日 露 医 学 交 流

ウラジオストク訪問で印象に残った疾患・感染症

藤原　秀元・二宮　　格・尾崎　麻美・Reva Ivan
Baranovich Tatiana・高野　智洋
種池　郁恵・山本　達男
新潟大学医学部医学科
新潟大学大学院医歯学総合研究科
国際感染医学講座 細菌学分野

Most Attractive Four Medical Topics

Hidemoto FUJIWARA, Itaru NINOMIYA, Asami OZAKI,
Ivan REVA, Tatiana BARANOVICH, Tomomi TAKANO,
Ikue TANEIKE and Tatsuo YAMAMOTO

Niigata University School of Medicine
Division of Bacteriology, Department of Infectious Disease
Control and International Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

We visited Vladivostok State Medical University and Far Eastern Regional Medical Center in Vladivostok, Russia. The most attractive medical topics for us in Russia were: 1) death rates by cause, 2) cardiac myxoma cases, 3) current situation of HIV infection, and 4) morbidity of gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection.

Key words: 日露医学生交流, 死因別死亡率, 心臓粘液腫, HIV 感染, 胃癌と *H. pylori*

はじめに

日露医学生夏季交流の一環として，山本正治前医学部長の支援のもとに平成17年8月29日(月)から9月1日（木）の4日間，ロシア・ウラジオストク市のウラジオストク医科大学（Vladivostok

Reprint requests to: Tatsuro YAMAMOTO
Division of Bacteriology
Department of Infectious Disease
Control and International Medicine
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先： 〒951-8510　新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座
細菌学分野　　山本達男

State Medical University）と極東メディカルセンター（Far Eastern Regional Medical Center）を訪問した．目的は日露交流に関して，ロシア学生の受け入れを行うだけではなく，日本側からもロシアを訪問して“交流”を推進することであり，一般によく知られていないロシアの医療システムを勉強することであった．4日間と短い期間であったが，Kaminskiy Yuriy Valentinovich 学長，国際交流担当の Potapov Vladimir Nikolaevich 副学長，Gorsheev Anatoly Nikolayevich センター長をはじめとして多くの先生方，医師の協力があり，さらに夏季交流で新潟（医学科）を訪問した経験をもつ若い医師，学生の献身的な協力もあって，内容の濃い訪問となった．本稿は若い医学生，大学院生，Post Doc の目で見たロシアの医療と感染症について，帰国後も情報収集を継続し，専門家と討論して学術報告としてまとめたものである．

死因別死亡率

日本とロシアの死亡率と主要な死因（WHO, 2002年）[1)2)] を**表1**に示した．

ロシアの全死因の死亡率は，日本の2倍以上である．2004年の日本での2大死因は悪性新生物と心血管疾患で，これに呼吸器疾患（肺炎など）と外因死（不慮の事故など）が続く（厚生労働省）．

ロシアの死因のトップは心血管疾患で，全死因の約6割を占める．年齢調整死亡率でもロシアの第1位は心血管疾患で，このうち虚血性心疾患は日本の約10倍で，脳血管疾患は約5倍である．これは厳しい寒さなどの環境に加え，多大な飲酒や喫煙，高塩高脂肪食の摂取といったロシア人の生活スタイルによるところが大きい．またリスクファクターとなる高血圧等に対する管理，治療が不十分であるという見方もある．

ロシアの第2位は外因死で、ソ連崩壊後に激増，悪性新生物を抜いて上位となった．世界諸国と比較しても高率である．男女別では圧倒的に男性に多く，ことに飲酒に起因するものが多いとされる．自殺率も高く，世界の上位である．特に，男性の自殺率が女性の約6倍と高く，その中でも45～54歳の自殺率が高い．近年増加している日本の自殺率も世界でトップレベルの高さであり，自殺は両国にとって解決すべき重要な課題である．

第3位は悪性新生物である．死亡率は日本よりわずかに低く，年齢調整死亡率は日本よりわずかに高い．年齢調整死亡率の疾患別には，ロシア，日本ともに上位3項目は肺癌，胃癌，大腸癌である．これに，ロシアでは乳癌，膵癌が続き，日本では肝癌，膵癌が続く．一般に欧米では，肺癌，乳癌の死亡率が他の地域よりも高いとされるが，ロシアでも欧米に近い値となっている．一方，欧米では低いとされる胃癌の死亡率はロシアで高く，日本とほぼ同等の値となっている．日本ではロシアと比べ肝癌の死亡率が高いが，アジアに多いHBV，HCV感染との関連が考えられる．

ロシアにおいては感染症も深刻な問題の一つで，結核，AIDSによる死亡率は日本と比べ大幅に高く，HIV感染率も1.1％（WHO, 2003年）と先進国の中で最も高い．一方で，日本では呼吸器感染症がロシアに比べ多く，高齢者の死因の上位を占める肺炎がこれに含まれる．

以上をまとめると，ロシアの死因としては心血管疾患が最も頻度が高く，悪性新生物は世界平均である．そして外因死が多いことが最大の特徴である．このような背景には，飲酒，喫煙，高塩分食と高脂肪食の摂取，あるいはソ連崩壊による社会変動といった要因が存在する．

心臓粘液腫の症例

心臓粘液腫（cardiac myxoma）は，成人の原発性心臓腫瘍の中で最も多く，左房に好発する間葉系腫瘍で，殆どは良性である．線維性の茎で心房中隔の卵円窩に付着していることが多い[3)]．比較的稀な疾患で10,000人に約7人の割合で起こるが，ロシアでの罹患率は10,000人に約3.8人であり，死亡率は3.5％である．胎児期の心内膜床に類似する組織学的特徴を有する．グルコサミノグリカンを多く含み他に第Ⅷ因子やビメンチン等の存在が報告され，炎症性サイトカインであるInterleukin（IL）-6を分泌する[4)]．

表1　推定死亡数および年齢調整死亡数（人口10万人対）の日露間での比較*

疾患	死亡数		年齢調整死亡数**	
	ロシア	日本	ロシア	日本
感染症および寄生虫疾患	**36.5**	**16.5**	**33.0**	**8.2**
結核	21.4	3.5	18.4	1.5
HIV/AIDS	10.2	0.0	9.4	0.0
呼吸器感染症	**25.5**	**72.4**	**21.0**	**28.7**
悪性新生物	**211.5**	**241.7**	**152.3**	**119.2**
胃癌	30.9	39.9	21.8	19.3
大腸および直腸癌	26.5	30.8	18.3	14.9
気管、気管支および肺癌	40.9	44.6	29.1	21.1
乳癌	16.5	7.9	12.1	4.8
肝癌	6.1	27.4	4.3	13.6
神経精神疾患	**21.3**	**11.3**	**18.7**	**5.8**
心血管疾患	**993.8**	**244.4**	**688.3**	**106.4**
虚血性心疾患	493.9	73.5	343.1	33.1
脳血管疾患	370.4	105.0	250.9	45.0
呼吸器疾患	**43.0**	**38.0**	**30.1**	**16.0**
消化器疾患	**56.1**	**30.9**	**43.5**	**15.1**
外因死	**244.5**	**57.8**	**216.8**	**39.4**
不慮の事故	158.8	32.5	139.4	20.1
交通事故	30.9	8.7	28.5	6.9
中毒	46.5	0.5	39.6	0.4
その他の不慮の事故***	48.4	12.5	42.2	6.7
その他の外因死	85.8	25.2	77.4	19.3
自殺	41.0	24.6	36.0	18.7
他殺	32.9	0.6	29.6	0.6
戦争	11.9	-	11.8	-
合計（全死因）	**1,669.7**	**763.4**	**1,244.3**	**364.3**

（World Health Organization http://www.who.int/en/）

*　GBD分類

**　WHOの新世界基準人口による

***転落，火災，溺水を除く．

心臓粘液腫の発症様式は，散発性心粘液腫，家族性心粘液腫，複合性粘液腫の3種が知られている．散発性・孤発性が9割以上を占め，特に中高年の女性に多く，ロシアにおいても同様であることが知られている．家族性心粘液腫はしばしば，Carney複合疾患（CNC）として出現し，複数の症状（粘液腫，色素沈着，内分泌系亢進）を持つ疾患の一症状として報告される．CNCは常染色体優性遺伝性の疾患であり，特徴的な症状（皮膚，内分泌症状）を呈する．心臓粘液腫全体の7％を占める．複合性粘液腫はCNCに分類されている．LAMB（黒子 Lentigines，心房粘液腫 Atrial myxoma，皮膚粘膜粘液腫 Mucocutaneous myxoma，青色母斑 Blue nevi）又はNAME（母斑 Nevi，心房粘液腫 Atrial myxoma，粘液様神経芽腫 Myxoid neuroblastoma，雀斑 Ephelides）の四徴を呈する．そして現在，CNCは主要な臨床所見（心臓粘液腫，非心臓粘液腫，色素沈着様皮膚所見，内分泌

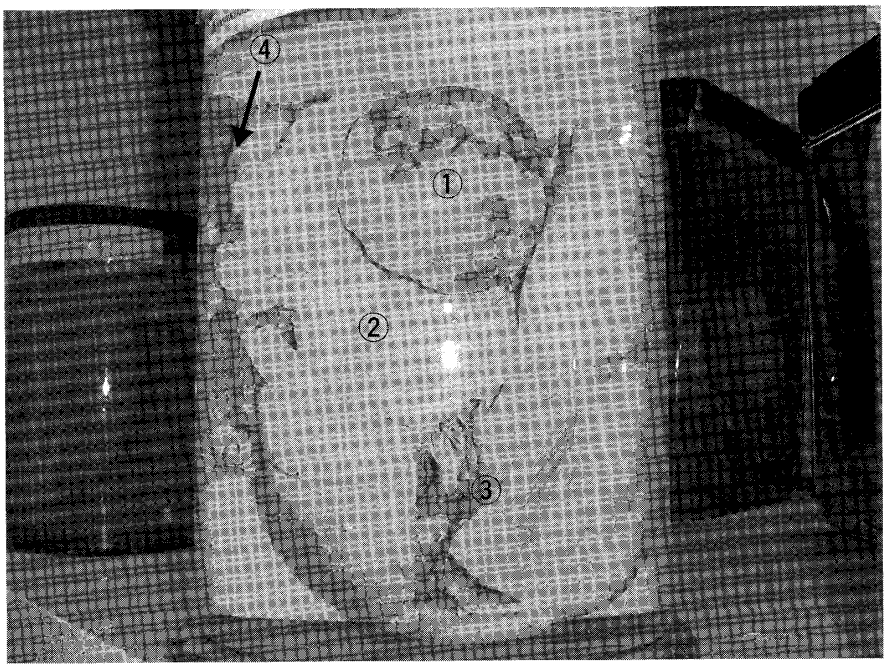


図1　左心房内の心臓粘液腫
円柱ピンの大きさは直径約25cm，高さ35cm，79歳　女性（ウラジオストク医科大学病理学教室）
①粘液種（myxoma）②左心房（left atrium）③左心室（left ventricle）④大動脈（aorta）

症状，神経鞘腫）を呈するものとされている．散発性，家族性の組織学的な鑑別は困難である．

症状は①腫瘍による心内血流傷害　②破砕した腫瘍による塞栓症状　③IL-6によるもの，に分類される．

①左房に生じた粘液種では僧帽弁狭窄様症状により湿性咳嗽，労作時息切れ，下肢浮腫，めまい，失神，突然死などの左心不全症状を来す．右房に生じた粘液種では肝脾腫，頚静脈怒張，下肢浮腫，胸水，腹水などの右心不全症状を来す．またこれらの症状が姿勢により変化することがあるのも特徴である．

②左心系腫瘍からの場合，脳梗塞，心筋梗塞，Raynaud現象などの塞栓症状を生じる．右心系からの場合，肺塞栓症を生じる．

③腫瘍から分泌される炎症性サイトカインであるIL-6は発熱，全身倦怠感，関節痛などの症状をきたし，また血液検査ではC-reactive protein高値，γグロブリン高値，フィブリノゲン高値，赤沈亢進などの炎症所見を示す．

図1は著明な心肥大を伴う心臓粘液腫の病理標本である．79歳の女性で，胸痛を主訴に受診し，同日に死亡した．剖検により左房の粘液腫を認めた．

心臓粘液腫は心エコー図で比較的容易に診断できる．治療は外科的切除術であり，予後は一般に良好であるが，家族性のように再発を繰り返す例もある．近年，CNC，家族性心臓粘液腫の病因遺伝子がポジショナルクローニング法などにより17q2と同定された．また，Ki-rasやPRKAR1αなどが原因遺伝子として疑われている．このように，心臓粘液腫自体，その病態について徐々に明らかになりつつあり，新規の治療法など今後が期待できる．

ウラジオストクにおけるHIV感染の現状

ロシアでは約40万人のHIV感染が判明している．これは1989年に比べると約10倍もの人数に

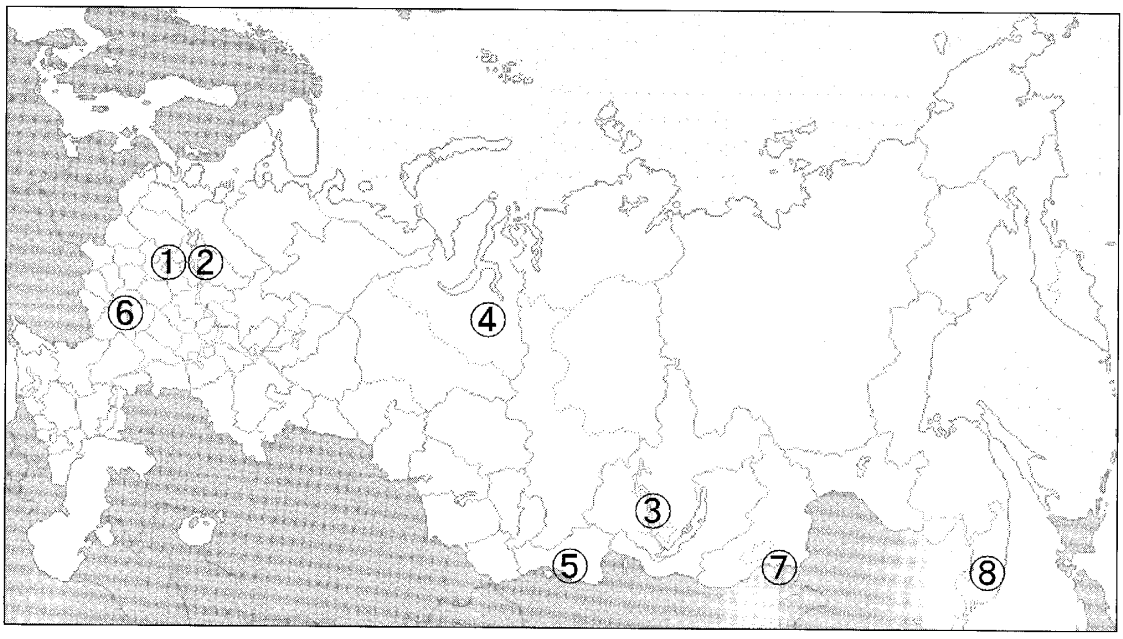


図2　ロシア地図と地域
①モスクワ州 ②モスクワ ③イルクーツク州 ④ネネツカヤアウトノムナヤ州 ⑤トゥバ共和国
⑥リィペツカヤ州 ⑦アギン・ブリヤート自治管区 ⑧ロシア沿海州

達する．このうち約3分の2は30歳以下の若年者であり，2分の1は女性である[5]．ただしこれは正式な登録者の数であり，実際の感染者は2～400万人にのぼるのではないかという予測もある．ロシア連邦は広大な国であり，日本での県のように幾つかの地域に分割される．ウラジオストクはロシア沿海州地域（**図2**）内の都市である．いくつかのエリア別の人口10万人あたりのHIV感染者の数を比較した（**表2**）[6]．

日本ではHIV感染の原因として最も多いのは性的接触であり，原因の7割以上を占める．一方，現在のロシアでは，性的接触よりも，麻薬の回しうちなど注射針による感染のほうが多い．

表2が示す通り，10万人あたりの感染率が最も高いのはイルクーツク州である．ここは中国との国境に近く，ロシアへの麻薬の主な輸出国の一つである中国からの麻薬が手に入りやすい地域と考えられる．10万人に407人と高い率を示すモスクワ州は，ロシアの首都を含む地域であり，麻薬が入手しやすいと考えられる．反対に，感染率の低い他の地域は，麻薬を厳禁とする先住民族の多い地域，科学者など知的レベルの高い人々が多い地域，QOLが高い地域などであり，比較的麻薬が蔓延していない地域である．以上のように，ロシアにおけるHIV感染拡大には麻薬が大きな役割を果たしている．

ロシア沿海州では，2005年1月1日当時，10万人中の感染者は266人であるが，2005年9月1日のデータでは，284.9人と，9ヶ月の間に約1.07％も感染率が高くなっている．これには，実際に新たなる感染者が増えたこと，検査の精度が高まったこと，人々の意識が高まり検査を受けるようになったことなど，さまざまな理由が考えられるが，これからますます増えていくことが予想される．

ウラジオストクでは1,158人がHIVに感染しており，この中には71人の子供も含まれる．感染者の75％が麻薬摂取の際の注射針からの感染である．そこでウラジオストクでは，増え続けるHIV感染への対策として，1987年にHIV治療専用のクリニックを設立した．そこでは，市民は無料で検査を受けることができ，さらに，陽性の場合は無料で治療を受けられる．また，麻薬常習者の感

表2　ロシアの地域別HIV感染者数

地域・都市名*	HIV感染者数	人口10万人対
ロシア全土	318,394	216
①モスクワ州	27,565	407
②モスクワ	22,392	213
③イルクーツク州	18,743	729
④ネネツカヤアウトノムナヤ州	1	2
⑤トゥバ共和国	19	6
⑥イペツカヤ州	123	9
⑦アギン・ブリヤート自治管区	5	7
⑧ロシア沿海州	5,496	266

（HIV in Russia. http:// www.weandyou.org.ru）（2005.1.1 時点）

＊所在は図2参照

染率が極めて高いため，クリニックでは無料で清潔な注射器を配布している．もちろん根本的な解決となるのは麻薬の常習をやめさせることではあるが，その実現には大変な労力，財力がかかるため，現実的には困難である．不潔な注射器の回しうちの防止，ひいてはHIV感染の拡大防止という観点では，現在行いうる最善の策であると考えられる．また，入院用の施設も20床分あり，外来では治療困難なAIDSを発症した患者が入院治療を受けることもできる．

現在の深刻なロシアの麻薬問題を受けて，ロシア政府は，2003年に麻薬撲滅のための政府機関を設立した．これにより，ロシア国内での麻薬問題が縮小し，さらには，HIV拡大防止が成し遂げられることが望まれる．

胃癌罹患率と *Helicobacter pylori* 感染

胃癌死亡率は，日本では人口10万人あたり男性で51.6人，女性で21.1人でともに世界第1位であり，ロシアは男性35.7人，女性23.0人で世界第2位である（WHO http://www3.who.int/whosis/mort/table1_process.cfm，2002年）．胃癌に関しては，日露は共通の深刻な問題を抱えていることになり，協力して対策を講じる必要がある．

ロシアでは上部消化管内視鏡や胃透視（バリウム造影）などの普及が遅れており，早期胃癌の発見頻度が日本より低く，ほとんどが進行癌で発見される．しかも悪性度の高い未分化型癌も多いと考えられている．診断がついた段階で40％が癌の第4ステージで，1年以内の死亡率は55.5％で，最終的な死亡率は90％～95％に達する（1996年）．また，胃癌患者の平均年齢と平均死亡年齢は男性では62.7歳と63.3歳で，女性では67.2歳と68.3歳であり，患者の生存率の悪さを示している．男女の胃癌罹患率（人口10万人あたり）を地域別にみると，北部では42.8人と17.6人で，北西部で42.5人と19.2人，カスピ海沿岸で41.9人と17.6人，そして極東で41.2人と16.7人で罹患はロシア全土の問題である．都市でみると最も高いのは北西部のノブゴロジスカヤで51.8人と17.6人であり，最も低い地方は北コーカサスであった．

H. pylori 感染は胃癌の細菌性リスク因子（class I carcinogen; WHO/IARC7）である．そこで，ウラジオストクでの感染状況を把握するために消化器疾患患者について内視鏡検査を行い，胃粘膜組織から *H. pylori* を微好気性培養条件下で分離・培養した．*H. pylori* の陽性率は約70％で，

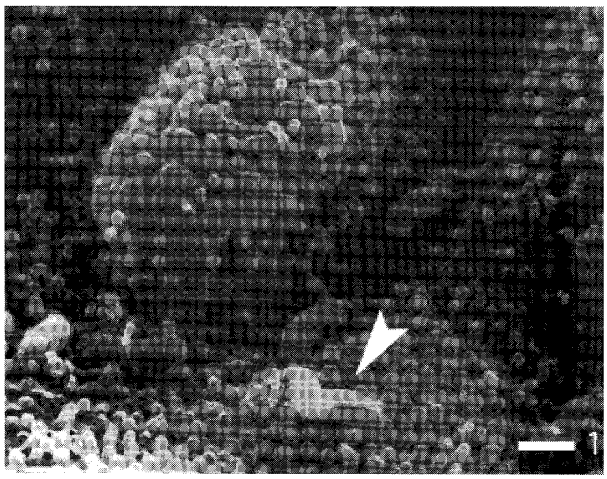


図3　胃粘膜への *Helicobacter pylori* 感染（走査型電子顕微鏡写真）
スケールの単位はμm. 矢印は *H. pylori* をさす.

わが国の推定60％と同様か，やや高めであった．胃粘膜への感染様式（**図3**）はわが国との感染様式と同様であった．しかし，明白な相違点が存在した．胃粘膜に定着した *H. pylori* はCag type Ⅳ分泌システム（T4SS）を使って胃炎・消化性潰瘍を惹起すると考えられていて，わが国の *H. pylori* の場合には大部分（検査したすべての株）がT4SS陽性であるが，ロシア株では約1/4がT4SS陰性であった．この原因については調査中である．

また，わが国では除菌治療にPACレジメン（プロトンポンプ阻害薬1剤，アモキシシリン，クラリスロマイシン）が用いられているが，クラリスロマイシン耐性の出現が深刻で，結果として除菌率が約80％に低下して大きな問題となっている．対策として，クラリスロマイシンの代わりに耐性が少ないメトロニダゾールを使用するPAMレジメン（プロトンポンプ阻害薬1剤，アモキシシリン，メトロニダゾール）が検討されている．一方，ロシアではクラリスロマイシン耐性は少なく，メトロニダゾール耐性が約70％と深刻であった．日本とロシアでの抗菌薬の使用状況の差違が薬剤耐性に反映されていると考えられた．

おわりに

視野を変えると，従来とは違った側面がみえてくることがある．日露学術交流から学ぶことは多い．例えば，死因の違い，展示標本の多さ，HIV感染様式の違い，*H. pylori* の病原性遺伝子型の違いなどは我々には驚きであり，ロシアがそれらに対処する方策が大いに参考になった．新潟とロシアがより緊密な連携をもって日露学術交流を進展させ，若い専門家を育成し，日露共同研究論文を一つでも多く発表することが望まれる．

※本稿は大久保猛司，八百陽介の協力により完成した．

文　献

1）Prohorov BB: Population Health in XX century. Moscow, MNEPU, 2002.
2）Early analysis of population in Russian Federation. Moscow, Goskomstat RF, 2002.
3）Reynen K: Cardiac myxomas. N Engl J Med 333: 1610－1617, 1995.
4）Kanda T and Takahashi T: Interleukin－6 and cardiovascular diseases. Jpn Heart J 45: 183－193, 2004.
5）Pokrovskiy VV: The concealeted epidemic. Krugliy stol 4: 2－7, 2002.
6）Trotsenko VV and Starostina OE: Features of HIV Epidemic in the Far East of Russian Federation Abstr. 8－th Intern. conf. "AIDS, cancer and related problems". 4: 161, 2000.
7）IARC Working Group: Infection with *Helicobacter pylori*. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 61, Schistosomes, liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon. France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 177－241, 1994.