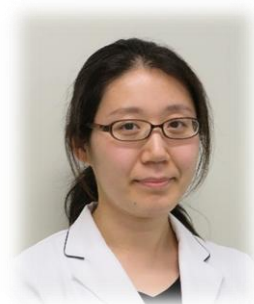


## 子宮頸癌の病理とHPV感染

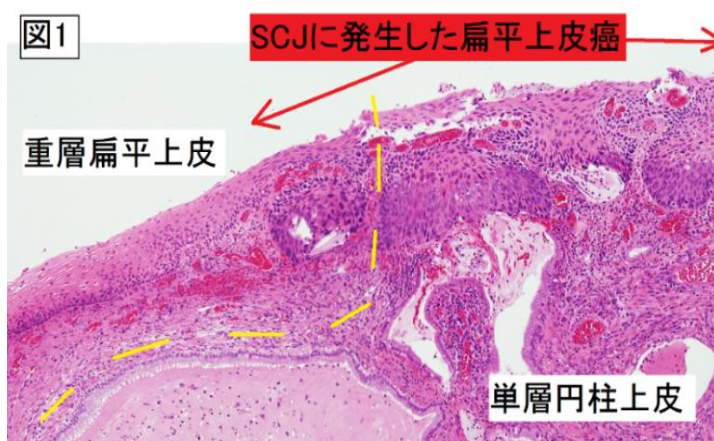
病理診断部 工藤 まどか



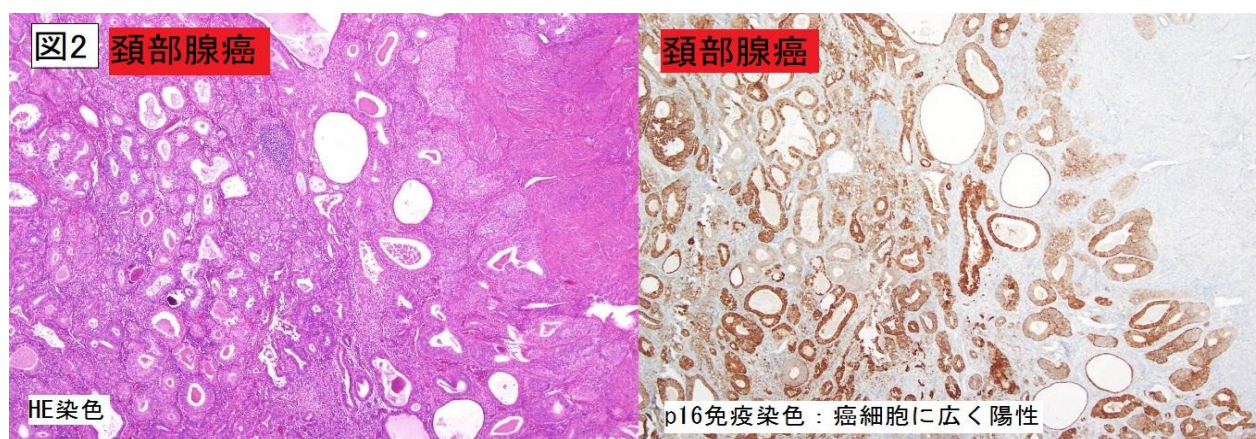
感染症をきっかけに発生する悪性腫瘍として、皆さんは何を思い浮かべるでしょうか。有名なものとしてヘリコバクター・ピロリと胃癌、肝炎ウイルスと肝細胞癌などが挙げられますが、これらの腫瘍は感染予防および感染症の治療をすることによって、癌の発生が減少しつつあります。では、今回お話しする子宮頸癌についてはどうでしょうか。

子宮頸癌は、外頸部の重層扁平上皮と内頸部の頸管腺上皮(単層円柱上皮)の移行部である子宮頸部移行帯(squamo-collumnar junction:SCJ)に発生する癌で(写真1)、主にhuman papilloma virus (HPV)の感染により発生します。

子宮頸癌は扁平上皮癌と腺癌に大別されますが、扁平上皮癌が80%と多く、その大部分は子宮頸部異形成を経て発生すると考えられています。また腺癌も近年増加傾向であり、扁平上皮癌よりも進行が速く予後が不良であることが知られています。



HPVはSCJの基底細胞に感染し、細胞内でウイルスゲノムを複製させることで持続感染を成立させます。多くの場合、新規に感染しても1年以内に自然退縮しますが、一部の症例では感染状態が長期的に持続します。そしてウイルスゲノム内には発癌遺伝子が含まれるため、持続感染例の一部が子宮頸癌へと進展してしまうのです。HPVには150種類以上の型があり、数十種が発癌に関与していますが、中でも特にHPV16型、18型による発癌が子宮頸癌の約70%を占めると報告されています。





病理学的には、HPVの存在を証明するためにp16という免疫染色が用いられます(図2: 頸部腺癌の症例)。p16はHPVのウイルスゲノムに反応して過剰発現することが知られており、扁平上皮癌やその前癌状態の子宮頸部異型性、さらには頸部腺癌でもp16の陽性化がみられます。逆にいえば、それだけHPVが子宮頸癌に深く関与している証明でもあります。

では、冒頭でお話したピロリ菌や肝炎ウイルスのように、HPVの感染対策をするにはどうしたらよいでしょうか。英ガーディアン紙によると、オーストラリアではHPVワクチンを学校で無料接種するようになった結果、2013年の時点で子宮頸癌の発生率が1%まで減少したと報じられていますが、日本では「副反応」が大々的に報じられた影響で、いまだにワクチンの接種率はきわめて低い状態が続いています。しかし2017年11月、「あの激しいけいれんは本当に子宮頸がんワクチンの副反応なのか」などの記事でHPVワクチンについて発信し続けてきた医師・ジャーナリストの村中璃子氏が、「困難や敵意に遭いながらも、公共の利益のためサイエンスを世に広めた」として、英ネイチャー誌などが主催するジョン・マドックス賞を受賞しています。続いて2018年3月には、名古屋市が行った大規模疫学調査の結果が「子宮頸癌ワクチンと副反応の因果関係はない(No Association between HPV Vaccine and Reported Post-Vaccination Symptoms in Japanese Young Women: Results of the Nagoya Study)」として論文化されました。いまだ風当たりの強いHPVワクチンですが、徐々に風向きが変わりつつあるようです。いま一度、私達も関わり方を見直す時期が来ているように思います。

#### 《参考文献》

- ・子宮腫瘍病理アトラス 文光堂
- ・10万個の子宮 村中璃子著
- ・HPVによる発癌機構 医学のあゆみ Vol. 258 No. 2 139-143, 2016
- ・子宮頸癌の分子機構 日本臨牀 Vol. 75 増刊号8 226-231, 2017
- ・No Association between HPV Vaccine and Reported Post-Vaccination Symptoms in Japanese Young Women: Results of the Nagoya Study (名古屋市大規模疫学調査の結果) : 下記で無料公開されています。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852117300708>



新宿御苑のソメイヨシノ 8分咲

# 急性腎障害の新たなバイオマーカー～N-GAL～

急性腎障害 (Acute Kidney Injury:AKI)は急激な腎機能の低下をきたし、敗血症や多臓器不全を合併する頻度が高く、AKI発症患者の死亡率は約30%に及ぶと言われています。

AKIは特にICU入室中の患者さんに多く発生すると言われています。

このAKIの診断には血清クレアチニン値と尿量が基準とされています。(表1)

しかし、AKIが生じてGFR(糸球体濾過量)が急激に低下してから、血清クレアチニン値が上昇するまでには約1～2日かかります。さらに、腎機能が50%以下に低下しないと血清クレアチニン値は上昇しません。AKIでは早期発見と適切な介入が予後の改善につながります。

そこで、従来のAKIの基準である血清クレアチニン値と尿量に代わる新たなバイオマーカーとして、いくつかの項目が候補として開発されています。

今回、1月に院内測定が可能となった項目の、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin: N-GAL)についてご紹介します。

**N-GAL**は未分化腎前駆細胞を上皮、ネフロンへ分化誘導させるタンパクとして見つかりました。腎臓でN-GALは、遠位尿細管から尿中または血中へ分泌され糸球体でろ過された後、近位尿細管で再吸収または尿中に排出されます。

虚血再還流障害、腎毒性物質、敗血症、慢性腎臓病の急性増悪による腎障害によって速やかに腎の上皮細胞に発現して、尿中に大量に排出されます。よって、血清クレアチニン値は機能が残っているネフロンの数を示しますが、N-GALは今現在起こっている腎障害の大きさを示します。AKIの発症後には数時間で上昇し、腎障害が治まってくるとN-GALの値も速やかに下がっていくため、リアルタイムに症状を反映することができます。

腎障害を示す項目ですので、腎機能を示すクレアチニン値との比較や、値の上昇が軽度か高度なのかで腎性AKIと腎前性AKIの鑑別にも有用です。(図1)

使用する検体も随時尿のため侵襲性が低く、患者さんへの負担が少ないです。

平成29年2月より保険適用になりました。

診断時に1回、AKIに対する一連の治療につき3回算定できます。

## まとめ

- ・N-GALはAKIの早期診断、重症度、予後予測に有用
- ・腎前性AKIと腎性AKIの鑑別に有用
- ・随時尿で測定するため患者さんの負担が少ない
- ・計4回の測定が保険診療で測定可能

以前はN-GALは外部委託で報告に数日かかっていましたが、院内の測定が可能になり当日報告できるようになりました。これを機会にN-GALを知っていただき、有用に活用していただければと思います。

表1

| KEIGO基準のAKI定義                                                                      |                                                                                                        |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 血清クレアチニン値 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ の増加(48時間以内)<br>又は基礎クレアチニン値から $\geq 1.5$ 倍増加(7日以内) |                                                                                                        |                                                   |
| ステージ                                                                               | 血清クレアチニン値                                                                                              | 尿量                                                |
| 1                                                                                  | 基礎値の1.5～1.9倍<br>又は $0.3\text{mg/dl}$ の増加                                                               | $< 0.5\text{ml/kg/時}$<br>(6～12時間持続)               |
| 2                                                                                  | 基礎値の2.0～2.9倍                                                                                           | $< 0.5\text{ml/kg/時}$<br>(12時間以上持続)               |
| 3                                                                                  | 基礎値の3倍<br>$\geq 4.0\text{mg/dl}$ の増加<br>腎代替療法開始<br>18歳未満では $\text{eGFR} < 35\text{ml/min/1.73m}^2$ の低下 | $< 0.3\text{ml/kg/時}$<br>(24時間以上持続)<br>無尿(12時間以上) |

| 図1      |   | 腎ダメージマーカー      |                   |
|---------|---|----------------|-------------------|
|         |   | －              | ＋                 |
| 腎機能マーカー | － | No AKI         | サブクリカルAKI<br>(早期) |
|         | ＋ | 腎前性AKI<br>(脱水) | 腎性AKI             |

(検査部 渡邊智美)

# ～LDL-Cの測定方法～

## LDL-Cとは・・・

LDL-C<sup>2</sup>は主に肝臓で生産されたコレステロールを全身に運ぶ役割があります。  
LDL-Cが多すぎると、血管内で酸化LDLとなりマクロファージに取り込まれることにより、血管壁に沈着してしまい、動脈硬化を引き起こす原因となっていきます。今回はそんなLDL-Cの測定法の違いについてお話します。

## 測定方法について・・・

現在当院では直接法とLDL-Cの計算式(F式)が選択出来るようになっていきます(2018/3/1～現在)。

### 直接法

今年2月まで当院のLDL-Cはこの方法のみでした。試薬による直接測定法です。  
この方法のメリットは食事の影響を受けにくく、TGのデータに左右されない点です。デメリットとしてはコストがかかります。  
また、LDL-Cの測定試薬は開発されてからまだ日が浅くTC<sup>3</sup>,HDL<sup>4</sup>,TG<sup>5</sup>といった項目と比べ、ベータ定量法<sup>1</sup>を標準とした精度管理がまだ十分とは言えず、また試薬メーカーごと(現在国内は3社)にVLDL<sup>6</sup>を測り込んでいるか否かで値に差が生じます。

### F式(Friedewald法)

この方法のメリットは、日本動脈硬化学会のガイドラインで推奨されている点です。他の脂質項目の値から算出するためTGの値が比較的低い時はかなり正確で、計算結果はLDL-Cをよく反映します。しかし値が高くなるにつれてVLDLやカイロミクロンのコレステロール含有量はTGの1/5よりもかなり少なくなり、その結果F式ではLDL-Cが実際より低く算出されます。F式が適用できるのはTG400未満とされていますが、実際は200を超えるあたりからだんだん誤差が大きくなります。

### ～F式計算方法～

・F式 :  $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$

\* 上記のようにF式においてTGが400以上の場合は誤差が大きくなるため、当院ではTG400以上は自動的に計算式が変更され、non-HDL-Cの値を表示する設定になっています。

・non-HDL-C =  $TC - HDL-C$

なぜTGを5で割るの？  
血清中のTGの殆どがVLDL中に存在しており、その割合がVLDL:LDL=5:1となっているため！！

以上、二つの方法の特徴を述べました。

実際の使い分けにはこうした各々の特徴を認識した上で、臨床的判断をして頂けたらと思います。

(寺田 裕輝)

**1ベータ定量法:** 臨床検査分野におけるLDL-C測定の国際標準法(CDC)。ベータ定量法＝beta-quantification:BQ。血漿をそのまま超遠心して比重1.006g/mL以上の分画(VLDL)を除き、残りの部分のTC値とHDL-C値(沈殿法)を測定してその差から求める。臨床検査上のLDL-Cの定義であり、標準。しかし、この方法は大量の血漿と時間・費用・人手がかかり、実臨床には向かない。

**2LDL-C:** 低比重リポ蛋白コレステロール(low density lipoprotein cholesterol)

**3TC:** 総コレステロール(total cholesterol)

**4HDL-C:** 高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein cholesterol)

**5TG:** 中性脂肪(triglyceride)      **6VLDL:** 超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein)

編集後記: 春分に雪が降ったと思ったら、その週末には5月並みに気温が上がって桜も見頃になりました。寒暖差に体調を崩さないか心配な今日この頃、皆様いかがお過ごしでしょうか。検査部広報誌:臨床検査ニュース第24号です。年3回と頻繁には発行できませんがここまで号数を重ねて参りました。初期の広報誌を振り返ると記事や写真に懐かしい、初々しいメンバーが垣間見えます。広報誌は皆様への情報発信が一番の目的ではありますが、バックナンバーを振り返ってみるのも楽しいものです。(ちなみにバックナンバーは病院ホームページ内にPDFでUPされています。) 坂井由紀子

## お問い合わせ

記事に関する  
お問い合わせは  
検査部広報誌担当  
坂井までお願い致します





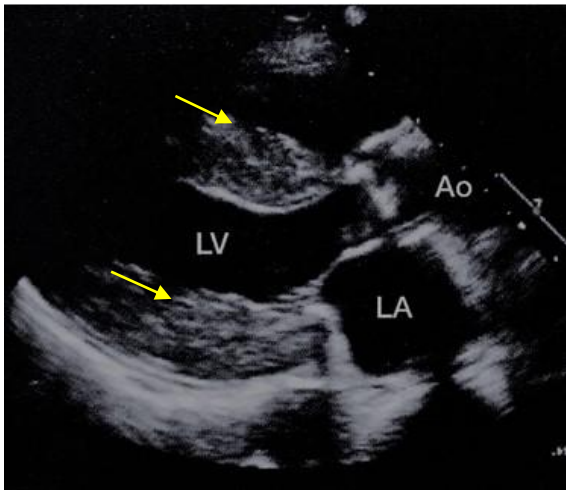


# ～心エコー問題～

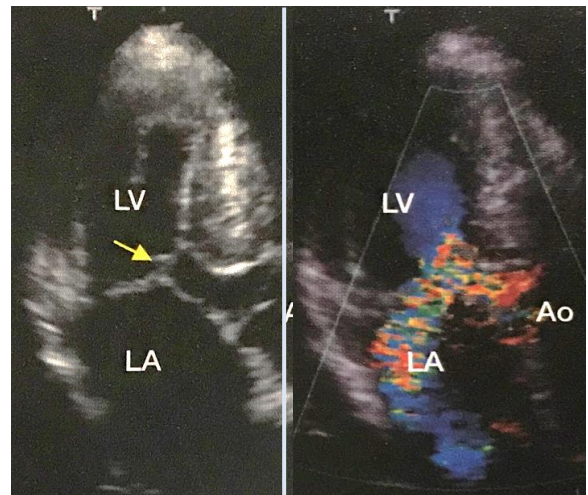


※さっそく問題です！4枚の写真ある共通の疾患が関係しています…。  
それぞれの所見とは何でしょうか？

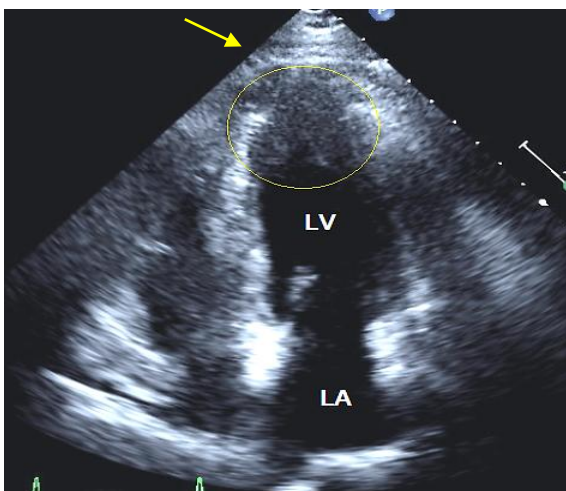
①



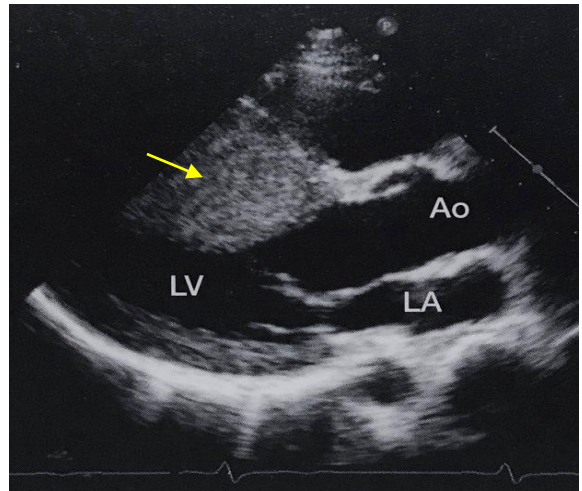
②



③



④



※どうだったでしょうか？これらの写真に共通する疾患、それは「**心肥大**」です。  
通常、傍胸骨長軸像での計測の場合、中隔・後壁の厚さで11mmを超えると、  
壁肥厚になりますが、単純に全て厚くなるものだけとは限りません。

そして、どこが厚くなるのかによって弁逆流の重症化や  
左室内圧較差の有無・程度など検査の幅も広がって  
いくので、もし出会った際は画像や動画の確認もして  
いただけると幸いです。(木原尚比呂)



※答え ①対称性(求心性)肥大 ②閉塞性肥大型心筋症(HOCM)による僧房弁  
収縮期前方運動(SAM) ③心尖部肥大型心筋症 ④非対称性中隔肥厚

# ルイ・パスツール

近代細菌学の祖 ルイ・パスツール

## ～先人たちの足跡～

### 足跡

1822年 ドルの町で皮なめし職人の3番目の子どもとして誕生する。  
1843年 高等師範学校(エコール・ノルマル)に入学する。  
1848年 光学異性体の現象を発見する。  
1853年 ラセミ酸の合成に成功する。  
1861年 自然発生説との論争に勝利する。  
1865年 低温殺菌法を開発する。  
1879年 弱毒化細菌を用いたワクチンを開発する。  
1881年 弱毒化した炭疽菌のワクチンによる実験に成功する。  
1885年 ジョセフ・マイスターに弱毒化した狂犬病ワクチンの接種を行う。  
1888年 11月14日、パスツール研究所の開所式が行われる。  
1895年 マルヌ=ラ=コケットの町で亡くなる。



ルイ・パスツール(Louis Pasteur、1822年12月27日生-1895年9月28日没)はフランスの化学者、細菌学者です。化学者として光学異性体を発見し、ラセミ酸の合成に成功しています。白鳥の首型フラスコを用いた研究で、生命の自然発生説を否定する論争に勝利しました。ワインやビールの腐敗を防ぐ低温殺菌法(パスチャライゼーション)を開発し、また、炭疽菌や狂犬病のワクチンを発明しました。同じ時代に生きたドイツのロベルト・コッホと並んで近代細菌学の祖と呼ばれています。

### 研究者への道

ルイ・パスツールは1822年12月27日、フランスのドルの町で、皮なめし職人の3人目の子として生まれました。中学校での成績は目立つものではありませんでしたが、非常に注意深い観察眼を持っていました。また、父や先祖から意志の強さや知識を得ることの大切さ、強い愛国心など、優れた気質を受け継いだと言われています。パリの高等師範学校(エコール・ノルマル)へ進学する過程で、当時最も有名な化学者の一人であったジャン=バティスト・デュマの講義を聴いたことから、自らの進む道を強く感じるようになっていきました。

### 化学から細菌学へ

パスツールは酒石酸の旋光性に興味をもち、1848年、光学異性体の現象を発見し、酒石酸のラセミ酸の合成に成功します。1856年、アルコールの製造所から製造の途中でアルコールが変質する問題について原因究明の協力を求められました。そこで発酵の過程で溶液の光学的な活性が現れることを発見します。酵母や乳酸菌と発酵の関係を突き止めたことによって近代微生物学が始まったのです。当時は微生物が空気のない環境でも自然に発生するという「自然発生説」が信じられていましたが、パスツールはガラスの形を工夫したフラスコを用いて実験を行い、1861年に自然発生説が誤っていることを証明しました。ここで使われたのが有名な白鳥の首型フラスコです。発酵の研究の過程で低温殺菌法(パスチャライゼーション)を開発しました。その後も南フランスで猛威を振るっていたカイコの微粒子病や軟化病の研究を行い、微生物によって引き起こされる病気へと研究の焦点が向かっていきました。

### 研究の中の試練

研究に没頭する中で、パスツールは3人の子どもと父を亡くしています。子どものうち2人は腸チフスでした。さらに1868年には自身が脳出血に倒れ半身不随となります。1870年にフランスがプロイセン(現ドイツ)に破れたことで彼の強い愛国心は引き裂かれました。彼は科学に対するフランスの怠慢と無関心を批判し、物質的な繁栄よりも科学を育て、精神面を向上させることの重要性を力説しています。

### 医学への貢献

医学の心得を持たないパスツールが医学の誤った理解を正そうとすると多くの医学者から敵視されましたが、彼の研究は徐々に人々の考え方に浸透し始め、彼の考えを支持する者もあらわれてきました。外科手術での消毒方法を発明したジョセフ・リスターもその一人です。パスツールの研究は伝染病の克服へと進み、1877年、家畜の炭疽病やニワトリのコレラの研究から細菌を弱毒化して、それらの動物に接種すると免疫を獲得することを発見しました。1881年には弱毒化した炭疽菌を使った大規模実験を行いワクチンを発明しています。その後、狂犬病のワクチンを発明し、何十頭もの犬で実験を成功させましたが、彼は「ヒトに使用すると手と手が震えてしまうだろう」と語っています。しかし1885年、ジョセフ・マイスターという少年が狂犬病の治療を求めて彼のもとを訪ねてきました。この少年に狂犬病のワクチンを接種し効果が認められたことから、フランスだけではなく、多くの国から治療を受けようという人々がやってきました。狂犬病のワクチンを接種する研究所はいつも行列ができ、人々を収容するのがやっとだったため、科学アカデミーは専用の施設をつくりました。これが現在のパスツール研究所となっています。パスツールは家族に対する愛情が深く、注意深い観察眼をもち、正しいことには真摯に耳を傾ける人物でした。初期の研究は産業の危機を救い、ワクチンの発明では多くの人命を救っています。存命のうちから世界的に多くの賞賛が送られ尊敬されていましたが、1895年9月28日、惜しまれながら亡くなりました。彼は今、パスツール研究所の地下に造られた墓所に眠っています。