

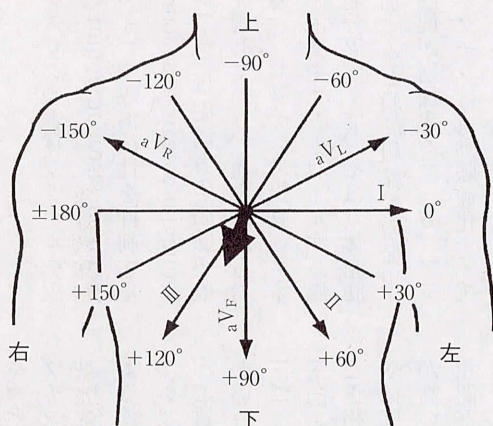
小葉周辺部の末梢気腔は過膨張のみで肺気腫にみられるような肺実質の破壊像は認められない。

定型的病理組織像は呼吸細気管支に炎症の主座があり、呼吸細気管支壁はリンパ組織の肥大増生、小円形細胞浸潤により肥厚し、内腔は狭窄あるいはポリープ状の肉芽組織により閉塞する。また、病巣ならびにその周辺の間質、胞隔、肺胞腔に脂肪を貪食した泡沫細胞の集簇を認める。これらの病巣の末梢気腔には過膨張が認められ、近位側の膜様細気管支は拡張し、経過の長い症例では全肺野にびまん性の二次性気管支拡張を生ずることがある。

〔文 献〕

- 1) King Jr TE: Interstitial Lung Disease (Schwarz MI and King Jr TE), BC Decker, Philadelphia, 1998, 645~654.
- 2) Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, et al: Quart J Med 184: 427, 1977.
- 3) 山中 晃, 前田正博, 山本隆一: 日胸 45: 539, 1986.
- 4) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB, et al: Hum Pathol 16: 700, 1985.
- 5) Kinoshita M, Higashi T, Tanaka C, et al: Intern Med 31: 674, 1992.

図1 前額面における電気軸と双極誘導、単極誘導の関係



一、双極誘導の電位差は、それぞれの誘導に対する単極誘導電位の差として捉えることができる。虚血時はその傷害電流の流れる向きにより各誘導のST偏位が規定される。したがって、虚血領域を反映して各誘導方向でST偏位の程度に差が生じるため、その電位差を測定している双極誘導でもST偏位が生じることになる。

二、虚血時ST偏位のreciprocal changeの代表にはⅡ, Ⅲ, aVF誘導のST上昇時のI, aVL, V1, V2誘導のST下降がある。下壁領域の貫壁性の虚血には異論はないが、前側壁にも虚血領域の存在を考えるのか、単にreciprocal changeのみをみているのか判断に迷う場合が多くある。

今回はその機序についてのご質問であるが、先に説明したように、aVF, aVL誘導は単極誘導波形を合成して示したもので、貫壁性虚血の場合には誘導によりST上昇と下降を生じる。前額面における電気軸と双極誘導、単極誘導の関係を図1に示す。

双極の各誘導はそれぞれの単極誘導の間に生じるST偏位の電位差を観察することになるので、誘導の方向によりST偏位のreciprocal changeが生じることになる。図中の矢印(↓)は下壁の貫壁性虚血による傷害電流のベクトルを示す。Ⅱ, Ⅲ, aVF誘導でSTを上昇させ、I, aVL誘導でSTを下降させることがわかる。

(富山医薬大 第二内科講師 藤木 明)

脂肪細胞の働きと糖尿病との関係

糖尿病と脂肪細胞の関係について以下を、近年の分子生物学的手法による解析とはどのような解析法を指すのかも併せて。

一、脂肪組織(特に、大細胞と小

細胞の違いを中心に)の電子顕微鏡的・病理学的な組織上の違い。

二、各脂肪組織における生理活性物質(アディポサイトカイン)分泌の違い。

三、各脂肪組織から分泌されているホルモン、インスリン抵抗物質の違い。

(群馬県 E)

A 肥満が糖尿病、高脂血症、高血圧やこれら危険因子を

集簇することによって、動脈硬化疾患の発症に深く関わることはよく知られている。特に腹腔内臓脂肪の蓄積が、糖尿病や動脈硬化疾患の基盤として重要であることが知られてきている。

体脂肪量の測定のみでは、病態を発症させる分子メカニズムにまでは迫ることができない。「近年の分子学的手法」とは、脂肪組織がどのような遺伝子を発現し、分子を合成しているかを調べ、さらに肥満によってどのように変化するかを明らかにすることによって病態メカニズムを探ろうとする研究方法である。このような手法を導入することによって初めて、従来単なるエネルギー備蓄細胞とのみ考えられていた脂肪細胞がアディポサイトカインと呼ぶさまざまな生理活性物質を流血中に分泌す

る内分泌細胞でもあることがわかった。

インスリン受容体シグナルを阻害する tumor necrosis factor- α (TNF- α) や線溶活性を抑制する plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は肥満者の脂肪組織で高発現しており、血中濃度も増加する。レプチンは摂食、エネルギー消費をコントロールする脂肪細胞分泌因子で、やはり体脂肪が増加すると脂肪組織での発現、血中濃度が増加する。一方、アディポネクチンは抗動脈硬化・抗糖尿病作用を持つが、肥満者では血中濃度が低下する。

インスリン感受性との関連では TNF- α 、PAI-1、レプチンの血中濃度はインスリン感受性と逆相関、アディポネクチンは正相関するという報告が多い。生物学的な作用、動物実験により TNF- α の過剰分泌、アディポネクチンの分泌不全がインスリン抵抗性の発症に関わる可能性が報告されている。アディポネクチンについては血中濃度が高い群でその後の糖尿病発症率が低いとの報告がある。

体脂肪分布との関連では、どの因子も皮下脂肪、内臓脂肪とも発

現しているが、アディポネクチンや PAI-1 は内臓脂肪蓄積と、レプチンは皮下脂肪蓄積との関係がより深く、TNF- α は蓄積部位による差はあまりないという報告が多いようである。

質問は糖尿病症例ではどうかということ、やはり TNF- α 、PAI-1、レプチンの血中濃度は BMI やインスリン抵抗性の程度と正相関(つまり肥満を伴う症例や抵抗性が強い症例では血中濃度が高い)、アディポネクチンは逆相関とする報告²⁾がみられる。しかし、インスリンは脂肪細胞分化を促進するホルモンであるため、すでに糖尿病を発症した人では二次的な変化が起こっている可能性があるし、また病気の時期(発症後まもなくか、抵抗性が主病態であったりもすでに分泌能が低下している時期かなど)や治療状態にも影響を受ける。

現在、糖尿病症例について糖毒性を解除した状態でのインスリン抵抗性、分泌能を評価し分類することを試みているが、多くの症例はインスリン感受性と血中アディポネクチン濃度が相関するが、血中アディポネクチン濃度が正常で

あってもインスリン感受性が著しく低下している群も存在する。後者はインスリン抵抗性を来す遺伝的背景を持っている可能性がある。

いずれにせよ、このようなアディポサイトカインをマーカーとして生活習慣を是正する、またはアディポサイトカイン濃度を是正する薬剤を用いることによって、効率的に糖尿病や主要な合併症である動脈硬化疾患を予防しうるかが今後の課題である。

脂肪細胞の大きさと病態の関係については、古くから細胞の肥大が優勢で大型脂肪細胞が多い肥大型と、細胞増殖が優勢で比較的小型脂肪細胞が多い増殖型があり、前者のほうが合併症を伴いやすいと考えられてきた。最近の考え方で小型脂肪細胞は大型脂肪細胞に比べ機能的によりと考えられている。

しかし、実際の臨床例で脂肪細胞の形態と病態を分析した報告は多くない。切片像では細胞径の判定は困難で、走査電顕像を用いる必要がある。佐賀医科大学・杉原甫教授はこの方法を用いて調べておられる³⁾。BMI 30 までは細胞

が大きくなり、大型脂肪細胞の比率は高くなる。しかし、BMIがそれ以上増加しても、脂肪細胞がさらに大きくなることはなく、直径一四〇μmくらいが最大径のようである。著明な皮下脂肪型肥満はこのサイズの脂肪細胞周囲に細胞増殖によると思われる小型脂肪細胞が集簇し、相対的に小型脂肪細胞の比率は高くなる。

〔文 献〕

- 1) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al: Nat Med 2: 800, 1996.
- 2) Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al: Circulation 106: 2767, 2002.
- 3) Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al: Lancet 360: 57, 2002.
- 4) Arner P: Biochem Soc Trans 29: 72, 2001.
- 5) Widjaja A, Stratton IM, Horn R, et al: J Clin Endocrinol Metab 82: 654, 1997.
- 6) Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, et al: Arterioscler Thromb Vasc Biol 18: 1199, 1998.
- 7) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al: Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 1395, 2000.
- 8) 杉原 甫: 内科 92: 225, 2003.

（阪大大学院分子
制御内科学講師 船橋 徹）

SARSに対する 診断法の現況

Q

一、重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome; SARS）疑い患者を急性期のうちに早期に「SARSではない」と否定診断する方法はあるか。
二、SARS確定診断の患者について、他への感染力はないと判断できるのは発病何日目か。客観的な判定法があるか。（大阪府 K）

A

二〇〇三年上半期の流行時には、SARSの診断は概略次の診断基準によってなされた。すなわち、①三八℃以上の発熱、②咳嗽、呼吸困難、③発症前一〇日以内にSARSへの曝露歴があるという三つの基準を満たす場合が「疑い例」（suspect case）、疑い例の中でさらに胸部X線写真上肺炎像を伴う場合が「可能性例」（probable case）となる。SARSへの曝露歴とは、SARS患者との濃厚な接触、感染多発地域への旅行歴・渡航歴があることと定義された。感染多発地域は流行状況に応じてWHOが公表した。

この診断基準はSARSの流行状況という疫学データを基にして、この点に特徴がある。二〇〇三年七月にWHOは感染多発地域として

最後に残った台湾を指定解除し、SARSの流行は一応の終息をみたが、同時に疫学情報が診断の役に立たなくなった。その結果、現在WHOは、三八℃以上の発熱と下気道症状（咳嗽、呼吸困難、息切れ）ならびに胸部X線写真上肺炎像を伴う例で、他に病態を説明しうる診断がつけられない場合は、SARSも疑って適切な感染対策を導入すべきであるとしている²⁾。

一、否定診断の可否

「早期にSARSではないと否定診断する方法」であるが、臨床症状から否定することは不可能である。SARSの発病早期には、発熱、筋肉痛、倦怠感、頭痛などのインフルエンザ様症状がみられ、数日遅れて咳嗽、呼吸困難などの症状が出現する。これらの経過は非特異的で、他の急性呼吸器感染症と類似している。

RT-PCR法を用いたウイルス遺伝子検出法は試験的にはすでに臨床応用されているが、まだ早期に否定診断に実用できる段階にはない。精度の高い迅速診断キットの開発が進められており、完成が期待される。血清学的診断法も試験的に臨床応用されているが、抗体

価は発病後一〇日目以降に上昇し始めるため、早期診断には使えない。

以上より、現時点では「早期にSARSではないと否定診断する方法」は未だないといえる。もちろん、他の呼吸器感染症の診断が得られればSARSはほぼ除外できるので、平素から病原診断の努力をすることが大前提である。

二、感染力の指標の有無

ウイルス学的にはPauisら³⁾の報告が参考になる。彼らは鼻咽頭吸引液からSARSを検出した二〇人の患者を対象にウイルス学的追跡調査を実施した。それによると、発病後二一日目の時点でも約半数の症例において鼻咽頭吸引液や便からSARSウイルス遺伝子を検出したという。この結果は発病後三週間経っても患者はウイルスを排出し続け、感染性があることを示唆している。

最終的にいつまでウイルスの排出が続くかについては、十分追跡調査されていないようである。また、現時点ではウイルス検査方法の感度・特異度がまだ十分検証されていないので、「他への感染力がないと判断する客観的方法」も