正常では乳頭状に隆起している指腹中央が半球型となり隆起が消失した状態を指す。しかし患者自身が訴えることは少なく，診察時に注意して観察しなければ見逃してしまうこともある。本基準の欠点は，特異度は高いものの感度が低く，特に限局皮膚硬化型 SSc の一部，早期の症例を分類できないことが問題となっていた。実際，ピッツバーグ大学の SSc のコホート 639 例のうち lcSSc の 20% で ACR 基準を満たさなかったとされ[1]，一般的に専門医により SSc と診断された症例の 1～2 割は ACR 基準を満たしていないと認識されている。

## Ⅱ．新しい診断基準が策定されるまでの歴史的背景

1998 年の分類では，専門家による判断と経験に基づき，皮膚硬化範囲をもとにした病型分類が提唱された[2]。この分類は皮膚硬化範囲による分類で，肘，膝を越える皮膚硬化の有無で，びまん性皮膚硬化型（dcSSc），限局皮膚硬化型（lcSSc）に分類される。この分類の重要なポイントは自然経過や予後予測が可能な点であり，さらに自己抗体，爪郭毛細血管の所見の重要性も言及されている。dcSSc では発症 3～5 年間は皮膚硬化が進行するが，ピークに達するとその後は無治療でもゆっくりと改善する。一方，lcSSc の皮膚硬化は長期にわたって軽度で変化が少ない。2 つの病型は移行しないことが原則で，dcSSc が数年の経過を経て萎縮期に入り，皮膚硬化が肘より遠位まで改善し

**表 3　2013 ACR/EULAR 全身性硬化症（強皮症）分類基準**

| | |
|---|---|
| 1）両手における手指より近位に及ぶ皮膚硬化 | 9 点 |
| 2）手指に限局する皮膚硬化　（点数の高い項目のみ） | |
| 手指腫脹（Puffy fingers） | 2 点 |
| 手指硬化（MCP より遠位だが，PIP より近位に達する） | 4 点 |
| 3）指尖部病変（点数の高い項目のみ） | |
| 指尖部潰瘍 | 2 点 |
| 指尖部潰瘍瘢痕 | 3 点 |
| 4）毛細血管拡張 | 2 点 |
| 5）爪郭毛細血管異常 | 2 点 |
| 6）肺動脈性肺高血圧症または / および間質性肺疾患（最高で 2 点） | 2 点 |
| 7）レイノー現象 | 3 点 |
| 8）強皮症関連自己抗体<br>（抗セントロメア抗体 抗トポイソメラーゼ I 抗体 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体） | 3 点 |

1）または 2）以下で 9 点以上で全身性強皮症と分類（ただし，他の疾患により全ての症状を説明可能な場合はこの基準で判断しないこと）。

（文献 7 より引用）

ても，分類としては dcSSc となる。これは，dcSSc でも発症早期には皮膚硬化が肘や膝を越えていないケースがしばしばあり，これらの症例こそ皮膚硬化が進行する dcSSc 早期例で積極的治療の適応となるからである。これらの症例に早期から「気づく」ために，皮膚硬化が肘，膝より遠位に限局していても，①レイノー現象と皮膚硬化の出現時期がほぼ同時，②手指から前腕にかけて高度の浮腫性変化を伴う，③急速に皮膚硬化が進行する（月単位），④手指屈曲拘縮または腱摩擦音を触知する，⑤抗 Scl-70 抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性を有する場合は dcSSc の可能性を考え，慎重に経過を追う必要があるとされている。

その後 2001 年の LeRoy と Medsger による早期症例（“early” limited SSc）の分類基準[3]では，1998 年以降の爪郭の capillaroscopy の所見や自己抗体に関する経験の蓄積を踏まえ，さらに早期の症例を検出すべきと変更された。これは 1998 年の lcSSc, dcSSc という概念に加え，皮膚硬化が進んでいない症例でも，他覚的にレイノー現象を認める症例では，SSc に特徴的な爪郭毛細血管の所見あるいは SSc 特異的自己抗体の検出，レイノー現象が自覚的である場合には SSc に特徴的な爪郭毛細血管の所見および SSc 特異的自己抗体の両方を認めるものを early limited SSc と分類することが提唱された[3]。この基準を当てはめる際に皮膚硬化の存在は不要で，レイノー現象と爪郭毛細血管変化を正確に評価することが要求される。レイノー現象とは寒冷曝露や精神的緊張により誘発される手指の三相性の色調変化のことである。典型的には白（虚血）→紫（チアノーゼ）→赤（再疎通）の変化を示し，二相以上の変化があればレイノー現象とみなす。色調変化は健常部分と境界が明瞭なことが特徴である。爪郭毛細血管評価には capillaroscopy という装置が用いられるが，ルーペやダーモスコープでも観察可能である。SSc では毛細血管ループの拡張（時に巨大化）と毛細血管の減少・消失が特徴的である。

## Ⅲ．爪郭毛細血管評価における capillaroscopy の存在意義

爪郭毛細血管評価は，SSc における微小血管障害をとらえることができる有用な検査である。一般的には capillaroscopy を用いるが，ダーモスコープやルーペでも観察できる。SSc で capillaroscopy の所見が有用であることは 1973 年からすでに報告され[4]，また日本でも 1992 年にその重要性が指摘されていた[5]。また，2001 年にはエキスパートが限局皮膚硬化型 SSc と診断した 259 例のコホートを用い，1980 年の基準に capillaroscopy の所見と毛細血管拡張所見を加えることにより，感度が 34％から 89％に上昇することが報告された[6]。また前述したが，同年に LeRoy と Medsger により一次性と二次性のレイノー現象を鑑別するために capillaroscopy の所見が重要であることが報告され，一次性のレイノー現象は，capilaroscopy の所見が正常，抗核抗体陰性，末梢血管疾患の兆候がないものと定義している[3]。これらの所見から，爪郭毛細血管評価を組み込むことにより感度の上昇が期待された。

## Ⅳ．SSc 特異的自己抗体の意義

自己抗体の中でも，細胞の核に対する自己抗体を抗核抗体と呼び，SSc の 90%以上で抗核抗体は陽性となる。SSc において抗核抗体の種類は，特定の内臓病変，病気の進行と関連が深く，診断のみならず病気の進行などを予測する上でも重要な情報となる。SSc に特異的な自己抗体の特徴として，①患者毎に通常 1 種類のみが検出され，同時に 2 種類以上陽性になることは少ない，②病初期より陽性となり，経過中に陽性となったり，陽性であったものが陰性になったりすることはほとんどない，③経過中の SSc 患者で抗核抗体の種類が変わることはほとんどないことが知られている。現在 commercial base で測定できる SSc 自己抗体は，抗 Scl-70 抗体，抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体，抗セントロメア抗体，抗 U1RNP 抗体の 4 種類である。例えば，dcSSc で抗 Scl-70 抗体陽性では間質性肺疾患(ILD)を高率に伴うが，抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性では ILD は少なく，腎クリーゼに注意する必要がある。自己抗体と皮膚硬化範囲による病型とを組み合わせることで，さらに詳細な疾患サブセットの分類が可能である。1980 年の際にも SSc 特異自己抗体を基準に取り込むかが議論されたが，当時は一部の研究室でしか測定できなかったことから見送られたという背景がある。

## Ⅴ．新しい分類基準について

1980 年の分類基準は早期の SSc と限局皮膚型 SSc に対して感度が低かった。これを改善すべく，ACR と EULAR (欧州リウマチ学会)の合同委員会により新しい分類基準の策定が進められた[7]。SSc のエキスパートと臨床疫学のエキスパートのコラボレーションにより検討された。具体的には，Delphi 法を用いて SSc と SSc に類似した疾患を分類できる可能性のある項目を挙げ，168 の項目から 23 の項目に候補を絞り込み，それぞれの項目に関して評価した。さらに項目を絞り込み，最終的に重み付けをしてスケールが作成され，**表 3** に示す新しい分類基準が策定された。この分類基準では表中の右側に記された得点の合計が 9 点以上となった症例が SSc と分類される。表中の 1)はこれまでの分類基準同様，手指を越えて手背に及ぶ皮膚硬化を認めた場合は SSc と分類するに十分であると決定され，これのみで 9 点とされた。皮膚硬化がこれに満たない場合は，その他の項目で判断する。ここに含まれる項目は，手指の皮膚硬化，指尖の皮膚病変，毛細血管拡張，爪周囲(爪郭)の毛細血管異常，ILD または肺動脈性肺高血圧症，レイノー現象，そして SSc 関連自己抗体である。特徴的な点は，これまで検証されてきた capillaroscopy の所見が項目に追加され，さらに微小血管障害に関連する所見が増えたことである。また，SSc 特異的自己抗体(抗セントロメア抗体，抗 Scl-70 抗体に加え，抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体)がこれに加わった。すべての項目を満たす症例ばかりではないが，分類基準の項目には SSc の 3 つの特徴がバランスよく組み込まれ，SSc の特徴を反映した基準と言える。Validation のための集団における感度と特異度は，新しい分類基準で 0.91 と 0.92，1980ACR の基準で 0.75 と 0.72 で，いずれも新しい基準が大きく上回っており，分類基準による判断が専門家の診断により近いものとなった。

## お わ り に

本稿では，SSc の新しい分類基準について概説した。本基準は分類基準であり診断基準ではないこと，全ての患者を網羅することはできないことに留意する必要がある。しかしこれまでの基準と比較し，専門家の「診断」に近づいていることから，患者の予後の改善，早期診断と治療のため，患者の存在により早く気づくための一助となるツールとして有効に活用していただければと考える。

## 文　献


1) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980；**23**：581–590.
2) LeRoy EC, et al：Scleroderma (systemic sclerosis)：classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988；**15**：202–205.
3) LeRoy EC, et al：Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001；**28**：1573–1576.
4) Maricq HR, et al：Patterns of finger capillary abnormalities in connective-tissue disease by wide-field microscopy. Arthritis Rheum 1973；**16**：619-628.
5) Ihn H, et al：Clinical evaluation of scleroderma spectrum disorders using a point system. Arch Dermatol Res 1992；**284**：391-395.
6) Lonzetti LS, et al：Updating the American College of Rheumatology prelimi- nary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sen- sitivity for limited scleroderma. Arthritis Rheum 2001；**44**：735–736.
7) van den Hoogen F, et al：2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013；**65**：2737-2747.

臨床トピックス

# 内臓動脈瘤に対する血管内治療

鈴木耕次郎*

## 内　容　紹　介

内臓動脈瘤の治療法として，動脈塞栓術やステントグラフトなどの血管内治療と動脈瘤切除や瘤縫縮などの外科的手術があるが，低侵襲である血管内治療が第一選択となり外科手術は血管内治療が困難な場合に行われることが多い。内臓動脈瘤では，特徴的な画像所見を呈する分節性動脈中膜融解（Segmental arterial mediolysis：SAM）や，腹腔動脈狭窄に関連した膵十二指腸アーケード瘤など，動脈硬化症以外が原因の動脈瘤もある。本稿では内臓動脈瘤に対する血管内治療の適応と方法，特徴的な画像所見を呈する分節性動脈中膜融解と膵十二指腸アーケード瘤を中心に概説する。

## は　じ　め　に

内蔵動脈瘤は比較的稀な疾患と考えられていたが，CT などの画像診断が頻繁に行われることで偶然発見される機会も多くみられ，その頻度は 0.01 ～1% と報告されている[1,2]。内臓動脈瘤が破裂した場合は高い致死率を有しており，無症候性で発見された場合でも治療適応を判断し，血管内治療や外科的手術を行う必要がある。内臓動脈瘤に対する血管内治療では，動脈瘤の流入動脈と流出動脈をコイル塞栓する方法，動脈瘤内のみをコイル充填する方法，ステントグラフトを使用して親動脈の血流を温存する方法があり，動脈瘤の部位，形状と側副血行路右の発達の有無，親動脈血流を温存する必要性の有無から最も適した治療法を選択することになる。

Key words
内臓動脈瘤，動脈塞栓術，分節性動脈中膜融解

* Kojiro Suzuki：愛知医科大学病院 放射線科

## Ⅰ．内臓動脈瘤の疫学

内臓動脈瘤に生ずる真性動脈瘤は脾動脈が最も多く約 60% を占め，肝動脈，上腸間膜動脈，腎動脈なども好発部位である[3]。真性動脈瘤の病因としては，動脈硬化症，分節性動脈中膜融解，線維筋性異形成，血流増加に伴う動脈瘤などがある。血流増加に伴う動脈瘤で代表的なものは，門脈圧亢進症による脾動脈瘤，腹腔動脈狭窄による膵十二指腸アーケード瘤（膵十二指腸動脈や背側膵動脈）である。仮性動脈瘤の病因では，外傷や膵炎などの炎症に伴うもの，術後や臓器穿刺による医原性などがある。

## Ⅱ．血管内治療の適応と方法

内臓動脈瘤の治療適応に関して，真性動脈瘤では，一般的に増大傾向のある動脈瘤，破裂した動脈瘤，脾動脈瘤で瘤径 2cm を治療適応とすることが多く，腎動脈瘤では 1.5cm 程度で治療されることもある。腹腔動脈狭窄に伴う膵十二指腸アーケード瘤はサイズに関係なく破裂のリスクがあるため，1cm 以下の動脈瘤でも治療適応となる[4]。また，我々は親動脈の 3 倍以上に拡張した動脈瘤も治療適応と判断して血管内治療を

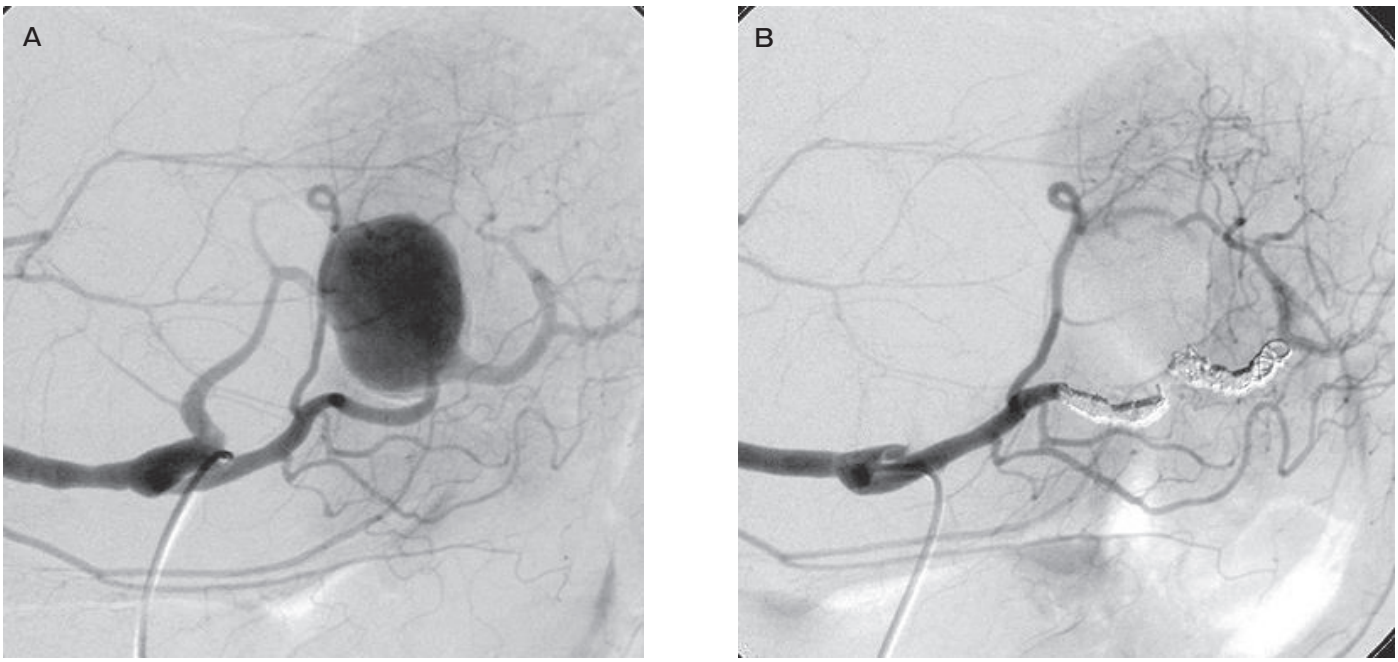



**図1　脾動脈瘤コイル塞栓術**
（A）腹腔動脈造影で脾動脈本幹に動脈瘤を認める。（B）流出動脈と流入動脈塞栓後には動脈瘤への血流は消失し，脾臓へは側副路を介した血流を認める。

行っている。妊娠出産や肝移植術，門脈圧亢進（脾動脈瘤の場合）も動脈瘤破裂の危険因子であり，個々の症例に応じて治療適応を慎重に判断する必要がある。仮性動脈瘤は真性動脈瘤と異なり，サイズに関係なく動脈出血に準じて治療が必要となる。

血管内治療では術前の画像診断が非常に重要である。動脈瘤の部位により親動脈塞栓を行った場合に，側副血行路を介して末梢臓器に血流が十分得られるかを判断する必要がある。その上で，塞栓方法，塞栓範囲，塞栓物質などを選択することになる。

### 1．動脈塞栓術

動脈瘤が臓器末梢の終末動脈に存在している場合では，動脈瘤直前までマイクロカテーテルを進めてコイルで塞栓すれば動脈瘤への血流は消失する。しかし腹部の多くの動脈瘤では，流入動脈のみの塞栓では側副血行路により逆行性血流が残存するため，流出動脈と流入動脈の両側を塞栓する必要がある（**図1**）。嚢状動脈瘤で親動脈の血流を温存させたい場合は動脈瘤内にコイルを充填して塞栓するが，親動脈の血流を温存させる必要がない場合は，流入，流出動脈の親動脈を塞栓する。動脈瘤内コイル塞栓を行う際は，3D-CT angiography や回転 DSA 後の 3 次元再構成画像を用いて，動脈瘤基部と親動脈との関係が最もよく見えるワーキングアングルを確認し，そのワーキングアングルを用いて塞栓することが重要である。また 2 方向で同時撮影可能なバイプレーン血管撮影装置を用いることで，より安全に治療を行うことも可能となる。動脈瘤基部が広い場合は，バルーンカテーテルやステントを併用することでコイルが動脈瘤から親動脈に逸脱しないようにすることが可能となる。嚢状動脈瘤の瘤内コイル塞栓では，塞栓後にコイルが圧迫されて縮小し動脈瘤内の血流が再開通（コイルコンパクション）することがある。コイルコンパクションや血流再開を予防するためには，内臓動脈瘤では 24% 以上のコイル充填率が必要であると報告されている[5]。仮性動脈瘤の塞栓術では，親動脈を温存させるために瘤内コイル塞栓を行っても仮性動脈瘤は増大するため，仮性動脈瘤の遠位側から近位側の正常血管部分で塞栓することが重要となる。

### 2．ステントグラフト

内臓動脈瘤に対するステントグラフト治療の有用性が多く報告されている[6,7]。ステントグラフトは親動脈の血流を温存しながら動脈瘤への血流を遮断することが可能であり，日本では 2016 年に外傷や医原性の動脈損傷の緊急止血用として，自己拡張型のステントグラフト（Gore Viabahn）が初めて保険収載された。残念ながら真性動脈瘤での使用は適応外使用となる。

ステントグラフトが特に効力を発揮するのは術後に生ずる仮性動脈瘤である（**図2**）。膵頭十二指腸切除術では術後に 3～4% の遅発生出血が生ずると報告され

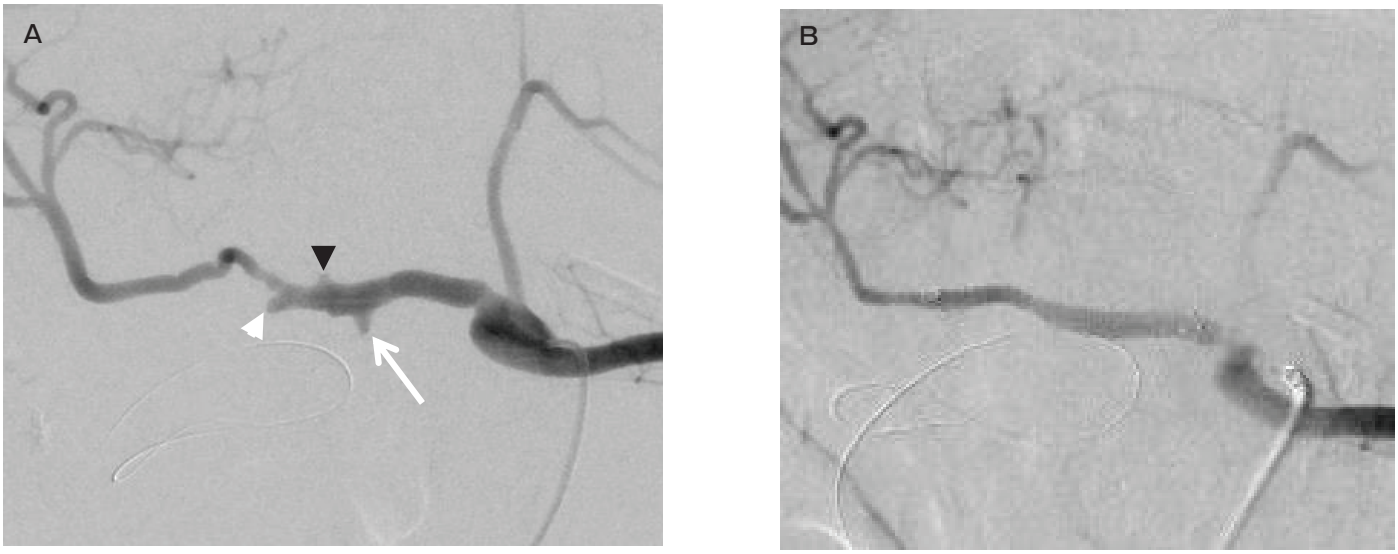



**図2　胆管癌術後の腹腔内出血**
（A）腹腔動脈造影で腹腔動脈に仮性動脈瘤を認める（矢印）。胃十二指腸動脈断端部（白矢頭）と左肝動脈断端部（黒矢頭）も認める。（B）ステントグラフト留置後に仮性動脈瘤は消失し，肝動脈血流は保たれている。

ている[8]。胃十二指腸動脈断端部の頻度が最も高く約半数を占め，総肝動脈と固有肝動脈がそれに次いで多く，上腸間膜動脈に仮性動脈瘤を生ずる場合もある。総肝動脈から固有肝動脈を塞栓すると肝胃間膜や下横隔動脈などの側副血行路により肝内肝動脈の血流が保たれる場合もあるが，側副血行路の発達が不十分であれば肝梗塞や肝不全を生ずる危険性がある。また上腸間膜動脈本幹は腸管血流温存のために塞栓することができず，ステントグラフトは胃十二指腸動脈断端部を含む総肝固有肝動脈，上腸間膜動脈に生ずる仮性動脈瘤の治療に有用となる。

## Ⅲ．分節性動脈中膜融解による動脈瘤

分節性動脈中膜融解は非炎症性の血管障害で，中高年に多く発症する。中小動脈に中膜融解による解離を引き起こして，動脈解離，動脈瘤，動脈狭窄を生ずる。画像検査で偶然見つかることもあるが，多くは急性の出血や臓器虚血で見つかる。分節性動脈中膜融解の動脈瘤は内臓動脈に多く，後腹膜，頭蓋内，冠動脈などにも生ずる。その原因は不明であるが，血管攣縮がその発生機序に関与しているとの報告がある[9]。動脈瘤が生じやすい部位は，腹腔動脈，上腸間膜動脈，肝動脈，中結腸動脈，腎動脈，胃大網動脈などで（**図3**），様々な動脈に多発していることも多い[10,11]。

分節性動脈中膜融解の診断基準は以下の通りである[12]。

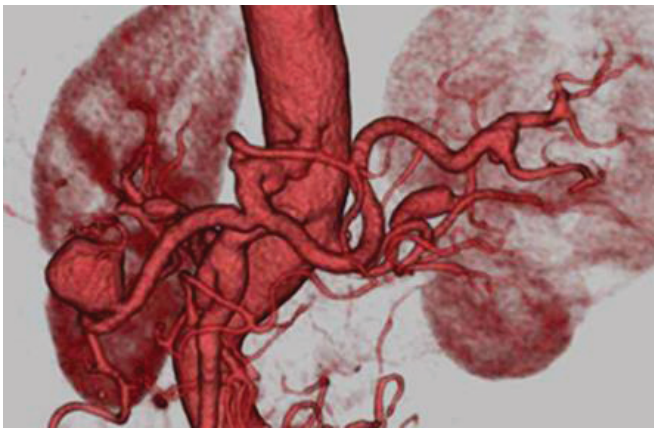


**図3　分節性動脈中膜融解**
3D-CT Angiography で，腹腔動脈と上腸間膜動脈に解離性動脈瘤，固有肝動脈，左右腎動脈，脾動脈に紡錘状動脈瘤を複数認める。

### 1．臨床的基準

① Ehlers-Danlos症候群，Martan症候群，Loeys-Diets症候群などの先天疾患がない
②線維筋性異形成，膠原病，動脈炎がない
③急性期症状：腹痛，背部痛，胸痛，低血圧，血尿，脳梗塞
④慢性期症状：腹痛，高血圧，血尿，無症状

### 2．画像基準

①動脈解離，紡錘状動脈瘤，閉塞，数珠状，腸間膜動脈や腎動脈の壁肥厚
②動脈硬化病変や大動脈解離に連続していない

### 3．血清学的基準

抗核抗体（ANA），抗好中球細胞質抗体（ANCA），

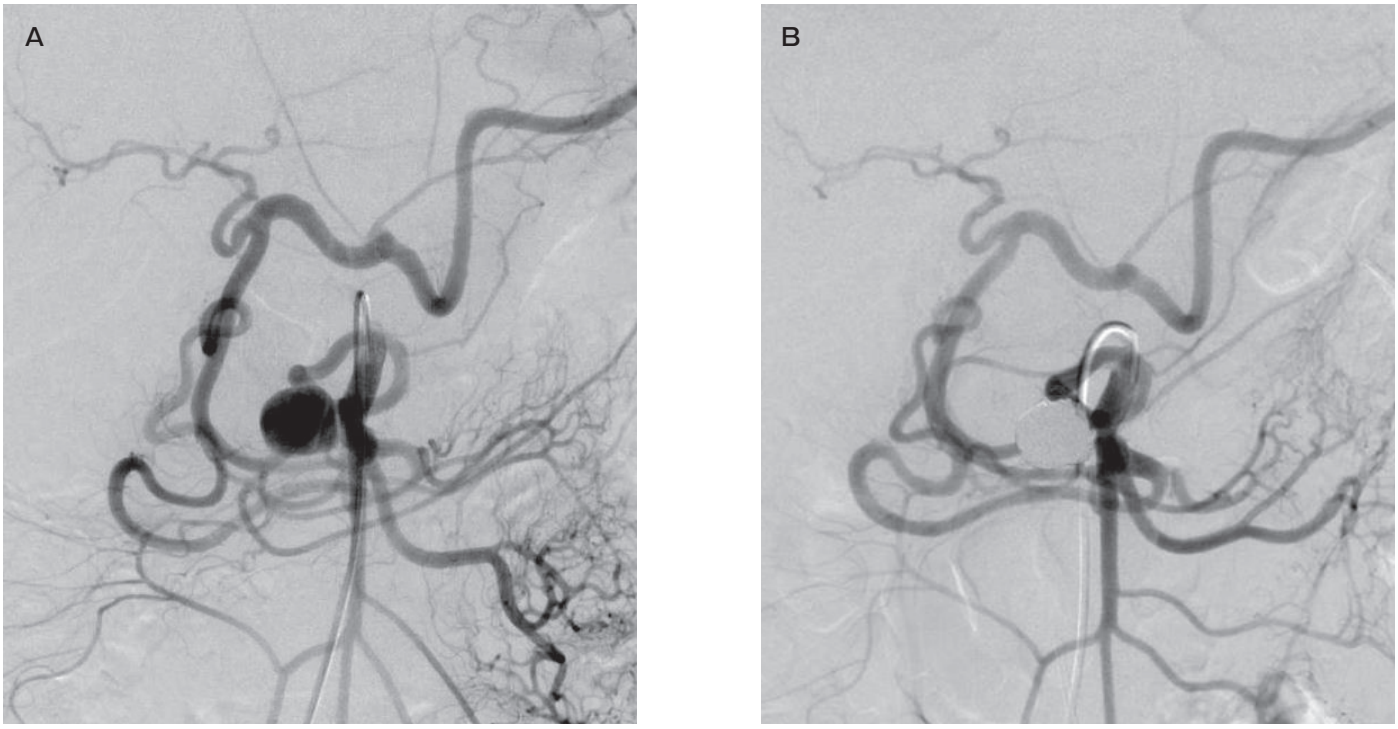



**図4　腹腔動脈狭窄を伴う膵十二指腸アーケード瘤**
(A)上腸間膜動脈造影で下膵十二指腸動脈に嚢状動脈瘤を認める。(B)瘤内にコイルを充填し，膵十二指腸アーケードの血流を温存することで，肝動脈，脾動脈の血流が保たれている。

赤血球沈降速度(ESR)，C 反応性蛋白(CRP)などの炎症マーカーが陰性

分節性動脈中膜融解の経過として病変の進行が 10～20% でみられるが，不変，縮小，消失など良好な経過を辿るものも多い[12]。

その治療適応に関して，破裂動脈瘤や仮性動脈瘤では絶対的治療適応となるが，複数の内臓動脈瘤を伴っていること，経過で縮小，消失する病変があることを念頭に，治療に伴う臓器虚血の危険性を考慮しつつ動脈瘤ごとに個別に適応を判断する必要がある。また，分節性動脈中膜融解は短期間で急速に動脈が拡大することがあり慎重な経過観察が重要である。

## Ⅳ．腹腔動脈狭窄に伴う膵十二指腸アーケード瘤

腹腔動脈狭窄により，上腸間膜動脈から膵十二指腸アーケードの動脈や背側膵動脈が肝動脈や脾動脈への側副血行路として発達して太くなり，血流増加により動脈瘤が形成されることがある[13]。腹腔動脈狭窄の原因としては正中弓状靱帯による腹腔動脈圧排が多く，動脈硬化性の場合もある。この動脈瘤は他の内臓動脈瘤と異なりサイズが小さくても破裂の危険性があり，我々が経験した最も小さな破裂動脈瘤は 3mm であった[14]。

動脈塞栓術を行う際に重要なのは，腹腔動脈分枝への血流を温存しながら動脈瘤を塞栓することにある(**図4**)。多くは複数の側副血行路が発達しているため前 / 後膵十二指腸動脈や背側膵動脈の 1 本を塞栓しても問題にはならない。しかし下膵十二指腸動脈を塞栓する際には，バルーンカテーテルを用いて動脈瘤への血流を遮断した状態で上腸間膜動脈造影を行い，腹腔動脈分枝に側副路が十分発達するかを確認してから治療した方がよい。

動脈瘤の治療に加えて，動脈瘤の再発予防で腹腔動脈狭窄を治療するか否かはコンセンサスが得られていない。腹腔動脈の血流是正を行っている報告もあるが[15]，多くは臓器虚血がなければ腹腔狭窄の治療はされていない。腹腔動脈狭窄の治療が必要なのは，動脈塞栓術のみでは腹腔動脈分枝に虚血が生ずる場合や，動脈塞栓術を行っても側副路からの血流により動脈瘤の血流が消失しない場合である[16]。

## お　わ　り　に

内臓動脈瘤に対する血管内治療は比較的安全に施行可能である。治療に際しては，術前画像から治療適応と治療方針を十分に検討することが重要である。

## 文　献


1) Carr SC, et al：Visceral artery aneurysm rupture. J Vasc Surg 2001；**33**：806-811.
2) Sessa C, et al：Treatment of visceral artery aneurysms：description of a retrospective series of 42 aneurysms in 34 patients. Ann Vasc Surg 2004；**18**：695-703.
3) Carroccio A, et al：Endovascular treatment of visceral artery aneurysms. Vasc Endovascular Surg 2007；**41**：373-382.
4) Perrot MD, et al：Management of true aneurysms of the pancreaticoduodenal arteries. Ann Surg 1999；**229**：416–420.
5) Yasumoto T, et al：Long-term outcomes of coil packing for visceral aneurysms：correlation between packing density and incidence of coil compaction or recanalization. J Vasc Interv Radiol 2013；**24**：1798–1807.
6) Stampfl U, et al：The use of balloon-expandable stent grafts for the management of acute arterial bleeding. J Vasc Interv Radiol 2012；**23**：331-337.
7) Venturini M, et al：Endovascular Repair of 40 Visceral Artery Aneurysms and Pseudoaneurysms with the Viabahn Stent-Graft：Technical Aspects, Clinical Outcome and Mid-Term Patency. Cardiovasc Intervent Radiol 2018；**41**：385-397.
8) Limongelli P, et al：Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy：a meta-analysis. Arch Surg 2008；**143**：1001-1007.
9) Slavin RE, et al：Segmental arterial mediolysis–an iatrogenic vascular disorder induced by ractopamine. Cardiovasc Pathol 2012；**21**：334-338.
10) Naidu SG, et al：Segmental Arterial Mediolysis：Abdominal Imaging of and Disease Course in 111 Patients. AJR Am J Roentgenol 2018；**210**：899-905.
11) Inada K, et al：Segmental arterial mediolysis：unrecognized cases culled from cases of ruptured aneurysm of abdominal visceral arteries reported in the Japanese literature. Pathol Res Pract 2007；**203**：771-778.
12) Kalva SP, et al：Segmental arterial mediolysis：clinical and imaging features at presentation and during follow-up. J Vasc Interv Radiol 2011；**22**：1380-1387.
13) Suton D, et al：Coeliac stenosis or occlusion with aneurysm of the collateral supply. Clin Radiol 1973；**24**：49-53.
14) Suzuki K, et al：Endovascular management of ruptured pancreaticoduodenal artery aneurysms associated with celiac axis stenosis. Cardiovasc Intervent Radiol 2008；**31**：1082-1087.
15) Ikeda O, et al：Simultaneous coil embolization and angioplasty using a self-expanding nitinol stent to treat pancreaticoduodenal artery aneurysms associated with celiac artery stenosis. Acta Radiol 2013；**54**：949-953.
16) Brocker JA, et al：True pancreaticoduodenal aneurysms with celiac stenosis or occlusion. Am J Surg 2012；**204**：762-768.

臨床トピックス

# 移り変わる腹腔鏡下鼠径部ヘルニア治療の過去･現在･未来

早川哲史* 高嶋伸宏** 上原崇平** 辻　恵理** 齋藤正樹**
藤井善章** 木村　将** 小林建司** 田中守嗣**

## 内容紹介

日本では1991年に鼠径ヘルニア治療に腹腔鏡下手術が導入された。その後の手術治療法は欧米とは異なり、日本では様々な術式が普及し、施設や術者が自由に選択しながら群雄割拠の状態で全国に広がった。現在ではその反省期に入っている。近年では発生学的に標準的な鼠径ヘルニアだけではなく、後天的な特殊型ヘルニアも報告され、注目を浴びている。鼠径ヘルニアに対する知識が不十分な外科医の執刀では、再発や合併症が多い傾向がみられている。本稿では、鼠径ヘルニア治療の日本の変遷と国内･国外のガイドライン、特殊型ヘルニアの概念、再発例や難症例の最先端の腹腔鏡下手術の治療法について述べる。

## はじめに

近年様々な外科疾患に腹腔鏡下手術が適応されるようになり，一般臨床病院でも広く普及している。海外における鼠径部ヘルニア治療の腹腔鏡下手術(以下，ラパヘルと略す)は，内鼠径輪を経腹腔アプローチにて金属クリップで縫縮する方法が1980年代に報告[1]されていた。腹膜下にメッシュを展開する現在の手技を行った20名の術後11カ月の良好な短期成績をSchultzらが1990年に報告し[2]，世界中に普及した。一方，国内での鼠径部ヘルニア治療は古くから組織縫合による治療法が中心であったが，1992年の松本の学会報告以後にラパヘルが普及するようになり，現在に至っている[3]。ラパヘルにはTAPP (trans-abdominal pre-peritoneal repair) とTEP (totally extra-peritoneal repair)があるが，ほぼ同時期に国内で開始された。

腹腔鏡下手術導入後にtension free術式である鼠径部切開による様々なメッシュ法が導入された。全身麻酔が必要であり手術難易度の高いラパヘルは次第に衰退して行った。日本内視鏡外科学会の技術認定医制度が開始された2004年頃よりラパヘルは再度増加傾向がみられ，最近の5年間では日本中で爆発的に普及している。現在では再発ヘルニアや嵌頓症例，腹部手術歴のある症例，前立腺癌手術後症例などの難症例に対してもラパヘルを適応とする施設が次第に増加している。

日本の鼠径部ヘルニア治療におけるラパヘルの変遷と現在のガイドラインについて若干解説し，再発鼠径部ヘルニアや前立腺癌手術後の難症例ヘルニアについての現状を述べ，同時に腹腔鏡下手術のハイボリューム施設である刈谷豊田総合病院(以下，当院と略す)における手術成績を加えて報告する。

—Key words—
鼠径部ヘルニア，腹腔鏡下手術，TAPP，TEP，手術手技

*Tetsushi Hayakawa：刈谷豊田総合病院 腹腔鏡ヘルニアセンター
**Nobuhiro Takashima, Shuhei Uehara, Eri Tsuji, Masaki Saito, Yoshiaki Fuji, Sho Kimura, Kenji Kobayashi, Moritsugu Tanaka：刈谷豊田総合病院 消化器外科

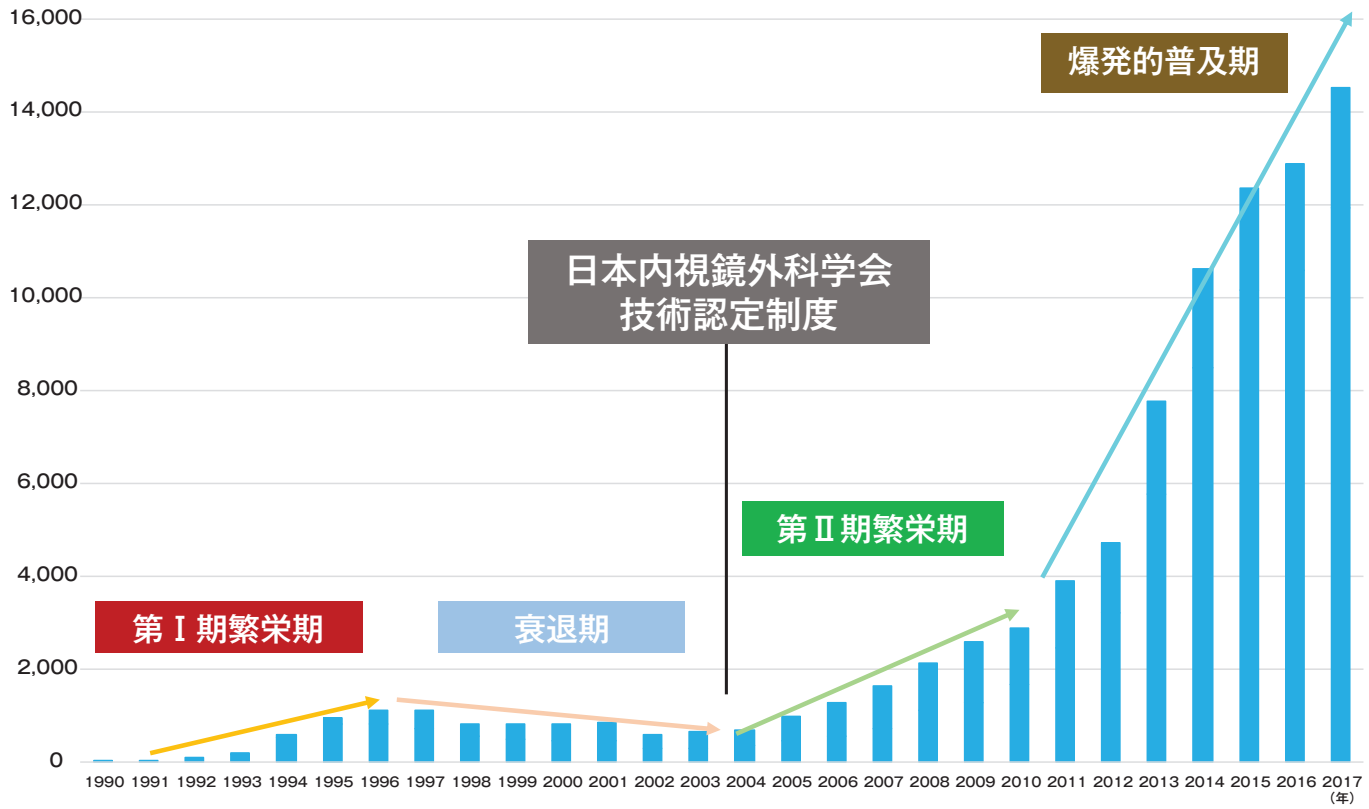



**図 1　腹腔鏡下鼠径部ヘルニア手術数の推移**

（JSES 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 - 第 14 回集計結果報告 - より引用）

## Ⅰ．日本における鼠径部ヘルニア手術治療の変遷

1990 年に腹腔鏡下胆嚢摘出術（以下，ラパコレと略す）が日本に導入され，2 年後の 1992 年には胆石症の 60% 以上の症例にラパコレが適応されたことから，極めて短期間で日本中に爆発的に普及した。**図 1** は日本内視鏡外科学会（Japan Society For Endoscopic Surgery：JSES）集計の鼠径部ヘルニアにおけるラパヘル手術数の変遷を示すが，ラパコレとはまったく異なった数奇な歴史を辿ることとなった[4]。本稿では，独特な経緯で普及してきた日本のラパヘルの歴史について述べる。

1990 年以前の日本の鼠径部ヘルニア治療では組織縫合法がゆるぎない主流を占めていた。組織縫合法の術後疼痛は比較的強く，在院期間や術後運動制限期間も長く，社会復帰にも時間を要した。1991 年以後に導入されたラパヘルは，術後疼痛が組織縫合法より明らかに少なく，早期社会復帰が可能であり，徐々に増加したと思われる（第一期繁栄期）。しかしながら，ラパヘルは腹腔内での腹腔鏡手術の特殊な鉗子操作や難解な縫合結紮手技が要求される。ラパヘルは手術難易度が高く，手術時間が長いことから，ラパコレのような爆発的な普及には至らなかった。開始以来少しずつでも増加していたラパヘルは 1996 年をピークに次第に減少傾向となり，その後は 2004 年までの長い衰退期に入って行ったのである。

**図 2** では JSES 集計の鼠径部ヘルニアにおける 25 年間の日本の手術手技別比率の経年的変化を示すが，ラパヘルの繁栄と衰退の経緯の理由が理解できる[4]。組織縫合法時代からラパヘルが少しずつではあるが普及し始めた 1994 年頃と同時期に，tension free 術式の代表であるメッシュプラグ（MP）法が短期間で一気に普及した。鼠径部切開法ではあるが MP 法の手技は簡便であり，局所麻酔でも可能であり，手術成績でもラパヘル同様に術後疼痛も少なく早期社会復帰が可能であった。ラパヘルを開始していた内視鏡外科医たちの大多数が，その後に導入された MP 法などのメッシュを使用した様々な tension free 術式を採用するようになり，次第にラパヘルは 10 年ほど衰退期に突入して行ったのである。

2004 年には内視鏡外科手術の医療事故防止や安全な内視鏡外科手術の普及を目指して，JSES 技術認定制度が始まった。胆嚢，胃，大腸領域に加えてヘルニ

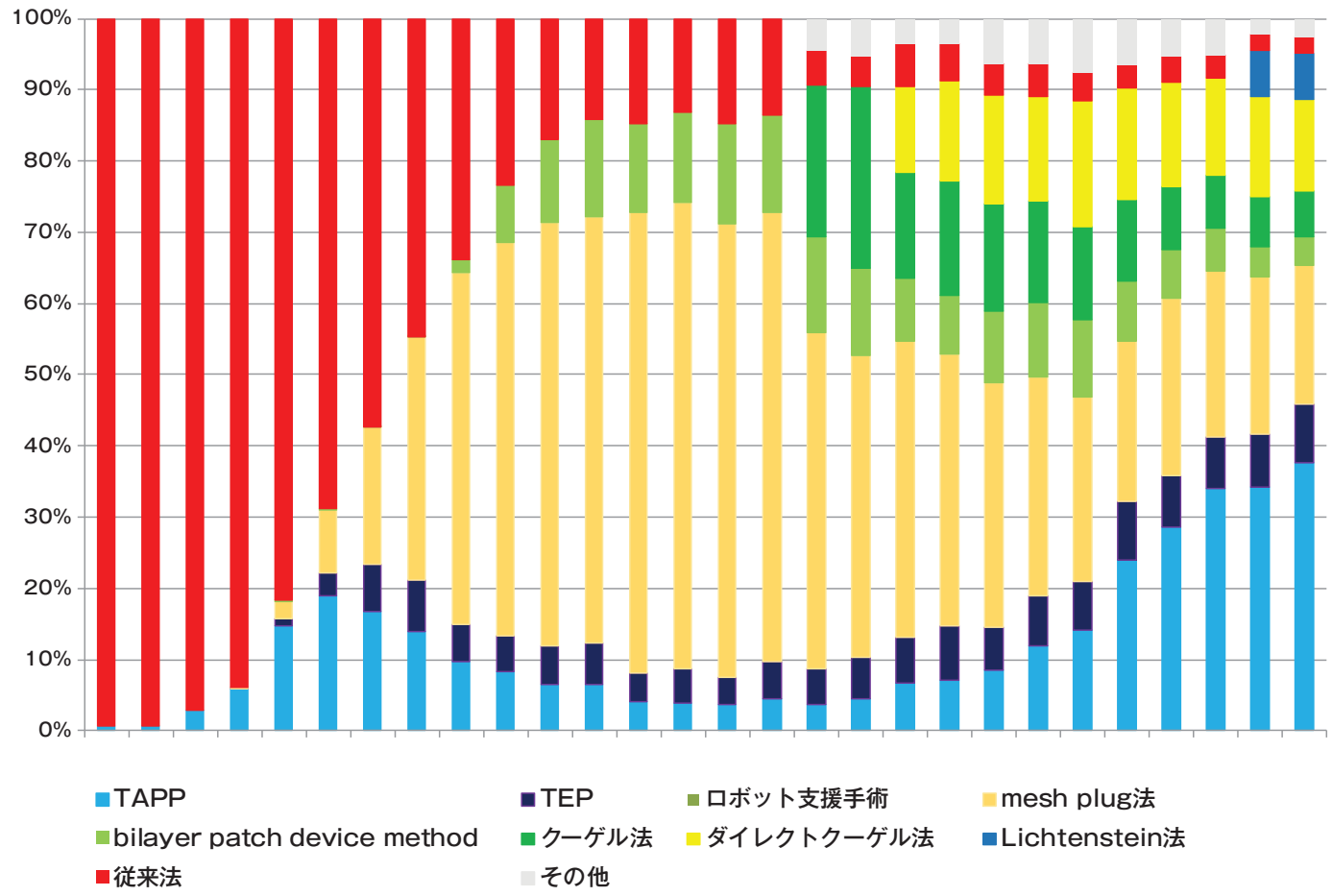



**図2　日本における鼠径ヘルニア手術術式比率の変遷**

（JSES 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 - 第 14 回集計結果報告 - より引用）

ア領域も技術認定試験の一領域として登場したのである。その時期を同じくして多数の手術成績の報告もあった。ラパヘルの手術時間は長いが，術後疼痛や血腫・神経損傷・慢性疼痛などは少ないとする報告や，入院期間が短い，回復が早い，早期社会復帰が可能であるなどのメタアナリシスが報告された[5, 6]。詳細な鼠径部解剖の理解と教育も進み，ガイドラインの公表や腹腔鏡下手術の有用性が次第に認識され，2011 年より爆発的にラパヘルは増加し，現在では年間 5 万人以上の患者に施行されている。

## Ⅱ．国内・海外ガイドライン

2009 年の European Hernia Society（EHS）ガイドライン[7]では，18 歳以上の男性ではメッシュの使用を推奨し，経験豊富であればラパヘルを推奨している。この 2009 年の EHS のガイドラインがラパヘルの普及を大きく後押し，日本における爆発的普及期に突入して行ったと思われる。その後，国内でも 2014 年に JSES の技術認定取得者のための内視鏡外科診療ガイドライン 2014 年版が公開され[8]，2015 年には日本ヘルニア学会（Japan Hernia Society：JHS）による一般外科医に向けた鼠径部ヘルニア診療ガイドライン 2015 が公開された[9]。

両ガイドライン共に全体のステートメントは，「手技に十分習熟した外科医が実施する場合には，鼠径部ヘルニアに対してラパヘルは推奨できる」推奨グレード B（行うよう勧められる）としている。ガイドラインではどの術者やどの施設でも可能な手術ではなく，手技に十分習熟した外科医が実施する場合と限定している点に注意が必要である。

以下が両ガイドラインの主要な内容である。

○ラパヘルの手術時間は長いが，術後疼痛，神経損傷，慢性疼痛は軽度であり，回復が早い

○再発率は同等もしくは低い

○周術期合併症は同等または増加する可能性があるが，術後合併症は減少する

○医療コストは高いが，早期回復，早期社会復帰により社会的医療経済的側面では有用である

○両側ヘルニアには適しているが，手技に習熟した外科医が行うべきである

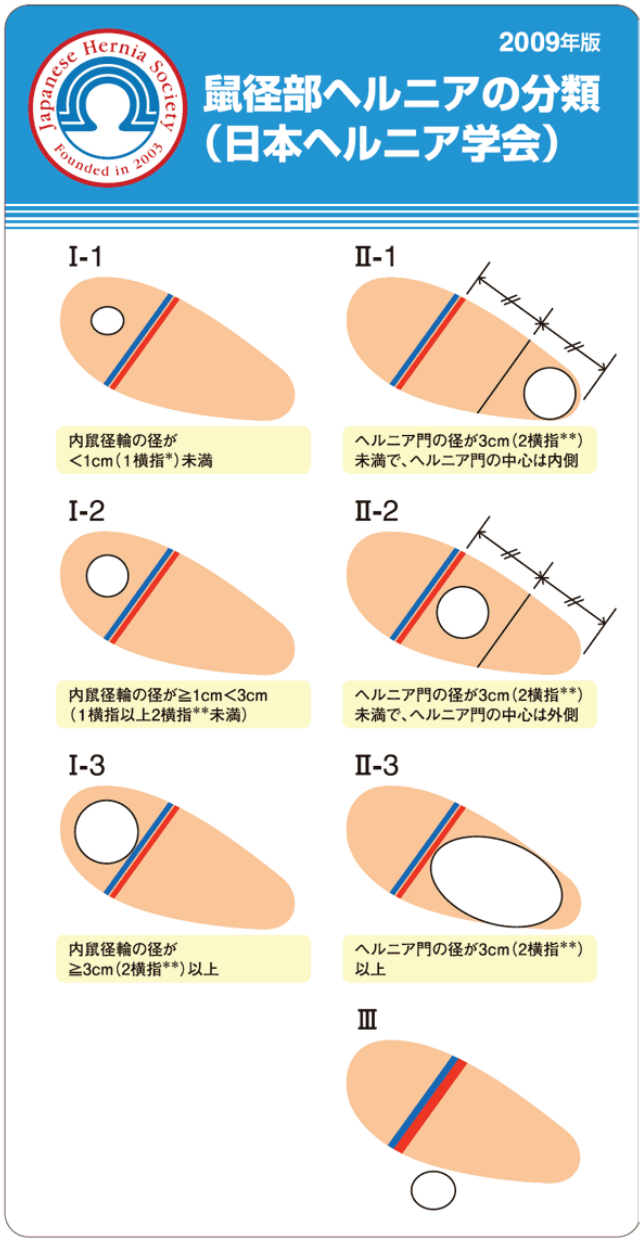



**図３　日本ヘルニア学会：鼠径部ヘルニアの分類**
（文献 10 より引用）

## Ⅲ．ヘルニアの分類と新しいヘルニアの概念

JHS では，外鼠径ヘルニアをⅠ型，内鼠径ヘルニアをⅡ型，大腿ヘルニアをⅢ型と分類し，Ⅰ型，Ⅱ型を合わせたものを鼠径ヘルニア，Ⅲ型を含めたものを鼠径部ヘルニアと定義している（**図３**）[10]。鼠径部ヘルニアを適正に分類することで発生原因の究明や治療法が検討され，再発などの手術後評価にも利用されるようになっている。一般的なヘルニア以外に，従来認識されて来なかった *de novo* 型Ⅰ型（外鼠径）ヘルニアの特殊ヘルニアの概念を筆者は報告した[11]。腹膜鞘状突起に由来しない外鼠径ヘルニアの直接脱出タイプである。高齢化社会となり下腹部全体の筋肉が脆弱化し，

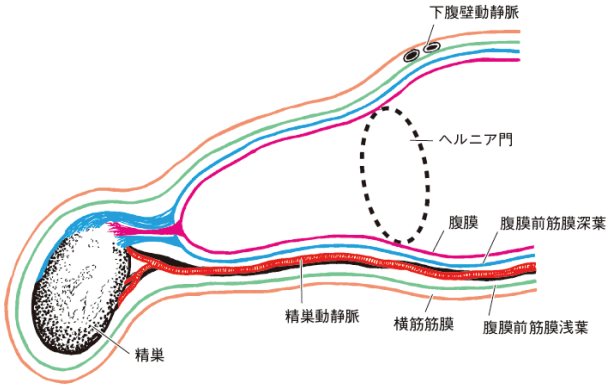



**図４　標準的なⅠ型（外鼠径）ヘルニア**
（文献 11 より引用）

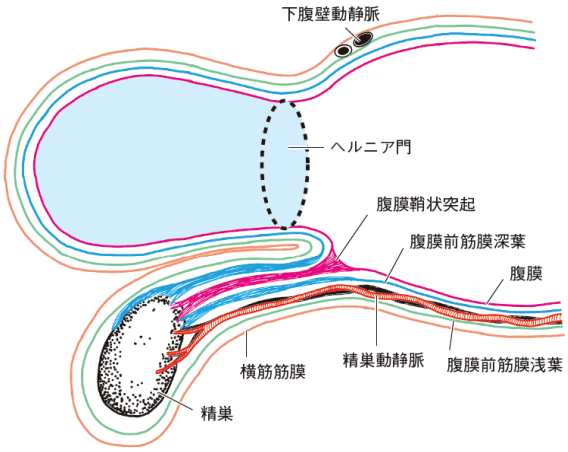



**図５　*de novo* 型Ⅰ型（外鼠径）ヘルニア　タイプＣ**
（文献 11 より引用）

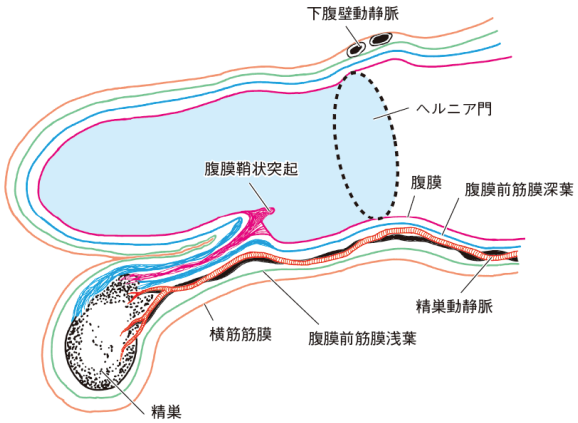



**図６　*de novo* 型Ⅰ型（外鼠径）ヘルニア　タイプＡ**
（文献 11 より引用）

メタボリックにより腹腔内脂肪の増加が起こり，一般的な腹膜鞘状突起に由来しない腹膜が，直接筋層の脆弱部に押し出されることによって起こる sliding 型のヘルニアである（**図４～６**）。この *de novo* 型Ⅰ型（外

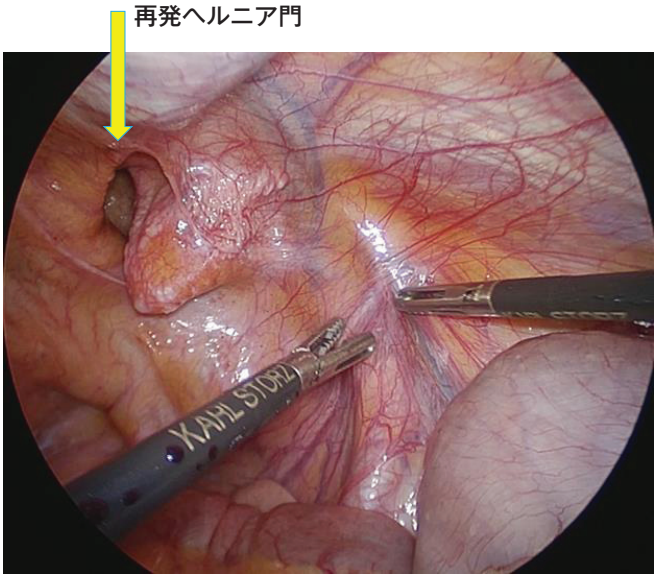



図７　MP 法後の再発の腹腔内の状況

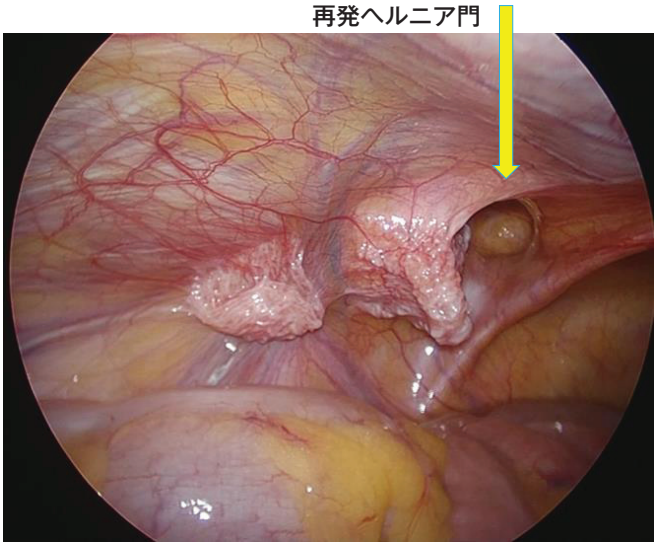



図８　プロリンヘルニアシステム(PHS)法後の再発の腹腔内の状況

鼠径)ヘルニアの概念を持ち合わせていない外科医では，予想外の大きな合併症を併発する可能性がある。今後もヘルニア機序の解明により，JHS 学会の分類や治療法を検討していく必要がある。

## Ⅳ．再発症例・難症例のラパヘル

標準的な鼠径部ヘルニアの片側と両側を比較した当院における良好な手術成績はすでに報告している[12]。当院の成績でも両側例の TAPP 法は非常によい適応と考えられる。本稿では難症例である再発例と前立腺癌手術後の鼠径部ヘルニアに対する治療の現状について述べる。

再発鼠径部ヘルニア治療では，腹腔鏡下手術でも鼠径部切開法でも再手術時の難易度はかなり高い。腹腔鏡下手術では複雑な再発状況を腹腔内から正確に診断できる大きな利点がある(**図７，８**)。しかしながら，メッシュ周囲の瘢痕硬化は極めて強く，鼠径部切開法でも腹腔鏡下手術でも難易度はかなり高く，手技に十分習熟した外科医が実施する必要がある。筆者は再発ヘルニアに対するラパヘルの総論と治療法を RCT (randomized controlled trial)のメタアナリシスを含めて報告している[13]。ラパヘルでは手技に十分習熟した術者においては，再々発率や創感染などの合併症の割合は切開法と同等であるが，慢性疼痛，血腫や水腫の発生頻度は改善され，仕事復帰までの期間を短縮できる可能性があるとする有用性を示した。

初回手術時のメッシュの周囲が剥離できない部分は，腹腔内(intra-peritoneal)にメッシュを露出させて展開し，初回手術操作が及んでいない背側や外側の範囲は腹膜剥離が容易であることから，腹膜背側の腹膜外(extra-peritoneal)にメッシュを展開する。この修復法を Trans-Abdominal Intra-Extra Peritoneal On-lay Mesh (TAIEPOM)法と筆者らは命名し，手技を定型化している。背側の瘢痕の及んでいない範囲の腹膜外にメッシュを展開することで，できる限り腹膜でメッシュを被覆することと，確実にメッシュを固定する手技を報告している[14]。TAIEPOM 法でのメッシュ固定は，コイル型の金属タック(ステンレス製コイル)にてメッシュと腹壁，メッシュと剥離した腹膜を固定し，腹膜とメッシュ固定の間隙に小腸が落ち込む可能性がある部位を非吸収糸にて縫合閉鎖している(**図９，10**)。当院では 2004 年 5 月から TAPP を開始し，すでに 4,500 例以上の手術を行ってきた。片側再発手術 78 例と通常の片側 TAPP 1,495 例を比較検討した。手術データでは両群に差はなく，手術後の合併症でも差はなかった。教育がなされたハイボリューム施設においては，難解な再発ヘルニアにおいても通常の TAPP 同様に安全に施行されていることが分かる。

前立腺癌手術後の鼠径ヘルニアの発症率は 10～25％と言われている[15, 16]。ダビンチロボット支援手術後の鼠径部ヘルニア手術は非常に難解であり，外科医を悩ませる疾患である。ガイドラインでは前立腺癌手術後の腹腔鏡下手術は推奨されていない。腹腔鏡下手術で治療する場合には，TAIEPOM 法が完全にマスターできている熟練した外科医による手術が望まれる。当院で施行した前立腺癌手術後における TAIEPOM

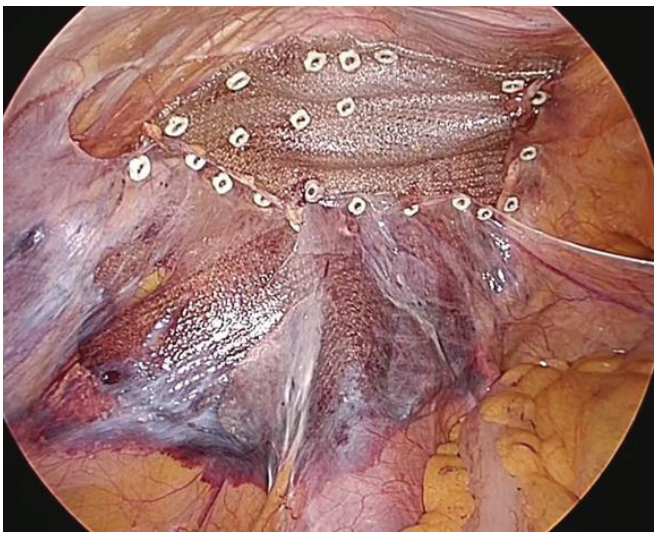


**図 9　前立腺癌手術後の左鼠径ヘルニアに対する TAIEPOM 終了時の状態**

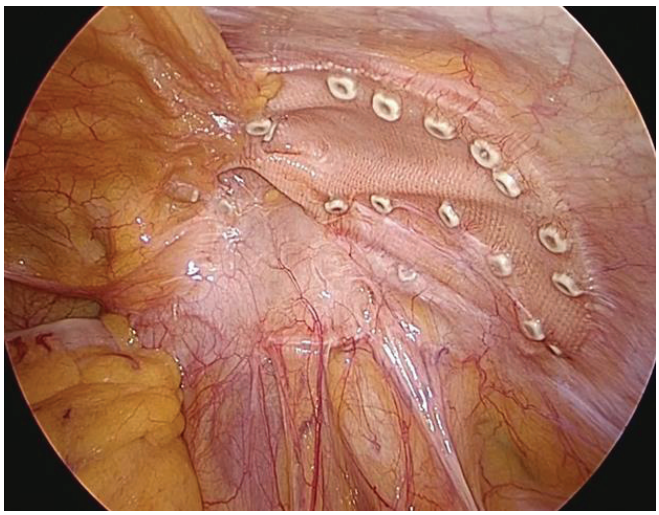


**図 10　右 TAIEPOM 施行 1 年後のメッシュへの癒着のない腹腔内状況**
TAIEPOM 施行 1 年後の完全に修復された腹腔内状況。まったく癒着は認められない。

**表 1　前立腺癌手術後ヘルニアに対する標準的 TAPP 法と TAIEPOM 法の手術成績**

| | 片側 | | 両側 | |
|---|---|---|---|---|
| 術式 | TAPP | TAIEPOM | TAPP | TAIEPOM |
| 症例数 | 1,496 | 107 | 177 | 21 |
| 年齢 | 60 | 70 ＊ | 66.5 | 69.5 ＊ |
| 出血量（ml） | 2.5 | 2.5 | 3.6 | 4.1 |
| 平均手術時間（分） | 87.8 | 80.7 ＊ | 135.5 | 106.6 ＊ |
| 平均術後在院日数（日） | 1.1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 泊 3 日パス完遂率 | 97% | 98% | 98% | 100% |
| POD1　WBC | 7,910 | 7,838 | 8,131 | 8,209 |
| POD1　CRP | 1.1 | 1.5 ＊ | 1.4 | 2.1 ＊ |

＊ $p<0.05$

と一般的 TAPP との比較を示す。年齢は高齢者が多く，腹膜閉鎖の縫合手技がほとんどないことから，手術時間は TAIEPOM の方が有意に短くなっている。セプラフィルムの癒着防止シール部分が腹腔内に露出する TAIEPOM 群で若干の CRP（C 反応性蛋白）の上昇を認めたが，標準的な TAPP 同様にほとんど全例で翌日退院となっており，非常に良好な短期成績であった（**表 1**）。完全に TAIEPOM 法をマスターしている施設では，前立腺癌手術後の TAPP も可能と考えるが，今後の長期成績の検討は必要と思われる。

## お　わ　り　に

鼠径部ヘルニア治療では従来の組織縫合法から 1991 年に腹腔鏡下手術が導入され，その後，tension free 術式のメッシュ法が普及した。現在では腹腔鏡下手術が再度見直され，手術適応も拡大している。しかしながら，まだどの手術治療法が最適であるかのエビデンスはない。米国では鼠径部ヘルニアに対するロボット支援下手術がここ数年で爆発的に普及している。日本ではまだほとんど行われていないロボット支援下手術の今後の動向も注目される。

## 文　献

1) Ger R：The management of certain abdominal hernias by intra-abdominal closure of the neck of the sac：Preliminary

communication. Ann R Coll Surg Engl 1982；**64**：342-344.
2) Schultz L, et al：Laser laparoscopic herniorrhaphy: A clinical trial preliminary results. J Laparoendosc Surg 1990；**1**：41-45.
3) 松本純夫，他：新しい腹腔鏡下そけいヘルニア手術の試み. 日消外会誌 1992；**25**：1506.
4) 日本内視鏡外科学会：内視鏡外科手術に関するアンケート調査－第 14 回集計結果報告－【1】腹部外科領域（その 1）5 鼠径部ヘルニアに対する内視鏡下手術について . 日鏡外会誌 2018；**23**：754-759.
5) Memon MA, et al：Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic inguinal hernia repair. Br J Surg 2003；**90**：1479-1492.
6) Schmedt CG, et al：Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair : a meta-analysis of randomized trials. Surg Endosc 2005；**19**：188-199.
7) Simons MP, et al：European Hernia Society guideline on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia 2009；**13**（4）：343-403.
8) 日本内視鏡外科学会編：技術認定取得者のための内視鏡外科診療ガイドライン 2014 年版 . 日本内視鏡外科学会 . 2014.
9) 日本ヘルニア学会ガイドライン委員会 / 編：鼠径部ヘルニア診療ガイドライン 2015. 金原出版 , 東京 . 2015.
10) 日本ヘルニア学会：鼠径部ヘルニアの分類 . http://jhs.mas-sys.com/classification.html.
11) 早川哲史 : 難症例に対する手術手技 TAPP 法（*de novo* 型ヘルニアの概念）. 消化器外科 2016；**39**（4）：485-493.
12) 早川俊輔，他：腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術による両側修復症例の手術成績 . 日鏡外会誌 2018；**23**：321-327.
13) 早川哲史：再発鼠径部ヘルニアに対する腹腔鏡手術 . 日臨外会誌 2018；**79**（10）：1993-2009.
14) 早川哲史 , 他：Ⅲ . 特殊な鼠径部ヘルニア手術 7）再発鼠径部ヘルニアに対する TAPP 法 . 手術 2018；**72**（7）：1101-1110.
15) Regan TC, et al：Incidence of inguinal hernias following radical retropubic prostatectomy. Urology 1996；**47**（4）：536-537.
16) Zhu S, et al：Risk factors and prevention of inguinal hernia after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2013；**189**（3）：884-890.

臨床トピックス

# キメラ抗原受容体遺伝子導入Ｔ細胞（CAR-T）療法

高 橋 義 行*

## 内 容 紹 介

がん治療において既存の治療と異なる機序として，がん免疫療法が期待を集めており，米国をはじめ世界中で臨床研究が進行中である。キメラ抗原受容体遺伝子導入Ｔ細胞（CAR-T）療法は，モノクローナル抗体の特異性とＴ細胞の高い傷害活性を併せもっている。化学療法抵抗性腫瘍にも治癒が得られる症例が報告され，成人領域のがんへの治療開発，治験も進んでおり，2019 年に日本でも初めて承認された CAR-T 製剤は，その高い治療効果と高額な薬価が注目されている。PiggyBac トランスポゾン法を用いた CAR-T 製剤は，名古屋大学発の特許出願技術が愛知県の企業にライセンスアウトされ，より安価な製剤として開発が進められている。

## は じ め に

1960 年代後半に始まった骨髄移植は，当初その治療効果は移植前に行う超大量化学療法，あるいは放射線治療が白血病細胞やがん細胞を殺すためと考えられていた。ところが同種骨髄移植には，ドナーの免疫細胞が患者腫瘍細胞を殺す移植片対腫瘍（Graft versus Tumor：GVT）効果もあり，主にドナー由来Ｔ細胞が，腫瘍細胞を認識，傷害することで起こることが示された。筆者らは，GVT 効果を示した腫瘍患者においてドナー由来Ｔ細胞が認識する腫瘍特異抗原を同定し[1]，患者・ドナー間で HLA が部分的に異なる骨髄移植では，異なる HLA が腫瘍から欠失することで，腫瘍はその攻撃を逃れ再発するメカニズムであることなど，骨髄移植におけるがん免疫機序を報告してきた[2]。しかしながら骨髄移植の GVT 効果では，移植しない限りドナーの免疫細胞が患者の腫瘍を認識するかどうか分からないことや，同種抗原が腫瘍だけでなく正常組織にも発現する場合に，重篤な副作用につながる危険性が障壁となっていた。

「Cancer immunotherapy（がん免疫療法）」は化学療法，外科療法，放射線療法に続くがん治療の柱として確立された治療法であり，2018 年に京都大学の本庶佑先生がチェックポイント阻害薬開発への貢献によりノーベル医学生理学賞を受賞された。腫瘍特異的な抗原を標的としたがん免疫療法においても，明らかな治療効果や治癒が得られる症例が報告されるようになり，キメラ抗原受容体遺伝子導入Ｔ細胞（CAR-T）が 2017 年に米国食品医薬品局（FDA）に承認され，その後，欧州での承認に続いて日本でも 2019 年に承認されている。本稿では，CAR-T 療法の現状について解説する。

—Key words—
キメラ抗原受容体遺伝子導入Ｔ細胞，CAR-T，急性リンパ性白血病，がん免疫

* Yoshiyuki Takahashi：
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

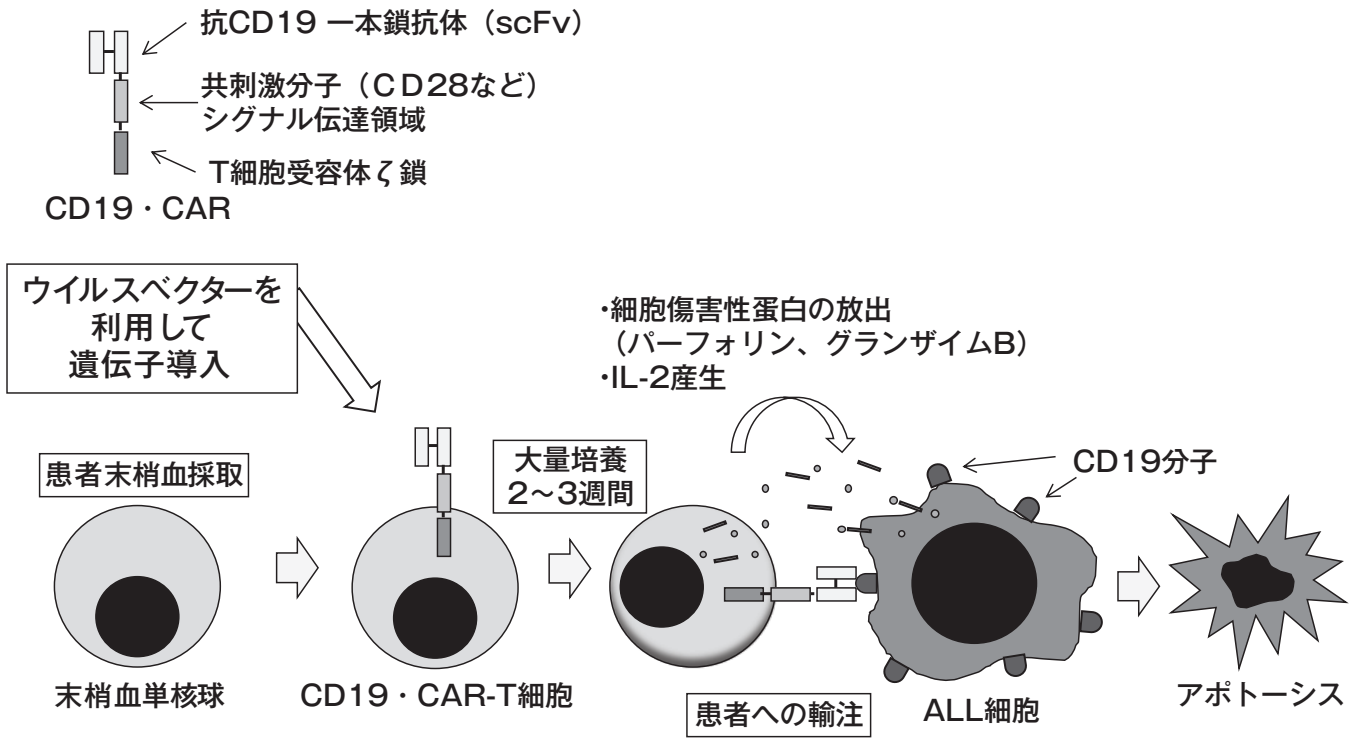



**図1　CAR-T 療法の概要（CD19 を標的とした場合）**
患者末梢血より採取したT細胞にCD19に対するキメラ抗原受容体を遺伝子導入し，大量に培養し安全性試験後に患者へ輸注することで患者体内の急性リンパ性白血病（ALL）細胞は死滅する。

## Ⅰ．キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞（CAR-T）療法

CAR-T 療法とは，遺伝子改変技術を用いて，抗体とT細胞を融合したがん免疫療法である。キメラ抗原受容体（Chimeric antigen receptor：CAR）は，がん細胞表面に発現する抗原分子に対してモノクローナル抗体の可変領域の軽鎖（VL）と重鎖（HL）を直列に結合させた単鎖抗体（scFV）を細胞外ドメインとして，T細胞受容体（TCR）ζ鎖を内部ドメインとしたキメラ遺伝子を導入する構造となっている。これによりCAR-T 細胞は，HLA 非拘束性に直接腫瘍細胞表面の抗原を認識し，活性化されたT細胞を傷害することができる（**図1**）。さらに，T細胞の活性化を増強するためにscFVとζ鎖の間に共刺激分子（CD28や4-1BB）を組み込まれたものは，第2世代，第3世代CARと呼ばれ，特に*in vivo*での細胞傷害活性と増殖能力が高い。現在臨床研究されているCARは主に第2世代以降のものである[3]。がんに対するCAR-T 療法の臨床応用としては，当初小児がんを中心にその効果が示されてきた。

### 1．GD2・CAR-T 療法

米国ベイラー医科大学のグループが，小児神経芽腫細胞表面に高発現する糖脂質のひとつであるGD2を標的としたキメラ抗原受容体（GD2・CAR）をEBウイルス特異的細胞傷害性T細胞に遺伝子導入し，再発または化学療法抵抗性神経芽腫患者11人に投与した。治療6カ月後の患者末梢血からもGD2・CAR-T 細胞は*in vitro*で培養増幅可能であり，神経芽腫細胞に対して傷害活性を有していた。治療前に評価可能な残存病変のあった8例のうち4例で腫瘍壊死または退縮が認められた[4]。一過性発熱以外に重大な有害事象を認めていない[4]。

### 2．CD19・CAR-T 療法

CD19を発現するB細胞性造血器腫瘍に対しては，CD19・CAR-T 療法の有効性が相次いで報告されており[5～9]，フィラデルフィア小児病院のグループは，30例（小児25例，成人5例）の化学療法抵抗性または同種移植後再発急性リンパ性白血病に対してCD19・CAR-T 細胞療法を行い，1サイクル後に27例（90％）に完全寛解が得られ，22例（73.3％）で微小残存腫瘍も陰性化したと報告している[6]。このコホートでは15例（50％）が同種造血幹細胞移植を施行でき，6カ月無病生存率は67％であった[6]（**図2**）。驚くべきことに患者末梢血中のCD19・CAR遺伝子は，輸注6カ月でも68％の患者で検出でき，長期寛解症例のうち，2年

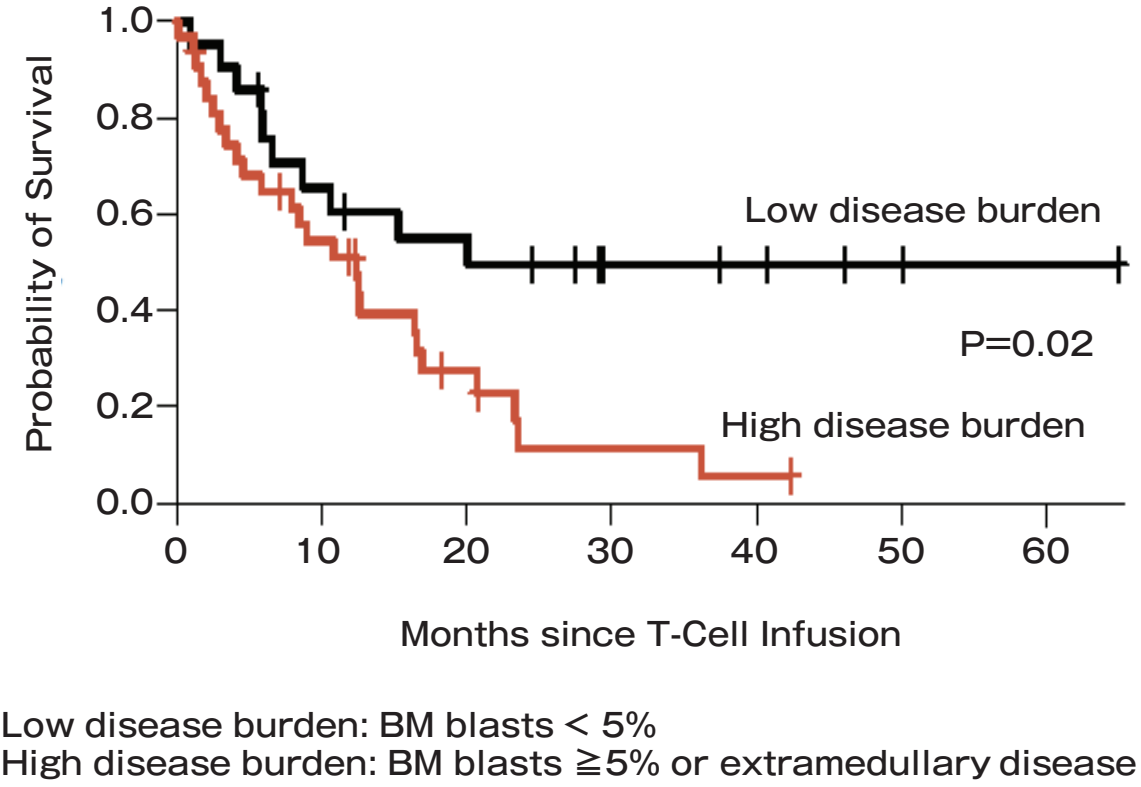



**図 2　成人 ALL に対する CD19・CAR-T 療法後長期経過**
化学療法抵抗性または同種移植後再発 ALL に対して CD19・CAR-T 細胞輸注後の生存期間を示す。
（文献 10 より引用）

を超えて CD19・CAR 遺伝子が患者末梢血中に検出できた症例もみられた[6]。

主な副作用としては，サイトカイン放出症候群，脳症，B 細胞形成不全がみられ，特にサイトカイン放出症候群は重篤な場合があり注意が必要である。その多くは輸注 1 週間以内に起こる高サイトカイン血症に基づく発熱，capillary leak syndrome，低血圧，肺水腫，急性腎不全などで，8 例（27%）が重篤で集中治療室で人工呼吸管理，昇圧剤による血圧コントロールが必要であった[6]。サイトカイン放出症候群の重症例は，CD19・CAR-T 療法前に骨髄中白血病細胞が多い傾向があり，血中の IL-6 濃度が軽症例と比較して有意に高く，対策として IL-6 レセプター抗体（tocilizumab）が有効であることも分かってきた。

国際多施設共同治験としてノバルティスが治験を行い，2017 年に米国 FDA により世界初の CAR-T 療法製剤キムリア® が承認された。その後の欧州での承認に続き，2019 年には日本でも，25 歳以下の CD19 陽性急性リンパ性白血病（ALL）と成人びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象として承認が得られている。ただし，その薬価は 1 回の投与が米国で約 5 千万円，英国で約 4 千万円，日本で 3,349 万円と高額であり，今後適応拡大や新たな CAR-T 製剤の承認が続けば，現在の保険医療制度の維持に影響が出るのではないかと懸念されている。

## Ⅱ．CAR-T 療法後の長期経過

CD19・CAR-T は，化学療法抵抗性や骨髄移植後再発の ALL においても 80～90%の高い寛解率が得られている素晴らしい治療薬であるが，一方で CAR-T 療法のみで救命できるのか，その後に同種骨髄移植をすべきであるのかは議論となっている。米国スローンケタリングがんセンターから成人 ALL に対する CD19・CAR-T 療法後の長期予後について報告された。CAR-T 投与時に寛解状態（骨髄の白血病細胞が 5%未満）で投与した場合には半数近くが長期生存していたものの，非寛解（骨髄の白血病細胞が 5%以上）で CAR-T 治療を行った場合は，奏効した例でもその後に再発してしまい，ほぼ全例が亡くなることが示されている（**図 2**）[10]。このことから，非寛解期に CAR-T 細胞を投与するのであれば 1 回の投与ではなく，複数回の投与か，移植へのブリッジングが必要かもしれない。また，寛解のうちにもっと早い段階で CAR-T 療法による治療ができれば救命率が高まることも示唆さ

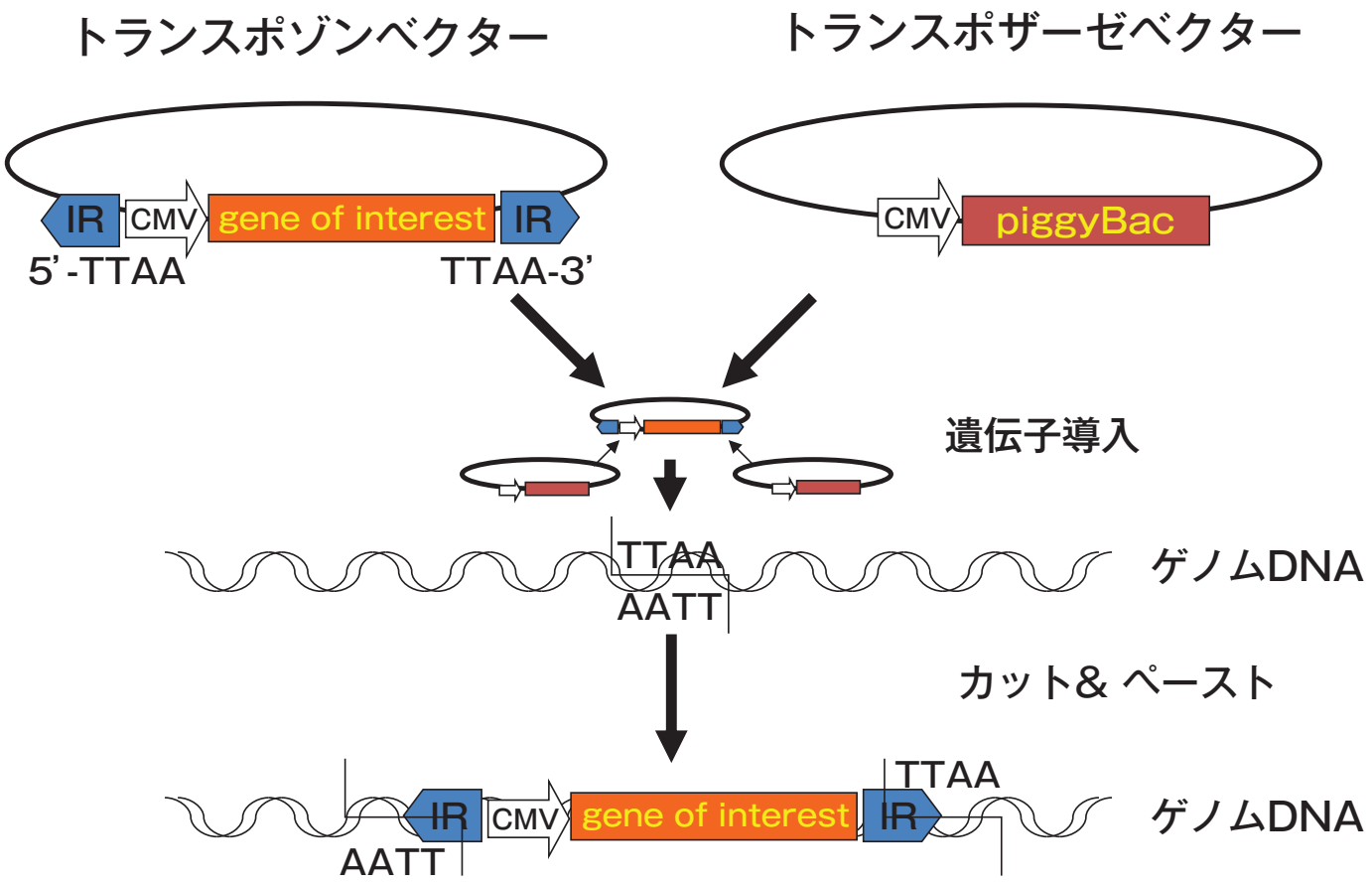



**図3　PiggyBac トランスポゾン法遺伝子導入**
PiggyBac トランスポゾン法は，目的遺伝子発現ベクター（トランスポゾンベクター）と遺伝子転移酵素ベクター（トランスポザーゼベクター）の2種類の DNA プラスミドを用いる非ウイルスベクター法であり，特異認識配列のペアで遺伝子転位を生じ，その遺伝子発現は安定かつ持続的である。

れる。CAR-T の複数回投与や，寛解のうちに早く投与するといった患者にとって理想的な治療戦略には，高額な薬価が障壁となってしまう。また，CAR-T 療法が骨髄移植へのブリッジングの位置づけとなる戦略もやはり医療費がより高額になってしまう。逆に，CAR-T 療法の治療費を下げることができれば，より理想的な治療戦略が可能となり，CAR-T 療法における問題点の解決策となり得る。

## Ⅲ．非ウイルスベクター法を利用した CAR-T 療法の開発

再発・難治 ALL に対する CD19・CAR-T 療法は驚くべき奏効率である一方で，現在行われている CAR-T 療法では，患者自身の血液細胞を用いて個別につくらなければならないことに加えて，レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターといったウイルスベクターを用いるための専用施設が必要であることが，CAR-T 製剤の生産コストを押し上げている。

この問題を解決するため，筆者らは信州大学と共同して，ウイルスベクターを使わずに作成した CAR-T 療法を開発した。非ウイルスベクター遺伝子導入法である piggyBac トランスポゾン法は，遺伝子酵素（トランスポザーゼ）とその特異認識配列のペアで遺伝子転位を起こす方法であり（**図3**），これにより作成した CAR-T 細胞が *in vitro* で十分効果を示すことを報告している[11]。ベクターウイルスの精製やそのための専用施設が必要でないことから，製造コストがウイルスベクター法と比較してかなり抑えられるため，現在の高額な CAR-T 療法の薬価抑制の改善策として期待されている。

筆者らは次世代シークエンサー法による遺伝子挿入部位解析から，レトロウイルスベクター法よりも有意に癌原遺伝子内・近傍に導入されないことを報告しており[12]，安全性にも期待がかかる。開発当初 piggyBac トランスポゾン法の遺伝子導入効率は5%程度であったが，名古屋大学と信州大学が共同で出願中の特許技

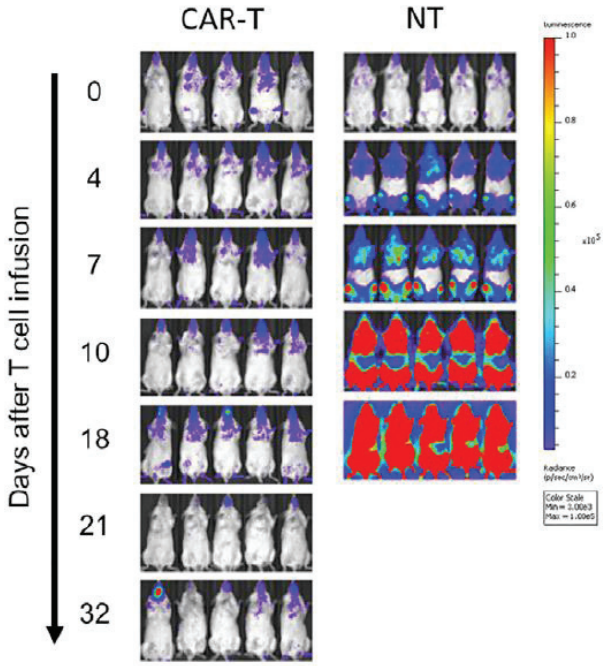



**図 4　PiggyBac トランスポゾン法 CD19・CAR-T の効果**
PiggyBac トランスポゾン法により製造した CD19・CAR-T 細胞は，免疫不全マウス体内で蛍光標識した CD19 陽性白血病細胞株に対して傷害活性を示し生存期間を延長した。
（文献 11 より引用）

術により 50～70%に上昇し，もはやウイルスベクター法と遜色がなくなっている（**図 4**）[11]。

現在，名古屋大学病院では AMED 委託研究費および名古屋大学先端医療・臨床研究支援センターの支援を受けて，piggyBac トランスポゾン法を用いた CD19・CAR-T 療法の First-in-Human 臨床研究を実施中である（UMIN000030984）。2018 年には，名古屋大学・信州大学共同で特許出願した CAR-T 細胞の低コスト製造技術が，富士フィルムグループで愛知県蒲郡市に本社があるジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）にライセンス契約されており，企業治験を準備中である。J-TEC は日本で複数の再生医療等製品の承認（自家培養皮膚，自家培養軟骨，自家培養角膜上皮）を得ている唯一の企業であり，これまで承認を得た再生医療等製品はいずれも患者から細胞を採取し，培養，加工した患者自家培養製剤である。CAR-T 製剤は，患者の末梢血より採取したリンパ球を培養，加工する自家製剤であるため，これまでの細胞製剤開発のノウハウを生かすことが可能で，piggyBac トランスポゾン法を用いた CD19・CAR-T 療法の安全性と有効性が確認できれば，同方法を用いたより安価な他の CAR-T 療法への応用も期待される。

## お　わ　り　に

CAR-T 療法は，これまで助からなかった化学療法抵抗性 B 細胞性悪性腫瘍や骨髄移植後の再発例にも治癒が得られる治療法であり，日本でも 2019 年に承認されたばかりである。他のがん種への治療開発，治験も進んでおり，今後さらにがん免疫療法の進歩が期待されている。PiggyBac トランスポゾン法を用いた CAR-T 製剤は，名古屋大学発の特許出願技術が愛知県の企業にライセンスアウトされ，患者にも医療制度にも負担が少ない，より安価な製剤として開発が進められている。

## 文　献

1) Takahashi Y, et al：Regression of human kidney cancer following allogeneic stem cell transplantation is associated with recognition of an HERV-E antigen by T cells. J Clin Invest 2008；**118**：1099-1109.
2) Villalobos IB, et al：Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2010；**115**：3158-3161.
3) Majzner RG, et al：Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. Nat Med 2019；**25** (9)：1341-1355.
4) Pule MA, et al：Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. Nat Med 2008；**14**：1264-1270.
5) Brentjens RJ, et al：CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med 2013；**5**：177ra38.

6) Maude SL, et al：Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014；**371**：1507-1517.
7) Lee DW, et al：T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 2015；**385** (9967)：517-528.
8) Gardner RA, et al：Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood 2017；**129**：3322-3331.
9) Kochenderfer JN, et al：Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. Nat Rev Clin Oncol 2013；**10**：267-276.
10) Park JH, et al：Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018；**378** (5)：449-459.
11) Morita D, et al：Enhanced Expression of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor in piggyBac Transposon-Engineered T Cells. Mol Ther Methods Clin Dev 2018；**8**：131–140.
12) Hamada M, et al：Integration Mapping of piggyBac-Mediated CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Analyzed by Novel Tagmentation-Assisted PCR. EBioMedicine 2018；**34**：18–26.

病理の現場から

# 急性心筋炎で死亡した先天性トキソプラズマ症の1新生児剖検例

藤井慶一郎* 村瀬貴幸* 正木彩子* 上田佳緒璃*
津田香那* 森鼻栄治** 本田 茂*** 稲垣 宏*

## 内 容 紹 介

症例は日齢13男児。在胎37週0日，胎児心拍低下のため緊急帝王切開により出生。出生後より感染徴候がみられ，日齢3にTORCH検査でトキソプラズマIgM陽性と判明し，先天性トキソプラズマ症と診断された。日齢5より心不全徴候が出現し，治療を継続するも心不全は増悪し，日齢13に死亡した。病理解剖により心臓，精巣，脳にトキソプラズマ嚢子が認められ，特に前二者では炎症細胞浸潤および壊死が顕著であった。臨床症状と合わせ，トキソプラズマによる心筋炎が直接死因と考えられた。以上より，本症例は急性心筋炎により死亡した先天性トキソプラズマ症と診断された。文献的考察を加えて報告する。

## は じ め に

先天性トキソプラズマ症は妊娠中の母体が*Toxoplasma gondii*に初感染し，胎児へ経胎盤感染を引き起こす。胎児に現れる症状としては網膜脈絡膜炎，水頭症，脳内石灰化，精神発育遅滞が多く，出生時には無症状であり，生後年月を経て症状が顕在化することが一般的である。今回われわれは急性心筋炎により死亡した先天性トキソプラズマ症を経験したので，報告する。

—Key words—
先天性トキソプラズマ症，新生児，心筋炎，脳膿瘍，精巣炎，剖検

* Keiichiro Fujii, Takayuki Murase, Ayako Masaki, Kaori Ueda, Kana Tsuda, Hiroshi Inagaki：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学
** Eiji Morihana：あいち小児保健医療総合センター新生児科
*** Shigeru Honda：小牧市民病院小児科

## Ⅰ．臨床的事項

**患者**：日齢13男児。

**出生時情報**：在胎37週0日，身長46.3 cm，体重2,402 g，胸囲30 cm，頭囲32 cm，Apgar score 8点(1分)，8点(5分)，体温36.6℃，心拍数162回／分，呼吸数92／分。

**母体妊娠歴**：2妊2産。

**家族歴**：微小変化型ネフローゼ(母)，胎児仮死既往(姉)。

**臨床経過**：在胎37週0日，胎児心拍が低下したため緊急帝王切開分娩となった。分娩時に羊水の混濁が認められ，新生児は出生後より多呼吸状態であった。酸素投与を行われたが，呼吸状態の改善はみられず，同日NICUに入院となった。日齢2に血液検査で白血球上昇，CRP上昇，血小板減少，FDP上昇，フィブリノゲン低下がみられ，感染症が疑われた。抗生剤投与およびDIC (disseminated intravascular coagulation；播種性血管内凝固症候群)治療がただちに開始され，輸血や免疫グロブリン治療が追加された。TORCH検査〔T：トキソプラズマ，O：その他(梅毒など)，R：風疹，C：サイトメガロウイルス，H：単純ヘルペスウイルス〕でトキソプラズマIgM抗体が確認され，先天性トキソプラズマ症と診断された。日齢5より心不全徴候が顕在化し，頻脈性不整脈を伴うようになった。心臓超

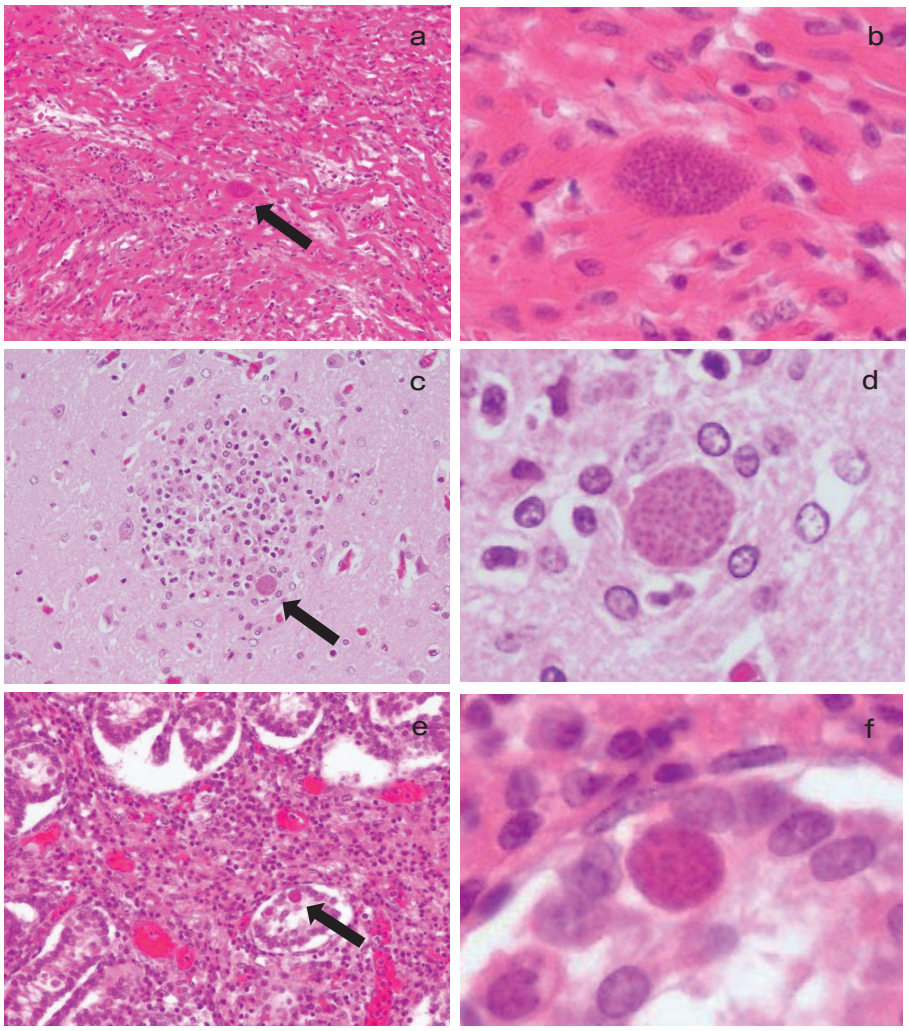



**図　トキソプラズマ嚢子の組織像**
HE 染色で心(a, b)，脳(c, d)，精巣(e, f)にトキソプラズマ嚢子を認めた(矢印)。嚢子内部は顆粒状を呈していた。

（筆者提供）

音波検査で両心室に壁肥厚がみられたことから心筋症が疑われ，拡張不全による両心不全および肺・肝うっ血の状態と考えられた。心不全および不整脈に対する治療を継続したが，心不全は増悪し，肺出血による換気不良から日齢 13 に死亡した。

**臨床診断**：①心筋症，②難治性不整脈，③両心不全，④肺出血，⑤先天性トキソプラズマ症。

直接死因：頻脈性不整脈および両心不全。

## Ⅱ．臨床上の問題点

①心奇形や心筋組織異常の確認，②トキソプラズマ感染巣の特定。

## Ⅲ．病理所見

死後 12 時間 18 分で脳と胸腹部の病理解剖が実施された。

**外表所見**：身長 48 cm，体重 3,470 g，下腹部膨隆，陰嚢水腫。

**胸腔，腹腔，心嚢腔の所見**：左胸腔には 40 mL，右胸腔には 50 mL の漿液性胸水，腹腔には 40 mL の漿液性腹水，心嚢には 6 mL の漿液性心嚢水が貯留していた。

**心臓**：重量は 20 g。左室壁の厚さ 3 mm，右室壁の厚さ 3 mm。肉眼的に奇形は認められなかったが，組織学的に，心筋には顕著な好中球浸潤と壊死がみられ，トキソプラズマ嚢子も散在していた(**図 1a，b**)。

**脳**：重量は 444 g。組織学的には小壊死，慢性炎症細胞浸潤が認められ，トキソプラズマ嚢子を伴っていた(**図 1c，d**)。

**精巣**：組織学的に強い壊死性精巣炎の所見を認めた。トキソプラズマ嚢子がみられた(**図 1e，f**)。

**脾臓**：重量は 24.5 g。組織学的には脾出血およびうっ血が認められた。好中球浸潤からは脾炎と考えられ，

敗血症の可能性が示唆された。
**肺**：重量は左 38 g，右 30 g。組織学的には肺出血およびうっ血が認められた。
**肝臓**：重量は 130 g。組織学的には肝出血およびうっ血が認められた。
**腎臓**：重量は左 19 g，右 21 g。組織学的にはうっ血が認められた。

## Ⅳ．病理診断

### 1．主病変
①全身性トキソプラズマ症(心筋炎，脳炎，精巣炎)，②低出生体重児(2,402 g)，③敗血症(脾炎)の疑い。

### 2．副病変
①肺出血およびうっ血(左 30 g，右 38 g)，②肝出血およびうっ血(130 g)，③脾出血およびうっ血(24.5 g)，④副腎／後腹膜出血，⑤腎うっ血(左 19 g，右 21 g)，⑥胸水(左：漿液性 40 cc，右：漿液性 50 cc)，⑦腹水(漿液性 40 cc)，⑧心嚢水(漿液性 6 cc)。

### 3．直接死因
急性心筋炎による急性心不全。

## Ⅴ．臨床上の問題点に対する回答

### 1．心奇形や心筋組織異常の確認
心臓に解剖学的異常は認められなかった。組織学的にはトキソプラズマ嚢子を認め，強い急性心筋炎の所見がみられた。

### 2．トキソプラズマ感染巣の特定
心臓，脳，精巣に炎症反応とともにトキソプラズマ嚢子を認めた。

## Ⅵ．考察

先天性トキソプラズマ症は妊娠中の母体が *Toxoplasma gondii* に初感染し，経胎盤的に胎児へ移行する感染症である。わが国では 90 % の妊婦がトキソプラズマ抗体を有していないため，妊娠中に初感染を起こす潜在的リスクは少なからずあると考えられている[1]。先天性トキソプラズマ症の発症率は地域や年齢によって異なり，欧米では 10,000 出生当たり 1～10 人の割合で発生するといわれている[2,3]。わが国での先天性トキソプラズマ症の発生率は，年間総分娩数を 100～120 万人とすると，130～1,300 人の新生児で顕性症例があるとされている[4]。

*Toxoplasma gondii* のヒトへの感染経路には 3 つが考えられ，ネコの糞に排出されるオーシストを摂取した場合，加熱調理が不十分なシストを含んだ肉を摂取した場合，実験中の事故などで大量のタキゾイトが眼・鼻・有傷皮膚などに接触した場合である。胎児への感染は上記のいずれかの方法によって妊婦が初感染を受け，虫体が経胎盤的に胎児に移行することで感染が成立しうる。母体感染の危険因子としては過熱不十分な生肉の摂取(生肉，生ハム，馬刺しなど)，井戸水の摂取，水洗いの不十分な野菜・果実の摂取，ネコの糞便に汚染された土いじりなどが挙げられる[5]。

免疫能が正常な妊婦の感染では母親の多くは不顕性であることが多く，時に発熱やリンパ節腫脹などの症状を伴う[1]。母体の初感染による胎児の感染率および重症度は妊娠週数により異なる。妊娠初期(～14 週)の初感染では胎児感染率は 10 % 以下にとどまるが，症状は重症(流死産，脳内石灰化，水頭症，網膜脈絡膜炎，精神運動障害)となる。一方，妊娠中後期の初感染では胎児感染率は妊娠 15～30 週で約 20 %，31 週以降で 60～70 % と上昇するものの，不顕性例や軽症例が多い[5]。

診断は，種々の免疫学的診断法および DNA 診断が考案されている。新生児の診断・評価のための検査としては，血液トキソプラズマ IgM 抗体の検出，血液・尿・髄液の PCR 検査，羊水の PCR 検査(出生前)，頭部画像検査や眼科診察などが挙げられる。組織学的には HE 染色で直径 5～50 $\mu$m ほどのトキソプラズマ嚢子が諸臓器にみられ，脳や心筋，骨格筋では比較的検出されやすいとされているが，実際に病原体を検出することは困難なことが多い。

本症例では出生前に先天性トキソプラズマ症が想定されておらず，出生後の TORCH 検査によりトキソプラズマ感染症が明らかとなった。妊娠経過を後方視的に検証しても胎児に先天性トキソプラズマ症の典型的な症状はみられず，母体においてもトキソプラズマ感染症を示唆するような徴候はみられなかったことから，出生前にトキソプラズマ症を想定することは困難と思われた。母体の初感染の時期については妊娠経過上明らかではないが，胎児に脳内石灰化，水頭症，網膜脈絡膜炎などの典型的な症状はみられないことや出生直前まで不顕性であったことから，母体の初感染は妊娠中後期に成立したと推定された。

病理組織学的には心筋，脳，精巣にトキソプラズマ嚢子を認めた。心筋には壊死がみられ，好中球を主体とする炎症細胞が顕著に浸潤していたことから，トキソプラズマによる急性心筋炎が直接死因と考えられた。一方で，出生直後の心臓超音波検査では心壁肥厚と心拡張不全が認められたため，臨床的には心筋症による

心不全が疑われていたが，病理組織学的に心筋症の診断はできなかった。

## お わ り に

一般に新生児の心筋炎の起炎菌はコックサッキーウイルスやエコーウイルスの頻度が高いが，本症例のようにトキソプラズマが心筋炎の原因となりうることには留意する必要がある[6]。新生児の難治性不整脈や急性心不全を認めた際には，先天性トキソプラズマ症も鑑別に挙げることが重要と考えられる。

## 文　献

1）山田秀人：産婦人科の感染症の管理と治療．日産婦会誌 200860；N132-N136.
2）Guerina NG, et al：Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. N Engl J Med 1994；**330**：1858-1863.
3）Minkoff H, et al：Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. Am J Obstet Gynecol 1997；**176**：555-559.
4）矢野明彦，他：先天性トキソプラズマ症．日本におけるトキソプラズマ症（矢野明彦編著），九州大学出版会，福岡，2007；25-67.
5）Hohlfeld P, et al：Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994；**331**：695-699.
6）Miller DV：Cardiovascular system. Rosal and Ackerman’s Surgical Pathology, 11th ed (Goldbrum JR, et al eds), Elsevier Inc, Philadelphia, 2018；1918-1919.

グラフ

# 脳 の ＭＲＩ 画 像
## －この画像をどう読むか？－ その 14

奥 田 聡*

**症　例**：79 歳，男性。
**既往歴・生活歴・家族歴**：特記すべきことなし。
**現病歴**：65 歳ごろから歩行時のふらつきが出現。翌年，歩行開始時のすくみを指摘され，パーキンソン病として治療されたが，L-DOPA は著効せず，68 歳ごろから突進歩行，易転倒傾向が強くなった。抗パーキンソン病薬の増量にもかかわらず，自宅で頻回に転倒するようになった。76 歳時には，すでに引退しているにもかかわらず，仕事に出かけようとするような異常行動が目立つようになった。徐々に表情が乏しくなり，発語も少なくなった。
**神経学的所見（79 歳時）**：意識は清明で，検査には協力的だが，自発語は乏しく問いかけに小声・嗄声でわずかに返答する程度である。全般的な認知機能低下，注意機能低下がみられた（HDS-R 8 点）。仮面様顔貌および凝視傾向がみられ，眼球運動は上下方に高度，水平方向に軽度の制限を認める。眼球頭位反射（人形の目現象）は正常。無動が著明で，固縮は頸部に高度，四肢に軽度に認める。振戦はみられない。四肢に失調は認めない。歩行は可能であるが，加速して突進する傾向があり，危険で実用性はない。起立時に体を前後左右に押されるといずれの方向でも立ち直りが困難で倒れてしまう。

以下に示す 79 歳時の頭部 MRI からどのような疾患が疑われるか？

—Key words—
パーキンソン症候群，すくみ足，加速歩行，易転倒傾向，
眼球運転障害

* Satoshi Okuda：国立病院機構名古屋医療センター神経内科

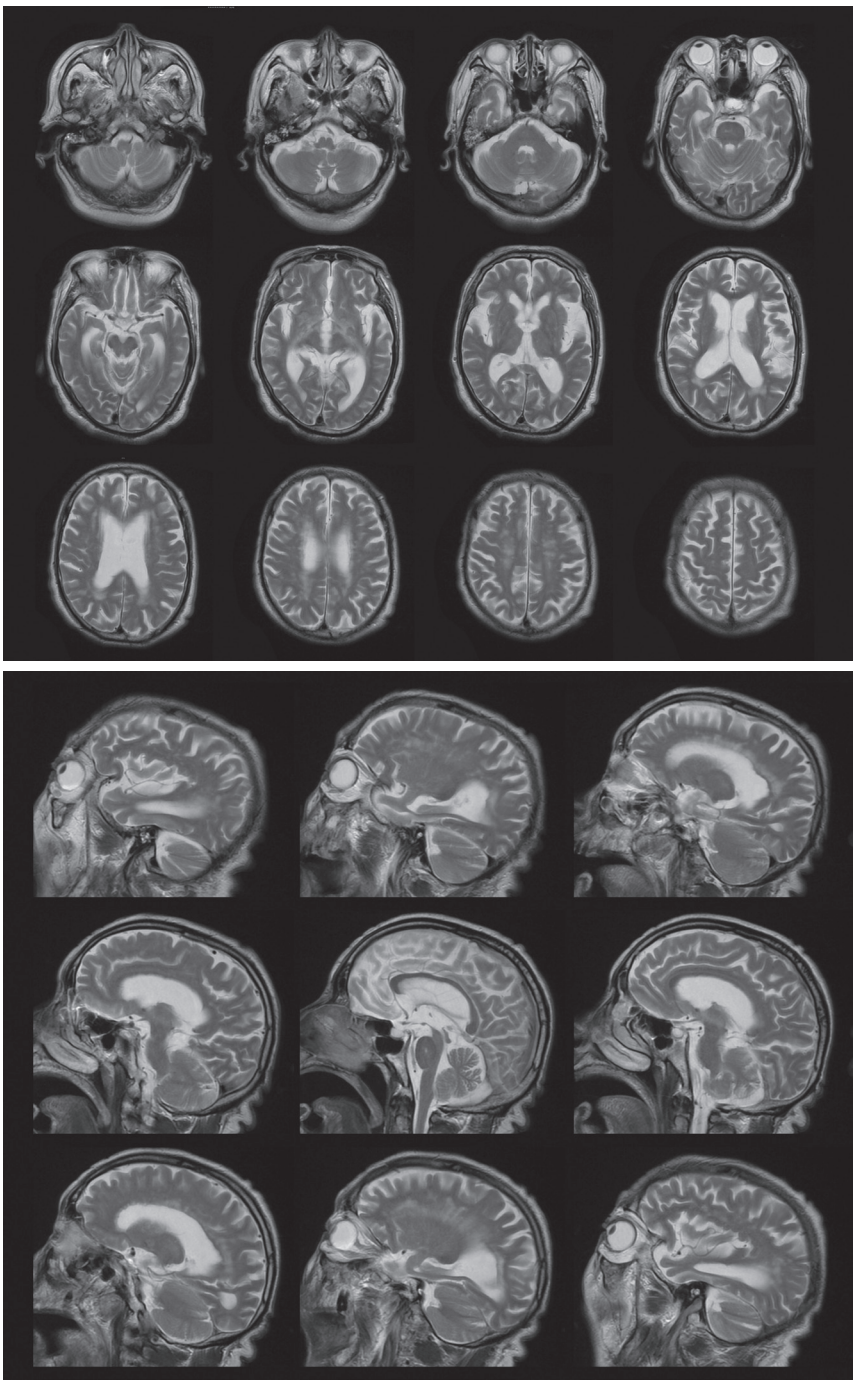


**図 1　頭部 MRI T2 強調画像**
水平断（上段），矢状断（下段）。

## Ⅰ．解説

頭部 MRI では中等度の側脳室拡大を認める（**図 1**）。大脳皮質には前頭－側頭葉優位に萎縮がみられるが，脳溝の拡大に左右差は認められない。橋のほぼ中央部，やや腹側寄りにラクナ梗塞を疑う小さな高信号を認める。本例の MRI で最も顕著な所見は中脳吻側被蓋の萎縮である（**図 2**）。同年齢の正常像と比較するとその違いが明確にわかる（**図 3**）。

特に矢状断では中脳吻側が「ハチドリのくちばし様に尖った所見」を認め，これは「ハミングバード・サイン」とよばれる（**図 4**）[1]。

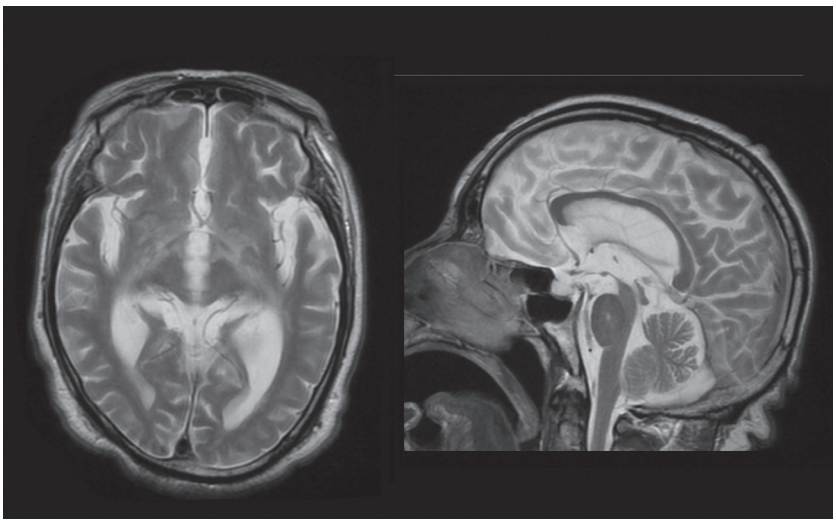


**図2　頭部 MRI T2 強調画像（脳幹部のスライスを再掲）**
水平断（左），矢状断（右）。

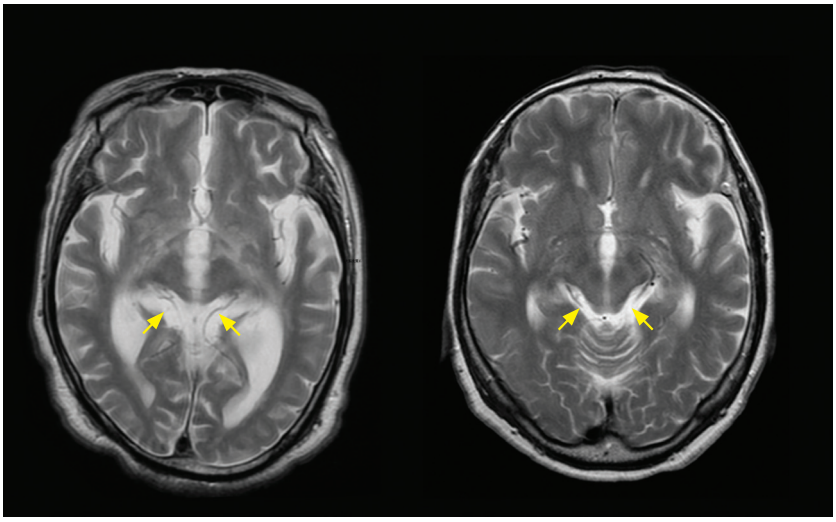


**図3　頭部 MRI T2 強調画像水平断における中脳被蓋の比較**
本患者（左），同年齢コントロール（右，筆者提供）。

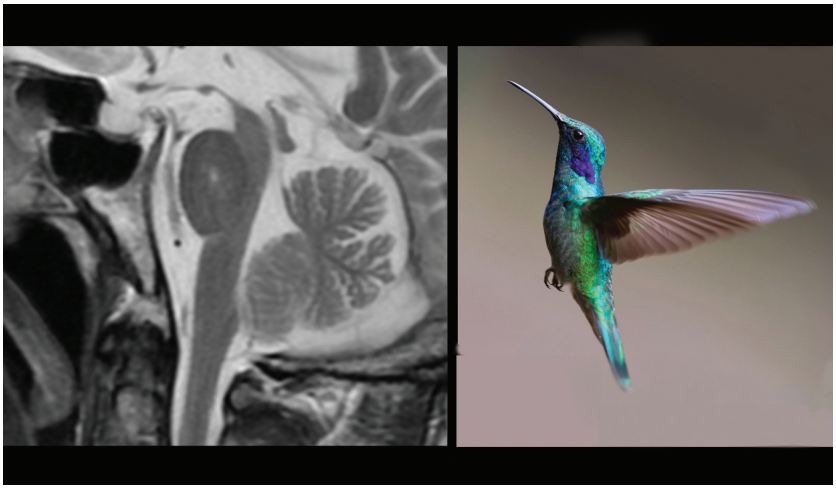


**図4　本例 MRI T2 強調画像矢状断における脳幹部　ハミングバード・サインを認める**
ハミングバード（ハチドリ）の写真〔https://publicdomainq.net/green-violetear-0006962/ より一部改変（右）〕

本例に認められた筋固縮，無動，すくみ足などはパーキンソン病にみられる症状であるが，パーキンソン病以外でもこれらの症状（パーキンソニズム）を呈する神経疾患があり，パーキンソン症候群とよばれる。パーキンソン症候群に属する代表的な神経変性疾患には，びまん性レビー小体病，多系統萎縮症，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核症候群などがあるが，これらはパーキンソン病に比べて，抗パーキンソン薬が効きにくく，進行が速い傾向がある。びまん性レビー小体病，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核症候群では認知症を合併する。

かつて孤発性の神経変性疾患は病態が全く不明であったが，二十世紀後半になりこれらの疾患において脳内へ蓄積する異常蛋白が次々と発見され，現在ではその多くが「蛋白蓄積病」と考えられている。蓄積する蛋白にはα-シヌクレイン，タウ蛋白，TDP-43 があり，それぞれシヌクレイノパチー，タウオパチー，TDP-43 proteinopathy とよばれている。パーキンソン症候群を呈する神経変性疾患のうちパーキンソン病，びまん性レビー小体病，多系統萎縮症はシヌクレイノパチーに，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核症候群はタウオパチーに属する。

本例の MRI でみられた中脳被蓋の萎縮は進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）の特徴の 1 つである。PSP は 1963 年に Richardson JC により垂直性眼球運動障害，偽性球麻痺，項部ジストニア，認知症などを呈するまれな症例群として初めて学会発表された。そして翌年，Olszewski J，Steele J とともに一定の神経病理所見を有する新しい疾患概念として報告された。「核上性麻痺」というユニークな疾患名は本疾患における眼球運動障害が脳幹にある諸脳神経核（動眼神経核，滑車神経核，外転神経核）自体の障害ではなく，それらを制御する上位システムの障害により生じるため，脳神経核と前庭神経核とのループで作られる眼球頭位反射（人形の目現象）が末期まで保たれるという臨床的観察から Richardson JC により名づけられた。病理学的には黒質および淡蒼球－ルイ体（視床下核）系が最も強く障害され，続いて小脳歯状核－赤核系が障害されるが，病変はこれらの系を超えて広がり，上丘を含む中脳被蓋，次いで，視床，淡蒼球外節，線条体，脳幹被蓋，中脳水道周囲灰白質，動眼神経核，中脳網様体，赤核，青斑核，橋核，下オリーブ核に広がる。こうした部位では神経細胞の変性・脱落，グリオーシスなどがみられ，神経原線維変化（neurofibrillary tangle：NFT），アストロサイトに tufted astrocyte，オリゴデンドログリアの細胞体とその突起に coiled body と argyrophilic thread がみられることを特徴とする。近年，神経細胞，グリア細胞内に異常にリン酸化されたタウ蛋白（4 リピート型タウ蛋白）が蓄積していることが判明し，大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration：CBD）とともにタウオパチーに分類される。

PSP の典型的な臨床症状としては，①水平方向に比べて上下方向に注視が困難となる垂直性核上性注視麻痺，②姿勢保持障害が初期から顕著で，非常に転倒しやすく，頭部・顔面を打撲しやすいこと，③動作緩慢，無動，筋固縮などのパーキンソン症状を呈する一方で，歩行速度は速く，加速歩行が目立ち，より転倒しやすいこと，筋固縮は体軸優位で，初期には四肢の筋トーヌスはむしろ低下していること，④認知症は前頭葉性の認知障害が主体で，記憶力よりも判断力や洞察力の低下が目立ち，自らの転倒や窒息に対する危険を察知する力も低下するため，姿勢保持障害や偽性球麻痺と相まって事故が生じやすいこと，などが挙げられる。典型例では発症年齢は 40 歳以降であり，50～70 歳台に発病することが多い。性差はほとんど認められない。わが国での有病率は 10 万人当たり 5～20 人とされている。ADL 低下の速度は速く，発病後平均 2.7 年で車椅子生活となり，4～5 年で寝たきり状態となる。罹病期間は 5～9 年で，50 % 生存期間は 5～6 年である。

本例では経過中，上記の臨床症状の特徴がほぼすべてみられた。特に転倒は頻回で，妻は片時も目が話すことができず，歩き回ろうとする患者の腰にひもをつけ，後ろから引っ張って歩いていたという。末期には嚥下障害が高度となり，最終的に 80 歳時，窒息で亡くなった。MRI で認められた脳幹の小さなラクナ梗塞が偽性球麻痺による嚥下障害に影響した可能性は否定できない。ただ，本例は PSP としては発症早期からすくみ足が観察されたこと，罹病期間が長かったことが非典型的であった。

前述したように，PSP が従来からの病理像に加えて 4 リピート型タウ蛋白の脳内凝集によるタウオパチーと定義されるようになり，病理学的に PSP と確定診断されても Richardson JC が報告した古典的 PSP とは，異なった症状を呈する症例や逆に臨床症状は古典的 PSP に酷似しているが，病理像が異なる症例などが多数報告されるようになり，PSP の臨床概念は非常に混乱をきたしている。現在は古典的 PSP 以外にいくつかの臨床亜型が存在するとされ，古典的 PSP は Richardson 症候群（Richardson syndrome：PSP-RS）とよばれるようになった。

PSP-RS 以外の PSP としては，PSP-RS よりも大脳病変が強いタイプとして，PSP-F（前頭葉認知症型 PSP：PSP-predominant frontal presentation），PSP-SL（発語・言語障害型 PSP：PSP- predominant speech/language disorder），

PSP-CBS（大脳皮質基底核症候群型 PSP：PSP-predominant corticobasal syndrome），PSP-PLS（原発性側索硬化症型 PSP：PSP-with primary lateral sclerosis）などがあり，PSP-RS よりも大脳皮質病変が軽く，皮質下神経核病変が強いタイプとして PSP-P（パーキンソニズム型 PSP：PSP-predominant parkinsonism），PSP-PGF（すくみ足を伴う純粋無動型 PSP：PSP-progressive gait freezing），PSP-PI（姿勢保持障害型 PSP：PSP-predominant postural instability），PSP-C（失調型 PSP：PSP-predominant cerebellar ataxia）などが報告されている。最近の症例集積研究では，PSP-RS 以外の患者は剖検で確認された確定診断例の 76 ％を占めていたとされる。本例では剖検が行われなかったため確定診断はされていないが，すくみ足が早期からみられた点，比較的症状の進行が緩徐であった点などから PGF タイプであった可能性がある。

現在，各種神経変性疾患に対する治療法の研究が行われている。2017 年，movement disorder society（MDS）は PSP に対する今後の新薬開発などに寄与するため，より早期診断を目指し，より感度の高い PSP の診断基準（MDS-PSP 基準）を作成・公表している。しかしながら，この診断基準は複雑かつ膨大で，現在のところ PSP の早期の臨床診断がいかに困難なものであるかを表している。

稿を終えるに当たり，本例の診断に関してご教示を賜り，最終的な臨床所見の情報および画像のご提供をいただきました国立病院機構東名古屋病院神経内科 饗場郁子先生に深謝いたします。

## 参考文献

・若林孝一：神経変性疾患における病理像の見方，考え方．臨神経　2013；**53**：609-617.
・Steele J, et al：Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, Basal Ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964；**10**：333-359.
・饗場郁子：歴史，臨床像，診断基準，mimics．非定型パーキンソニズム（下畑亨良編），文光堂，東京，2019；105-113.
・池田研二：14. 進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）．日本神経病理学会 . http://www.jsnp.jp/pdf/cerebral_14.pdf.
・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患制作研究事業 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班：11. 進行性核上性麻痺の臨床診断：Movement Disorder Society による基準，Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy：The Movement Disorder Society Criteria. http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/pdffiles/12MDS-PSP.pdf.
・パブリックドメイン Q：著作権フリー画像素材集 . https://publicdomainq.net/green-violetear-0006962/.

グラフ

# 狭心症に合併した うっ血型心筋症

鷹津文麿*

**症　例**：1948 年生まれ，168 cm，65 kg，男性。
**既往歴**：頻脈徐脈症候群。
**家族歴**：拡張型心筋症（姉）。
**生活歴**：飲酒，喫煙なし。
**現病歴**：2009 年ごろより労作時前胸部絞扼感，息切れ。放置するも次第に双方の症状が悪化し，2012 年 11 月安城更生病院初診。激しい胸痛はなし。このとき，血圧 150/80 mmHg　IV 音著明，肺野にはラ音なし。下腿浮腫なし。狭心症，心不全は明らかとしてただちに亜硝酸剤舌下の練習と常時携帯の指示。また，利尿剤を開始。12 月，精査目的で入院。
**入院時血液検査**：総コレステロール 170 mg/dL, HDL コレステロール 30 mg/dL, 尿酸 5 mg/dL，空腹時血糖 80 mg/dL。負荷心電図陰性（マスター2 階段試験），胸部レントゲンにて軽い心拡大，CTR 55 % を認める。冠動脈造影にて細い第一対角枝に 80 % 程度の狭窄。ほかには重篤な狭窄を認めず，前下行枝近位部に壁不整のみ。側副血行はなし。マレイン酸エルゴノビン，アセチルコリンにてもスパスムは誘発されず。このときの心エコーにて前壁－中隔に線維化と壁運動の著しい低下を認めた。対角枝は径 1 mm 弱であり，インターベンションの適応ではないと考え，アスピリンと亜硝酸剤（胸痛時舌下）で対処することとした。心筋生検は臨床的意義に乏しいとして施行せず。以後，心不全による症状はやや進行するも胸痛は進行なし。
**中等度の運動で胸部不快感**：亜硝酸剤でただちに消失。2014 年ごろから呼吸困難は次第に増加，腎機能もおそらく心機能低下により二次的に悪化。2018 年前半からクレメジンを追加。11 月，突然意識消失。救急車で心室細動を記録，ただちにカウンターショックで回復。救急車での除細動器であったため心電図としての記録はされず，これ以前に不整脈を思わせる症状はなく，通常の心電図で捕捉されたこともない。このあとのホルター心電図で心室粗動と発作性心房細動を証明。12 月に心臓再同期型体内式除細動器植え込み。以後，今日まで激しい胸痛や夜間の呼吸困難はなし。
**2 度目の冠動脈造影**：2012 年とほとんど同じ所見。第一対角枝が閉塞したわけではない。2019 年春以降，まれに胸部絞扼感。胸部レントゲンにて心胸郭比 60 %，胸水貯留なし。今のところ夜間の呼吸困難なし。
**現在の処方**：ビソプロロール 6.25 mg，クレメジン 2 mg，アスピリン 0.81 mg，利尿剤（トルバプタン 7.5 mg，フロセミド 20 mg，スピロノラクトン 25 mg），ピモベンダン 2.5 mg, アピキサバン 10 mg，胸痛時亜硝酸剤の舌下。
**心電図（図 1）**：ICD 作動してないとき→左房負荷，V1-3，aVL に QR パターン。初診時から現在まで本質的に変化なし。
**ICD 作動時（図 2）**：QRS のはじめにスパイク波形。

— Key words —
冠動脈疾患，心不全

* Fumimaro Takatsu：鷹津内科・循環器科

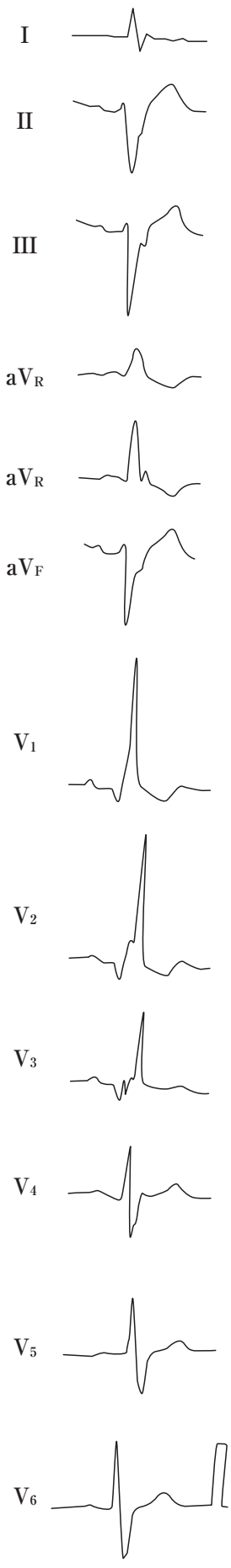



**図1　心電図**

（筆者提供）

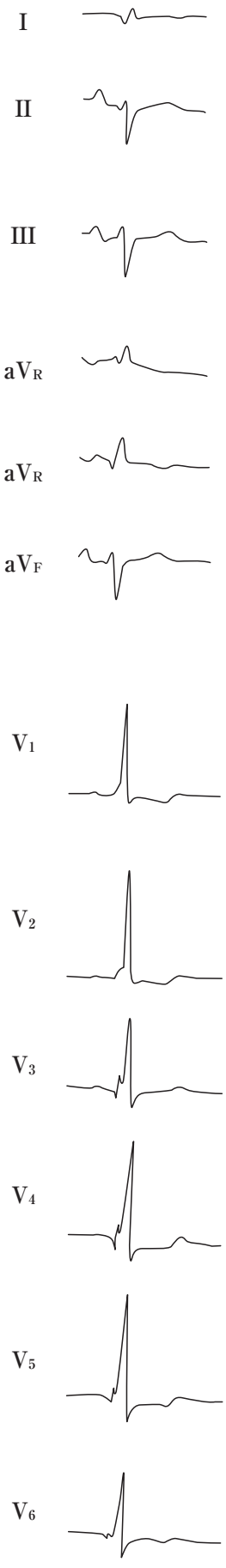



**図2　ICD 作動時**

（筆者提供）

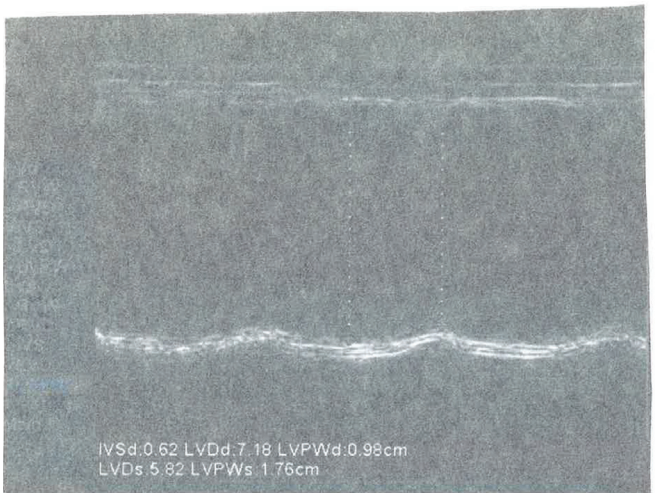



**図3　心エコー（M モード）**

（筆者提供）

**心エコー〔(M モード(図3)〕**：中隔は線維化，かつ，全く動きがない。プリントで示すことが困難であるが，B モードで線維化は中隔全体と側壁上部の 1/4 程度に及ぶ。後壁は一応正常であるが，中隔の動きを補うほどにはよくない。また，当然僧帽弁の動きも中等度に低下している。広範前壁梗塞とも解釈できる所見。中隔の厚さは 6.2 mm，後壁は 9.8 mm，左室拡張期径 72 mm，駆出率 38 %。

## 解　説

本例でのかなり著明な前壁―中隔の線維化と著しい壁運動の低下は，冠動脈の所見からは説明困難，心筋梗塞を思わせる激しい胸痛の既往がないこと，対角枝病変による左室の線維化と説明するには中隔が左室病変の中心であることから否定的であり，冠動脈で一元的に説明するのは困難で，家族歴にも心筋症があり，姉の場合は本症例よりはるかに軽症。これに細い血管の狭窄が偶然合併したものと解釈できる。心筋炎らしき既往もなくこの場合，“原因不明の心筋症”と考える。

第一対角枝の病変は側副血行がなく心配ではあるが，インターベンションを行うには細い血管であり，現在のところ，“内科的”治療のみで，将来側副血行が発達するのを期待している。

また，この数カ月間，あまり狭心痛を訴えなくなり，心筋症の進行を心配している。心エコー上で線維化の範囲はまだ対角枝の支配する心筋には及んでないようにみえるが，あるいは側壁にも少しは線維化が及び，心筋の酸素需要が減少したのかもしれない。冠動脈危険因子として軽度高血圧，低 HDL 血症がある。血圧は容易にコントロール可能であるが，後者は現在のところ，有効な薬剤は存在しない。運動で改善するとはいっても左室の機能不全ではそれも無理である。

心室細動は，全く予期していなかったが心筋症の合併症の一部であろうと考えている。このあとの冠動脈は 6 年前と変化はなく，急性心筋梗塞のためとは考えられない。また，脳に障害を残さなかったことを考えると，救急車でカウンターショックを受ける前の 20～30 分と思われる時間，はじめから心室細動であったとは思えず，心室粗動であった可能性が高いと考える。家人が心臓マッサージを施行したわけではないのでかなり幸運であったといえよう。

本症例は，冠動脈疾患が原因ではないと思われる左室悪化の 1 例で，偶然，心臓という同一の臓器に 2 つの疾患が合併したのであろう。あまりないことではある。

オピニオン

# 病理診断と AI

稲　垣　　宏*

コンピュータ能力の向上，ネットワークの高速化，大量データ保存の低価格化などにより，病理医にとってデジタル化された病理画像は身近なものになりつつある。そしてデジタル化された病理画像を用いて人工知能（artificial intelligence：AI）を病理学の分野に応用しようという試みが，病理学教育，病理標本品質管理，病理診断などを対象に進んでいる[1]。厚生労働省は“保健医療分野 AI 開発加速コンソーシアム”会議（2018 年 7 月～2019 年 6 月）などを開催し，病理分野を含む保健医療分野における AI 開発および利活用の促進に向けて積極的に検討している。

病理分野では病理診断が最も診療に与える影響力が大きい。通常病理医は，顕微鏡を用いて，ヘマトキシリン・エオシン染色された病理組織スライドを観察し診断している。AI 技術を病理診断に応用するためには，顕微鏡観察画像と同等の画像品質が，病理デジタル画像でも得られるかということから議論されなければならない。病理スライド 1 枚をすべてデジタル化する技術（whole slide imaging：WSI，バーチャルスライドとも呼ばれる）はデジタル病理の基盤となる技術であり，AI 応用への出発点である。病理スライドを専用スキャナーでデジタル化する場合，全組織において焦点が合っており，色調が適切で，高い解像度（データ量で 10 ギガバイト程度）が確保されていなければならない。手術標本など標本が大きいほど，解像度を高くするほど，スキャンにかかる時間は長くなる。また，大きな病院では年間 3 万枚以上の病理組織スライドが作製されるが，全例をデジタル化する場合，相当の設備投資が必要となる。

こうして得られた WSI データを用いて AI が病理診断を行うわけであるが，乳癌のリンパ節転移診断を 32 種類の AI プログラムおよび病理医で比較検討した研究が報告されている[2]。正診率は AI プログラムに依存し，病理医より同等もしくは優っていた AI プログラムもあったが，劣っていた AI アルゴリズムも少なからずあったとのことである（ちなみに病理医が診断する場合，時間に制限を設けない場合はよい成績であったが，制限を設けると成績は低下した）。この結果は，近未来における AI 技術の大きな可能性を示唆している。他方，日本病理学会の報告によると，2, 685 例の胃生検を病理医と AI 技術を用いて診断したところ，一致率は 77.2％で，病理医が正常と診断した症例の 26.5％を AI は癌・腫瘍と診断し，病理医が癌・腫瘍と診断した症例の 6.7％を AI は正常と診断した[3]。残念ながらこの結果からは，AI による胃生検診断は少なくとも現状では困難であると言わざるを得ない。対象臓器や診断目的を限定し，応用可能な範囲を絞り込めば，AI による病理診断が利用可能な場面もいくつかあると思われるが，その場面が徐々に拡大していくことが予想・期待される。

自動運転の乗用車における事故責任と同様，AI 技術を用いる場合の診療責任の所在は重要な問題である。

* Hiroshi Inagaki：
名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学

厚生労働省は，AI 技術を用いた診断，治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について，AI 技術を用いた診断，治療等においてもその主体は医師であり，医師が最終的な判断の責任を負うことなどを周知している[4]。前述の“保健医療分野 AI 開発加速コンソーシアム”会議でも，医師が AI 技術を活用して診療を行うことについて，AI 技術は診療プロセスの中で診断仮説形成支援や治療戦略立案支援などの効率を上げて情報を提示する支援ツールにすぎず，判断の主体は医師であるとの認識を確認している[5]。

コンピュータによる心電図自動診断は，1950 年代後半から米国において始められたとされ，すでに約 70 年の歴史がある。この間，心電図自動診断精度は飛躍的に進歩したが，いまだその診断は完全ではなく，種々の限界が指摘されている[6]。また，新しい疾患や病態が認識されるとそれらへの対応も欠かせない。おそらく，AI 技術による病理診断も同様に進歩していくと思われ，医師の診断前のスクリーニングや診断後のダブルチェックなどに応用される有用なツールとして発展していくことが期待される。現在の病理診断の多くは，ヘマトキシリン・エオシン染色された病理組織スライドを観察することでなされるが，筆者の経験上，約 5～10％の症例では免疫染色や分子病理学的情報が病理診断に必要となる。これらの症例も含めて，100％に近い精度の病理診断が AI 技術により可能になる日が来るまではまだ時間がかかるように思われるが，医師に診断責任がある以上，AI が医師に完全にとって代わることはないであろう。

## 文　献

1）Niazi MKK, et al：Digital pathology and artificial intelligence. Lancet Oncol 2019；**20**：e253-e261.
2）Bejnordi BE, et al：Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. JAMA **318**：2199-2210, 2017.
3）第 8 回 保健医療分野 AI 開発加速コンソーシアム 資料 1. https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000515842.pdf.
4）第 4 回 保健医療分野 AI 開発加速コンソーシアム 議事録. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000191003_00015.html.
5）厚労省課長通知（2018 年 12 月 19 日）.
6）平岡昌和：心電図自動診断の限界. 心電図 2015；**35**：149-155.

オピニオン

# 自己炎症性角化症

杉 浦 一 充*

自己炎症性疾患は，狭義には自然免疫に関連するひとつの遺伝子の変異を病因とする遺伝性疾患のことを指し示す。自然免疫の異常はマクロファージなどの免疫系の細胞で起こると考えられる。皮膚病変は蕁麻疹様皮疹であり，病変の首座は真皮である。

近年，炎症性角化症のうち，表皮角化細胞に存在する自然免疫に関連するタンパク質をコードする1遺伝子の変異ないし多型が病因に大きく関与するという疾患群が存在することが明らかになってきた。そして近年，筆者らは皮膚所見に立脚した自己炎症性角化症（autoinflammatory keratinization diseases: AIKD）という疾患群を提唱した（**図1**）[1,2]。AIKDは従来の自己炎症性疾患と皮膚所見が異なる。皮膚病変の首座がAIKDは表皮と真皮，自己炎症性疾患は真皮と異なるためである。AIKDにはIL（interleukin）-36受容体拮抗因子欠損症（deficiency of interleukin-thirty six receptor antagonist：DITRA），CARD14関連乾癬（CARD14 mediated psoriasis：CAMPS），familial keratosis lichenoides chronica（FKLC）が含まれる（**表1**）。

IL-36受容体拮抗因子（IL-36Ra）の遺伝子である*IL36RN*遺伝子の機能欠損変異を背景として引き起こされる疾患がDITRAである。しかし，*IL36RN*遺伝子の機能欠損変異だけでは疾患発症には不十分であり，発症には病変部で活性化したIL-36 $\alpha$，IL-36 $\beta$，IL-36 $\gamma$を必要とすると考えられている（**図2**）。DITRAの臨床型の最も典型的なものはGPP（generalized pustular psoriasis）である。GPPでは全身に潮紅を伴う無菌性の膿疱をきたし，発熱などの全身症状を伴う。Kogoji海綿状膿疱が特徴的な病理所見である。従来，GPPの病因は不明であったが，筆者らは「尋常性乾癬を伴わないGPPの大半はDITRAである」ことを，また基本的には常染色体劣性遺伝型式を背景とするが，ときにはヘテロ接合体変異を背景としても発症することを解明した[3]。

CARD14（caspase recruitment domain family member 14）の遺伝子である*CARD14*遺伝子のexon 2-4領域の常染色体優性の機能獲得変異により，家族性あるいは孤発性に幼少時に，尋常性乾癬，関節症性乾癬，GPP，毛孔性紅色粃糠疹type Vなどの炎症性角化症を引き起こす疾患である。PRP（platelet-rich plasma）は6つのtypeに分類されるが，近年筆者らは，

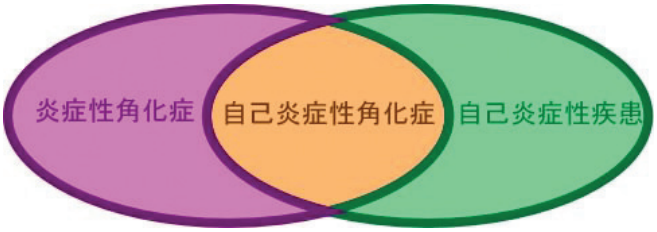



**図1　自己炎症性角化症と炎症性角化症、自己炎症性疾患との関係**
自己炎症性角化症は自己炎症の発症メカニズムを持つ炎症性角化症である。

* Kazumitsu Sugiura：藤田医科大学医学部皮膚科学

**表 1　自己炎症性角化症に含まれる疾患と病因遺伝子**

| 疾患 | 病因遺伝子 |
|---|---|
| IL-36 受容体拮抗因子欠損症（DITRA） | |
| 尋常性乾癬を伴わない膿疱性乾癬（汎発型） | |
| 疱疹状膿痂疹 | |
| 急性汎発性発疹性膿疱症 | *IL36RN* 遺伝子 |
| 再発性環状紅斑様乾癬 | |
| アロポー稽留性指端性皮膚炎 | |
| 地図状舌 | |
| CARD14 関連乾癬（CAMPS） | |
| 毛孔性紅色粃糠疹　type V | |
| 毛孔性紅色粃糠疹　type V 以外　（遺伝子多型として） | |
| 家族性尋常性乾癬 | *CARD14* 遺伝子 |
| 家族性関節症性乾癬 | |
| 家族性膿胞性乾癬（汎発型） | |
| 尋常性乾癬を伴う膿胞性乾癬（汎発型）（遺伝子多型として） | |
| familial keratosis lichenoides chronica（FKLC） | *NLRP1* 遺伝子 |

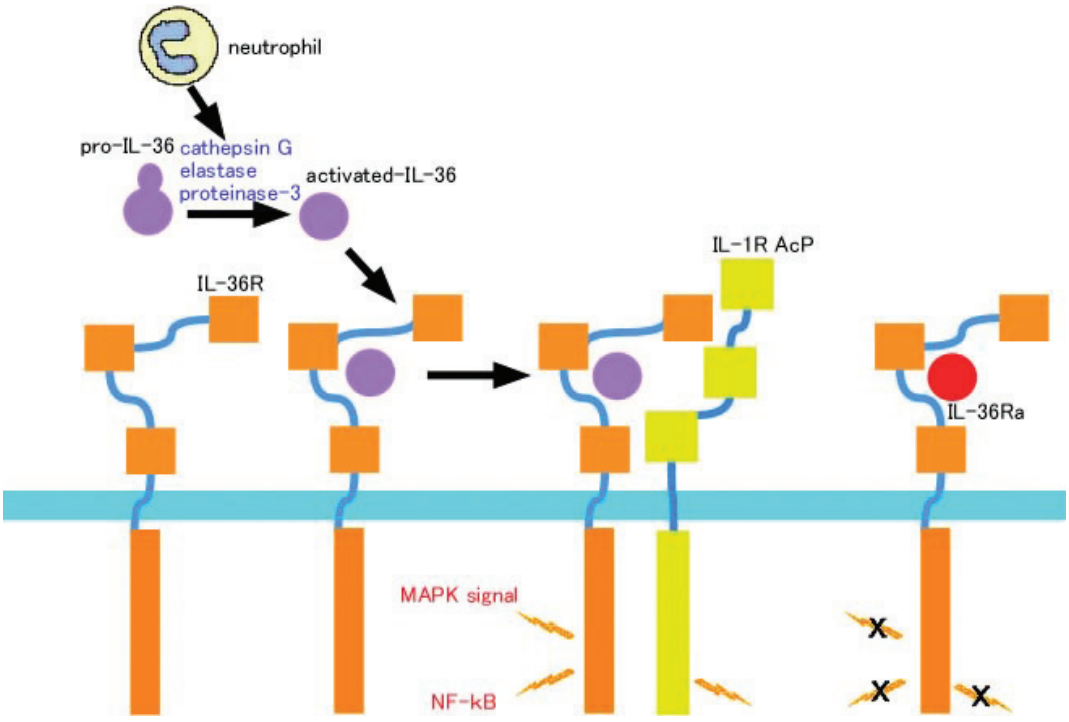



**図 2　IL-36R（受容体）,IL-36 および IL-36Ra の関係の模式図**
IL-36 前駆体 pro-IL-36 は好中球由来のプロテアーゼで N 末を切断されて活性化した IL-36（activagted-IL-36）になる。Activagted-IL-36 は IL-36R に結合し、IL-36 と IL-1RAcp が会合炎症のシグナルを伝える。IL-36Ra が IL-36R に結合すると IL-1RAcp とは会合せずシグナルを伝えない。IL-36R は表皮角化細胞と真皮樹状細胞の細胞膜上に存在する。

*CARD14* 遺伝子の機能獲得変異は毛孔性紅色粃糠疹では type V だけを引き起こし，他の 5 つの type では *CARD14* 遺伝子変異は関係ないことを明らかにした[4]。

Keratosis lichenoides chronica（KLC）は線状あるいは網状の紫色の角化性苔癬状丘疹をきたす。病変は通常，四肢体幹に左右対称性である。脂漏性皮膚炎様あ

るいは乾癬様の前額部の病変もしばしばきたす。掌蹠の角化も時々みられる。爪と頭皮にも病変がみられることがある。KLC は病理組織学的には扁平苔癬と区別がつかないため，扁平苔癬の亜型と考えられている。KLC は孤発性の疾患と考えられているが，小児発症例や家族性の FKLC もある。FKLC の病因として *NLRP1* 遺伝子の機能獲得変異が 2016 年に報告された[5]。*NLRP1* 遺伝子の遺伝子産物は nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 1（NLRP1）である。表皮角化細胞に豊富に含まれるタンパク質である。Nod-like receptor（NLR）ファミリーに属するパターン認識受容体を有し，細胞質内でインフラマソームを形成する。IL-1$\beta$ や IL-18 を分泌させて皮膚の炎症を惹起すると考えられる。この IL-1 ファミリーによる炎症が FKLC の病因と考えられる。

炎症性角化症の病態解明は容易ではない。それに対して，AIKD はひとつの遺伝子変異を病因とするため，疾患モデル動物などによる病態解明の研究を進めていくことが比較的容易である。AIKD（DITRA，CAMPS，FKLC）の研究が進展することで，AIKD のみならず，類似の皮膚所見をきたす炎症性角化症の病態解明が進むことが期待できる。今後の AIKD の研究の進展を期待している。

## 文　献


1) Akiyama M，et al：Autoinflammatory keratinization diseases. J Allergy Clin Immunol 2017；**140**：1545-1547.
2) Akiyama M，et al：Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. J Dermatol Sci 2018；**90**：105-111.
3) Sugiura K，et al：The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. J Invest Dermatol 2013；**133**：2514-2521.
4) Takeichi T，et al：Pityriasis Rubra Pilaris Type V as an Autoinflammatory Disease by CARD14 Mutations. JAMA Dermatol 2017；**153**：66-70.
5) Zhong FL，et al：Germline NLRP1 Mutations Cause Skin Inflammatory and Cancer Susceptibility Syndromes via Inflammasome Activation. Cell 2016；**167**：187-202.

オピニオン

# 脳腫瘍病理の黎明期から今日までを辿る

若 林 俊 彦*

「脳腫瘍病理」の歴史を紐解くと，その歴史的史実は多数認められるが，系統だった分類の確立は近年まで未着手であった。脳腫瘍の病理組織学的分類を国際的に統一する契機は，世界保健機関（WHO）に脳腫瘍組織学的分類の委員会が 1970 年に発足したことに始まり，1979 年に WHO 分類第 1 版“Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System”として発表され，ここに脳腫瘍の組織学的診断が初めて世界的に統一された。これに呼応するように，日本でも“脳腫瘍病理”を学術的に討論する場を立ち上げるべく，1982 年にウィーンにて開催された国際神経病理学会の市庁舎での晩餐会場で，石田陽一教授（当時・群馬大学病理学）と景山直樹教授（当時・名古屋大学脳神経外科学）を中心に，吉田純先生（名古屋大学），河本圭司先生（関西医科大学），久保長生先生（東京女子医科大学），久保田紀彦先生（福井医科大学），中里洋一先生（群馬大学）らが企画構成して日本脳腫瘍病理研究会が設立され，翌 1983 年に第 1 回日本脳腫瘍病理研究会学術集会が開催されて，ここに日本における脳腫瘍病理学の核が組織化された。その後，第 15 回からは「日本脳腫瘍病理学会」となり，今日に至っている（**図 1**）。

1980 年代は，脳腫瘍の組織学的診断に免疫組織化学的手法が広く導入され，また新しい腫瘍型が次々と発見され報告されてきた時期であった。それらの成果

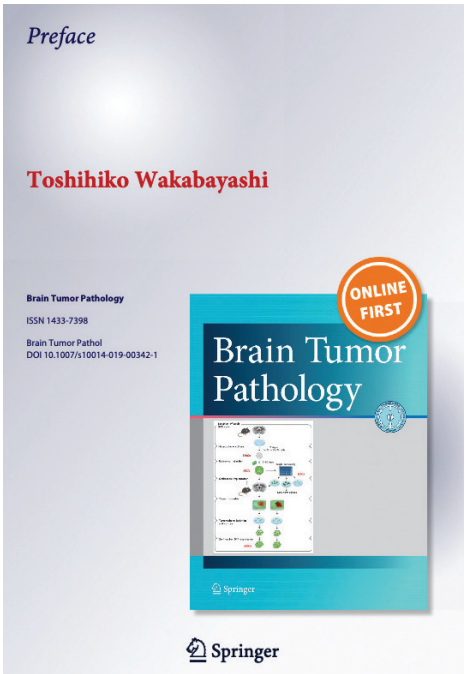



**図 1　日本脳腫瘍病理学会学会誌“Brain Tumor Pathology”**

を取り入れる形で，WHO 分類の第 2 版が 1993 年に発刊された。その後，1990 年代には分子生物学，なかでも分子遺伝子学的研究が進歩しつつあった医学界全般の傾向を反映して，WHO の付属機関である国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer：IARC）が国際神経病理学会と共同して“Pathology and Genetics of the Tumours of the Nervous System”を 1997 年に出版した。一方，WHO は IARC とは独立して，WHO 単独で WHO 分類第 3

* Toshihiko Wakabayashi：
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科

図2　2018年に箱根で開催された国際脳腫瘍病理シンポジウム集合写真

版を2000年に出版した。この第3版では従来の分類表と定義にとどまらず，臨床的･病理的知見･遺伝学的知見についての解説も加えられるようになった。

21世紀に入ると，脳腫瘍の分子生物学的研究が加速度的な進歩を遂げ，それらの知見を盛り込んだ分類の必要性が提唱されるようになり，2007年にWHO分類第4版が出版された。第4版では診断名の追加や大胆な整理等が行われたが，病理分類は従来通りの形態的特徴によってなされ，分子生物学的所見がそのまま診断に反映されることはなかった。その後，分子生物学的特徴が腫瘍の発生部位，予後とも密接な関係があることが相次いで発表され，その結果，形態学のみでの診断が臨床の実態と必ずしも一致しないことが明確になってきた。これらの成果を鑑みて，2016年5月に新WHO分類第4版改訂版が出版されるに至った。この改訂版で，特に遺伝子診断が積極的に取り入れられた代表疾患は，星細胞腫および乏突起膠腫であり，IDH変異，1p19q欠失の有無などの遺伝子解析を確認しなければ確定診断に至らなくなった。また，胎児性腫瘍の大幅な手直しが始まり，特に，髄芽腫においては遺伝子変異による分類が追記される等の大改訂がなされた。すなわち，従来までの組織形態学的分類とは大きく異なり，多くの脳腫瘍の病理診断が形態のみならず，臨床･画像･遺伝子変異をも考慮した統合診断(Integrated diagnosis)の形となり，内容は画期的な大改訂となった。2014年の初頭，神経病理学の大家であるArie Perry博士は，会議に先立ち「神経病理の分野に変革の激しい風が吹く」と述べ，この改訂は100年間続けられてきたBaileyおよびCushingの形態的診断とは一線を画するものであり，神経病理学の新たな時代の始まりになったと言えた。この改訂の発表後，

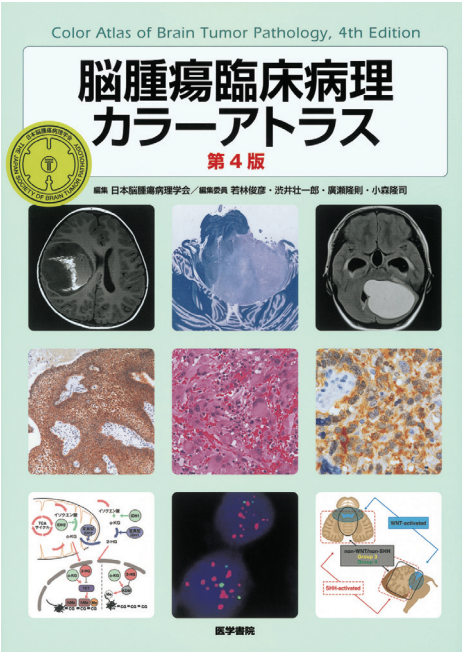



図3　WHO 2016に対応して2017年に発刊された「脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第4版」

Perry博士は「激しい風は過ぎ，我々はこれまでにない確固とした土台を得た」と述べた(**図2**)。

「脳腫瘍臨床病理カラーアトラス（第4版）」の改訂は，今後注目されるであろうと思われる分子生物学的所見も随所に取り入れ，神経放射線学的診断画像や病理所見も可能な限り最新情報に入れ替え，新たな組織分類名には必要不可欠な情報を網羅しつつも，診断名ごとに情報を完結にまとめ，読者が理解しやすいように工夫されている(**図3**)。このような活動を通じて，日本の脳腫瘍病理研究の中核拠点として，日本脳腫瘍病理学会は，さらなる基盤整備と発展を目指して活動を積極的に展開している。

# 公益社団法人愛知県医師会「現代医学」誌　投稿規定

平成 28 年 3 月 24 日　制　　定
平成 29 年 8 月 31 日　一部改定
令和 2 年 5 月 14 日　一部改定

## １．投稿資格

本誌への投稿の第一執筆者（first author）は、原則として愛知県医師会会員または愛知県で勤務する日本医学会分科会会員の医師とします。ただし、依頼論文についてはこの限りではありません。

## ２．投稿原稿の種類および内容・枚数

投稿原稿は愛知県医師会会員の生涯教育に資する内容であること、かつ、未発表のものに限ります。（別紙）誓約書に記載・捺印のうえ、電子媒体とともにお送りください。総説･総括的論述･シリーズ等については依頼論文のみとします。依頼論文については、原稿執筆依頼に目安として文字数や図表の数を記載します。
受け付ける原稿は下記のとおりです。どの種類での応募か明記してください。

（1）　原著　（症例発表を含む）
・科学的妥当性の高い方法で得られた新しい知見をふくむ、あるいは興味深い重要な臨床症例であること
・「はじめに」「目的」「方法」「結果」「考察」　「おわりに」などの項目に分けて記述すること
・本文は図表を含め 8,000 字以内（図表は 1 点 600 字で換算．要旨，文献は除く）
・文献は 20 編まで

（2）　報告（調査，学会）
・医学医療の分野における重要な調査報告，学会等の報告
・本文は図表を含め 4,000 字以内（図表は 1 点 600 字で換算．要旨，文献は除く）
・文献は 10 編まで

（3）　オピニオン
・医学上・医療上の重要なトピックス、本誌に掲載された論文に対する意見など，編集者へ伝えたいこと
・1600 字以内，文献は 3 編まで．要旨は不要

## 3．投稿原稿の倫理

（1）　本誌への投稿論文における研究については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等、厚生労働省や関係省庁が定める指針、ヘルシンキ宣言、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等、文部科学省や関係省庁が定める指針、その他各研究施設が定める研究指針等を遵守したものでなければなりません。

（2）　症例を呈示する際は、患者のプライバシーを守るよう十分配慮してください。

(3)　投稿にあたって、「日本医学会 COI 管理ガイドライン」に基づき、利益相反に関して論文末尾、文献の前に記載するとともに、自己申告による COI 報告書を提出してください。報告書の内容は論文の採択には影響しません。

## 4. 読者について

本誌が対象とする読者は臨床医師であり、開業医師や病院・大学病院などの勤務医師が含まれます。そのため読者がご執筆分野の専門家とは限らないことにご留意ください。なお、本誌は愛知県医師会会員以外も閲覧可能な、本会ホームページ「医師の皆さま」に掲載します。投稿者におかれましては、オープンジャーナル化に伴って、誰でも自由に閲覧できることに十分配慮してください。

## ５．投稿原稿の審査

投稿された原稿は「現代医学」誌編集委員会が指名した複数の査読者によって慎重かつ厳正に審査されます。その結果は同委員会においてさらに審査し、採否が決定されます。審査の結果、同委員会にて加筆や訂正等を行うことがあります。

## ６．投稿原稿の提出・返却

原則として電子媒体にてご提出ください。印刷した原稿も同時にご提出ください。投稿いただいた電子媒体および紙原稿は返却いたしません。お手元に控え用のコピーをお取りください。

## ７．投稿原稿の執筆方法等

### タイトルページ

規定用紙に必要事項をご記入の上、原稿と併せてお送りください。なお、英文タイトル・執筆者の欧文綴りは必ずご記入ください。
また、Keyword（索引用語）の欄は、適切な語又は句を４～５個選び、ご記入ください。

### 標準的構成（随想・グラフなどを除く）

○内容紹介（300 字前後）
論文内容の要点を述べるもの、原著論文以外は、研究発表論文でない場合が多いので、必ずしも「要旨」「抄録」のような「結果」中心の内容にする必要はありません。

本文

(1)　医学用語以外は常用漢字、新送りがな、現代かなづかいを用いた「である」調の文章とします。

(2)　適宜見出しを付けてください。その際、大見出し（章）、中見出し（節）、小見出し（項）の区別を明確にしてください。

［例］　Ⅲ．治療成績　　（章）
　　１．抗腫瘍効果について　　（節）
　　（１）肝細胞癌に対して　　（項）

見出しの番号付けも上記例を参考にしてください。

(3)　医療用語は、原則として『日本医学会　医療用語辞典』(日本医学会医学用語管理委員会編、南山堂刊）に従ってください。

(4)　医薬品名は原則として一般名で書き、必要に応じて商品名に®を付して（　）内に示してください。

(5)　外国の地名、人名、物質名、薬品名などの語句は、できるだけ日本語（カタカナ）で表記し、必要に応じて原語（小文字。固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字は大文字）を併記してください。

(6)　欧語は、英語を主体とします。

(7)　細菌などの学名や遺伝子などはイタリック体を用いてください。

(8)　略語は慣用されているもの以外はできるだけ避けてください。使用する場合は、初出にスペルアウトおよび日本語訳を付けてください。

［例］　HLA（human leukocyte antigen ； ヒト白血球抗原）

(9)　特殊な専門用語は、脚注などの形で説明を付けてください。

(10)　数字は算用数字（1、2、3)、数量はm、cm、mm、kg、g、mg、分、秒、mL、kcal、℃などの単位を用いてください。

## 図・表

(1)　図表・写真は原則として５枚程度に抑えて、その内容もできるだけ単純な形にまとめてください。

(2)　図表は、視覚的な効果を念頭において作成してください（カラー可)。

(3)　図表の中の欧語はできるだけ避けて日本語で表記してください。また、一連番号を付けてください（写真と図の区別はいたしません)。

(4)　模式図は執筆者のオリジナルなものを明確に描いてください。ただし事務局の委託を受けた出版社でトレースすることもあります。

(5)　エックス線撮影、超音波検査などの画像写真の所見を示す場合、矢印と共に簡単な説明を可能な範囲で付けてください。顕微鏡写真では倍率を記入していただくことが望ましい。

(6)　写真は印刷物などからの転用、コピーはご遠慮ください。

(7)　転載あるいは改変した図表（他書から借りる場合は転載となる場合が多いので注意）は、原作者、出版社の許諾済のものを提出してください。同時に、その出典（文献名）を必ず明記してください。許諾については事務局の委託を受けた出版社が代行することも可能です。

(8)　本文中へ挿入すべき箇所を明記してください。

## COI（利益相反）

COI 状態について，以下の例を参考に記載してください.

［例］COI 状態がある場合

［COI 開示］著者 1：A 製薬，B 製薬

著者 2：A 製薬
著者 3：C 製薬

COI 状態がない場合

［COI 開示］本論文に関して筆者（ら）に開示すべき COI 状態はない

**文献**

(1)　引用箇所には、右肩に１)、２)、３）と引用順に記載番号を明記してください。２個以上を同一箇所につけるときは１、２、４)、４～６）のように記してください。

(2)　雑誌の略名は、原則として、邦文誌は医学中央雑誌略名表、欧文誌は Index Medicus に準じてください。

(3)　著者名は代表執筆者のみ記載し、２名以降は「他」または“et al”として省略してください。なお、日本文献の場合著者名の省略は「――,他」：により示してください。

(4)　記載項目ならびに順序

○雑誌の場合

著者名：論文題名. 雑誌名 発行年; 巻: ページ.

Ahonkhai VL, et al: Failure of pneumococcal vaccine in children with sickle-cell disease. N Engl J Med 1979; 301: 26-27.

○単行本の場合

著者名：書名. (版数), 発行所の所在地, 発行年; 引用ページ.

Koch FC: Practical Methods in Biochemistry. 2nd ed, William Willkins, Baltimore, 1948; 212-215.

○シリーズなど

執筆者名:執筆部分題名. 編者名, シリーズ名, 巻数, 発行所, 発行地, 発行年； 引用ページ.

Kovec A: The liver and spleen. ed Bolinger RE, In Guide to Diagnostic Imaging, vol 1, Medical Examination Publishing Co Inc, New York, 1982; 123-140.

○インターネットの場合

作成元: ページ名. 資料名, 閲覧日, URL

公益社団法人愛知県医師会: 現代医学. 現代医学誌 64 巻 2 号目次, 2016 年 12 月 30 日閲覧, https://www.aichi.med.or.jp/chiiki_2/gendai-igaku/64-2.html

〔注〕

１）表題と雑誌名の間はピリオドとします。主題と副題の間はコロンです。
２）表題は最初のみ大文字としてください。
３）論文の最終ページは略しても構いません。

## ８．著者校正

著者校正は１回とします。返送の期日は厳守願います。

## ９．著作権

本誌に掲載された論文などの著作権は公益社団法人愛知県医師会に属します。

**原稿送付先・問い合せ先**
〒460-0008
愛知県名古屋市中区栄 4-14-28
公益社団法人愛知県医師会
「現代医学」誌編集委員会
ＴＥＬ：052-241-4139
E-mail：gigaku@aichi.med.or.jp

# 編集後記

今年は“現代医学”創刊から70年目である。昭和25年11月発行の第1巻第1号の編集後記に創刊の経緯を読むことができる。当時の日本にはAnnual Review式の総説的出版が少ないことや、東西に比べて名古屋の出版社が振るわないという共通認識のもと、東海地区、さらには中部地区の医科大学が協力して医学雑誌を作ってはどうかという話が持ち上がった。しかしこれは色々な事情で実現せず、「医師会即ち医学会」という当時の愛知県医師会長の英断によって県医師会の雑誌としてスタートしたことが記されている。歴代の錚々たる編集委員が尽力され順調に発展した“現代医学”であったが、医学が高度化・専門化しネット情報があふれるなか、県医師会員だけに限定された医学雑誌はそのあり方を問われることになった。

昨年編集委員長を拝命して初めて、この伝統ある医学雑誌の質が高い割には読まれていないこと(2014年以降はオンラインジャーナルとなったためクリック数で判る)や、発行期日が予定よりも遅れていることを知った。そこで編集委員会メンバーや医師会幹部と相談し、1)出版作業はプロの出版社に委託すること、2)版権利用やCOI開示等にも対応すること、3)オープンアクセス化を検討することを新たな方針とした。オープンアクセス化とは雑誌をWeb上で無料かつ制約なしに閲覧可能な状態に置くことで、学術誌などではかなり増えている。出版費用は著者が負担する形となっているものが多いが、“現代医学”については愛知県医師会がこれまで通り負担する形になる。この場合のメリットとしては、誰でも掲載論文へ迅速かつ無制限にアクセスできる、Web検索の対象となる、著者の執筆意欲が高まりより質の高い論文投稿が期待できるなどがあろう。一方、版権利用や著作権などに一層の注意が必要となる、商業利用や広告に使われる可能性がある、医学的あるいは社会的な倫理問題や利益相反開示など対応すべき事柄が増えるという側面もある。

次号からはオープンアクセス化を予定している。この大きな決断をいただいた県医師会長に感謝するとともに、「筆をおとり下さる方も雑誌をお読みいただく方もそのつもりで何卒御協力御援助願いたい」「此現代医学の理想は一地方雑誌の内容外観でなく全國的雑誌とし羞かしからぬ高級の雑誌で而も一般開業医の方々に喜ばれるものでありたいということにある」(カギカッコ内は創刊号編集後記のまま引用)。

(直江 知樹　記)

**現 代 医 学 編 集 委 員 会**

委員長兼編集責任者
直　江　知　樹

顧　　問
中　川　喬　市　　伊　東　重　光

副委員長兼編集者
稲　垣　　宏　　佐　藤　寿　一　　杉　浦　一　充
関　戸　好　孝　　中　村　二　郎

委　　員
安　藤　雄　一　　稲　福　　繁　　齋　藤　伸　治　　白　井　正一郎
杉　村　公　也　　豊　嶋　英　明　　仁　田　正　和　　菱　田　仁　士
山　内　一　信　　若　林　俊　彦

担 当 副 会 長
市　川　朝　洋

担　当　理　事
湯　澤　由紀夫　　大　輪　芳　裕



令和2年6月1日　発行
愛知県名古屋市中区栄4丁目14番28号
公益社団法人 愛知県医師会
発行者　栃　木　充　明
東京都千代田区神田神保町2丁目14番地 朝日神保町プラザ
制　作　合同会社 クリニコ出版