

Japan Rheumatism Foundation News

日本リウマチ財団ニュース

no. 181

2023年11月号

令和5年11月1日発行

発行 公益財団法人 日本リウマチ財団  
〒105-0004 東京都港区新橋5丁目8番11号 新橋エンタービル11階  
TEL.03-6452-9030 FAX.03-6452-9031

※リウマチ財団ニュースは財団登録医を対象に発行しています。本紙の購読料は、財団登録医の登録料に含まれています。  
編集・制作 株式会社ファーマ インターナショナル (担当 遠藤昭範・森れいこ)

日本リウマチ財団ホームページ <https://www.rheuma-net.or.jp/>

181号の主な内容

- 寄稿:非定型大腿骨骨折の予防と治療
- 寄稿:IgG4関連疾患
- リウマチクリニックの配布資料:医療法人 広島リウマチ・内科クリニック (広島)
- GRAPPA 2023 Annual Meeting and Trainee Symposium 学会速報
- リウマチケア看護師、リウマチ財団登録薬剤師のツイート:第14回 近森病院

寄稿

非定型大腿骨骨折の予防と治療

近藤 直樹 (こんどう・なおき) 氏

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 機能再建医学講座 整形外科学分野 講師 (病院准教授)

Key Words

非定型大腿骨骨折

ビスホスホネート製剤

有害事象

アジア人

骨癒合



1. はじめに

非定型大腿骨骨折(AFF)は、Odvinaら<sup>1)</sup>によって2005年に初めて報告されビスホスホネート(BP)製剤の有害事象の一つとして認識されている。典型的な大腿骨骨折は交通外傷や高所からの転落などの高エネルギー外傷であり粉碎を伴う骨折型である。これに対して、足を踏み外したり、立位から転倒したり、など、軽微な外力で生じる非典型的な骨折を“非定型大腿骨骨折”と呼ぶ。ひとたび骨折を生じると、外科的治療を行ったとしても骨癒合が遅延する割合も多く治療に難渋する。

あるいはflaringと呼ばれる)、である。小特徴は4項目すなわち、1)大腿骨骨幹部皮質の肥厚、2)片側あるいは両側性の鼠径部あるいは大腿部に生じる鈍痛、3)両側性に不全骨折あるいは完全骨折が生じる、4)骨折治癒が遅延する、であるが、これらは満たす必要がないが関連があることが多い、とされている。合併症や基礎疾患、薬物療法の有無などは問われず、受傷機転と単純X線の所見だけで定義が可能であることが特徴である。

原発性あるいは続発性の骨腫瘍に関連する病的骨折、インプラント周辺骨折はAFFの定義から除外される。

2. AFFの定義

2013年米国骨代謝学会タスクフォースが定めた改訂症例定義基準(revised case definition)が用いられている<sup>2)</sup>(表1)。

骨折部位は、小転子直下から顆上部のすぐ近位までの大腿骨であり、大特徴5項目のうち4つ以上を満たすことが必要である。この5項目とは、1)外力がないか、あっても軽微な外力(立った高さからの転倒など)による、2)骨折線が外側皮質から続く横あるいは斜骨折、3)完全骨折は内側外側双方の皮質に骨折線が及び、内側スパイクを伴うことがある。不全骨折は外側皮質のみに骨折線を認める、4)骨折は粉碎ではない、あるいはごく軽度の粉碎である、5)外側皮質に局所的な骨膜反応を認める(beaking

3. AFFの疫学

コホート研究、患者対照研究、無作為化試験、の3種類の研究方法による報告がさまざまになされている。多くの報告で、BP製剤使用との関連が検討されている。

AFFの頻度は、頸部骨折、椎体骨折に比して非常に低い。頸部骨折1,000例に対してAFFの頻度は3~5例であるという報告<sup>3)</sup>や、265例に対して1例<sup>4)</sup>であるという報告がある。

メタ解析では、何らかのBP製剤とAFFとの関連があり相対危険比は1.7である。X線で調査したAFF症例とBP製剤使用期間との有意な関連はみられる。

米国の前向き研究では、BP製剤使用0.1~1.9年では年齢調整罹患率は10万人年あたり1.78、8~9.9年では113.1となり、BP製剤使用年数に

応じて、非定型大腿骨骨幹部骨折の発生率が上昇することが示された<sup>5)</sup>。

4. AFFの危険因子

米国北カリフォルニアhealth care delivery systemのデータ解析研究では、48,390例の50歳以上の女性がBP製剤を使用し、うち68例がAFFであった。発生率は10万人年あたり18.7であり、アジア人では白人に比較して8倍以上の発生率(64.2対7.6)であった<sup>6)</sup>。発生前年齢は、AFFが平均74歳で、81歳の頸部骨折に比べて有意に低い<sup>6)</sup>。

大腿骨頸部骨密度は、AFFでは頸部骨折患者群に比べて有意に高かった(T-score: -2.3対-1.2, p<0.007)<sup>3)</sup>。AFFを生じた閉経期骨粗鬆症患者群と健常群とを比較した韓国での研究では大腿骨骨密度、腰椎骨密度に差がなかった<sup>7)</sup>。また同一の論文でbody mass indexはAFF以外の症例と比較してAFF症例では有意に高かった<sup>7)</sup>。

大腿骨の解剖学的形状による報告もあり、大腿骨の外彎あるいは前彎がAFF骨幹部骨折の患者で有意に高かった<sup>8)</sup>。

著者らが施行した膠原病疾患患者116例をコホートとした大腿骨X線撮影にての前向き研究ではbaselineのbeakingの頻度は8%、2年の経過で10%と増加していた。

Beaking陽性症例の危険因子としては糖尿病の合併、年齢が40~60歳であること、BP製剤使用歴4年以上、が抽出された<sup>9)</sup>。AFF発生に先行するbeakingすなわち大腿骨外側皮質の限局性肥厚(localized periosteal thickening;

LPT)を認めた群では、認めない群に比べてtrabecular bone scoreが有意に低かったことから海綿骨の微細構造がBP製剤やグルココルチコイドの長期使用によって劣化することが示唆された<sup>10)</sup>。

5. AFFの病態

OdvinaらはAFFの症例の腸骨組織を解析し骨梁周囲に骨形成も骨吸収もパラメータが著しく低下したbiopsy-proven SSBTという病態を提唱した<sup>1)</sup>。著者らの研究では、すべての症例がSSBTというわけではなく8例中3例、38%にとどまった<sup>10)</sup>。さらに転子下と骨幹部の形態計測パラメータを比較すると、転子下のほうが有意に、骨形成パラメータが低下していた<sup>11)</sup>。

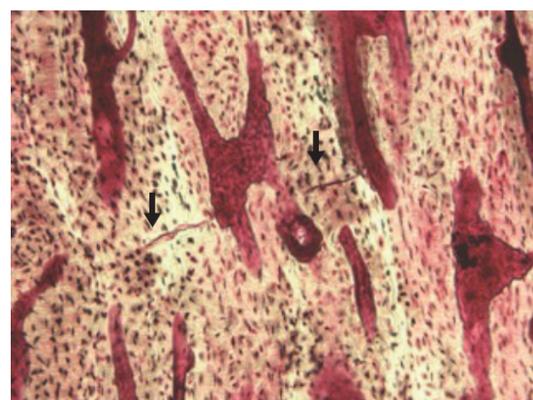
IwataらはSSBTとマイクロクラックが同一個体内に併存しているBP製剤9年間継続の非定型大腿骨転子下骨折の症例を報告している<sup>12)</sup>。マイクロクラック(図1)をAFFの骨折部に認めた症例を著者らも2例報告している<sup>13,14)</sup>。

AFFにはさまざまな病態が関与しているが、現時点では病態は以下のように考えられている<sup>15)</sup>。すなわち、定常状態では日常的負荷によって生じるマイクロダメージは骨細胞に検知され骨吸収を経て修復される。比較的若い年齢で身体活動が増えると日常的負荷が増大する。大腿骨の彎曲も相まって大腿骨皮質の歪み(ひずみ)の大きさと分布が増大する。するとマイクロダメージが蓄積され、軽微な外力でAFFが発生する。通常作用するマイクロダメージはBP製剤によって骨吸収過程が著しく抑制され、さらにステロイドによって骨形成も抑制される。

表1 AFFの改訂症例定義基準(2013年米国骨代謝学会タスクフォース)文献<sup>2)</sup>より著者改変

骨折部位:小転子直下から顆上部のすぐ近位までの大腿骨及び、以下の大特徴の4つ以上を満たす。 小特徴は満たす必要はないが、関連があることが多い。
大特徴: ○ 外力がないか、あっても軽微な外力(立った高さからの転倒など)による ○ 骨折線が外側皮質から続く横骨折、あるいは斜骨折 ○ 完全骨折は内側外側双方の皮質に骨折線が及び、内側スパイクを伴うことがある。 不全骨折は、外側皮質のみに骨折線を認める ○ 骨折は粉碎ではない、あるいはあつたとしてもごく軽度の粉碎である ○ 外側皮質に局所的な骨膜反応を認め、beaking(あるいはflaring)と呼ぶ
小特徴: 大腿骨骨幹部皮質の肥厚 片側あるいは両側性の鼠径部あるいは大腿部に生じる鈍痛(疼痛) 両側性に不全骨折あるいは完全骨折が生じる 骨折治癒が遅延する

図1 マイクロクラック



AFFの骨折部皮質を採取し、非脱灰骨標本を作製し、basicフクシン染色を施行したところ、マイクロクラックを認めた(矢印)。光学顕微鏡の倍率100倍

したがってマイクロダメージの修復能が抑制され、骨組織の特性が低下するという悪循環に陥る。ここに背景因子として遺伝子異常や骨軟化症の素因が加わることもある<sup>15)</sup>。

Ohらは、転子下骨折19症例と骨幹部骨折18症例を比較し、転子下骨折は骨幹部骨折とは病態が異なることを明確に示した<sup>16)</sup>。まず骨幹部骨折18例のうち5例はBP製剤使用歴を認めなかった。転子下骨折では骨代謝マーカーの酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRACP-5b)が有意に低く、大腿骨の外彎や骨密度は骨幹部骨折で有意に高かった。転子下骨折では、骨折部の組織所見では破骨細胞の出現や仮骨形成などの骨折治癒所見に乏しかった<sup>16)</sup>。

著者の研究では、BP関連AFFの骨折部の組織を解析できた17例すべてにbasicフクシン染色陽性のマイクロクラックが正常値より高い程度で認められ、転子下でも骨幹部といった部位にかかわらなかった(自験例データ、論文投稿準備中)。

最近の知見としては遺伝子異常が指摘されている。AFF症例42例を集積し、エクソーム解析を行ったところ、ENPP1のレアアリの頻度が有意に増加していたことが判明した。対照は東北メディカル・メガバンクの健常者データ4,773例である。ENPP1は石灰化異常をきたす遺伝子である。この結果から、骨軟化症がAFFを発生させるに当たり潜伏するような遺伝子異常として

挙げられる。これらはアジア人でAFFが高頻度に起こることの説明になり得るかもしれない<sup>17)</sup>。

## 6. AFFに対する治療

BP製剤を中止する、カルシウムやビタミンD製剤を投与する。骨代謝マーカーを計測し、骨形成マーカーが低値な場合は、テリパラチド製剤を考慮する<sup>2,15)</sup>。

保存的治療で疼痛が持続する場合や、beakingの部位に転位が生じた場合はためらわずに外科的治療を選択する。外科的治療は、髄内釘固定を用いる<sup>15)</sup>。著者らは、一期的腸骨移植を用いている。すなわち、髄内釘固定を行った後、骨折部を外側皮質のみ搔爬する。同側の腸骨から主に海绵骨を採取し搔爬した部位に移植する。非AFFに比べ骨癒合が不良であることが問題であり<sup>18)</sup>、骨癒合を促進するためにより解剖学的な整復と骨折部の搔爬および腸骨移

植が必要と考えている。手術後は十分な内固定が得られたと判断した場合はすぐに全荷重歩行を許可する。反対側のAFF予防が重要である。

AFFの術前と術後のX線写真を示す(図2)。

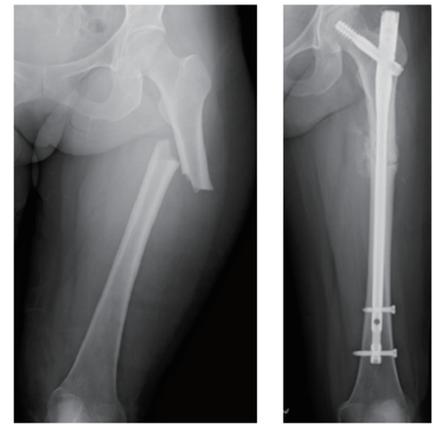
## 7. 最後に

AFFは骨粗鬆症診療において、頻度は少ないものの常に念頭に置くべき疾患病態である。

特に、膠原病疾患で続発性骨粗鬆症の予防目的にBP製剤を長期に投与されている長期ステロイド内服症例では留意が必要である。大腿部に鈍痛(前駆症状)を自覚した場合は、より慎重に経過をみる必要がある。定期的な大腿骨全長のX線検査が必須となる。非定型大腿骨完全骨折はもちろん、beakingや不全骨折を生じた場合は整形外科へのコンサルテーションが必要である。この場合BP製剤の中止が必要で、代替となる治療についてはその

時点での骨代謝マーカー、骨密度を評価したうえで決定する。

図2 術前後のXP(左:術前、右:術後)



左大腿骨骨幹部にAFFを生じた。髄内釘固定を行い、大腿骨頭および頸部にラグスクリュー、横止めスクリューを挿入した。一期的腸骨移植を行った

### 文献

- 1) Odvina CV, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 90(3): 1294-1301, 2005
- 2) Shane E, et al.: J Bone Miner Res. 29(1): 1-23, 2014
- 3) LeBlanc ES, et al.: J Bone Miner Res. 32(11): 2304-2314, 2017
- 4) Schilcher J, et al.: Acta Orthop. 86(1): 100-107, 2015
- 5) Dell RM, et al.: J Bone Miner Res. 27(12): 2544-2550, 2012
- 6) Lo JC, et al.: Bone. 85: 142-147, 2016
- 7) Koh JH, et al.: Osteoporos Int. 28(11): 3251-3259, 2017
- 8) Sasaki S, et al.: J Bone Miner Metab. 30(5): 561-567, 2012
- 9) Sato H, et al.: Osteoporos Int. 27(3): 1217-1225, 2016
- 10) Sato H, et al.: J Bone Miner Metab. 39(6): 952-961, 2021
- 11) Kondo N, et al.: Tohoku J Exp Med. 243(4): 247-254, 2017
- 12) Iwata K, et al.: Bone. 64: 183-186, 2014
- 13) 野崎あさみ, ほか: 日骨形誌. 28(1): 11-17, 2018
- 14) Watanabe Y, et al.: Case Rep Orthop. Article ID 6624414, 2021
- 15) Black DM, et al.: Endocr Rev. 40(2): 333-368, 2019
- 16) Oh Y, et al.: Bone. 137: 115453, 2020
- 17) Furukawa H, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 107(5): e1890-e1898, 2022
- 18) Lai YS, et al.: Geriatr Orthop Surg Rehabil. 10: 1-5, 2019

## 寄稿 IgG4関連疾患

梅原 久範(うめはら・ひさのり)氏  
市立長浜病院 リウマチ・膠原病内科 特任部長

### Key Words

IgG4関連疾患 IgG4陽性形質細胞 ミクリッツ病  
シェーグレン症候群 自己免疫性膵炎



### はじめに

日本から新たな疾患概念としてIgG4関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)が提唱されて10年余りが経過した<sup>1,2)</sup>。多臓器に病変を生じ、これまではそれぞれの領域で異なる病気として診断、治療されてきた症例に、血清IgG4値の上昇と組織中へのIgG4陽性形質細胞浸潤という共通の特徴があることが分かってきた。新たな疾患発見の予感の中、平成21年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業において2つのIgG4関連疾患研究班が誕生した。私が班長を務める金沢医科大学・梅原班と関西医科大学・岡崎和一教授の岡崎班であった。

病変が多臓器に及ぶために、両班ともリウマチ膠原病科、消化器内科、呼吸器内科、腎臓内科、内分泌内科、眼科、口腔外科、病理、放射線科など多領域の専門医が集結し、両班が密に連携することでオールジャパン体制として研究が始められた。その後も、厚生労働省IgG4関連疾患研究班は現在の第6期金沢大学・川野充弘班長まで脈々と受け継がれている(図1)。

### 温故知新<sup>3)</sup>

IgG4関連疾患の起源は、19世紀に欧州随一の外科医と評されていたBillroth教授の一番

弟子のMikulicz博士が、対称性に涙腺、耳下腺、顎下腺が腫脹した症例を報告したことにまで遡る。たちまち世界中から同様の症例報告が相次ぎ、ミクリッツ病は新しい病気としてセンセーショナルに広がった。

一方で、スウェーデンの眼科医であるSjögren博士は、ドライアイに高度の耳下腺腫脹を伴う関節リウマチの19例をまとめて1993年に報告した。これが、シェーグレン症候群の始まりである。当代、米国随一の病理学者であったCastleman博士は、同じ耳下腺、唾液腺が腫れるミクリッツ病とシェーグレン症候群の相違を明らかにしようとしてミクリッツ病患者18例の病理像を詳しく検討した。そして、「ミクリッツ病は独立した疾患単位ではなく、シェーグレン症候群の一亜型

である」と結論付けてしまった。それ以降、西欧ではミクリッツ病という言葉は死語となっていた。ところが、我が国ではミクリッツ病とシェーグレン症候群の異同についての議論が長年続いていた。

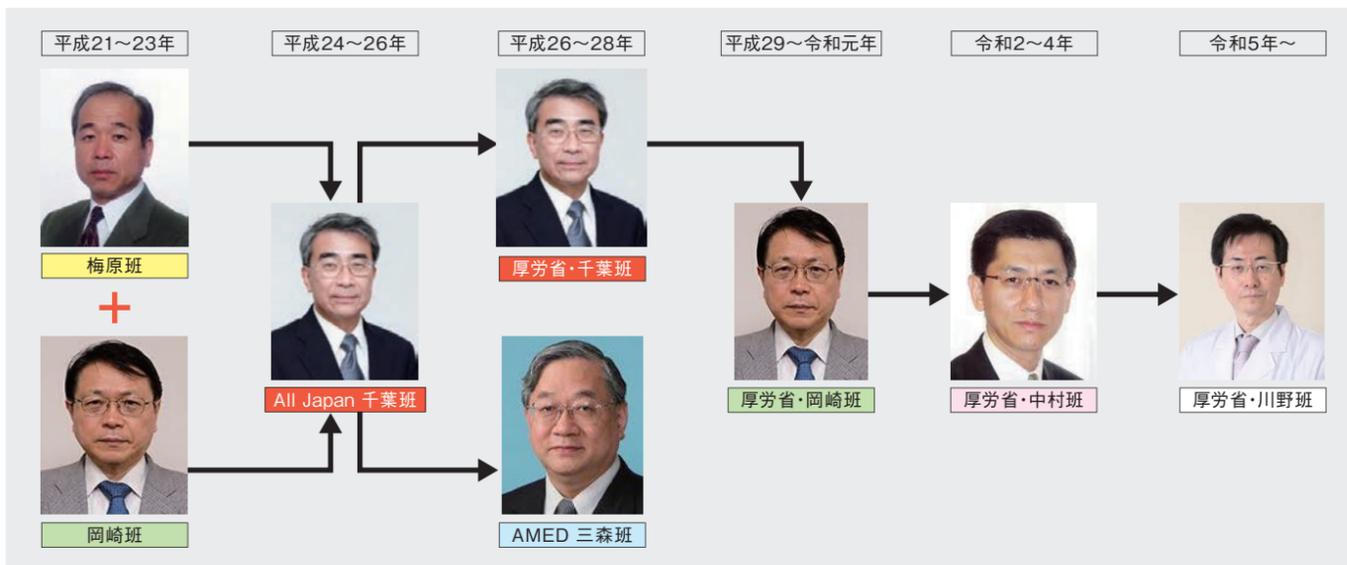
一方で、免疫異常を伴う膵炎が1961年にSalesらによって報告され、1978年にはシェーグレン症候群に合併した自己免疫性膵炎がステロイド治療で奏効することが本邦から報告された。それ以降、膵臓の専門家たちによってリンパ球形質細胞浸潤、膵腺房萎縮、小葉間線維化などの特徴をもつ自己免疫性膵炎の研究が活発に行われてきた。

大きな転機は、信州大学の先生方がNew England Journal of Medicineに出された自己免疫性膵炎における血清IgG4値上昇の論文であった。これに続いて、ミクリッツ病、間質性膵炎、慢性甲状腺炎、キュートナー腫瘍、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、間質性肺炎でも同様の病態が存在することが日本から報告された。

### IgG4関連疾患の確立

厚生労働省難治性疾患克服研究事業の2つの研究班が協力しオールジャパン体制で解析し、これまで全く異なる病気だと考えられていた多くの疾患で、血清IgG4高値とIgG4陽性形質細胞の組織浸潤があることが分かってきた。その成果は、「IgG4関連疾患は血清IgG4高値とIgG4陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする病態で、従来の診断病名の範疇に留まらず、それらを同時にあるいは異時に

図1 日本のIgG4-RD研究の取り組み



合併する新たな疾患である」という概念が世界に発信された(図2)<sup>1)</sup>。

### IgG4関連疾患: 包括診断基準と Classification Criteriaについて

この疾患の診断のためには診断基準の制定が急務であった。しかし、IgG4関連疾患は多くの臓器に発生するため臨床症状も大変多彩で、それらを全て診断しうる診断基準の作成は不可能に思われた。梅原班/岡崎班合同ワーキンググループが組織され、①専門医以外の一般臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と整合性をもたせる、③できる限り簡潔化する、④悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しない、という合意のもと、「IgG4関連疾患包括診断基準2011」が制定された。それは、1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認めること、2) 血液学的に高IgG4血症(>135mg/dL)を認めること、3) 病理組織学的に、①著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。② IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比>40%、かつIgG4陽性形質細胞が10個/HPFを超えること、という3項目だけから成り立つ極めてシンプルなものであった<sup>4)</sup>。この診断基準の公表以来、世界からのIgG4関連疾患の報告数は飛躍的に増加した。

しかし、生検材料の得られにくい臓器や後腹膜臓器の診断感度は必ずしも高くない。そこで、各領域の学会(臓器学会、リウマチ学会、腎臓学会、呼吸器学会、循環器学会、内分泌学会、眼学会、胆管学会など)に協力していただき、「臓器別IgG4関連疾患診断基準」が作成され、この両者を併用することによって感度・精度ともに優れた診断体系が出来上がった(図3)<sup>5,6)</sup>。

一方で、Harvard大学のJohn Stone教授からIgG4関連疾患分類基準作成のお声がかかり、日本人9名を含む22名のエキスパートが集まった。1,000を超える症例の膨大なデータがコンピュータで解析され、The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteriaが発表された。これは、病理生検が得られなくても、臨床症状と画像所見をその重要度によって点数化し、その合計点が20点以上であれば、IgG4-RDと診断できるという画期的なものである<sup>7,8)</sup>。これを受け、IgG4研究班(川野班)でも生検不可能な症例をも診断できるようにと包括診断基準の改訂作業が進められている。

### IgG4の機能と病因論

IgG4関連疾患に共通する特徴は、血清中のIgG4が高値であることと組織中にIgG4陽性Bリンパ球が増加していることである。IgG4は特異な構造のために他の免疫グロブリンとは挙動が異なる。Fc部分にSS結合が存在せずFab

単体として分離し、その結果、他のグロブリンのFabと交換結合(Fab exchange)する。そのために、抗原と正規の抗体との結合を阻害する。また、補体活性化作用も免疫複合体形成力も弱く、FcγRⅡaやFcγRⅢbにも結合しない。その結果、アレルギー反応や正常な細胞性免疫を中和する働きがある。興味深いことに、IgG4関連疾患患者の4割程度にアレルギー性疾患の合併がみられる。IgG4産生過剰に至るには、IgM産生B細胞からIgG4産生B細胞へクラススイッチが起こらねばならない。抗ラミニン抗体や抗ガレクチン抗体など数種類の自己抗体の存在も報告されている。また、濾胞性ヘルパーT細胞の異常な活性や好酸球、好塩基球など自然免疫系細胞の関与も報告されている<sup>9)</sup>。しかし、IgG4関連疾患の確固たる原因はまだ明らかになっていない。

#### 文献

1) Umehara H, et al.: Mod Rheumatol. 22(1): 1-14, 2012  
2) Stone JH, et al.: N Engl J Med. 366(6): 539-551, 2012  
3) 梅原久範, ほか: 日本内科学会雑誌. 101(10): 2973-2981, 2012  
4) Umehara H, et al.: Mod Rheumatol. 22(1): 21-30, 2012  
5) Umehara H, et al.: Ann Rheum Dis. 76(11): e46, 2017

### 治療法と今後の展望

IgG4関連疾患は、副腎皮質ホルモンに良好な反応を示す。副腎皮質ホルモンに反応しない場合は、他疾患や悪性腫瘍を想定して再評価が必要である。

ガイドライン的には、初期量0.6mg/kg体重で開始し、2週間に10%の減量を行うことが推奨されている。一方で、減量中あるいは中止後に3~4割の患者が再発することも知られている。そのような場合には、副腎皮質ホルモンの再開や増量に加え、免疫抑制剤の併用や抗CD20抗体の使用などが行われている<sup>10)</sup>。将来、IgG4関連疾患の病因が明らかになり、B細胞の増殖やクラススイッチを制御できる新薬の発見を期待している。

6) Umehara H, et al.: Mod Rheumatol. 27(3): 381-391, 2017  
7) Wallace ZS, et al.: Arthritis Rheumatol. 72(1): 7-19, 2020  
8) Wallace ZS, et al.: Ann Rheum Dis. 79(1): 77-87, 2020  
9) Umehara H, et al.: Mod Rheumatol. 29(2): 214-218, 2019  
10) Yoshifuji H, et al.: Mod Rheumatol. 33(2): 252-257, 2023

図2 IgG4関連疾患 (IgG4-RD)

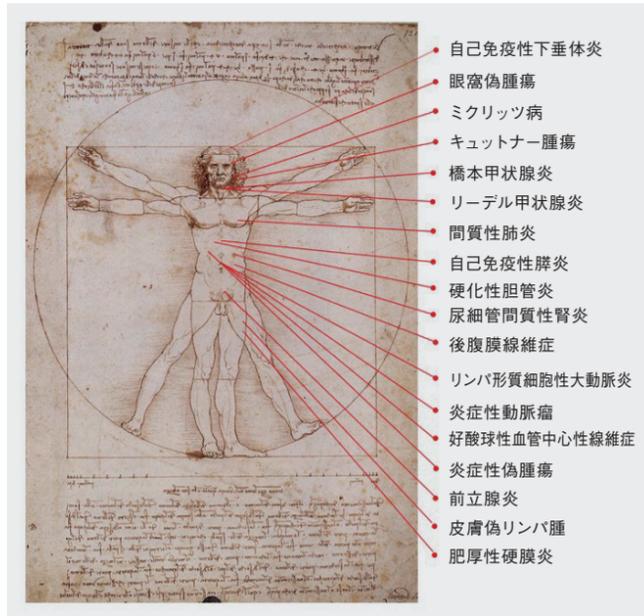
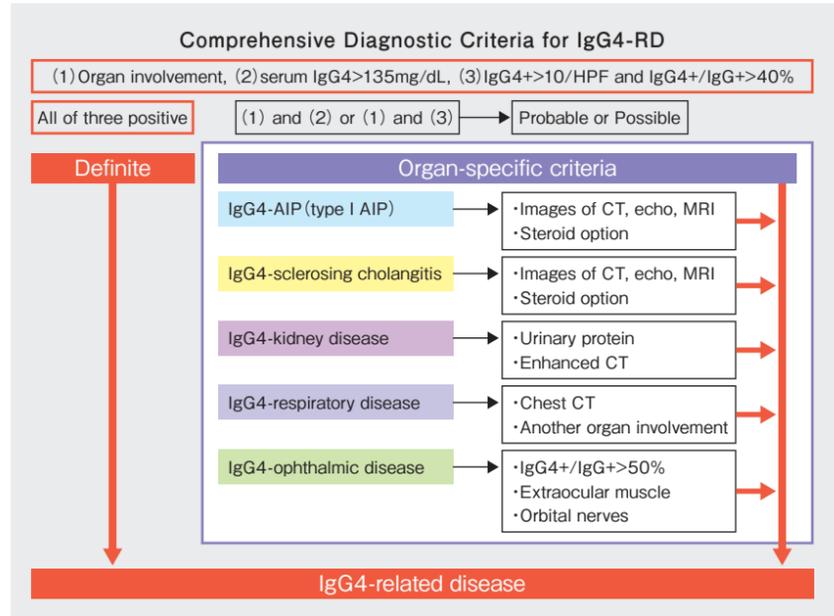


図3 IgG4関連疾患の診断体系



## リウマチクリニックの配布資料

### 医療法人 広島リウマチ・内科クリニック (広島)

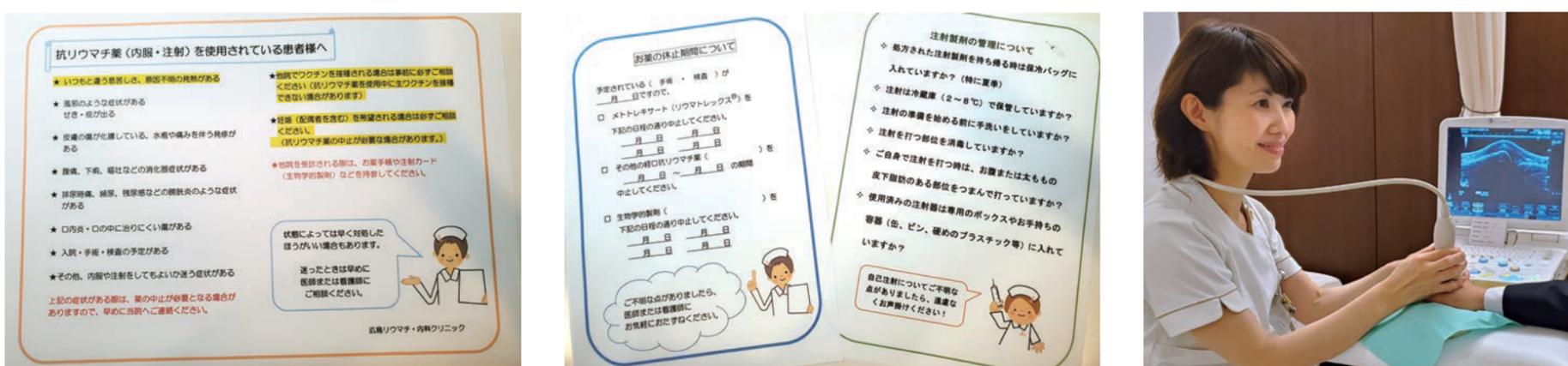
リウマチクリニックが患者さんに配布している資料には、スタッフと患者さんの距離が近いクリニックだからこその工夫や独自性がみられます。本紙ではそんな「リウマチクリニックの配布資料」をご紹介します。4回目の今回は「広島リウマチ・内科クリニック」の登場です。



《話》  
医療法人  
広島リウマチ・内科クリニック  
主任看護師  
甲田 英里 氏

関節リウマチの治療が開始となった患者さんの中には「薬の副作用が心配だけど…」 「そんなときも薬を止めなきゃいけないの?」等、服薬について不安や疑問の声が開かれることがあります。患者さんがリウマチと診断され、経口抗リウマチ薬で治療を開始するときや生物学的製剤の導入時に、まず医師が病気や治療内容について説明し(リウマチ講座.jp参照)、その後には患者さんがどれくらい理解できているか確認しながら服薬指導や注射製剤の管理について、補足しながら説明を行っています。その際、当院では、『お薬の休止期間について』注射製剤の管理

について』『抗リウマチ薬(内服・注射)を使用されている患者様へ』などの資料も用いながら、患者さんへ抗リウマチ薬の休薬のタイミングや休薬期間、留意事項について注意喚起しています。そのような場面で患者さんの表情や言葉の中から感じ取れる気持ちを酌みとりながら少しでも不安を軽減し、これから治療を継続していく中で薬剤の自己管理ができるよう働きかけています。私たち看護師は、患者さんが安心してリウマチの治療に臨めるよう、正しい情報をお伝えして、ちょっとした疑問でも、気軽に相談できるようなかわりを心がけています。



# GRAPPA 2023 Annual Meeting and Trainee Symposium 学会速報

川合 聡史 氏 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center

責任編集 岡田 正人 編集員 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center

2023年7月13日から15日、アイルランドの首都ダブリンにてGRAPPAの年次総会が開催された。

GRAPPAはGroup for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (乾癬および乾癬性関節炎の研究と評価のためのグループ)の略で、乾癬ならびに乾癬性関節炎 (Psoriatic Arthritis: PsA)、さらに最近では体軸病変やさまざまな併存症・合併症も含めた全身疾患としての乾癬である“Psoriatic Disease (PsD)” (図1) に対する研究の促進、治療ガイドラインの作成などを行う国際的な団体である。

今年学会が行われたアイルランドは北西ヨーロッパに位置し、北大西洋のアイルランド島の大部分を領土とする国であり、ギネスビール発祥の地であるとともに、世界5大ウイスキーであるアイリッシュウイスキーの産地としても知られている。

新型コロナウイルス感染症の収束に伴い、GRAPPAの年次総会は昨年3年ぶりに現地参加が解禁された。今年はGRAPPA誕生から20周年という記念すべき年であり、昨年よりも多くの参加者が集まった。2003年に4人から始まった本グループは、現在65ヵ国1,036人にまで人数を増やしている。会場は盛り上がり熱気に包まれ、活発な議論が行われた。またGRAPPAメンバー主導のさまざまな研究が進行中であり、一丸となってPsoriatic Diseaseの病態解明、検査法や治療法の開発に取り組んでいる。

本稿では、現地で白熱した学会を体験した筆者から、セッションの中で特に盛り上がりみせた3つの部門の内容をお伝えする。

## 1. Debate Session

毎回大きな盛り上がりみせる本セッション。今年は「軽症の乾癬患者に生物学的製剤を使用すべきか」「“Psoriatic Disease”における最初の全身療法はメトトレキサートであるべきか」「重症乾癬の従来療法後の全身療法として、標的分子薬 (Targeted Small Molecules) と生物学的製剤 (Biologics) のどちらを第一選択とすべきか」「付着部炎仮説から25年が経過し、改めて“Psoriatic Disease”は本当に付着部炎が関節滑膜炎を引き起こしているのか?」等、臨床的に悩ましい選択に関するディベートが行われた。司会を中心に2人の医師からエビデンスが提示され、反論を行い、そして最終的に会場の拍手で勝者が決定する。以下に2つの討論を紹介する。

### “Psoriatic Disease”における最初の全身療法はメトトレキサートであるべきか

現在PsDには生物学的製剤 (biologic DMARDs: bDMARDs) や分子標的合成抗リウマチ薬 (targeted synthetic DMARDs: tsDMARDs) などを含む、さまざまな治療薬が承認されている。これらの薬剤の有効性が注目される一方、コスト面の問題やプラセボ薬として投与されることにより見えてきたメトトレキサート (MTX) の有効性から、MTXの立場が見直されている。William Tillett先生からはMTXから開始すべき、Joseph F. Merola先生からはMTX以外で治療を開始すべきとして討論が行われた。討論のポイントを表1に示す。

### 付着部炎仮説から25年が経過し、改めて“Psoriatic Disease”は本当に付着部炎が関節滑膜炎を引き起こしているのか?

現在、関節リウマチ (RA) の関節炎は滑膜炎

に起因し、脊椎関節炎 (SpA) やPsAでは付着部炎から始まると考えられている。この付着部炎説の一環として、さまざまなエビデンスが示されてきた。しかしこの仮説から25年が経過し、改めてこの説を考え直そうという非常に刺激的なセッションである。

PsDは皮膚や関節炎だけでなく、付着部炎、指趾炎、体軸病変、爪病変などを呈するヘテロな疾患である。今まで証明されている付着部炎から始まる関節炎は、そのタイプの一つを見ているのではないかとこの可能性が以下の報告とともに述べられた。

例えば、早期PsAの研究ではエコー所見と比較すると付着部炎を13%程度過剰診断している可能性があり (Arthritis Care Res (Hoboken). 64 (10): 1617-1621, 2012)、逆に早期PsAのエコー研究では75%と非常に多くの滑膜炎が認められた (Arthritis Care Res (Hoboken). 66 (3): 432-439, 2014)。膝と足関節において早期RAと比較したMRI研究では、RAとSpAで付着部炎は同等だがSpAのほうが関節炎は多く (Ann Rheum Dis. 73 (4): 735-740, 2014)、早期PsAエコー研究でも付着部炎より関節炎の報告のほうが多い (RMD Open. 5 (2): e001067, 2019)。最近の研究でも滑膜炎優位群、付着部炎、腱周炎優位の3つのクラスターに分けられることが述べられており (Rheumatology (Oxford). 61 (12): 4952-4961, 2022)、さまざまなタイプが存在する可能性がある。

## 2. Trainee Symposium

本会ではタイトルの通り、毎年Traineeの研究報告が行われ、見どころとなっている。

2021年に“Young GRAPPA”という40歳未満のメンバーで構成された新しい団体が作られ、スライドライブラリの改訂や教育セッ

ション、SNS、各診療科の連携強化や研究など、さまざまな領域に取り組んでいる。筆者もYoung GRAPPAメンバーの一員だが、全世界から100人を超えるメンバーが参加している。今年は5つの研究報告が行われた。以下に一部を紹介する。

- Genome-guided proteomic analysisを用いてPsO (乾癬) からPsAに進行する際のバイオマーカー探索を行った。感受性遺伝子として「OSTF1」、感受性経路として「コバラミン結合」と「骨吸収細胞の分化」という2つのパスウェイ、最後に、バイオマーカーとして「OSTF1」、「TCN1」、「TRAP」が同定された。
- TNF阻害薬の治療反応性予測として、TNFR2 (TNF receptor 2) の遺伝子多型があるPsA患者にはTNF阻害薬の反応性が低下する。
- PsA患者の皮膚と関節滑液のsingle cell analysisを行い、CD8+ T細胞の共通のクローンはどちらの組織にも存在し、いずれの組織でも同じphenotypeを示していた。

## 3. Hot Topic: Depression and Anxiety

PsD診療においては、皮膚や関節だけでなく、さまざまな合併症を含めた管理が推奨されている。その中でも抑うつと不安は近年、非常に注目されている領域であり、本年のHot Topicとして取り上げられた。痛みのコントロールや、QOL

向上のためには、合併症を含めた「全てを良くする」管理が必要である。

乾癬患者では抑うつが健常者と比べて2.09倍に認められ、自殺企図も1.32倍である。PsAでは抑うつは1.68倍、自殺による死亡者が3.03倍であった。不安はPsD患者では1.48倍であった。ここには生物学的メカニズムとして共通の経路を有する可能性がある。PHQ-2 (2週間以内に、何かやろうとしても興味をもてなかったり楽しくないことがどの程度あったか、気分が下がったり、抑うつだったり、希望がなく感じるものがどの程度あったか) を用いたスクリーニング方法も紹介された。

### 最後に

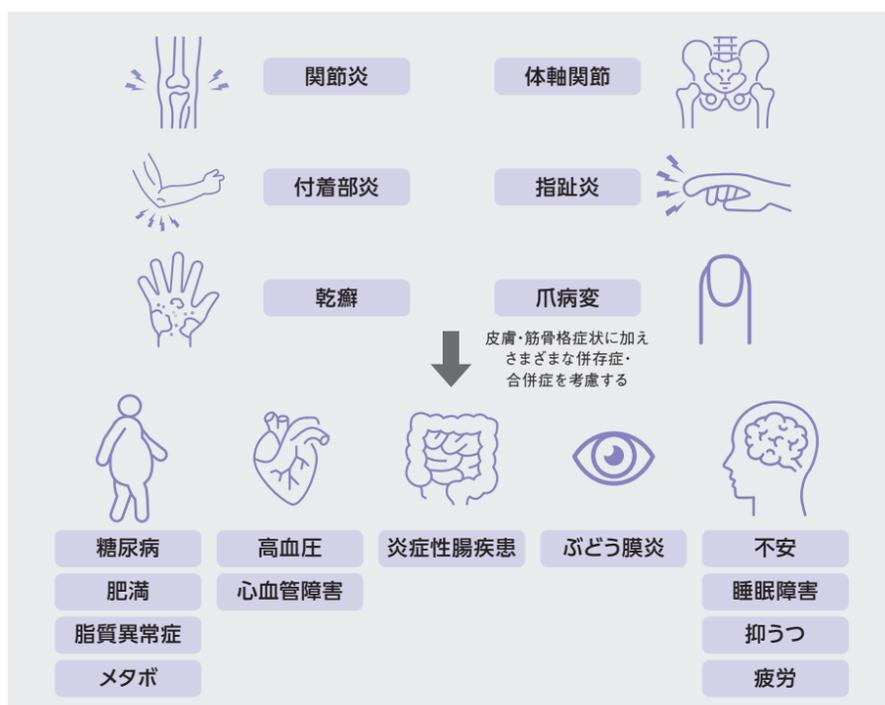
上記に述べたセッションのほか、PsD合併症としてのIBDや肥満に関して、IDEOM (International Dermatology Outcome Measures) の新しい質問票の紹介、皮膚科とリウマチ科の連携に関するディスカッション、現在進行中のGRAPPAの研究の紹介、paradoxical reactionとしての乾癬、3VAS/4VASの有効性、PsDにおけるCCR6の役割など、紙面に書ききれないことが悔やまれるが、非常に盛り沢山の内容であった。

来年は米国シアトルでの開催である。現在、乾癬および乾癬性関節炎は研究においても盛況であり、来年度の学会および研究報告が今から楽しみである。

表1 “Psoriatic Disease”における最初の全身療法はメトトレキサートであるべきか

MTXから始めるべき	bDMARDsやtsDMARDsで治療を開始する
ポイント: 最良の治療ではないが、最近の研究では30%程度はMTX単剤で疾患活動性のコントロールが可能である。コストとのバランスが良い。	ポイント: T2T時代に、効果の高い治療を遅らせないことが重要である。有効性が高く、早期に疾患活動性を低下させ、安全性も高い。
値段が安い	有意な改善までの期間が短い
処方アクセスの良さ	MTXはPsAの骨破壊抑制のデータが乏しい
TICOPA試験 (J Rheumatol. 43 (2): 356-361, 2016) では、MTX群で12週時点でのMinimal Disease Activity (MDA) 22.4%、Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75は27.2%	CONTROL試験 (Lancet Rheumatol. 4: e262-73, 2022) では、MTX不応患者にMTXを増量してもアダリムマブの追加と比較して効果に乏しい
ゴリムマブとの併用試験 (Ann Rheum Dis. 78 (5): 610-616, 2019) ではMTX単剤で、22週時点でMDAを29%達成	PsAは皮膚と関節を両方良くすることで十分にQOLが上昇する (Ann Rheum Dis. 78 (9): 1215-1219, 2019) が、MTXの皮膚への効果はPASI 90でNNT 43.5 (Br J Dermatol. 158 (3): 558-566, 2008) と、bDMARDs (アダリムマブ4.8、セクキヌマブ1.7、イクセキズマブ1.4) と比較し劣る
SEAM-PsA試験 (Arthritis Rheumatol. 71 (7): 1112-1124, 2019) では、48週時点でMDA 36%	生物学的製剤とMTX併用は生物学的製剤単剤と比較して上乗せの有効性が示せていない
レフルノミドとの併用試験であるCOMPLETE-PsA (Lancet Rheum. 4 (4): e252-e261, 2022) では、16週までにMDA 59%と非常に高い有効性	MTX併用は薬剤継続率に影響しない
GRAPPAの2021年推奨では末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、皮膚、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎の項目にMTXが含まれる。2023年のEULARの推奨では多関節炎、または単関節炎・寡関節炎で予後不良因子 (構造的損傷、急性期反応物質の上昇、指趾炎、爪病変など) を有する患者の治療にcsDMARDs、特にMTXを開始することが記載されている	安全性として、MTXでは肝障害や骨髄障害、肺障害、嘔気・嘔吐等の消化器副作用症状が懸念される。PsD治療においては脂肪肝による肝障害患者や飲酒家、腎障害のある患者での使用が難しい

図1 Psoriatic Disease





# リウマチケア看護師、リウマチ財団登録薬剤師のツイート

第14回 近森病院

## 看護師 岡林 友季子 氏



### 1. 私の仕事

外来で関節リウマチと診断された患者さんやご家族が、どのように病気を受けとめられているか、治療について理解されているか、思いを傾聴しアセスメントを行い、そのうえで服薬や生活指導、自己注射指導を行います。また病棟や地域との連携を図り、患者さんやご家族が安心して治療と療養を継続できるように支援しています。

### 2. 資格を取るきっかけ

外来通院患者さんは若年者から高齢者まで年齢層が幅広く治療は長期にわたります。痛みの再燃の不安、症状悪化に伴う機能障害の不安、薬剤の副作用の不安、ご家族に迷惑をかけたくないという気持ちを抱えて生活しています。その患者さんにご家族にかかわるなかで専門知識を深めて看護介入や支援ができればと思い取得しました。

### 3. こんな時資格が役立っています

若年者なら学校、仕事、生活、結婚、妊娠、出産、子育てなど、患者さんの症状やライフスタイルに合わせて指導しています。また高知県は高齢者が多く一人暮らしや老老介護の患者さんが多いため、SW、地域包括支援センター、訪問看護ステーション、薬剤師、栄養士など多職種と連携を取り個別性をもって介入し活動しています。

### 4. 今後の抱負

関節リウマチ患者さんは疾患活動性や生活背景により悩みもさまざまです。日々、患者さんと向き合い不安や困りごとに寄り添えるリウマチケア看護師でありたいと思います。2023年5月より看護外来も開設となり患者さんの相談の場が広がりましたので、より一層励んでまいります。

## 薬剤師 宮崎 俊明 氏



### 1. 私の仕事

外来化学療法室に併設されている薬剤部のサテライト室で業務をしています。生物学的製剤をはじめとする化学療法に用いられる薬剤の調製や服薬指導を担当しています。また、外来化学療法室の隣にリウマチ・膠原病センターが開設されているので、MTXやJAK阻害薬をはじめとする経口のDMARDsを導入される患者さんへの服薬指導を行っています。

### 2. 資格を取るきっかけ

生物学的製剤への指導も業務として行っていたなか、リウマチ財団登録薬剤師制度が開始される際に当院のリウマチ・膠原病内科部長の医師から取得を勧められたことがきっかけとなります。

### 3. こんな時資格が役立っています

リウマチ専門医からの薬剤の問い合わせがより高度になったことや、リウマチケア看護師との患者さんの情報を共有する機会が増えたことで、よりリウマチ患者さんの治療に参加している実感が得られています。また、救急病院である当院では他院で治療されている患者さんがMTXなどでの副作用で入院されることもあり、病棟担当の薬剤師から対応などを相談されることも多くなりました。

### 4. 今後の抱負

資格を取得することでリウマチ性疾患の治療や薬剤についてより知識を深めることができたので、自分のものだけにせず他の薬剤師や看護師、他のメディカルスタッフに還元していき、最終的に患者さんの利益につながるようにしていきたいです。

## 令和6年度リウマチ財団登録医

申請についてお知らせいたします。

### ■新規申請

受付期間 令和6年3月1日～5月31日(消印有効)

### 資格(要件)

- 申請時に3年以上の臨床経験が有り、現在に至るまで通算1年以上リウマチ性疾患の診療に関わっている。なお、平成16年以降医師資格取得者は初期臨床研修修了者であること。
- 直近の5年間に
  - リウマチ性疾患診療患者名簿……………10例
  - リウマチ性疾患診療記録(上記名簿のうち)……………5例
  - 財団が主催又は認定する教育研修会に出席し、教育研修単位20単位以上を取得(治験等教育研修単位に充当できる単位あり)

### ●特例申請

日本リウマチ学会リウマチ指導医の先生は、上記1、2が免除。  
審査料(申請時)……………1万円 登録料(審査に合格後)……………2万円  
登録有効期間……………5年間

### ■資格再審査・更新申請

受付期間 令和6年3月1日～5月31日(消印有効)

令和6年度資格更新該当者は、下記年度にリウマチ財団登録医を取得された方です。  
昭和63年度、平成3、6、9、12、15、18、21、26年度、令和1年度

申請方法、申請書類等は財団ホームページに掲載します。

## 令和6年度リウマチ財団登録理学・作業療法士

申請についてお知らせいたします。

### ■新規申請

受付期間 令和6年2月1日～4月30日(消印有効)

### 資格(要件)

- 申請時に3年以上の理学・作業療法士実務経験が有り、直近5年間に通算1年以上リウマチ性疾患のリハビリテーションに従事した実績があること。
- 直近の5年間に
  - リウマチ性疾患リハビリテーション指導患者名簿……………10例\*
  - リウマチ性疾患リハビリテーション指導記録(上記名簿のうち)……………5例\*  
\*関節リウマチ症例を含むことが望ましい。
  - 財団が主催又は認定する教育研修会に出席し、教育研修単位20単位以上を取得(治験等教育研修単位に充当できる単位あり)  
審査料(申請時)……………1万円 登録料(審査に合格後)……………5千円  
登録有効期間……………5年間

### ■資格再審査・更新申請

受付期間 令和6年2月1日～4月30日(消印有効)

令和6年度資格更新該当者は、令和1年度にリウマチ財団登録理学・作業療法士を取得された方です。  
更新料……………1万円

申請方法、申請書類等は財団ホームページに掲載します。

## 令和5年度リウマチの治療とケア教育研修会 開催予定



開催地区	開催日	開催場所/開催形態	世話人
北海道・東北	11月5日(日)	TKPガーデンシティ PREMIUM仙台西口(ハイブリッド開催)	東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授 石井 智徳
東海・北陸	11月26日(日)	イオンコンパス名古屋駅前・桜通口会議室(ハイブリッド開催)	博恵会草薙整形外科 リウマチクリニック 理事長 桃原 茂樹
九州・沖縄	12月10日(日)	ホテルニューオータニ博多(ハイブリッド開催)	国立病院機構別府医療センター 副院長 末永 康夫

開催情報、詳細等は財団ホームページをご覧ください。

## 令和5年9月企画運営委員会議事録

令和5年度9月開催企画運営委員会の審議概要を下記の通り報告します。

日 時: 令和5年9月12日(火) 18:30～19:00

### 【報告事項】

- 評議員及び役員、顧問、評議員選定委員会委員の就任報告について  
新しく就任した日本リウマチ財団評議員、役員、顧問、評議員選定委員会委員が報告された。名簿は財団ホームページに掲載。
- 令和5年度教育研修会の実施報告について  
リウマチの治療とケア教育研修会関東・甲信越地区が9月3日に開催。200名を超える参加者があり、幸先の良いスタートを切った。
- 第6回法人賛助会員セミナーについて  
法人賛助会員セミナーは11月21日にハイブリッドで実施すること、演題は「リウマチ性疾患の多様性と治療薬の進歩」、座長は川合眞一(財団理事長)、演者は富田哲也(財団常務理事)で行うことが報告された。

### 【審議事項】

- 令和7年度リウマチ月間リウマチ講演会実行委員会委員長の選任について  
令和7年度のリウマチ月間リウマチ講演会実行委員会委員長は、2期連続を節目として、令和6年度に引き続き、富田哲也常務理事にお願いしたい旨の提案があり承認された。

## 日本リウマチ財団リウマチ医学賞

### ■候補者募集

#### 目的

リウマチ性疾患の病因、発生機序、あるいは画期的治療等に関する独創的な課題に取り組み、自然科学の発展に大きく寄与した研究を顕彰する。

#### 対象課題

リウマチ性疾患の本態解明、治療法の開発等に関する研究で、(1)生命科学 (2)情報科学 (3)遺伝・環境科学 (4)薬物科学等の分野に顕著な功績をあげた研究

#### 対象者

広くリウマチ性疾患の基礎、臨床等の研究に従事し、次の者の推薦を受けた者とする。また、3回までの応募を可能とする。(1)大学の場合は部局長・研究所長 (2)その他の機関の場合はその代表者 (3)当財団の評議員。

#### 推薦件数

1推薦者から1課題とする。

賞金 1課題200万円

締め切り 令和6年1月31日(当日消印有効)



## 公益財団法人日本リウマチ財団リウマチ専門職表彰

### ■候補者募集

#### 目的

リウマチ性疾患に関わるリウマチ専門職で継続的にリウマチ性疾患に対する医療・ケアの向上に大きく貢献した者を讃えるとともに、その功績を積極的に社会・国民に発信することを目的とし、表彰する。

#### 対象者

(1)表彰の対象は、リウマチ医療・ケアに関わる看護師、薬剤師及び理学・作業療法士とし、各年度で職種毎に1名の計3名以内とする。(2)申請には推薦者1名を必要とし、推薦者は日本リウマチ財団登録医又はリウマチケア看護師、リウマチ財団登録薬剤師、リウマチ財団登録理学・作業療法士であること。また、当該年度には1名のみ推薦であること。(3)本財団が行っている他の顕彰事業の当該年度対象者でないこと。(4)過去に本表彰を受賞した者は対象から外れる。(5)本表彰の表彰対象から外れた場合でも、3回までの応募を可能とする。

#### 表彰対象業績

リウマチ性疾患に対する医療・ケア業務のうち、優れた実践活動、教育活動及び研究活動を行った個人及び団体とする。

締め切り 令和5年12月31日(当日消印有効)



## リウマチ性疾患調査・研究助成、塩川美奈子・膠原病研究奨励賞

### ■候補者募集

#### 助成対象課題

リウマチ性疾患の病因、診断・治療、予防・疫学等に関する独創的課題の調査研究

#### 対象者

独創的上記調査、研究に意欲的に従事する50歳未満の研究者等で次の者の推薦を受けた者とする。(1)大学の場合は部局長・研究所長 (2)その他の機関の場合はその代表者 (3)当財団の評議員。

#### 推薦件数

1推薦者から1件とする。

調査・研究奨励金 1件100万円

※今年度4件予定。その中から「塩川美奈子・膠原病研究奨励賞」1件を選考する。

締め切り 令和5年11月30日(当日消印有効)



## 患者さん向けの講演会、公開講座、オンラインセミナー等財団HPに掲載します

リウマチ財団登録医が主催、世話人、演者等で関係する患者さんやそのご家族に向けての公開講座、講習会等を掲載します。お名前、登録医番号、eメールアドレスを明記の上、会の名称、開催日時、場所、内容(プログラム)、HPのある場合はURL等詳細を下記のアドレスまでお送りください。開催日の1ヵ月前までにご連絡ください。

ただし、掲載は以下の要件を満たすこととします。

Email: [inform@rheuma-net.or.jp](mailto:inform@rheuma-net.or.jp)

- ・リウマチ財団登録医が主催、世話人、演者等であること。
- ・内容がリウマチ性疾患であること。
- ・対象が一般市民(患者さんやその家族等)であること。
- ・営利目的ではないこと(商品名が会の名称にあるもの等は許可しない)。

## 日本リウマチ財団公式X(旧ツイッター)

リウマチ専門職や研修会のお知らせ、リウマチ性疾患関連情報等をタイムリーに発信しています。ぜひフォローをお願いいたします。



## 第38回日本臨床リウマチ学会の開催近づく

### 【開催概要】

学会名: 第38回日本臨床リウマチ学会

会期: 2023年11月18日(土)~19日(日)

テーマ: 心をこめて...

会場: 北九州国際会議場 他 〒802-0001 北九州市小倉北区浅野3-9-30

会長: 田中 良哉 日本臨床リウマチ学会 副理事長 産業医科大学医学部 第1内科学講座 教授

※第38回日本臨床リウマチ学会と日本リウマチ財団は、シンポジウム「日本リウマチ財団登録専門職の取り組み」を、合同開催いたします。 <http://icongroup.co.jp/jcra2023/>

### 【プログラム】

#### シンポジウム5 日本リウマチ財団登録専門職の取り組み

合同開催: 公益財団法人日本リウマチ財団

11月18日(土)10:10~11:40

第1会場(C展示場)

座長: 川合 眞一(公益財団法人日本リウマチ財団/東邦大学)

仲村 一郎(国立障害者リハビリテーションセンター病院)

#### S5-1 日本リウマチ財団登録専門職の取り組み 医師の立場から

阿部 麻美(新潟県立リウマチセンター リウマチ科)

#### S5-2 看護師の立場からチーム医療の発展に取り組んだ活動

植田 美和(JCHO湯河原病院)

#### S5-3 薬剤師である私が経験した関節リウマチ患者への支援

辻村 美保

(コミュニティホスピタル甲賀病院 薬剤科/国立病院機構相模原病院 臨床研究センター/日本大学 薬学部)

#### S5-4 日本リウマチ財団登録専門職の取り組み~理学療法士の立場から~

定松 修一(元松山赤十字病院リハビリテーション科)

## 編集後記



今年の夏は例年になく猛暑で朝夕は秋めいた気配があるものの9月末でも厳しい残暑が続いております。通勤路にある公園に咲く彼岸花は通常は9月中旬に美しい花を咲かせますが暑さのためか開花が遅れているようでお彼岸に入ってやっと咲き始めてきました。皆様方もこの猛暑に夏バテになることなくお過ごしのことと思います。

本号の1面は新潟大学近藤直樹先生による「非定型大腿骨骨折の予防と治療」です。関節

リウマチ患者を含めリウマチクリニックを受診される多くの患者さんは骨粗鬆症治療薬としてビスホスホネート製剤やステロイド治療、胃潰瘍治療薬としてプロトンポンプ阻害薬の治療を受けていると思われ、タイムリーな記事でありぜひ一読をお奨めします。

梅原久範先生のIgG4関連疾患の記事ですが、先生は本邦でのIgG4関連疾患のバイオニック的存在でこの疾患の啓蒙に尽力されてきました。日常診療では症例数も少なくクリニックで経験する機会も少ないと思われませんが、ぜひ頭の片隅においていただきたい疾患です。

その他GRAPPA学会報告で最新の乾癬性

関節炎の治療および研究の動きについて勉強させていただき、リウマチケア看護師および登録薬剤師さんのツイートで現場の苦勞を知る機会を得られました。

コロナ感染症は5月から5類となり通常の風邪と同様の対応となりました。通勤電車でマスクを着用する人の数も以前よりかなり減少しております。そのためか5類となった5月と比べると感染者数は増加しているようです。皆様もくれぐれもご注意ください。

#### 森本幾夫

順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座 教授

