



日本内科学会 九州支部

第38回 生涯教育講演会

日時 2008年 **11月16日** 日 13:00~

場所 **ホテル日航熊本 5F「阿蘇の門」**
熊本市上通町2-1 TEL.096-211-1111

会長 **佐々木 裕** 熊本大学大学院医学薬学研究部
消化器内科学

PROGRAM

1. 糖尿病診療の新展開

熊本大学 荒木 栄一 先生

2. アレルギー性疾患と中枢神経障害

九州大学 吉良 潤一 先生

3. 外来診療における 深在性真菌症のチェックポイント

長崎大学 河野 茂 先生

4. ここまで治る肝細胞癌の 内科的治療

久留米大学 田中 正俊 先生

5. 日本における 心筋梗塞二次予防のエビデンス

熊本大学 小川 久雄 先生

※認定更新の単位は
5単位取得できます。

ご 案 内

日 時： 2008年11月16日(土) 13:00～

場 所： ホテル日航熊本
熊本市上通町2-1 TEL:096-211-1111

主 催 会 長： 佐々木 裕

プ ロ グ ラ ム： 司会：熊本大学 佐々木 裕

開会の辞 13:00～

1 糖尿病診療の新展開 13:05～13:50

熊本大学 荒木 栄一

2 アレルギー性疾患と中枢神経障害 13:50～14:35

九州大学 吉良 潤一

3 外来診療における
深在性真菌症のチェックポイント 14:35～15:20

長崎大学 河野 茂

休 憩 15:20～15:35

4 肝癌 —内科的治療でここまで治る— 15:35～16:20

久留米大学 田中 正俊

5 日本における心筋梗塞二次予防のエビデンス 16:20～17:05

熊本大学 小川 久雄

開会の辞 17:05～

主 催 事 務 局： 熊本大学大学院医学薬学研究部 消化器内科学

〒860-8556 熊本市本荘1-1-1

TEL:096-373-5150 FAX:096-371-0582

糖尿病診療の新展開

あら き えいち
荒木 栄一 熊本大学大学院医学薬学研究部 代謝内科学



荒木 栄一

【学歴・職歴】

昭和58年熊本大学医学部卒業。
平成2年同大学院医学研究科修了。
平成2年ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター留学。
平成4年帰国後熊本大学医学部代謝内科学の助手、講師を経て
平成12年より熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学 教授。

【専門領域】

インスリン作用や分泌機序の分子生物学的解析。

糖尿病診療の新展開

あら き えいち
荒木 栄一 熊本大学大学院医学薬学研究部 代謝内科学

1. はじめに

糖尿病は絶対的あるいは相対的なインスリン作用不足に由来する慢性高血糖を主徴とする代謝症候群である。2006年度の厚労省の調査では、820万人が糖尿病に罹患していると推定された。糖尿病を放置すると、様々な合併症を引き起こし失明や人工透析に至る。また心筋梗塞などの動脈硬化症の誘因ともなる。

現在の糖尿病対策において重要な点は、①発症阻止、②合併症の予防、③合併症の進展阻止である。

2. 糖尿病の一次予防（発症阻止）

2型糖尿病は単一の原因では説明が困難な多因子疾患であり、遺伝素因を持つ者に、肥満や過食、高脂肪食、ストレスなどの環境因子が加わることで発症する¹⁾ (図1)。

最近、2型糖尿病の確実な疾患感受性遺伝子がゲノムワイドな遺伝子検索によって幾つか同定された。興味深い事に、これらの疾患感受性遺伝子が糖尿病発症に寄与する強さは軽微であり、せいぜい1.1～1.4倍程度である²⁾。今後、このような疾患感受性遺伝子の相互作用解明や予防への応用が重要となろう。

疫学研究から、遺伝素因以外に、加齢、肥満、運動不足、飲酒、喫煙などが糖尿病発症の独立した危険因子であることが明らかとなっている。なかでも、食生活の欧米化や、運動不足に伴う肥満は近年の糖尿病罹患者の急増と密接に関係している。

最近注目されているメタボリックシンドローム (MS) は糖尿病の予備群とも捉える事が出来る。このMSをターゲットとした生活習慣の改善が糖尿病も含めた生活習慣病の発症阻止に有効である。また、遺伝素因を有する対象においても生活習慣の改善が糖尿病発症阻止に有効である事も報告された。

メモ欄

図1 2型糖尿病の成因と予防戦略

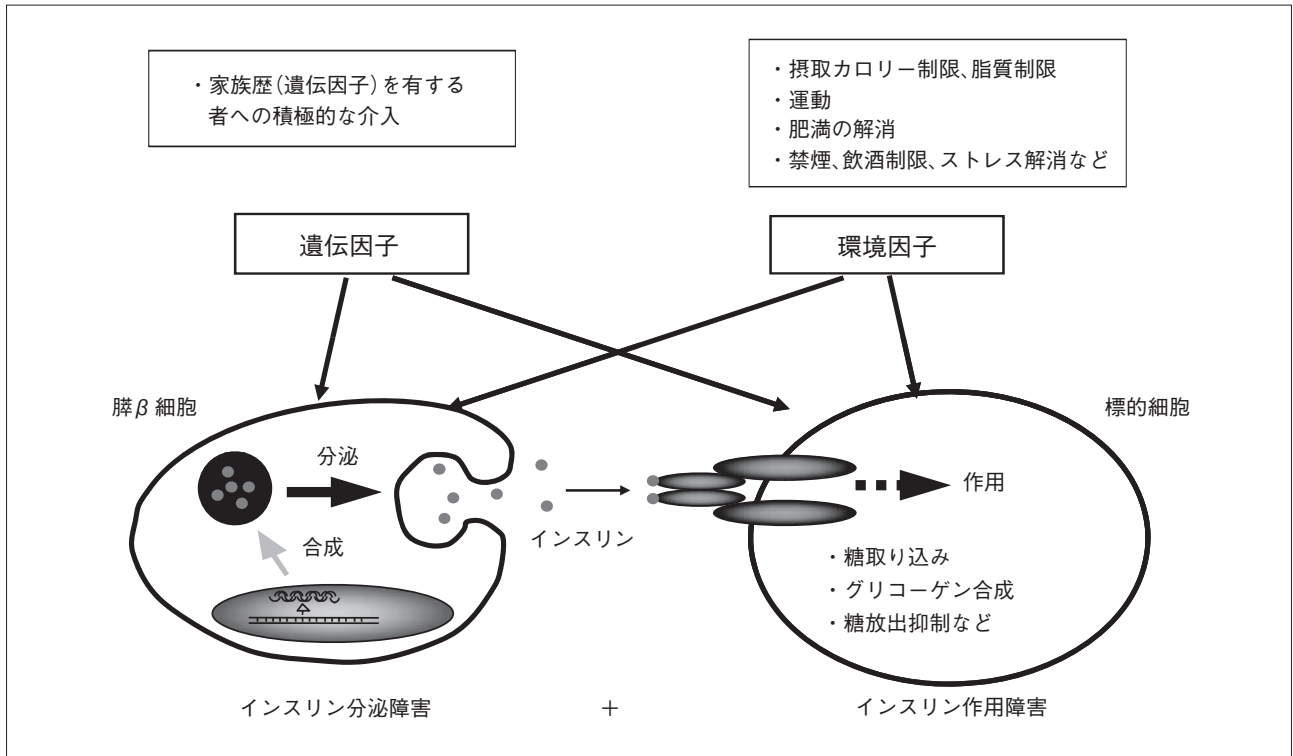
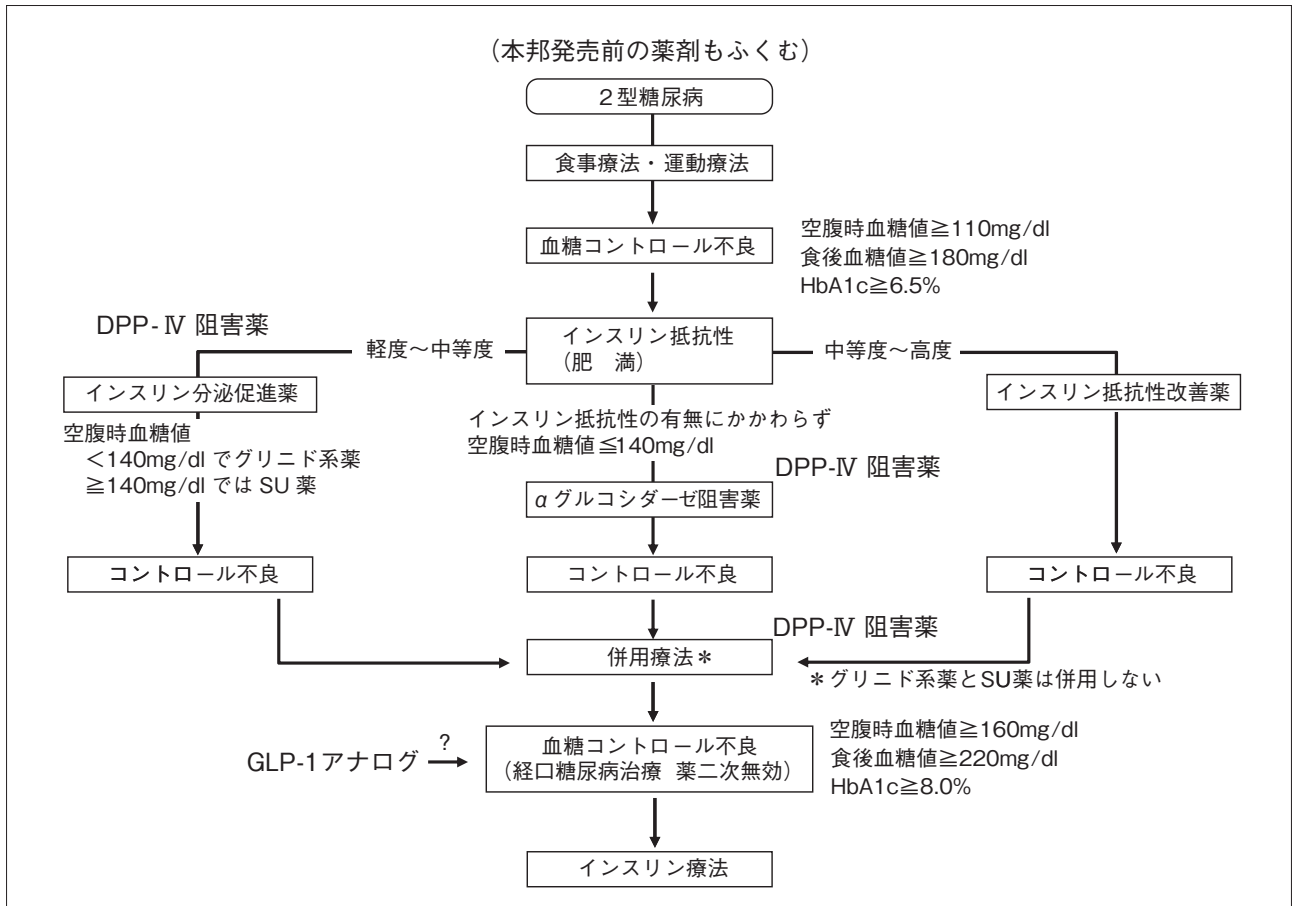


図2 経口糖尿病治療薬の選択



3. 糖尿病合併症の予防と進展阻止

既に熊本スタディによって厳格な血糖管理が糖尿病合併症の発症・進展を阻止する事を示して来た。厳格な血糖管理の達成に向けて新しいインスリン製剤や経口薬などを含めた、病態に応じた活用が重要となる(図2)。また血圧や脂質異常症の管理の重要性も知られている³⁾。

強化インスリン療法が必要な糖尿病患者においては、持効型溶解インスリン製剤を適切に使用する事によって、夜間の低血糖を減少させ早朝空腹時血糖値を低下させる事が出来る。また数年後に本邦でも使用可能となるであろう DPP-4 阻害薬や GLP-1 アナログ製剤などの GLP-1 作動薬は、糖尿病治療の様々な局面で使用される事が予想される。

降圧薬の中には、糖尿病発症を抑制すると報告されたものもあり、MS を背景とする患者の降圧療法時の薬剤選択に有用である。また、ACEI や ARB は糖尿病腎症の発症や進展を抑制しうる事が確認されている。従って微量アルブミン尿の段階で早期に腎症を発見し、血糖管理とともにこのような薬剤の使用が推奨されよう。

また、大血管障害の阻止にも血糖管理は重要であるが、さらに血圧と脂質管理の重要性が注目されている。糖尿病患者の診療に当たっては、HbA1c を指標とした良好な血糖管理のみならず、血圧や脂質管理も含めた総合的な治療が必要である。

参考文献

- 1) 荒木栄一, 水流添 寛, 2型糖尿病の発症機構, 糖尿病学の進歩 2005 (日本糖尿病学会編) 診断と治療社: 102-105, 2005
- 2) 井上 寛, 国香 清, 棚橋俊仁, 板倉光夫, 2型糖尿病に対するゲノムワイド SNPs 関連解析の現況と今後 Diabetes Journal (糖尿病と代謝) 36: 1-8, 2008
- 3) 糖尿病治療ガイド 2008-2009 (日本糖尿病学会編), 文光堂: 2008

アレルギー性疾患と中枢神経障害

きら じゅんいち

吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学



吉良 潤一

【学歴・職歴】

昭和48年(1973)4月1日	九州大学医学部入学
昭和54年(1979)3月27日	九州大学医学部医学科卒業
昭和54年(1979)6月1日	九州大学医学部附属病院研修医
昭和56年(1981)4月1日	大牟田労災病院医師
昭和57年(1982)4月1日	九州大学医学部附属病院医員
昭和57年(1982)11月22日	米国 NIH visiting fellow
昭和60年(1985)4月1日	九州大学医学部附属病院医員
昭和60年(1985)10月1日	九州大学医学部附属病院助手
平成元年(1989)11月1日	九州大学医学部併任講師
平成3年(1991)12月15日	九州大学医学部附属病院講師
平成7年(1995)5月16日	九州大学医学部助教授
平成9年(1997)9月1日	九州大学医学部教授
平成10年(1998)4月1日～平成12年3月31日	九州大学医学部附属脳神経病研究施設施設長
平成12年(2000)4月1日	九州大学大学院医学研究院教授
平成18年(2006)4月1日～平成20年3月31日	九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設長

【免許関係】

昭和54年(1979)5月25日 医師免許証取得(第245090号)
昭和60年(1985)8月3日 日本神経学会認定医(第808号)
昭和63年(1988)10月3日 日本内科学会認定医(第55814号)
平成15年(2003)3月12日 日本脳卒中学会専門医(第485号)
平成17年(2005)6月26日 日本頭痛学会専門医(第150号)

【学 位】

昭和61年(1986)3月29日 医学博士(九州大学)

【所属学会】

日本神経学会(理事) 日本自律神経学会(理事) 日本神経免疫学会(理事)
日本末梢神経学会(理事) 日本内科学会 日本脳卒中学会
日本免疫学会 日本アレルギー学会 日本神経治療学会(評議員)
日本神経学会九州地方会(世話人) 日本神経感染症学会(評議員) 日本頭痛学会(評議員)
日本内科学会九州地方会(評議員) 日本認知症学会 認知神経科学会
日本難病医療ネットワーク研究会(代表世話人)
American Neurological Association (corresponding member, 2000-present)

【その他】

平成10年 福岡県難病医療連絡協議会会長
平成10年 福岡県特定疾患審査会委員
平成11年 福岡市難病患者在宅支援ネットワーク会議委員
平成10年 愛媛大学非常勤講師
平成11年 岡山大学非常勤講師
平成11年 産業医科大学非常勤講師
平成11～14年 臨床神経学編集委員
平成12年 熊本県公害被害者認定審査会専門委員
平成12年 熊本県公害健康被害認定審査会専門委員
平成13年 J Neurol Neurosurg Psychiatry (Reviewer)
平成14～19年 厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長
平成15年 福岡市社会福祉審議会委員(障害者福祉分科会長)
平成15年 福岡市高齢者施設選定委員
平成16～21年 福岡市社会福祉施設整備費等補助対象施設選定委員会委員
平成17年 産業医科大学非常勤講師
平成17年 日本神経学会臨床神経学編集委員長
平成18年 福岡県特定疾患審査会委員長
平成18年 Multiple Sclerosis (Editorial Board Member)
平成19年 全国脊髄小脳変性症友の会顧問
平成19年 The Year in Neurology (Editorial Advisory Board Member)
平成19年 The Open Neurology Journal (Editorial Board Member)
平成19年 The New York Academy of Sciences (Member)
平成20年 福岡市保健福祉審議会委員

【専門領域】

神経内科学 神経免疫学 神経アレルギー学 神経ウイルス学 神経生化学 分子神経生物学

アレルギー性疾患と中枢神経障害

きら じゅんいち

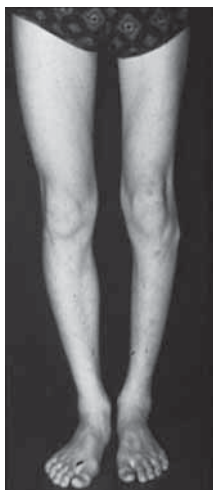
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

1. はじめに

アレルギー性疾患に伴う神経障害としては、喘息が先行してその後に全身性血管炎の一部分症として多発性単神経炎を呈する Churg-Strauss 症候群がよく知られている。本症候群では、血管炎により脳出血やくも膜下出血、脳梗塞を合併することもあるものの、中枢神経に血管炎を起こすことは極めてまれである。小児ではまれに気管支喘息の発作後に脊髄前角細胞障害によるポリオ様の弛緩性麻痺を呈することがあり、Hopkins 症候群といわれる(図1)。他方、成人ではアレルギー性疾患に伴って中枢神経障害が起こるとは考えられていなかった。しかし、私たちはアトピー性皮膚炎に伴い特異な病像を示す脊髄炎を発症する例があることを見出し、アトピー性脊髄炎(atopic myelitis)との病名を提唱している¹⁾⁻³⁾。同様な報告が、最近欧米からもあり、アレルギーに伴う中枢神経の炎症に関する知見が次第に蓄積されつつある⁴⁾⁻⁵⁾。本講演ではアトピー性脊髄炎、Chung-Strauss 症候群の末梢神経及び中枢神経障害について紹介したい。

メモ欄

図1 Hopkins 症候群(自験例)



(14歳男、左下肢の高度の筋萎縮)

Hopkins 症候群 (Asthmatic Amyotrophy)

1. 小児
2. 気管支喘息発作後発症
3. ポリオ様弛緩性麻痺
(Hopkins, 1974)

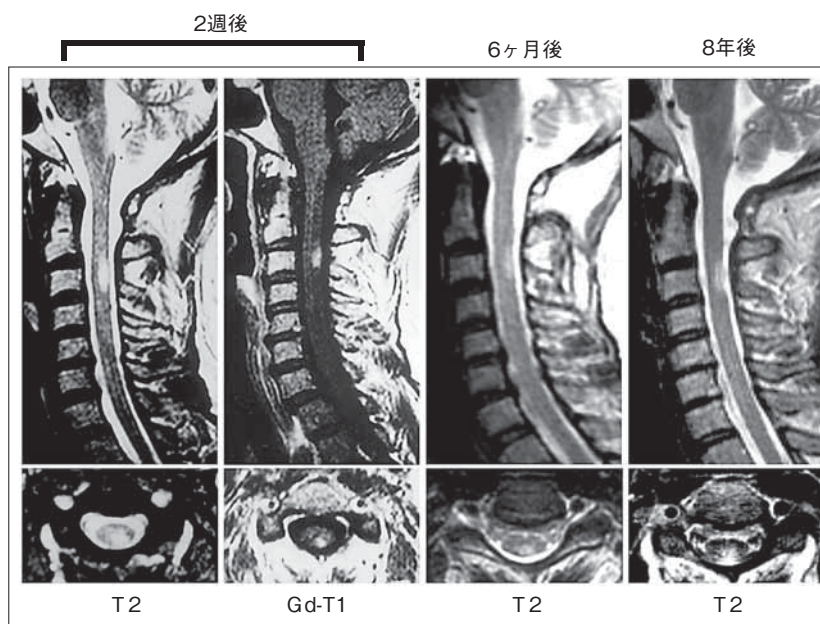
自験例(15歳男)

2. アトピー性脊髄炎の臨床像

私たちは種々の中枢神経疾患患者で血清全 IgE およびアレルゲン特異的 IgE を測定し、健常対照に比し原因不明の脊髄炎でのみ有意に高 IgE 血症の頻度、血清ダニ抗原特異的 IgE 陽性率が高いことが明らかにしている⁶⁾。2000年に全国調査を実施し、①原因不明の脊髄炎患者で、②アトピー性疾患を合併するか、もしくは、脊髄炎発症の時点でアトピー性疾患を合併していなくても、高 IgE 血症がありアレルゲン特異的 IgE が陽性などのアトピー素因がある、との基準で症例を集積した⁷⁾。全国調査結果をもとに、臨床像をまとめると以下ようになる。①アトピー性疾患が先行し、その増悪後に発症することが多い、②高 IgE 血症を伴う、③ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニなどに対するアレルゲン特異的 IgE が陽性、④約半数で末梢血で軽度の好酸球増多を伴う、⑤発症は急性ないし亜急性だが、慢性動揺性の長い経過をとる、⑥四肢遠位部の異常感覚(ジンジン感)を主徴とする、⑦四肢腱反射の亢進を伴うことが多いが、明らかな運動麻痺や病的反射の出現は少ない、⑧臨床症候からみた病巣は頸髄が多い、⑨MRI でも頸髄に病巣が認められることが多く、典型的には頸髄後索寄りに病巣がみられる(図2)、⑩MRI 上の病巣は変動に乏しく、長期間ほぼ同じ大きさで存在する。

2006年には、アレルギー性疾患に伴う末梢神経炎(主には Churg-Strauss 症候群)と脊髄炎の両者を初めて同時に全国調査した。その

図2 アトピー性脊髄炎症例の継時的頸髄 MRI



結果、アトピー性脊髄炎の約1～2割に末梢神経障害が、アレルギー性疾患に伴う末梢神経炎の約1割に中枢神経障害(主体は脊髄障害)が合併していることが判明した(図3)。つまり、両者は相互に移行ないし重複することが明らかとなった。また、この調査によりアレルギー性疾患に伴う脊髄炎は若年成人に多く、一方、末梢神経炎は高齢者に多いことが示された。

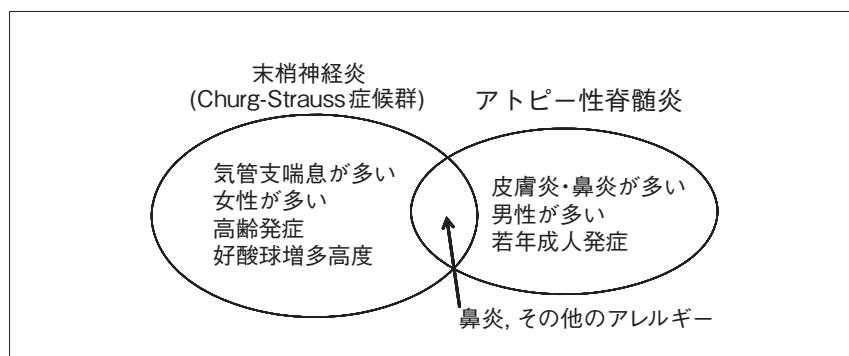
3. アトピー性脊髄炎の病理像

本症では孤発性に異常陰影が長く続くために脊髄腫瘍を疑われて生検されることがあり、2000年の全国調査では、脊髄生検されたアトピー素因を有する脊髄炎症例が5例集積された⁸⁾。脊髄炎発症から生検までの期間は4ヵ月から約2年と長期に及んでいたが、いずれも好酸球浸潤を伴う活動性の炎症巣を呈し(図4)、軸索・髓鞘もともに脱落していた。浸潤細胞はT細胞を主体としB細胞の浸潤をも伴っていた。血管周囲性にはCD8陽性T細胞を主とし、CD4陽性T細胞もみられたが、脊髄実質内にはCD8陽性T細胞のみが浸潤していた。活性化好酸球の産物である eosinophil cationic protein の組織沈着を認めたが、血管壁自体の破壊は見られず血管炎ではない。同様な脊髄病理所見が、ごく最近欧米人のアトピー性脊髄炎生検例でも報告されていることから、本症は好酸球浸潤を伴う脊髄炎がその病理像と考えられる。

4. アトピー性脊髄炎の免疫学的特徴

アトピー性脊髄炎例の末梢血CD4陽性T細胞の細胞内サイトカイン産生パターンでは $INF\gamma/IL-4$ 比が健常対照より有意に低く、末梢血ではTh2にシフトした状態で発症していた。この点は、中枢神経髄鞘を標的とする臓器特異的な自己免疫疾患である多発性硬化症が再

図3 アトピー関連末梢神経炎・脊髄炎



発時に Th1 シフトを呈することと対照的である⁹⁾。さらに、髄液上清中の27種のサイトカイン・ケモカインの同時測定を併せて行った結果では、アトピー性脊髄炎では非炎症性神経疾患に比し、有意に eotaxin、IL-9 などのアレルギー性炎症に関与する Th2 サイトカイン・ケモカインが上昇していた¹⁰⁾。この点は、IL-17 や IFN- γ が高値を示す多発性硬化症とは大きく異なる。したがって、本症は Th17 細胞や Th1 細胞が優位な多発性硬化症とは異なり、他のアトピー性疾患同様に髄腔内でも Th2 細胞の病態への関与が考えられる。

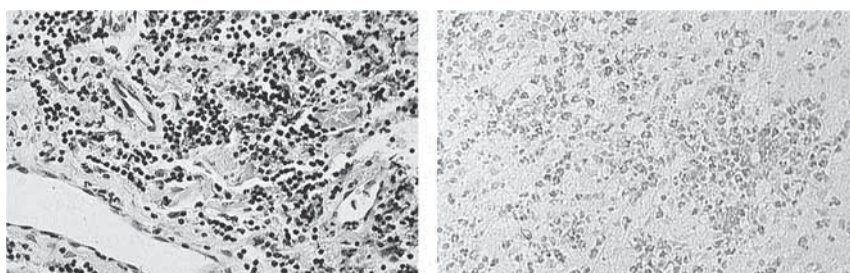
5. 治療

アトピー性脊髄炎自験26例の42回の各種免疫療法の結果では、自覚的、あるいは神経学的所見からみた改善率は、副腎皮質ステロイド剤、血漿交換、免疫グロブリン静注療法の3者で大差はなかったが、MRI や電気生理学的所見からみた改善率では、血漿交換がもっとも優れていた¹¹⁾。ただし、血漿交換は効果が1～数ヶ月と長続きしないことが多い。血漿交換に副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制薬を併用し治療効果が持続する例もある。抗アレルギー薬は脊髄炎の障害の改善という点では効果は乏しいが、本症はアレルギー性疾患の増悪後に発症ないし増悪することが多いので、合併するアレルギー性疾患のコントロールは重要である。

6. おわりに

アレルギーの器質的な中枢神経障害への関与は、従来ほとんど考えられていなかったが、次第にその関与を示唆する知見が増えてきつつある。わが国ではアレルギー性疾患の増加はなお続いているため、アレルギー性疾患に伴う中枢・末梢神経障害が今後増える可能性は高いと考えられる。アレルギー患者での運動麻痺や感覚異常の出現に注意する必要がある。

図4 アトピー性脊髄炎における脊髄病巣の好酸球性炎症。HE染色(左)。Eosinophil cationic protein免疫染色(右)。



- 1) Kira J, Yamasaki K, Kawano Y, Kobayashi T. Acute myelitis associated with hyperIgEemia and atopic dermatitis. *J Neurol Sci* 1997; 148: 199-203.
- 2) Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, Tobimatsu S. Acute myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 676-9.
- 3) Kira J, Kawano Y, Horiuchi I, Yamada T, Imayama S, Furue M, Yamasaki K. Clinical, immunological and MRI features of myelitis with atopic dermatitis (atopic myelitis). *J Neurol Sci* 1999; 162: 56-61.
- 4) Zoli A, Mariano M, Fusari A, Bonifazi F, Antonicelli L. Atopic Myelitis: first case report outside Japan? *Allergy* 2005; 60: 410-411.
- 5) Gregoire SM, Mormont E, Laloux P, Godfraind C, Gilliard C. Atopic myelitis: A clinical, biological, radiological and histopathological diagnosis. *J Neurol Sci* in press.
- 6) Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Minohara M, Furue M, Taniwaki T, Miyazaki T, Kira J. Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis. *J Neurol Sci* 2000; 172: 17-24.
- 7) Osoegawa M, Ochi H, Minohara M, Murai H, Umehara F, Furuya H, Yamada T, Kira J. Myelitis with atopic diathesis: a nationwide survey of 79 cases in Japan. *J Neurol Sci* 2003; 209: 5-11.
- 8) Osoegawa M, Ochi H, Kikuchi H, Shirabe S, Nagashima T, Tsumoto T, Tamura Y, Yamabe K, Takahashi H, Iwaki T, Kira J. Eosinophilic myelitis associated with atopic diathesis: a combined neuroimaging and histopathological study. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 289-95.
- 9) Ochi H, Wu XM, Osoegawa M, Horiuchi I, Minohara M, Murai H, Ohyagi Y, Furuya H, Kira J. Tc1/Tc2 and Th1/Th2 balance in Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and hyperIgEaemic myelitis. *J Neuroimmunol* 2001; 119: 297-305.
- 10) Tanaka M, Matsushita T, Tateishi T, Ochi H, Kawano Y, Mei F-J, Minohara M, Murai H, Kira J. Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis. *Neurology* (in press)
- 11) Murai H, Arahata H, Osoegawa M, Ochi H, Minohara M, Taniwaki T, Tobimatsu S, Mihara F, Tsuruta Y, Inaba S, Kira J. Effect of immunotherapy in myelitis with atopic diathesis. *J Neurol Sci* 2004; 227: 39-47.

外来診療における深在性真菌症の チェックポイント

この
河野

しげる
茂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座(第二内科)



河野 茂

【学歴・職歴】

- 昭和49年 長崎大学医学部を卒業後、第二内科に入局、原 耕平教授(現名誉教授)のもとで呼吸器感染症の研究に従事
- 昭和55年～57年 米国ニューメキシコ州立大学医学部病理学教室に留学
- 昭和60年 長崎大学医学部第二内科、助手
- 平成2年 長崎大学医学部第二内科、講師
- 平成5年～6年 米国 NIH (National Institutes of Health) NIAID に留学
- 平成8年 長崎大学医学部第二内科 教授
- 平成13年 文部科学省短期在外研究 (NIH, Albert Einstein, Harvard, Winthrop, Yale Univ)
- 平成14年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学講座 教授
- 平成17年 長崎大学医学部・歯学部付属病院 副院長
- 平成18年 長崎大学医学部長
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 教授

【客員教授】 埼玉医科大

- 【国内学会】** 理事：日本結核病学会、日本医真菌学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本 DDS 学会、日本臨床生理学会、日本感染症学会
監事：日本呼吸器学会
評議員：日本内科学会、日本呼吸器学会（呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会委員長、咳嗽に関する作成委員会委員長、ガイドライン施行管理委員会副委員長）、日本環境感染学会、日本肺癌学会、日本アレルギー学会、日本老年医学会、日本サルコイドーシス学会、日本臨床分子医学会、日本気管支学会（指導医）、日本がん検診・診断学会
- 【編集委員】** 国際誌 Chemotherapy (Switzerland) (1997 -)
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004 -)
- 【受賞】** ^{ふたき}二木賞（平成6年度 感染症学会）
日本医真菌学会賞（平成14年度 日本医真菌学会）
上原記念生命科学財団研究助成（平成17年）
- 【専門分野】** 呼吸器感染症、深在性真菌症、呼吸器病学

外来診療における深在性真菌症のチェックポイント

この しげる
河野 茂 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座

はじめに

深在性真菌症は誰にでも発症する common disease ではなく、基礎疾患とそれに起因する宿主の免疫状態がその発症に大きく関与する。したがって診療する際のポイントは、① その真菌に対する生体の防御機能が何であるか、② その真菌の侵入門戸となる臓器や親和性の高い臓器は何であるか、を理解することである。

メモ欄

患者背景からみるチェックポイント(表1)

免疫能正常者

免疫能正常で基礎疾患がない場合でもクリプトコックス症は発症する。主に肺クリプトコックス症として発症するが、脳髄膜炎を併発することもある。海外渡航歴(米国、中南米、東南アジア、オセアニア、アフリカなど)がある場合には、感染力の強いコクシジオイデス、ヒストプラズマ、パラコクシジオイデスなどの輸入真菌症の可能性を考慮する。

基礎疾患を有する場合

肺結核、胸部手術の既往などがある場合には、肺アスペルギローマや慢性壊死性肺アスペルギルス症を発症する。気管支喘息患者の場合には、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)の発症に注意する。腎不全患者で腹膜透析中の患者ではカンジダ腹膜炎、コントロール不良の糖尿病患者では接合菌症を発症することがある。

免疫抑制状態の場合

免疫抑制薬やステロイド薬使用中の患者では、ニューモシスチス肺炎、クリプトコックス症、侵襲性アスペルギルス症、慢性播種性カンジダ症などを発症する。HIV/AIDS患者ではニューモシスチス肺炎やクリプトコックス症への注意が特に必要である。また深在性真菌症ではないが口腔咽頭カンジダ症や食道カンジダ症の発症頻度も高い。

表1

患者背景	真 菌	感 染 症
基礎疾患なし・ 海外渡航歴なし	クリプトコックス	肺クリプトコックス症
基礎疾患なし・ 海外渡航歴あり	コクシジオイデス ヒストプラズマ パラコクシジオイデス	コクシジオイデス症（肺炎、髄膜炎、全身播種） ヒストプラズマ症（肺炎、肝脾腫、粘膜潰瘍） パラコクシジオイデス症（リンパ節腫脹、粘膜潰瘍、 間質性肺炎）
肺結核、気管支拡張症、 胸部手術後	アスペルギルス	肺アスペルギローマ 慢性壊死性肺アスペルギルス症（CNPA）
気管支喘息	アスペルギルス	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）
腹膜透析	カンジダ	カンジダ腹膜炎
静脈カテーテルの留置	カンジダ	カンジダ血症
糖尿病	接合菌（ムーコル）	接合菌症（鼻脳型、肺型、皮膚型、消化管型）
免疫抑制薬、 ステロイド薬治療	ニューモシスチス・イロベチイ クリプトコックス アスペルギルス カンジダ 接合菌（ムーコル）	ニューモシスチス肺炎 肺クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎 侵襲性アスペルギルス症 慢性播種性カンジダ症 接合菌症（鼻脳型、肺型、皮膚型、消化管型）
HIV/AIDS 患者	ニューモシスチス・イロベチイ カンジダ クリプトコックス アスペルギルス	ニューモシスチス肺炎 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症 肺クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎 侵襲性アスペルギルス症

診断のためのチェックポイント(表2)

カンジダ症

中心静脈カテーテル留置患者ではカンジダ血症を発症する頻度が高く、血行性に諸臓器に播種し慢性播種性カンジダ症を発症することもある。またカンジダ眼内炎を併発すると失明の恐れもあるため、眼科コンサルテーションは必須である。診断には血液培養、血清中 β -D-グルカン値、カンジダ抗原検査が有用である。

クリプトコックス症

肺クリプトコックス症は臨床症状を認めないことも多く、健康診断などの胸部X線写真の異常陰影で発見されることが多い。確定診断には気道由来の検体から鏡検や培養で *Cryptococcus neoformans* を確認するか、肺生検組織から病理組織学的に菌体を確認する事が必要である。血清のクリプトコックス抗原検査は感度、特異度ともに優れており有用である。脳髄膜炎は一般に亜急性の経過で症状が軽微なことも少なくない。クリプトコックス症は HIV/AIDS 患者の死因となる感染症としては最も多く、CD4 リンパ球数が $200/\mu\text{l}$ 以下で発症しやすい。脳髄膜炎は特に重要で本症を疑う場合には髄液検査を施行する。

アスペルギルス症

宿主の免疫能に応じた病型をとる。遷延する好中球減少があれば、侵襲性アスペルギルス症を疑い、慢性に経過する肺アスペルギローマや慢性壊死性肺アスペルギルス症では、臨床症状・所見、画像所見、アスペルギルス抗原・抗体や血清中 β -D-グルカン値などを参考に総合的に診断する。確定診断には臨床検体からのアスペルギルスの分離が必要であるが、困難なことが多い。アスペルギルスにより引き起こされるアレルギー疾患として ABPA があり、気管支喘息患者が胸部X線検査で異常を呈した場合に頻度の高い疾患である。診断には Rosenberg-Patterson の診断基準が有用である。

表2

感染症	臨床症状	画像所見	真菌学的検査	血清検査
肺クリプトコックス症	無症状が多く、特有の症状なし	胸膜側の孤立性または多発性結節影、浸潤影、空洞	喀痰、BALF、肺生検の培養	クリプトコックス抗原
クリプトコックス脳脊髄膜炎	髄膜刺激症状(頭痛、嘔気、嘔吐)	頭部CT、MRIで髄膜肥厚、脳内腫瘤影	脳脊髄液(CSF)の墨汁染色、培養	クリプトコックス抗原(CSFの細胞数↑、糖↓、クリプトコックス抗原陽性)
肺アスペルギローマ	咳嗽、血痰、咯血	空洞、菌球(fungus ball)、胸膜肥厚	喀痰、BALFの細胞診、培養	アスペルギルス抗体
CNPA	咳嗽、喀痰、血痰、咯血、発熱、呼吸困難	新たな浸潤影、空洞の拡大、空洞壁の肥厚、胸膜肥厚の進行、鏡面形成	喀痰、BALFの細胞診、培養	ガラクトマンナン抗原 アスペルギルス抗体
侵襲性アスペルギルス症	広域抗菌薬不応性の発熱、咳嗽、胸痛、血痰、咯血、呼吸困難、鼻出血、眼科周囲・上顎骨の腫脹と疼痛、痙攣、片麻痺、意識障害	肺浸潤影、辺縁明瞭な結節影(± halo sign)、air-crescent sign、空洞を伴う浸潤影、副鼻腔壁や頭蓋底部の破壊像、髄膜炎、脳膿瘍、脳梗塞巣	喀痰、BALF、副鼻腔吸引物の染色、培養	β -D-グルカン ガラクトマンナン抗原 BALF、胸水、CSFのガラクトマンナン抗原陽性
ABPA	喘息発作、褐色の粘液栓あるいは喀痰	中枢側の気管支拡張症	喀痰培養	末梢血好酸球増多、IgE上昇、アスペルギルス沈降抗体陽性
ニューモシスチス肺炎	発熱、乾性咳嗽、呼吸困難、低酸素血症	スリガラス状陰影	喀痰、BALF	β -D-グルカン
カンジダ腹膜炎	発熱、腹痛、圧痛、イレウス		腹膜透析液のグラム染色、培養	
カンジダ血症(慢性播種性カンジダ症)	抗菌薬不応性の発熱	肝、腎、脾膿瘍	血液培養、経皮的肝膿瘍吸引液培養	β -D-グルカン カンジダ抗原
カンジダ眼内炎	視力障害、霧視		血液培養	β -D-グルカン カンジダ抗原
接合菌	鼻汁、発熱、頭痛、意識障害、呼吸困難、血痰、有痛性紅斑、壊死性潰瘍、腹痛、血便、腹腔内膿瘍		病巣部の培養	

肝癌 —内科的治療でここまで治る—

たなか まさとし
田中 正俊 久留米大学医療センター消化器科



田中 正俊

【学歴・職歴】 1979 久留米大学医学部卒業
1979 久留米大学医学部第二内科（現消化器内科）
入局
1980～1984 大牟田市立総合病院内科医員
1985～1994 久留米大学第二内科（現消化器内科）助手
1995～2001 久留米大学第二内科（現消化器内科）講師
2001～2004 久留米大学医療センター講師（消化器科）
2004～ 久留米大学医療センター准教授（消化器科）

【専門領域】 消化器内科肝癌の診断と治療
医学博士（1988）日本肝臓学会 専門医、
指導医日本消化器病学会 専門医、
指導医日本超音波医学会 専門医、
指導医日本内科学会 認定内科医

【所属学会】 日本肝臓学会、日本消化器病学会日本超音波医学会、
日本内科学会日本癌学会、日本癌治療学会 その他

肝臓 —内科的治療でここまで治る—

たなか まさとし
田中 正俊 久留米大学医療センター消化器科

肝細胞癌治療アルゴリズム¹⁾と治療方針の決定

肝臓診療ガイドライン(2005年度版)による肝細胞癌治療アルゴリズムを図1に示す。筆者もこのガイドラインを念頭において治療選択をしているので、この治療方針にしたがって内科的治療の最近の進歩について述べる。

メモ欄

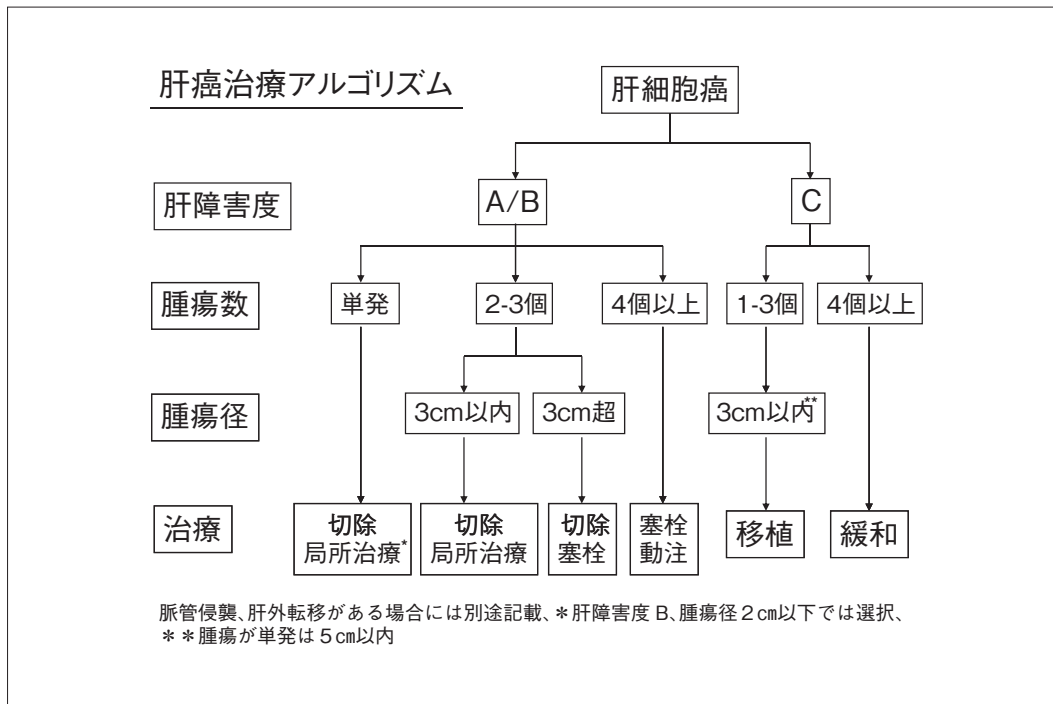
内科的局所治療の成績と適応症例の限界

内科的な局所療法として本邦で汎用される治療はラジオ波焼灼療法(Radio-frequency Ablation, 以下RFA)である。RFA以外の局所療法としてエタノール注入療法やマイクロウェーブ熱凝固療法が知られるが、これらの治療に対するRFAの臨床的優位性は、Shina S²⁾ら、Lin SM³⁾らの無作為比較試験による臨床研究で世界的に認知された。RFAの適応は、肝切除のできない小型結節型肝細胞癌(腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下)だが、いまだ肝切除と比較した臨床試験がおこなわれておらず、各施設で適応にばらつきがある。当施設の治療成績でも腫瘍径2cm以下、単発(stage I)症例の長期予後は5年生存率89%と良好で、肝切除に遜色のない結果が得られた。今後のガイドラインの改訂にあたっては、適応を考慮するに十分な長期成績が得られているのではないと思われる。一方、腫瘍径3cm以上の症例に対する予後は、いまだ満足できる結果は得られず、やはり肝切除が第一選択である。

多発肝細胞癌に対する治療と、今後の展開

腫瘍径3cm超の多発肝細胞癌に対する内科的治療として推奨される治療は肝動脈塞栓術である。過去にはその効果に対し、一時的な抗腫瘍効果のみで患者予後の延長に寄与するかどうか疑わしいとして批判を受けたが、欧州でおこなわれた肝動脈塞栓術による無作為比較試験を契機として、多発肝細胞癌(非切除例)の標準治療として全世界で受け入れられている⁴⁾。本邦においても多数の症例に対して施行されており、最近では新規抗がん剤も導入され、また臨床的にはRFAと

図1 肝癌治療アルゴリズム肝癌診療ガイドライン 2005年版



の併用もおこなわれるようになった。筆者の施設においても積極的に併用療法を取り入れている。今回は、その治療成績を紹介し今後の展開の可能性について述べたい。

メモ欄

高度に進行した多発肝細胞癌に対する治療

肝細胞癌治療アルゴリズムによれば、腫瘍個数4個以上の場合には肝動脈塞栓術あるいは肝動注化学療法⁵⁾⁶⁾が適応と記載されている。実際は、肝両葉に多発する肝癌や高度な脈管侵襲を伴う肝癌の場合には肝動脈塞栓術の効果が劣るだけでなく、合併症、副作用の頻度も高いことから、肝動注化学療法を選択する施設が多くなっている。しかし、この治療は患者の予後に寄与する治療かどうかを検証した臨床研究は無いので、その事実をふまえて患者に説明することが大切である。また、ひとたび副作用、合併症がおこれば、重篤な場合も少なくないので十分な経験のもとに、あるいは指導のもとに導入されるべき治療と理解していただきたい。肝動注化学療法の導入において最も大切なことは、いかに感受性のある症例を見つけ出して治療するかにかかっている。

その他、肝癌治療において留意すべき事項

肝癌治療においては、これまで述べた肝癌に対する直接治療のみでは肝癌治療患者の予後を改善するのに限界がある。すなわち、肝癌患者の背景肝には肝硬変とその合併症が多く、このために治療が制限されたり、多中心性再発の頻度が増加したりして予後不良の原因となる。これらの背景因子に対する対策を導入しなければならない。C型肝炎患者には、インターフェロン治療の導入、B型肝炎患者には抗ウイルス薬の投与、さらには肝機能改善、維持、汎血球減少症に対する脾摘の導入などにより、さらなる予後改善をはかる必要がある。

参考文献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(2005年度版): 金原出版
- 2) Shiina S et al. Gastroenterology 2005 129: 122-130
- 3) Lin SM et al. Gastroenterology 2004 127: 1714-1723
- 4) Llovet et al. Hepatology 2003 37: 429-442
- 5) Ando E et al. Cancer 2002 95: 588-595
- 6) Obi S et al. Cancer 2006 106: 1990-1997

日本における心筋梗塞二次予防のエビデンス

おがわ ひさお
小川 久雄 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学



小川 久雄

【学歴・職歴】 昭和53年3月25日 熊本大学医学部卒業
昭和53年6月1日 熊本大学第二内科入局
昭和56年～59年 国立循環器病センター心臓内科
昭和59年7月1日 熊本大学循環器内科創設につき
循環器内科入局
昭和62年4月1日 熊本大学循環器内科 助手
平成3年7月1日 熊本大学循環器内科 講師
平成9年4月1日 熊本大学循環器内科 助教授
平成12年10月16日 熊本大学循環器内科 教授
平成15年4月1日 熊本大学大学院 循環器病態学 教授

【所属学会】 日本循環器学会理事(平成18年4月1日)
日本心臓病学会理事(平成16年9月13日)
日本内科学会評議員(平成14年3月28日)
AHA member (American Heart Association Premium
Professional Silver Heart Member)

【Editor】 Associate Editor (*Circulation Journal*)

日本における心筋梗塞二次予防のエビデンス

おがわ ひさお
小川 久雄 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

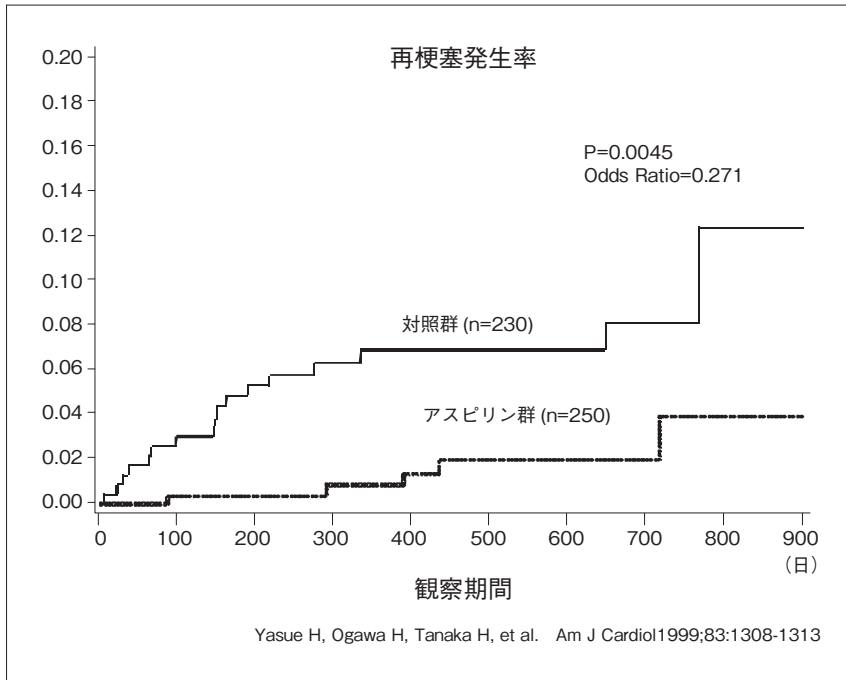
本講演では少ないといわれている日本における心筋梗塞二次予防のエビデンスについて、我々が日本において行った臨床試験を中心に解説する。

本邦における急性心筋梗塞に対する抗血小板療法の効果を検討する目的で、18都府県の70病院を対象として、発症から1ヶ月以内に登録された急性心筋梗塞患者723名を、発症1ヶ月後より aspirin 81 mg / 日投与群、trapidil 300mg / 日投与群、抗血小板剤非投与群に無作為に割り付けて、その予後を検討する the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) を行った¹⁾。対象は、アスピリン投与群250例、トラピジル投与群243例、抗血小板剤を使用しない対照群230例で、各群の予後について比較検討した。平均観察期間1.3年の経過観察にて、心筋梗塞再発に関しては、アスピリン投与群が対照群に比較して有意に低かった ($p=0.0045$) (アスピリン投与群5例、トラピジル投与群9例、対照群17例)(図1)。

冠攣縮の頻度が高い日本人において心筋梗塞後の心血管イベント抑制にCa拮抗薬が有効なのか、欧米のように β 遮断薬が有効なのかを比較するJBCMI (The Japanese β blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction) study を行った²⁾。急性心筋梗塞患者1090例を対象として、545例はCa拮抗薬投与群に、545例は β 遮断薬投与群に割り付けられた。平均観察期間455日において、心血管系死亡、再梗塞、再入院を要する不安定狭心症、非致死性脳梗塞、心不全の発生を心血管イベントとした発生率は、 β 遮断薬投与群がCa拮抗薬投与群に比較して高かった(101例 vs 78例, $p=0.0298$)(図2)。また、イベントの詳細な検討においては、心不全の発生(23例 vs 6例, $p=0.0011$)および不安定狭心症の中の冠攣縮によるもの(7例 vs 1例, $p=0.0271$)は β 遮断薬投与群がCa拮抗薬投与群に比較して高かったが、他のイベント発生に関しては両群間に差を認めなかった。

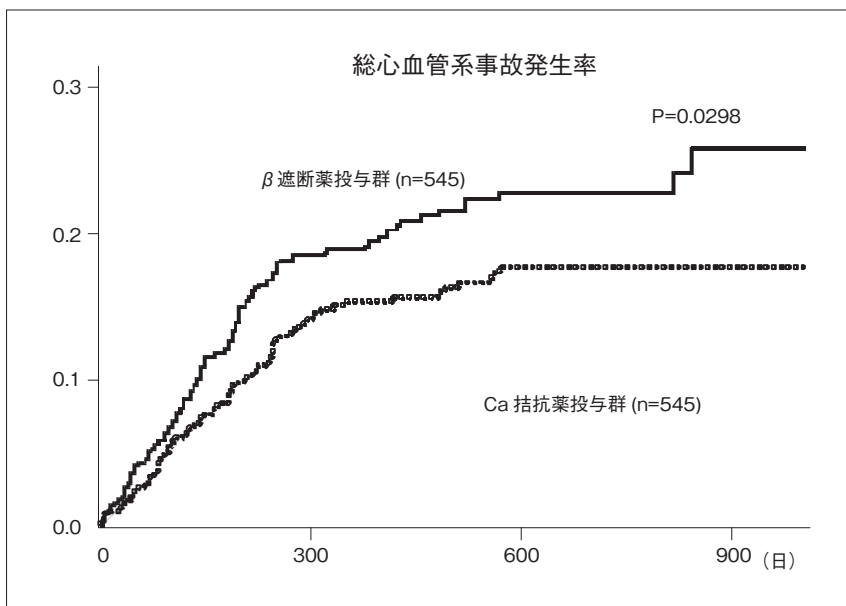
メモ欄

図1 心筋梗塞再発率 (aspirin vs control)



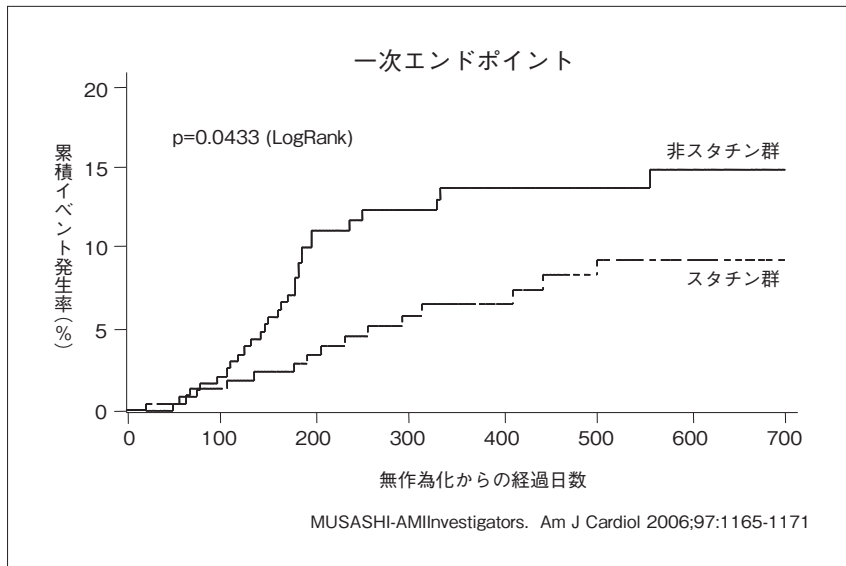
わが国における平均的コレステロール値(180-240mg/dl)を示す急性心筋梗塞に対するスタチン療法の効果を検討するために、多施設無作為化比較試験である Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI) を行った³⁾。486例が登録され、スタチン投与群 241例、スタチン非投与群 245例で

図2 心血管系事故発生率



あった。平均観察期間は 416 ± 11 日で、投与スタチンは pravastatin 46%、atorvastatin 35%であった。スタチン投与群では、LDL-コレステロールが25%低下し、平均 103mg/dl となった。心血管系イベント発生は、スタチン投与群で15例、スタチン非投与群で29例であり、スタチン投与群で有意な抑制が認められた($p=0.0433$) (図3)。特に、不安定狭心症の発症や入院を要するうっ血性心不全の発生において、スタチン投与群が非投与群に比較して強い抑制が認められた(各々、6例 vs 17例、 $p=0.0264$ および1例 vs 9例、 $p=0.0154$)。日本の平均的コレステロール値を示す急性心筋梗塞において、早期スタチン療法は心血管イベント発生抑制に有効であることが示された。

図3 一次イベント(複合イベント)の累積発生率(Kaplan-Meier 曲線)



参考文献

- 1) Yasue H, et al., on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 83: 1308-1313, 1999
- 2) The Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta-blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. Am J Cardiol 2004; 93: 969-973.
- 3) Sakamoto T, et al: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. Am J Cardiol. 97: 1165-1171, 2006.

日本内科学会 第283回九州地方会
第38回生涯教育講演会

会 長：佐々木 裕

事務局：熊本大学大学院医学薬学研究部
消化器内科学

〒860-8556 熊本市本荘1-1-1

TEL：096-373-5150 FAX：096-371-0582

制 作：Next COMPANY **Secand** 株式会社 セカンド
熊本県熊本市水前寺4丁目39-11
EL：096-382-7793