東京醫科大學雜誌
THE JOURNAL OF TOKYO MEDICAL UNIVERSITY

Volume 84 Number 3 July, 2026

東京医科大学雑誌　第 84 巻　第 3 号　目次

巻　頭　言

内原　俊記：原点回帰で共にめざそう、臨床現場教育の最高峰を ―日本初の大英断を契機に、東京医科大学の時代がくる― …… 237

総　　説

野間　英孝：網膜静脈閉塞症におけるバイオマーカー …… 239

遠藤　健司：首下がり症候群（Dropped Head Syndrome）の診断と治療 ― 後頚部支持機構破綻という病態概念に基づくアプローチ ― …… 254

ミニレビュー

長谷川　温、近津　大地：薬剤関連顎骨壊死の「いま」― 発症リスク、国際指針、そして新たな治療アプローチ ― …… 261

神﨑　美玲：蕁麻疹の病態と治療 …… 267

症 例 報 告

柏木　保代、縣　　一志、中坪亜里紗ほか：ステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈した IgM 腎症の小児例 …… 273

石毛　貴之、山崎　崇志、赤松　信子ほか：著明な IgM 高値が診断の手がかりとなった生後 3 か月の TORCH 症候群の症例 …… 280

Introducing My Article

吉田　洋輔：腎臓内科学分野 …… 285

Pivotal Meeting Reports

第 70 回日本リウマチ学会総会・学術集会

山本　祐輔：リウマチ・膠原病内科学分野 …… 287

第 100 回日本感染症学会総会・第 74 回日本化学療法学会総会合同学会

中村　茂樹：微生物学分野 …… 289

日本救急医学会

本間　　宙：救急・災害医学分野 …… 291

臨床懇話会

第 539 回東京医科大学臨床懇話会

化学療法中の直腸癌患者において、発熱性好中球減少症および直腸穿孔を来した 1 症例 …… 292

第 540 回東京医科大学臨床懇話会

眼内リンパ腫先行型の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対し、QOL 維持を考慮した治療戦略の検討 …… 306

第 541 回東京医科大学臨床懇話会

多臓器障害を合併した肺高血圧症に対する鑑別診断と病態生理 …… 316

第 84 巻　第 3 号　令和 8 年　7 月　東京医科大学医学会発行

THE JOURNAL OF TOKYO MEDICAL UNIVERSITY
Vol. 84, No. 3
CONTENTS

Foreword

UCHIHARA T. ····· 237

Reviews

NOMA H. : Biomarkers in Retinal Vein Occlusion ····· 239
ENDO K. : Diagnosis and Treatment of Dropped Head Syndrome : An Approach Based on the Concept of Failure of the Posterior Cervical Supporting Structures ····· 254

Mini Reviews

HASEGAWA O. and CHIKAZU D. : The Current Landscape of MRONJ : Risk Stratification, International Guidelines, and Emerging Therapeutic Approaches ····· 261
KANZAKI M. : Pathophysiology and Treatment of Urticaria ····· 267

Case Reports

KASHIWAGI Y, AGATA K, NAKATSUBO A. et al. : Steroid-sensitive nephrotic syndrome with repeated relapses : a pediatric case of IgM nephropathy ····· 273
ISHIGE T, YAMAZAKI T, AKAMATSU N. et al. : A Case of TORCH Syndrome in a 3-Month-Old Infant Where Prominent Elevated IgM Levels Prompted Diagnosis ····· 280

Introducing My Article

YOSHIDA Y. : Department of Nephrology ····· 285

Pivotal Meeting Reports

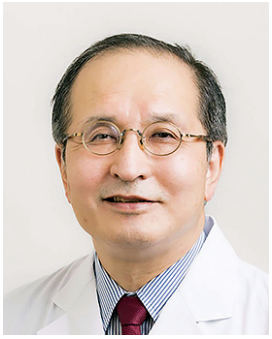
The 70th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology
YAMAMOTO Y. : Department of Rheumatology, Collagen Diseases ····· 287
The Joint Congress of the 100th Annual Meeting of the Japanese Association for Infectious Diseases and the 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Chemotherapy
NAKAMURA S. : Department of Microbiology ····· 289
Japanese Association for Acute Medicine
HOMMA H. : Department of Emergency and Clitical Care Medicine ····· 291

Clinical Conferences

Abstracts of the 539th Clinical Conference
A Case of Febrile Neutropenia and Rectal Perforation in Patient with Rectal Cancer Undergoing Chemotherapy ····· 292
Abstracts of the 540th Clinical Conference
Therapeutic strategies for primary central nervous system lymphoma preceded by intraocular lymphoma : A focus on maintaining quality of life ····· 306
Abstracts of the 541st Clinical Conference
Differential Diagnosis and Pathophysiology of Pulmonary Hypertension Complicated by Multiple Organ Dysfunction ····· 316

東医大誌　**84**(3)：237-238, 2026

巻　頭　言



原点回帰で共にめざそう、臨床現場教育の最高峰を —日本初の大英断を契機に、東京医科大学の時代がくる—

沖縄県立中部病院　ハワイ大学卒後医学臨床教育事業団
プログラムディレクター

内　原　俊　記

Toshiki UCHIHARA

「東京医科大学病院の臨床現場教育を改革したい。ついては沖縄県立中部病院（Okinawa Chubu Hospital 以下 OCH）の現場を大学の指導医に見学させて欲しい。」とのお電話を三苫博　東京医科大学副学長から頂戴したのが 2024 年の夏前であった。すぐに林由起子学長（現理事長）、続いて宮澤啓介教授（現学長）が来院され、OCH の病棟や救急室の現場を視察された。翌 2025 年の 2 月には東京医科大学と OCH の間で包括連携協定が締結され、東京医科大学は OCH の臨床研究を、OCH は東京医科大学の臨床教育を支援するという包括連携協定が締結された。その後 1 年間の着実な交流実績が東京医科大学ホームページに掲載されている https://www.tokyo-med.ac.jp/news/2026/0609_100000003947.html。

OCH では病歴聴取と身体診察（History taking and Physical findings, 以下 H&P）から診断仮説をたて、検査、画像を参照し「転帰に直結する判断と処置」を決定する姿勢を原点として守り続けてきた。専攻に関わらず、全ての研修医にこの基本的な臨床作法を徹底させる OCH の研修は 1976 年に始まり 2026 年には 60 期生を迎え、研修終了者は 1,300 人を越える。極度の医師不足を自力で克服しようとして始まった沖縄県の事業だが、離島診療所を一人で支える医師の養成という沖縄県のニーズとあいまって、小児、妊婦、外傷の初期治療などまで対応できる医師を育てるという目標を掲げてきた。客観的な検査や画像情報がすぐに手に入る状況でも、個人のスキルに依存する H&P にこだわるのは時代遅れという意見はあるだろう。さらに H&P に慣れておらず、興味も乏しい医師は検査や画像に走ろうとする傾向が強く、集団として H&P を実践し続ける困難もある。しかし、離島はもちろん、診療所や在宅医療の現場では検査が十分にできない状況は日常的にある。さらに複数疾患が併存する高齢者では専門医の寄せ集めではどうにもならない局面が増えており、「転帰に直結する判断と処置」を患者さんひとり一人に即して絞りこまざるを得ない。五感を能動的に総動員して患者さんから情報をひきだす H&P は患者さんと医師の二人称的関係を相互に樹立していく全人的臨床作法でもあり、データの機械的操作や AI では得られない人間的なアナログ要素を含む点は医療の質の向上や患者さんの満足にもつながる。こうした H&P に基づく臨床推論は有用かつ必要であることに議論の余地はないが、何よりも興味深い知的な営みと感じられ、知識や検査手技とは別次元の修練がさらに必要との思いを、今なお深めている。

こうした OCH の臨床作法と教育方針が全国的に知られるようになったのはようやく 1990 年代からで、2004 年の卒後臨床研修必修化を契機に俄に注目を集めた。OCH が最初から掲げ続けた H&P、プライマリーケア、救急、総合診療重視、屋根瓦式、北米式研修などの看板をほとんどの研修病院や大学病院も今やこぞっ

て掲げるようになった。しかし、こうしたOCH流の臨床現場教育を真剣にとりいれようと具体的な動きに踏み切った大学病院は今回の東京医科大学が日本では初めてである。あるOCH病院長経験者は「営々と積み上げてきたOCHの努力を、ついに大学病院が公式に認めてくれるようになった。」との感慨を漏らされた。医療の採算と効率化が極限まで求められる現在、大学医学部、臨床教育もその渦中にある。その中で一見非効率な、しかしながら患者の最終的利益に繋がる地道な臨床作法を敢えてとりこもうという大英断を東京医科大学が下されたことに敬意を表する。そのビジョンの実現に力を合わせることで、OCHも新たな高みへと到達できるとの期待も大きい。

グスタフ・マーラーはウイーン国立歌劇場の音楽監督に登りつめ、指揮者として頂点を極めたが、作曲家としての生前の評価は高くはなかったという。しかし、「やがて、私の時代が来る」と自分のビジョンを疑わずに数々の名曲を残し、不滅の評価を得た。東京医科大学が今回掲げられたビジョンは大学の理事長、学長、副学長の一枚板の実行力に強力に裏打ちされており、一日も早い実現がまたれる。臨床現場教育でも「東京医科大学の時代がくる」ことを確信して筆を擱く。

略　歴

内原　俊記　（うちはら　としき）　UCHIHARA Toshiki

1982	東京医科歯科大学医学部卒業
1982～1984	沖縄県立中部病院研修医（16 期、内科）
1984～1986	武蔵野赤十字病院（内科・神経内科）
1986～1988	旭中央病院（内科・神経内科）
1988～1990	東京都精神医学総合研究所神経病理研究生
1990～1997	東京医科歯科大学神経内科助手
1994～1996	サルペトリエール病院（パリ）神経病理研究室留学（1995-96 フランス政府給費留学生）
1997～2011	東京都神経科学総合研究所　研究員　（神経病理）
2011～2018	東京都医学総合研究所　脳病理形態研究室長（定年退職）
2018～2023	新渡戸記念中野総合病院　脳神経内科臨床部長
2023～現在	沖縄県立中部病院　ハワイ大学卒後医学臨床教育事業団ディレクター
2018～現在	東京医科歯科大学（現東京科学大学）脳神経病態学（脳神経内科）　特任教授 2023-同臨床教授
2021～現在	順天堂大学　神経学　客員教授

専門医：総合内科、脳神経内科、認知症

2005～現在	Acta Neuropatdologica　編集委員
2010～現在	Neuropathology　編集委員
2010～現在	脳と神経　編集同人
2013～2017	Acta Neuropatdologica Communications（handling editor）
2018～現在	Free Neuropatdology 編集委員

東医大誌　**84**(3)：239–253, 2026

総　　説

網膜静脈閉塞症におけるバイオマーカー

Biomarkers in Retinal Vein Occlusion

野　間　英　孝
Hidetaka NOMA

東京医科大学茨城医療センター眼科
Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

【要旨】　網膜静脈閉塞症は、網膜静脈の閉塞に起因する視機能障害を呈する疾患であり、その視力予後を規定する主因は黄斑浮腫である。現在、抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬治療が第一選択とされるが、依然として治療抵抗性や再発を呈する難治例が存在し、VEGF 以外のサイトカインの関与が示唆されている。近年の研究により、VEGF に加えて胎盤成長因子などの成長因子や、インターロイキン-6 に代表される炎症性サイトカインが病態形成に深く関与していることが明示された。これらの因子は、白血球のローリングや血管透過性の亢進を惹起し、網膜微小循環障害を増悪させる。また、光干渉断層計（OCT）や OCT アンギオグラフィ（OCTA）を用いた網膜厚や血管密度の定量的評価は、視力予後や治療反応性を予測する有用なバイオマーカーとなり得る。今後、これら多角的なバイオマーカーの活用と機械学習等の技術革新を統合することで、各症例の病態に即した個別化医療の進展が期待される。

はじめに

網膜静脈閉塞症（retinal vein occlusion：RVO）は、高血圧や動脈硬化などの生活習慣病を有する患者に非常によくみられる網膜血管疾患である。RVO は、文字通り網膜静脈が閉塞を起こし、網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion：BRVO）と網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion：CRVO）に大別される（図 1）。RVO の世界的な有病率は 30 〜 89 歳の人口の 0.77% で、世界中で 2,800 万人が罹患している[1)]。

BRVO は動静脈交叉部では細動脈と細静脈が血管外膜を共有しているため、動脈の硬化性変化によって容易に静脈壁が圧迫される。そして管腔の狭小化が起こると血流障害や層流の乱れが生じ、shear stress などによる静脈内皮障害が起こり、血栓を形成することによって BRVO が発症する[2)]。一方、CRVO は篩状板付近で硬化した中心動脈による中心静脈の圧迫や、網膜中心静脈内の血栓形成により発症する[3)]。BRVO、CRVO ともに黄斑浮腫が視力低下を来たす主因である。BRVO では、発症から 1 年以内に 5 〜 15% で黄斑浮腫が発生し、半数未満は自然に治癒する[4)]。これは、側副血管の発達により静脈還流が改善されるからである[5)]。一方、CRVO は、重度の視力低下を来し、治療にもかかわらず悪化することが多い[6)]。

令和 8 年 1 月 5 日受付、令和 8 年 4 月 7 日受理
キーワード：網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫、サイトカイン、光干渉断層計、光干渉断層血管造影
連絡先：〒 300-0395　茨城県稲敷郡阿見町中央 3 丁目 20 番 1 号　東京医科大学茨城医療センター眼科
TEL：029-887-1161（7504）　FAX：029-887-6266

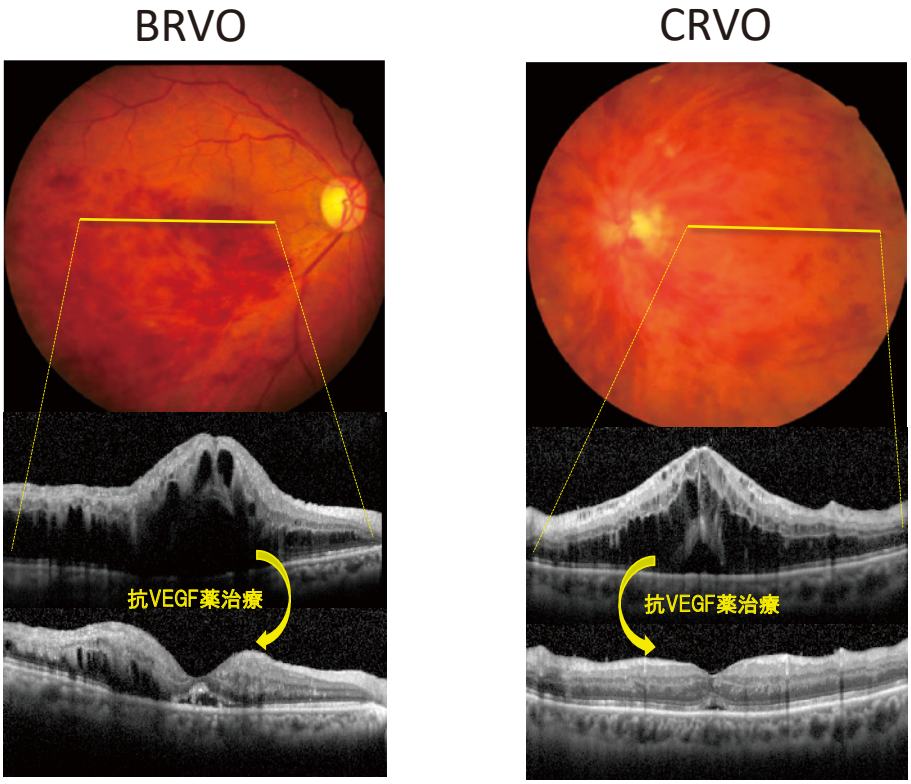


図 1　網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）と網膜中心静脈閉塞症（CRVO）
BRVO および CRVO に伴う黄斑浮腫に対して抗 vascular endothelial growth factor（VEGF）薬治療を行い、黄斑浮腫は著明に改善している。

これまで、RVO に伴う黄斑浮腫の治療において、格子状光凝固などの様々なアプローチが試みられてきたが、満足する結果は得られなかった[7)8)]。近年、この病態に血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）の関与が明らかとなって以来[9)10)]、抗 VEGF 薬の開発が飛躍的に進み、今や抗 VEGF 薬を硝子体内に注射を行う抗 VEGF 薬治療が第一選択となっている（図 1）。しかし、一部で黄斑浮腫が再発したり、抗 VEGF 薬治療に抵抗性を示す症例が存在することから、VEGF 以外の要因がこのメカニズムに関与していることを示唆している。したがって、VEGF 以外のバイオマーカーを調べることは病態解明や治療戦略に有用と考える。今回の総説では、RVO に伴う黄斑浮腫におけるバイオマーカーについて述べてみたい。

1　サイトカイン

1）　成長因子

我々は、以下の成長因子が眼内に存在し、RVO に伴う黄斑浮腫に関与していることを報告してきた[9-11)]。この結果を受け、抗 VEGF 薬治療の開発に繋がった。

（1）　VEGF

VEGF は、低酸素によってグリア細胞、網膜色素上皮細胞、血管内皮細胞など様々な網膜細胞で発現され[12)]、細胞質内のアクチンフィラメントの再配列を促進し、zonula occludens-1（ZO-1）や Occludin などのタイトジャンクションタンパク質のリン酸化を増大させ、血管透過性を亢進させる[13)]。さらに VEGF は虚血および黄斑浮腫の重症度とも有意に相関している[10)11)14)]。このことから、RVO では、血管閉塞に伴う網膜の低酸素により VEGF が発現し、血管透過性が亢進され、黄斑浮腫を生じる。

（2）　Placental Growth Factor（PlGF）

PlGF は 25kd の二量体蛋白で、VEGF ファミリーの一員で VEGF と非常に相同性が高い[15)16)]。PlGF は、VEGFR-1 に特異的なリガンドで血管新生を促進し、内皮細胞の増殖と遊走を刺激する[17)]。さらに PlGF は、単球とマクロファージにおける組織因子産生と走化性を刺激し、炎症プロセスを調節する[18)]。

（3）　Platelet-derived Growth Factor（PDGF）

PDGF は細胞増殖、細胞遊走と脈管形成に関与する二量体糖タンパクのサイトカインである。動脈硬

化によって血流が低下すると内皮細胞からPDGFが亢進する[19]。PDGFはギャップ結合形成の誘導に作用することから血管透過性亢進に関わっている[20]。さらに網膜の発達過程における血管の形成やアストロサイトのリクルートにも関与している[21)22)]。

2）　炎症関連分子

VEGFをはじめ成長因子は、前述したようにRVOに伴う黄斑浮腫の病態において重要なサイトカインであるが、成長因子のみでこの病態を説明することはできない。なぜなら、抗VEGF薬治療を行っても黄斑浮腫が再発したり、抵抗性を示す症例が存在するからである[23]。このことは、VEGF以外の因子が関与していることを示唆している。我々は、以下の炎症関連分子が眼内に存在し、この病態に関与していることを報告してきた[24-29]。ステロイド治療が奏効する症例が存在していることからも裏付けられる[30)31)]。

（1）　Interleukin 6（IL-6）

IL-6は炎症性サイトカインで、低酸素によって内皮細胞や網膜色素上皮細胞などで発現される[32)33)]。IL-6はactin filamentの再配列の結果、隣接細胞間のギャップ結合形成の誘導を通して血管内皮透過性を亢進させる作用を有する[34]。さらにIL-6は網膜神経節細胞を保護する役割も担っている[35)36)]。

（2）　Interleukin 8（IL-8）

IL-8は炎症性サイトカインで、虚血や酸化ストレスによって血管内皮細胞などから発現される[37)38)]。IL-8は、血管内皮細胞への白血球の接着を増加させ[39)40)]、タイトジャンクションタンパク質をダウンレギュレートすることにより、血管透過性を亢進させる[41)42)]。

（3）　Monocyte Chemoattractant Protein（MCP-1）

MCP-1は走化性ケモカインで、動脈硬化、酸化ストレスや虚血によってMCP-1の発現が亢進する[43)44)]。MCP-1はマクロファージをはじめとする白血球を誘導し、rollingや接着を増加させ[45]、またMCP-1自体でもtight junction（ZO-1, occludin）を再配列させる[46]。

（4）　Intercellular Adhesion Molecule 1（ICAM-1）

ICAM-1は、接着分子で、低酸素によって網膜色素上皮細胞など様々な網膜細胞で発現される[47-49]。ICAM-1は、血管壁への白血球のローリングと白血球への接着を誘導し、血流の停滞をもたらす[50]。RVOでも白血球のローリングと接着が増加し、血流が停滞することが確認されている[51]。

（5）　Interferon-inducible 10-kDa Protein（IP-10）（CXCL10）

IP-10（CXCL10）は、走化性ケモカインでマクロファージ、内皮細胞、線維芽細胞から発現される。IP-10（CXCL10）は、マクロファージなどの走化性誘引物質として作用し、Tヘルパー1型免疫応答に寄与し、細胞媒介免疫全般を活性化する。IP-10（CXCL10）は、内皮細胞の増殖を阻害し、アポトーシスを誘導することにより、血管新生阻害作用を発揮する[52]。さらにIP-10（CXCL10）は、内皮細胞に対して白血球を誘導し、rollingや接着を増加させることから、血管透過性亢進に関与している[53)54)]。

（6）　PTX3

Pentraxin（PTX）はC反応性蛋白（CRP）、血清アミロイドP、PTX3のメンバーからなる急性反応タンパク質ファミリーである。CRPと血清アミロイドPが主に肝臓で合成されるのに対して[55)56)]、PTX3は主に血管内皮細胞や線維芽細胞などの肝外組織の細胞によって産生される[57)58)]。PTX3が過剰発現すると、腸の虚血･再灌流後の生存が損なわれ、組織が損傷される[59]。さらにPTX3は炎症における白血球の動員を調節するため、血管透過性は亢進する[60)61)]。

（7）　Angiopoietin-2（ANG2）

ANG2は、血管内皮細胞上のチロシンキナーゼ受容体（Tie）2と相互作用する血管新生促進サイトカインである。恒常性状態では、ANG1がTie2に結合し血管安定性を促進するが、低酸素などの病態状態ではANG2が内皮細胞などから発現し、Tie2に競合的に結合することで、Tie2経路を不活性化し、血管漏出、新生血管形成、白血球の遊走、ペリサイトの脱落を特徴とする血管不安定性を促進する[62-64]。

（8）　VEGF受容体

VEGFシグナル伝達は受容体への結合により開始され、網膜には2つのVEGF受容体（VEGFR-1とVEGFR-2）が発現している。VEGFがいずれかの受容体に結合すると自己リン酸化が活性化され、トランスリン酸化によってシグナル伝達カスケードが誘導される[65-67]。VEGFR-1は主に単球/マクロファージによって発現され、VEGFR-1シグナル伝達は炎症部位への白血球の動員において役割を果たしている[18)68)69)]。PlGFはVEGFR-1に特異的に結合し、単球/マクロファージによる組織因子産生と走化性を

刺激する[18]。一方、VEGFR-2 は内皮細胞で発現され、VEGF と結合すると、血管透過性を亢進させるだけでなく、転写因子である nuclear factor-kappa B（NF-κB）を介して炎症関連分子（MCP-1 や ICAM-1 など）の発現をアップレギュレートし、シグナル伝達を開始する[70)71)]。実際、VEGF 受容体と炎症関連分子とは有意に相関している[28)29)]。これらの炎症関連分子は、白血球の走化や血管内皮への接着を促進させ、その結果、血管透過性を亢進させる。

以上の知見から、RVO に伴う黄斑浮腫は、VEGF 等の成長因子に加え、IL-6 や MCP-1 等の多角的な炎症関連因子が関与している。抗 VEGF 薬抵抗例や再発例の存在は、これら炎症関連分子の寄与を示唆しており、病態に応じた抗 VEGF 薬とステロイド薬の使い分けや併用療法の検討が重要である。

2　光干渉断層計（Optical Coherence Tomography：OCT）

OCT で得られた画像は、非侵襲的に黄斑状態の形態学的変化を特定できる有用な器機であり、以下のように多くのバイオマーカーを有している（図 2）。

1）　Central retinal thickness（CRT）

CRT は、黄斑浮腫の重症度を評価する上で中心 1 mm 内の網膜厚として測定できる重要なバイオマーカーである。急性期では、CRT は視力と有意に相関するが[72)73)]、経過とともに CRT と視力は必ずしも相関しなくなる[74)75)]。この乖離は、網膜厚だけでなく、光受容体の完全性や神経網膜の再構築が、視力改善において重要な役割を担っているからである。CRT は、VEGF だけでなく IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1, IP-10 などの炎症関連分子のレベルと有意に相関する[28)29)76)]。治療前の VEGF 濃度が高いほど、抗 VEGF 薬治療で CRT が速く改善され、VEGF によるメカニズムが黄斑浮腫の主要な要因であることが示唆される[77)]。

2）　Ellipsoid zone（EZ）

EZ は、視細胞内節/外節ラインのことで、特に黄斑部の健康状態を評価する際に重要な指標である[78)]。OCT 上、網膜外層は、外境界膜（ELM）、EZ、中間部

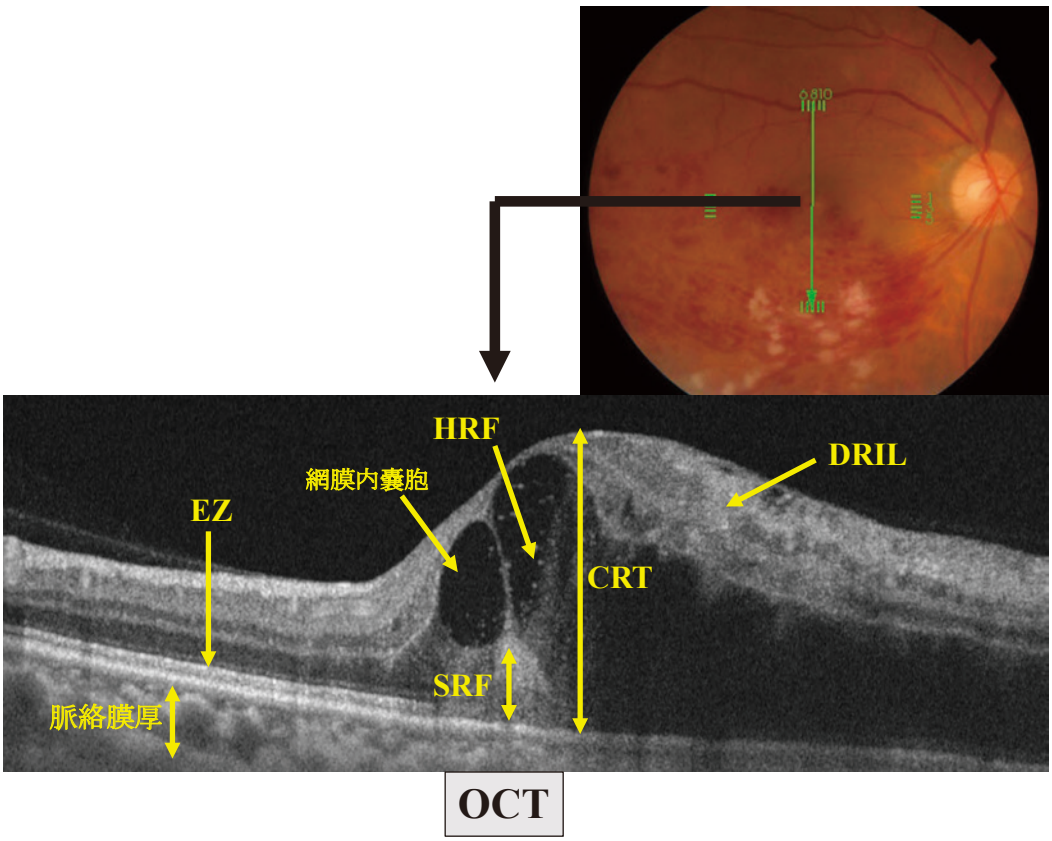


図 2　光干渉断層計（OCT）の画像
BRVO に伴う黄斑浮腫の網膜断面において、Central retinal thickness（CRT）、Ellipsoid zone（EZ）、Disorganization of the inner retinal layers（DRIL）、網膜内嚢胞、網膜下液（SRF）、高反射性病巣（HRF）、脈絡膜厚を示している。

接合部（IZ）、および網膜色素上皮（RPE）の 4 つの高反射層からなっている。EZ が保たれていれば、抗 VEGF 薬治療後の視力改善と相関するが[79-81]、EZ 不全であれば、抗 VEGF 薬治療反応は不良となる[82)83)]。さらに抗 VEGF 薬治療の継続は、EZ の改善につながる[84)]。

3） Disorganization of the inner retinal layers（DRIL）

DRIL の存在は、網膜内層、すなわち神経節細胞層-内網状層（GCL-IPL）、内顆粒層（INL）、外網状層（OPL）の不明瞭な境界を特徴とし、視細胞と神経節細胞間の視覚経路障害を反映している。実際、DRIL の程度は、RVO における虚血の重症度と関連し、foveal avascular zone（FAZ）の拡大および EZ や ELM の不全と相関している[85)86)]。さらに DRIL は虚血領域や OCT 血管造影（OCTA）で観察される浅層毛細血管叢（SCP）、中間層（MCP）と深層毛細血管叢（DCP）の血流障害と関連している[85)87)]。DRIL が存在すると、抗 VEGF 薬治療において視力改善が有意に不良となる[88)89)]。

4） 網膜内嚢胞

網膜内嚢胞の拡大は、CRT 増加、視力悪化および黄斑浮腫の再発につながる[90)]。特に GCL の嚢胞は、網膜内層への永久的な損傷と GCL 障害をもたらす[91)]。したがって、黄斑浮腫が改善しているにもかかわらず、嚢胞が持続すると、視力不良となる。特に GCL に嚢胞があると、抗 VEGF 薬治療の反応が不良となり、網膜感度も低下する[92)]。

5） 網膜下液（SRF）

急性期では、SRF は、RVO の約 70% で見られる[81)]。SRF は、IL6, MCP-1, ICAM-1 などの炎症関連分子の濃度と関連している[93-96)]。治療にもかかわらず SRF が持続することは、炎症関連分子の発現が持続しており、慢性的な病態となっており[81)]、抗 VEGF 薬治療に抵抗するようになる。

6） 高反射性病巣（HRF）

HRF は、OCT 上、RPE と同等かそれ以上の反射率を持つ、境界が明瞭な点状の病変である。HRF は、活性化されたミクログリア細胞と考えられ、通常は数 μm から 20 μm のサイズでどの網膜層にも存在し、RPE に沿って蓄積する傾向がある[97)98)]。ミクログリア細胞を刺激する CD14, IL-1β, IL-6 などの炎症関連分子と相関するため、炎症の指標となる[99)]。さらに CRT および網膜内液（IRF）の増加、SRF の存在、および EZ の不全と関連している[100)]。網膜外層における HRF の集積は、視力予後の悪化と関連している[98)]。一方、HRF が存在しないと抗 VEGF 薬治療の反応は良好である[80)]。さらに抗 VEGF 治療後の HRF の有意な減少がみられる[99)]。

7） 脈絡膜厚

脈絡膜は、RPE と網膜外層の代謝を調節する上で重要な役割を果たす。脈絡膜厚の肥厚（300 μm 超）は、しばしば脈絡膜血管の拡張を伴い、抗 VEGF 薬治療の反応不良のバイオマーカーとなる[101)]。この理由は明らかではないが、脈絡膜の肥厚は、抗 VEGF 薬治療の影響されない炎症関連分子の優位な存在を示す可能性がある[102)]。

以上の知見から、OCT は網膜厚による浮腫の重症度だけでなく、EZ や DRIL 等の指標から視機能予後や治療反応性を予測できる重要なツールである。また、網膜下液や高反射性病巣の存在は炎症の関与を示唆し、治療方針の決定に寄与している。

3　光干渉断層血管造影（Optical Coherence Tomography Angiography : OCTA）

OCTA は、造影剤を使用せずに網膜毛細血管を画像化する非侵襲的な器機である。SCP と DCP の両方を可視化することができ、血管灌流障害、微小血管の異常および FAZ の拡大などを明瞭に測定できる（図 3）。しかし、特に CRT が 400 μm を超えると、網膜層の歪みによる分節化エラーを引き起こし、OCTA 測定の再現性を低下させる[103)]。

1） Vessel density（VD）

VD は、網膜血管を定量化できるバイオマーカーである。VD は、OCTA で最も広く利用されているバイオマーカーで、血管腔が占める領域の割合を反映している。VD の低下は、SCP と DCP で観察され、特に DCP への影響が顕著である[104)105)]。DCP は灌流圧に依存しており、主に静脈の集合管で形成されており、血管閉塞、間質圧上昇およびその後の虚血に対して感受性が高い。また DCP は SCP と比較して、側副血行路による血流サポートが少ない。DCP は、光受容体から神経節細胞に視覚信号を伝達する神経シナプスを含む、INL と OPL 間の領域に血液を供給している[104)]。よって、DCP 障害が存在しない限り、視力予後は良好である。しかし、DCP の VD の減少は、視力低下と有意に関連している[106)]。VD の減少は、灌流血流の減少または毛細血管の狭小化のい

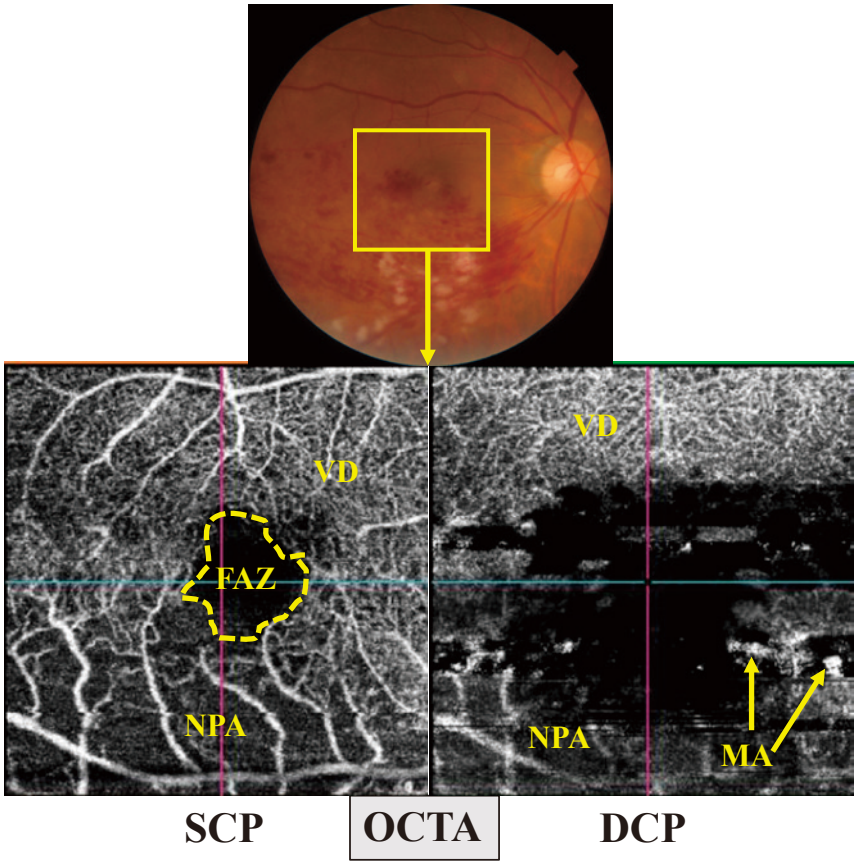


図 3　光干渉断層血管造影（OCTA）の画像
非閉塞側の浅層毛細血管叢（SCP）および深層毛細血管叢（DCP）の血管密度（VD）は正常に保たれているが、閉塞側（下方）は SCP・DCP ともに VD が消失し、無血管域（NPA）を呈している。SCP では中心窩無血管域（FAZ）の形態が明瞭に確認できる。また、SCP と比較して DCP で網膜毛細血管瘤（MA）がより明瞭に観察される。

ずれかから生じている。VD が維持されると、黄斑浮腫の再発が少ない[107)108)]。抗 VEGF 薬治療後の VD 減少は、再発群よりも有意に高い[109)]。その理由は、黄斑毛細血管の減少が漏出源を失い、黄斑浮腫の再発を少なくする可能性があるからである[110)]。

2）　Nonperfusion Area（NPA）と網膜毛細血管瘤（MA）

NPA や MA は、SCP よりも DCP で頻繁に観察される[111)112)]。特に DCP は、抗 VEGF 薬治療後の黄斑浮腫の再発と相関する[113)]。抗 VEGF 薬治療後、NPA は減少し、特に DCP で網膜血流が改善する[114)]。SCP と DCP の灌流が良好だと抗 VEGF 薬治療後の視力は改善する[115)]。

3）　中心窩無血管帯（FAZ）

FAZ が拡大すると、視力は不良となる[116)117)]。抗 VEGF 薬治療後の FAZ 縮小は視力改善と相関があった[115)]。抗 VEGF 薬を継続すると、SCP と DCP の FAZ サイズは、縮小する[114)]。

以上の知見から、OCTA は非侵襲的に微小循環障害を評価でき、特に DCP の血管密度低下や FAZ 拡大は視力予後不良と強く相関している。血流状態の把握は、抗 VEGF 薬の治療反応性や浮腫の再発予測に有用である。

4　蛍光眼底造影（FA）

FA は血管漏出と黄斑虚血を評価する上で重要な役割を果たし、黄斑浮腫の評価に不可欠である。

1）　血管漏出

血管漏出は、タイトジャンクション障害と血管の機能不全を示す[118)]。血管漏出は、毛細血管障害を示唆し、難治性の黄斑浮腫と関連し、治療後の CRT 増加および抗 VEGF 薬治療の回数と相関する[119)]。VEGF の過剰発現に加えて、炎症関連分子の上昇、白血球の停滞、細胞間接合部の変化、および神経血管単位の機能不全も血管透過性を亢進させる[9)94)120)121)]。

2）　黄斑虚血

黄斑虚血の症例では抗 VEGF 薬治療後の視力は不良となる[122)123)]。一方、黄斑虚血がないと、抗

VEGF薬治療の視力は良好である[80)124)]。

以上の知見から、FAは、血管漏出からタイトジャンクション等の機能不全を、黄斑虚血から視力予後を評価する上で不可欠である。広範な漏出や虚血の存在は、難治化や視力不良のリスクを示唆し、治療回数や予後の予測に直結している。

5　血流

前述したようにRVOが発症すると、炎症関連分子が亢進され、局所的に炎症が起きているのは間違いない。炎症反応の結果として、血管閉塞領域に白血球が集積してくるため、血流速度が低下すると推測される。

1）傍中心窩毛細血管血流速度（blood flow velocity：BFV）

我々は、Scanning Laser Ophthalmoscope（Rodenstock）を用いて、黄斑部の毛細血管の中を流れる過蛍光点を検出できる解析ソフトを使用し、傍中心窩毛細血管血流速度（blood flow velocity：BFV）をデジタル画像で測定した。この観察される過蛍光点は、白血球と考えられている。この過蛍光点を解析した結果、BFVは健常者と比較して高血圧患者やBRVO患者で有意に低下していることが分かった[125)]。これは、高血圧によるshear stress増加により血管内皮障害が引き起こされ、ICAM-1発現が亢進し、ICAM-1発現により白血球のrollingや接着が増加して血流が低下するためと考える。我々がBFVとICAM-1濃度とは逆相関することを報告したことは、この仮説を支持するものである[126)]。BFVの低下は機能的な血管閉塞と相対的な網膜虚血につながり、VEGFのようなサイトカインの産生を惹起するであろう。さらにVEGFはICAM-1の発現を誘発する。ICAM-1の抑制がVEGFによる血液網膜柵の破綻を予防することにより、血液網膜柵の破綻は白血球に依存することが示唆されている[127)]。このように、炎症関連分子による血流低下は炎症病態を修飾することになり、さらにRVOの病態を複雑にしている原因の一つになっていると推察される。

2）血液量

そもそもRVOは血栓を形成して発症するが、今から約160年も前から血管内の血栓形成過程には三つの要素（Virchows triad）があると提唱されてきた[128)129)]。すなわち、血液成分（白血球接着など）、血管組織（血管内皮障害など）そして血流である。我々は、RVOに伴う黄斑浮腫患者に対し抗VEGF薬治療の際、Laser speckle flowgraphyを使用して、抗VEGF薬治療前に網膜血管の血流量を測定すると同時に抗VEGF薬の注射時に前房水を採取し、炎症関連分子濃度をmultiplex ELISAで測定した。その結果、網膜血管の血流量と炎症関連分子濃度（ICAM-1やMCP-1など）は有意に逆相関した[130)131)]。RVO患者では、高血圧によるshear stress増加により血管内皮障害が引き起こされ[132)]、炎症関連分子の発現が亢進すると白血球の走化や接着が誘導され、網膜血管の血流は低下すると考えられる[133)]。さらに慢性的に血流低下が持続すると機能的な血管閉塞や相対的な網膜虚血を生じやすくなると考えられる。特にCRVOでは非虚血型から虚血型に移行しやすい[134)135)]。CRVOはBRVOに比べて炎症関連分子濃度が高いため、網膜血流は低下しやすく虚血型へ移行しやすいと考えられる。

以上の知見から、血流速度や血流量の低下は、炎症関連分子（ICAM-1等）による白血球の接着や血管内皮障害を反映している。この血流停滞が虚血を増悪させ、さらなる炎症を招く悪循環を生むため、重症化や虚血型への移行を予測する上で重要な指標となる。

6　フレア値

フレア値は、レーザーフレアメーターで測定できる前房水中の蛋白濃度（フレア）のことで、眼内に炎症があることを意味する。前述したように、BRVO/CRVO共通の眼内に炎症関連分子が存在していることから病態に炎症が関与している。そもそもRVOと炎症との関与は、約30年も前から、Miyakeらが炎症の指標であるフレア値は正常者に比較してRVO患者で上昇しており、RVOに炎症が関与していることを既に報告していた[136)]。

我々もRVOに伴う黄斑浮腫では、コントロールと比較して有意にフレア値が上昇していることを認めた[137)138)]。特にCRVOにおいて顕著であった。さらにフレア値は虚血の程度と有意に相関しているため[138)]、虚血の程度が強いほどフレア値は高くなるが、虚血型CRVOであってもせいぜい30〜40 photon counts/ms程度（正常範囲3〜5 photon counts/ms）であり、ぶどう膜炎ほど高くはない。通常の細隙灯顕微鏡で観察可能なフレア値は30 photon counts/ms程度であるので、CRVO患者であっても細隙灯顕微

鏡検査で前房水中の蛋白を観察するのは実は難しい。

興味深いことに RVO では炎症関連分子濃度とフレア値とは有意に相関している[139)140)]。これは炎症により炎症関連分子が発現し、それに伴い、血液前房柵の破綻によってフレアが上昇したものと推察される。前述したように炎症によって誘導された炎症関連分子は、網膜血管にもそれぞれ障害をもたらす。実際、RVO ではフレア値は黄斑浮腫の重症度とも有意に相関している[139)140)]。すなわち、炎症による炎症関連分子の発現に伴い、血液前房柵の破綻によるフレアの上昇と血液網膜柵の破綻による中心窩網膜厚の上昇が生じたため、フレア値と黄斑浮腫の重症度は有意に相関したと推測される。

以上の知見から、フレア値の上昇は、前房水中の蛋白濃度を通じて眼内の炎症や血液前房柵の破綻を反映している。これは炎症関連分子の濃度や虚血の程度、黄斑浮腫の重症度と有意に相関するため、病態の活動性を評価する客観的な指標となる。

ま と め

本総説では、RVO の病態把握において重要な役割を果たす各バイオマーカーについて、その臨床的意義を俯瞰した。主要な知見を以下に要約する。

1. 病態の活動性および治療標的（サイトカイン・フレア値）

VEGF をはじめとする成長因子は血管透過性亢進の主因であり、抗 VEGF 薬治療の直接的な治療標的となる。一方、IL-6 や MCP-1 といった炎症関連分子の上昇、および前房フレア値の増大は、抗 VEGF 薬治療への抵抗性や頻回再発に関与する「炎症性病態」を反映しており、ステロイド薬への適応を判断する指標となり得る。

2. 形態的評価と機能予後（OCT・FA）

OCT による CRT は浮腫の定量評価に必須であるが、長期的な視力予後に対しては、ELM や EZ の連続性、および DRIL の有無がより強力な予測因子となる。また、FA による血管漏出や無灌流領域の評価は、難治性リスクや必要治療回数の予測に直結する。

3. 微小循環動態と重症化リスク（OCTA・血流速度）

OCTA を用いた DCP の解析や BFV の測定は、従来の検査では検出困難であった微細な灌流障害を可視化する。これらの指標の低下は、白血球の接着を起点とする炎症の悪循環や、非虚血型から虚血型への進展リスクを予見するバイオマーカーとして機能する。

これらの多角的なバイオマーカーを総合的に評価することは、単なる診断に留まらず、個々の症例が「VEGF 依存性」か「炎症主導型」か、あるいは「虚血による構造的破綻」が主体であるかを峻別し、最適な個別化医療を実現するために不可欠である。近年、機械学習をはじめとする画像解析技術の進展は目覚ましく、膨大なデータから抽出されるバイオマーカーの統合的活用により、RVO における個別化治療戦略がさらに最適化され、患者の視力予後が飛躍的に改善されることが期待される。

文　献

1） Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I : Global epidemiology of retinal vein occlusion : a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health **9** : 010427, 2019

2） Christoffersen NL, Larsen M : Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. Ophthalmology **106** : 2054-2062, 1999

3） Hayreh SS : So-called “central retinal vein occlusion”. I. Pathogenesis, terminology, clinical features. Ophthalmologica **172** : 1-13, 1976

4） Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al : Natural history of branch retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. Ophthalmology **117** : 1094-1101, 2010

5） Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. In : Am J Ophthalmol **98** : 271-282, 1984

6） McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al : Natural history of central retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. Ophthalmology **117** : 1113-1123, 2010

7） McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY : Interventions for branch retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. Ophthalmology **114** : 835-854, 2007

8） Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, Wong TY : Interventions for central retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. Ophthalmology **114** : 507-519, 524, 2007

9） Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al : Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. Am J Ophthalmol **140** : 256-261, 2005

10） Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S：Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. Ophthalmology **116**：87-93, 2009
11） Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al：Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **244**：309-315, 2006
12） Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA：Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol **113**：1538-1544, 1995
13） Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW：Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. J Biol Chem **274**：23463-23467, 1999
14） Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E：Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. Ophthalmology **105**：412-416, 1998
15） Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG：Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. Proc Natl Acad Sci U S A **88**：9267-9271, 1991
16） De Falco S, Gigante B, Persico MG：Structure and function of placental growth factor. Trends Cardiovasc Med **12**：241-246, 2002
17） DiSalvo J, Bayne ML, Conn G, et al：Purification and characterization of a naturally occurring vascular endothelial growth factor.placenta growth factor heterodimer. J Biol Chem **270**：7717-7723, 1995
18） Clauss M, Weich H, Breier G, et al：The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. J Biol Chem **271**：17629-17634, 1996
19） Kraiss LW, Geary RL, Mattsson EJ, Vergel S, Au YP, Clowes AW：Acute reductions in blood flow and shear stress induce platelet-derived growth factor-A expression in baboon prosthetic grafts. Circ Res **79**：45-53, 1996
20） Hossain MZ, Ao P, Boynton AL：Rapid disruption of gap junctional communication and phosphorylation of connexin43 by platelet-derived growth factor in T51B rat liver epithelial cells expressing platelet-derived growth factor receptor. J Cell Physiol **174**：66-77, 1998
21） Andrae J, Gallini R, Betsholtz C：Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev **22**：1276-1312, 2008
22） Edqvist PH, Niklasson M, Vidal-Sanz M, Hallböök F, Forsberg-Nilsson K：Platelet-derived growth factor over-expression in retinal progenitors results in abnormal retinal vessel formation. PLoS One **7**：e42488, 2012
23） Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S：Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **248**：155-159, 2010
24） Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Hori S：Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol **152**：669-677 e661, 2011
25） Noma H, Funatsu H, Harino S, Mimura T, Eguchi S, Hori S：Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion. Jpn J Ophthalmol **55**：248-255, 2011
26） Noma H, Mimura T, Eguchi S：Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. JAMA Ophthalmol **131**：160-165, 2013
27） Noma H, Mimura T, Masahara H, Shimada K：Pentraxin 3 and other inflammatory factors in central retinal vein occlusion and macular edema. Retina **34**：352-359, 2014
28） Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M：Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci **55**：3878-3885, 2014
29） Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M：Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci **56**：1122-1128, 2015
30） Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al：A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion：the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion（SCORE）study report 6. Arch Ophthalmol **127**：1115-1128, 2009
31） Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al：A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion：the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion（SCORE）study report 5. Arch Ophthalmol **127**：1101-1114, 2009
32） Yan SF, Tritto I, Pinsky D, et al：Induction of interleukin 6（IL-6）by hypoxia in vascular cells. Cen-

tral role of the binding site for nuclear factor-IL-6. J Biol Chem **270**: 11463-11471, 1995
33) Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, Hynes KL, Schumacker PT, Gewertz BL: Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. Am J Physiol **277**: L1057-1065, 1999
34) Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S: IL-6 increases endothelial permeability in vitro. Endocrinology **131**: 710-714, 1992
35) Echevarria FD, Rickman AE, Sappington RM: Interleukin-6: A Constitutive Modulator of Glycoprotein 130, Neuroinflammatory and Cell Survival Signaling in Retina. J Clin Cell Immunol **7**: 439, 2016
36) Echevarria FD, Formichella CR, Sappington RM: Interleukin-6 Deficiency Attenuates Retinal Ganglion Cell Axonopathy and Glaucoma-Related Vision Loss. Front Neurosci **11**: 318, 2017
37) Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, et al: Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. J Clin Invest **93**: 1564-1570, 1994
38) Taub DD, Anver M, Oppenheim JJ, Longo DL, Murphy WJ: T lymphocyte recruitment by interleukin-8 (IL-8). IL-8-induced degranulation of neutrophils releases potent chemoattractants for human T lymphocytes both in vitro and in vivo. J Clin Invest **97**: 1931-1941, 1996
39) Detmers PA, Lo SK, Olsen-Egbert E, Walz A, Baggiolini M, Cohn ZA: Neutrophil-activating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils. J Exp Med **171**: 1155-1162, 1990
40) Paccaud JP, Schifferli JA, Baggiolini M: NAP-1/IL-8 induces up-regulation of CR1 receptors in human neutrophil leukocytes. Biochem Biophys Res Commun **166**: 187-192, 1990
41) Moyer KE, Saggers GC, Allison GM, Mackay DR, Ehrlich HP: Effects of interleukin-8 on granulation tissue maturation. J Cell Physiol **193**: 173-179, 2002
42) Yu H, Huang X, Ma Y, et al: Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. International journal of biological sciences **9**: 966-979, 2013
43) Chen YL, Chang YJ, Jiang MJ: Monocyte chemotactic protein-1 gene and protein expression in atherogenesis of hypercholesterolemic rabbits. Atherosclerosis **143**: 115-123, 1999
44) Chen P, Shibata M, Zidovetzki R, Fisher M, Zlokovic BV, Hofman FM: Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures. J Neuroimmunol **116**: 62-73, 2001
45) Valente AJ, Rozek MM, Sprague EA, Schwartz CJ: Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. A special role for monocyte chemotactic protein-1. Circulation **86**: III20-25, 1992
46) Stamatovic SM, Keep RF, Kunkel SL, Andjelkovic AV: Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction 'opening': signaling via Rho and Rho kinase. J Cell Sci **116**: 4615-4628, 2003
47) Elner SG, Elner VM, Pavilack MA, et al: Modulation and function of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) on human retinal pigment epithelial cells. Lab Invest **66**: 200-211, 1992
48) Nishiwaki A, Ueda T, Ugawa S, Shimada S, Ogura Y: Upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 after retinal ischemia-reperfusion injury. Invest Ophthalmol Vis Sci **44**: 4931-4935, 2003
49) Hirose F, Kiryu J, Miyamoto K, et al: In vivo evaluation of retinal injury after transient ischemia in hypertensive rats. Hypertension **43**: 1098-1102, 2004
50) Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al: Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A **96**: 10836-10841, 1999
51) Tsujikawa A, Ogura Y, Hiroshiba N, Miyamoto K, Kiryu J, Honda Y: In vivo evaluation of leukocyte dynamics in retinal ischemia reperfusion injury. Invest Ophthalmol Vis Sci **39**: 793-800, 1998
52) Feldman ED, Weinreich DM, Carroll NM, et al: Interferon gamma-inducible protein 10 selectively inhibits proliferation and induces apoptosis in endothelial cells. Ann Surg Oncol **13**: 125-133, 2006
53) Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, et al: Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. J Exp Med **177**: 1809-1814, 1993
54) Wang X, Yue TL, Ohlstein EH, Sung CP, Feuerstein GZ: Interferon-inducible protein-10 involves vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammatory response. J Biol Chem **271**: 24286-24293, 1996
55) Toniatti C, Demartis A, Monaci P, Nicosia A, Ciliberto G: Synergistic trans-activation of the human C-reactive protein promoter by transcription factor HNF-1 binding at two distinct sites. Embo J **9**: 4467-4475, 1990
56) Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest **111**: 1805-1812, 2003
57) Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A: Inducible expression of PTX3, a

new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. Blood **84**：3483-3493, 1994
58）Klouche M, Peri G, Knabbe C, et al：Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis **175**：221-228, 2004
59）Souza DG, Soares AC, Pinho V, et al：Increased mortality and inflammation in tumor necrosis factor-stimulated gene-14 transgenic mice after ischemia and reperfusion injury. Am J Pathol **160**：1755-1765, 2002
60）Souza DG, Amaral FA, Fagundes CT, et al：The long pentraxin PTX3 is crucial for tissue inflammation after intestinal ischemia and reperfusion in mice. Am J Pathol **174**：1309-1318, 2009
61）Deban L, Russo RC, Sironi M, et al：Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. Nat Immunol **11**：328-334, 2010
62）Lip PL, Chatterjee S, Caine GJ, et al：Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-2, and soluble angiopoietin receptor tie-2 in diabetic retinopathy：effects of laser photocoagulation and angiotensin receptor blockade. Br J Ophthalmol **88**：1543-1546, 2004
63）Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, et al：Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation. Scientific reports **7**：45081, 2017
64）Regula JT, Lundh von Leithner P, et al：Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. EMBO Mol Med **11**：e10666, 2019
65）Xia P, Aiello LP, Ishii H, et al：Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. J Clin Invest **98**：2018-2026, 1996
66）He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB：Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. J Biol Chem **274**：25130-25135, 1999
67）Wu LW, Mayo LD, Dunbar JD, et al：Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation. J Biol Chem **275**：5096-5103, 2000
68）Murakami M, Iwai S, Hiratsuka S, et al：Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocytes/macrophages. Blood **108**：1849-1856, 2006
69）Shibuya M：Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. J Biochem Mol Biol **39**：469-478, 2006
70）Ledebur HC, Parks TP：Transcriptional regulation of the intercellular adhesion molecule-1 gene by inflammatory cytokines in human endothelial cells. Essential roles of a variant NF-kappa B site and p65 homodimers. J Biol Chem **270**：933-943, 1995
71）Marumo T, Schini-Kerth VB, Fisslthaler B, Busse R：Platelet-derived growth factor-stimulated superoxide anion production modulates activation of transcription factor NF-kappaB and expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human aortic smooth muscle cells. Circulation **96**：2361-2367, 1997
72）Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al：Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion：24-Month Results of the BRIGHTER Study. Ophthalmology **124**：1778-1787, 2017
73）Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al：Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists（EURETINA）. Ophthalmologica **242**：123-162, 2019
74）Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, Harris A：Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion：6 months of follow-up. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **248**：375-380, 2010
75）Fan C, Wang Y, Ji Q, Zhao B, Xie J：Comparison of clinical efficacy of intravitreal ranibizumab with and without triamcinolone acetonide in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Curr Eye Res **39**：938-943, 2014
76）Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Pollreisz A, et al：Effect of intravitreal dexamethasone implant on intra-ocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol **95**：e119-e127, 2017
77）Yong H, Qi H, Yan H, Wu Q, Zuo L：The correlation between cytokine levels in the aqueous humor and the prognostic value of anti-vascular endothelial growth factor therapy for treating macular edema resulting from retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **259**：3243-3250, 2021
78）Itoh Y, Vasanji A, Ehlers JP：Volumetric ellipsoid zone mapping for enhanced visualisation of outer retinal integrity with optical coherence tomography. Br J Ophthalmol **100**：295-299, 2016
79）Banaee T, Singh RP, Champ K, et al：Ellipsoid Zone Mapping Parameters In Retinal Venous Occlusive Disease With Associated Macular Edema. Ophthalmol Retina **2**：836-841, 2018
80）Chatziralli I, Kazantzis D, Kroupis C, et al：The impact of laboratory findings and optical coherence tomography biomarkers on response to intravitreal

anti-VEGF treatment in patients with retinal vein occlusion. Int Ophthalmol **42**: 3449-3457, 2022
81) Sasajima H, Zako M, Murotani K, et al: Visual Prognostic Factors in Eyes with Subretinal Fluid Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. J Clin Med **12**: 2909, 2023
82) Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, Parikakis E, Mitropoulos P, Theodossiadis P: RANIBIZUMAB FOR RETINAL VEIN OCCLUSION: Predictive Factors and Long-Term Outcomes in Real-Life Data. Retina **38**: 559-568, 2018
83) Choi YJ, Jee D, Kwon JW: Characteristics of major and macular branch retinal vein occlusion. Scientific reports **12**: 14103, 2022
84) Etheridge T, Dobson ETA, Wiedenmann M, et al: Ellipsoid Zone Defects in Retinal Vein Occlusion Correlates With Visual Acuity Prognosis: SCORE2 Report 14. Transl Vis Sci Technol **10**: 31, 2021
85) Spaide RF: Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study. Am J Ophthalmol **160**: 1200-1210, 2015
86) Onishi AC, Ashraf M, Soetikno BT, Fawzi AA: Multilevel Ischemia in Disorganization of the Retinal Inner Layers on Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. Retina **39**: 1588-1594, 2019
87) Zhu Z, Meng Y, Kozak I, et al: Microvascular Structure Changes After Intravitreal Ranibizumab Injection in Retinal Vein Occlusion Patients With and Without Macular Ischemia. Front Med **8**: 737537, 2021
88) Mimouni M, Segev O, Dori D, Geffen N, Flores V, Segal O: Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. Am J Ophthalmol **182**: 160-167, 2017
89) Babiuch AS, Han M, Conti FF, Wai K, Silva FQ, Singh RP: Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. JAMA Ophthalmol **137**: 38-46, 2019
90) Tilgner E, Dalcegio Favretto M, Tuisl M, Wiedemann P, Rehak M: Macular cystic changes as predictive factor for the recurrence of macular oedema in branch retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol **95**: e592-e596, 2017
91) Narayanan R, Stewart MW, Chhablani J, et al: Baseline morphological characteristics as predictors of final visual acuity in patients with branch retinal vein occlusions: MARVEL report no. 3. Indian J Ophthalmol **66**: 1291-1294, 2018
92) Munk MR, Kiss CG, Huf W, et al: Visual acuity and microperimetric mapping of lesion area in eyes with inflammatory cystoid macular oedema. Acta Ophthalmol **92**: 332-338, 2014
93) Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S: Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: a case control series. J Inflamm **8**: 38, 2011
94) Noma H, Funatsu H, Mimura T, Tatsugawa M, Shimada K, Eguchi S: Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. Retina **32**: 86-91, 2012
95) Abraham JR, Wykoff CC, Arepalli S, et al: Aqueous Cytokine Expression and Higher Order OCT Biomarkers: Assessment of the Anatomic-Biologic Bridge in the IMAGINE DME Study. Am J Ophthalmol **222**: 328-339, 2021
96) Kazantzis D, Sergentanis TN, Machairoudia G, et al: Correlation Between Imaging Morphological Findings and Laboratory Biomarkers in Patients with Retinal Vein Occlusion. Ophthalmol Ther **12**: 1239-1249, 2023
97) Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al: Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. Retina **32**: 77-85, 2012
98) Mo B, Zhou HY, Jiao X, Zhang F: Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. Int J Ophthalmol **10**: 605-612, 2017
99) Li M, Li J, Chen K, Wang J, Sheng M, Li B: Association between Inflammatory Factors in the Aqueous Humor and Hyperreflective Foci in Patients with Intractable Macular Edema Treated with Anti-vascular Endothelial Growth Factor. Dis Markers 5552824, 2021
100) Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S: Hyperreflective Foci as an Independent Visual Outcome Predictor in Macular Edema Due to Retinal Vascular Diseases Treated with Intravitreal Dexamethasone or Ranibizumab. Retina **36**: 2319-2328, 2016
101) Aljundi W, Gradinger F, Langenbucher A, Sideroudi H, Seitz B, Abdin AD: Choroidal thickness as a possible predictor of non-response to intravitreal bevacizumab for macular edema after retinal vein occlusion. Scientific reports **13**: 451, 2023
102) Noma H, Yasuda K, Mimura T, Shimura M: Relationship between Choroidal Findings and Growth Factors, Cytokines, and Other Inflammatory Mediators after Intravitreal Ranibizumab Injection in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. Retina **42**: 744-751, 2022
103) Kim KM, Lee MW, Lim HB, Koo HM, Shin YI, Kim JY: Repeatability of measuring the vessel density in patients with retinal vein occlusion: An optical coherence tomography angiography study. PLoS One **15**: e0234933, 2020
104) Adhi M, Filho MA, Louzada RN, et al: Retinal

Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci **57**: 486-494, 2016
105) Cabral D, Coscas F, Glacet-Bernard A, et al: Biomarkers of Peripheral Nonperfusion in Retinal Venous Occlusions Using Optical Coherence Tomography Angiography. Transl Vis Sci Technol **8**: 7, 2019
106) Seknazi D, Coscas F, Sellam A, et al: OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN RETINAL VEIN OCCLUSION: Correlations Between Macular Vascular Density, Visual Acuity, and Peripheral Nonperfusion Area on Fluorescein Angiography. Retina **38**: 1562-1570, 2018
107) Hasegawa T, Takahashi Y, Maruko I, Kogure A, Iida T: Macular vessel reduction as predictor for recurrence of macular oedema requiring repeat intravitreal ranibizumab injection in eyes with branch retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol **103**: 1367-1372, 2019
108) Tsuboi K, Ishida Y, Kamei M: Gap in Capillary Perfusion on Optical Coherence Tomography Angiography Associated With Persistent Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci **58**: 2038-2043, 2017
109) Tomita R, Iwase T, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H: Correlation between macular vessel density and number of intravitreal anti-VEGF agents for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Scientific reports **9**: 16388, 2019
110) Sakimoto S, Kamei M, Suzuki M, et al: Relationship between grades of macular perfusion and foveal thickness in branch retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol **7**: 39-45, 2013
111) Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, et al: Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol **161**: 126-132, 2016
112) Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J: Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol **166**: 76-83, 2016
113) Choi KE, Yun C, Cha J, Kim SW: OCT angiography features associated with macular edema recurrence after intravitreal bevacizumab treatment in branch retinal vein occlusion. Scientific reports **9**: 14153, 2019
114) Suzuki N, Hirano Y, Tomiyasu T, et al: Retinal Hemodynamics Seen on Optical Coherence Tomography Angiography Before and After Treatment of Retinal Vein Occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci **57**: 5681-5687, 2016
115) Winegarner A, Wakabayashi T, Hara-Ueno C, et al: RETINAL MICROVASCULATURE AND VISUAL ACUITY AFTER INTRAVITREAL AFLIBERCEPT IN EYES WITH CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Retina **38**: 2067-2072, 2018
116) Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, et al: Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology **123**: 2352-2367, 2016
117) Casselholmde Salles M, Kvanta A, Amrén U, Epstein D: Optical Coherence Tomography Angiography in Central Retinal Vein Occlusion: Correlation Between the Foveal Avascular Zone and Visual Acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci **57**: 242-246, 2016
118) Kwan CC, Fawzi AA: Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. Curr Diab Rep **19**: 95, 2019
119) Huang PW, Lai CC, Hwang YS, et al: Treatment responses for branch retinal vein occlusion predicted by semi-automated fluorescein angiography quantification. BMC Ophthalmol **22**: 50, 2022
120) Noma H, Yasuda K, Shimura M: Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. J Ophthalmol 5185128, 2019
121) Noma H, Yasuda K, Shimura M: Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. J Clin Med **9**: 3457, 2020
122) Sophie R, Hafiz G, Scott AW, et al: Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. Am J Ophthalmol **156**: 693-705, 2013
123) Farinha C, Marques JP, Almeida E, et al: Treatment of Retinal Vein Occlusion with Ranibizumab in Clinical Practice: Longer-Term Results and Predictive Factors of Functional Outcome. Ophthalmic Res **55**: 10-18, 2015
124) Larsen M, Waldstein SM, Priglinger S, et al: Sustained Benefits from Ranibizumab for Central Retinal Vein Occlusion with Macular Edema: 24-Month Results of the CRYSTAL Study. Ophthalmol Retina **2**: 134-142, 2018
125) Noma H, Funatsu H, Sakata K, Harino S, Mimura T, Hori S: Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol **87**: 638-642, 2009
126) Noma H, Funatsu H, Sakata K, Mimura T, Hori S: Association between macular microcirculation and soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with macular edema and retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol

248：1515-1518, 2010
127）Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al：Vascular endothelial growth factor（VEGF）-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1（ICAM-1）. Am J Pathol **156**：1733-1739, 2000
128）Caplan LR：Physicians now take for granted that infarction is explained by lack of blood supply and nutrition caused by obstruction of arteries that supply regions of ischemia. Introduction. Rev Neurol Dis **5**：S1-3, 2008
129）Caplan LR：Summation. The vessel wall and its endothelial lining, blood flow, and its coagulability. Rev Neurol Dis **5**：S28-30, 2008
130）Noma H, Yasuda K, Mimura T, Suganuma N, Shimura M：Retinal Microcirculation and Cytokines as Predictors for Recurrence of Macular Edema after Intravitreal Ranibizumab Injection in Branch Retinal Vein Occlusion. J Clin Med **10**：58, 2020
131）Noma H, Yasuda K, Mimura T, Ofusa A, Shimura M：Relationship between retinal blood flow and cytokines in central retinal vein occlusion. BMC Ophthalmol **20**：215, 2020
132）Chobanian AV：1989 Corcoran lecture：adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. Hypertension **15**：666-674, 1990
133）Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr.：Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J Clin Invest **94**：885-891, 1994
134）The Central Vein Occlusion Study. Baseline and early natural history report. Arch Ophthalmol **111**：1087-1095, 1993
135）The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol **115**：486-491, 1997
136）Miyake K, Miyake T, Kayazawa F：Blood-aqueous barrier in eyes with retinal vein occlusion. Ophthalmology **99**：906-910, 1992
137）Noma H, Mimura T, Tatsugawa M, Shimada K：Aqueous flare and inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion：a case series. BMC Ophthalmol **13**：78, 2013
138）Noma H, Mimura T, Shimada K：Role of inflammation in previously untreated macular edema with branch retinal vein occlusion. BMC Ophthalmol **14**：67, 2014
139）Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M：Functional-morphological parameters, aqueous flare and cytokines in macular oedema with branch retinal vein occlusion after ranibizumab. Br J Ophthalmol **101**：180-185, 2017
140）Mashima A, Noma H, Yasuda K, Goto H, Shimura M：Anti-vascular endothelial growth factor agent reduces inflammation in macular edema with central retinal vein occlusion. J Inflamm **16**：9, 2019

Biomarkers in Retinal Vein Occlusion

Hidetaka NOMA

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

Abstract

Retinal vein occlusion is a disease presenting visual impairment due to obstruction of retinal veins, with macular edema being the primary determinant of visual prognosis. Currently, anti-vascular endothelial growth factor（VEGF）therapy is considered the first-line treatment ; however, refractory cases exhibiting treatment resistance or recurrence persist, suggesting the involvement of cytokines other than VEGF. Recent studies have clearly demonstrated that, in addition to VEGF, growth factors such as placental growth factor and inflammatory cytokines, represented by interleukin-6, are deeply involved in the pathogenesis. These factors induce leukocyte rolling and increased vascular permeability, exacerbating retinal microcirculatory impairment. Furthermore, quantitative assessment of retinal thickness and vascular density using optical coherence tomography（OCT）and OCT angiography（OCTA）can serve as useful biomarkers for predicting visual prognosis and treatment responsiveness. Integrating the use of these multifaceted biomarkers with technological innovations such as machine learning is expected to advance personalized medicine tailored to the specific pathophysiology of each case.

〈**Key words**〉: Retinal vein occlusion, macular edema, cytokines, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography

東医大誌　**84**(3)：254–260, 2026

総　　説

首下がり症候群（Dropped Head Syndrome）の診断と治療
― 後頚部支持機構破綻という病態概念に基づくアプローチ ―

Diagnosis and Treatment of Dropped Head Syndrome : An Approach Based on the Concept of Failure of the Posterior Cervical Supporting Structures

遠　藤　健　司
Kenji ENDO

東京医科大学整形外科学分野
Orthopedic Surgery, Tokyo Medical University

【要旨】　首下がり症候群（Dropped Head Syndrome : DHS）は、立位において頭部前屈位を呈し、水平視の維持が困難となる病態である。従来は頚部伸筋群の筋力低下、すなわち isolated neck extensor myopathy（INEM）として理解されてきたが、近年の画像研究により、筋・靱帯・骨性支持を含む後頚部支持機構全体の破綻として再定義されつつある。本総説では、特発性 DHS を中心に、腹臥位頚椎伸展 X 線による機能評価および造影 MRI による項靱帯損傷評価の意義を概説し、保存治療と手術治療の選択について論じた。とくに後頚部支持機構再建を目的とした項靱帯再建術は、固定術に依存しない新たな治療戦略として有用であり、病態に基づく治療選択の重要性を強調する。

はじめに

首下がり症候群（Dropped Head Syndrome : DHS）は、立位または歩行時に頭部前屈位を呈し、水平視の維持が困難となる病態である。頚胸椎移行部での過屈曲により *chin on chest* の状態を呈することが特徴である（図 1）。DHS は 70 歳以上の高齢女性に多く認められ、高齢化社会の進行に伴い患者数は増加傾向にある（図 2）。この疫学的特徴は、既報の臨床レビューとも一致する[1)2)]。

DHS の病因、診断および治療戦略については、Sharan らにより整形外科的視点から包括的に整理されているが[1)]、依然として病態の多様性が大きく、臨床的な診断や治療選択には課題が残されている。

従来、原発性の DHS は頚部伸筋群の筋力低下を主因とする機能障害、すなわち Isolated Neck Extensor Myopathy（INEM）として理解されてきた[2)3)]。しかしその後の報告により、DHS は筋原性病変に限定されるものではなく、頚椎変性疾患や脊髄症を背景とする症例も存在することが明らかとなった[4)5)]。

近年の画像研究および臨床経過の検討から、DHS は単なる筋原性疾患ではなく、後頚部支持機構全体の破綻として再定義すべき病態であることが示されている（後頚部支持機構破綻とは、頚部伸筋群、項靭帯、骨性支持を含む後頚部支持機構全体の機能的および構造的破綻を指す）[6-8)]。本総説では、特発性

令和 8 年 1 月 27 日受付、令和 8 年 4 月 13 日受理
キーワード：首下がり症候群、後頚部支持機構、腹臥位頚椎伸展 X 線、造影 MRI、項靱帯
連絡先：〒 160-0023　東京都新宿区西新宿 6-7-1　東京医科大学整形外科学分野
TEL：03-3342-6111（代表）



図 1　首下がり症候群の代表症例
立位において著明な頚部前屈を呈し、いわゆる *chin on chest* の状態となり、水平視の維持が困難となる。（本写真は匿名化処理を行い、掲載について患者の同意を得ています。）

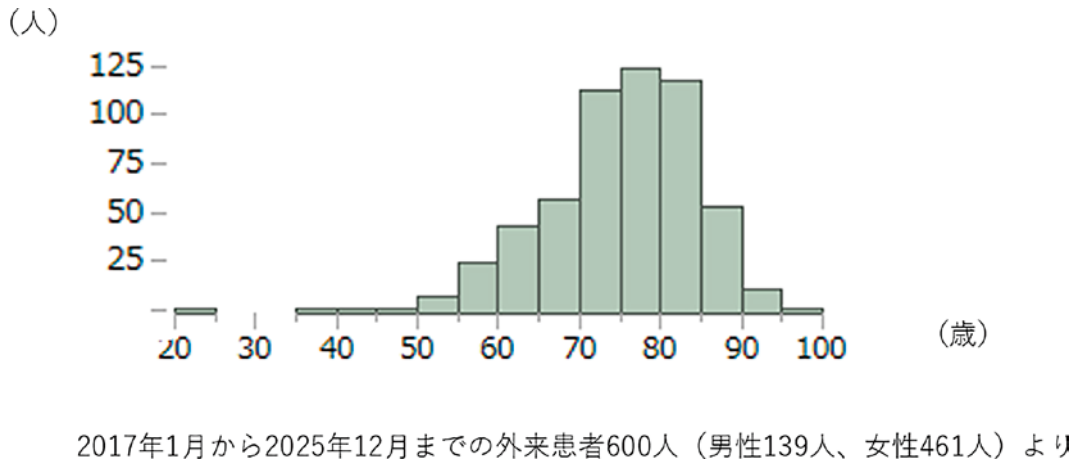


図 2　当院で診療した首下がり症候群患者の年齢・性別分布。
中央値 75 歳、70 歳以上の女性で多く、女性は男性より 3.3 倍多かった。

DHS を中心に、診断と治療について我々の一連の研究成果を軸として概説する。

首下がり症候群の定義と鑑別

DHS は以下の臨床的特徴を有する。

1.　立位において顕著な頭部前屈位を呈する
2.　臥位では変形が軽減し、可逆性を示す
3.　固定性頚椎後弯や高度な骨性変形を伴わない

原因疾患として、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、炎症性筋疾患、薬剤性筋障害などによる二次性 DHS が知られており[1)4)9)]、これらを除外した症例が特発性 DHS と診断される。

診　　断

1.　臨床症状

診断の基本は、立位および歩行時の頭部アライメントと、臥位での可逆性を確認することである。特発性 DHS では、臥位で頚椎前弯が部分的に回復し、他動的伸展が可能である症例が多いので、早期には診断に苦慮する。また、前方注視障害を訴えず、ふらつき、頚部のつっぱりなどの主訴とする場合も多い。

2.　単純 X 線評価と腹臥位頚椎伸展 X 線

立位側面 X 線では、Chin-Brow Vertical Angle（CBVA）を用いた評価が広く行われている（図 3a）[10)]。しかし

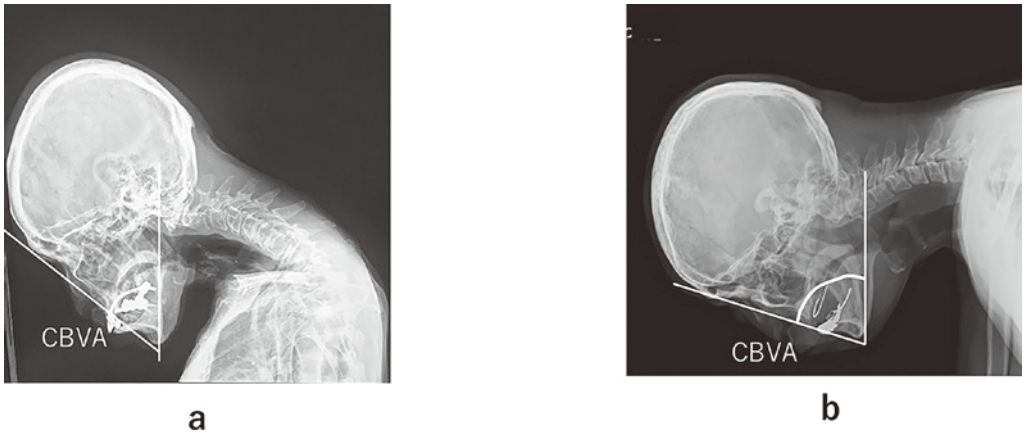


図 3　頚椎アライメントの X 線評価。
a：立位側面 X 線像における Chin-Brow Vertical Angle（CBVA）の測定。
b：腹臥位における頚椎自動伸展 X 線像。重力の影響を軽減した条件下での頚部伸展能を評価する。

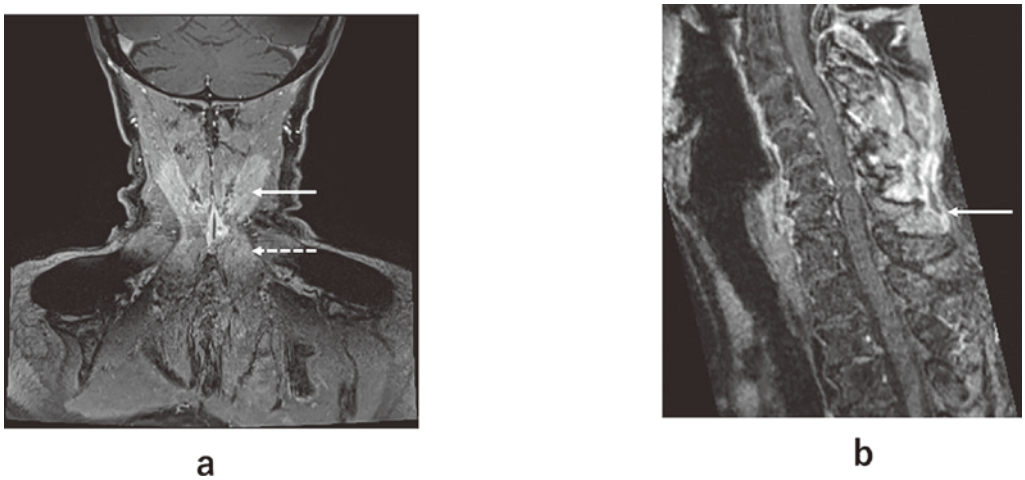


図 4　造影 MRI による項靱帯の評価。
a：前額面像、実線矢印：頭板状筋、点線矢印：小菱形筋、b：矢状断像。脂肪抑制 T1 強調造影像において、項靱帯付着部に異常造影を認め、後頚部支持機構の構造的破綻が示唆される。

立位 X 線のみでは、機能的可逆性や代償機構の残存を十分に評価することは困難である。この問題点に対し、我々は頚椎伸展 X 線による機能評価と全脊椎矢状面アライメントの特徴を報告し（図 3b）[11)12)]、頭部下垂した頚椎矢状面アライメントとその他の全脊椎矢状面バランスをとるための代償機能について検討を加えた[13)]。全脊椎および腹臥位での自動伸展能は、後頚部支持機構の機能的残存を反映し、保存治療後の改善予測と強く関連することを述べている。

3.　MRI による病態評価と項靱帯損傷

我々は、造影 MRI における項靱帯付着部の異常造影所見に着目し、これが単なる二次的変化ではなく、後頚部支持機構の破綻を反映する一次的病変である可能性を報告してきた（図 4）[14)15)]。具体的には、脂肪抑制 T1 強調造影像において、項靱帯の棘突起付着部および靱帯実質内に限局した異常造影が高頻度に認められ、これらの所見は非 DHS 症例ではほとんど認められなかった。さらに、この異常造影は単純 MRI で評価される頸部伸筋群の萎縮や脂肪変性とは必ずしも一致せず、筋変性に先行、あるいは独立して生じる構造的障害である可能性が示唆された。これらの知見を踏まえ、我々は造影 MRI 所見に基づく項靱帯損傷の重症度分類を提唱した[15)]（図 5）。本分類は、反応性変化から部分損傷、完全断裂、さらには頸部伸筋群の高度萎縮を伴う進行例までを段階的に評価するものであり、後頚部支持機構破綻の進行度を画像的に可視化することを目的としている。

この重症度分類は、Chin-Brow Vertical Angle

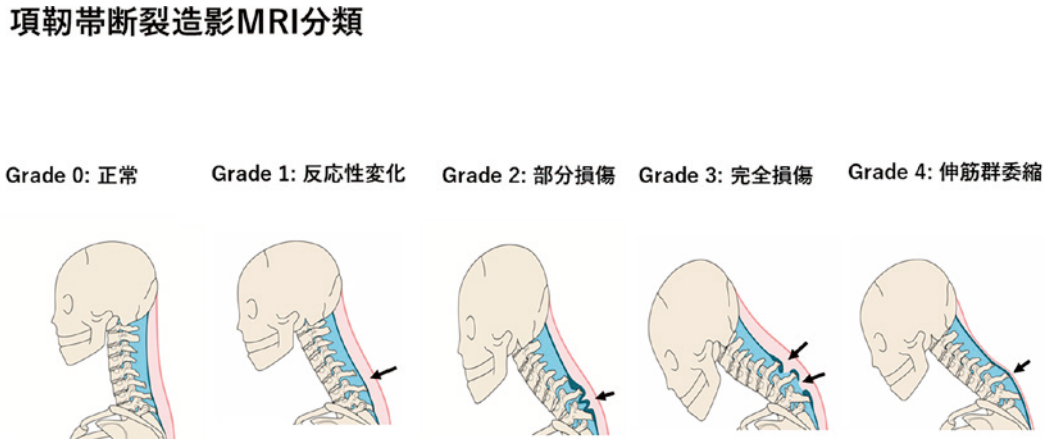


図 5　造影 MRI 所見に基づく項靱帯損傷の重症度分類。
Grade 0：正常、Grade 1：反応性変化、Grade 2：部分損傷、Grade 3：完全断裂、Grade 4：頚部伸筋群の高度萎縮を伴う状態を示す。

（CBVA）、腹臥位における頚部自動伸展能[16]、ならびに QOL 指標と有意な相関を示し、単なる画像所見の整理にとどまらず、DHS の重症度評価および機能的障害の程度を反映する指標として臨床的有用性を有することが明らかとなった。すなわち、造影 MRI による項靱帯評価は、DHS を「筋力低下の結果」として捉える従来の枠組みを超え、後頚部支持機構破綻という病態概念を裏付ける重要な画像的根拠となる。

治　　療

治療の第 1 選択は、装具、運動療法を中心とした保存療法である。保存療法を 3 か月行った後に、改善傾向を認めた場合は保存療法を継続し、まったく治療に反応が無い場合は手術を検討する。

1.　保存的治療

特発性 DHS では胸椎後弯拘縮を伴うことが多く、保存治療においては胸椎アライメントの是正を優先することが重要である（図 6）。この治療戦略は、腹臥位頚椎伸展能が残存する症例において特に有効である[11]。具体的な保存療法には、頚部装具療法、理学療法（頚部伸展機能訓練）、栄養・全身状態の評価が挙げられる。

我々の検討では、腹臥位頚椎伸展が可能な症例においては、保存治療により一定の改善が得られる一方、伸展不能例では改善率が著しく低いことが示されている[11]。

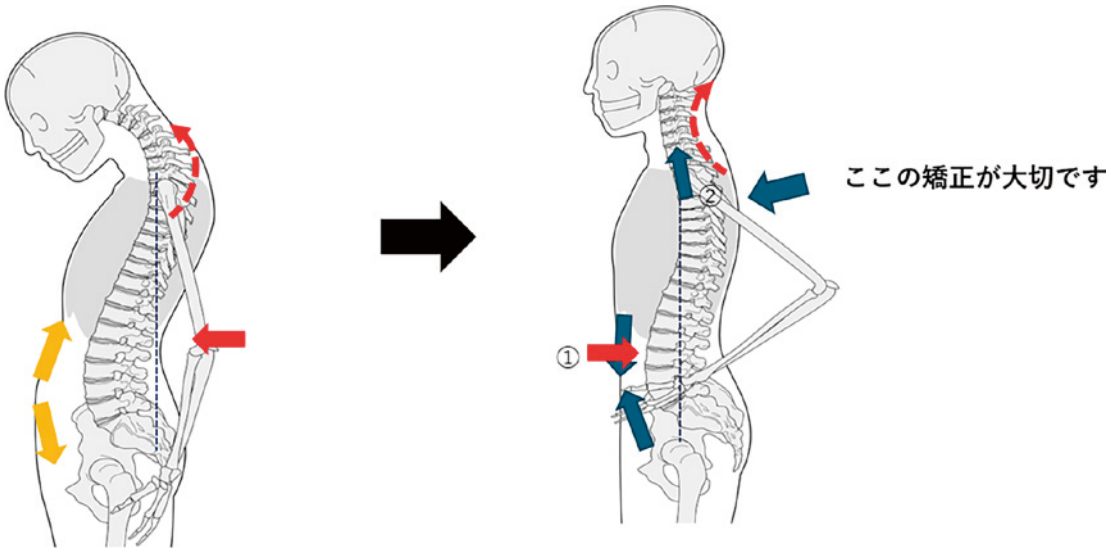


図 6　首下がり症候群に対する保存的治療の概念図。
胸椎後弯の矯正および後方支持張力の回復が初期治療として重要であることを示す。

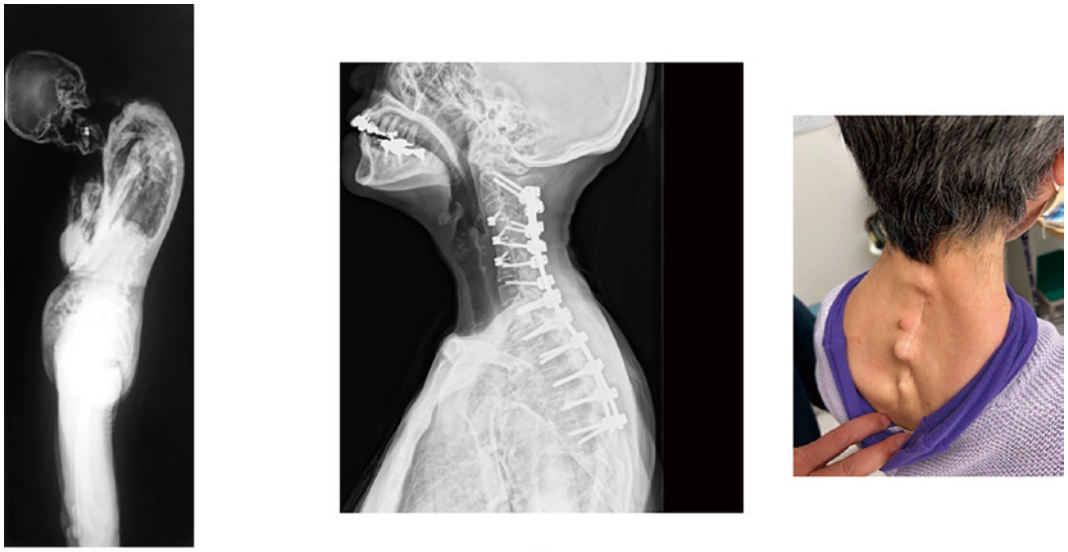


図 7　首下がり症候群に対する従来の手術治療。
a-c：後方固定術により矢状面アライメントは改善するが、頚椎可動域の制限や隣接椎間障害のリスクを伴う。

2.　手術治療の適応

保存治療に抵抗性を示し、
・水平視障害が高度
・日常生活動作が著しく制限される
・頭部支持が困難
といった症例では手術治療が検討される。

従来、DHS に対する外科的治療として後方固定術が選択されてきた（図 7）。固定術は矢状面アライメントの即時的改善をもたらす一方で、頚椎可動域の制限や隣接椎間障害といった問題点が指摘されている[3)14)]。

手術治療の位置づけ

首下がり症候群（Dropped Head Syndrome：DHS）に対する治療は、原則として保存的治療を第一選択とする。しかし、保存療法に抵抗性を示し、高度な水平視障害や日常生活動作の著明な低下を呈する症例では、手術治療が検討される。

とくに、腹臥位頚椎伸展 X 線において自動伸展が不能な症例や、造影 MRI で後頚部支持機構の高度破綻が示唆される症例では、保存治療による改善は期待しにくく、外科的介入の意義が大きいと考えられる。

1）　従来の手術治療：固定術の問題点

これまで DHS に対する外科的治療としては、後方固定術を主体とした脊椎矯正手術が多く報告されてきた。固定術は矢状面アライメントの即時的改善という点では有効である一方で、頚椎可動域の著明な制限、隣接椎間障害のリスク、高齢患者における侵襲性･合併症、といった問題点が指摘されている。とくに特発性 DHS では、骨性変形が軽度である症例も多く、「可逆性を有する機能障害」に対して過剰な固定を行うことの是非が議論されてきた。

2）　後頚部支持機構再建という新たな手術概念

近年、DHS を後頚部支持機構全体の破綻として捉える病態概念に基づき、固定術に依存しない項靱帯再建・補強を主体とした低侵襲手術が報告されている（図 8）[17)]。

本手術の基本概念は、
・頭部支持機能の再建
・後頚部支持機構の張力回復
・頚椎可動域の温存
にあり、従来の固定術とは異なる治療戦略を提示するものである。

3）　項靱帯再建術の特徴と適応

項靱帯再建・補強術は、造影 MRI で項靱帯付着部損傷が示唆され、かつ固定性後弯を伴わない症例において、とくに有用である。

本術式の利点として、
・高齢者にも適応しやすい低侵襲性
・可動域温存による QOL 維持
・必要に応じて将来的な固定術への移行が可能
といった点が挙げられる。従来の固定術とは異なる治療戦略を提示するものである。

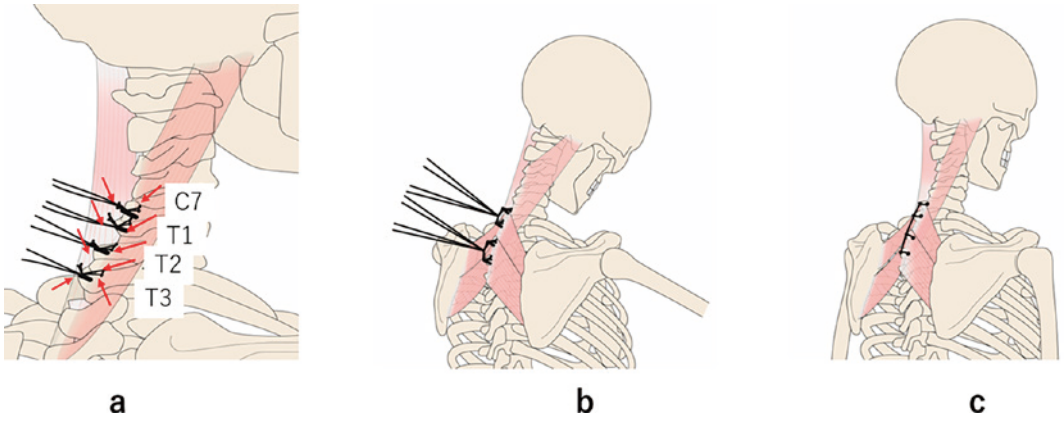


図 8　首下がり症候群に対する項靱帯再建術（fusionless surgery）。
a-c：後頚部支持機構を再建・補強することで、頭部支持機能の回復と頚椎可動域の温存を図る。

一方で、骨性変形が高度な症例や固定性後弯を呈する症例では、固定術を併用または選択する必要がある。

すなわち、DHS の手術治療は一律ではなく、病態に応じた術式選択が不可欠である。

4）　手術治療選択における画像評価の重要性

腹臥位頚椎伸展 X 線による機能評価および造影 MRI による後頚部支持機構の評価は、保存治療継続の可否、手術治療のタイミング、固定術か支持機構再建術かの選択を判断する上で、極めて重要な情報を提供する。これらを組み合わせた病態評価により、「固定すべき DHS」と「再建で対応可能な DHS」の適応診断が可能となる。

今後の展望

DHS は、単一の原因で生じる疾患ではなく、複数の病態が連続的に存在する症候群として理解する必要がある。腹臥位頚椎伸展 X 線と造影 MRI を組み合わせて評価することで、保存的治療によって改善が期待できる DHS と、早期に手術治療を検討すべき DHS を臨床的に判別できるようになりつつある。

今後の DHS 診療では、単に下垂した頭部を持ち上げることを目的とするのではなく、なぜ頭部下垂が生じたのかという病態を正確に評価し、それに基づいて治療法を選択することが、診療の質を高める上で重要になると考えられる。

結　　論

1.　首下がり症候群は後頚部支持機構全体の破綻として理解すべき病態である。

2.　腹臥位頚椎伸展 X 線と造影 MRI を組み合わせた病態評価に基づく治療選択は、今後の DHS 診療における新たな標準となる可能性がある。

COI 開示文：本論文発表内容に関連して特に申告すべきことはありません。

文　　献

1）　Sharan AD, Kaye D, Maltenfort M, Reddy H, Vaccaro AR：Dropped head syndrome：etiology and management.　J Am Acad Orthop Surg **20**：675-683, 2012
2）　Petheram TG, Hourigan PG, Emran IM, Weatherley CR：Dropped head syndrome：a case series and literature review.　J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**：136-139, 2008
3）　Gerling MC, Bohlman HH：Dropped head deformity due to cervical myopathy：surgical treatment outcomes.　Spine（Phila Pa 1976）**33**：E739-E745, 2008
4）　Amin A, Casey AT, Etherington G, et al.：Dropped head syndrome：diagnosis and management.　Br J Neurosurg **23**：453-458, 2009
5）　Koda M, Mannoji C, Inada T, Fujiwara T, Maeda T, Yonezawa Y, Taneichi H：Dropped head syndrome associated with cervical spondylotic myelopathy.　Spine（Phila Pa 1976）**41**：E1500-E1505, 2016
6）　Suárez GA, Kelly JJ Jr：The dropped head syndrome.　Neurology **42**：1625-1627, 1992
7）　Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, Bryan WW, Fleckenstein JL, Barohn RJ：Isolated neck extensor myopathy：a common cause of dropped head syndrome.　Neurology **46**：917-921, 1996
8）　Endo K, Kudo Y, Suzuki H, Murata K, Nishimura H, Tanaka H, Yamamoto K：Overview of dropped head syndrome：combined survey report of three facili-

ties. J Orthop Sci **24**: 1033-1036, 2019
9) Murata K, Endo K, Suzuki H, Kudo Y, Nishimura H, Tanaka H, Yamamoto K: Spinal sagittal alignment in patients with dropped head syndrome. Spine (Phila Pa 1976) **43**: E1267-E1273, 2018
10) Suk KS, Kim KT, Lee SH, Kim JM: Significance of chin-brow vertical angle in correction of kyphotic deformity of ankylosing spondylitis patients. Spine (Phila Pa 1976) **28**: 2001-2005, 2003
11) Kusakabe T, Endo K, Sawaji Y, Aihara T, Nishimura H, Murata K, Tanaka H: Mode of dropped head syndrome and efficacy of conservative treatment. J Orthop Surg (Hong Kong) **28**: 2309499020938882, 2020
12) Konishi T, Endo K, Aihara T, Sawaji Y, Nishimura H, Murata K, Tanaka H: Global sagittal spinal alignment at cervical flexion in dropped head syndrome. J Orthop Surg (Hong Kong) **28**: 2309499020948266, 2020
13) Nishimura H, Endo K, Sawaji Y, Aihara T, Murata K, Tanaka H: Global sagittal spinal compensation for dropped head alignment. Spine (Phila Pa 1976) **48**: 421-427, 2023
14) Endo K, Matsubayashi J, Sawaji Y, Aihara T, Nishimura H, Murata K: Histological characteristics of cervical extensor muscles in dropped head syndrome. Eur J Med Res **26**: 135, 2021
15) Endo K, Nishimura H, Sawaji Y, Aihara T, Murata K, Tanaka H: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging findings of the nuchal ligament in dropped head syndrome. Spine (Phila Pa 1976) **49**: 385-389, 2024
16) Sano H, Endo K, Nishimura H, Aihara T, Murata K, Tanaka H: A novel diagnostic examination for dropped head syndrome using prone cervical extension radiography. J Orthop Sci **29**: 1179-1182, 2024
17) Endo K, Kanai H, Sawaji Y, Aihara T, Nishimura H, Murata K: Nuchal ligament reconstruction surgery for dropped head syndrome: a case report. JBJS Case Connect **14**: e23.00611, 2024

東医大誌　**84**(3)：261–266, 2026

ミニレビュー

薬剤関連顎骨壊死の「いま」―発症リスク、国際指針、そして新たな治療アプローチ―

The Current Landscape of MRONJ : Risk Stratification, International Guidelines, and Emerging Therapeutic Approaches

八王子医療センター歯科口腔外科／口腔外科学分野 : 長谷川温
口腔外科学分野 : 近津大地
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hachioji Medical Center/
Department of Oral and Maxillofacial Surgery : On HASEGAWA
Department of Oral and Maxillofacial Surgery : Daichi CHIKAZU

令和 7 年 12 月 1 日受付、令和 8 年 3 月 3 日受理
キーワード：MRONJ（薬剤関連顎骨壊死）、ビスホスホネート、デノスマブ、骨吸収抑制薬、血管新生阻害薬

はじめに

2003 年、Marx がビスホスホネート投与後に治癒不全を示す顎骨壊死を報告し[1]、いわゆるビスホスホネート関連顎骨壊死（bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ）が臨床的に問題視されるようになった。その後、症例集積が相次いで疾患概念が共有され、アメリカ口腔顎顔面外科学会（AAOMS）は 2006 年にタスクフォースによる初版提言をまとめ、2007 年に最初の公式ポジションペーパー（PP）として定義・診断基準・管理方針を公表した[2]。以降、対象薬剤はビスホスホネートにとどまらず、RANKL 阻害薬（デノスマブ）や血管新生阻害薬へと広がり、呼称も BRONJ から薬剤関連顎骨壊死（medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ）へと拡張された（表 1）。臨床的には露出骨の有無、感染の合併、病変範囲に基づくステージ分類（表 2）を前提に管理方針が整理され、各 PP はこの枠組みに沿って「保存的中心」から「症状に応じた外科介入の前倒し」へと更新されてきた。現在、MRONJ は歯科口腔外科のみならず、腫瘍内科、整形外科、乳腺外科、泌尿器科など複数の診療科が共有すべき合併症として位置づけられている[3-5]。なお本稿では、便宜上、概ね 2000 年代～ 2010 年代前半を「BRONJ 期」、それ以降を「MRONJ 期」と呼ぶ。

MRONJ が改めて重要視される背景として、第一に、ビスホスホネート製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制薬が骨転移・骨粗鬆症治療で長期投与として標準化していることが挙げられる。とくに投与期間の延長に伴い、MRONJ が一定頻度で顕在化することが報告されている。骨粗鬆症患者の長期投与例では、従来「きわめて稀」とされた 0.01～0.02% という水準から、経過とともに 0.2% 前後まで有病率が上昇し得ることが明らかにされている[6]。さらに、大規模コホートでは累積投与期間が 1 年以上となる段階で発症リスクが有意に上昇し、その後も用量依存的に増大することが示されている[7]。したがって、骨粗鬆症という母集団の大きい領域において、MRONJ は “ほぼ起こらない偶発的副作用” ではなく、治療初期からあらかじめ織り込むべき予測可能な合併症と位置づけられる。

本稿では、近年の代表的報告を手がかりに、(1) MRONJ 発症の病態機序を骨代謝と血管新生の「連動（カップリング）」という視点から再整理した Lee ら[8] の考察、(2) 実地臨床における薬剤別リスクと発症率を明らかにした Brunner ら[9] の長期解析、

表 1

MRONJ の定義	
1	BP や Dmab 製剤による治療歴がある。
2	8 週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める。または口腔内、あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を 8 週間以上認める。
3	原則として、顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない。

PP2023 では、以下の 3 項目を満たした場合に MRONJ と診断する。（文献 13 より引用改変）

表 2

MRONJ の臨床症状とステージング	
Stage 1	無症状で感染を伴わない骨露出／骨壊死またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める ・下顎隆起や顎舌骨筋線後方の骨露出（根尖病変や埋伏歯による感染由来を否定） ・義歯性潰瘍由来 ・歯性感染が（ほぼ）全くない歯の自然脱落 ・抜歯後ドライソケット様で排膿なし
Stage 2	感染／炎症を伴う骨露出／骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める 発赤、疼痛を伴い、排膿がある場合と無い場合とがある
Stage3	下記の症状を伴う骨露出／骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔を認める ・下顎では下縁や下顎枝に至る骨露出／骨壊死 ・上顎では上顎洞、鼻腔、頬骨に至る骨露出／骨壊死、鼻・上顎洞口腔瘻形成 ・病的骨折や口腔外瘻孔

MRONJ の臨床症状とステージ分類（Stage 1-3）を示す。（文献 13 より引用改変）

（3）AAOMS を含む本邦における PP の変遷と、そこから導かれる現在の治療戦略を概観する[3-5,10-13]。これらを統合し、予防戦略、外科的介入のタイミング、医科と歯科における主治医間連携のあり方について整理することを目的とする。以下ではまず、「なぜ顎骨だけが壊死しやすいのか」という病態生理学的な問いから検討を始める。

（1）　連関モデルで読み解く発症機序（Lee, 2025）

Lee ら[8] は、MRONJ を単に「顎骨が壊死する疾患」としてではなく、「本来連動しているはずの骨吸収と血管新生の修復サイクルが破綻した結果として顎骨が治癒不全に陥る病態」と再定義した。従来は「骨吸収抑制により破骨細胞が抑制されることで骨のターンオーバーが停止し、結果として壊死骨が残存する」という説明が主流であった。しかしこの説明だけでは、MRONJ がなぜ顎骨に特異的に発生しやすいのか、あるいは抜歯後に創部の上皮化が遷延し慢性的な露出骨が残存する臨床像を十分に説明できなかった。Lee らは、局所の微小循環障害と慢性炎症・感染の持続という要素を加え、MRONJ をより動的かつ複合的な治癒障害モデルとして整理している。

図 1 に示すように、骨リモデリング単位（bone multicellular unit : BMU）では、骨吸収（破骨細胞）と血管新生（内皮細胞）および骨形成（骨芽細胞）

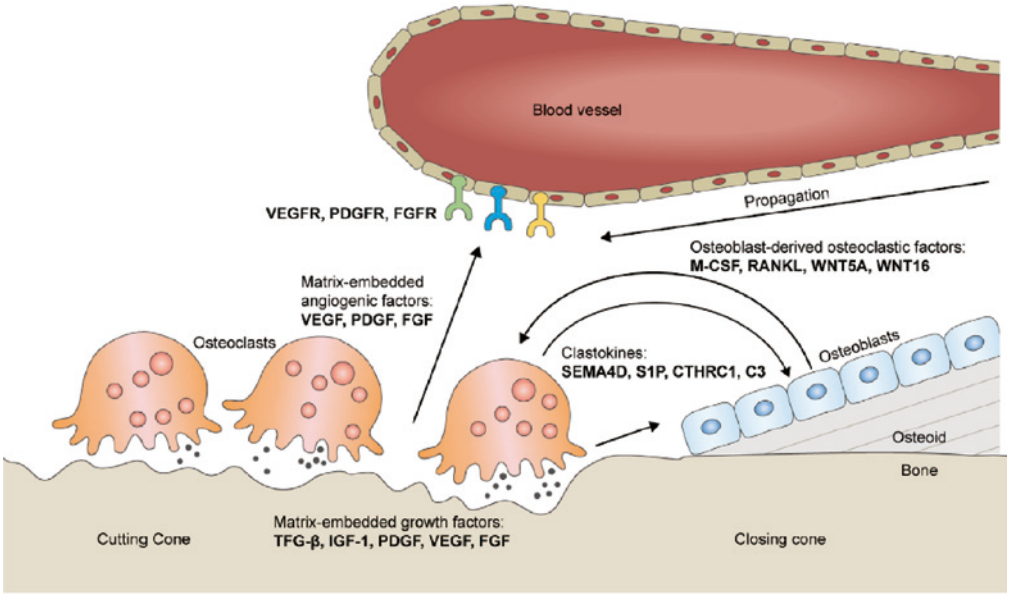


図 1　BMU における骨吸収と血管新生の連関
骨リモデリング単位（bone remodeling unit : BMU）において、破骨細胞による骨吸収（cutting cone）と、血管新生および骨芽細胞による骨形成（closing cone）が連動して進行する概念図。（文献 8 より引用改変）
用語 : Osteoclast（破骨細胞）; Osteoblast（骨芽細胞）; Angiogenesis（血管新生）
略語 : BMU, bone remodeling unit ; VEGF, vascular endothelial growth factor ; RANKL, receptor activator of nuclear factor κB ligand ; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor

がカップリングして修復が進む。骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬によりこの連動が分断されると、壊死組織のクリアランスと血管新生が同時に停滞し、局所低還流・低酸素・細菌汚染が固定化される（図 1）。

さらに Lee らは、複数の仮説のうち、「骨吸収抑制 → 血管新生障害 → 創傷治癒遷延（感染の固定化）→ MRONJ」という経路（モデル 3）が最も妥当であると結論づけた（図 2）。本モデルは、壊死骨のクリアランス不全とバイオフィルム形成による慢性炎症を中核に、MRONJ を “悪循環として固定化する治癒障害” として捉える点に特徴がある。

この視点は、臨床でしばしば経験する経過、すなわち「抜歯後の骨面が長期間白色に露出したまま上皮化せず、洗浄や局所管理を行っても排膿や疼痛を繰り返す」という病態をよく説明する。臨床でみる抜歯後の露出骨遷延は、正常では破骨細胞による壊死・汚染骨片の除去に伴って VEGF などが放出され血管新生が誘導される一方、骨吸収抑制下ではこの初期イベントが阻害され、低灌流の壊死骨が残存して細菌バイオフィルムが成熟し、疼痛・排膿が反

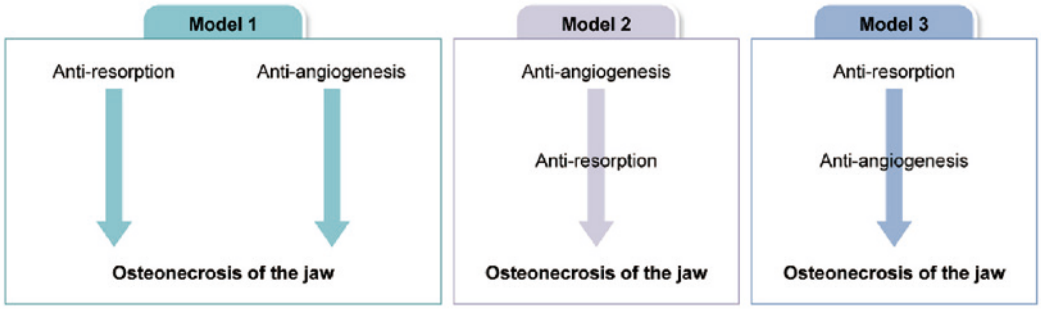


図 2　顎骨壊死に至る仮説モデル
骨吸収抑制（anti-resorption）と血管新生抑制（anti-angiogenesis）が顎骨壊死に至る機序に関する 3 つの仮説モデル。Lee らはモデル 3（骨吸収抑制→血管新生低下→顎骨壊死）を最も妥当と整理している。（文献 8 より引用改変）
用語 : Anti-resorption（骨吸収抑制）; Anti-angiogenesis（血管新生抑制）; Osteonecrosis of the jaw（顎骨壊死）

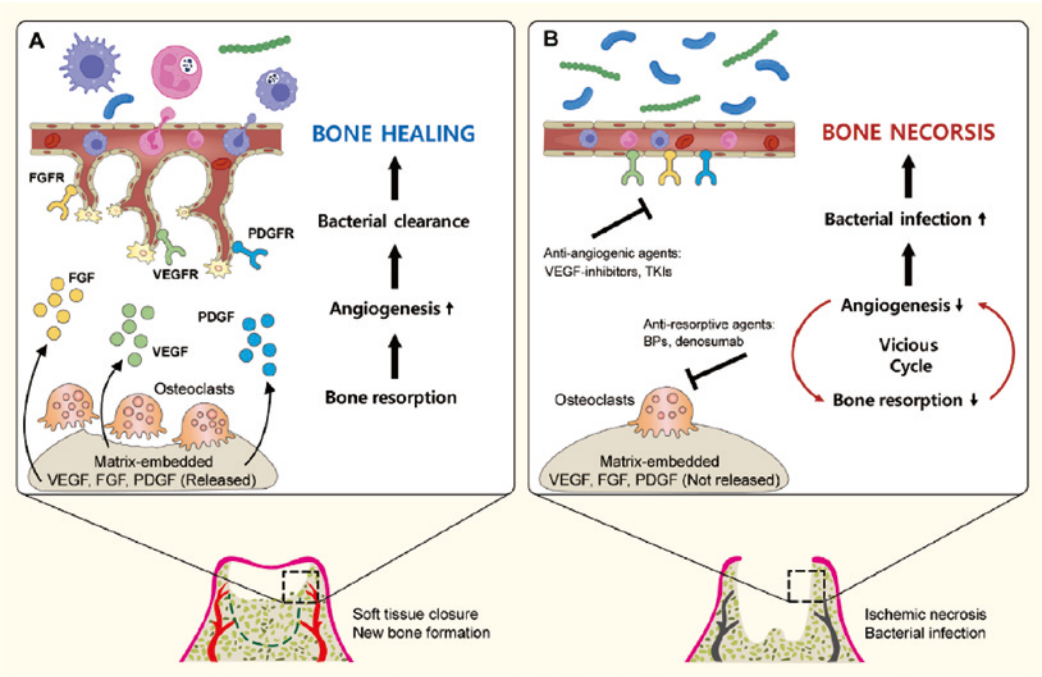


図 3　正常治癒 vs MRONJ に至る治癒不全
抜歯窩などの創傷治癒における、正常（A）と治癒不全（B）の対比。骨吸収抑制薬（BP/デノスマブ）や抗血管新生薬（VEGF 阻害薬/TKI）により骨吸収と血管新生が低下すると、細菌感染が遷延し、虚血・壊死が進行し得る。（文献 8 より引用改変）
用語 : Bone healing（骨治癒）; Bone necrosis（骨壊死）; Bacterial infection（細菌感染）
略語 : BP, bisphosphonate ; VEGF, vascular endothelial growth factor ; TKI, tyrosine kinase inhibitor ; denosumab（デノスマブ）

復することで説明できる（図 3）。したがってMRONJ は “待てば治る露出骨” ではなく “治癒サイクルが停止し感染が固定化する創傷治癒不全” であり、症状持続例ではデブリードマンや軟組織被覆などの外科的介入を早期から選択肢として考える根拠となる。

（2） 実地臨床での発症率と薬剤別リスク（Brunner, 2025）

Brunner ら[9] は、MRONJ の臨床的背景と実務上のリスクを把握する目的で、乳がん骨転移症例 639 例（2000–2020 年）を対象に、骨吸収抑制薬の種類・使用シークエンス別に MRONJ の発症率と発症時期を解析した（表 3）。

MRONJ 発症率は全体で 8.8% であり、薬剤別にはビスホスホネート単独 2.8%、デノスマブ単独 11.6%、両薬剤の順次使用 16.3% と、デノスマブ関連群で高率であった。発症までの期間中央値は 4.6 ～ 8.4 年と比較的長期に及ぶ。

つまり MRONJ は治療開始後早期の偶発症ではなく、長期曝露ののちに累積的に顕在化し得る合併症である。順次使用群で発症率が最も高いことは、BP →デノスマブなど治療戦略の変更時点を「口腔内再評価のタイミング」と捉える重要性を示唆する。重要なのは「高リスク薬剤を避ける」ことではなく、導入前から歯科が関与して慢性炎症源を整理し、治療中も定期モニタリングと早期介入を組み込むことで、発症・重症化を抑える運用を標準化する点にある。

（3） ポジションペーパー（PP）の変遷からみた治療方針のアップデート

本章では、表 2 のステージ分類を前提に、各国・各学会の PP における診療方針の変遷を概観する[2–5,10–13]。BRONJ 期は、病態を主にビスホスホネート関連の骨壊死として捉え、侵襲回避・保存的管理中心が基本で、露出骨は洗浄と衛生管理、外科切除は高度病変（Stage 3）に限定、抜歯は極力回避、必要に応じて休薬という「触らず待つ」戦略が一般的であった。

表 3

項目	MRONJ なし（*n*=583）	MRONJ あり（*n*=56）	合計（*n*=639）	*P* 値
	患者背景			
年齢（歳），中央値（Ql-Q3）	62.6（50.4-73.2）	59.1（45.7-67.0）	61.8（50.1-72.9）	0.0124
閉経状況，*n*（%）				0.763
閉経前	120（24.6）	12（26.7）	132（24.8）	
閉経後	367（75.4）	33（73.3）	400（75.2）	
BMI，*n*（%）				0.14
低体重（BM1<19）	22（55.7）	0（0.0）	22（5.1）	
標準体重（1 ≦ BM1<25）	168（43.6）	17（37.8）	185（43.0）	
過体重（BMl ≧ 25）	195（50.7）	28（62.2）	223（51.9）	
併存疾患，*n*（%）				
2 型糖尿病	51（9.1）	7（12.7）	58（9.4）	0.383
骨粗鬆症	99（20.1）	7（13.5）	106（19.4）	0.251
転移，*n*（%）				0.468
原発転移（初診時）	262（44.9）	28（50.0）	290（45.4）	
続発転移（再発／二次）	321（55.1）	28（50.0）	349（54.6）	
腫瘍 IHC（免疫組織化学），*n*（%）				
ホルモン受容体陽性	361（61.9）	44（78.6）	405（75.0）	0.092
HER2 陽性	116（21.0）	11（20.0）	127（20.9）	0.86
トリプルネガティブ	145（24.9）	7（12.5）	152（23.8）	0.038
骨吸収抑制療法，*n*（%）				＜ .0001
デノスマブ単独	258（44.3）	34（60.7）	292（45.7）	
ビスホスホネート単独	248（42.9）	7（12.5）	255（39.9）	
ビスホスホネート→デノスマブ（逐次）	77（13.2）	15（26.8）	92（14.4）	

MRONJ の有無別にみた患者背景および治療関連因子（乳がん骨転移症例）
骨吸収抑制療法を受けた乳がん骨転移症例を対象に、MRONJ の有無で患者背景・腫瘍因子・治療因子を比較した。（文献 9 を基に作成）

表 4

MRONJ の治療	
Stage 1	保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、局所的抗菌薬の注入など） または外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）
Stage 2	保存的治療と外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除など）のいずれも適応されるが、外科的治療の方が治癒率は高く、全身状態が許せば外科的治療を優先する 患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療（抗菌性洗口液、洗浄、抗菌薬全身投与など）を行う
Stage 3	外科的治療（壊死骨＋周囲骨切除、区域切除など） 患者の状態や希望等により外科的治療が選択されない場合は、保存的治療を行う

PP2023 ではステージ 1 では保存的治療と外科的治療の両者を、ステージ 2 および 3 では外科的治療を推奨するが、外科的治療の適応については患者の希望や全身状態等を考慮して決定することが必要としている。（文献 13 より引用改変）

その後、RANKL 阻害薬や血管新生阻害薬でも発症する多因子病態として再定義され、がん骨転移や高度骨粗鬆症など長期管理群での課題（疼痛・感染コントロールの難しさ、露出骨遷延による QOL 低下）が明確になった。加えて、限局病変に対するデブリードマン＋粘膜被覆で症状・露出骨・汚染を短期間に改善できる報告が蓄積し、機能温存と QOL の観点から早期外科介入を肯定する流れが強まっている。

AAOMS の PP 2022 では段階的管理を基本に、Stage 1 は衛生管理中心、Stage 2 は薬物療法追加、Stage 3 で外科切除を検討と整理しつつ、症状持続例での外科介入を許容する立場を示した[5]。欧州ではイタリア顎顔面外科学会および口腔病理医会合同 PP が、Stage 1/2 でも症状や露出骨に応じた限定的な外科処置の介入を推奨し、この姿勢は 2020 年のコンセンサス以降一貫している[10)11)]。本邦 PP も、Stage 2-3 での外科切除・再建の積極化に加え、Stage 1/2 でも感染や露出骨が続く病変に局所外科を選択肢として明確化し、「まず保存的」から「症状・局在・全身治療スケジュールに応じて外科コントロールを前倒し」へと方針転換を示した[12)13)]（表 4）。

臨床における実務ポリシー

1. 予防の前倒し : 薬剤導入前に口腔評価を行い、慢性炎症源（重度歯周病・残根・不良補綴・衛生不良）を系統的に処置。
2. 抜歯の再定義 : 一律回避ではなく、清掃・縫縮・創保護と、必要時の投与スケジュール調整のもと計画的に実施。
3. 早期外科介入の検討 : Stage 1 でも症状持続や露出骨が刺激・感染温床となる場合は、限定的デブリードマン＋軟組織被覆を検討。
4. 進行例の集学的治療 : Stage 2-3 は壊死骨切除と再建に周術期の疼痛・感染制御を組み合わせる。
5. 多職種連携 : 腫瘍内科・整形外科等と投与計画と口腔処置のタイミングを共有し、発症予防・重症化回避につなげる。

ま と め

本稿は、Lee らの「骨吸収―血管新生連動の破綻による創傷治癒不全」という病態モデル[8)]と、Brunner らの長期コホートが示した薬剤別リスク[9)]を核に、MRONJ を機序（なぜ治らないのか）と疫学（どの患者群で起こりやすいのか）の両面から整理し、さらに PP のアップデートを踏まえて、① 予防の前倒し、② 抜歯の “計画的実施” への再定義、③ 早期外科介入の選択肢化という実務ポリシーとしてまとめた。今後は、薬剤導入前から歯科口腔外科が関与し、投与スケジュールと口腔処置の時期を設計するプロアクティブ・マネジメントを、各施設で確立していく必要がある。

謝　　辞

本稿の作成にあたり、日常診療において良好な連携を賜っている関連診療科および関係各部署の皆様に深謝いたします。

COI 開示

本論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

文　　献

1) Marx RE : Pamidronate（Aredia）and zoledronate

(Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg **61** (9) : 1115-1117, 2003. doi:10.1016/S0278-2391 (03)00720-1.
2) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg **65** : 369-376, 2007. doi:10.1016/j.joms.2006.11.003.
3) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. J Oral Maxillofac Surg **67** (5 Suppl) : 2-12, 2009. doi:10.1016/j.joms.2009.01.009.
4) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J Oral Maxillofac Surg **72** : 1938-1956, 2014
5) Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2022 Update. J Oral Maxillofac Surg **80** (5) : 920-943, 2022. doi:10.1016/j.joms.2022.02.008.
6) Kim JW : Medication-related osteonecrosis of the jaw. J Bone Metab **28** (4) : 279-291, 2021. doi:10.11005/jbm.2021.28.4.279.
7) Park JH, Lee YK, Kim JW, Koo KH : Cumulative bisphosphonate dose and risk of osteonecrosis of the jaw in women with osteoporosis : a nationwide cohort study. Front Endocrinol (Lausanne) **12** : 774820, 2021. doi:10.3389/fendo.2021.774820.
8) Lee K, Kim K, Kim JY, Kim J-W, Kang Y-H, Kim YH, Kim S-J : Mechanisms underlying medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Dis. **31** (4) : 1073-1083, 2025. doi:10.1111/odi.15198. Epub 2024 Nov 18.
9) Brunner C, (multi-center Tyrol Breast Cancer Group) : Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up : a population-based multicenter retrospective study. J Clin Oncol **43** (2) : 180-188, 2025. doi:10.1200/JCO.24. 00171. Epub 2024 Aug 20.
10) Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. : Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) prevention and diagnosis : Italian consensus update 2020. Int J Environ Res Public Health **17** (16) : 5998, 2020. doi:10.3390/ijerph17165998.
11) Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al. : Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Oral Dis. **00** : 1-31, 2024. doi:10.1111/odi.14887.
12) 顎骨壊死検討委員会 : 薬剤関連顎骨壊死の病態と管理 : ポジションペーパー 2016. 日本口腔外科学会, (2017)
13) 顎骨壊死検討委員会 : 薬剤関連顎骨壊死の病態と管理 : 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023. 日本口腔外科学会, 2023

東医大誌　**84**(3)：267-272, 2026

ミニレビュー

蕁麻疹の病態と治療

Pathophysiology and Treatment of Urticaria

東京医科大学茨城医療センター皮膚科：
神崎美玲
Department of Dermatology, Tokyo Medical University, Ibaraki Medical Center：
Mirei KANZAKI

令和 7 年 12 月 24 日受付、令和 8 年 4 月 7 日受理

はじめに

蕁麻疹の病態は肥満細胞の急激な脱顆粒によって説明されるが、未知の部分が多く、症状の現れ方、および治療の内容も症例により大きな違いがある。抗ヒスタミン薬の内服により症状は消失し、数日の経過で治癒に至る例が多い一方、5 年、10 年と症状を繰り返す例や、仕事や学業を休まねばならないほどの重症例もある[1]。さらに、アナフィラキシーに伴う場合や一部の血管性浮腫ではショックや気道閉塞をきたして死に至ることもある。また、肥満細胞を脱顆粒させる分子機構と蕁麻疹と関連する様々な誘因・背景因子の存在はよく知られているが、分子レベルでの両者の関係はいまだ解明されていない点が多い。

定　　義

蕁麻疹は膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴う。通常の蕁麻疹に合併して、あるいは単独に皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫は、特に血管性浮腫と呼ぶ[2]。

症　　状

膨疹は全身のいずれにも出現する（図 1a）。血管性浮腫は多くの場合、顔面、特に眼瞼、口唇に好発する（図 1b）が、腸管または四肢の皮膚深部の浮腫として現れることもある。個々の皮疹の形、大きさ、持続時間は様々であるが、病型による一定の傾向があり、その性状は病型診断ための参考になる。多くの場合、症状は皮膚に限局するが、腹痛、発熱、気分不良、気道閉塞感、嘔吐等の症状を伴うこともあり、これらの場合はアナフィラキシーまたは他の全身性疾患の鑑別が必要である[2]。



図 1a　蕁麻疹：上肢に膨疹が多発している

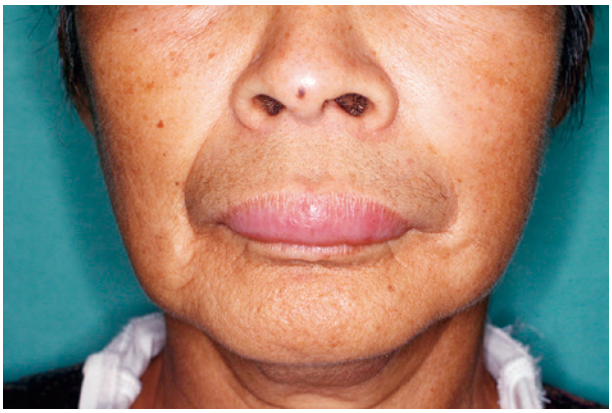


図 1b　血管性浮腫：上口唇の浮腫性腫脹がみられる

病　　態

蕁麻疹では、病態カスケードは病型や症例により様々であると考えられるが、最終的には真皮に存在する肥満細胞が何らかの刺激により脱顆粒し、皮膚組織内にヒスタミン、IL-4、IL-13、IL-31 などが放出され、皮膚微小血管や知覚神経に作用することで紅斑、血漿成分の漏出、および痒みを生じる[3]。蕁麻疹における肥満細胞活性化の機序としてはⅠ型アレルギーが広く知られているが、実際には原因として特定の抗原を同定できることは少ない[4]。一方、蕁麻疹にはⅠ型アレルギー以外に機械的擦過をはじめとする種々の物理的刺激や薬剤、運動、体温上昇などに対する過敏性によるもの、明らかな誘因なく自発的に膨疹が出現するものなどがあり、症例によりこれらの機序のいずれか、または複数の因子が複合的に関与して病態を形成すると考えられる（表 1）[2]。もっとも頻度が高い病型である慢性蕁麻疹では、細胞膜上に高親和性 IgE 受容体（FcεRI）を発現している肥満細胞と好塩基球の活性化がその病態の主役となる。肥満細胞と好塩基球の活性化機序については不明な点が多く残されているが、TPO（thyroid peroxidase）、IL-24、ds-DNA などの自己抗原に対する IgE や、FcεRI ないし細胞膜上の IgE に対する自己抗体が関与することが知られている（図 2）[5]。近年、血液凝固・線溶因子の活性化により産生された C5a により、肥満細胞と好塩基球が活性化されることが明らかとなった[6]。また、慢性蕁麻疹の膨疹部においては肥満細胞に Mas-related G protein-coupled receptor X2（MRGPRX2）が高発現しており、compound40/80 やサブスタンス P などのペプチドにより活性化されて IgE 非依存的に肥満細胞の脱顆粒が引き起こすことが報告されている[7]。活性化した肥満細胞と好塩基球が起点となり、ヒスタミン、サイ

表 1　蕁麻疹の病態に関与する因子

1. 直接的誘因（主として外因性、一過性）
   1）外来抗原
   2）物理的刺激
   3）発汗刺激
   4）食物
      食物抗原、食品中のヒスタミン、仮性アレルゲン、食品添加物、サリチル酸
   5）薬剤
      抗原、造影剤、NSAIDs、防腐剤、琥珀酸エステル、バンコマイシンなど
   6）運動
2. 背景因子（主として内因性、持続性）
   1）感作（特異的 IgE）
   2）感染
   3）疲労・ストレス
   4）食物
      抗原以外の上記成分
   5）薬剤
      アスピリン、その他の NSAIDs、アンジオテンシン変換酵素阻害薬など
   6）IgE または高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体
   7）基礎疾患
      膠原病および類縁疾患、造血系疾患、遺伝性欠損など
      血清病、その他の内臓病変など
      日内変動

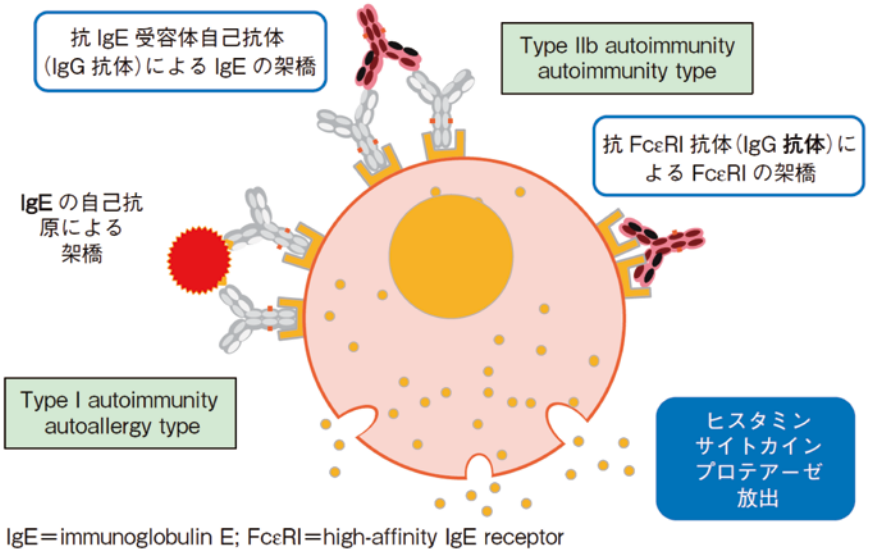


図 2　慢性蕁麻疹の病態

トカイン、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロテアーゼなどが放出され周囲の細胞に作用することで蕁麻疹が形成される。

診断と分類

蕁麻疹の特徴は個々の皮疹の経過にある。すなわち、痒みを伴う紅斑および膨疹が 24 時間以内に出没することが確認できればほぼ蕁麻疹と考えて良い。しかし、その対処のしかたは蕁麻疹の種類により大きく異なり、緊急性の判断と正しい病型診断が重要である[2]。また、蕁麻疹の発症機序、膨疹出現の直接刺激、およびその他の臨床的特徴は多岐に亘り、かつそれらが必ずしも 1 対 1 に対応しない。日本皮膚科学会が策定した蕁麻疹治療ガイドライン 2018 では、蕁麻疹の主たる病型は、4 グループ 16 病型で構成されている（表 2）[1]。なお、これらの分類は、主として臨床的な特徴に基づくもので、症例によっては 2 つ以上の蕁麻疹の病型が認められることがあり、これらの分類に当てはまりにくいものもある。それゆえ、診察に際しては個々の症例における蕁麻疹の全体像を捉え、各病型の特徴を踏まえてゴールに至るための道筋を見いだすことが大切である。

表 2　蕁麻疹の主たる病型

I.　特発性の蕁麻疹
　1.　急性蕁麻疹（発症後 6 週間以内）
　2.　慢性蕁麻疹（発症後 6 週間以上）
II.　刺激誘発性の蕁麻疹
　1.　アレルギー性の蕁麻疹
　2.　食物依存性運動誘発アナフィラキシー
　3.　非アレルギー性の蕁麻疹
　4.　アスピリン蕁麻疹（不耐症による蕁麻疹）
　5.　物理性蕁麻疹
　　（1）　機械性蕁麻疹
　　（2）　寒冷蕁麻疹
　　（3）　日光蕁麻疹
　　（4）　温熱蕁麻疹
　　（5）　遅延性圧蕁麻疹
　　（6）　水蕁麻疹
　6.　コリン性蕁麻疹
　7.　接触蕁麻疹
III.　血管性浮腫
　1.　特発性の血管性浮腫
　2.　刺激誘発型の血管性浮腫
　3.　ブラジキニン起因性の血管性浮腫
　4.　遺伝性血管性浮腫
IV.　蕁麻疹関連疾患
　1.　蕁麻疹様血管炎
　2.　色素性蕁麻疹
　3.　Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

日常診療で遭遇する頻度が最も高いのは明らかな原因･誘因のない、いわゆる特発性の蕁麻疹であり、感染、食物、疲労・ストレス、IgE または高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体などが背景、悪化因子となり得る（表 1）。

血管性浮腫は皮膚、粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫で､数日以内に跡形無く消退する。顔面、特に口唇、眼瞼に好発し、強い気道浮腫を生じると窒息の危険性がある。皮疹部に組織障害がなく、突然出現しては消退する経過は他の表在性の蕁麻疹と同様であるが、必ずしも痒みはなく、個々の皮疹は 2、3 日持続することが多い。症状の出現のしかたは通常の蕁麻疹と同様、自発的に出没するものと特定刺激ないし負荷により皮疹が誘発されるものがある。病態には、通常の蕁麻疹と同様の肥満細胞の関与するものと､ブラジキニンの関与するものがある。特発性の血管性浮腫と刺激誘発型の血管性浮腫が前者に、ブラジキニン起因性の血管性浮腫と遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema、HAE）が後者に該当する。

検　　査

蕁麻疹の病型は、多くの場合個々の皮疹の性状と経過により診断できる。特発性の蕁麻疹および特発性の血管性浮腫は、臨床的な経過と皮疹の性状、他の疾患ならびに蕁麻疹の病型を除外することで診断する。そのため、特に特発性の蕁麻疹の診断には特別な検査を要しない。

臨床的にアレルギー性の蕁麻疹が疑われる場合は、病歴にもとづき、被疑抗原に対する血清特異的 IgE の検出､皮膚テスト（プリックテスト､スクラッチテスト、皮内テスト）、末梢血の好塩基球活性化試験（ヒスタミン遊離試験）などが診断確定と原因物質の特定のために有用である。食物抗原による蕁麻疹が疑われる場合は､「厚生労働科学研究班による食物アレルギー診療の手引き 2023」[8] を参照する。物理性蕁麻疹、接触蕁麻疹では、原因ないし誘因として疑われる負荷または物質との接触により皮疹を誘発することで診断を確定できる。コリン性蕁麻疹では、アセチルコリン皮内テストで過敏性を確認できることがある。

特発性の蕁麻疹では、表 1 に挙げる種々の因子が関与することが知られており､必要に応じて末梢血、CRP、抗核抗体、甲状腺機能検査、甲状腺自己抗体

検査、非特異的 IgE 値、血液凝固系などを測定する[5]。慢性蕁麻疹におけるヒスタミン遊離活性を有する自己抗体は、自己血清を用いた皮内テストや、自己血清と健常人末梢血好塩基球を用いたヒスタミン遊離試験または好塩基球活性化試験により存在を確認することができる。

評　　価

蕁麻疹の治療では、遺伝的な病型を除き、最終的には無治療で症状が現れない状態（治癒）を目指す（図 3）[2]。しかし、その症状は、直接生命に関わるものから社会生活上の支障をきたさないものまで様々であり、治療内容は症例毎にその制御の必要度を考慮して決定する必要がある。また、治癒に至るまでの時間には個人差が大きく、長期に及ぶ薬物治療を必要とすることは多い。また、I 型アレルギー等の特異的刺激過敏性は解消できないこともある。そのため、蕁麻疹の診療では個々の患者の病型、重症度、社会的背景および病勢の推移を評価し、治療の効果と負担のバランスを測ることが大切である。近年、海外では特発性の蕁麻疹、血管性浮腫については、その活動性と生活の質（quality of life、QOL）を評価するための患者申告型の質問セット（Urticaria Activity Score 7 ; UAS7、Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire ; CU-Qo2L、Angioedema Activity Score ; AAS、Angioedema Quality of Life Questionnaire ; AE-QoL）が開発され、国際ガイドラインではその使用が推奨されている[8]。UAS は、1 日の膨疹、瘙痒に各々 0〜3 点（3 点が最も重度）のスコアをつけた合計値として表される。直近 7 日間の UAS を合計したものが UAS7 で、慢性蕁麻疹の活動性の指標として用いられる。CU-Q2oL は、慢性蕁麻疹に関連する 23 の QOL 障害に関する質問で構成され、調査時までの直近 2 週間の QOL 障害を評価するツールとして用いられる。AAS は、血管性浮腫の活動性を評価するツールで、1 日毎に腫脹（血管性浮腫）の有無を問い、腫脹があった場合にはさらに詳しくその程度や持続時間、総合的な重症度を問う。AE-QoL は、調査時までの直近 4 週間の血管性浮腫による QOL 障害の程度を評価するツールで、17 の質問項目よりなる。また、蕁麻疹の病型によらず、蕁麻疹・血管性浮腫の状態を包括的かつ後方視的に評価するための手段として蕁麻疹コントロールテスト（Urticaria Control Test ; UCT）が開発され、臨床試験における評価や日々の治療内容を立案、決定するための手段として使用することが推奨されている[9]。

治　　療

蕁麻疹の治療の基本は、原因・悪化因子の除去・回避とヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）を中心とした薬物療法である。ただしその力点

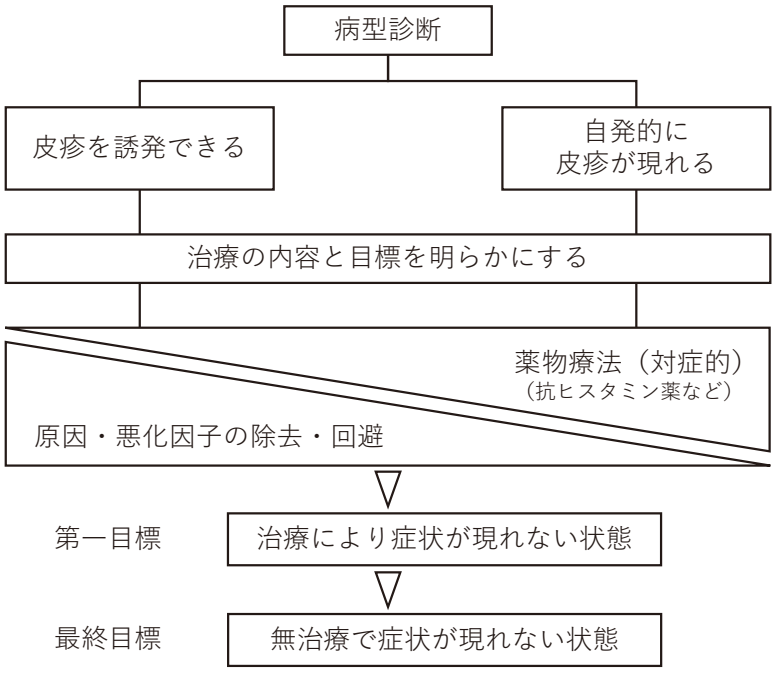


図 3　蕁麻疹の病型と治療目標

のおき方は病型および個々の症例により異なる。一般に皮疹を誘発可能な蕁麻疹では皮疹の誘発因子の同定とそれらの因子を回避することが治療の中心であるのに対し、特発性の蕁麻疹では、薬物療法を継続しつつ病勢の鎮静化を図ることが大切である（図3）[2]。前者では、抗ヒスタミン薬の効果は不十分なことが多く、I 型アレルギーの遅発相および遅延性圧蕁麻疹を除き、ステロイドの効果は期待できない。なお、コリン性蕁麻疹や日光蕁麻疹の中には、認容範囲内で積極的に症状誘発負荷をかけることで過敏性の改善がもたらされることもある。一方後者では、明らかな原因を特定することができないにもかかわらず、抗ヒスタミン薬の内服により症状出現が抑制され、また、内服を続けることで皮疹の出現を完全に予防できることも多い。近年、抗ヒスタミン薬により制御困難であった慢性蕁麻疹に対し、抗 IgE 抗体（オマリズマブ）および抗 IL-4/13 受容体抗体（デュピルマブ）が適応追加となり、有効性が期待されている[10][11]。オマリズマブの作用機序としては、遊離 IgE と複合体を形成することで肥満細胞上の FcεRI への結合を阻害し、また、血清中の IgE を減少させることで FcεRI の発現の低下および肥満細胞活性化の閾値低下をもたらす[12]。IL-4 と IL-13 は、ともに B 細胞のクラススイッチを促進し、IgE の産生を引き起こす[13] ため、慢性蕁麻疹の病因に関与している可能性が指摘されている。デュピルマブは IL-4 と IL-13 の両者を阻害し、2 型炎症を抑制することで慢性蕁麻疹に対する効果を発揮する。

蕁麻疹の病態生理の研究が進むにつれて、生物学的製剤や分子標的薬も開発されつつあり、オマリズマブより高い IgE 親和性を持つ抗 IgE 抗体である Ligelizumab（QGE031）や UB-221 の臨床試験が進行中である。さらに、新たな治療標的として FcεRI および B 細胞受容体のシグナル伝達の下流に位置する酵素である Bruton tyrosine kinase（BTK）や好酸球などが注目されている。

血管性浮腫の治療は、特発性および刺激誘発型のものは各々対応する蕁麻疹の病型の治療に準ずる。ブラジキニン起因性の血管性浮腫では、原因となる薬剤または疾患がある場合はそれらの中止または治療を優先する。HAE の治療については別途 HAE の診療ガイドラインに従って対応する[14]。

予　後

毎日ないし毎日の様に出現する特発性の蕁麻疹は、一般に生命予後は良いが、日常生活に支障を来すほどに重篤化し、著しい QOL 低下をもたらすこともある。特定の刺激ないし負荷により皮疹が誘発される刺激誘発型の蕁麻疹では、アナフィラキシーショック、気道浮腫による窒息により死に至ることがあるので注意が必要である。

一般に、明らかな誘因なく出現し、発症後 1 週間以内の早期に治療を開始された急性蕁麻疹の多くは慢性化することなく治癒に至るが、6 週間以上症状が続いた慢性蕁麻疹で、特に抗ヒスタミン薬のみで症状が制御できない例ではその後も年余にわたり症状が続く例が多い。しかし、蕁麻疹の長期予後については、報告者により大きな開きがあり、現時点では治療介入による病悩期間の短縮効果、および無治療で経過した場合の治癒率、平均的病悩期間等を定量的に示すことはできない。また、発症後数年間以上経過した慢性蕁麻疹の場合は、通常量以下の抗ヒスタミン薬を内服することにより生活に支障のない状態を維持することを以てゴールと考えるべきことも多い。いずれにせよ、いかにして患者への負担を少なく治癒ないしゴールに至るかは、個々の症例における臨床的課題である。

結　語

蕁麻疹の発症は急性で、自然軽快する場合もあれば、原因不明のまま慢性化する場合もある。現在のところ、蕁麻疹の自然歴を予測することは困難である。しかし、近年になり蕁麻疹の各病型で病態の解明が進んできており、今後は蕁麻疹の疾患活動性、予後予測に関するバイオマーカーの同定や、病型や病態を意識した新規治療法の開発が期待される。

文　献

1） Saito R, Furutani K, Mihara S, Numata T, Kameyoshi Y, Tanaka T, Shindo H, Niimi N, Iwamoto K, Hiragun T, Hiragun M, Takahagi S, Tanaka A, Hide M. Disease Duration of Urticaria : A Sub-Analysis of a Survey on Subtypes and Clinical Characteristics of 1061 Patients with urticaria in the primary care institutes in Japan. J Dermatol **131** : 131-134, 2026

2） 秀　道広、森桶　聡、福永　淳、平郡隆明、千貫祐子、猪又直子、益田浩司、谷崎英昭、中川幸延、矢上晶子、中原剛士、戸倉新樹、青島正浩、

藤澤隆夫、中村陽一、堀川達弥、五十嵐敦之：蕁麻疹診療ガイドライン 2018．日皮会誌 **128**：2503-2624, 2018
3） 古川福実：膨疹の形成機序．古江増隆、秀　道広・編．蕁麻疹・血管浮腫パーフェクトマスター．東京：中山書店；2013. pp. 29-34
4） Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A：Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema, Br J Dermatol **148**：501-506, 2003
5） 福永　淳：慢性蕁麻疹の治療と病態解明の進歩．アレルギー **70**：1363-1370, 2021
6） Yanase Y, Matsuo Y, Takahagi S, Kawaguchi T, Uchida K, Ishii K, Tanaka A, Matsubara D, Ozawa K, Hide M：Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor.　J Allergy Clin Immunol **147**：1101-1104, 2021
7） Tatemoto K, Nozaki Y, Tsuda R, Konno S, Tomura K, Furuno M, Ogasawara H, Edamura K, Takagi H, Iwamura H, Noguchi M, Naito T.　Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors.　Biochem Biophys Res Commun **349**：1322-1328, 2006
8） 海老澤元宏、伊藤浩明、今井孝成、大嶋勇成、大矢幸弘、近藤康人、藤澤隆夫、鈴木慎太郎、中村陽一、福富友馬、山口正雄、猪又直子、千貫祐子、矢上晶子、朝子幹也、大久保公裕、佐藤さくら、杉崎千鶴子、柳田紀之、山田佳之：食物アレルギーの診療の手引き 2023. https://www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2024/04/FAmanual2023.pdf
9） Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M：The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria.　The 2017 Revision and Update, Allergy **73**：1393-1414, 2018
10） 伊藤友章、大久保ゆかり、原田和俊：慢性特発性蕁麻疹に対するオマリズマブ投与患者 105 例の検討．日臨皮会誌 **38**：892-897, 2021
11） Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, Yagami A, Stjepanovic A, Radin A, Staudinger HW, Patel N, Amin N, Akinlade B, Fan C, Bauer D, Yancopoulos GD, Patel K, Mannent LP, Laws E：Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria（LIBERTY-CSU CUPID）：Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials.　J Allergy Clin Immunol **154**：184-194, 2024
12） Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS：Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. Allergy **72**：519-533, 2017
13） Gowthaman U, Sikder S, Lee D, Fisher C：T follicular helper cells in IgE-mediated pathologies.　Curr Opin Immunol **74**：133-139, 2022
14） 堀内孝彦、大澤　勲、宮田敏行、赤津裕康、井上徳光、今井優樹、大谷克城、奥　健志、関根英治、塚本　浩、中尾実樹、西村純一、水野正司、宮川周士、村上良子、若宮伸隆：遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema：HAE）診療ガイドライン 改訂 2023 年版．補体 **60**：103-131, 2023 https://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2023_final.pdf

J. Tokyo Med. Univ., **84**(3) : 273–279, 2026

Case Report

Steroid-sensitive nephrotic syndrome with repeated relapses : a pediatric case of IgM nephropathy

Yasuyo KASHIWAGI[1)], Kazushi AGATA[1)], Arisa NAKATSUBO[1)], Norito TSUTSUMI[1)], Soken GO[1)], Shigeo NISHIMATA[1)], Gaku YAMANAKA[1)], Toshitaka NAGAO[2)]

[1)]Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tokyo Medical University
[2)]Department of Anatomic Pathology, Tokyo Medical University

Abstract

Immunoglobulin (Ig) M nephropathy (IgMN) is characterized by the presence of granular, diffuse, and global IgM deposits in the glomerular mesangium. IgMN is known to have a broad range of clinical manifestations. The most common clinical manifestations of IgMN in the pediatric population is nephrotic syndrome (NS). Here, we report a case of a 13-year-old Japanese girl with IgMN who developed clinically steroid-sensitive NS (SSNS), and renal biopsy was performed three times in 13 years.

Her histopathological findings shifted from minimal changes to focal mesangial proliferative glomerulonephritis with IgM deposition, which was suspected to be IgMN. There are few reports to date regarding the clinical course, treatment, and pathological findings of repeat renal biopsy of IgMN patients. Long-term follow-up, including histopathological and renal function analyses should be performed in the future.

Introduction

Immunoglobulin (Ig) M nephropathy (IgMN) was first described in 1978 by two independent groups[1)2)]. IgMN is pathologically characterized by diffuse, granular, and mesangial deposition of IgM, detectable by immunofluorescence (IF). Light microscopy (LM) has demonstrated the diffuse proliferation of mesangial cells and accumulation of the extracellular mesangial matrix to varying degrees, from no glomerular abnormalities to mesangial hyperplasia, which is associated with global or segmental sclerosis of the glomeruli[3)4)]. IgMN is clinically positioned between minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)[3)5)]. It has broad clinical manifestations, from asymptomatic proteinuria and/or isolated hematuria to nephrotic syndrome (NS)[6-8)].

Connor et al. previously reported the natural history of

Received August 8, 2025, Accepted March 3, 2026
Key words : IgM nephropathy (IgMN), nephrotic syndrome (NS), minimal change of nephrotic syndrome (MCNS), steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)
Corresponding author : Yasuyo Kashiwagi, MD, PhD, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
E-mail : hoyohoyo@tokyo-med.ac.jp
Tel. : +81-3-3342-6111 Fax : +81-3-3344-0643

57 adult patients with IgMN[8]. They demonstrated that histological risk factors for renal insufficiency included glomerular sclerosis and tubular atrophy, but not mesangial proliferation, and FSGS was diagnosed in 80% of those undergoing repeat renal biopsy, despite ongoing mesangial IgM deposition[8]. In addition, Little et al. analyzed 54 adult patients with IgMN[9]. They demonstrated that only 4 (7.4%) patients with NS experienced a decline in renal function, and 2 of these 4 patients underwent a re-biopsy and were found to have FSGS. None of the patients with isolated microscopic/macroscopic hematuria or asymptomatic proteinuria experienced a decline in renal function. In addition, only 9.5% of patients treated with cyclosporine (CyA) remained in prolonged remission after discontinuing treatment. Follow-up data demonstrated that patients with IgMN have a favorable prognosis, except those with NS who develop FSGS upon undergoing repeat renal biopsy[9].

IgMN often causes refractory NS, which responds to steroid treatment in both pediatric and adult patients[6][10]. However, long-term remission was reported to be achieved in only 14% of the patients[6][9].

Here, we report a case of a 13-year-old Japanese girl with IgMN who manifested clinically steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), and underwent a renal biopsy three times in 13 years. Her histopathological findings have changed from minimal change to focal mesangial proliferative glomerulonephritis with IgM deposition, which was suspected to be IgMN.

Case report

A 1-year and 9-month-old Japanese girl with no underlying medical condition, no previous abnormalities, and no family history of renal disease presented with severe generalized body edema. She had proteinuria (9.76 g/gCr) and low serum albumin (1.2 g/L). She was clinically diagnosed as having NS, and a renal biopsy was performed owing to asymptomatic hematuria (Red Blood Cell 10-19/high power field). The clinical course of the patient is demonstrated in Fig. 1.

Periodic acid-Schiff (PAS) staining of 53 glomeruli and tuburo-interstitium showed no abnormalities (Fig. 2a). IF showed no substantial staining for Ig and complement, except for global mesangial staining of IgM (intensity 1+, on a scale of 0-3+) (Fig. 2b). Electron microscopy (EM) displayed no electron-dense deposits (EDDs) associated with IgM deposits on IF (Fig. 2c). The patient was hence diagnosed as having minimal change nephrotic syndrome (MCNS). After 7 days of prednisolone (PSL) treatment, there was improvement in her nephrotic-range proteinuria. PSL was hence tapered and discontinued. In X-8 year, the patient experienced two relapses. According to the Clinical Practice Guideline for Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome 2020

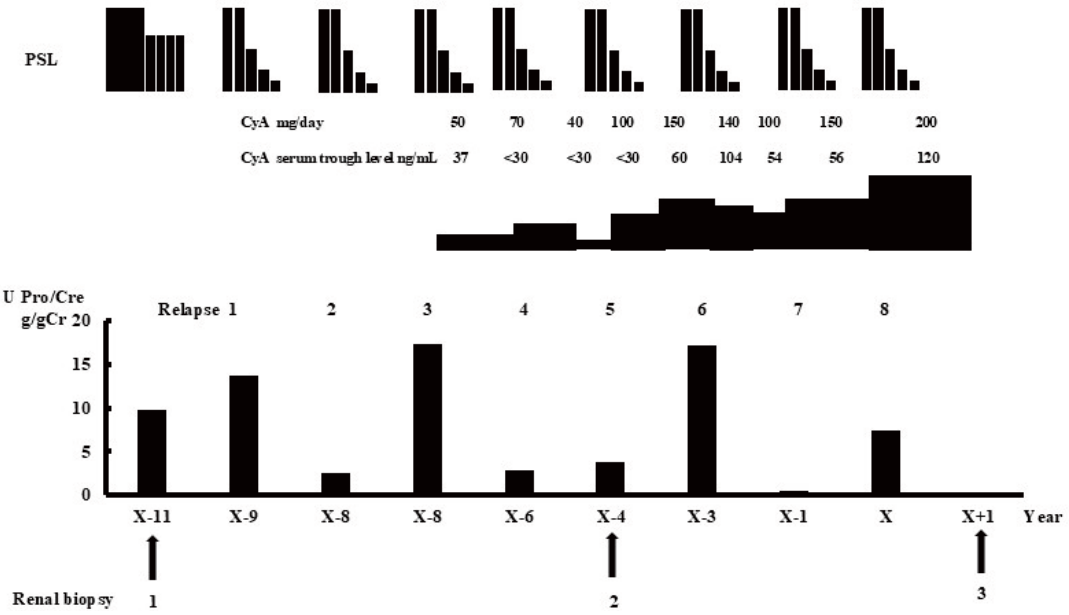


Fig. 1 Clinical course of the patient

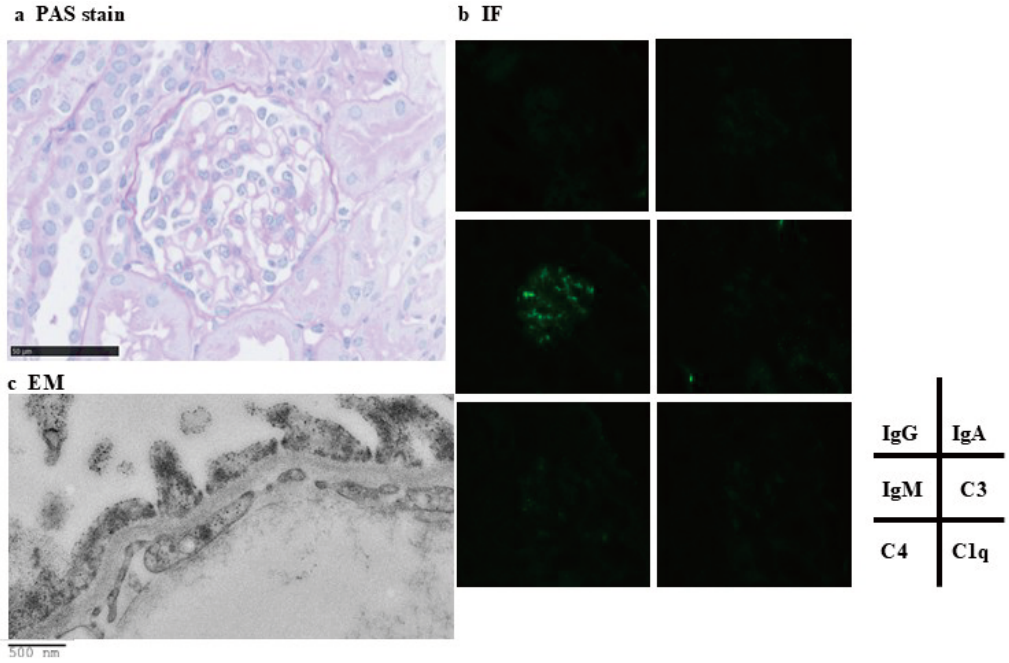


Fig. 2 Pathological findings of the first renal biopsy (in X-11 year)
a) Representative photograph of PAS staining, which showed no abnormalities in 53 glomeruli and tuburo-interstitium. Scale bar : 50 μm
b) Representative IF images showing no substantial staining for Ig and complement, except for the mesangial staining of IgM (intensity 1+, on a scale of 0-3+).
c) Representative EM image showing no electron-dense deposits in the paramesangium.

published by the Japanese Society for Pediatric Nephrology[11], this case was considered to represent SSNS. CyA treatment was initiated to strengthen treatment based on the frequency of relapses. CyA was administered twice daily before meals, with dosing adjustments made according to the measured trough level. At each time of NS relapse, PSL treatment was initiated, and then tapered and discontinued. A second renal biopsy was performed 4 years after starting CyA (in X-4 year) to evaluate nephrotoxic changes caused by CyA. PAS staining of 15 glomeruli and tuburo-interstitium showed no abnormalities (Fig. 3a). IF showed substantial global mesangial staining of IgM (intensity 3+, on a scale of 0-3+), C3 (intensity 3+, on a scale of 0-3+), and C1q (intensity 2+, on a scale of 0-3+) (Fig. 3b). EM displayed non-organized EDDs in the paramesangium, despite no epithelial foot process effacement (Fig. 3c and 3d). Every time the dose of CyA was reduced towards discontinuation, NS relapse occurred, and PSL was effective in treating each NS relapse. Furthermore, when effective blood levels of CyA were adjusted, there was no NS relapse.

When the patient was 13 years old (in X+1 year), a third renal biopsy was performed. Hematoxylin and eosin (HE) staining showed global sclerosis in 1 of 24 glomeruli.

PAS staining showed mild segmental mesangial proliferation in 4 of 24 glomeruli (Fig. 4a). Tubular atrophy and interstitial scarring were mild. Despite prolonged administration of CyA, no arteriolar structural abnormalities including vascular lesions or fibrosis were identified (Fig. 4b). IF showed global mesangial staining of IgM (intensity 2+, on a scale of 0-3+), C3 (intensity 1+, on a scale of 0-3+), C1q (intensity 1+, on a scale of 0-3+), and segmental mesangial staining of IgA (intensity 1+, on a scale of 0-3+) (Fig. 4c). EM showed non-organized EDDs in the paramesangium, with mild epithelial foot process effacement (Fig. 4d and 4e).

Discussion

In this study, we report a case of a young girl who was initially diagnosed with MCNS, and over a period of 13 years, based on her histopathological and renal biopsy findings, the diagnosis evolved from MCNS into focal

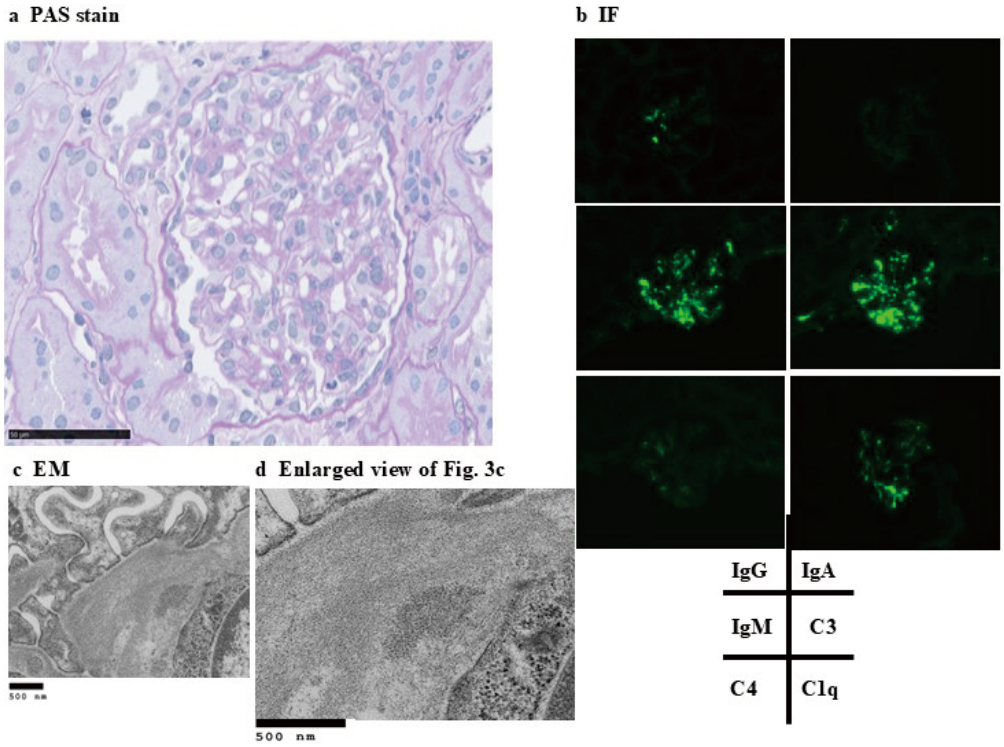


Fig. 3 Pathological findings of the second renal biopsy (in X-4 year)
a) Representative photograph of PAS staining, which showed no abnormalities in 15 glomeruli and tuburo-interstitium. Scale bar : 50 μm
b) Representative IF images showing substantial mesangial staining of IgM (intensity 3+, on a scale of 0-3+), C3 (intensity 3+, on a scale of 0-3+), and C1q (intensity 2+, on a scale of 0-3+).
c) Representative EM image showing electron-dense deposits in the paramesangium, despite no epithelial foot process effacement. Scale bar : 500 nm
d) Enlarged view of Fig. 3c. showing non-organized electron-dense deposits in the paramesangium. Scale bar : 500 nm

mesangial proliferative glomerulonephritis with IgM deposition, which was suspected to be IgMN.

Initially, the IgM deposition observed on the first IF study was considered nonspecific. However, the second biopsy revealed intense IgM deposition on IF and EDDs on EM. Given that such findings are atypical for MCNS, we considered the possibility of IgMN. The third renal biopsy demonstrated global glomerulosclerosis, mild interstitial fibrosis, and tubular atrophy. Based on the histopathological findings, we considered these findings to represent both the progressive changes consistent with IgMN and chronic nephrotoxicity associated with prolonged CyA administration.

Although IF staining revealed a reduction in deposition intensity in the third renal biopsy, this does not necessarily indicate clinical or pathological improvement. Previous studies have shown that immunoglobulin or complement deposition may persist or fluctuate independently of disease activity or progression[12]. Immunoglobulin deposition may be focal or segmental, and renal biopsy specimens may not always capture the affected areas depending on the sampling site[13]. Also, in the third renal biopsy, IF showed weak segmental mesangial staining of IgA. The diagnostic hallmark of IgA nephropathy is the predominance of IgA deposition. In contrast, in IgMN, minor co-deposition of IgA can occasionally be observed[14]. Therefore, the weak IgA staining observed in this case is not considered to be of diagnostic significance.

On IF, IgMN is characterized by the presence of granular, diffuse, and global IgM deposits in the glomerular mesangium. Complementary fragments of C3 are found in the majority of patient samples, which are colocalized with IgM deposits of variable intensity[1]. Owing to varying morphological findings, there is still controversy regarding whether or not IgMN is an independent glomerular disease. However, in our present case, IF showed strong global mesangial staining of IgM and C3,

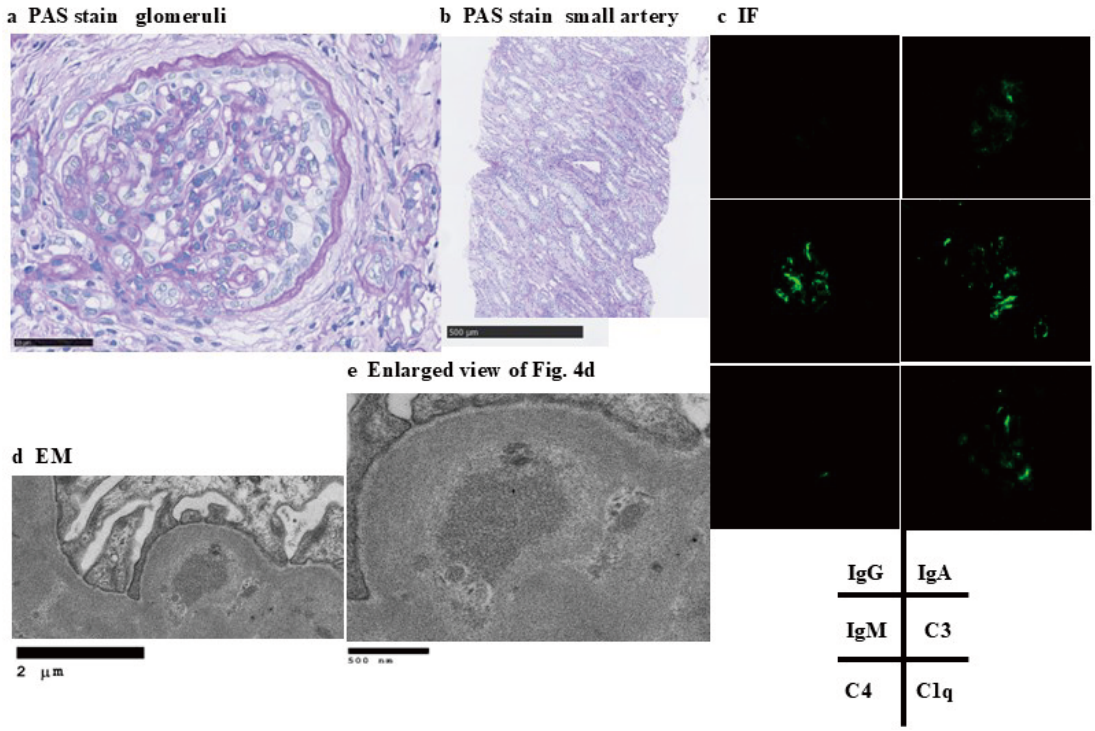


Fig. 4 Pathological findings of the third renal biopsy (in X+1 year)
a) Representative photograph of PAS staining, which showed mild segmental mesangial proliferation in 4 out of 24 glomeruli. Tubular atrophy and interstitial scarring were mild. Scale bar : 50 μm.
b) Representative photograph of PAS staining, which showed no damaged small artery. Scale bar : 500 μm.
c) IF image showing global mesangial positivity of IgM (intensity 2+, on a scale of 0-3+), C3 (intensity 1+, on a scale of 0-3+), C1q (intensity 1+, on a scale of 0-3+), and segmental mesangial positivity of IgA (intensity 1+, on a scale of 0-3+).
d) EM showing electron-dense deposits in the paramesangium with mild epithelial foot process effacement. Scale bar : 2 μm.
e) Enlarged view of Fig. 4d. showing non-organized electron-dense deposits in the paramesangium. Scale bar : 500 μm.

and the intensity of IgM was strong whereas the intensity of IgA and IgG were weak. Therefore, we diagnosed the patient as having IgMN and not C3 glomerulopathy. IgMN is often diagnosed by only IF, and EM is rarely performed. A few studies have reported the presence of small, granular to short linear EDDs in the mesangium and paramesangium of patients' kidneys, with variable degrees of epithelial foot process effacement[7)15)16)]. In the EM analyses of our patient's kidney biopsy there were EDDs in the paramesangium, with mild epithelial foot process effacement (Fig. 3c, 4d, and 4e), and hence IgMN was also suspected from this observation. Interestingly, in the third renal biopsy, foot process effacement was observed on EM despite the absence of proteinuria. This discrepancy between clinical findings and morphological changes suggests that glomerular injury may precede overt clinical manifestations. Similar to the concept of "silent lupus nephritis", histological progression can occur even when urinary findings appear stable. In IgMN, such latent changes may reflect the dynamic nature of the disease and emphasize the importance of histological evaluation beyond clinical parameters.

Not many, but some clinical and histological long-term follow-up findings of pediatric IgMN patients have been reported to date (Table 1)[6)15-18)]. Zeis et al. reported that all patients who underwent repeat renal biopsies eventually showed histological progression to FSGS[15)]. Similarly, our patient was initially diagnosed with MCNS, but over the course of 13 years, mesangial proliferative changes and focal sclerosis became evident, accompanied by IgM deposition. This histological evolution parallels the findings of Zeis et al. and suggests that IgMN may represent a dynamic disease entity, progressing from minimal change disease to more complex patterns such as mesangial proliferation and sclerosis.

Table 1 Clinical presentation and final renal function of patients in previous studies[18)]

Study (country)	Zeis et al., 2001 (Greece)[15)]	Myllymäki et al., 2003 (Finland)[6)]	Kanemoto et al., 2013 (Japan)[16)]	Vintar Spreitzer M et al., 2014 (Slovenia)[17)]
IgMN patients	64	110	30	19
Mean age (range)	6.5 (2-14)	29 (1-75)	7.6±3.4	4.8[a]
MCD	20 (31.3%)	32	27 (90.0%)	19 (100%)
MePGN	37 (57.8%)	-	-	-
FSGS	7 (10.9%)	40 (36.4%)	3 (10%)	-
Re-biopsies	16	11	-	15
MCD	-	1 (9.1%)	-	-
MePGN	-	-	-	-
FSGS	16 (100%)	5 (45.5%)	-	1 (6.7%)
IgMN	-	4 (36.4%)	-	-
Average follow-up (range, years)	1-12	1-15	3.3-6.7	1-31.1
Hypertension (at follow-up)	3 (4.7%)	49 (44.5%)	-	10 (52.6%)
Renal function decreased (at follow-up)	51 (79.7%)	27 (24.5%)	1 (3.3%)	0

MCD : Minimal change disease, MePGN : Mesangial proliferative glomerulonephritis, FSGS : Focal and segmental glomerulosclerosis

Furthermore, as shown in Table 1, long-term follow-up data indicate that renal outcomes vary widely depending on region and race (Zeis et al., 79.7%[15)], Myllymäki et al., 24.5%[6)], Kanemoto et al., 3.3%[16)], Vintar Spreitzer M., 0%[17)]). Repeated relapses and histological progression can occur despite SSNS. Future long-term follow-up studies incorporating both histopathological and renal function analyses are warranted to clarify the dynamic nature of IgMN. Importantly, our case represents a rare pediatric case that illustrates the progressive and heterogeneous course of IgMN, highlighting the need for careful long-term monitoring.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to this study.

Ethics approval

Ethics approval was not required for this case publication. Written informed consent was obtained from the patient's parents to publish this report in print, online, and licensed versions of the journal.

References

1) Cohen AH, Border WA, Glassock RJ : Nehprotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. Lab Invest **38** : 610-619, 1978
2) Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, Esparza AR : Mesangial proliferative glomerulonephritis. Lab Invest **39** : 21-29, 1978
3) Border WA : Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. Kidney Int **34** : 419-434, 1988
4) O'Donoghue DJ, Lawler W, Hunt LP, Acheson EJ, Mallick NP : IgM-associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis : natural history and prognostic indicators. Q J Med **79** : 333-350, 1991
5) Korbet SM : Primary focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol **9** : 1333-1340, 1998
6) Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, Pasternack A : IgM nephropathy : clinical picture and long-term prognosis. Am J Kidney Dis **41** : 343-350, 2003
7) Mubarak M, Kazi JI : IgM nephropathy revisited. Nephrourol Mon **4 :** 603-608, 2012
8) Connor TM, Aiello V, Griffith M, Cairns T, Roufosse CA, Cook HT, Pusey CD : The natural history of immunoglobulin M nephropathy in adults. Nephrol Dial Transplant **32** : 823-829, 2017

9) Little MA, Dorman A, Gill D, Walshe JJ : Mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposition : clinical characteristics and outcome. Ren Fail **22** : 445-457, 2000
10) Westphal S, Hansson S, Mjörnstedt L, Mölne J, Swerkersson S, Friman S : Early recurrence of nephrotic syndrome (immunoglobulin m nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin, and rituximab. Transplant Proc **38** : 2659-2660, 2006
11) Japanese Society for Pediatric Nephrology : Clinical Practice Guideline for Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome 2020. Tokyo : Shindan To Chiryo Sha, Inc. ; 2020. (in Japanese)
12) Yasui H, Nishimura K, Anabuki M, Iwamoto S : Application of immunofluorescence staining in pathological diagnosis. Rakuwakai Otowa Hospital Medical Journal **25** : 50-53, 2014 (in Japanese)
13) Yoshifumi, N : Indications and procedures of renal biopsy. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine **109** : 881-886, 2020 (in Japanese)
14) Mokhtar GA : IgM nephropathy : clinical picture and pathological findings in 36 patients. Saudi J Kidney Dis Transpl **22** : 969-975, 2011
15) Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, Moustaki M, Messaritaki A, Zeis MP, Nicolaidou P : Glomerulopathy with mesangial IgM deposits : long-term follow up of 64 children. Pediatr Int **43** : 287-292, 2001
16) Kanemoto K, Ito H, Anzai M, Matsumura C, Kurayama H : Clinical significance of IgM and C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. J Nephrol **26** : 306-314, 2013
17) Vintar Spreitzer M, Vizjak A, Ferluga D, Kenda RB, Kersnik Levart T : Do C1q or IgM nephropathies predict disease severity in children with minimal change nephrotic syndrome? Pediatr Nephrol **29** : 67-74, 2014
18) Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C, Gnappi E, Pasquali S : IgM nephropathy : Is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? J Nephrol **29** : 479-486, 2016

ステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈したIgM腎症の小児例

柏木保代[1)]　縣　一志[1)]　中坪亜里紗[1)]
堤　範音[1)]　呉　宗憲[1)]　西亦繁雄[1)]
山中　岳[1)]　長尾俊孝[2)]

[1)]東京医科大学小児科・思春期科学分野
[2)]東京医科大学人体病理学分野

【要旨】 再発を繰り返すステロイド感受性ネフローゼ症候群：小児IgM腎症の一例IgM腎症（IgMN）は、多くの糸球体のメサンギウム領域で、IgM沈着物が顆粒状に広く沈着することが特徴的である。IgMNの臨床症状は幅広く、小児において最も一般的な臨床症状はネフローゼ症候群である。我々はステロイド感受性NSを示した13歳女児のIgMNを報告する。腎生検はこれまで3回施行され、組織学的所見は微小変化型からIgMNと思われる、IgM沈着を伴った巣状メサンギウム増殖性腎炎へと変化した。IgMNの臨床経過、治療、再生検での組織学的所見についての報告は少なく、腎組織や腎機能を含めた長期の経過観察が必要と思われる。

〈キーワード〉：IgM腎症、ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群、ステロイド感受性ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症

東医大誌　**84**(3)：280-284, 2026

症 例 報 告

著明なIgM高値が診断の手がかりとなった生後3か月のTORCH症候群の症例

石毛貴之[1)]　山崎崇志[2)]　赤松信子[2)]
大野幸子[2)]　笹本武明[1)]　柏木保代[1)]
山中　岳[1)]

[1)]東京医科大学八王子医療センター小児科
[2)]東京医科大学小児科・思春期科学分野

【要旨】日本では妊婦検診で母子感染症の検査が施行されているが、検査後に感染した場合は確認することが難しい。TORCH症候群の症状は多岐に渡るが、出生直後は無症状であることも多く、診断の遅れの一因となりえる。今回、生後3か月の呼吸障害と体重増加不良を主訴に入院し、IgMの異常高値から先天感染が示唆されたことで、先天梅毒と先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症の診断に至った症例を経験した。呼吸障害や体重増加不良などの症状を認めた場合は、免疫グロブリン値の測定が重要である。通常、これらの症状は免疫不全症の潜在を想起させるが、本症例はIgMの上昇が予想外に著明であった場合、そこから先天感染を疑わせる契機になることもあることを示した。感染リスクの高い妊婦は無症状でも分娩時に再度感染症の検査をすることが推奨されているが、その母体から出生した児に対してもTORCH症候群の可能性を常に念頭に置く必要がある。現在梅毒などの性行為感染症が全国的に増加しており、本症例と同様に出生後しばらくしてから診断される先天感染の例が増加してくる可能性があり、周産期医療の関係者は注意を要する。

はじめに

TORCH症候群は先天性トキソプラズマ感染症などをはじめとして、胎児期の経胎盤感染から持続感染を起こし、奇形や発育障害・発達異常などの症状を呈する母子感染症の総称である。1974年よりすべての妊婦を対象として公的スクリーニング検査が実施されるようになってから、出生前に感染の成立が判明するようになった。厚生労働省が告示している妊婦に対する健康診査の基準では、多くの感染症検査は妊娠初期に1回行う事が望ましいとしているが[1)]、検査後に感染した場合にはその確認が難しい。日本産婦人科学会は、胎児所見やスクリーニング検査から先天感染を疑った場合、分娩後に児の感染有無を確認することを推奨している[2)]。さらに、先天梅毒や先天性サイトメガロウイルス（cytomegalovirus, CMV）感染症は、生下時には無症状であることが少なからず存在するため[3)4)]、のちに症候化する

令和8年2月13日受付、令和8年5月8日受理
キーワード：先天梅毒、先天性サイトメガロウイルス感染症、体重増加不良、IgM
連絡先：東京都新宿区西新宿6-7-1
TEL：03-3342-6111（内線：62431）　FAX：03-3344-0643（医局）
指導者名：山崎崇志、赤松信子、大野幸子、笹本武明、柏木保代、山中　岳

まで診断されない可能性がある。近年、日本では性行為感染症が増加しており、今後、生下時には診断されていない症例の増加が懸念される。今回、妊娠初期のスクリーニング検査で梅毒検査が陰性であったが、生後 2 か月から吸気性喘鳴と体重増加不良をきたし、生後 3 か月の免疫不全の精査が診断契機になった先天梅毒及び先天性 CMV 感染症の合併例を経験したため、文献的考察を踏まえて報告する。

症　　例

患者：生後 3 か月、男児

主訴：呼吸障害、体重増加不良

既往歴：生後 2 か月に右肘内障

予防接種歴：通常通りに接種済み

社会的情報：母は性風俗産業に従事し、父親は特定できていない。

現病歴：在胎 39 週 4 日、体重 3,084 g（+0.1SD）、身長 48.1 cm（−0.6SD）で出生（自然分娩）、Apgar score 8 点（1 分）/9 点（5 分）。生後 2 か月頃から吸気性喘鳴と水泡を伴う茶褐色の皮疹を認め、紹介医を受診したが経過観察されていた。生後 3 か月時に努力呼吸と体重増加不良を認めたため、当科へ紹介され入院した。

入院時現症：身長 56.9 cm（−2.0SD）、体重 4,860 g（−2.0SD）。意識は清明、体温 37.8°C、収縮期血圧 88 mmHg、脈拍数 167/分、呼吸数 56/分、SpO_2 99%（マスクで酸素 10 L/分）。大泉門平坦・軟。咽頭発赤なし、口唇乾燥あり。頸部リンパ節腫脹は認めない。心音は整で雑音は聴取されない。陥没呼吸を認め、呼吸音は全肺野で吸気･呼気ともに喘鳴を聴取。腹部は軽度膨満・軟、肝脾腫は触知せず。頸部と両側下腿に一部発赤を伴う茶褐色の皮膚色素沈着を認めるも水疱は認めず（Figure 1）。

入院時検査所見：白血球数、血小板数、CRP 値及び ALT 値の上昇、IgM 1,112 mg/dL と著明な上昇を認めた。小球性貧血と亜鉛低値を認め、慢性炎症状態であると考えられた（Table 1）。痰培養は採取しなかったが、咽頭培養を採取した。咽頭培養からは MRSA が検出されたが、起因菌ではなく定着菌と考えられた。胸部単純 X 線検査では両側肺野の透過性低下を認めた。

入院後経過：身体所見、血液検査所見及び胸部 X 線検査所見から肺炎及び細気管支炎と診断し、アンピシリンナトリウム（120 mg/kg/日）及びメチルプレドニゾロン（3 mg/kg/日）静注投与を開始した。入院 5 日目に炎症反応、身体症状の改善を認め、投与を終了した。入院 6 日目の気管支鏡検査では気管に異常を認めないが、鼻腔狭窄を認め、クラリスロマイシン内服を開始した。しかし、入院 13 日目に炎症反応が再上昇し、胸部単純 X 線検査で新規に右下肺野の透過性低下を認めたため、誤嚥性肺炎と診断した。アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（150 mg/kg/日）を 7 日間静注投与したところ、炎症反応は改善したが ALT 値の上昇を認め、入院 28 日目に感染活動性評価を行ったところ、IgM 679 mg/dL と依然高値であった。頭頚部造影 CT 検査では脳に異常所見は認めなかったが、鼻腔



Fig. 1　Photographs of both thighs at admission.
Brownish pigmentary deposits are observed on both thighs.

Table 1.　Blood findings on admission

<Complete blood counts>		<Biochemical tests>	
WBC	23,800/μL	TP	7.2 g/dL
Neu	24.7%	Alb	2.5 g/dL
Lym	62.5%	AST	71 U/L
Mon	8.5%	ALT	65 U/L
Bas	0.3%	LDH	322 U/L
Eos	4.0%	ALP	540 U/L
RBC	363×10^4/μL	UA	4.3 mg/dL
Hb	8.5g/dL	BUN	6.5 mg/dL
Ht	28.7%	Cr	0.12 mg/dL
Plts	55.7×10^4/μL	Na	135 mEq/L
<Immunological tests>		K	5.4 mEq/L
IgG	1,725 mg/dL	Cl	102 mEq/L
IgA	67 mg/dL	CK	56 IU/L
IgM	1,112 mg/dL	CRP	3.45 mg/dL
IL-6	67.5 pg/mL	Fe	28 μg/dL
Ferritin	171 ng/mL	Zn	50 μg/dL

Table 2. Viral and Bacterial Testing for Child and Mother during the patient's hospitalization

< Child >		< Mother >		Reference value
RPR	321 R.U.	RPR	139 R.U.	< 1.0
TPLA	720 T.U.	TPLA	9,795 T.U.	< 10.0
CMV-IgM	102 Index			< 0.85
CMV-IgG	437 AU/mL			< 6.0
C7-HRP	Negative			Negative
PCR test for CMV using the umbilical cord	Positive			Negative

粘膜の肥厚を認め、体幹部造影 CT 検査では器質化した肺炎像と肝脾腫を認めた。肝脾腫や持続的な IgM 値上昇、母親の社会的背景から TORCH 症候群を疑い追加検査を行ったところ、*Treponema pallidum* hemagglutination（TPHA）、Rapid plasma regain test（RPR）はいずれも陽性であった（Table 2）。また抗 CMV-IgM、及び乾燥臍帯を用いた CMV-PCR 検査が陽性であった（Table 2）。母の妊婦健康診断における TPHA・RPR 共に陰性であったが、今回母の検査も改めて行ったところ TPHA・RPR 共に陽性であった（Table 2）。骨 X 線検査では脛骨に溶骨性変化を認め（Figure 2）、髄液検査や聴覚検査に異常は認めなかった。当院の RPR 値は自動化法により算出されており、児の RPR が母のものと比較して 2 倍以上であることや、特徴的な症状を有することから、妊娠初期以降に感染したことによる先天梅毒であったと診断した[5]。また乾燥臍帯での CMV-PCR 検査が陽性であったことより、妊娠中に感染した先天性 CMV 感染症であると診断した。

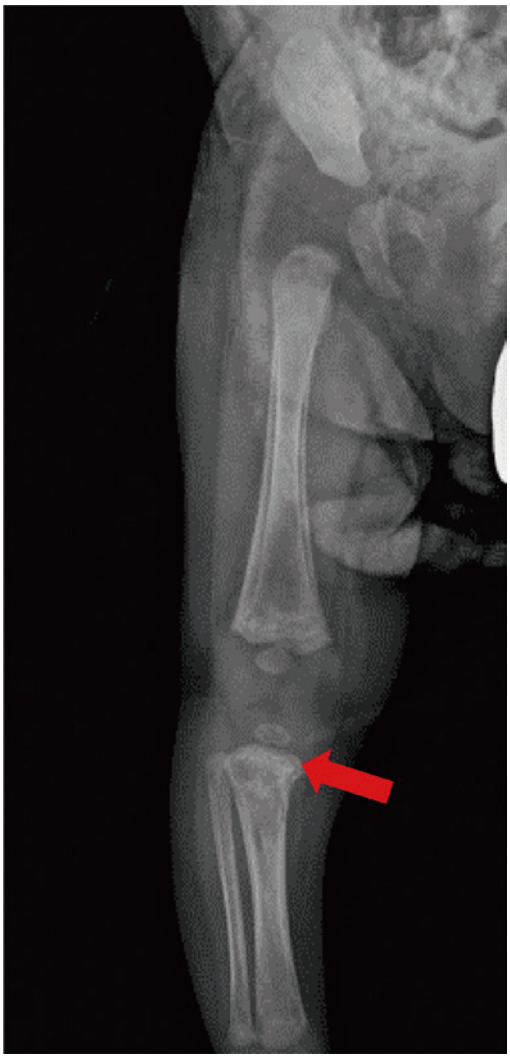


Fig. 2　Right leg bone X-ray.
Osteolytic changes are observed in the area indicated by the arrow.

先天梅毒に対して、ペニシリン G（PCG）（15 万単位/kg/日）静注投与を 10 日間行った。先天性 CMV 感染症に関しては、投与推奨時期は過ぎていたが将来的な聴覚障害のリスクを考慮し、バルガンシクロビル塩酸塩（16 mg/kg/日）内服投与を開始した。2 週間後には RPR は 168.7 R.U.、ALT は 86 U/L まで低下し、皮膚症状の改善を認めた。

退院後は、祖母の援助を得るため遠方にある実家に帰省する方針とした。養育環境についての指導を行い、実家近辺の医療機関と調整を重ね、入院 58 日目に退院した。退院後も引き続き紹介先の医療機関にてフォローされている。

考　　察

先天梅毒は感染時期が妊娠後期であるほど、母子感染のリスクが高くなる[6]。妊婦梅毒のうち 7 割は無症候性であり、妊婦健診によって診断されることが多い[7]。女性の梅毒新規罹患者数は 2020 年度と比較して現在は約 2 倍となっており、全国的に以前より流行している[8]。出生数が減少傾向であるにも

関わらず、先天梅毒の発症数は増加傾向にある[9]。その多くは新生児期に診断されるが、中には新生児期を過ぎてから診断されている例も少なくない[9]。また、発症の分布は一部地域に集中しており、報告のない地域も認めた[9]。先天梅毒の早期症状は多彩であり非特異的なものが多いが[10]、その中でも皮膚病変や鼻炎は早期に出現する[5]。

先天性 CMV 感染症は、日本では出生児の 0.31% が罹患しており、そのうち 70% 以上の患児が無症候性であると報告されている[4]。妊娠経過中に母胎の感染が疑われた場合には出生後の児の尿中 CMV 核酸検査が診断の根拠となる[4]。先天性 CMV 感染症は遅発性の聴覚障害をきたす可能性があるため、無症候性でも長期フォローが必要となる。

乳児の体重増加不良の原因は、呼吸器・消化器感染症に伴う消耗や栄養摂取不良、代謝異常など多岐に渡るが、感染症の背景にある免疫不全症も鑑別する必要がある[11]。そのため、これらの症状の原因精査として免疫グロブリン値の測定を行うことは重要である。

本症例は、症状が出現してから診断まで約 2 か月を要した。その要因としては、先天梅毒も先天性 CMV 感染症も生下時には無症状であることが多いが通常は新生児期に症状が顕在化してくることが多く、生後 1 か月以降に発症した先天梅毒の症例が少ないこと、妊婦健診の感染症検査が陰性であったことなどが挙げられる。母親は性風俗産業に従事しており、検査後にも感染するリスクが高いため、出産時に再度感染症検査をすることが望ましかった。本児の症状も振り返れば皮疹や鼻腔粘膜の肥厚などは先天梅毒として典型的なものであり、誤嚥性肺炎は 2 次的なものであったと考えられた。2025 年に清水らが先天梅毒の臨床ガイドラインの改訂を図る目的で行った全国調査において、出産前 4 週間以内に母体の治療が完遂していないこと、及び児の総 IgM が上昇していることが重要なリスク因子であると報告している[12]。本児の総 IgM は生後 3 か月時点においても正常上限の 3 倍を超える著明高値であり、直近の感染として考えるのは違和感があり、先天感染を疑う契機となった。TORCH 症候群が生後数か月経って診断された場合、IgM の上昇がどの程度であるのかについて明確に記載した報告を認めないが、乳児期に持続する呼吸症状や皮膚症状など多彩な症状を認めた場合や体重増加不良をきたした場合、母体情報の再確認や児の総 IgM を含めた免疫グロブリン値の検査などを行い、TORCH 症候群の精査を検討することが重要である。

結　　論

妊娠初期の妊婦健診で血清梅毒反応を含めた感染症検査が陰性であった母体から出生した児が、先天梅毒、及び先天性 CMV 感染症を合併していた症例を経験した。生下時は無症状であっても、皮膚症状、呼吸症状、体重増加不良などの多彩な症状をきたし、かつ母体の感染リスクが高い背景がある場合は、免疫グロブリン値の測定を行うことが免疫不全症の鑑別だけでなく、TORCH 症候群などの先天感染の診断の契機をつかむためにも重要であることが示唆された。

文　　献

1） 厚生労働省 : 妊婦に対する健康診査に対する望ましい基準。2015。(2025 年 12 月 5 日取得、https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/ae69f83a-d0b5-4d1a-a51f-54b6eabd44a7/aa6c59aa/20251028_policies_boshi-hoken_nimpukenshin_01.pdf)
2） 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン―産科編 2023
3） Mascola L, Pelosi R, Blount JH, Alexander CE, Cates W Jr : Congenital syphilis revisited. Am J Dis Child 139(6) : 575-580, 1985
4） 日本新生児医学会・日本小児神経学会・日本小児感染症学会 : 先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン 2023
5） 先天梅毒診療の手引き　2023 作成委員会 : 先天梅毒診療の手引き 2023
6） Wang Y, Wu M, Gong X, Zhao L, Zhao J, Zhu C, Gong C : Risk factors for congenital syphilis transmitted from mother to infant - Suzhou, China, 2011-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **68** : 247-250, 2019
7） 国立感染症研究所感染症疫学センター : 感染症発生動向調査に基づく梅毒の届出における妊娠症例と女性性風俗産業従事者の症例、2019-2021 年。2022、(2025 年 12 月 5 日取得、https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/target-diseases/syphilis/2019-2021/index.html)
8） 国立健康危機管理研究機構 : 日本の梅毒症例の動向について(2025 年第 3 四半期)。2025。(2025 年 12 月 5 日取得、https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/target-diseases/syphilis/notification/syphilis2025q3.pdf)
9） 国立感染症研究所 応用疫学研究センター 感染症サーベイランス研究部 : 感染症発生動向調査

に基づく先天梅毒の届出のまとめ。2024。（2025年 12 月 5 日取得、https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/target-diseases/syphilis/20251017congenital_syphilis2019_2024.pdf）
10） Arrieta AC. Congenital syphilis : clinical manifestations, evaluation, and diagnosis. UpToDate.［Last update Jan 31, 2025.］
11） 金兼弘和 : 原発性免疫不全の最新知見。小児感染免疫 **35**（3）: 246-257, 2023
12） Shimizu H, Furuichi M, Takeuchi N, Ito K, Funaki T, Ito Y, Mori M, Moriuchi H, Yamagishi T, Shinjoh M : Risk factors and diagnostic indicators for congenital syphilis : a Nationwide retrospective survey. Epidemiol Infect **153** : e127, 2025

A Case of TORCH Syndrome in a 3-Month-Old Infant Where Prominent Elevated IgM Levels Prompted Diagnosis

Takayuki ISHIGE[1)], Takashi YAMAZAKI[2)], Nobuko AKAMATSU[2)], Koko OONO[2)], Takeaki SASAMOTO[1)], Yasuyo KASHIWGI[1)], Gaku YAMANAKA[1)]

[1)]Department of Pediatrics, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center
[2)]Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

In Japan, maternal-fetal infection screening is performed during prenatal checkups ; however, detecting infections after screening is difficult. TORCH syndrome symptoms are diverse, but many infants are asymptomatic immediately after birth, potentially contributing to delayed diagnosis. We report a case of congenital syphilis and congenital cytomegalovirus（CMV）infection in a 3-month-old infant hospitalized and diagnosed based on chief complaints of respiratory distress and poor weight gain, followed by extremely high levels of IgM. Measuring immunoglobulin levels is critically important when respiratory distress or growth failure is present. While these symptoms suggest potential immunodeficiency, this case demonstrates that unexpectedly high IgM levels can raise suspicion of congenital infection. Although asymptomatic pregnant women at high risk for infection are recommended to undergo re-testing for infectious diseases at delivery, the possibility of TORCH syndrome should always be considered for infants born to such mothers. Currently, sexually transmitted infections such as syphilis are increasing nationwide. It is highly likely that cases of congenital infections diagnosed sometime after birth, similar to this case, will also likely increase, requiring vigilance from perinatal care providers.

Key words : Congenital syphilis, congenital cytomegalovirus infection, poor weight gain, IgM

東医大誌　**84**(3)：285-286, 2026

Introducing My Article

腎臓内科学分野　吉　田　洋　輔

PD-1 suppresses CAR signaling by forming the inhibitory signalosome colocalizing to CAR microclusters.

Yosuke Yoshida[1,2], Hiroaki Machiyama[1], Ei Wakamatsu[1], Kensho Saito[1], Arata Takeuchi[1], Tetsushi Nishikawa[1,3], Ryohei Matsushima[1,4], Wataru Nishi[1,4], Hitoshi Nishijima[1], Yoshihiko Kanno[2], Tadashi Yokosuka[1]

[1]Department of Immunology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan.

[2]Department of Nephrology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan.

[3]Department of Dermatology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan.

[4]Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.

Communications Biology. 2026 Jan 8；9(1)：135.　doi：10.1038/s42003-025-09415-8.

PMID：41507351

がん治療の最前線であるキメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor：CAR）-T 細胞療法。その弱点克服に挑む最先端の基礎研究に、「腎臓内科医」である私が参画する機会を得た。本論文は、我々の研究チームが独自のイメージング技術を駆使し、CAR-T 細胞が機能不全に陥る「疲弊」のメカニズムの一端を、世界で初めて 1 分子レベルで可視化・解明した成果である。

患者から採取した T 細胞に遺伝子改変を加える CAR-T 細胞療法は、血液腫瘍において劇的な効果を示す一方、固形腫瘍では T 細胞の疲弊などにより十分な効果が得られていない。今回我々は、この疲弊化の一翼となる免疫チェックポイント分子「PD-1」の抑制メカニズムの解明に焦点を当てた。

正常な T 細胞は、標的細胞を見つけると接着し、「免疫シナプス」と呼ばれる接着面を作る。そこへ抗原を認識した T 細胞受容体（T cell receptor：TCR）が数百個集積して「TCR マイクロクラスター」を形成し、これが標的細胞を殺傷する活性化ユニットとして機能する。当研究室ではこれまで、細胞膜を模倣するガラス支持脂質二重膜（SLB）と超解像顕微鏡を用いることで、このマイクロクラスターの動態を解析可能な独自のイメージングシステムを構築してきた。

本研究では、この実験系を CAR-T 細胞に初めて応用した。蛍光標識を用いた観察の結果、CAR-T 細胞における活性化ユニットである「CAR マイクロクラスター」に対し、PD-1 が脱リン酸化酵素 SHP2 をリクルートして共局在し、「抑制性マイクロクラスター」を形成することが示された。さらに、in vitro および担癌モデルマウスを用いた in vivo の機能評価を統合することで、この「抑制性マイクロクラスターの形成」が、CAR-T 細胞の機能低下と抗腫瘍免疫の破綻を直接的に誘導していることを立証した。

現在、CAR-T 細胞療法はがん治療のみに承認されているが、近年、全身性エリテマトーデス（SLE）や ANCA 関連血管炎、膜性腎症といった難治性の自己免疫疾患や腎疾患に対する臨床試験が開始されている。CAR-T 細胞の機能制御メカニズムの解明は、次世代の腎臓内科領域における治療への布石となる。

臨床の現場から離れ、ピペットの使い方もわからない状態から基礎研究の扉を叩いた私に、エビデンスの根底を創り出す真髄を辛抱強くご指導いただいた横須賀教授、町山講師をはじめとする免疫学分野

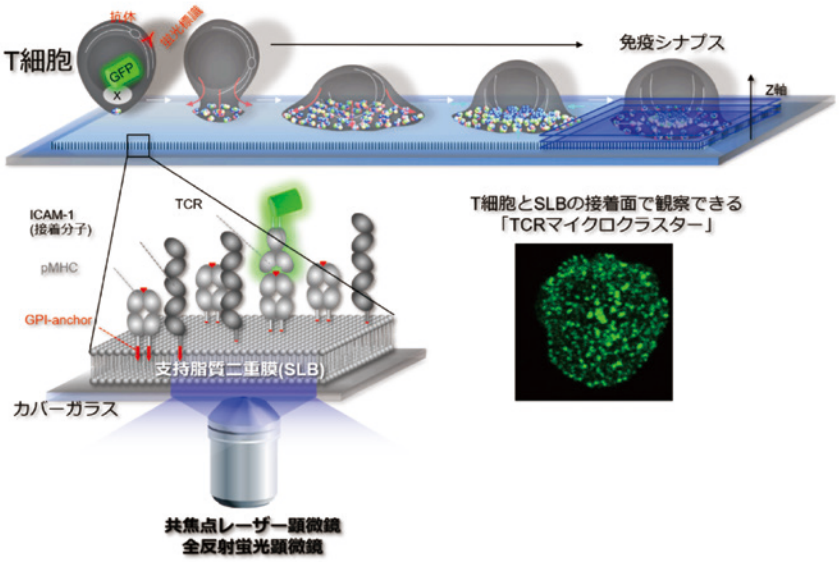


図 1　支持脂質二重膜（SLB）と超解像顕微鏡を用いた 1 細胞 1 分子イメージングシステム

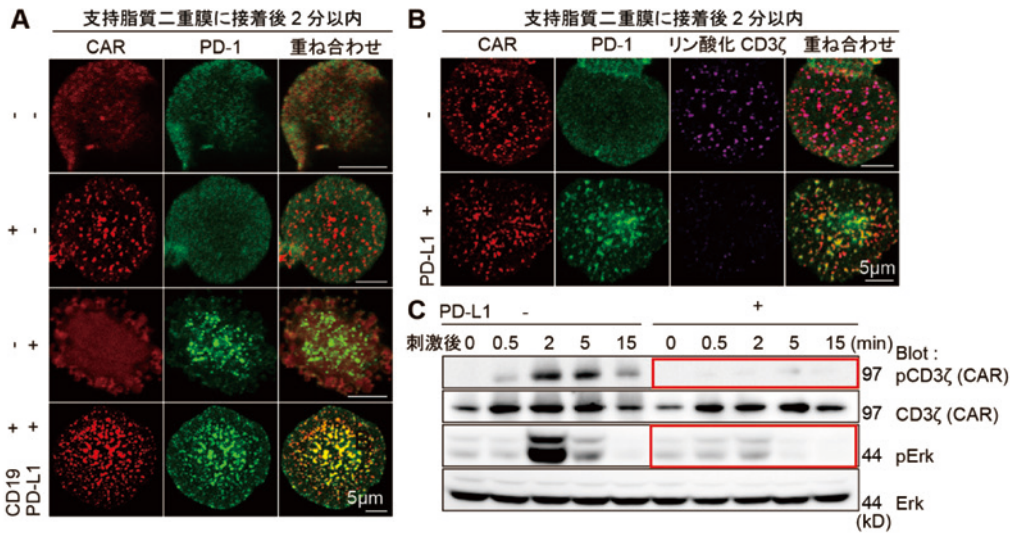


図 2　CAR-PD1 マイクロクラスターの形成と PD-1 による CAR シグナルの抑制

の皆様、そして快く送り出してくださった腎臓内科
学分野菅野教授に深く感謝したい。

東医大誌　**84**(3)：287-288, 2026

Pivotal Meeting Report

第 70 回日本リウマチ学会総会・学術集会
(The 70th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology)
テーマ：「あなたの笑顔に　SO THAT YOUR SMILE NEVER LOSE ITS HAPPINESS」

—第 70 回日本リウマチ学会総会・学術集会に参加して—

リウマチ・膠原病内科学分野　　山本　祐輔

2026 年 4 月 22 日から 24 日の 3 日間にわたり、第 70 回日本リウマチ学会総会・学術集会が福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡 B 館にて開催された。本学会は当初 2026 年 4 月 23 日から 25 日に開催予定であったが、同期間に 2026 年 5 月で活動終了を予定している某アイドルグループを含む複数の大型コンサート開催が判明したため、開催 4 か月前に急遽 1 日前倒しでの日程変更が行われるという異例の開催となった。

学会全体としては、シングルセル解析やマルチオミクス解析をはじめとする病態解析から、新たな治療戦略に至るまで、今後のリウマチ・膠原病診療の方向性を示す演題が多数みられた。当分野からは、本邦の関節リウマチ（RA）に関する大規模データベース *NinJa* を用いた英語による口演演題 2 題を発表したほか、症例報告や MCTD 合併妊娠の転帰に関するポスター演題 5 題を発表した。また、本会では医学生・初期臨床研修医を対象とした「近未来のリウマチ医セッション」が企画されており、当分野に入局予定の初期臨床研修医がポスター発表を行った。若手医師が早期から全国規模の学術集会で発表を経験することは、今後のキャリア形成において非常に有意義であると感じた。さらに、私が筆頭演者として発表した International Concurrent Workshop では、*NinJa* と機械学習を用いて、RA 患者における重篤有害事象のリスク予測モデルについて報告し、幸いにも Excellent Abstract Award を受賞することができ、大変光栄であった。

近年の膠原病診療、特に関節リウマチ診療は、生物学的製剤および JAK 阻害薬の登場により大きく進歩している。2003 年に承認されたインフリキシマブは RA 治療におけるパラダイムシフトとなり、その後も多くの治療薬が開発されたことで、治療選択肢は飛躍的に拡大した。一方で、依然としてアンメットニーズは多く残されている。本会では、難治例である Difficult-to-Treat RA（D2TRA）への対応や、



発症前段階とされるプレクリニカル RA への介入、さらに、予後不良因子による層別化の見直しなどを含む RA recommendation 2025 に関する解説が行われ、今後の診療戦略を考えるうえで非常に興味深い内容であった。

RA 以外の領域では、Difficult-to-treat SLE をテーマとしたシンポジウムが印象的であった。従来治療では十分なコントロールが困難な症例に対する治療戦略に加え、CAR-T 療法や BiTE（bispecific T-cell engager）など、新たな免疫細胞治療に関する議論も行われていた。特に CAR-T 療法は、従来の免疫抑制療法とは異なる「免疫の再構築」という観点から、難治性自己免疫疾患に対する新たな可能性を感じさせる内容であった。

本学会を通じて、リウマチ・膠原病診療が急速に進歩していることを改めて実感するとともに、今後も最新の知見を積極的に日常診療や研究に還元していく必要性を強く感じた。



左：主任教授 沢田哲治、中：筆者、右：教授 庄田宏文

東医大誌　**84**(3)：289-290, 2026

Pivotal Meeting Report

第 100 回日本感染症学会総会・第 74 回日本化学療法学会総会合同学会

(The Joint Congress of the 100th Annual Meeting of the Japanese Association for Infectious Diseases and the 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Chemotherapy)

テーマ：「Pioneering Our Next Hundred Years」

微生物学分野　　中村　茂樹

2026 年 5 月 22 日から 24 日にかけて東京国際フォーラムで開催された、第 100 回日本感染症学会総会・第 74 回日本化学療法学会総会合同学会に参加してきました。日本感染症学会と日本化学療法学会は 2023 年以降、合同で学術集会を開催しており、5,000 人を超える参加者で会場は大変賑わっていました。

今回は日本感染症学会の第 100 回記念大会でもあり、初日には創立 100 周年記念式典が開催されました。式典には天皇皇后両陛下がご臨席され、ご祝辞を賜りました。新型コロナウイルス感染症のパンデミックにおける学会の貢献に対する労いのお言葉とともに、感染症研究のさらなる発展に向けた励ましのお言葉を頂戴しました。また、厚生労働大臣や文部科学大臣をはじめとするご来賓の方々からもご祝辞が述べられました。記念式典後の記念講演会では、本学皮膚科学分野の入澤亮吉先生がご講演されました。入澤先生は、日本感染症学会創立メンバーのお



一人である入澤達吉先生のひ孫にあたられ、感染症学会創立から現在に至るまでの歴史を、入澤達吉先生の生涯と輝かしい業績を交えながらご紹介くださいました。

私は今回、肺炎球菌感染症の新規予防・治療法、ならびに感染症の病態に及ぼす多菌種間相互作用に関する 2 つのシンポジウムにおいて講演の機会を頂きました。講演では、ウイルス感染後に発症する二次性肺炎球菌性肺炎の発症メカニズムについて、宿主免疫応答および細菌側病原因子の両側面から、これまでの研究成果を発表しました。また、日本ワクチン学会理事長の中野貴司先生とともに、「予防接種のこれからの 100 年～未来のワクチン開発に向けて～」と題したシンポジウムの共同座長を務めさせて頂きました。国内ワクチン開発拠点における最先端の研究成果を拝聴することができ、大変貴重な機会となりました。

当講座からは 3 名の大学院生が一般演題（口演）においてそれぞれ研究成果を発表し、本学麻酔科学分野の小野亜矢先生が優秀演題賞を受賞されるなど、素晴らしい成果を挙げられました。また、犬飼助教は日本化学療法学会の感染症フロンティアリサーチ賞を受賞し、患者に優しい医療（低侵襲医療）の実現に向けた研究活動の一環として、当講座で進行中の慢性肺アスペルギルス症に対する新規核酸医薬品開発研究が高く評価されました。

感染症学会・化学療法学会は、医師、薬剤師、臨床検査技師、看護師など多職種の会員によって構成されており、その領域も、臓器横断的な感染症診療から院内感染対策、微生物診断、疫学、ワクチン研究、リスクマネジメントまで幅広く、多様な専門的立場から最新の知見を学ぶことができます。私自身も本大会ではプログラム委員の一人を務めました。本学会は臨床指向の強い学会ですが、第 100 回記念大会にあたり、大会長の「基礎・臨床の両輪が必要である」とのご意向のもと、多くの基礎研究者の先生方にお声がけを行い、ご講演をお引き受け頂きました。今後もこの潮流を受け継ぎ、学会が異分野連携を推進し、新たなイノベーションを生み出す場となるよう、微力ながら尽力していきたいと考えています。

東医大誌　**84**(3)：291, 2026

Pivotal Meeting Report

日本救急医学会
(Japanese Association for Acute Medicine)

救急・災害医学分野　本間　宙

日本救急医学会は1973年11月に設立されました。学会設立の歴史初期には、外傷および外科集中治療に活動が集中していましたが、これは1960年から70年代の日本では交通事故の犠牲者が非常に多く(負傷後24時間以内に16,000人以上が死亡)、急性外傷治療を支える学術的背景がほとんどなかったことによります。そして学会の外傷診療に対する当初の意図は、学術団体としての社会的ニーズに対応することでした。その後学会の守備範囲は外傷以外にも、内因性重症疾患ならびにその集中治療、中毒、環境障害、災害にもおよび、1970年代半ばに全国規模の三次救命救急センターシステムの設立に貢献し、1990年には国家資格としての救急救命士制度の設立にも貢献しました。

学会は専門医制度ならびに指導医制度を構築し、前者は日本専門医機構によって認定された19の基本領域の一となっています。また1976年以降、学会の年次総会である日本救急医学会総会・学術集会は毎年秋に開催され、3日間の開催期間に1,000以上の発表と約4,000〜5,000人の参加者が集まります。学会は日本医学会の主要な分科会として、現在1万人以上の会員を擁して社会状況に応じた救急患者に対応すべく活動しています。 日本の社会状況は変化し、学会設立当初に問題であった交通事故被害者の数は1960年代後半の約25%に減少し、近年は高年齢化社会（と低出生率）に由来する急性疾患に対応する社会ニーズに移行しています。

更には、救急医療の情報発信・エビデンス構築を目的として学会誌：日本救急医学会雑誌を刊行し、2013年よりは本邦から世界に発信する目的として英文誌Acute Medicine & Surgeryを刊行しました。なお英文誌刊行開始時期に学会代表理事を務めておられたのが本学名誉教授（元救急・災害医学分野主任教授、元病院長、元常務理事）の故 行岡哲男先生で、海外雑誌関係者との交渉等に行岡先生の手腕が発揮されたと伺っています。

学会はこうした救急診療業務への関り以外にも、心肺蘇生教育コースであるICLSコースを主催し、救急蘇生法の教育を通じての心肺停止患者の蘇生・社会復帰率の上昇への取り組みを行っています。その他にも外傷初期診療においては、日本外傷診療機構と連携したJATECコース（外傷初期診療ガイドラインコース)、JPTEC協議会と連携したJPTECコース（外傷病院前救護ガイドラインコース)、日本救急看護学会と連携したJNTECコース（外傷初期看護ガイドラインコース）を共催しています。更に脳卒中初期診療に対しては、日本神経救急学会と連携してISLSコースを共催しています。

以上の様に、日本救急医学会は専門医・指導医認定ならびに、学術活動、病院前を含めた教育活動を通じて、学会定款にある「国民の保健・医療・福祉に寄与するため、救急医学の進歩発展を図り、救急医療の普及と発展に貢献する事を目的とし、その目的を達成するために」各種活動を行っています。

東医大誌　**84**(3)：292–305, 2026

臨床懇話会

第 539 回東京医科大学臨床懇話会

化学療法中の直腸癌患者において、発熱性好中球減少症および直腸穿孔を来した 1 症例

A Case of Febrile Neutropenia and Rectal Perforation in Patient with Rectal Cancer Undergoing Chemotherapy

日　　時：2026 年 1 月 27 日（火曜日）17 : 00〜
会　　場：Zoom 開催
担　　当：東京医科大学麻酔科学分野
関連診療科：東京医科大学病院消化器内科
　　東京医科大学病院消化器外科・小児外科
　　東京医科大学病院集中治療部
症 例 提 示：東京医科大学病院麻酔科　助教　鈴木　直樹
司　　会：東京医科大学病院麻酔科　助教　鈴木　直樹
発　言　者：鈴木　直樹（東京医科大学病院麻酔科）
　　根本　大樹（東京医科大学病院消化器内科）
　　櫻井　　徹（東京医科大学病院消化器外科・小児外科）
　　恒吉　雅美（東京医科大学病院麻酔科）

鈴木（司会）：第 539 回臨床懇話会を始めさせていただきます。

今回の当番診療科は麻酔科学分野です。私は、司会を務めさせていただきます麻酔科学分野の鈴木直樹です。

本懇話会では、消化器内科の根本大樹先生、消化器外科・小児外科の櫻井徹先生、麻酔科の恒吉雅美先生にご発表いただきます。よろしくお願いいたします。

まず、私から今回の症例の大まかな経過と本日の検討内容について提示いたします。

症例は、62 歳男性です。既往歴に膀胱がんがあり、その術後です。X-3 年 8 月人間ドッグの胸部 X 線で肺結節を指摘されました。9 月に泌尿器科で PET-CT を施行し、大腸がんと転移性肺腫瘍の疑いで消化器内科を紹介受診、その際に造影 CT・大腸内視鏡を施行した結果、直腸がんの診断となり、化学療法が開始されました。その後 3 年にわたり当院の消化器内科で化学療法が施行されています。

X 年 8 月に、下腹部痛・下血を契機に消化器内科を受診され、検査の結果、消化管穿孔、発熱性好中球減少症の疑いで消化器外科を紹介受診されました。当初は、保存加療が選択されましたが、翌日に緊急手術が予定されました。本日は各場面での治療の選択に関して討論していきます。

それでは、最初に大腸がんが発見されて化学療法が施行されるまでに関して、根本先生からご説明をお願いいたします。

根本（消化器内科）：症例は、直腸がんの 62 歳男性。既往に膀胱がんがあり、X-6 年に当院泌尿器科にて加療歴のある方です。人間ドックで施行された胸部 X 線検査にて、肺野に結節影が指摘され、当院呼吸器内科を紹介受診されました。PET-CT 検査で直腸がんの肺転移が疑われたため、精査加療目的

に当科へ紹介となりました。

大腸内視鏡検査を施行したところ、直腸に進行がんを疑う肉眼系 2 型病変を認め、生検で Adenocarcinoma が検出され、直腸がんの診断となりました。造影 CT 検査でリンパ節転移も認められ、既知の肺転移と併せて T3N2M1、cStage（クリニカルステージ）IV の診断となっております。直腸癌の内視鏡画像です（図 1）。周堤を伴う肉眼系 2 型病変を直腸内に亜全周性に認めており、内腔（内側）の狭小化も認めます。内視鏡スコープの通過性は良好で、腸閉塞などの症状は来しておりませんでした。近年の研究では、便秘や腸閉塞などの原発症状を伴わない Stage IV の大腸がん、直腸がんでは、原発巣を切除すると、その後の化学療法の副作用が増大することによって、結果的に Overall Survival（全生存期間）が延長しにくいとする報告があります。本症例でも直腸がんによる狭窄症状は認めておりませんでした。消化器外科と呼吸器外科で協議いただき、ご本人、ご家族へのインフォームド･コンセントの結果、外科的治療は行わず、薬物療法及び化学療法を施行する方針となりました。

当科にて施行された化学療法の変遷です（図 2）。本症例では、大腸がん、直腸がんで用いられる薬剤のほとんどが使用されました。

FOLFOX は、大腸がん、直腸がんの化学療法として、最初に導入されることの多いレジメンです。5-FU + Levofolinate + Oxaliplatin を 46 時間かけて持続投与します。

Oxaliplatin を Irinotecan に入れ替えると、FOLFIRI というレジメンになります。こちらも FOLFOX と同様に、最初の段階で使われる抗がん剤のセットです。

Panitumumab は分子標的薬の一種で、がん遺伝子検査の結果や、大腸のどこにがんが発生したかによって、使用が検討されます。

Trifluridine + Tipiracil 合剤は FTD/TPI と略します。こちらはロンサーフという一つの製剤で、Bevacizumab という血管内皮増殖因子に対するモノクローナル抗体の薬と、併せて使われることの多い抗がん剤の一種です。

Regorafenib も分子標的薬の一種で、腫瘍の血管新生などを阻害する作用によって、抗がん剤としての作用を発現します。

Fruquintinib は、2024 年 9 月に承認されたばかりの新薬です。こちらも血管内皮増殖因子受容体を阻害する効果のある薬です。

日本癌治療学会のがん診療ガイドラインに大腸がん、直腸がんの治療のアルゴリズムが分かりやすく記載されているので、一部抜粋してお示しします（図 3）。

本症例は、両肺に遠隔転移があり、こちらは協議の上、手術による切除はしない方針になりました。原発巣の切除は可能な状況ですが便秘や腸閉塞などの原発巣による症状がなかったことから、原発巣、転移巣とも切除以外の対応、具体的には抗がん剤による薬物治療を行う方針となりました。

次に、Performance Status（PS）について見ていき

62歳男性　　既往歴：膀胱がん術後、痔核

X-3年8月　人間ドックの胸部X線で肺結節を指摘された。
9月　泌尿器科でPETCT施行し、大腸癌と転移性肺腫瘍の疑いで消化器内科紹介受診、造影CT・大腸内視鏡を施行した。直腸癌Adenocarcinoma,cT3N2M1 StageIVの診断で化学療法が開始された。

その後3年にわたり消化器内科で化学療法が施行された。

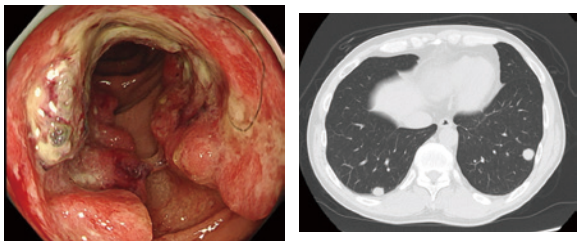


図 1　現病歴・大腸内視鏡・胸部 CT

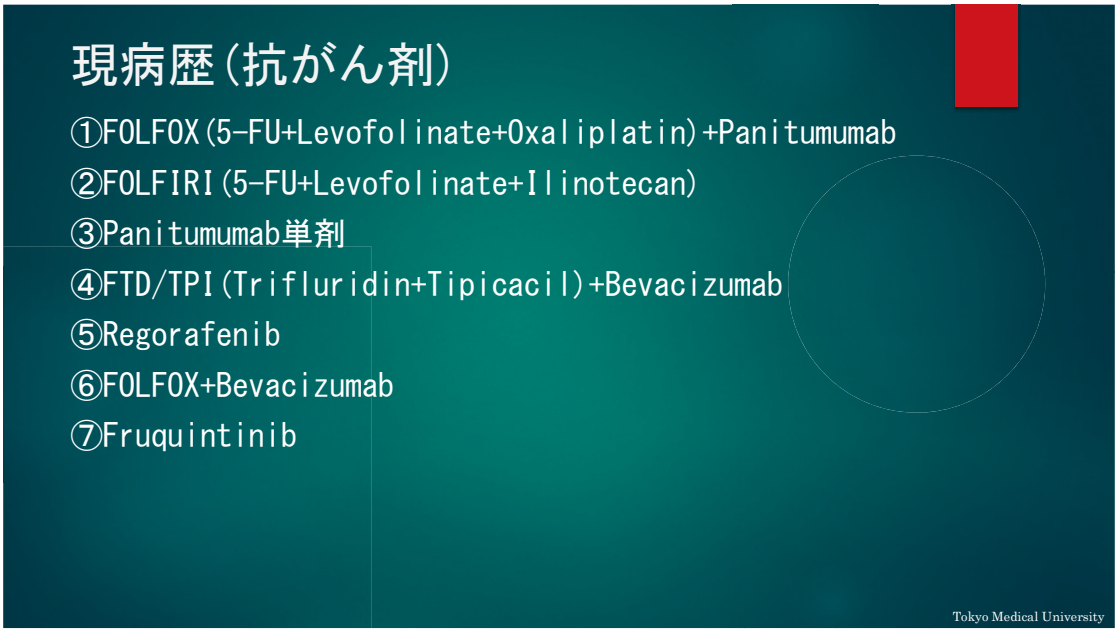


図 2　施行された化学療法

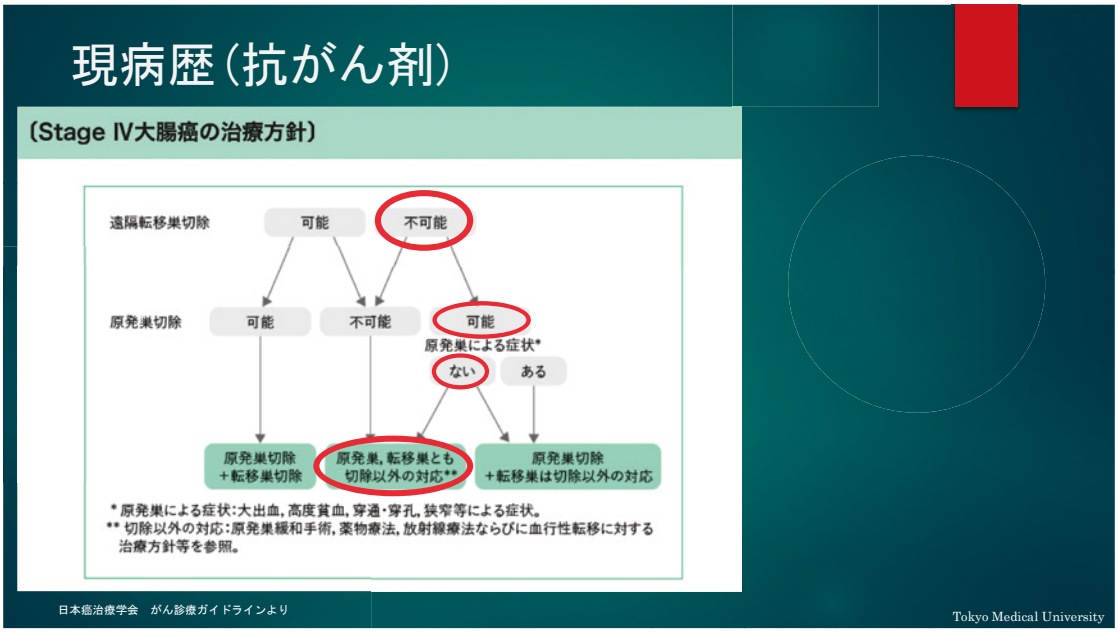


図 3　直腸癌治療アルゴリズム

ます。患者さんの日常生活の活動性です。日常生活が通常どおり送れているのか、あるいは、日常生活も阻害されているのかというところを評価していきます。本症例は PS1 程度であるというところから、全身薬物療法、抗がん剤の治療という方針につながりました。

薬物療法の適用であったことからがん遺伝子検査を施行しました。RAS、BRAF というがん遺伝子です。こちらは変異がない、野生型（wild type）と判定されました。次に、がんが一体どこに発生しているのか。右側、左側で使う薬のセットが異なります。今回は直腸がんということで、左側結腸と同じ扱いになるので、アルゴリズムによると、FOLFOX あるいは FOLFIRI に Cetuximab、Panitumumab を組み合わせるようなレジメンを第一治療として選択します。

現在、大腸がん、直腸がんに使用できる抗がん剤、免疫チェックポイント阻害剤は多種に及んでいます。ガイドラインで推奨される組み合わせが掲示されております（図 4）。こちらを参照しながら、一次治療としてはこの組み合わせ、一次治療が無効で

あったり副作用で使えなくなってしまったときはこの二次治療、その次の三次治療と状況に合わせて、適宜抗がん剤の内容を変更していきます。しかし、患者さんにより背景疾患は様々であり、病状も適宜変化しますので、必ずしもこのアルゴリズムどおりに抗がん剤を選択することが絶対の正解とは限りません。

本症例では、最初に FOLFOX と Panitumumab を 8 か月間投与しました。その後の CT 画像のフォローアップで、肝臓に新規の転移が見つかったことから、Progressive Disease（PD）、病態進行している、抗がん剤で病態が抑えられていないと判定されて、二次治療に移行しました。

本来は、この FOLFIRI に Bevacizumab を組み合わせるレジメンが推奨されますが、この段階で、左の内頸静脈に血栓が見つかり、Bevacizumab の副作用に血栓症があり、増悪のリスクがあることから、今回の二次治療では Bevacizumab は使わずに FOLFIRI のみで治療しました。しかし、こちらも 4 か月で肝転移巣が増大したことから、PD 判定となりました。

本来は三次治療、四次治療に移りますが、ここで一旦、アルゴリズムを外れて Panitumumab の単剤で試みました。しかし、やはり 2 か月で原発巣の直腸がんが増大して、PD 判定となりました。

再びアルゴリズムに戻り、今度は FTD/TPI に Bevacizumab を併用、この段階で左内頸静脈の血栓症が抗凝固療法により改善したということで、Bevacizumab を改めて追加して投与しました。こちらも 2 か月で肺転移巣が増大していき、PD 判定になりました。

四次治療です。この方にとっては 5 つ目の薬で、Regorafenib を選択しました。四次治療開始から 4 か月後の CT で肝転移巣がさらに増大し、再び PD 判定となりました。この時点で一般的なアルゴリズムに記載されたレジメンは全て動員されましたが、患者さんの Performance Status がまだ保たれていたこと、そしてご本人、ご家族の意欲も十分にあったことから、抗がん剤を続ける方針になりました。FOLFOX と Bevacizumab のレジメン、新しい組み合わせで効果が得られる可能性があり、導入しました。こちらは 5 か月後に肝転移巣増大で PD 判定となりました。

この段階で Fruquintinib の承認と発売が間に合ったので七次治療として Fruquintinib が導入されました。こちらは 7 か月間腫瘍の増大を抑えられて、その後、肝転移巣が増大して PD になってしまいましたが、何とかここまでほとんどの有効性のある薬剤を動員し、時間を稼ぐことによって新しい薬が登場して、さらに少し予後を延ばすことができました。

いよいよ使える選択肢がなくなってきたのですが、ご本人やご家族も、ここまで来たからもう少し何とか頑張りたいということで、薬剤部など多職種間のカンファレンス、外来主治医とご本人、ご家族

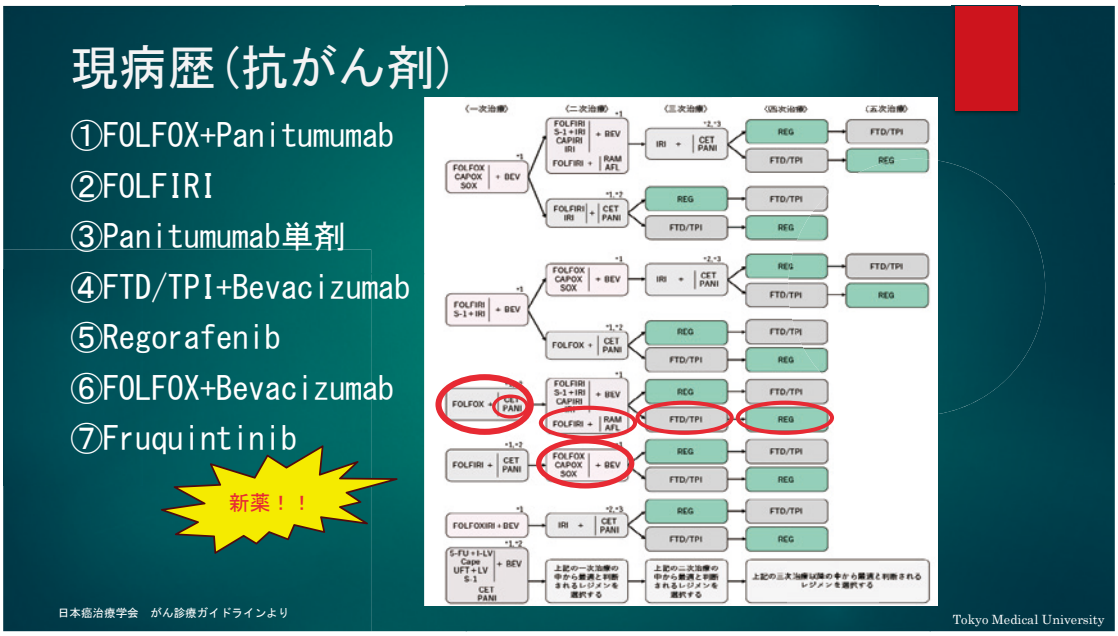


図 4　薬物治療アルゴリズム

のインフォームド・コンセントの末、まだ一度も使用していない Ramucirumab を使った Irinotecan + Ramucirumab というレジメンを試みる方針になりました。

発熱性好中球減少という副作用は、骨髄抑制によって白血球、特に好中球が減少することによって高熱を来す、感染症に弱くなります。このような副作用が起こって急変する、あるいは、致命的になってしまう可能性も十分あるというリスクを外来でご説明した上で、当科に初診いただいてから 3 年後ぐらいに、八次治療としてこちらの投与を開始しました。この Irinotecan + Ramucirumab の投与開始後の 1 週間後から、下腹部痛を訴えて当科を受診、39°C 台の発熱があり、著明な白血球減少、好中球減少、炎症反応の高値を認めました。そして、CT にて直腸に原発巣、原発巣から少し口側、S 状結腸に炎症でむくんでいるような所見を認め、さらに頭側に CT 画像を追っていくと、腸管の外に液体貯留と Free air を認めました。これが腸の外にあるということは、腸に孔が開いているということになりますので、腸穿孔の診断により、同日、緊急入院となりました。

鈴木：根本先生、薬剤の説明とその選択に関して詳細にご説明いただきましてありがとうございました。ここまでの経過に関して何か質問等ございますか。では私からよろしいでしょうか。この方は度重なるレジメンの変更で、8 種類使われたとのことですが、8 種類のレジメンを使っていくことは、頻度として比較的よくあることなのでしょうか。

根本：なかなかレアだと思います。やはりそこまで PS が保たれる、活動性が保たれる患者さんがそもそも少ない。抗がん剤を続けていくに伴って、副作用も強いものがいろいろ出てきてしまい活動性が落ちていく。食思不振、手足の痺れ、下痢症状といったことで体力が削られていって入院になってしまったり、外来での抗がん剤の継続が困難になってしまったり、という形で最終的に抗がん剤が使えなくなり、ベストサポーティブケア（Best Supportive Care：BSC）方針になっていくことが、数としては多く、一般的になります。ここまでたくさんの薬剤を使えるほど Performance Status が保たれていて、ご本人も意欲的という症例は、なかなか珍しく本当に頑張っていただいたケースだと思います。

櫻井（消化器外科・小児外科）：消化器外科の櫻井です。すばらしい発表をありがとうございました。一つお聞きしたいのが、化学療法最終投与時点で予後についてはどの程度と考えていらしたのか教えていただければと思います。

根本：なかなか難しいところで、一般的に大腸癌、直腸癌のレジメンとして使われるものではないので、確たるデータも手元にないのですが、効いたとしても 2〜3 か月もつかどうか。さらに、抗がん剤が使えなくなってから 2〜3 か月ぐらいではないか、というところが開始した時点での評価になります。

櫻井：ありがとうございます。

鈴木：根本先生、ありがとうございました。続きましてその後の経過です。手術に至る経過と術中の経過に関して、櫻井先生、よろしくお願いいたします。

櫻井：ここまでの現病歴は、根本先生にお話しいただいた通りです。大腸癌の肺転移、肝転移に対して化学療法を施行されていました。

今回の手術に至った経緯です。5 日前より下腹部痛、下血を自覚して、救急外来を受診されております。その際は、体温 38°C、血圧 139/88 mmHg と正常で、脈拍 107 回／分と少し亢進していました。身体所見です。腹部は平坦・軟・圧痛もなく、明らかな腹膜刺激徴候は認めませんでした。血液検査では、白血球数 500/μL、好中球数 300/μL と著明な減少を、ヘモグロビンは 8.4 g/dL と貧血を認め、血小板も 9.9 万/μL と低下していました。血液生化学検査に関しては、脱水と肝転移に伴う肝機能障害を認めました。CRP は 18 mg/dL と高値を認めておりました。CT 検査では肝臓に既知の転移性腫瘍を認めております。この時点では胃内の air 以外 air は認めておりません。そのほかの画像では、S 状結腸横に膿瘍形成と一部 Free air を認めております（図 5 赤丸 S）。こちらの部分には腫瘍があると考えております（図 5 赤丸 Ra）。冠状断でも同様に S 状結腸脇に膿瘍形成を認め、Free air も認めました（図 5 赤丸 S）。

続いて診断と治療についてです。受診時の検査・身体所見から、まずは下部消化管穿通と考えておりました。その根拠として重要なのが、穿通と穿孔の違いになります。穿通とは、消化管壁が全層性に破綻していますが、隣接臓器や組織に覆われることで、腹腔内に内容物が自由に漏出していない状態のことです。一方、消化管穿孔は、周囲が隣接臓器や組織に覆われていても、腹腔内に内容物が自由に漏出している状態のことです。それが今後の治療方針に大

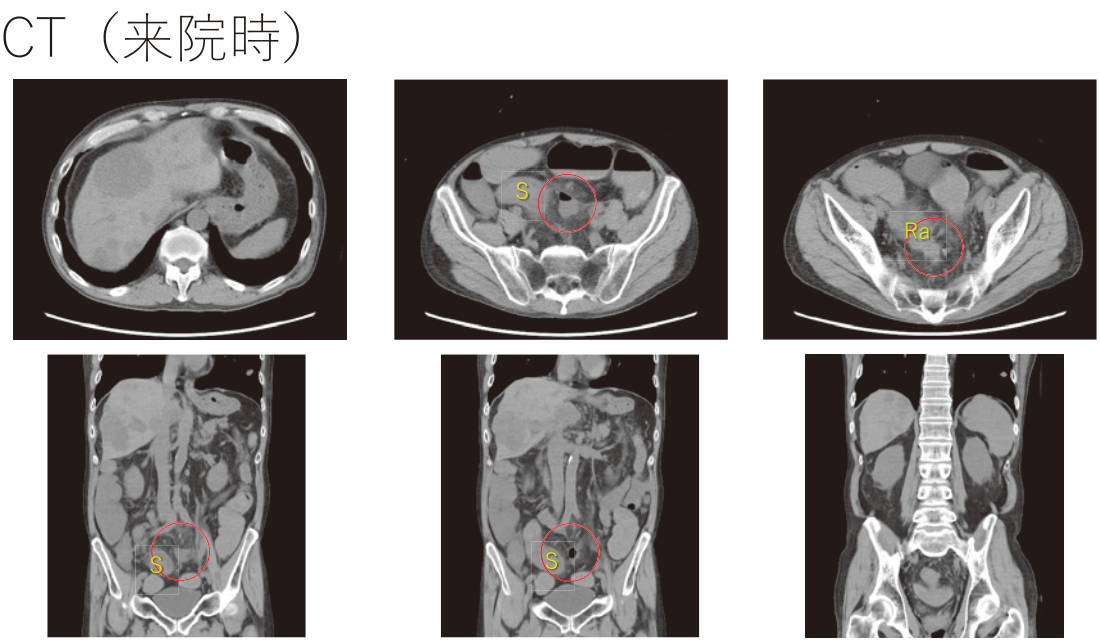


図 5　消化器外科初回受診時 CT 画像

きく関与します。

治療は大きく分けて二つあります。まず一つ目は保存加療です。食事や、飲水をせずに補液と抗菌薬を投与します。さらに、CT 撮像下に膿瘍腔に針を刺して腹腔外に膿瘍をドレナージする方法もあります。もう一つは手術です。手術では腹腔内に漏出してしまった内容物を外に排出し洗浄します。それから穿孔している部分よりも口側の腸管に人工肛門をつくり、内容物が腹腔内に漏出しないようにします。さらに壊死した腸管があれば切除することもあります。

入院時には、ご本人、ご家族へ画像検査等を供覧しながらお話させていただきました。抗がん剤の影響で、白血球は減少し、免疫力が低下した状態にありました。この状況で､全身麻酔下に手術を行うと、死期を早めてしまう可能性が十分にあるということ、また、腹膜炎自体は限局的で、腹部所見も明らかではなく、血圧なども保たれていたことから、消化器内科の医師とも協議し、まずは保存的な治療を行う方針と判断した、ということをご本人ご家族へ説明しご理解をいただきました。

翌日のバイタルサインです。体温は 38.5℃ で血圧 85/61 mmHg と徐々に低下し、脈拍 144 回/分と、さらに亢進していました。身体所見です。腹部は平坦でしたが、やや硬く、下腹部に圧痛を認めるようになりました。また、反跳痛も認めました。血液検査は、前日と変わらず白血球、好中球ともに低下していました。CRP も上昇を認めました。CT を撮像したところ、前日にはなかった Free air が上腹部に認められました。S 状結腸脇には、変わらず膿瘍形成と Free air を認めております（図 6）。また、前日と異なる点は、腫瘍部付近に Free air を認めており、穿孔部から air が持続的に漏出していると判断しました。つまり、穿通から穿孔の状態に移行したと考えられました。

消化管穿孔、特に下部消化管穿孔では便汁が漏出するため敗血症の原因となる代表的な疾患です。進行すると敗血症性ショック、その後、多臓器不全となって死亡するため、早期に対処しなければなりません。一方で、手術をする場合には、全身麻酔、人工呼吸管理を行った上で開腹手術という高侵襲な手術が必要となります。発症時点で化学療法による免疫低下の状態にあるため、さらに高侵襲な手術を行うと、より死期を早める可能性があります。しかし、手術侵襲に耐えることができれば、消化管穿孔に関しては、延命の可能性はあると思いました。ただし、癌を治療するわけではないので、癌の余命に関しては変わらないということはご家族にも強調しました。

これらのことを踏まえて、ご本人、ご家族と再協議したところ、僅かでも延命の可能性にかけたいというご本人、ご家族の強い希望もあり、手術方針となりました。

術中所見です。こちらに直腸癌を認めております。

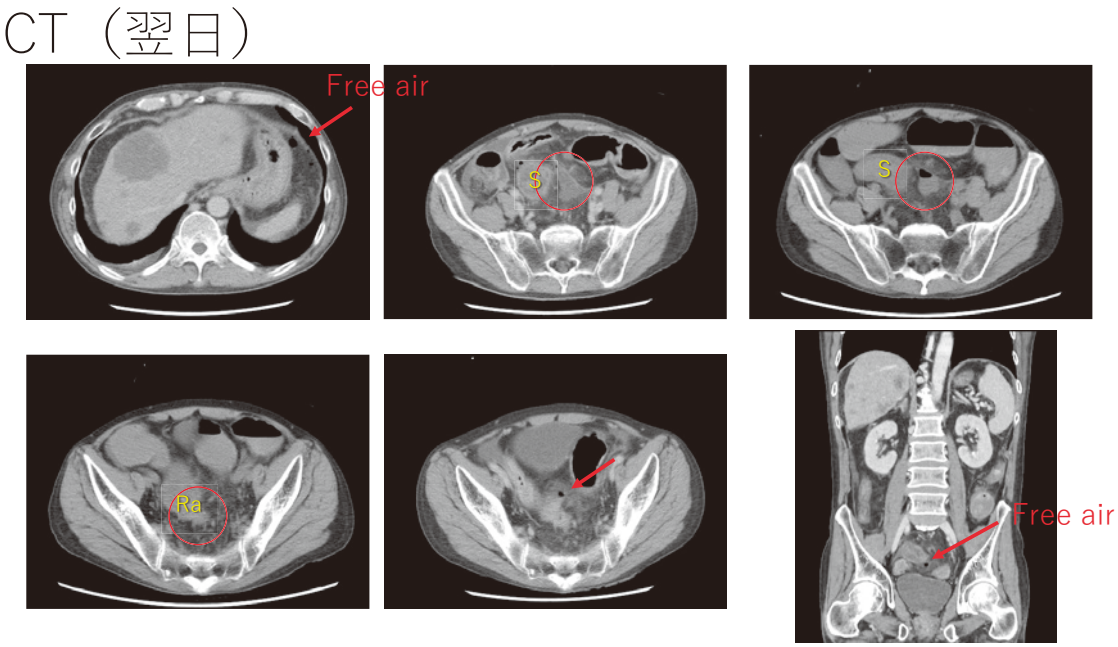


図 6　消化器外科受診翌日 CT 画像

この直腸癌の一部が穿孔しておりました。この穿孔部位から便汁が漏れ出して、周りの S 状結腸に付着していました（図 7）。手術は正常な口側腸管と肛門側腸管を糸で縫い合わせて壁をつくるように縫合を行いました。さらに人工肛門造設を行いました。S 状結腸を用いて直腸癌の部分より口側のところで、便が排出されるように、人工肛門を造設しております。

本症例のポイントは、余命数か月という担癌状態かつ発熱性好中球減少症、免疫低下状態にある患者が予後の悪い下部消化管穿孔を発症したという状況で、手術という高侵襲な治療をどのように考えるか、というところになります。本症例においては、62 歳と比較的若く、基礎疾患がなかったこと、Performance Status が 1 と、比較的体力が保たれていたことから耐術能ありと判断しご本人・ご家族のご意見も踏まえて手術を行いました。

鈴木：櫻井先生、ありがとうございました。消化器内科から紹介いただいてから翌日、手術に至るまでの経過と、術中の流れについてご説明いただきました。どなたかご質問等ある方はいらっしゃいますでしょうか。では私から、一般的な話でお聞きしたいのですが、私たち麻酔科で話を聞くのは、手術をするということがある程度決まってからになると思います。下部消化管穿孔でありながら、この方は手術に適さない、というような判断をされることは実際にあるのでしょうか。もしあるとすれば、どういう理由でそういう判断をされるのでしょうか。

櫻井：ご質問ありがとうございます。

最後のスライドにもありましたように 80 代後半から 90 代と超高齢、それから担癌状態、また原病の予後が 1 か月程度の場合は、治療したとしても予後が延長するわけではありませんので、ご本人、ご家族としっかり話し合った上で決めるというところがポイントになるかと思います。

鈴木：櫻井先生、ありがとうございました。

今回の症例では、お話しをいただいた時点で、血圧は低下していましたが、ノルアドレナリン等はまだ使われていない状態でしたので、術中のみに関しては何とか乗り切れるのではないかという判断はあると思います。ただ、全身状態は悪化しているため周術期の合併症が問題になってくると思います。そこを乗り切れるかどうかというところが手術をすべきかどうかという判断に関わってくると思います。では、そういった麻酔科の観点から、術中の麻酔管理、そして集中治療室（ICU）での管理に関して、お話しいただきます。

恒吉先生、よろしくお願いします。

恒吉（麻酔科学分野）：消化管穿孔とは、消化管の壁が全層性に破綻して腸管内容物が消化管外（主に腹腔内）へ漏出する状態で、腹膜炎から時間経過とともに敗血症／敗血症性ショックに進展し、多臓

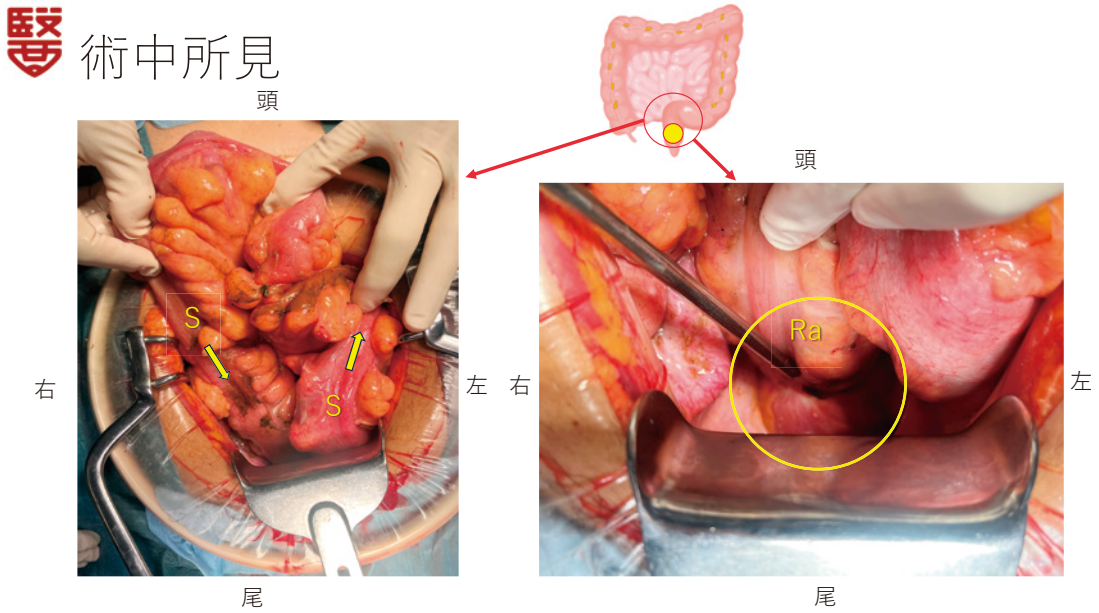


図 7　術中所見

器不全に至る危険性があります。

敗血症とは、感染に対する宿主反応の調節不全により生じる、生命を脅かす臓器障害が引き起こされる状態であり、敗血症性ショック・多臓器不全となれば生命危機となります。敗血症をいち早く発見し、死亡率を低下させることが大切で、早期発見のために qSOFA（quick sequential organ failure assessment）が用いられています。ベッドサイドで意識、呼吸、血圧を確認することで評価でき、早期治療介入へとつながります。

敗血症診療ガイドラインでは qSOFA の 3 項目のうち 2 項目以上を満たせば敗血症を疑い、集中治療管理を考慮するとされています。qSOFA で陽性あるいは敗血症の疑いがある場合は、敗血症の診断をすることになりますが、その際用いられるのが、やや複雑な検査を要する SOFA スコアです。呼吸器、凝固系、肝機能、心血管系、中枢神経系、腎機能の 6 系統が評価対象で、2 点以上の上昇があれば敗血症と診断されます（図 8）。

ショックとは、組織への血流、酸素供給が不足して組織低灌流、臓器障害を来す急性循環不全です。ショックは 4 つに分類されますが、今回の敗血症性ショックは、血液分布異常性ショックに分類されます。血液分布異常性ショックでは、細菌感染やアレルギー反応などを発端に血管が拡張し、血液の偏り、分布異常が生じます。実際の血液量は正常でも、血管の容積が急増するため、相対的な容量不足に陥り、血圧低下と組織低灌流を来します。

発熱性好中球減少症（FN）は好中球数が 500/μL 未満あるいは 1,000/μL 未満で、48 時間以内に 500/μL 未満に減少すると予測される状態に、腋窩温 37.5°C 以上、もしくは口腔内温 38°C 以上の発熱を生じた場合です。FN でまず考慮すべき病態は、化学療法に伴う骨髄抑制により好中球が減少した状態における重症感染による熱発ですが、好中球減少の原因も、熱発の原因も、様々にありますので、実は、FN の定義は重症感染症でなくても満たす場合があります。しかし、免疫力が低下し、感染が起こりやすい状態ですので重症感染症を念頭に置いた管理が必要です。

本症例の手術麻酔について説明します。まず、消化管穿孔では、腹膜炎による体液移行を来し、さらに嘔吐、食思不振などによる水分摂取不足、水分喪失を来すので、脱水及び電解質異常が生じます。また、敗血症へと進行するにつれて末梢血管抵抗低下や静脈還流低下、心機能低下を来します。ですから、このような消化管穿孔、敗血症患者の全身状態に対して全身麻酔を行う場合には、呼吸・循環の破綻を招く危険性があり、高いリスクを伴います。本症例の場合は全身麻酔管理に耐えられるのかが、1 つ目の大きな問題でした。

さらに、本症例は FN の病態も来していました。FN のリスク評価として、MASCC（The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index）

【敗血症】 感染に対する宿主反応の調節不全により生じる、生命を脅かす臓器障害が引き起こされる状態

Quick SOFA
意識変容
呼吸数 ≧ 22 /min
収縮期血圧≦100mmHg

※2項目以上満たせば敗血症を疑い、集中治療管理を考慮する。
※敗血症の確定診断は合計SOFAスコア２点以上の急上昇による。

表1 SOFAスコア

	0点	1点	2点	3点	4点
呼吸器 PaO_2/F_iO_2(mmHg)	≧400	<400	<300	<200＋呼吸補助	<100＋呼吸補助
凝固能 血小板数 (×$10^3/\mu L$)	≧150	<150	<100	<50	<20
肝臓 ビリルビン値 (mg/dL)	<1.2	1.2～1.9	2.0～5.9	6.0～11.9	≧12
循環器	MAP≧ 70 mmHg	MAP< 70 mmHg	DOA< 5 μg/kg/min or DOB	DOA 5.1～15 μg/kg/min or Ad≦0.1 μg/kg/min or NOA≦0.1 μg/kg/min	DOA>15 μg/kg/min or Ad>0.1 μg/kg/min or NOA>0.1 μg/kg/min
中枢神経 Glasgow Coma Scale	15	13～14	10～12	6～9	<6
腎機能 クレアチニン (mg/dL) 尿量 (mL/日)	<1.2	1.2～1.9	2.0～3.4	3.5～4.9 <500	≧5.0 <200

DOA：ドパミン，DOB：ドブタミン，Ad：アドレナリン，NOA：ノルアドレナリン

http://note.doctorfellow.jp/2018/11/08/qsofa/
https://www.nutri.co.jp/nutrition/keywords/ch10-5/keyword1/

図 8　Quick SOFA、SOFA スコア

【発熱性好中球減少症のリスク評価】

MASCCスコア

症状の重さ、血圧、**COPD**、**真菌感染**、**脱水**、**外来管理中の熱発**、年齢

→**重症（ICU入室、院内死亡率が高い）**

好中球減少症グレード分類(CTCAE ver.5.0)

Grade 1（軽度）: 1,500≦ANC＜正常下限未満
Grade 2（中等度）: 1,000≦ANC＜1,500/mm³
Grade 3（重度）: 500≦ANC＜1,000/mm³
Grade 4（生命を脅かす）: ANC＜500/mm³

予後不良因子

低血圧、血小板低下、腎機能障害、肝機能障害、代謝性アシドーシス、CRP高値、菌血症

Lee SJ, et al. *Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA.* **J Oncol. 2018**.

周術期を乗り越えられるのか？

図 9　発熱性好中球減少症のリスク評価

スコアがあります。症状の重さ、血圧、COPD、真菌感染、脱水、外来管理中の熱発、年齢の 7 項目で FN の重症度を評価します。21 点以上は低リスク、20 点以下は高リスクとされており、本症例は 17 点でしたので高リスクでした。また、血液中の好中球数に基づきリスクを評価する指標もあります。今回は、好中球数は 300/μL でしたので、Grade 4 でした。FN の予後不良因子を提示している報告もあり、本症例では血小板低下、腎機能障害、CRP 高値が該当します（図 9）。以上より、本症例は ICU での治療が必要な重症の FN と判断されました。手術を無事に終えられたとして、その後、周術期を乗り越えられるのかということが 2 つ目の大きな問題でした。

下部消化管穿孔は、死亡率 10～20% と高く、救命のためには可及的早期の腹腔内の汚染除去と集学的治療が必要です。

以上を踏まえて、通常であれば行う手術であっても、このような重症な状態なので、手術を行うべきか否か、ご本人・ご家族にとっては何がベストかを各科で検討した上で、慎重に方針を決める必要がありました。

そして、今回、全身麻酔、手術の施行について改

めて消化器外科、麻酔科、集中治療部、消化器内科で検討した結果、リスクよりもベネフィットが上回る可能性が高いと判断されたため、手術を行うこととなりました（図 10）。

術前のバイタルサインと検査結果です（図 11）。体温は 38.3℃、血圧は 139/88 mmHg、術直前には 77/59 mmHg と低下していました。経皮的酸素飽和度は room air で 98%、心電図は心拍数が 101 回/分の洞調律でした。胸部 CT 画像では、多発肺転移を認めましたが、胸水は認めませんでした。また血液検査では、白血球、好中球、赤血球、Hb、Ht（ヘマトクリット）、血小板は全て低下しており、凝固系では PT、APTT は延長、FIB（フィブリノゲン）、D-dimer は高値でした。生化学検査では、腎機能低下、また CRP 20.3 mg/dL と炎症反応上昇を認めました。

ここで、術中経過の前に術中使用する代表的麻酔薬とその循環への影響について説明します。鎮静に使う麻酔薬には主に、セボフルラン、デスフルランなどの揮発性麻酔薬と、プロポフォール、ミダゾラ

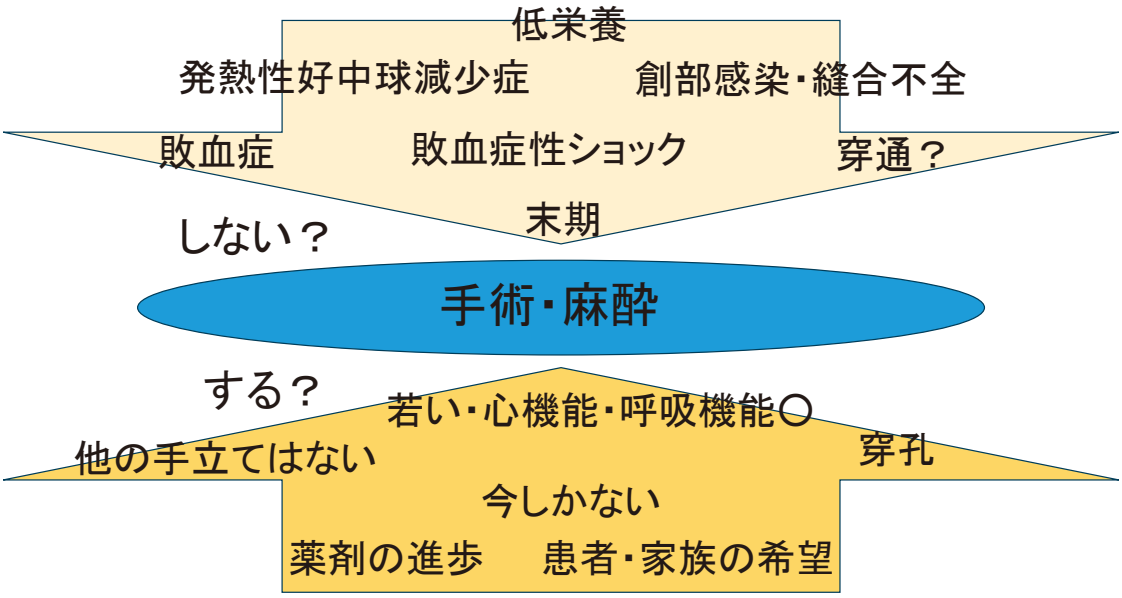


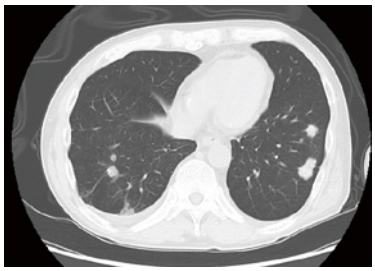
図 10　手術・麻酔施行可否の判断は、、

【術前バイタルサイン・検査結果】

●体温 38.3℃　●血圧 139/88mmHg（術直前 77/59mmHg）　●SpO2 98%（room air）

●心電図　：　HR　101回/分　sinus

●胸部CT画像



多発肺転移を認める。
胸水（－）

●血液検査

【末血】			【生化】		
WBC	0.5×10³	/μl	Alb	2.1	g/dl
好中球	0.3×10³	/μl	AST	37	IU/L
RBC	2.47×10⁶	/μl	ALT	30	IU/L
Hb	7.8	g/dl	γ-GT	68	IU/L
Ht	23.0	%	LD	332	IU/L
Plt	8.1×10⁴	/μl	T-Bil	2.03	mg/dl
【凝固】			BUN	27.8	mg/dl
PT	20.5	sec	Cre	1.13	mg/dl
PT-INR	1.69		eGFR	51.9	
APTT	54.1	sec	Na	136	mEq/L
FIB	754	mg/dl	Cl	106	mEq/L
D-dimer	6.62	μg/ml	K	3.8	mEq/L
AT-Ⅲ	84.0	%	CRP	20.3	mg/dL

図 11　術前検査所見

ム、レミマゾラムなどの静脈麻酔薬があります。また、鎮痛に使う麻酔薬は、フェンタニル、レミフェンタニルが主流です。鎮静薬や鎮痛薬には血管拡張作用や心機能抑制、交換神経抑制作用があり、血圧低下や心臓の 1 回拍出量低下を招きます。今回は比較的血圧低下が生じにくいとされているミダゾラムとレミマゾラムを鎮静薬として使用しました。

術中経過です。ミダゾラムで導入し、術中鎮静はレミマゾラム、鎮痛はレミフェンタニル、筋弛緩はロクロニウムを用いて管理しました。昇圧薬としては、ノルアドレナリンを持続投与し、適宜フェニレフリンも投与しました。レミマゾラムは超短時間作用型のベンゾジアゼピン系の鎮静薬でありフルマゼニルで速やかに効果を拮抗することができるため、今回のような循環動態の不安定な症例には適しています。

このように万全を期して手術に臨んだことで、全身麻酔にも耐えることができ、無事 ICU へ帰室することができました。

鈴木：恒吉先生、術中経過の提示ありがとうございました。

続けて、その後の ICU での経過に関してお願いします。

恒吉：消化管穿孔に対する手術が施行されても、患者さんが敗血症性ショックの状態を離脱したわけではありません。日本での敗血症患者は、年間約 50 万人とされ、入院患者の約 4〜5% を占めています。初期治療は比較的明確にガイドラインに記載されています。

今回は、直ちに行う初期蘇生の初期輸液とノルアドレナリン、また、可及的速やかに行うショックに対する追加投与薬剤について、ガイドラインを基に説明します（図 12）。まず、初期目標として、平均動脈圧（MAP）は 65 mmHg 以上と設定されています。MAP を保つための初期輸液ですが、生理食塩液大量投与は高クロール性・代謝性アシドーシスを引き起こし、その結果、昇圧薬への反応性も低下しますので、初期輸液の第一選択は調整晶質液が推奨されています。等張アルブミン製剤は、第一選択としては推奨されていません。晶質液を用いた標準治療に反応せず、大量の晶質液を必要とする場合に限り推奨されています。また、人工膠質液の投与は、急性腎障害や死亡リスクが上昇するため、行わないことが強く推奨されています。初期輸液の速度と投与量については、初期目標を目安に 3 時間以内に晶質液 30 mL/kg 以上投与とされています。

次に、血管収縮薬についてです。敗血症患者では、静脈系の血管拡張及び動脈血管抵抗の低下により低血圧が生じやすいため、ノルアドレナリンが第一選択とされています。また、ノルアドレナリンを使用しても血圧が保てない場合は、昇圧薬の併用療法として、バソプレシン追加を考慮します。さらに、初期輸液と血管収縮薬投与に反応しない敗血症性ショックに対しては、相対的副腎不全がショックに

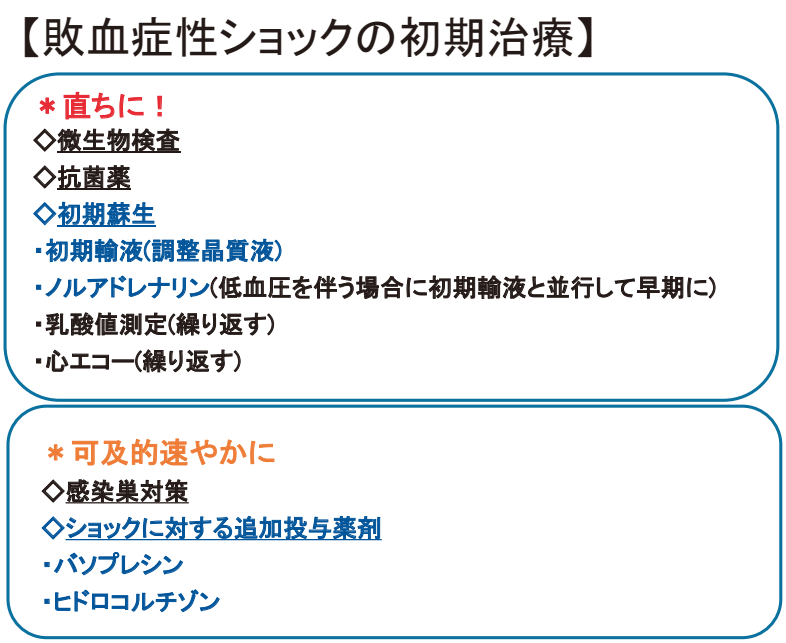


図 12　敗血症性ショックの初期治療

関与している可能性があるため、低用量ヒドロコルチゾンを投与することが推奨されています。

本症例の ICU での経過です（図 13）。ガイドラインにあるように、低血圧に対してはノルアドレナリンを使用しました。入室時は 0.2 μg/kg/min 必要でしたが、徐々に減量することができ 5 日目には中止することができました。また、乳酸は入室時より高値ではなかったものの、こちらも徐々に低下していき、良好な経過をたどりました。尿量も経過とともに増加し、In Out バランスも入室時のプラス 2,380 ml からマイナスバランスに移行しました。

では、なぜマイナスバランスが好ましいのか。ここで、術後の体液管理についてお話しします（図 14）。術後管理においては、術中の不感蒸泄や出血に対して十分な輸液や輸血を行うため、輸液過多になることがあります。術後の侵襲期は、創傷治癒の過程で白血球や各種サイトカインの放出によりリンパ球が炎症部位に誘導され、血管壁の透過性が亢進します。さらに創傷修復に伴う蛋白質やアルブミンの消費により血管内の膠質浸透圧は低下します。これにより水分が血管外に漏出する分、補液が必要となります。血管外に漏出した水分は、サードスペースに移動します。細胞内の細胞内液をファーストスペース、血漿・間質液などの細胞外の細胞外液をセカンドスペースと言いますが、これらは本来あるべきところにある水です。しかし、侵襲を受けると、健常時とは異なる、本来体内にはない場所にも血漿や間質液が漏出します。その外に出た水分が貯留する部位をサードスペースと言い、細胞間隙や腹腔、胸腔が該当します。侵襲期が過ぎ、血漿量が増え、蛋白質が体内で合成されるようになれば創傷治癒が進みます。この時期になれば、サードスペースの水分が細胞外液に移動します（リフィリング）。リフィリングが起こると、腎臓への血流も増加し尿量も増加します。これが利尿期です。利尿期はアウトオーバーになる時期です。余分な水分を尿として体外へ排出できなければ、浮腫や肺うっ血になる可能性があるので、しっかりアウトオーバーにして、体液のバランスを正常な状態に戻していく必要があります。

改めて、図 14 の右のグラフで本症例の術後の尿量、In Out バランスを見てみますと、良好な経過が得られているということが分かると思います。

次に、ICU での各種炎症マーカーの推移を示します（図 15）。

本症例は発熱性好中球減少症を合併していたため、術後感染が危惧されていましたので、治療効果を評価するために炎症マーカーは欠かせません。CRP、フィブリノゲンは、ICUday3 をピークに低下していきました。ICUday2 以降、解熱し、異常体温は認めませんでした。好中球数も術後回復傾向にあり、ICUday4 には好中球数 2,000/μL を超え、本症例の術後経過が良好であったことを示しています。ICUday7 には人工呼吸器離脱、抜管となり、ICU-

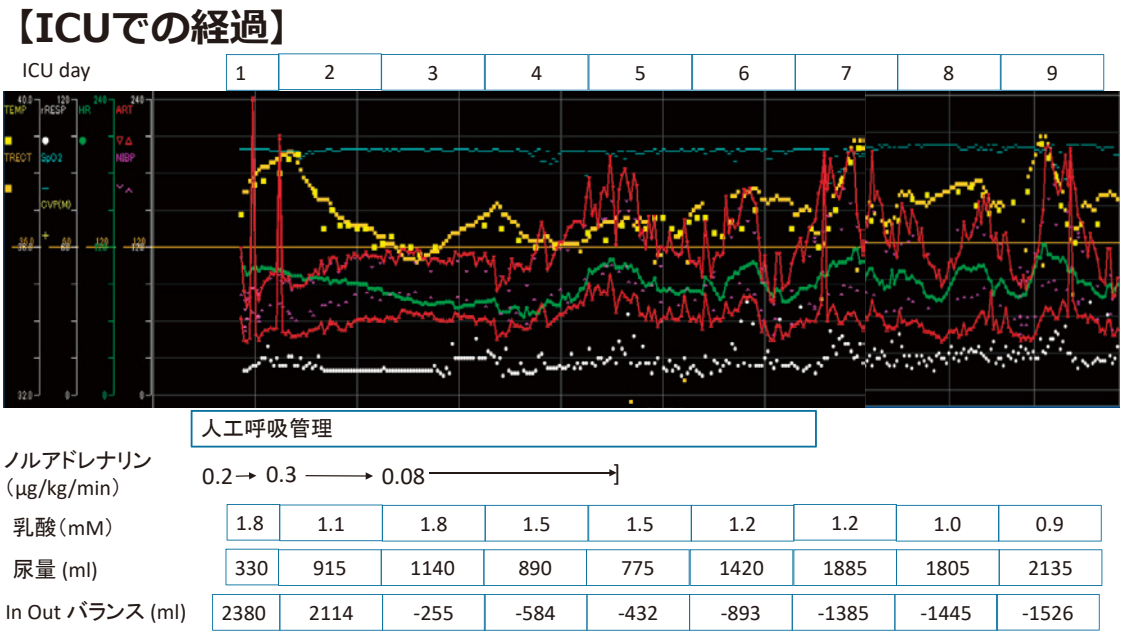


図 13　ICU 経過

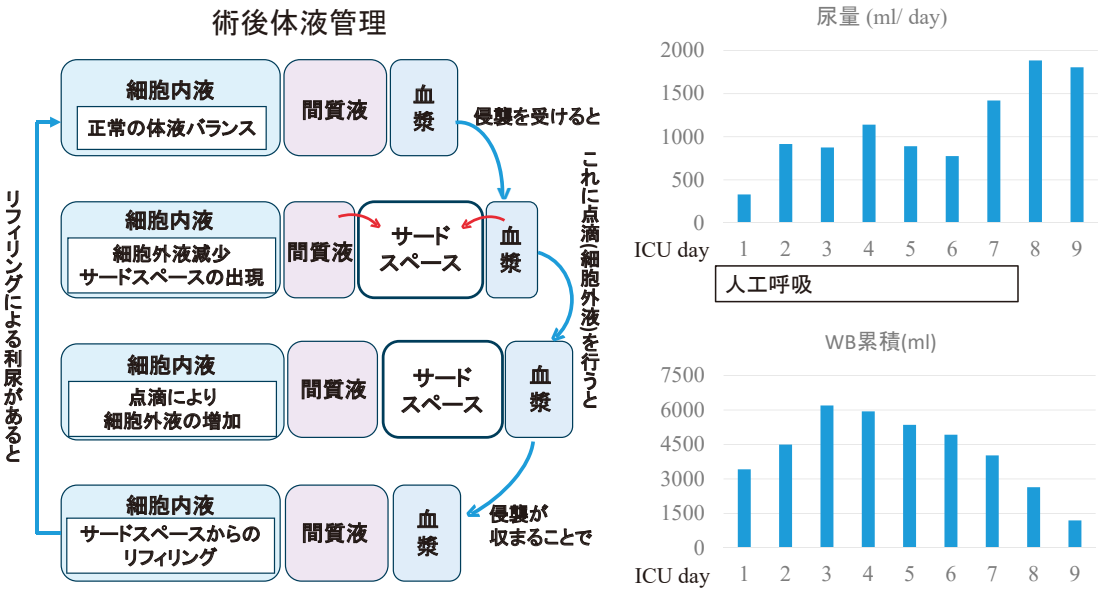


図 14　術後体液管理

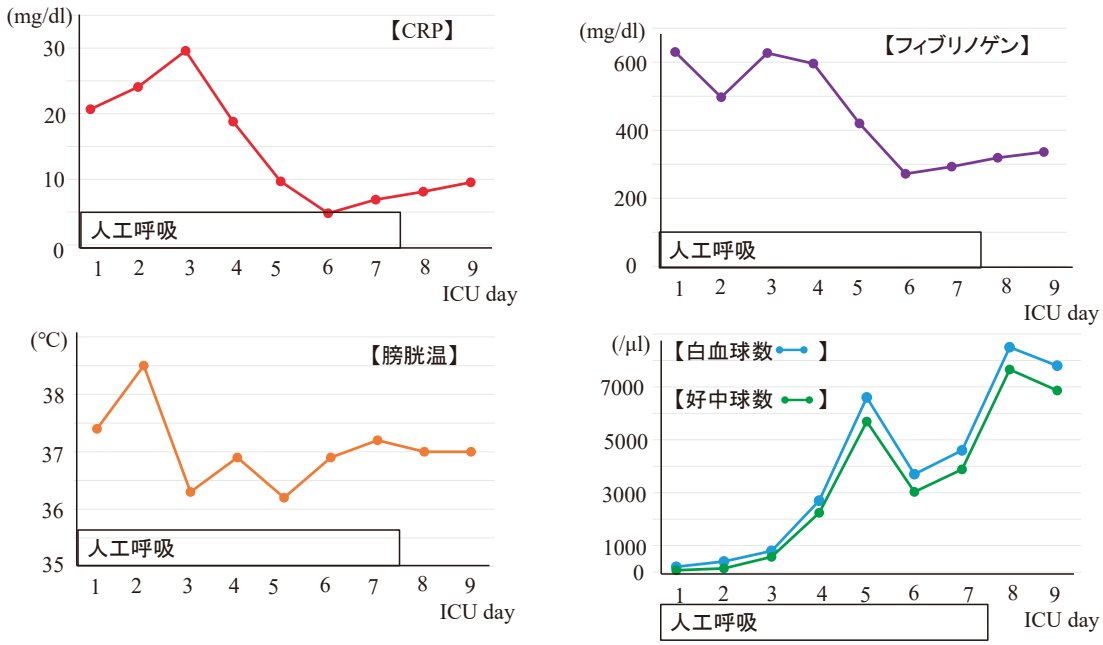


図 15　炎症マーカーの推移

day13 に一般病棟へ移動することができました。

最後に、本症例の FN に関して示します。

本症例は術前に G-CSF（顆粒球コロニー形成刺激因子）製剤が投与されていました。G-CSF には、骨髄中で、好中球の増殖・分化を誘導したり、好中球の血管内への放出を促進したり、好中球の機能を亢進させたりという働きがあります。よって、好中球減少抑制や FN の発症予防、癌薬物療法の休薬・減量の回避という目的で使用されます。その投与方法には、一次予防投与、二次予防投与、治療投与があります。

一次予防投与の目的は、FN の発症を未然に防ぐことで、癌種や化学療法のレジメンのリスクに基づき、発症リスクが高いと判断される方が対象となります。投与開始のタイミングは、癌薬物療法開始前または白血球減少が始まる前です。二次予防投与の目的は、一度 FN を発症した症例は、次回の抗がん剤治療で再度 FN になることを防ぐこととされてお

り、前回のコースで FN や高度の好中球減少を来した症例が対象となります。前回の副作用を踏まえ、次回の化学療法コースから予防的に投与します。

一方、治療投与ですが、FN または高度な好中球減少が確認された後にその状態を治療することが目的なので、FN 発症後または高度好中球減少が確認されてから開始されます。日本で承認されている多くの G-CSF 製剤では、用法・用量に好中球数が 1,000/μL 未満で発熱あるいは好中球数 500/μL 未満が観察された時点から投与と明記されており、実際の臨床現場でも、この基準で治療投与が行われていることが多いようです。本症例の投与方法も治療投与に該当しました。しかし、そもそも G-CSF 製剤の使用の目的は、好中球減少の抑制、FN 発症の予防です。好中球減少後や FN 発症後に使用する治療投与は、本来の目的にかなっていないと考えられ、治療投与による死亡率の低下や生存期間の延長も証明されていないことから、近年 G-CSF 製剤の添付文書改訂も求められています。

本症例の好中球数の改善は、その術前に投与された G-CSF 製剤の効果によるものなのか、手術や敗血症治療効果によるものなのか、もしくはその両方によるものなのかを断定することはできませんが、結果として炎症は消退し、患者の状態が回復したことで、人工呼吸器からも離脱でき、一般病棟へ帰室するという経過をたどることができました。

鈴木：恒吉先生、術中の経過から ICU の経過に関してありがとうございました。

何かご質問のある方はいらっしゃいますか。よろしいですか。

術中と術後は大きなトラブルなく ICU を退出できたということで、今回の症例は、手術を施行したことで良い方向に進んだと思いますけれども、手術が常に望む結果をもたらすとは限らない。今回の症例では良かった、ということですので、患者個々に、その方にとって最善の選択は何か ということを各科の中で、そして診療科にまたがった討議の結果で日々の診療がおこなわれていることがご理解いただけたのではないでしょうか。

最後に、その後の経過です。

ICU での経過は順調で、術後 13 日目で ICU を退出して、一般病棟へ帰室され、術後 21 日目には食事を再開と順調に経過していました。しかし原病の悪化から、術後約 3 か月で、ご家族立ち会いの下、永眠されました。

結果としては大腸癌の末期ということで、術後 3 か月で亡くなられていますけれども、消化管穿孔による状態の悪化を各科の努力、連携により一度しっかり立ち上がり、改めて最後の時間をご家族と過ごされたことは、我々としては、良い医療が提供できたと思います。

今回の症例は、術後 3 か月で亡くなられていますけれども、当院のオペ室、ICU では、命の危機に瀕するところから数年、数十年と社会復帰される症例も多くあります。

いずれにせよ、現在の医療、特に当院のような大学病院で行われている医療は、高度に専門化していますので、自分の科だけでは解決できない症例が数多くあります。そういった症例に対しては、各科で連携して、より良い医療が提供できればいいなと考えています。

それでは、今回の臨床懇話会はこれで終わらせていただきます。

ありがとうございました。

（堺　則康　編集委員　査読）

東医大誌　**84**(3)：306-315, 2026

臨床懇話会

第 540 回東京医科大学臨床懇話会

眼内リンパ腫先行型の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対し、QOL 維持を考慮した治療戦略の検討

Therapeutic strategies for primary central nervous system lymphoma preceded by intraocular lymphoma : A focus on maintaining quality of life

日　　時：2026 年 2 月 24 日（火曜日）17 : 00〜
会　　場：Zoom 開催
担　　当：東京医科大学脳神経外科学分野
関連診療科：東京医科大学病院血液内科
　　東京医科大学病院眼科
　　東京医科大学病院放射線科
症例提示　：東京医科大学脳神経外科学分野　助教　小野寺　翔
司　　会：東京医科大学脳神経外科学分野　教授　深見真二郎
発　言　者：小野寺　翔（東京医科大学脳神経外科学分野）
　　吉澤成一郎（東京医科大学病院血液内科講師）
　　臼井　嘉彦（東京医科大学病院眼科准教授）
　　三上　隆二（東京医科大学病院放射線科講師）

深見（司会）：タイトルは「眼内リンパ腫先行型の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対し、QOL 維持を考慮した治療戦略の検討」で、中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）は、脳以外にも目や、稀に男性の精巣にもできます。現在、原発性脳腫瘍としては本邦では第 5 位の頻度で発症します。年々増加しており、全身のリンパ腫が脳に転移したものとは少し様相が異なります。今回は中枢神経系原発リンパ腫の話です。

小野寺（脳神経外科学分野）：PCNSL は中枢神経系に限局したリンパ腫であり、脳、脊髄、眼内、精巣等に発生します。近年は高齢化とともに患者数が増加している疾患でもあります。治療の多様化に伴い以前に比べると予後は良好になりつつあります。一方で、治療のキーとして使われていた放射線治療による白質脳症が晩期合併症として QOL（Quality of Life）低下に関与しているのが本疾患の問題点です。

症例提示します。57 歳男性で、右目視野障害を主訴に近医眼科を受診されています。既往歴は特記すべきものはありません。

近医眼科受診時に右硝子体混濁を認め、当院眼科に精査目的で紹介となっています。その後、硝子体手術が行われ、リンパ腫の診断のもとメトトレキサートの眼内注射という治療が始められています。

眼内から頭蓋内に転移が発生することがあるため、時を同じくしてスクリーニング目的で当科紹介となっています。初回発生から大体 1 年 3 か月たったところで左後頭葉に腫瘤性病変を認めました。

眼内液では IL-10 高値と、MYD88 の変異があり、硝子体手術の術中所見では異型細胞が散在されることより、リンパ腫が強く疑われますが、病理所見としてはリンパ腫の確定診断まで最終的に至っていない状況です。

当科紹介時の MRI です。左後頭葉の黄色く囲ったところに MRI の拡散強調画像では高信号を認めています。FLAIR では同部位の周囲に浮腫性の変化を認めていて、同部位も高信号になっています。造影病変もこのように認めている状況でした（図 1）。

当科では手術前にリンパ腫を疑った場合は髄液検査を行いますが､所見としてはやや蛋白が多いこと、また、β2-マイクログロブリンというリンパ腫にやや特異的に見られるものも上がってきていました。こちらでも髄液細胞診を行い、リンパ腫があるかないかを手術前に評価しましたが、それでも異型細胞が認められず、リンパ腫の確定診断まで至っていない状況です。そのため診断を確定させるために、神経内視鏡による腫瘍生検を行っています。場所としては左の頭の後ろに内視鏡を入れて生検を行っています。迅速診断でリンパ腫が疑われ、その後、CD20 陽性の、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫という頭の中で見られる一般的なリンパ腫の最終診断となりました。基本的には化学療法がメインになる治療ですので、その後、化学療法に移行しています。

深見：症例のプレゼンテーションですが、まずは眼科でリンパ腫と診断された、またはリンパ腫の疑いというところから、もともとこの方はスクリーニングで脳神経外科にも通っていて、脳の症状が出る前に早めに見つかった症例です。

臼井（眼科）：眼内リンパ腫から脳内に移行した典型的な経過だと思います。眼科の領域では、目の硝子体手術で目の中の液を取って、細胞診、病理学的検索、遺伝子再構成、フローサイトメトリー、眼内液中の IL-10 と IL-6 の濃度、全てが陽性になることはほぼないです。全体の 20% ぐらいしかすべての検査が陽性にならないので、基本的には眼内液中の IL-10 が上がっていたら限りなく眼内リンパ腫を疑っております。

深見：眼内リンパ腫の症状としてはどのようなものが多いですか。

臼井：一番多いのは飛蚊症で、飛蚊症が進行すると視力低下となります。眼内リンパ腫は主に 2 つの病型があり、硝子体混濁型と網膜下浸潤型に分かれます。硝子体混濁型は飛蚊症や視力低下を生じますが、網膜下浸潤型は網膜に浸潤病巣が出るため、その病巣に一致して視野が欠けて視野障害が起こります。

深見：もう 1 点は、眼内リンパ腫と鑑別する眼科領域の病気を教えていただけますか。

臼井：基本的に眼内リンパ腫の最大の鑑別はぶどう膜炎という目に炎症を起こす病気ですが、ぶどう膜炎と一口に言っても 70 種類ぐらいの病気の集合体ですので、70 種類のぶどう膜炎を鑑別しなければいけないことになります。臨床上では、ぶどう膜炎を見たときに眼内リンパ腫を見逃してはいけないというのが、我々眼科医として一番肝に銘じているところです。

深見：ぶどう膜炎の患者のどれくらいの割合が眼内リンパ腫という診断になりますか。

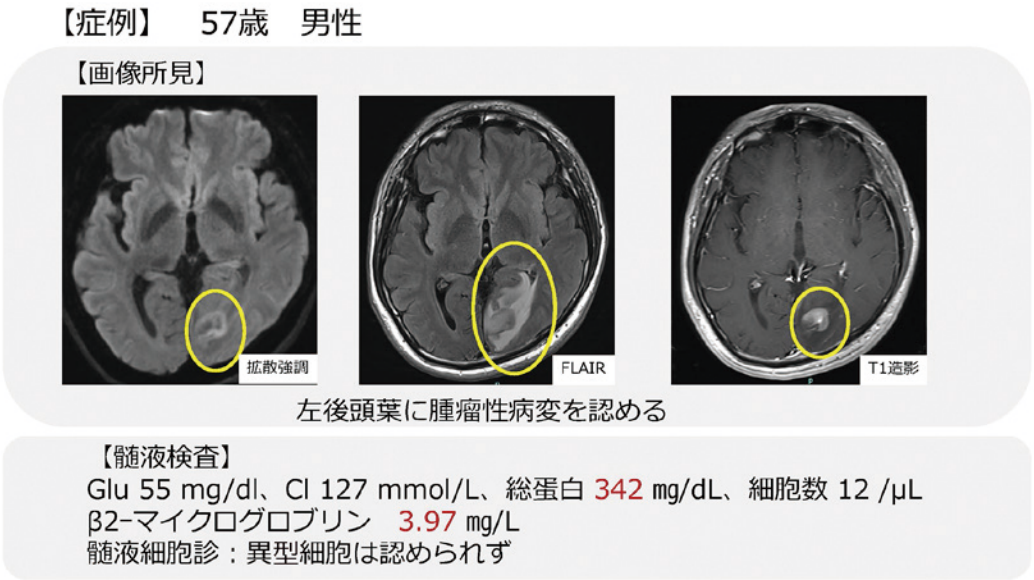


図 1　症例の治療前の脳 MRI と髄液検査所見

臼井：全国平均では、ぶどう膜炎のうちの 2〜3% くらいが眼内リンパ腫と言われています。大体 3〜4 年に 1 回ぶどう膜炎の全国統計を行っていますが、10 年前の全国統計ではぶどう膜炎の中の眼内リンパ腫の割合は 1% 以下でしたが、毎年割合が上がってきています。多くはないですが、だんだん疾患が認知されてきて、ぶどう膜炎における眼内リンパ腫の割合がどんどん増えているといった状況です。

小野寺：この後、当該患者の治療法を説明します。

基本的に悪性リンパ腫に対しては、手術よりも放射線、化学療法が一般的に使われる治療になります。術後からの画像を提示します（図 2）。手術前に左後頭葉にあった腫瘍は、手術の影響もあり浮腫性の変化が強くなっていますが、大きな問題なく手術自体は終わっています。その後、この方は化学療法を 4 サイクルやっていますが、画像上はほとんど造影剤が入っておらず腫瘍自体は縮小していて、周囲に若干の信号の変化を伴う FLAIR 高信号と言われる領域は認めますが、現在の頭の中は活動的な腫瘍が多く存在している状況ではなくなってきている経過になります。

まとめると、頭の中に関しては化学療法が有効であり、腫瘍は活動的なものはなくなっていると考えます。眼内の病変は、メトトレキサートを注射していますが、若干コントロール不良な状況で、現在も治療継続しています。

一般的な PCNSL は高齢者に多く、発症年齢は 70 歳ぐらいが一番多いです。男女比はほぼ 1 対 1 の状況です。出てくる場所は、今回は眼内から出てきていますが、多くは脳内に発症し、大体、脳に 85% 以上、眼内は 15〜20% です。全身に波及するものはそこまで多くなく、5% 前後と言われています。治療前には、まず眼内にリンパ腫があるか、それとも脳が原発ではないかを調べるために全身を調べる必要があります。病理としては、95% 以上が非ホジキンリンパ腫であり、そのほとんどがびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫です。高齢化が進む我が国では患者数が増加していて、原発性脳腫瘍の 5 位の頻度です（図 3）。

PCNSL を疑う際には髄液検査や画像検査を行いますが、髄液の IL-10 や β2-マイクログロブリンが上昇してくるのがやや特異的と言われています。画像所見では、CT ではやや高吸収域、先ほど見せた MRI では拡散強調画像がやや高信号で、造影剤を使った MRI を撮ると均一に造影効果を示しています。

悪性リンパ腫の治療としては、今回の流れのように、まず生検などにより診断を確定させることが重要です。その後、大量メトトレキサートを基盤とした化学療法を用い、寛解導入療法を行った後、放射線や化学療法を用いた地固め療法といった段階に分かれて治療を行っています（図 4）。

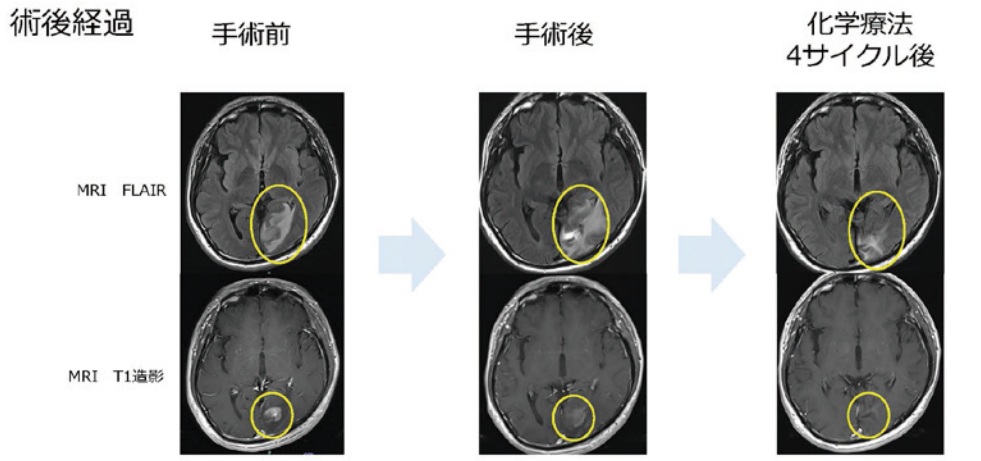


図 2　治療経過

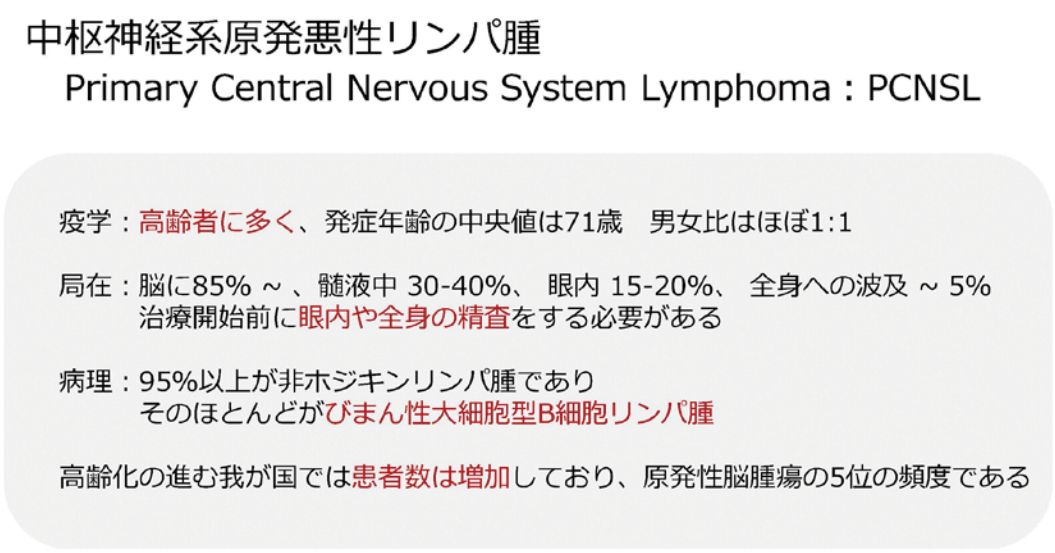


図 3　中枢神経系原発悪性リンパ腫とは？

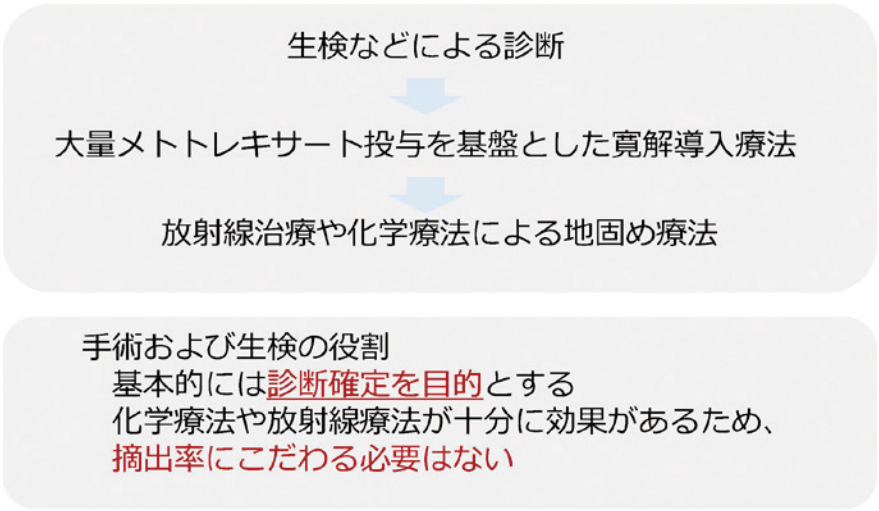


図 4　PCNSL の診断と治療

手術や生検は、基本的には診断確定が一番の目的であり、化学療法や放射線療法が十分に効果を示す疾患のため、一般的には摘出率にこだわる必要はないと考えられています。

ここから少し難しい話になりますが、今までの経過を見ると大体 20 年ごとに新しい治療ができていると言われています。大体 40 年前は放射線治療が主に行われていて、今の化学療法の礎となっている大量メトトレキサート療法は 2000 年代、近年ではその後の地固め療法に幹細胞移植併用の大量化学療法や、再発には分子標的薬も使われる時代に徐々になってきています。

具体的にどういう治療をしているかですが、腫瘍をなくす治療を第 1 に行います。一般的には、PCNSL と診断がついたらメトトレキサートを基盤とした治療を行います。その中で B 細胞、CD20 陽性というタイプだと、リツキシマブや、そのほかにも多くの薬を使った多剤併用化学療法を行います。これらで寛解した場合は、その後、地固め療法という放射線治療を行ったり、それに引き続きもう一回化学療法を行ったり、さらに再発を起こりにくくする治療を行っています（図 5）。

2020 年前まではこういう治療が一般的でしたが、近年では幹細胞移植を用いた大量化学療法も適応となり、徐々に治療の主軸が移りつつあります。しかしながら、大量化学療法は体の負担が強くなってし

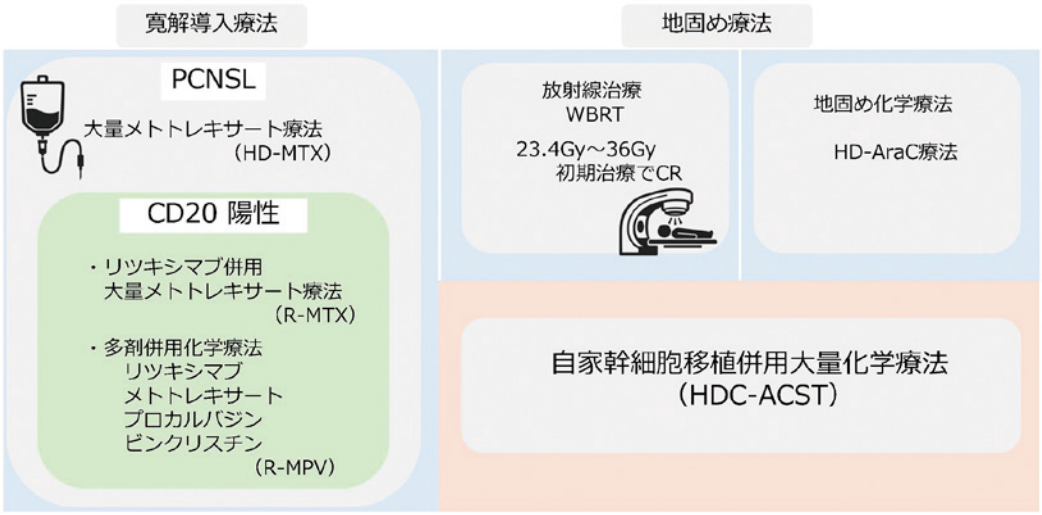


図 5　PCNSL に対する治療　初発時

まうので誰でもできる治療ではなく、患者を選ばないとできない治療となります。高齢の方や化学療法に対する副作用が強く出る患者には強い化学療法ができないので、場合によっては寛解導入、ある程度腫瘍がなくなったところで終わってしまう人もいれば放射線までやる人、それぞれに関して個人の差が出てくるのが現状です。

再発でも同じような治療をしますが、こちらも近年は薬が増えてきており、ここに書いたような分子標的薬も使用可能です。治療の選択肢が増えて、再発したから諦めるだけという状況ではなく、再発時の治療も増えてきているのが現状です（図 6）。

深見：PCNSL の治療法としては、主に手術になりますが、脳内や眼内でも最初に生検して、確定した段階で寛解導入療法を行います。その後、基本的には寛解導入療法で腫瘍をなくしてから地固め療法を行います。また、寛解導入療法で完全に消えない場合は、その後、放射線治療に移行することがあります。

臼井先生、よろしいですか。この方ですが、現在画像上ではもう消えつつあって、脳の MRI 上は、CR（Complete Response：完全奏効）という状況ですが、まだ目が見づらいと訴えています。眼内リンパ腫としての状態をどう評価すればいいでしょうか。

臼井：眼内リンパ腫の評価について、私たちは患者さんに、眼内リンパ腫は基本的に一生再発を繰り返すと説明しています。基本的には脳病変の活動性が落ちついていて CR だったり、全身のリンパ腫が CR とかでも目だけは再発をおこすことが多いです。

一番はメトトレキサートの硝子体内注射、眼内注射を行って、眼内液の IL-10 が検出感度以下までになったら眼科も落ちついていると言えますが、IL-10 が検出感度以下になっても 1～2 か月ぐらいで再発する人もいれば 5 年も 10 年も再発しない人もいますので、その辺は疾患活動性によると思われます。

でも、メトトレキサート硝子体内注射を行うと例えば週 2 回ぐらい施行すると、ほぼ皆さん CR に移行しますが、重篤な副作用で目がただれて何も見えなくなってしまうので、例えば一月に 1 回の頻度で硝子体注射を行うとか、2 週間に 1 回とか、注射の頻度を減らしていることもなかなか疾患がよくならない原因になっている可能性はあります。

深見：もう一つ質問ですが、眼内リンパ腫が落ちついている状況と視野が落ちついている状況はリンクするのでしょうか。眼内リンパ腫としての病勢は落ちついているが、目の症状はよくならないことは多々ありますか。

臼井：あります。例えばメトトレキサートの注射をやり過ぎて角膜障害、すなわち黒目の角膜がただれてしまうと、リンパ腫が落ちついているのに全然見えませんので、そういうこともあります。

深見：血液内科の吉澤先生に質問です。

現在、この方は脳に見つかって眼内にもあるという状況ですが、全身 CT でリンパ腫が発見できないので、PCNSL と診断して本当にいいものなのでしょうか？

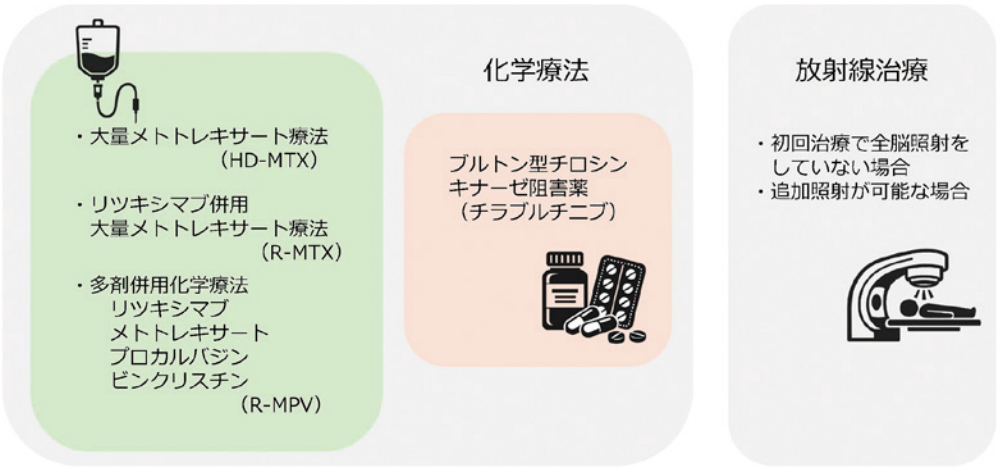


図 6　PCNSL に対する治療　再発時

吉澤（血液内科）：全身評価として PET-CT とかは実施されていますか。

深見：近年、PET-CT や DWIBS という全身の MRI、Diffusion Imaging をやったほうがいいという話もあるので、その辺のご意見も聞きたくて、先生に振りました。

吉澤：基本的にリンパ腫は PET、特にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に関しては、FDG がかなり集積するものですから、全身評価としては PET や疑わしければ骨髄検査といった評価をすることは必要かと思っています。

深見：三上先生、治療の話ではないのですが、診断として目にも脳にもあって原発巣不明ということだと、FDG-PET は保険適用ということでよろしいのでしょうか。

三上（放射線科）：大丈夫です。もちろん保険適用になります。

深見：FDG-PET は高額医療で、外来でしかできないという問題点もあります。脳リンパ腫の方は入院している患者さんが多いので、実際は難しいのが実情です。

血液内科の吉澤先生に戻りますが、よろしいですか。このように脳の MRI 上は CR となっていて目は少し怪しいという状況は、リンパ腫の病態としては、まだ PR（Partial Response：部分奏効）という状況になりますか。

吉澤：そうですね。脳だけで言えば恐らく脳は CR でしょうけれども、眼科で IL-10 が残存している状況であると、まだ目に関しては寛解に到達していないという判断になるので、総合的に見ると PR の状態だと思います。

深見：そういうことですね。基本的にこの患者さんはメトトレキサート基盤の化学療法を 5 サイクル行っています。我々は最大で 7 サイクルまでやっていますので、そこまでやる可能性もありますし、目がよくなれば寛解導入が終わって地固め療法に行く道があります。

小野寺：先ほどから予後がよくなっているという本疾患ですが、具体的にどの程度よくなっているのかという点です。

放射線治療の時代は診断されて 1 年が大体の予後と言われていましたが、それが化学療法基盤の治療となってきて 2 年半〜3 年ぐらいは生きられる疾患となっています。その後、多剤併用化学療法に放射線や追加の地固め療法までしっかりやると、現在では、7 年以上の予後が期待できる。また、近年言われている幹細胞移植を使用した大量化学療法では、それ以上の予後が期待できるのではないかと言われています。

神経毒性についてです。治療によってどのぐらい晩期合併症が出るか、なかなか全てを比較したものはないのですが、放射線を 45 Gy で当てるとかなり強く晩期合併症が出てしまう可能性があります。そのため、地固め療法では放射線の線量を減らすのですが、その場合は、神経毒性の誘発は少ないと中枢神経系原発悪性リンパ腫では言われています。しかしながら、白質脳症に関しては増えてきているので、もっと評価の期間が長くなれば晩期障害が出る可能性もあるかと考えます。今までの治療のメリットとデメリットを簡単にまとめると、予後がいい治療は

どうしても強い化学療法になりがちなので、やれる患者の範囲も決まっている。逆に言えば、化学療法を強くできない人は、どうしても放射線治療などの地固め療法をしない化学療法になってしまうのが現状です。

神経毒性という面で見ると、放射線を当てる治療は若干強めに出てくるかなと。メトトレキサートという薬自体も神経毒性は少なからずあるものの、放射線に比べればまだ良好な状況かと思われます。

深見：放射線治療は古典的な治療でかなり効果は強いですが、いろいろ問題があるので放射線をなるべく使わない、または放射線量を減らすことや、分子標的薬治療という流れが現状あります。

放射線科の三上先生、脳リンパ腫について、全脳照射と副作用について、説明をお願いします。

三上：放射線治療は、化学療法で残存がある場合と残存がない場合で大きく2つに分けて治療方法が変わってきます。残存がない場合は、古典的にやられているのは脳全体に放射線を当てておしまいという形ですが、その量は23.4 Gyで比較的少ないという表現をしてもいい量です。この量で治療したときに何か有害事象が起こることを私たちはあまり考えていません。非常に長いタームで見れば白質脳症が起こったり、それに伴って認知機能障害を含めた高次脳機能障害なども起こる可能性自体はゼロではないと思いますが、比較的少ないと考えています。

ただ、対象の多くの方が高齢者なので、例えば5年後の評価をしたときに、そういう機能が落ちているのが必ずしも放射線治療をやった影響なのか、神経毒性を持つ化学療法の影響ではないと必ずしも言えるのかというと、そういうことではないと思っています。そのため、化学療法で完全奏功されている場合の放射線治療、23.4 Gyという量では大きく副作用が起こらないと我々は考えています。

一方で腫瘍が残っている状況では、もう少し量が増えてきます。脳全体に当てる量ももう少し増えて30〜40 Gy程度になりますし、そこからさらに腫瘍があるところには追加で照射して、トータルで50 Gyの放射線を当てることになります。もちろん腫瘍自体にたくさん放射線が当たっても、腫瘍がなくなるだけで副作用は起こりませんが、どうしても周りの正常組織にも強い放射線が当たってしまいます。そこに起こってしまう副作用があるかもしれないということです。

そこで起こる一番怖い状況は脳壊死になるかと思います。50 Gyという量自体は脳壊死が起こるか起こらないか非常に微妙なラインで、起こる可能性も多少あるかと思います。放射線による副作用は、基本的には局所症状になりますので、脳壊死になるということです。そこに伴って起こる症状は脳の場所によって違うかと思います。

深見：今後、もしこの患者さんが化学療法を繰り返していって、脳は画像で消えたけれども眼内には少し残っている場合は、どういう照射法になりますか。

三上：少なくとも眼内には放射線治療をやることになります。今回対象の症例は眼内と脳が同時、もしくは眼内が先行でしたか。

深見：眼内が先行です。

三上：眼内が先行で脳にあるという状況なのでこういう話をしていますが、眼内だけの悪性リンパ腫に対しても放射線治療をやることはありますので、眼内悪性リンパ腫に対しての放射線治療と同様のやり方になります。その場合は、東京医科大学病院では30 Gy程度の量の放射線を当てるようにしています。

深見：これは眼内にですか、脳にですか。

三上：眼内だけに当てる。

脳は制御されているのですよね。

深見：制御されています。

三上：もう一つの方法は、過去にメトトレキサート大量療法の後のCRの状態で放射線治療をやったときと同じことをやることはできると思いますので、脳全体に24 Gyで、目に少し追加で30 Gyまでやるということもオプションとしてはあると思います。

深見：もう一つ質問で、従来、減量照射前は30 Gyの全脳照射を地固めでやっていた時期があって、最近23.4 Gyに減量していますが、7 Gyの差は大きいものですか。

三上：放射線の量がこの量なら大丈夫と先ほど言いましたが、少なければ少ないほど副作用が起こる可能性は減ると考えています。放射線治療の有害事象は、実際は確率的影響と確定的影響があって、脳への影響などは確定的影響で閾値がありますので、その閾値を超えなければ起こる可能性は極めて低いと思いますが、なかなかゼロとは言いにくいので、放射線の量を下げられるのであれば下げている

ということになると思います。

悪性リンパ腫全体の話としても、いろいろな部位で、部位いうよりは病理組織ですが、組織型によっては非常に弱い量の放射線で制御できることも分かっていますので、リンパ腫の病気の放射線治療に関しては放射線の量が少なくなっていく傾向にあります。

小野寺：本症例を検討してみると、椎間板ヘルニアと高脂血症はありますが、比較的若年の男性で大きな既往歴もなく、長期的な予後を望める可能性が高いのではないか。その一方で、現在 R-MPV という多剤併用化学療法を行っていますが、特に合併症もないため高強度の化学療法も実施できると考えます。頭蓋内のコントロールはいいが、眼内リンパ腫はややコントロール不良ということです。

今後、眼内リンパ腫のコントロールがついてからの話になるかもしれませんが、地固め療法として何が最終的にいいのかは一つ検討される内容かと思います（図 7）。

深見：今後の治療法として、1 つは寛解導入の R-MPV 療法をもう少し追加することと、眼内にも放射線というのが一つの選択肢になってきます。

血液内科の吉澤先生、よろしいですか。この患者さんの目がコントロールできていない場合、できている場合で、今後の治療法が変わってきます。もし目のリンパ腫がコントロールできていない場合、チオテパ、ブスルファンの自家造血幹細胞移植による地固め療法は可能なのでしょうか。

吉澤：眼内のコントロールが一つ重要かと思いますが、三上先生もおっしゃったように局所の RT は選択肢があるかもしれないし、今後、MTX の眼注を眼科でやっていくかどうかも一つですが、その結果、IL-10 が検出できずコントローラブルなものになってくると、放射線による神経毒性や QOL を考えると、CR の状態であればチオテパを含めた自家移植の選択肢もこの方にとって一つ推奨されるものかと思いました。

深見：従来、チオテパはかなり強力な骨髄抑制があると言われています。脳リンパ腫の患者は高齢が多く、使用する機会がなかったですが、脳リンパ腫にチオテパが 2020 年に適用になりましたので、こういう選択肢も増えてきました。つまり強力な骨髄抑制で白血球がほとんどゼロになってしまうため、脳神経外科では治療が難しくて血液内科にお願いすることになりますが、何歳ぐらいまでなら自家移植の治療が適用になりますか。

吉澤：一般的には 65 歳ぐらいまで、幅を取ると 60 代ぐらいまでの方で、パフォーマンスステータス（PS）が良好で臓器予備能が保たれている方であれば、60 代ぐらいまで自家移植の適応と我々は考えています。

深見：もちろん PS が非常に重要になってくると思いますが、脳リンパ腫だと、若年だけども PS が低い患者も多いのですが、どれくらいの PS が適応になりますか？

吉澤：PS1〜2 くらいまででしょうか。寝たきりで自分のことができないとなると、なかなか難しい気がします。心身の活力低下に関して治療などに

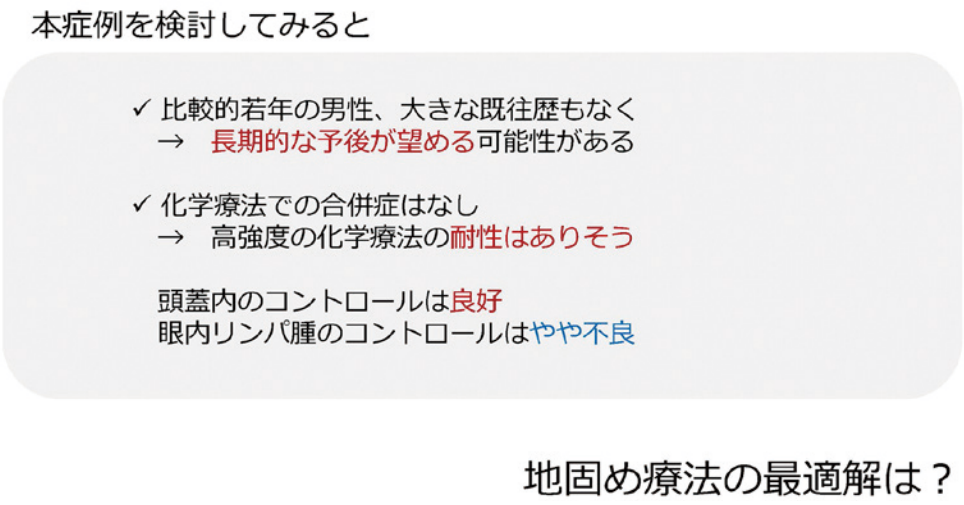


図 7　本症例の検討事項

よって改善し得るもの、例えばMTXを基盤とした併用療法によって神経学的な症状が改善しPSが上がってきて移植に向かえるとか、経過の中でよくなる見込みがあるようなら、その際にまた評価して適応になってくる可能性もあるかと思います。

深見：移植の治療で副作用として一番気をつけなければいけないことは何ですか。

吉澤：自家移植においても骨髄抑制が来て、白血球がゼロの期間が10日から2週間ぐらい来ますので、その間は無菌室での治療となりますが、感染症の合併が大きいところかと思います。一般的に自家移植であれば治療関連死はさほど高くないですが、高度の粘膜障害や下痢といったところからの敗血症を含めた重症感染症のリスクは一番注意しないといけないと思います。

深見：小野寺先生も出しましたが、地固め療法で放射線以外に大量Ara-C療法もあると思います。それに比べてチオテパによる自家移植の効果ははるかにいいものなのでしょうか。その辺の感触が我々は分かりませんので、教えていただければと思います。

吉澤：実際に我々もBU+TT（ブスルファン＋チオテパ）の移植はまだ1例しかやっていませんが、もともとの試験としては地固めで、全脳照射と自家移植を比較したランダム化第II相試験が2報ぐらい出ています。実際に同等レベルで自家移植も効果があるという報告なのと、2報ともいい点としては、自家移植は神経毒性がないので、全脳照射による遅発性の薬物神経毒性を避けられる点が、QOLを含めた若年者にやるメリットかと思っています。

そういう意味では、全脳照射プラス大量キロサイドの地固めをやっていた時代と比べて自家移植をセッティングするのは、血液学会のガイドラインでも、今、代替治療の一つとして選択肢になっているので有効かなと、そちらのほうが有益かなと、個人的には思っています。

深見：今後特に60代以下の患者に関しては治療法が変わっていく、そちらに向かっていく可能性は十分にあるということでしょうか。

吉澤：そうですね。

深見：リンパ腫に対する治療の我々のジレンマは、高齢の方はなかなか強い抗がん剤もできない、かつ放射線もかけたくない状況です。

三上先生に質問です。高齢者の悪性神経膠腫に対する放射線治療では線量を減量すると思いますが、脳リンパ腫の場合でも減量照射は考えられますか。

三上：線量を下げるのは、基本的には緩和治療に近い治療になっていくことになります。

深見：完治を目指すのではなくて症状をよくするということですね。

三上：そうですね。何か症状があったときにそれを解消できればもちろんいいですし、少なくしてあげるということです。

深見：放射線治療による白質脳症は、メトトレキサートでも無視できない状況です。メトトレキサートをやって放射線をかけるよりも、放射線をかけた後にメトトレキサートをやったほうが白質脳症が強く出ると言われており、放射線をかけた後はなるべくメトトレキサートは入れたくないのが実情です。

小野寺：治療の多様化に伴い、年齢やADLなどによって治療方法を選択する必要性が出ています。また、以前と比較すれば予後が得られる疾患であり、遅発性神経毒性に関しても今後は目を向けながらの治療、QOLを維持した治療が本疾患についても求められる時代になってきているのではないか思います。

深見：治療困難な疾患ではありますが、最近は高齢化社会で増えてきておりますので、非常に重要ではないかと思っています。

再発したときはどういう治療の選択肢がありますか。

小野寺：再発時のオプションとしては、この患者さんが若く、今回、初回治療としてはメトトレキサートも奏功している状況なので、メトトレキサート基盤の化学療法を再度行うのは重要な選択肢かと思います。その一方、強い化学療法をやって地固めの期間が長くなり、再発までの期間が長く得られれば得られるほど年齢を重ねてしまう場合は、近年言われているブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬であるチラブルチニブも十分良い適用かと思います。

深見：脳に限らず、今後のリンパ腫の方向性について、吉澤先生は何かビジョンやご意見はありますか。

吉澤：恐らく最近は全身型のリンパ腫に対しては免疫療法がトピックスになってきていて、たしかPCNSLに対しても海外ではCAR-T療法（キメラ抗原受容体T細胞療法）の試験等はやられていて、もしかしたらそちらに関しても適用拡大してくる可

能性があります。そういう治療で治していく時代も近い将来見据えていく形になるのかなと思われます。

臼井：先ほど先生が放射線の後にメトトレキサートをやりたくないとおっしゃっていたのはまさに目も同じで、目も放射線をかけた後にメトトレキサート硝子体内注射すると本当にただれてしまって大変です。でも、先生たちによく頭を管理、全身管理していただけるので、今は 10 年以上ご存命の方も増えてきて、総注射回数が 50 回とか、60 回もメトトレキサート硝子体内注射をやる人も増えてきています。そういう人が放射線をやった瞬間にほとんど打てなくなるということがあるので、脳も目も同じだなと感じました。

深見：リンパ腫を 15 年以上見ていると、頑張って生きているけれども、ほぼ寝たきりとか認知症という方がすごく増えている印象があります。特に高齢患者に多い病気なので、脳を守りながら腫瘍をコントロールしていく方向になっていくのではないかと思います。

先ほど吉澤先生がおっしゃった免疫療法、CAR-T 療法や分子標的療法も、CD20 をターゲットにした今使えるチラブルチニブという方法から 2 つの免疫を持った二重抗体を使う方法も開発されているようです。中枢性に限らずリンパ腫は年々治療法が進化していく印象があるので、脳神経外科、放射線科、眼科、血液内科と密に連絡を取りながら治療していくのがいいのではないかと思います。

小野寺：本疾患は QOL を維持した治療が近年本当に重要かなと思っていて、予後が長くなれば長くなるほど、今までみたいに無視していたところが今後は重要になってくる治療で、当科としてもできる限り放射線を当てずに経過を見たり、再発時に関しては患者の ADL に合わせて治療の選択をしているのが現状です。今までは寿命を延ばす治療だったリンパ腫ですが、今後は QOL を伸ばしてよくしてあげる治療が求められる時代になっているのではないかと考えています。

深見：これで第 540 回臨床懇話会を終わります。皆様、お疲れさまでした。

（中村　茂樹　編集委員　査読）

東医大誌　**84**(3)：316-327, 2026

臨床懇話会

第 541 回東京医科大学臨床懇話会

多臓器障害を合併した肺高血圧症に対する鑑別診断と病態生理

Differential Diagnosis and Pathophysiology of Pulmonary Hypertension Complicated by Multiple Organ Dysfunction

日　　時：2026 年 4 月 21 日（火曜日）17：00～
会　　場：Zoom 開催
担　　当：東京医科大学循環器内科学分野
関連診療科：東京医科大学病院整形外科
東京医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
東京医科大学病院産科・婦人科
東京医科大学病院血液内科
東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科
東京医科大学病院遺伝子診療センター
症 例 提 示：東京医科大学循環器内科学分野　専攻医　山﨑　天恵
司　　会：東京医科大学循環器内科学分野　講師　村田　直隆
発 言 者：山﨑　天恵（東京医科大学循環器内科学分野）
林　　映（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）
奥野　博庸（東京医科大学病院遺伝子診療センター）

村田（司会）：平日の夜のお疲れのところご参集いただいてありがとうございます。

第 541 回東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきます。

司会は、循環器内科学分野講師の村田が務めさせていただきます。

今日の演題は、「多臓器障害を合併した肺高血圧症に対する鑑別診断と病態生理」です。

本症例に関しては多数の科が関連しております。そこでまず循環器内科学分野の山﨑先生にプレゼンテーションいただいて、その後、主要関連科として遺伝子診療センターの奥野先生とリウマチ・膠原病内科の林先生にコメントいただく流れとなっております。

それでは、山﨑先生、プレゼンテーションをよろしくお願いいたします。

山﨑（循環器内科学分野）：本日はお忙しい中、貴重なお時間をいただきありがとうございます。多臓器病変を合併した肺高血圧症に対する鑑別診断と病態生理という演題で発表させていただきます。

開示すべき COI はありません。

症例は 40 歳代の女性で、主訴は労作時息切れです。

まず、入院までの経過についてお話しします。

1 歳 3 か月～1 歳 11 か月で免疫不全症候群と診断、8 歳～13 歳まで成長ホルモン治療をされ、骨年齢経過を追って終了となりました。

11 歳のときに鼻中隔湾曲症を指摘。14 歳で初潮があり、25 歳で結婚されましたが、月経不順となり閉経。その際に子宮の未発達を指摘されました。ピルの内服を開始したものの月経なく、中止されました。

28 歳時に右足頸骨骨折。X－3 年、難聴で補聴器の使用を開始、また、母、姉、甥にも難聴が覚知さ

れています。

X－1 年、左膝を骨折、その後、徐々に 2〜3 か月ごとの尿路感染症・肺炎を繰り返すようになっていました。

X 年 1 月、呼吸困難感を主訴に近医を受診。炎症反応高値並びに肺高血圧を認め、当院へ転院搬送となりました。

入院時所見です。身長は 142 cm、体重は 65 kg でした。熱はありませんでしたが、呼吸数は増加し、5L 程度の酸素需要、第 2 肋骨胸骨左縁で II 音の亢進と両側湿性ラ音、両側下腿浮腫を認めました。

心電図では、洞性頻脈で右心負荷所見を認めました（図 1）。

胸部レントゲンでは、CTR61%、左の CPA は dull で、血液ガス検査では呼吸数増加によると思われる CO2 低値とアルカレミアを認めました。Lac（ラクテート）は 2 mmol/L と軽度上昇していました。

血液検査では、異常値が多くの項目で見られましたが、特に血小板は 1 万 8,000 と低値で、BNP の上昇も認めました。また、肝腎酵素の上昇も見られました。D-dimer は高値ですが、前医の造影 CT で PE、DVT は否定されています（図 2）。

頭部 CT では、両側上顎洞に副鼻腔炎を認め、体幹部 CT では、左上葉肺炎と脾種、右水腎症並びに尿路結石、多発する腰椎圧迫骨折を認めました（図 3, 4, 5）。

【12誘導心電図検査】

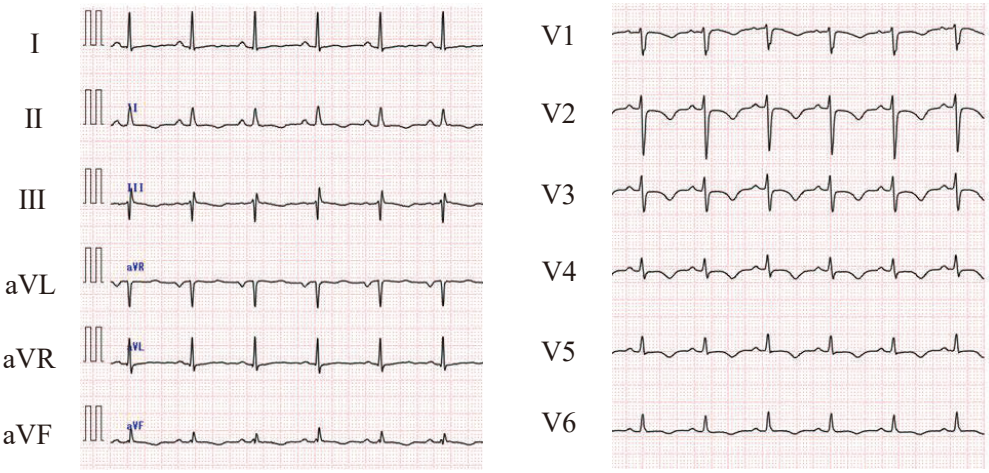


図 1　12 誘導心電図

【血液検査所見】

血算

WBC	11480/μL
RBC	3.82 × 10⁶/μL
Hb	11.4 g/dL
Plt	1.8 × 10⁴/μL

凝固

APTT	42 .9 sec
PT-INR	1.41
Ddimer	8.5 μg/dL

生化学

AST	121 IU/L	Na	135 mEq/L		
ALT	55 IU/L	K	3.2 mEq/L		
LDH	586 IU/L	Cl	105 mEq/L		
TP	5.4 IU/L	eGFR	42.1		
Alb	2.1 g/dL	CRP	18.3 mg/dL		
T-Bil	2.5 mg/dL	TSH	0.72 μU/mL		
D-Bil	1.36 mg/dL	FT3	1.2 pg/mL		
CPK	28 IU/L	FT4	1.3 ng/dL		
BUN	26.3 mg/dL	HbA1c	5.2%		
Cre	1.37 mg/dL	BNP	1249.2 pg/mL		

図 2　血液検査

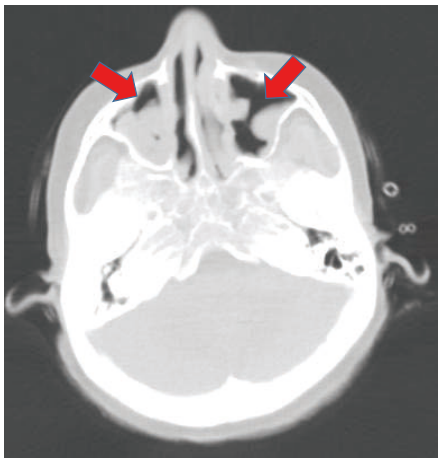


図 3　頭部単純 CT

心エコー図検査では、左室収縮は保たれていましたが、D-shape があり、TRPG も 70 mmHG と高値で、右心負荷所見を認めました（図 6）。

以上より感染を契機とした肺高血圧症並びに右心不全と判断いたしました。

ここで、これまでに挙げられたプロブレムを一旦スライドにまとめました。肺高血圧症、喘息、易感染性、血小板減少、易骨折性、早期閉経、家族性難聴の疑いと、背景に多岐にわたる疾患があるのがお分かりいただけるかと思います。

まず今回のイベントの主病態であった肺高血圧、右心不全の経過についてお話しします。

肝腎酵素や Lac（ラクテート）の上昇、体うっ血・肺うっ血所見を認め、利尿薬並びに強心薬で加療を開始しました。第 4 病日に肺動脈造影並びに右心カテーテル検査を施行、肺動脈造影では血栓を認めず、

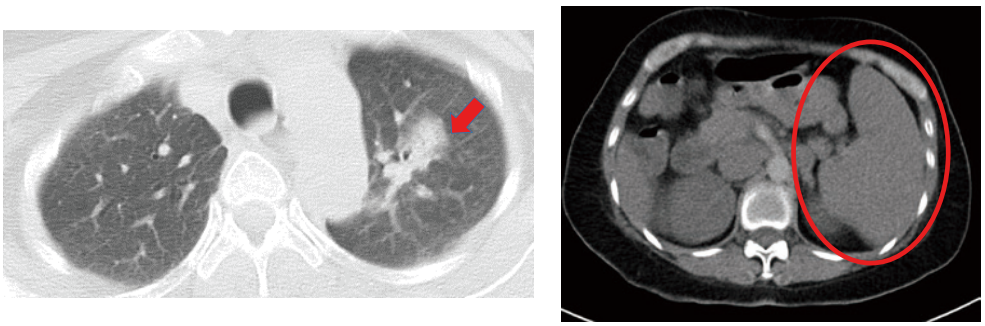


図 4　体幹部造影 CT1

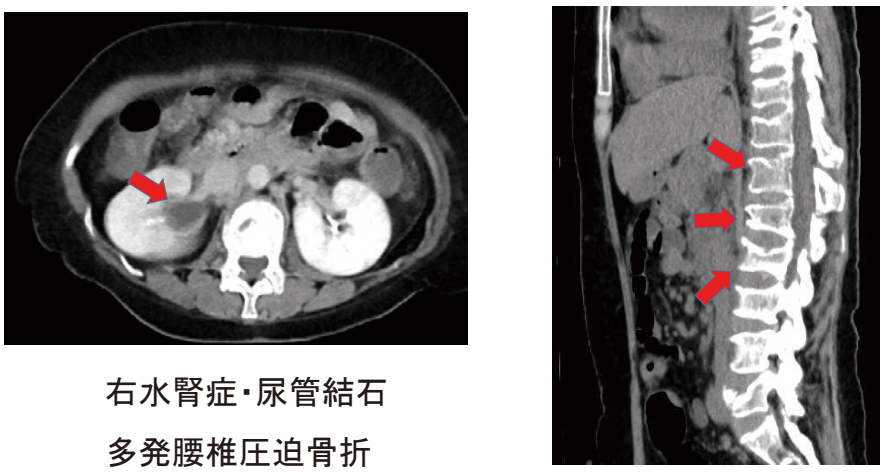


図 5　体幹部造影 CT2

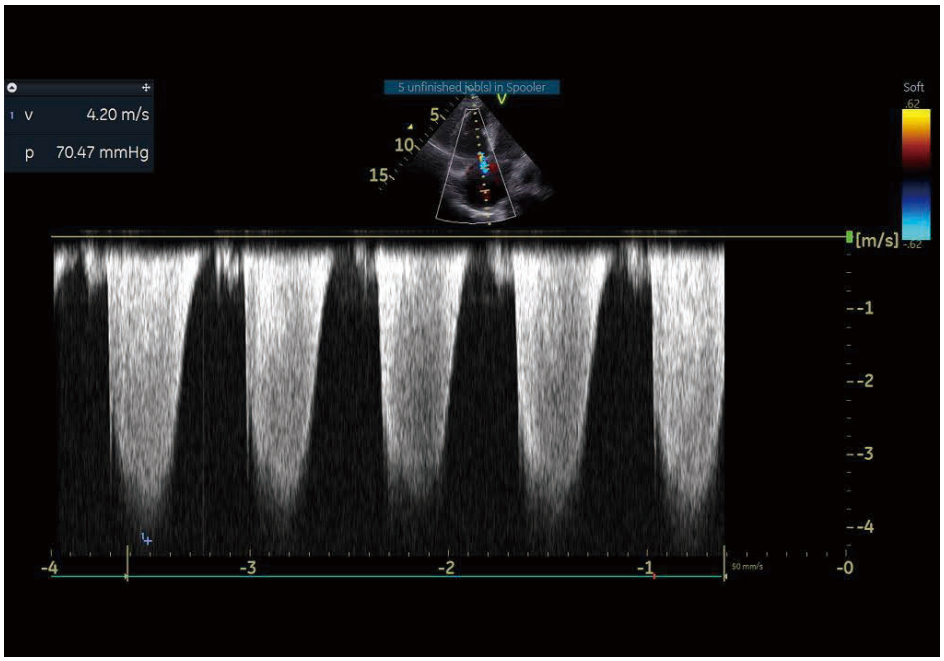


図 6　経胸壁心臓超音波検査

平均肺動脈圧は 20 mmHG 以上、肺動脈楔入圧は 15 mmHG 以下、肺血管抵抗は 3 WU 以上で、前毛細血管性肺高血圧症の診断となりました。そこで、強心薬を漸減終了しつつ、肺高血圧症治療薬であるマシテンタン、タダラフィル、セレキシパグを順次導入しました。治療反応性は良好で、入院中、計 3 回右心カテーテル検査を行いましたが、経時的に平均肺動脈圧や心拍出係数の改善を認め、第 48 病日に退院となりました（図 7）。現在は、肺高血圧治療薬 3 剤を服用されながら、心不全症候なく外来通院されています。

入院中、心不全、肺高血圧症、感染症に対する治療と並行して各科に介入いただき、多岐にわたる全身臓器のプロブレムについての精査を行いました。

追加で行った項目について、血液検査をスライドでお示ししています。

プロテイン C/S 活性は軽度低下、可溶性フィブリンモノマー複合体、トロンビン・AT3 複合体は軽度

＃HFpEF　＃precapillaryPH

RHC	①第4病日	②第14病日	③第39病日
mPAP（mmHg）	46	34	22
mPCW（mmHg）	14	13	4
C.I.	2.64	3.33	3.96
BNP（pg/ml）	110	111	11
BW（kg）	65.3	52.6	54

①DOB2γ（PH治療薬導入前）
②PH治療薬2剤＋DOB1γ
（マシテンタン10mg1T1X・タダラフィル20mg2T2X）
③PH治療薬3剤
（マシテンタン10mg1T1X・タダラフィル20mg2T2X・セレキシパグ0.2mg4T2X）

図 7　右心カテーテル検査結果・BNP・体重の推移

上昇していましたが、基準値からの大きな逸脱はありませんでした。IgG は高値、IgA は低値で、リウマチ因子・C-ANCA は高値でした。遊離 k 型、遊離 λ 型は高値ですが、k/λ 比は基準値内でした。鉄低値、フェリチン高値で、鉄の利用障害による貧血が疑われるものの、網赤血球数は上昇していました。ほか、リン、ビタミン D の低値を認めています（図 8, 9）。

以上の結果から、プロブレムごとに介入した点と経過についてお話しします。

血小板低値と脾種については血液内科に併診いただき、第 3 病日、第 5 病日に血小板を投与し、反応性があることを確認しました。

骨髄検査も検討されたものの、骨髄の脆弱性により急性期は施行できず、その後、血小板は経時的に改善し、退院時には 12.3 万まで上昇しました。結果的に処置は行わず、現在は経過観察としております。

結石性腎盂腎炎並びに細菌性肺炎の疑いに対しては、セフトリアキソンを計 5 日間投与し、炎症反応は経時的に改善しました。

易感染性について膠原病内科に併診いただきました。IgG 高値、IgA 低値、IgM は基準値内でした。リウマチ因子・C-ANCA は陽性でしたが、臨床所見として関節痛はなく、また、血管炎を示す経過も認めず、特異的な膠原病疾患は同定することができませんでした。

また、喘息については、30 歳代で発症し、現在も吸入薬を内服中です。

次に、易骨折性についてです。

【追加検査】

抗核抗体	＜40
抗CLβ2GP1抗体	＜1.2 U/mL
総ホモシステイン	14.7 g/dL
プロテインC活性	31 %
プロテインS活性	29 %
可溶性フィブリンモノマー複合体	28μg/mL
トロンビン・AT3複合体	28 ng/mL
プラスミンα2PI複合体	0.74 μg/mL
抗DNA抗体	＜2 IU/mL
ループスアンチコアグラント	1.0

IgG	2093.0 mg/dL
IgA	83.0 mg/dL
IgM	77.0 mg/dL
IgE	65.5 IU/mL
IgD	11.0 mg/dL
C3	82 mg/dL
C4	28 mg/dL
CH50	46.0 U/mL
RF	78.7 IU/mL
C-ANCA	105 U/mL
P-ANCA	＜1 U/mL

図 8　追加血液検査 1

【追加検査】

クームス直接	＋	Fe	47 μg/dL	KL-6	331 U/mL
クームス間接	－	フェリチン	233.2 ng/mL	SP-A	857.4 ng/mL
ハプトグロビン	＜10 mg/dL	TIBC	214 μg/dL	SP-D	60.8 ng/mL
遊離κ型	40.0mg/dL	UIBC	167 μg/dL		
遊離λ型	67.0mg/dL	Zn	58 μg/dL	補正Ca	9.3 mmol/L
κ/λ	0.60	網赤血球数	39.6 ‰	P	2.3 mg/dL
ADAMTS-13活性	0.36 IU/mL			intactPTH	58 pg/mL
				25OHVit.D	9.5 ng/mL

図 9　追加血液検査 2

整形外科でご高診いただき、多発腰椎圧迫骨折の診断となりました。糖尿病・内分泌内科へもご紹介させていただいた結果、低リン血症や骨密度低下などの所見から骨軟化症と診断されました。ビタミン D 低値を認め、ビタミン D の補充を開始されています。

また､早期閉経についても小児科で診察いただき、翼状頸・外反肘を指摘されました。

続いて家族性難聴についてです。母・姉・姉の息子である甥が難聴歴を有しておりました。耳鼻咽喉科に診察いただき､ティンパノメトリーを行った上、ご本人も両側性の感音難聴の診断となりました。

これまでのプロブレムをまとめてみました（図 10）。

肺高血圧症の診断となった 40 歳代の女性です。全身臓器に多岐にわたるプロブレムを合併していることが分かりました。上記を踏まえて病態の精査のために行った検査・考察についてお話しします。

まずは、今回の主病態であった前毛細血管性肺高血圧について、肺血流シンチグラフィ、高分解能 CT を追加で行いました。肺血流シンチグラフィでは有意所見はなく、高分解能 CT では小葉間隔壁の肥厚や微小出血を疑うすりガラス影を認めたものの、特異的な肺疾患などは指摘できませんでした。

次に、難聴の家族歴の聴取したところ、常染色体顕性遺伝形式を取っていることが分かりました。

常染色体顕性遺伝が疑われる感音性難聴で易骨折性がありました。また斜視はありますが、青色強膜はありませんでした。並びに肺高血圧症を合併しておりました。以上から、骨形成不全症を鑑別に挙げました。

骨形成不全症の特徴としては青色強膜が有名ですが、本症例では、その中でも青色強膜を伴わない Type IV が疑われます。常染色体顕性遺伝形式を取り、重症度としての表現型も幅広く、難聴を発症することが知られています。COL1A1、COL1A2 遺伝子は、皮膚や骨を構成する I 型コラーゲンをコードする遺伝子です。その変異により、I 型プロコラーゲンの合成が 50% 減少、mRNA の機能不全や翻訳後修飾にも影響し、異常な I 型コラーゲンが生成されます。同遺伝子は、肺高血圧症との関連も指摘されています。一方で、骨形成不全症は免疫不全との関連は指摘されておらず、本疾患のみで本症例の病態を全て説明することはできませんでした（図 11）。

他の鑑別として、早期閉経に対する精査における小児科診察で、翼状頸・外反肘を指摘いただき、Turner 症候群が鑑別に挙げられました。骨形成不全症と Turner 症候群の関連性はこれまで指摘されていませんが、Turner 症候群は自己免疫疾患を合併しやすいことも知られています。

また C-ANCA 陽性の点から多発血管炎性肉芽腫（GPA）について考察しました。ここで、多発血管炎性肉芽腫（GPA）の分類基準をお示しします。C-ANCA 検査時は急性期であったため、感染による影響も否定できませんが、本症例では鼻中隔湾曲

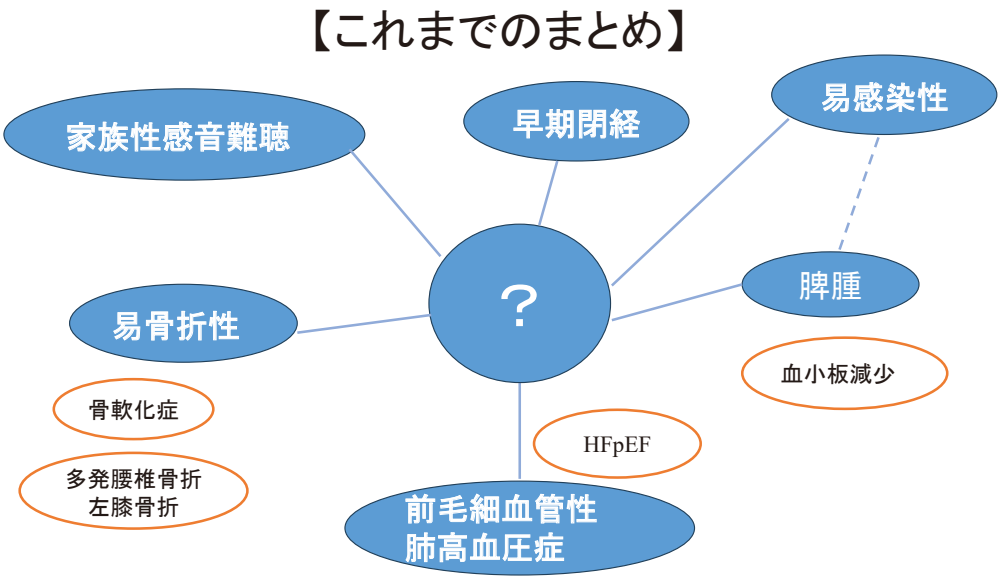


図 10　経過のまとめ

【骨形成不全症】

分類	重症度	強膜色	骨折頻度	身長	原因遺伝子
Type I	軽症型	青	軽度～中等度	軽度低身長～正常	*COL1A1*
Type II	周産期致死型	青	重度	極端な成長障害	*COL1A1/ COL1A2*
Type III	重症型	青	高頻度	重度低身長	*COL1A1/ COL1A2*
Type IV	中等症型	正常（白）	中等度	中等度低身長	*COL1A1/ COL1A2*

図 11　骨形成不全症の病型

症の既往、感音性難聴、副鼻腔炎の所見から、C-ANCA を含まずとも 5 点であり、GPA の診断基準を満たします。また、急性期離脱後に再検した C-ANCA も陽性でした。しかし、血管炎所見はなく、疾患の診断に至ることはできておりません。

本症例において考えられる 2 パターンについて考察しました。

1 つ目は、骨形成不全症に別の病態が合併している可能性です。

骨形成不全症では、肺高血圧症、骨軟化症、家族性感音難聴との関連が指摘されています。一方で、易感染性や早期閉経との関連を指摘する報告は見つけることができませんでした。

2 つ目は、Turner 症候群と GPA が合併している可能性です。この場合、易骨折性は早期閉経後の無治療によるものが疑われます。GPA により易感染性や感音性難聴との関連が説明可能です。一方で、難聴の常染色体顕性遺伝の家族歴や肺高血圧症との関連は説明できません。また、血管炎症状や関節痛の所見もなく、GPA の診断にも至ることができていません。

本症例のまとめです。

肺高血圧症として入院されましたが、背景疾患は多岐にわたり、各病態に対しての精査を行いました。考察の段階では、骨形性不全症並びに Turner 症候群と GPA の合併のパターンを軸に考察を行いました。

ご清聴ありがとうございました。

村田：山﨑先生、ありがとうございました。

非常に多岐にわたる症状と病態の考察をクリアにまとめていただいたかと思います。病態が複雑なので、1 回で全てを把握するというのがなかなか難しかったかと思いますが、遺伝子学的なことと膠原病学的な検査の話は、この後、各専門の先生方にコメントいただくことになっていますので、そこでまたお聞きしたいと思います。

山﨑先生、たしか感音性難聴が家族性に認められたということでしたよね。

山﨑：ご指摘のとおりです。

村田：それは、この症例の場合は、どういったパターンで出ているのでしょうか。例えば、ご親族に関しても聴取できていますか。

山﨑：家計図を遺伝学診療の稲垣先生のほうでつくっていただきましたので、スライドを共有させていただきたいと思います。こちらが感音性難聴の聴取を行ってつくっていただいた家系図です。ご覧のように常染色体の顕性遺伝形式を取っております。また、先ほどはお示ししていなかったのですが、聴取の過程で、副鼻腔炎の家族歴もあることが分かりまして、副鼻腔炎と難聴がそれぞれ常染色体の顕性遺伝形式を取っているという家系図になりました。しかしながら、副鼻腔炎の家族歴についても、易感染性と含めて調べたのですが、副鼻腔炎の発症が易感染性のパラメーターの一つになるというような報告は見つけることができず、今のところ、顕性遺伝形式を取っているということが明らかなのは、こちらでお示ししている難聴のみとなります。

村田：分かりました。現象としては確かであっても、一元的に説明するのはなかなか難しいといったところでしょうか。続きまして、遺伝子診療センターの奥野先生にも本症例に関わっていただいていますので、コメント、解説をいただければと思います。

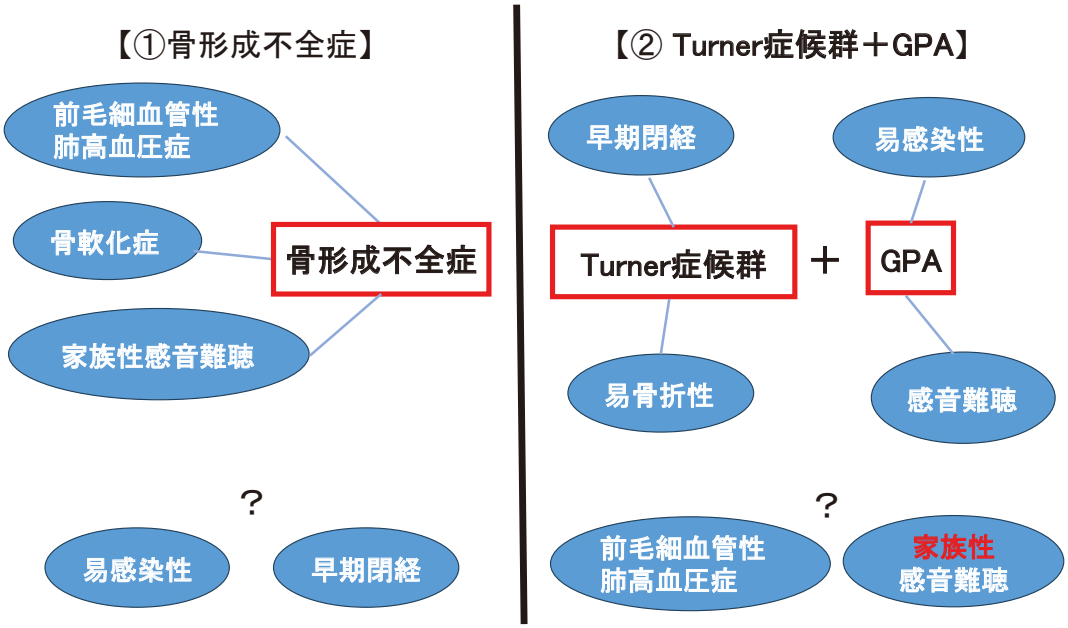


図 12　病態の考察

奥野（遺伝子診療センター）：奥野と申します。よろしくお願いいたします。今、ご発表にありましたように様々な症状が幼少時から経時的に変化し、急激な呼吸不全症状を契機に受診されていたということもあり、後方視的に病態を考える必要があり大変難しく感じました。私が診察したときに、身長 142 cm と低身長をみとめ、早発閉経があり、Turner 症候群を想定して診療を始めました。翼状頸や外反肘が典型的かというと、決め手になるような所見ではなかった記憶がございます。いろいろと重症の経過もあり、やせられていたということも、Turner 症候群の方に多く見られる少しふくよかな様子とは異なり、見た目の印象は少し違う感じが致しました。低身長もよくよく聞くと、半年ぐらい前から急に 153 cm が 142〜143 cm まで下がったということでした。ご本人いわく骨密度低下で腰椎圧迫骨折があり低くなったということを言われていました。体質としての低身長ではないと、分かりました。ただ、検査に出しました G バンドの検査で、X 染色体と 4 番染色体の均衡型転座を認めました。これは結構大事な遺伝学的な要素が入っておりますので、そのことを話したいと思います。

今回認めた転座ですが、左側が転座のない正常核型です。緑で書いてある左の染色体が 4 番染色体、オレンジで書いてある下に chrX と書いてあるものが X 染色体になります（図 13）。X 染色体は後からお話ししたいと思いますけれども、Xq13.2 というところに染色体不活化中心、XIST（イグジスト）という遺伝子があります。この領域は X 不活化の際に中心的な役割を果たします。具体的には、XIST を中心にノンコーディング RNA が広がって、片方の X 染色体は不活化し、発現しないようになるという X 不活化という仕組みがあります。

本患者さんで見られた核型は、赤枠で囲まれた右側のようになっていました。4 番染色体長腕の 4q23 というところで切れていて、その先が X 染色長腕 Xq26 についています。逆に Xq26 というところで切れた X 染色体末端部が、4 番染色体長腕にひっついているという核型でした。

この転座は、G バンドでわかる範囲内では量的な過不足はなく、均衡型転座と呼ばれます。転座箇所に微細な欠失がある場合や、遺伝子の上で切断されている場合もありますが、原則として均衡型転座は症状を呈しません。ただ今回、様々な症状がある方にこういった均衡型転座が見つかり、症状と関係する事項があるかを検討する必要があり、文献的な考察を行いました。

X 染色体と常染色体の均衡型転座は、X 染色体不活化という現象があるために、本当に症状を呈さないかどうか、よく話題に挙がります。実際に、XIST が存在する側の X 染色体がついた常染色体が一部機能しなくなるという現象が知られてはいます。症状がある X 染色体を含む均衡型転座を有する 64 名およびその家族 40 名の合計 104 名の X 染

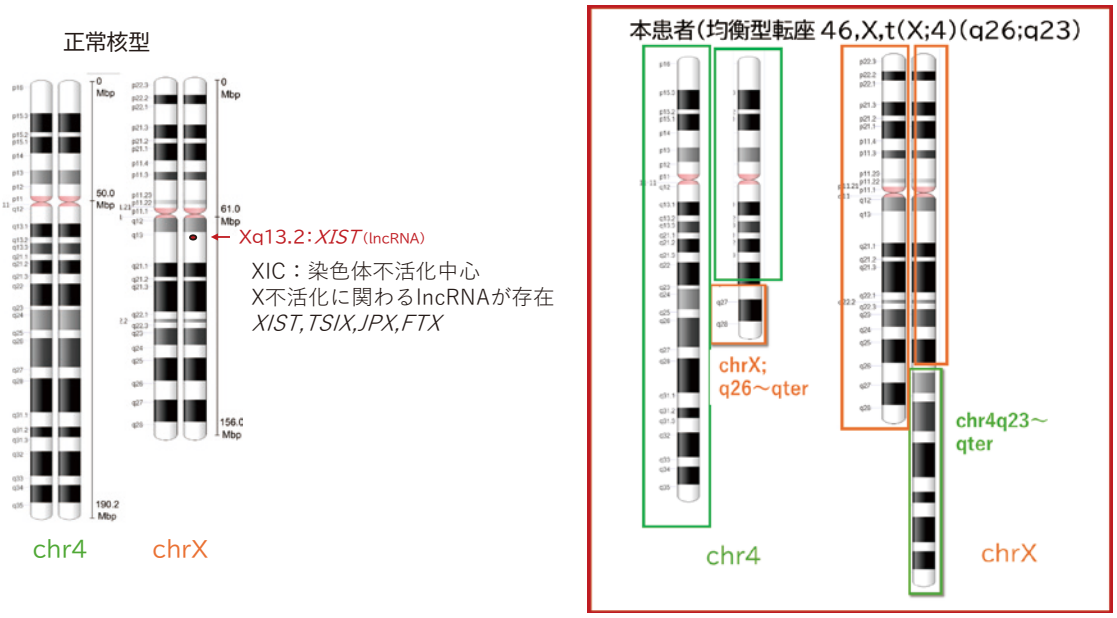


図 13　本症例における転座

色体、常染色体の均衡型転座を有する人の症状をまとめた報告があるのでご紹介いたします。注意が必要なこととして、一般的に X 染色体を含む均衡型転座を持つ方は無症状の人がほとんどですが、この研究では症状を有する人が多く出るバイアスがかかっていることがあります。多発先天的異常（奇形）や発達遅滞を認めた方が 42%、性腺機能障害がある方が 35% でした。特に Xq13～q26 は、卵胞の維持に大事な役割を果たすことが知られており、この部分に切断点がある転座症例では卵巣機能不全や早発閉経になる方が 90% に及びました。症状がない方が 15% おられ、その中には反復流産を経験している方もいました。また既知の X 連鎖性症候群になった人が 8% おられました。

今回の患者さんの症状について遺伝学的な側面を考えました。

まず均衡型転座が関係している可能性があります。X 染色体と 4 番染色体の均衡型転座でしたが、核型解析では検出できない微細な欠失があり、症状と関係する遺伝子が存在しているという可能性は否定できません。次に、XIST 遺伝子が存在している染色体には、ひっついた常染色体も、一部分が不活化されることがあることが知られています。不活化される領域は、長い場合には 10 Mb 程度不活化されることがあります。近年の研究では、不活化される領域は飛び石状に存在していること、10 Mb より遠方にも不活化領域が存在する場合もあることが知られていますが、詳細なメカニズム分かっておらず、本患者さんで不活化がどのように影響しているかについて、詳細が分かっていません。

まず、微細欠失についてです。4 番染色体の切断点 4q23 近傍に存在する遺伝子に着目しました。この箇所に存在する遺伝子として、CYP4V2 遺伝子、ADH 群の cluster、ENAM 遺伝子があります。これらの遺伝子は各々、目の症状、アルコールの分解、エナメル形成異常と関係しますが本患者さんでは見られない表現型でしたので、4 番染色体の切断点の欠失は想定しにくいと考えます。

次に X 染色体の切断点 Xq26 近傍に存在する遺伝子に着目しました。GPC3 遺伝子、SOX3 遺伝子がありますが、幼少時より知的障害や過成長、下垂体機能低下を認める症候群と関連し、こちらも患者さんには認めていない表現型で、X 染色体の切断点の欠失が症状に関与していることは想定しにくいと考えます。

X 染色体不活化ですが、この方は正常な X と転座した X 染色体を持ち、細胞ごとにランダムに片側が不活化していると考えられます。一般的に、X 染色体を含む転座がある場合には、Skewed X といって転座型 X 染色体が発現し、正常 X 染色体は不活化する、というパターンに偏るという、現象がみられることが多いと言われています。

左図は正常 X 染色体が不活化した場合ですが、X 染色体も 4 番染色体も量的に過不足なく存在してい

ます（図 14）。

右図は、転座したX染色体が不活化した場合です。その場合、正常 X 染色体に加えて、4 番染色体にひっついている Xq26 → Xqter も発現するため、Xq26 → Xqter が過剰発現になります。また転座染色体にある 4 番染色体切断点に近接している部分が不活化を受けている可能性があります。

Xq26 → Xqter が過剰になることでどのような症状を呈することが知られているかを ClinGen（Clinical Genome Resource）という遺伝子が欠失もしくは重複した際にどのような臨床的意義があるかを専門家が標準化された方法で評価・公開している国際的リソースを用いて見てみました。この領域には重複することで症状を呈する遺伝子として MECP2 遺伝子、IRAK1 遺伝子があります。MECP2 遺伝子重複により発達遅滞が知られています。IRAK1 遺伝子重複では、液性免疫の偏りが生じ、反復する呼吸器感染を呈することが知られています。すべての細胞で Xq26 → Xqter 重複が生じるわけではないため、ここに書いてある症状がよりマイルドになって生じることが想定されます。身体を構成する個々の細胞において、不活化されている X 染色体を定量する方法がなく、今回の症状にどれくらい寄与しているかの判断は困難です。

次に転座 X 染色体において、不活化が転座した 4q23 → 4qter へ波及した場合にどのような影響が生じるかを検討しました。この領域で欠失により症状が出る遺伝子として、PITX 遺伝子、ANK2 遺伝子、NAA 遺伝子、NR3C2 遺伝子の 4 つがありました。切断点よりに存在するものとして PITX 遺伝子が 10Mb ほど下流にあります。下垂体発生、目の発生に関わる遺伝子で、それらの臓器と関係した症状が知られています。その下流にある ANK2 遺伝子は不整脈との関連が報告されています。切断点より 50～75 Mb 下流に、NAA15 遺伝子 NR3C2 遺伝子があり、これらは神経発達症、先天性心奇形、偽性低アルドステロン症が関係することが知られています。これらの 4 遺伝子は本患者さんの症状を説明できるものとは言い難いと考えました。

全体をまとめていますと、患者さんの症状として、転座により早発閉経が生じたことは説明が可能と考えています。早発閉経により、二次性に骨粗鬆症になるということもあったかと思います。ただ肺高血圧症を説明するような病態は、この均衡型転座より説明することは困難と考えております。

近年、網羅的なゲノム解析をしていると、4～5%ぐらいの頻度で原因となる遺伝子バリアントが 2 か所見つかるということがあると報告されています。難聴に関しては家族性ということもあり、何らかのメンデル遺伝に従うような遺伝子が関与している可能性も考えられると思っております。難聴は頻度が比較的高く 1,000 人に 1 人程度いると言われています。

以上です。ありがとうございました。

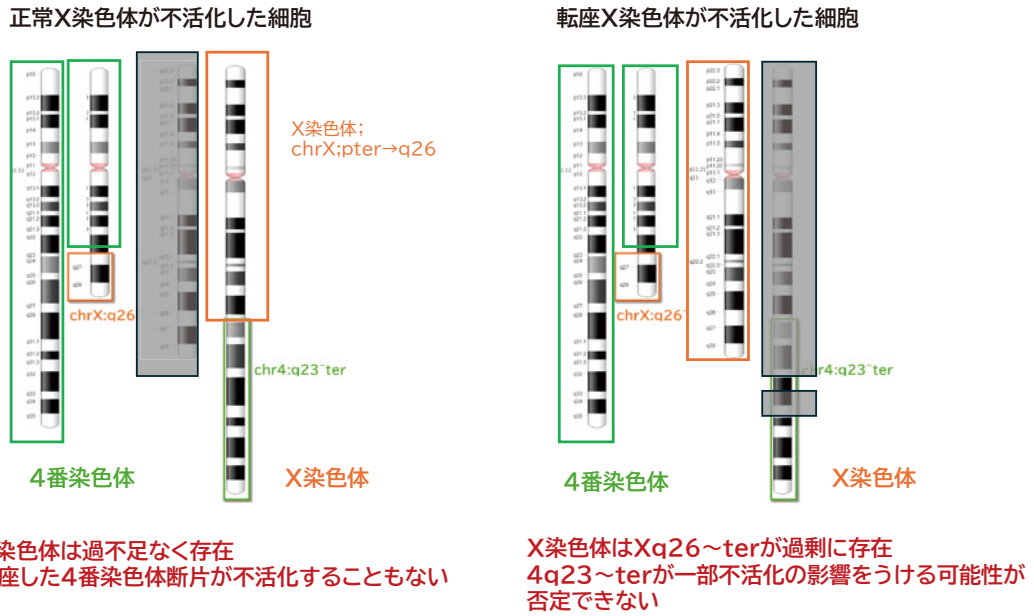


図 14　転座染色体の不活性化

村田：奥野先生、詳細に教えていただきありがとうございます。

続いて、リウマチ・膠原病内科の林先生にコメント、解説を頂きます。

林（リウマチ・膠原病内科）：リウマチ・膠原病内科の林です。

まず、この方は症状が多彩に認められたので、当科にも相談があり私たちも診察させていただきました。

まず、本症例では、肺高血圧があります。膠原病は、肺高血圧を合併することがあり、普段から循環器内科にも大変お世話になっています。肺高血圧を起こす主な膠原病としては、混合性結合組織病、強皮症、全身性エリテマトーデスの3疾患になります。しかし、本症例は抗核抗体陰性、レイノー現象・皮膚硬化も認めなかったので、これらの3つの疾患は考えにくい状況でした。血液検査では、確かにPR3-ANCA、リウマチ因子、IgGが高値でした。ただし、血管炎としての症状は、本症例にはほとんどみられませんでした。認めたのは中耳炎と聴力低下、副鼻腔炎でした。基本的に多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎は、好発年齢がもっと高く、10～20歳代の発症は、当院でもほとんど経験がありません。膠原病のうち小児期に指摘され、成人に移行しても治療する疾患は、ほとんどが全身性エリテマトーデス（SLE）、若年性特発性関節炎（JIA）になります。

本症例について血管炎を積極的に考えなかったのは、血管炎としての症状が乏しかったからです。血管炎というのは、多発血管炎性肉芽腫症にしても顕微鏡的多発血管炎にしてもかなり細い血管で炎症が起きます。そうすると、血管が狭窄、閉塞しかなりの割合で臓器障害を起こします。発熱が継続したり、CRPが上昇したり、体重が減少するなどの症状を認めます。多発血管炎性肉芽腫症は一般的には、体の上から症状が出ると言われています。目、鼻、耳といった上気道、次に肺、そして腎臓となります。今は診断も早くなり、そのような症状を認め血管炎を考えANCAを測定すると数日で結果が出ます。鼻は、鼻出血や膿性鼻漏が生じ、肉芽腫が軟骨を破壊し鞍鼻になることもあります。目は強膜炎を起こし、眼窩内に腫瘤をつくることがあります。耳も中耳炎を繰り返し、内耳炎も起こすこともあります。肺病変では空洞が生じます。そのような経過をたどっていくのが多発血管炎性肉芽腫症です。

一方、本症例では炎症反応も上がっていませんし、年齢も若い。確かに副鼻腔炎は認めます。しかし、膠原病疾患で、感染症を繰り返す、易感染性になることは原則としてありません。自己抗体を産生しますが、正常な免疫は残っていますから、免疫を抑制する治療をしない限りは感染症を繰り返すということはありません。

本症例に関しては、その後の血液検査では、PR3-ANCAは105から4 U/ml、リウマチ因子も25.4 IU/ml、IgGも1,456 mg/dlと自然に低下していました。通常血管炎を発症すると自然に下がるということは認めません。PR3-ANCA、MPO-ANCAは、高値だからといって必ずしも血管炎ということではありません。感染症に伴い陽性となることがあり、結核が多いとされています。また炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎などでも陽性になることがあります。薬剤性では、抗甲状腺薬などでも陽性になることがあります。したがってANCA陽性だから血管炎ということにはなりません。本症例においても、何かしらの感染が契機となりANCAやIgGが上昇し、経過で自然に下がってきたというのが一番考えやすいかなと思っております。以上です。

村田：林先生、詳細に解説いただいてありがとうございました。非常によく分かりました。

ANCA陽性で副鼻腔炎があるとなると、何かキーワード的に、国家試験ではないですが、そちらのほうに飛びつきたくなりますが、安易に結びつけるのは要注意ですね。大変勉強になりました。

お二人の各専門家の先生にコメントいただきました。

山﨑先生、私から最後にお聞きしたいのですが、この方は複雑な経過をたどりながら、現在は外来通院されていると思います。最近の経過は分かりますか。通常の生活をされていますか。

山﨑：各科外来に通院されています。循環器科に関しては肺高血圧に対して内服加療しつつ順調に経過はされております。

スライドにはお示ししていませんが、入院時より脂漏性角化症が指摘されております。今後、皮膚科のほうで手術を予定していただいております。ただ、拘束性換気障害は現在も遷延していて、肺胞拡散能もかなり低い方です。全身麻酔は難しいという判断となり腰椎麻酔での手術を予定いただいているとこ

ろです。

また、ビタミン D も低値でしたが、そちらについても糖尿病・内分泌内科のほうで補正いただいております。エストロゲン低値に関しては婦人科のほうにも外来通院いただいていて、現在もホルモン補充療法は続けています。

村田：ありがとうございます。

退院後、生命予後に関わるようなイベントは起こしていないということで、安心しました。

では、これで第 541 回東京医科大学臨床懇話会を締めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

（清水　聰一郎　編集委員　査読）

―記録媒体による論文入力の留意事項―

査読終了後の完成論文を記録媒体で提出することにより、印刷期間の短縮と制作費の低減につながりますのでご協力下さい。

電子データ提出について

1. 使用記録媒体の種類は特に定めません。
2. 使用 OS : Windows または Macintosh
3. ファイル保存形式 : テキスト形式と使用ソフトの保存形式の両方。
4. Table や Fig. を表計算ソフトやドロー系ソフトで作成した場合には、そのソフト名とバージョンを記録媒体に明記して下さい。
5. 必ずバックアップを取って置いて下さい。(郵送中にデータ破損などが予測されます。)
6. 記録媒体には論文受理後訂正の済んだ最終原稿を保存し、論文以外の他の文書等が保存されていないようにして下さい。
7. 記録媒体のラベルには次のことを記入して下さい。
   - 論文タイトル
   - 作成者氏名
   - 所属
   - 使用 OS
   - 使用ソフト
   - 提出年月日

データ入力について

1. 数字とローマ字はすべて半角で入力し、それ以外の和文は全角で入力して下さい。
2. 改行 (Enter) は段落の終わりのみ入力し、文章中の各行毎には**絶対**に入力しないで下さい。
3. テキスト形式では、肩付き文字、下付き文字、イタリック体、アンダーライン、外字、特殊文字などはキャンセルされますので、それらの文字等はプリントアウトにマーカーで指示を書き込んで下さい。
4. 句読点はコンマ (、) とピリオド (。) を使用して下さい。
5. ― (ダッシュ) と- (ハイフン)、× (カケル) と X (エックス)、1 (イチ) と l (エル)、O (オー) と 0 (ゼロ) など区別して入力して下さい。
6. 表計算ソフトやデータベースソフトのデータは一部変換できないものがあります。テキスト形式にして保存して下さい。
7. 記録媒体への文書保存は、使用したソフトのファイル形式と、テキスト形式の両方を保存し提出して下さい。

プリントアウトについて

1. 「表紙」「要旨」「はじめに」「研究材料および方法」「結果(成績)」「考察」「結論」「謝辞」「文献」「脚注」「Fig. 説明文」「Table」「Fig.」「英文要旨または日本語要旨」などに分け、各項目ごと改ページにしてプリントアウトして下さい。
2. プリントアウトの書式設定は A4 判で上下の余白をそれぞれ 25 mm ずつ、左右はそれぞれ 30 mm ずつ余白を付けて下さい。
3. フォントサイズは 12 ポイントを使用、文字間隔を広げたり、狭めたりしないで下さい。
4. Figure や Table などレーザープリンターできれいに出力されたものであれば、そのまま写真製版することができます。その場合、文字のサイズは 7 ポイント程度に縮小されることを考慮して文字サイズを決めて下さい。例えば 14 ポイントの文字は 50% に縮小、10 ポイントは 70% に縮小されることを目安として下さい。
5. フォントの種類は、和文は明朝体、英文は Times New Roman 体を使用して下さい。
6. Figure や Table などへの網かけは避けて下さい。
7. 写真はデジタルデータで提出することも可能ですが、ビットマップやピクトの 600 dpi 以上でないと印刷品質が保てません。JPEG など高圧縮データは避けて下さい。写真のプリントアウトは写真用光沢紙で高品質出力したものか、写真店にて高品質プリントしたものを添付して下さい。
8. Figure や Table の挿入希望箇所は本文のプリントアウトの右側余白に指定して下さい。

症例報告を含む医学論文における患者プライバシー保護に関する指針

平成 20 年 1 月
東京医科大学雑誌編集委員会

医療を実施するに際して患者のプライバシー保護は医療者に求められる重要な責務である。一方、医学研究において症例報告は医学・医療の進歩に貢献してきており、国民の健康、福祉の向上に重要な役割を果たしている。医学論文あるいは学会・研究会において発表される症例報告では、特定の患者の疾患や治療内容に関する情報が記載されることが多い。その際、プライバシー保護に配慮し、患者が特定されないよう留意しなければならない。

平成 17 年 4 月 1 日より個人情報保護関連 3 法が施行されたことに伴い、東京医科大学雑誌に掲載される症例報告を含む医学論文については、以下の指針を遵守し、患者プライバシー保護に努めるものとする。

1. 患者個人の特定が可能となる氏名、カルテ番号、入院番号、イニシャルまたは「呼び名」等は記載しない。
2. 患者の住所は記載しない。但し、疾患の発生場所が病態等に関与する場合は区域（神奈川県、横浜市など）までに限定して記載することを可とする。
3. 日付は、臨床経過を知る上で必要となることが多いので、個人が特定できないと判断される場合は年月までは記載してもよい。
4. 既に他院などで診断・治療を受けている場合、その施設名ならびに所在地を記載しない。但し、救急医療などで搬送元の記載が不可欠の場合はこの限りではない。
5. 顔を含む写真を提示する際には個人が特定出来ないように目を隠す。眼疾患の場合は、顔全体が分からないよう眼球部のみの拡大写真とする。
6. 症例を特定できる生検、剖検、画像情報に含まれる番号などは削除する。
7. 以上について配慮することはもとより、個人の特定化の有無にかかわらず、発表に関する同意を患者自身（または遺族か代理人、小児では保護者等）から得る。
8. 前項の手続きが困難な場合は、筆頭著者の所属する施設における倫理委員会もしくは本学医学倫理委員会の承認を得ることが望ましい。
9. 臨床研究など医学系研究の個人情報の取り扱いについては、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）（平成 20 年 7 月 31 日改正）による規定を遵守する。
10. 疫学研究に関しては、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）（平成 19 年 8 月 16 日改正）による規定を遵守する。
11. 遺伝子疾患やヒトゲノム・遺伝子解析を伴う症例報告では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）（平成 16 年 12 月 28 日改正）による規定を遵守する。

【誓　　約　　書】

東京医科大学医学会
　　編集委員会　御中

論文名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

表記投稿論文は、その内容が今まで他誌に掲載されたことがなく、投稿予定のものでもありません。
本論文は倫理指針に準拠し、データの捏造および剽窃についても行われていないことを誓います。また、利益相反（COI）については、自己申告書に相違ありません。

表記論文が、東京医科大学雑誌に掲載された場合は、その著作権が東京医科大学医学会に帰属することを承諾致します。

令和　　年　　月　　日

筆頭著者署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

1.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　6.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

2.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　7.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

3.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　8.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

4.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　9.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

5.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　　10.＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＊全著者の自筆署名を筆頭著者、共著者の順に列記してください。

投稿論文チェック表

令和　　年　　月　　日

□にチェックを入れ、誓約書、COI 自己申告書とともに論文の一番上につけてご投稿下さい。

筆頭著者名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　所　　属＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

責任者署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

論 文 題 名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

原稿種類：　□　原著　□　原著(学位論文)　□　総説　□　ミニレビュー　□　症例・臨床報告
□　プラザ　□　その他（　　）

□　論文の構成は整っていますか。□該当しない。
（和文原著の場合…表題、要旨、はじめに、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献、図表説明、英文要旨）
- □　表題ページから通しでページ番号が記載されていますか。
- □　所属(別冊請求先)と連絡先が異なる場合、連絡先の住所・所属・TEL・FAX を記載していますか。
- □　キーワードは適切なものが記載されており、英和両方揃っていますか（各 5 語以内)。
- □　和文要旨、英文要旨はありますか。
- □　略語を使用する場合は、初出時にスペルアウトし、以下を（…と略す）と断りを入れていますか。
- □　文献は引用順になっていますか。
- □　文献記載方法に誤りはありませんか。
- □　図表の説明(legend)は別紙になっていますか。
- □　図表(写真)の挿入箇所は、本文原稿の右欄外に赤ペンで指示していますか。
- □　図表(写真)の裏に執筆者名、図・表番号、天地の指示、カラー掲載を希望する場合には、その旨を明記していますか。

□　誓約書は添付していますか。

□　責任者または指導者のチェックを受けていますか。また、全ての著者に投稿の了承と同意を得ていますか。

□　患者のプライバシー保護に関しては、東京医科大学雑誌の指針に準拠していますか。□該当しない。

□　動物実験の研究では大学動物実験規程（平成 19 年 6 月 4 日制定）を遵守していますか。□該当しない。

□　利益相反（COI）に関して自己申告書は添付していますか。

□　著者は全員本学会員で会費は納入済みですか。

□　論文はオリジナル 1 部とコピー2 部がそろっていますか。

□　その他、投稿規定の各項目について、もう一度ご確認下さい。

東京医科大学雑誌 利益相反（COI）自己申告書

筆頭著者		施設名 所属名	
投稿論文名			

（投稿時から**遡って過去 1 年以内**の発表内容に関係する企業・組織または団体との COI 状態を記載してください。なお、共著者についても記載して提出してください。）

項目	該当の状況	（有）の場合、筆頭者および共著者の氏名：企業名などの記載
企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職など報酬額 （1 つの企業・団体から年間 100 万円以上を記載）	有 ・ 無	例. 東医太郎：●●●株式会社 東医次郎：◆◆◆製薬株式会社
株の保有および利益 （1 つの企業から年間 100 万円以上，あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載）	有 ・ 無	
企業や営利を目的とした団体から知的財産権使用料として支払われた報酬 （1 つにつき年間 100 万円以上を記載）	有 ・ 無	
企業や営利を目的とした団体から支払われた講演料・原稿料・指導料など （1 つの企業・団体からの年間合計 50 万円以上を記載）	有 ・ 無	
企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（委託受託研究、共同研究）・助成金など （1 つの企業・団体からに支払われた年間総額が 100 万円以上を記載）	有 ・ 無	
企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付などの総額 （1 つの企業・団体から支払われた年間総額が 100 万円以上を記載）	有 ・ 無	
企業や営利を目的とした団体が提供する寄附講座、産学連携講座との関連の有無 （企業などからの寄附講座に所属している場合に記載）	有 ・ 無	
研究とは無関係な旅費，贈答品などの受領 （1 つの企業・団体から年間 5 万円以上を記載）	有 ・ 無	

（本 COI 申告書は論文掲載後 3 年間保管されます。理由なく東京医科大学雑誌編集委員以外が閲覧することはありません。）

申告日（西暦） 年 月 日

責任著者（corresponding author /論文指導者）

（署名） ㊞

東京医科大学医学会幹事会要旨（令和 8 年 5 月）

報告事項

1. 医学会幹事会委員の委嘱について

令和 7 年度末をもって任期を迎えたため、改選・委嘱について報告があった。

2. 庶務報告

1） 総会開催予定報告

① 第 197 回　令和 8 年 6 月 20 日（土）

当番分野：薬理学、消化器外科学

受賞者発表：優秀学位論文賞：選考中

東京医科大学助成金：選考中

佐々記念賞：選考中

医学会奨励賞：

若松　　英（免疫学　准教授）

山口　夏輝（医学総合研究所　免疫制御学　修士課程 2 年）

定井　澪莉（細胞生理学分野　修士課程 2 年）

特別講演：

浦松　雅史　主任教授（医療の質・安全管理学）

演題：「未定」

座長：未定

ミニシンポジウム：

基調テーマ：「AI・デジタル技術による医療変革」

1. 沈　　彬　先生（分子病理学　非常勤講師）
2. 真崎　純一　先生（消化器・小児外科学　准教授）
3. 宮本　良一　先生（消化器外科学　准教授）
4. 鎌谷洋一郎　先生（東京大学新領域創成科学研究科　複雑形質ゲノム解析分野　教授）

一般演題発表　（一般・医学部学生・大学院生・専攻生（計 40 演題））

1. 神経系：5 題
2. 生体防御系：4 題
3. 腫瘍系：18 題
4. 器官系機能解析：7 題
5. 分子・細胞機能解析：3 題
6. 社会・情報・教育系：3 題

※パワーポイント資料による Zoom 形式発表（＊委託運営）

募集期間：令和 8 年 2 月 24 日～ 4 月 4 日

国際交流報告：22 名／ 13 大学

2） 総会開催予定

① 第 198 回　令和 8 年 11 月 7 日（土）（予定）

当番分野：人体病理学、小児科・思春期科学

募集期間：令和 8 年 7 月下旬～ 9 月上旬（予定）

② 第 199 回　令和 9 年 6 月 19 日（土）（予定）

当番分野：医療データサイエンス、口腔外科学

募集期間：令和 9 年 2 月下旬～ 4 月下旬（予定）

3. 編集報告

1） 巻頭言：83 巻 4 号～ 84 巻 3 号

2） 編集状況報告

① 84 巻 1 号：発行済
② 84 巻 2 号：最終校正中
③ 84 巻 3 号：入稿中
④ 85 巻 1 号：投稿募集中

4. 臨床懇話会報告

1） 開催及び開催予定報告

〈開催報告〉

第 539 回（08.01.27）麻酔科学
鈴木　直樹　助教

第 540 回（08.02.24）脳神経外科学
深見真二郎　教授

第 541 回（08.04.21）循環器内科学
村田　直隆　講師

〈開催予定〉

第 542 回（08.05.28）皮膚科学
堺　　則康　准教授

第 543 回（08.06.23）糖尿病・代謝・内分泌内科学

第 544 回（08.07.14）リウマチ・膠原病内科学

審議事項

1. 令和 7 年度収支決算

＊令和 7 年度収支決算について説明があり、審議した結果、承認された。

＊令和 7 年度貸借対照表、資産運用状況について説明があり、審議した結果、承認された。

2. 会計監査報告

＊令和 8 年 5 月 8 日、伊藤監事・小室監事が監査を行った結果、適正に処理されている旨、報告があり承認された。

3. 令和 8 年度収支予算書（案）

＊令和 8 年度収支予算（案）について説明があり、審議した結果、承認された。

4. 第 197 回医学会総会開催方法及び外部委託運営

＊令和 8 年 6 月 21 日開催予定の第 197 回医学会総会について、引き続き外部委託運営とし、委託運営費用 495,000 円を支出することが承認された。

5. 医学会会費の取り扱い（助手）について

＊令和 8 年度の徴収においては、返金対応した助手に対し入会の意思を再度確認したうえで会費徴収を実施する。

＊次年度以降は、会則に基づき教育職員については原則入会とする方向で、入職時の案内を徹底する。

6. その他

＊令和 4 年度学内導入した研究業績管理システムについては、令和 6 年 4 月に大学への寄付手続きを行ったが、年間保守料については導入から 5 年間は医学会負担となっており、令和 8 度保守費用として 864,600 円（5 年間同額）を支出することが承認された。

＊令和 7 年度決算補助業務費用 99,790 円を支出することが承認された。

以上の議題について審議され、すべての案件は承認された。

医学会幹事会

令和８・９年度　（R8.4.1 ～ R10.3.31）

宮　澤　啓　介	（会　　長）	鈴　木　　亮	（医学会奨励賞選考委員長）
横　山　詩　子	（副　会　長）	森　山　能　仁	（臨床懇話会委員長）
大　野　芳　正	（庶　務　幹　事）	小　島　多香子	（委　　員）
中　村　茂　樹	（　〃　）	清　水　聰一郎	（　〃　）
横須賀　　忠	（編集委員長）	小　菅　寿　徳	（　〃　）
和　田　英　治	（副編集委員長）	堺　　則　康	（　〃　）
齋　藤　和　博	（会　計　幹　事）	篠　田　　章	（　〃　）
中　村　裕　美	（　〃　）	山　中　　岳	（　〃　）
伊　藤　正　裕	（監　　事）	木　内　　英	（　〃　）
小　室　佳　文	（　〃　）	小　林　大　輝	（　〃　）

編集委員会

令和８年度　（R8.4.1 ～）

編集委員長	横須賀　　忠＊
副編集委員長	和　田　英　治＊
編　集　委　員	小　島　多香子＊
	篠　田　　章＊
	伊　藤　正　裕＊
	横　山　詩　子＊
	中　村　茂　樹＊
	河　野　雄　太
	小　菅　寿　徳＊
	諏訪内　浩　紹
	内　藤　咲貴子
	清　水　聰一郎＊
	森　地　振一郎
	齋　藤　和　博＊
	吉　村　真　奈
	稲　垣　夏　子
	垣　花　昌　俊
	永　川　裕　一
	橋　本　孝　朗
	堺　　則　康＊
	大　野　芳　正＊
	小　室　佳　文＊
	中　村　裕　美＊

＊…編集企画委員

あとがき

今夏は残暑もさほどではなく、朝夕には秋の気配が感じられる頃となった一方、9月は天候が非常に不安定で、線状降水帯による各地の大雨にも心配が募りました。皆様にはくれぐれもご安全にお過ごしくださいますよう、お願い申し上げます。

さて、第84巻第3号は、巻頭言に沖縄県立中央病院の内原俊記先生より、東京医大との「臨床現場教育」に関する協力体制につき言及された力強いお言葉をいただいております。沖縄県立中央病院の教育体制の中から、東京医大として、これからも多くのものを共に学び合えると確信いたします。また我が校建学のミッションである「患者と共に歩む医療人を育てる」というビジョンに相応しい姿勢が示されたと思います。

総説として、野間先生の「網膜静脈閉塞症」の話題、遠藤先生の「首下がり症候群」の解説、ミニレビューに長谷川先生がたの薬剤関連顎骨壊死のお話、神崎先生の蕁麻疹の診療総説、そして症例報告と、今回も多岐にわたる話題、多くの示唆に富む内容を掲載いたしました。

世界が激変する今こそ、私たちは真摯に医学教育に励み、地道な研究を重ね、日々患者様に寄り添う診療に尽くしていくべきであると考えます。医療の原点を見失わず、共に一歩ずつ歩んでまいりましょう。

（堺　則康　記）

当該雑誌に掲載された論文の著作権は本医学会に帰属する。
また本書の無断複写（コピー）は著作権法上での例外を除き禁じられている。

令和8年7月30日　発行
東京医科大学雑誌　第84巻　第3号
発行者　宮澤啓介
発行所　東京医科大学医学会
（東京医科大学内）
〒160-8402
東京都新宿区新宿6-1-1
TEL　03（3351）6141（代）
FAX　03（3351）8181
e-mail address
igakukai@tokyo-med.ac.jp
データ製作　笹氣出版印刷株式会社
〒984-0011
仙台市若林区六丁の目西町8-45
TEL　022（288）5555



Published by

THE MEDICAL SOCIETY OF TOKYO MEDICAL UNIVERSITY
6-1-1, Shinjuku Shinjuku-ku, Tokyo 160-8402, Japan