

# 第173回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和6年11月10日(日) 10:30~15:00

ところ 山口県医師会6階 会議室(ハイブリッド開催)

## 特別講演1

### 「研究成果を上市するまでの道のりについて」

山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学講座教授 **濱野 公一**

[印象記: 理事 白澤 文吾]



#### 研究成果

再生医療が普及するためには、安全性・有効性の確立とコストダウンが必要である。

今回の再生医療研究で線維芽細胞を用いる理由として以下の5つの理由がある。

- ・細胞の増殖性がよく、増殖速度が速い。
- ・容易に細胞が入手できる。
- ・種々の成長因子を分泌する。
- ・細胞内のFGF2含有量が多い(細胞傷害時に放出される)。
- ・培養コストが低い(増殖因子などのサプリメントの必要なし)。

細胞移植による組織再生を促すメカニズムとしては、移植細胞が生着分化して機能を補う、移植細胞が分泌する成長因子等が障害を受けた組織に作用し生体の細胞が増殖することで機能が改善する(パラクライン効果)ことである。

再生医療で重要な事は投与した細胞が分化して組織修復が行われるのではなく、投与を受けた組織が活性化して修復に向かうことにある。

自家細胞シート移植の臨床研究の結果を受けて、以下の3点の変更を行った。

- ・細胞混合シートから線維芽細胞シートへ変更(製造工程の簡素化)
- ・自家細胞から他家細胞へ変更(治療効果の高い細胞の使用)
- ・Living sheetを凍結保存へ変更(移植の利便性とコストダウンの実現化)。

次に、線維芽細胞シートの凍結法の開発を行う

ために他家細胞を有効活用することを考えた。そのためには、治療効果の高い細胞を予め大量培養でき、細胞を移植可能な状態で保存できることが重要と考えた。また、その過程で細胞シートのような立体構造物を凍結保存できる方法があればコストを下げることが可能と考えた。さらに臨床応用を踏まえると、簡便で一度に大量の細胞シートを凍結できる方法の開発が必要であると考え、株式会社コガサンと3Dフリーザー<sup>®</sup>(全方向から均一な冷気を対象物に当てることで冷凍する装置)を開発した。

われわれの他家線維芽細胞シートが対象としている分野は、難治性皮膚潰瘍・術後合併症予防であり、具体的には難治性皮膚潰瘍治療、気管支断端漏予防、食道再建縫合不全予防、縫合不全・臍液瘻予防、胆汁漏予防である。既にこれらの動物実験では良い成果を上げている。

#### 上市までの道のり

上市までの道のりには、大きく分けて以下の3つの経路がある。

- ・大学での研究成果→企業へ知財の売却→企業による開発→治験→上市
- ・大学での研究成果→ベンチャー企業の設定→治験→企業と業務提携→上市、あるいは、大学での研究成果→ベンチャー企業の設定→M&A→治験→企業により上市
- ・大学での研究成果→企業と共同開発提携→治験→上市

また、治験（臨床試験）は二種類あり、一つは企業治験であり、企業が主体となって治験を実施し、製造販売権を持つ企業が治験データ・非臨床安全性試験をPMDA（医薬品医療機器総合機構）に申請する方法である。もう一つは医師主導治験であり、医師が主体となって治験を実施する方法である。治験自体は医師が実施可能であるが、最終的には製造販売権を持つ企業のみが治験データ・非臨床安全性試験をPMDAに申請できる。

結局、最終的には開発製品の上市にはパートナー企業が必須であり、共同研究に進むのは稀である。なぜならマッチングプログラムに参加する企業は、アカデミアからの情報収集が目的であったり、社内で決裁権を持つ役職まで話が進まないことがほとんどである。大手企業と共同研究に進む案件は既に企業が将来の事業を想定した案件を開発していて、アカデミアに声を掛けることで話が進むことが多いのが現状である。これら以外の方法として、大学教員がベンチャーを設立する（設立せざるをえない）理由としては、AMED（日本医療研究開発機構）などから公的資金を受けているが、パートナー企業が見つからないために開発資金、非臨床試験を行う経費を獲得するためベンチャーを設立せざるをえないパターンがほとんどである。

実際に、ベンチャー企業の直面する課題として以下の3つがある。

#### 1. 資金調達の確保

- ・VC、投資家、AMEDなどから数億円を集めて維持する必要
- ・治験を視野に入れると数十億円の資金が必要

#### 2. 出口戦略

- ・株式の上場：日本でのベンチャー企業の新規上場の確立はわずかに約2%
- ・M&A：米国ではベンチャー企業の9割が買収される

#### 3. 人材の確保・育成（優秀な人材（特にCEO）の確保が重要）

次にベンチャー企業設立のタイミングとしては、研究開発が進み研究のキャパシティを越え人的にも資金的にも多額の資金を必要とする段階、あるいは基礎研究が終わり上市までの道りが7～8年と見えた状態になり資金を受ける準備が整った状態のどちらかである。大学での研究開発における大型の開発資金については、AMEDなどの公的資金による開発、既存大手企業との共同開発、山口県などの行政からの支援、の3つの方法がある。

大学での研究成果を上市に繋げるためには、

- ・大学が組織的に大学で得られた研究成果を企業へ売り込むこと。
- ・研究者自身でも常に企業への売り込みを考え行動すること。
- ・ベンチャー企業設立に対する金銭的だけでなく人的な援助も行う。
- ・国際特許の出願は、国内特許出願後、1年以内に出願しなければならない事を念頭に置き、パートナーとなる企業を探す事。
- ・上市までの道りを広く周知し、サポート体制を作り援助をすることが、必要である。

最後に、「山口大学器官病態外科学講座及び山口県発の再生医療等製品の上市を実現させる為に頑張ります。ご協力をお願い致します。」と結ばれた。

### 特別講演 2

## 「冬眠動物における 骨格筋萎縮耐性獲得機構の探索」

広島大学大学院医系科学研究科生理機能情報科学准教授 **宮崎 充功**

[印象記：美祢市 清水 良一]



令和6年11月10日（日）に、第173回山口県医師会生涯研修セミナーが開催され、特別講演

2において、広島大学大学院医系科学研究科生理機能情報科学准教授の宮崎充功先生による「冬

眠動物における骨格筋萎縮耐性獲得機構の探索」とのタイトルでの講演を拝聴する機会を得ました。

宮崎先生は札幌医科大学保健医療学部理学療法学科を卒業後、かねてからの夢であったスポーツトレーナーの道を目指して筑波大学体育研究科スポーツ健康科学の修士課程に進まれました。その際、修士課程の1年目に会った論文が契機となり、基礎医学の道へと進路を大きく変えられたとのことでした。

その論文とは2001年2月22日に科学雑誌「Nature」の「Brief Communications」に掲載された「Muscle strength in overwintering bears (越冬グマの筋力)」とのタイトルで発表されたもので、生涯で最もお気に入りの論文とのことでした。

そこには冬眠に入って約5か月が経過したアメリカグマに、麻酔をかけて巣穴から引っ張り出し、前脛骨筋の支配神経を電気刺激して足関節の背屈トルクを測定した結果が報告されていました。130日以上冬眠後でも、アメリカグマの筋力の減少率は23%以下と小さく、冬眠後の活動には支障をきたさないレベルの僅かな筋力の低下に留まっていたとの内容が報告されています。

冬眠しないヒトでは、仮に完全な不活動の状態に置かれた場合には、1日当たり0.5%~1%程度の筋力低下がみられるといわれています。これは不活動の状態が5か月間続くと、筋力が90%も減少してしまうことを意味し、残された最初の10%程度の筋力では、ヒトの場合、すぐに元の生活へ戻ることは叶わない計算になります。

これらのことを踏まえ、将来的にはヒトのフレイルやサルコペニアの予防にも繋がる研究成果が得られることを願って、冬眠動物を対象にした骨格筋の萎縮抵抗性獲得の仕組みを解明するべく基礎研究の道に進み、今日に至っているとのことでした。

当日の講演では、初めに筋肉(骨格筋)について、基礎医学講座の生理学、生化学、組織学、及び解剖学的な視点から、その構造と機能が解説されました。特に、筋肉量が維持される仕組みについては、損傷を受けた個々の筋細胞(筋線維)が修復される仕組みにも言及しながら、タンパク質の合成量と分解量のバランスに焦点を当てて、ス

ポーツ医学はもとより、分子生物学的な見地からも解説されました。

ちなみに、筋肉の衰えを防止する上で最も効果があるのは、高い強度の運動を継続することであり、高齢者の場合であればタンパク質の摂取量などの栄養介入や、適切な運動と適切な休息のバランスに関連した指導が大事であると語られました。

講演の後半では、冬眠動物を対象にした骨格筋の不活動状態における筋萎縮抵抗性獲得の仕組みについての探索で、これまで教室で解明された研究成果とともに、その課題も抽出し、現在取り組んでいる最新研究(温かい冬眠を誘導した小型動物を用いた研究)及び将来の展望についても言及され、講演を締めくくられました。

ここからは印象記として、当日のご講演内容を論旨の展開に沿った時系列表示で、簡潔な表現で記載します。

### 筋肉(骨格筋)の構造と機能について

個々の筋細胞(筋線維)の特徴は、筋芽細胞からの分化成熟、融合過程を経て、終末分化した多核細胞となっていることであり、その集合体である筋肉(骨格筋)は体重の40%~50%程度を占め、少ない方でも体重の30%~40%の重さになり、人体の中で最大の臓器である。ちなみに、ボディビルダーにとっては美的観点から筋肉量の維持が最大の関心事である。

個々の筋細胞(筋線維)内のタンパク質の含有量は多く、筋原線維としてのミオシンやアクチンと呼ばれる筋収縮に必要なタンパク質が多く含まれ、体を動かす力の維持に必要な不可欠の臓器であり、内臓器の保護、栄養素としてのタンパク質の貯蔵庫並びに熱産生の場所としても機能する。さらに、糖尿病をはじめとする、生活習慣病の治療の第一選択としての運動療法では、糖や脂質の大きな消費場所にもなる。すなわち、筋肉の量を生涯にわたって維持し、亡くなる直前まで体の機能をしっかりと保っておくことは、QOLや生命予後を左右する非常に重要な決定因子となる。

### 筋肉量の増減について

筋肉量の増減に関しては、終末分化している筋

細胞自体の個数は変動せず、一本一本の筋線維が太くなるか細くなるかによるので、シグナル伝達によって、タンパク質の合成経路が活性化されたときは、筋肉は肥大し、分解経路が活性化されれば萎縮する。

分化成熟した筋細胞は分裂増殖能を失っているが、筋線維が損傷を受けた際の修復機構は維持されている。個々の筋細胞（筋線維）の表面に密着して存在しているサテライト細胞と呼ばれる未分化状態の組織幹細胞が、筋肉の損傷を契機に活性化して筋線維へと分化し、その後、元の筋細胞への融合により筋肉組織の修復が完成する。

タンパク複合体の mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) と呼ばれる機能分子は、タンパク質の合成経路を活性化するための細胞内におけるシグナル伝達系の中心的な役割を担っている。mTORC1 が活性化され、タンパク質の合成が促進されると、筋肉は肥大する。

一方、筋タンパクに76個のアミノ酸からなるユビキチンが結合（ユビキチン化）したあと、タンパク質分解酵素複合体のプロテアソームによる働きで、ユビキチン化を受けた筋タンパクを選択的に分解する経路（ユビキチン・プロテアソーム経路）や、タンパク質に限らず、細胞質成分のリサイクルシステムとして作動するオートファジー等が活性化され、タンパク質分解が促進されると筋肉は萎縮する。

負荷の高い筋トレを行うと、筋タンパクの合成量と分解量のどちらも一過性に増加する。この際、栄養（アミノ酸等）が足りている状況では、筋肉を使えば使うほどタンパク合成系が優位となり、筋肉は肥大する。しかし、タンパク質の量を維持していくのは非常に energy consuming な現象であり、エネルギーを消費しながら細胞の形を大きく維持していくことは、細胞にとってはかなり大変なこと。よって、不活動の状態が続くと、筋タンパクの合成系よりも分解系の活性の高い状態が維持され、筋肉は萎縮する。

#### 冬眠動物における骨格筋萎縮耐性獲得機構の探索にあたって

すでに廃用が高度に進んでしまっている方や、加齢や身体状況に伴って運動することがそもそ

も難しい方であったり、疾患や何かしらの影響によって運動が推奨されないような方、骨折してギブスで固定をしておられる方々に重い負荷の筋トレは難しい。

演者らは冬眠動物に着目することで、タンパク質の合成と分解に関わる代謝バランスの制御機構に関して、大きな負荷を掛けずに筋力の衰えを防止することに応用できるような、何らかの隠された秘密の解明に繋がることを期待しつつ、冬眠動物における骨格筋萎縮耐性獲得機構の探索研究を継続している。

冬眠動物の代表として、クマを思い出す人が多い中、実際には哺乳類で約180種類程の動物が冬眠をするといわれており、身近なところではモグラやネズミ、コウモリ、ハムスター、リスなどが知られている。冬眠の形態は動物種によってかなり異なる。

#### 教室でのクマを使った研究の足跡

##### (研究1)

アメリカグマの冬眠前後の筋力の比較研究の論文からヒントを得て、教室では同程度のサイズの複数のツキノワグマを用いて、冬眠前の群と冬眠後の群間での筋肉量を比較測定し、シミュレーション上、冬眠後の群の筋肉量は半分程度に減ると試算できたが、実際には2割程度の減少に留まり、冬眠という現象は筋萎縮耐性獲得に何らかの作用を及ぼしていることを確認できた。

##### (研究2)

次に、同一個体のツキノワグマについての通年の研究で、夏場の活動期と冬場の冬眠期に、同じ個体から筋肉を採取し、その大きさ等を比較した。少し注意が必要なのが、夏場は体重の増加フェーズで、冬場は体重の減少フェーズにあるので、直接的な比較は難しいものの、体重が等しくなるタイミングの二点間で何が起きているかをみた。その結果、夏場の筋肉と冬場の筋肉で、筋線維の大きさのみならず、遅筋と速筋といったファイバータイプにも全く変化はみられなかった。

不活動の状態になると、姿勢を支える抗重力筋である遅筋線維が減り、相対的に速筋線維が増えてしまうのが一般的な筋肉の変化である。しかし、遅筋線維の割合も速筋線維の割合もどちらも全く

変化がなく、4か月間動いてない状態でも筋力は衰えていなかった。

### (研究3)

冬眠中の筋肉細胞の中でどのようなことが起きているかを、①タンパク質合成と②タンパク質分解の指標、並びに、③エネルギーの消費量と④筋肉の収縮活動量の指標の4つの因子について検討した。

①タンパク質合成系を賦活するようなシグナル伝達系の命令の強さをAkt(プロテインキナーゼB)のリン酸化とリボソームタンパク質S6(RPS6)のリン酸化を指標として探索すると、活動期との比較で3~5割の低下をみた。

②一方、タンパク質分解系の指標としてのユビキチン・プロテアソーム経路の遺伝子発現及び、オートファジー依存性のタンパク質分解系のいずれも低下していた。

③筋機能を維持するためのエネルギー源であるATP(アデノシン三リン酸)の消費量をAMPカイネースのリン酸化状態を指標として探索すると、冬眠中はこの指標が著明に低下していることが判明し、ATPをあまり使わない省エネモードに入っていることが解った。実際、冬眠中は脂質の燃焼のみでエネルギーを発生していることを、呼吸商(CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>比)が、ほぼ0.7に近いことから裏付けられた。ちなみに、心拍数も夏季の50~80回/分に対して、冬眠中は10回/分以下に低下していたが、体温は夏季(37~39℃)より僅かに低い30~35℃までの低下に留まっていた。

④筋肉の収縮活動(筋肉の活動量)を示す指標のERK1/2(アーク)のリン酸化(マップカイネースと呼ばれるファミリーの一つ)も顕著な低下が判明し、筋肉の活動そのものも落ちていた。

以上①~④の結果を踏まえて、省エネモードの中での筋タンパク量の維持、つまり、筋タンパクの分解経路が抑制される仕組みに焦点を当て、この仕組みを解明するために、液性因子に着目し、『未だ物質の特定はできていないものの、体液中には何らかのホルモン様の物質が放出され、それが筋肉細胞に影響を与えているのでは』という仮説を立てた。

### (研究4)

世界には同じ発想でクマの筋肉の研究をしているグループが3~4施設あり、そのうちの一つのグループによる先行研究で、冬眠中のヒグマから血液を採取し、その血清をヒトの筋肉の培養細胞にかけることで、筋タンパクの分解系の低下が確認された。

先行研究ではヒグマを使っていたので、ツキノワグマの血清でも同じようなことが起きるかということで、演者らもヒトの筋芽細胞を筋幹細胞に分化させた後に、冬眠中のツキノワグマの血清と、コントロールとして活動期にあるツキノワグマの血清を、各々筋幹細胞に乗せる実験を行った。結果は、タンパク質の合成量に関しては活動期の血清と冬眠中の血清との比較で、その効果には有意差は認めず、ともに、合成量を増加させる作用は確認できなかった。しかし、冬眠中のツキノワグマの血清を乗せた群は活動期の血清を乗せた群に比べて、維持される筋タンパク量が20%程度優っていた。

タンパク質の分解系の指標をみると、冬眠中の血清を乗せた群ではユビキチン・プロテアソーム経路に関係する酵素の一つであるユビキチンリガーゼをコードする筋萎縮原因遺伝子MuRF1の発現が、劇的ではないものの少し落ちていることが解り、タンパク質の合成と分解のバランスの中で、何らかの液性因子\*を介して、分解を抑制する機序が、冬眠中のクマの筋肉で働いていると考えられた。

※教室では現在、この液性因子の本態の解明に取り組んでいる最中とのこと。

### 研究室で飼育可能な小型冬眠動物モデルの特徴

冬眠の定義は、低い代謝状態が継続することであり、動物の種によって冬眠の形態は異なっても、共通する現象として不活動の状態を長い期間続けた後でも体を動かす機能は維持されることが判明している。

実験室や研究室での飼育が可能で、遺伝的なバックグラウンドがきちんとわかっている冬眠動物として、研究実験に使用されるモデルとしては、リスやハムスターがある。冬眠の前後の比較で、筋力、心筋機能、骨量等がほとんど落ちず、不活

動の状態でも静脈血栓の形成もほとんど起こらないことが解っている。ちなみに小型動物も冬眠中は省エネモードに入っており、活動期の心拍数が300～400回/分であるのに対して、冬眠期はクマと同様10回/分以下へ低下している。

クマの場合は大量の脂肪を蓄えた栄養リッチの状態ですべて冬眠に入り、体温も僅かな低下に抑えられているが、**小型動物は栄養不足がトリガーとなって冬眠が誘発され、冬眠中の体温も4～5℃へと、活動期の37℃から劇的に低温へと変化させて冬眠に入る。**小型動物は冬眠中も3～7日程度の深冬眠のあと、一時的に覚醒し、その際は37℃に復温し、餌を食べ、水を飲んで、排泄し、また冬眠に入るといったパターンを繰り返しつつ越冬する。ちなみに、クマは一旦冬眠に入ると春までは中途覚醒せず、排泄もせずに一冬(5～6か月)を過ごすので、小型動物の冬眠の形態はクマのそれとは大きな違いがある。

冬眠動物における骨格筋萎縮耐性獲得機構の探索においては、冬眠の形態がクマとは異なる小型動物を用いる際、クマの研究と同じような視点での研究が的を得ているか否かを検証する実験も併せて行うことになる。

### 小型冬眠動物モデルでの研究結果

#### (研究5)

現在、教室ではハムスターを使って研究を進めている。中でもシリアンハムスター(いわゆるゴールデンハムスター)と呼ばれる種類を使っている。

ハムスターの坐骨神経支配を外科的に遮断することで、通常であれば筋萎縮の最も強烈なモデルを作成し、冬眠時と同じ低温の環境下で冬眠を誘発した群と、非冬眠の状態にした群の2群間で、2週間経過後の筋萎縮の程度を比較した。非冬眠群では2週間で3割程度の筋肉量が一気に落ちたが、冬眠群では全く筋肉は衰えなかった。

#### (研究6)

冬眠の時に特異的に機能を停止する筋萎縮誘導因子というものがないかを検討し、冬眠に伴って発現が変化している遺伝子を網羅的な全遺伝子検索で調べて、除神経により筋萎縮を誘導した際に、非冬眠状態では著名に活性化するものの、**冬眠状態だと変化しないか、むしろ発現が抑制される遺**

**伝子<sup>\*\*</sup>**をいくつか既にみつけている。

**※※アンパブリッシュなデータとして、講演ではその詳細は語られなかった。**

#### (研究7)

これらの筋萎縮誘導因子の候補として拾い上げた遺伝子の一つ(ユビキチンリガーゼの発現に関連した遺伝子)をノックアウトしたfloxマウスで、除神経による筋萎縮が誘導されるか否かの最初の研究データが得られたが、結果は筋萎縮がみられたので、残念ながら、この遺伝子単独の制御では、冬眠による筋萎縮抵抗性を発揮するには至らないことが判明した。

### 小型冬眠動物での研究における課題と今後の展望

小型冬眠動物では、冬眠により、タンパク分解経路のシグナル伝達を抑制するような液性因子が導かれた結果として、筋タンパク分解が抑制されているのか、又は、低温環境下で体温も極端に低温になることから、タンパク分解系の酵素すら働かなくなるために、単に冷蔵庫に保存した食用肉が変化しない現象と同様の現象を見ているだけなのかを見極める必要がある。

筑波大学の桜井先生と理化学研究所の砂川先生の研究チームが、体温調節中枢である視床下部に存在するQニューロンを任意のタイミングで特異的に活性化させるという技術を用いて、マウスの人工冬眠モデルの開発に成功した。

通常は冬眠しない非冬眠動物であるマウスを用いた人工冬眠モデルは、体温が下がらない状態での冬眠誘導が可能となる。現在、このモデルを用いて冬眠で誘発された筋萎縮誘導因子の候補となる遺伝子群について、その発現のオン・オフによって、筋肉が衰えるのか、衰えないのかという検討を実施中である。

以上、講演の中で語られた「**教室での研究に関する項目**」を時系列で列挙しました。

### 講演の締めくくりに述べられた希望の光

講演の最後に、冬眠研究をヒトに応用する上での希望の光として、冬眠する霊長類のマダガスカルフトオコビトキツネザルというアフリカのマダガスカル島に生息している手のひらサイズのサルが紹介されました。冬場の乾期で餌が少ないとき

は冬眠をして過ごし、夏場でも雨が降らないで、暑くて餌が少ないときにも夏眠をし、代謝を落として過ごすことが知られているとのことです。

栄養補給がままならないときに、冬眠や夏眠で自由自在に代謝を落とすスイッチをオンにできる霊長類の存在は今後の研究に大いに励みになっているとのことです。

ヒトでは、日本人で神戸の六甲山から落ちて24日ぶりに発見された時に直腸温が22℃の状態です。生存されていて、病院に搬送されてから一時的に心停止に陥ったものの、そこから復活された方

の例が紹介されました。発見されるまで意識消失の状態です。1か月近く摂食・摂水をしておらず、体温が20℃ぐらいまで下がった状態で生き延びられたので、意識消失の際に省エネモードに切り替わる何らかのスイッチがヒトの中にもあるのではないかと、希望的に考えておられるようです。

温かい人工冬眠モデルを用いた研究で、運動が叶わなくなった状況下でも筋萎縮を免れ、健康寿命の延伸に繋がるような画期的な成果が得られる日が訪れることを願っています。

### 特別講演3

## 「全身性血管炎の臨床 ～基本から最近の情報まで～」

聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター医長 田巻弘道

[印象記：宇部市 福田 信二]



血管炎とは動脈の壁の中に免疫細胞が入り込んで炎症を起こし、血管の壁を壊し、壁が肥厚して動脈が狭窄するか、壁が薄くなって動脈瘤になり、臨床兆候をきたしてくる。2012年にANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎の名称が変わり、ウェゲナーやチャーグストラウスと呼ばれていたものが多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）に変わった。血管炎は30種類以上ある。原発性と二次性に分け、原発性はいわゆる膠原病の血管炎、二次性は感染症、他の膠原病、薬物などが原因のものをいう。C型肝炎、B型肝炎に伴って出てくる血管炎、梅毒、結核は大動脈炎を起こす。甲状腺のプロピルチオウラシル、メチマゾール、C型肝炎治療薬のソフォビル、ミノサイクリンもANCAが陽性になる。免疫チェックポイント阻害剤、G-CSFも大動脈炎をおこす。腫瘍随伴性血管炎、MDS随伴性血管炎、最近注目はVEXAS症候群、50歳60歳ぐらいの男性に発症してくるX染色体関連で、免疫細胞に体細胞変異が起きて、再発性多発軟骨炎や結節性多発動脈炎（PN）が出てくる。血管のサイズで分

ける場合には、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分ける。大型血管炎は大動脈とその第一分枝が実質臓器に入る手前の動脈を中心に血管炎の炎症が起こる。中型の血管炎は実質臓器の中の動脈で血管造影で見えるようなサイズの血管に起こる。小型の血管炎は生検しないと見えないようなサイズの血管に起こる。ただオーバーラップすることもあり、ANCA関連血管炎が大動脈炎を起こすこともある。血管炎の症状は、炎症症状として発熱、倦怠感、体重減少、夜間盗汗のような非特異的な症状がでる。血管による症状は、血管が狭窄する虚血症状、あるいは瘤になり破裂する出血症状がある。例えば、神経を栄養している血管が虚血になり、頭で起きると脳梗塞、末梢神経で起きれば、多発単神経炎になる。腎炎も起きるが、糸球体の中で出血して顕微鏡的血尿になる。主として炎症を起こしている血管のサイズによって出てくる症状が大きく異なり、糸球体腎炎は基本的に小型血管炎の症状。血痰がある際には、大型血管炎による肺動脈瘤や小型血管炎による肺泡出血が考えられる。指先が壊死を起すのは中型の血管炎。径の大きな血管は、多少狭窄を起こしても

血流が比較的保たれるのに対して、径の小さな血管は簡単に狭窄してしまうということからも分かるように、血管に由来する血管炎の症状は大型血管炎では出づらく非特異的になりやすいのに対して、小型血管の方が血管由来の臨床臓器症状が出やすい傾向にある。血管炎を疑うきっかけは、症状をもとに、どんな血管の径なのかを考えて、全身の中で血管炎がらみの症状を捉えて、複合的に考えて鑑別診断するのが第一歩。その後に組織診が可能であればする。最後に似たような症状をきたす病気を必ず除外する。薬剤や感染症、悪性腫瘍、他の膠原病はないか考えながら、臨床診断をして治療していく。血管炎に伴う紫斑は palpable purpura と呼ばれ、中心が盛り上がり、周りに赤い炎症がある紫斑。出血傾向で出る単純性の紫斑と少し異なる。皮膚の血管炎は真皮の下層、脂肪織が見えるところが、小型の血管炎のゾーン、それより下が中型の血管炎のゾーンになる。小型の血管炎のゾーンでは紫斑症状が現れ、中型の血管炎ゾーンでは網状皮斑、あるいは皮下に結節が出て結節性紅斑になる。皮膚に小型血管炎が起きうる全身性血管炎としては、MPA、GPA、EGPA、クリオグロブリン血症、抗GBM抗体病、IgA血管炎がリストに挙がる。紫斑で一番多いのはIgA血管炎。紫斑が出る前に、何らかの感染症がトリガーになっていたり、成人の場合はがんが隠れていることがある。IgA血管炎では、紫斑とともに腹部症状、関節症状、糸球体腎炎が出てくることがある。IgA血管炎の腎臓の病理像は、IgA腎症と区別がつかない。臨床的には紫斑や血管炎の症状が出ているのがIgA血管炎と呼ばれ、腎臓しかないものがIgA腎症と呼ばれている。IgA血管炎は皮膚にしか出ない場合もあり、診断は生検での蛍光免疫染色でIgAの沈着が85%~90%ぐらいに見られる。見かけることは少ないが、クリオグロブリン血症に伴う血管炎でも紫斑が見られることが多い。以前はC型肝炎のものがほとんどなのでC型肝炎の人で皮膚の血管炎が出たら、クリオグロブリン血症を強く疑った。糸球体腎炎、末梢神経障害が出てきたりする。抗GBM抗体病ではあまり紫斑は出ない。紫斑はGPA、MPA、EGPAなどのANCA関連血管炎では頻度は高くない。臨床的にどのような全身性血管炎かは、全

体の臨床像から当たりをつけていく。MPAでは糸球体腎炎が圧倒的に多く、その他、間質性肺炎や肺泡出血が起きる。GPAでは慢性副鼻腔炎が9割方ある。副鼻腔炎、肺の結節影、そして最後腎炎が出てくるのが古典的な症状の出現の順番である。EGPAは喘息が数年あった後に、好酸球増多が見られ、その後、血管炎症状が出てくる。日本では末梢神経障害が出てくるのが8~9割ある。小型の血管炎、紫斑があるような際に最も大切なのは、病歴を聴取し、しっかりと診察を行うことだが、糸球体腎炎は臨床症状に乏しいので必ず腎機能のチェックと尿検査にて糸球体腎炎の兆候がないか見ることが大切である。また、肺も無症候で病変があることがあるのでCTも多くの場合で必要となる。皮膚生検でできる白血球破砕性血管炎はどんなタイプの血管炎かの鑑別にあまり役立たない。血液の検査ではANCAがある。MPAではMPO-ANCA、GPAではPR3-ANCAが陽性になることが多い、EGPAは基本的には好酸球が増加し、ANCAも半分以下の人で陽性になる。EGPAの場合ANCAが陰性だから違うと言えない。クリオグロブリン血症はクリオグロブリン検査陽性、補体のC4が低下、リウマチ因子が陽性。抗GBM抗体病はGBM抗体が陽性。IgA血管炎はIgA増加が半分程度いる。副鼻腔炎と肺だけではANCA陽性でも3割はGPAではない。MPAの場合、急速性進行性糸球体腎炎であればANCAが陽性ではぼ診断がつくが、抗GBM抗体病との合併もあるので要注意。1例目の60歳の男性の血管炎類似の症例は最終的には亜急性感染性心内膜炎で抗生剤投与で完治した。血流感染症は血管炎に似た症状を来たすので注意が必要。新型コロナもANCA陽性を引き起こし、潰瘍性大腸炎でもANCAが陽性になる。プロピルチオウラシルやミノサイクリンなどの薬剤誘発性ANCA関連血管炎も注意が必要。2例目は30代前半の女性、しびれ。20歳代から喘息が出て、5年後から足先のしびれが出て、1か月後から、下垂足。好酸球が23,500、ANCAは陰性、神経伝導速度で多発単神経炎、EGPAという診断。ANCA関連血管炎では、共通する小型血管炎の症状はどの疾患で出てきてもおかしくないが、血管外の炎症によって出てくる症状によって3つの病気に分けられてい

る。MPAはピュアな血管炎症状だけ。GPAは血管の外の肉芽腫性炎症が出てくる。EGPAは好酸球性の炎症、喘息、好酸球性副鼻腔炎が出る。他に好酸球性肺炎、心筋炎が起こる。ANCAには細胞質が染まるCタイプと核の周りが染まるPタイプがあり、対応抗原は、PR3とMPO。ANCA関連血管炎の病態は好中球が炎症性の刺激で活性化した時、ANCAの抗原であるPR3やMPOが細胞の表面に出てくる。これにANCAがつくと、さらに好中球が活性化され、補体の中の代替経路(Alternative pathway)が活性化し、好中球をさらに活性化させいろいろな病変を起こす。肉芽腫は好中球が活性化して微小膿瘍を作り、その微小膿瘍の炎症の反応を抑えきれなくなり、肉芽腫で周りを固めるようにマクロファージが集まってくる。末梢神経障害を起こす血管炎はPN、EGPA、MPA、GPA、神経を栄養している血管はフィブリノイド壊死を起こして血管が詰まって虚血に陥っている。EGPAでは上記のような血管炎の虚血に加えて、好酸球自体も神経障害に関わっている可能性がある。好酸球は自爆して死ぬ現象Eosinophil extracellular trap cell death (EETosis)があり、好酸球が自爆死して網目状の物質を放出、その中に好酸球の毒性のある顆粒がたくさん含まれている。EETosisが起きる際に、細胞質のガレクチン10という蛋白が結晶化し、シャルコーライデン結晶が生成されることが知られ、この現象がEGPAでも観察されている。山口大学神経内科の竹下先生の報告によると、EGPAの末梢神経障害は症状出現から40日以上経って治療した場合には回復することがなかったため、早期の診断、早期の介入が神経機能回復には重要となる。血管炎のしびれは多発単神経炎が特徴でしびれが先に進んで、その後運動障害が出てくる。感覚障害症状は神経が多少障害されると現れるが、運動障害症状は繊維がたくさんやられないとでない。なるべく早く見つけるために、痺れがあるような患者さんには、喘息の既往や好酸球の上昇、またはCRPの上昇がないかと疑い、血管炎の可能性がある場合には早めの専門医への相談が重要となる。3例目は高齢者に多い病気。80歳女性、2週間前から肩、首、臀部が痛い、朝のこわばりが強くて起き上がれない。午後になると症状が和ら

ぐ。これらは、リウマチ性多発筋痛症の症状であるが、PMRの中に巨細胞性動脈炎(GCA)が隠れている可能性がある。注目すべき症状は、新規発症の頭痛、顎跛行、頭皮の違和感、眼症状、四肢の間欠性跛行である。GCAはもともと欧米の白人に多く、メイヨークリニックのホートンが病理組織で動脈炎を証明したのでホートン病と言われていたこともある。平均70代に起こる。女性の方が少し多い。20年前、日本には数百人しかいないと言われていたが現在では5,000人程度いる。特徴的な症状が頭痛だが、高齢になってから頭痛が出てきたとか、今までと違うタイプの頭痛が出てきた時にはこの病気が隠れてる可能性があるので一回CRPを測ってみる。他には頭皮がビリビリする感じ、特に櫛でとくと頭が痛い、顎跛行(ものを噛んでると顎が痛くなる)、最も重篤な症状としては片眼の失明である。痛みを伴わない、突然発症の失明が起こることがある。その他に、全身性の炎症症状が出たり、高安動脈炎のような大型血管炎の症状も起こし、腕を使うと腕が徐々に痛くなる腕の跛行症状、足の跛行症状も出たりする。GCAでは大動脈に炎症が出るとともに、大動脈から少し離れたところ、腋窩動脈や後毛様体動脈などに炎症が出るのが特徴である。EULARではGCAがあると、側頭動脈、腋窩動脈の超音波をする。ドプラーを入れて、ドーナツサイン、コンプレッションサインを見ると感度70%、特異度90%でわかる。ゴールドスタンダードは側頭動脈生検。側頭動脈生検も7~8割ぐらいしか検出できない。2cm以上と長く検体をとることや、検体の切片を細かく取ることなどが陽性率を上げるコツである。病理初見では、単核球の血管壁への浸潤、巨細胞を伴う肉芽腫性炎症、内弾性板の途絶などが見られる。巨細胞が観察できる例は50%と言われている。いわゆる壊死性血管炎のような所見が外膜にある栄養血管にみられることがあるが、この場合はANCA関連血管炎やPNが隠れてないかを疑う。

血管炎の治療は一般的には診断後、寛解導入療法として高用量グルココルチコイドと免疫抑制剤を使い、その後寛解維持療法として免疫抑制剤少量のステロイドを投与する。寛解導入療法を3~6か月、維持療法を最低2年することが多い。

昨年厚生労働省の難病研究班から ANCA 関連血管炎の治療のガイドラインが出た。重篤な場合にはグルココルチコイドにリツキシマブやシクロホスファミドを併用する。ANCA 関連血管炎では標的療法が主流になりつつあり、リツキシマブ（B 細胞枯渇療法）が使われることが多くなってきている。シクロホスファミドは分裂が早い細胞を傷つけるので消化管の症状、粘膜障害が起こるが、リツキシマブはオフターゲットの有害事象が少ない。もう一つ C5a レセプターの阻害薬アバコパンが承認された。GPA や MPA では補体の代替経路の活性化があることが知られるようになってきている。補体のカスケードでは最終的に C5 が C5a と C5b に分かれる。C5b の方はその後、細胞膜障害複合体（membrane attack complex）を形成する。C5a はケモアトラクタントであり、好中球にある C5a 受容体に結合すると好中球の活性化をおこす。アバコパンはこの過程を抑える薬剤で

ある。使い方はリツキシマブやシクロホスファミドの代わりではなく、これらと併用しながら、グルココルチコイドを急速に減量、あるいはグルココルチコイドの代替に使っていく。EGPA については IL-5 の阻害薬が新しい標的治療薬としてできて、現在、メポリズマブが使用されているが、今後ベンラリズマブも承認される予定である（注：その後 2024 年 12 月にベンラリズマブも承認された）。高安動脈炎と巨細胞性動脈炎は標的療法として IL-6 を抑える薬が承認され、グルココルチコイドとの併用で治療されている。グルココルチコイドに関してはプレドニゾロン 1mg の使用でも骨粗鬆症のための大腿骨骨頸部骨折、椎体骨折のリスクが未使用に比べて高くなるので可能な限りステロイドを減らし、そのために代替の標的治療薬や免疫抑制剤をうまく組み合わせて使うというのが昨今の流れになっている。

#### 特別講演 4

### 「スポーツ外傷・障害診療の問題点 ～軽視される足関節捻挫～」

周南公立大学人間健康科学部スポーツ健康科学科教授 小笠博義

[印象記：防府田中 浩]



#### スポーツ外傷と障害

外傷と障害は必ずしもきれいに分けられるものではなく、常に重なっている部分がある。外傷で構造的・機能的な破壊が起こって、急性期から慢性期に陥ってなかなか治らない障害という状態になってしまうのがスポーツ外傷・障害である。一度の大きな外力で起こる骨折や打撲、捻挫などの外傷は予防困難であるが、障害はオーバーユース・オーバーロードが中心であり予防が可能な部分がある。

#### 膝前十字靭帯（ACL）損傷

急性外傷スポーツ医学で代表的な疾患として膝の前十字靭帯（ACL）損傷が挙げられる。膝関節内にある前十字靭帯が大きな外力を受けて受傷す

るが、受傷機転は主に非接触性の外傷である。代表的なものが、例えばバスケットであればターンやカットの動作、膝伸展での急激なストップや膝過伸展での片足着地などである。発生要因として、内因性では関節弛緩性、下肢アライメントの問題、靭帯の太さ、外因的なものとしては、体の動き、筋力とバランス、技術レベル、コンディショニングの問題などがある。受傷時にはポップ音と言われるような断裂音が認められることがあり、症状としては脱臼感、膝崩れなどがある。関節内に血腫が発生し腫脹がみられる。診断は MRI が有用で、最終的には関節鏡検査・手術である。この損傷で問題になるのは靭帯損傷だけではなく、半月板損傷や関節軟骨の損傷を合併することである。若いアスリートの治療の基本は手

術的治療である。

### 腰椎分離症

慢性障害の一つの代表として成長期の腰椎分離症がある。患者の数はかなり多く見られ、スポーツ活動をしている子どもたちで1週間以上続く腰痛があり、特に腰椎伸展時に認める場合はまず疑うべき疾患である。基本的には腰椎の疲労骨折であり、初期に発見しないと治療が困難となる。身体所見として限局した棘突起の圧痛やKemp徴候などが挙げられるが、基本的には画像診断と臨床症状でいかに早く見つけていくかが重要となる。医療機関を受診した際に、単純X線で認められるほどの骨折があれば既に終末期である。早期診断にはMRIが有用で、特にT2脂肪抑制(STIR)像での高信号像が認められれば急性期の段階と判断される。さらに病期分類のためにCTで確認するのが一般的な流れである。初期、進行期、終末期と進むにしたがって骨癒合せせるのが困難となるため、いかに初期の段階で捉えるかが大事である。スポーツ診療の現場では腰痛で病院を受診する子どもたちのうち約30%くらいは急性期を含めた腰椎分離症の診断になると言われている。徳島大学整形外科の西良浩一先生のグループによる治療指針が標準的な流れになっている。われわれ整形外科医は、将来的なことを考えて、スポーツを最優先するのではなく、当然骨癒合せせることを考えている。初期では保存的治療をしていけば90%以上は治るが、進行期と進んで、例えばMRIでの浮腫像がもう見られないような時期になると、骨癒合率は30%以下に低下する。終末期で見つかり骨癒合は望めず、いかに疼痛を抑えてスポーツを考えるかという治療方針になり、これは一つの慢性障害である。この疾患ではいかに早期に診断してあげるかというのが一番重要なポイントになる。

### 足関節捻挫

足関節は脛骨と腓骨の二つの骨で構成されるmortise(ほぞ穴)の中に距骨がはまり込んで距腿関節を形成している。距骨滑車は前方が少し広くて後方が狭く、上から見ると台形のような形をしている。足関節を底屈させた場合、多少の遊び

があるが、最大背屈するとかかなりロックされたような状態になる。足関節周囲にはたくさんの靭帯が存在しており、外側には前距腓靭帯、踵腓靭帯、前脛腓靭帯、後距腓靭帯がある。内側にはひとまとめに三角靭帯と呼ばれる靭帯が存在し、これは浅層と深層に分けられ、さらに細かく、浅・深後脛距靭帯、深前脛距靭帯、脛踵靭帯、脛スプリング靭帯、脛舟靭帯に分けられる。

いわゆる「ねんざ」は受傷機転にすぎない。また「ねんざ」の定義も曖昧であり、関節の靭帯の一部が損傷するが連続性は保たれているもの、関節の生理的可動域を超えた動きを強制されたときに起こる靭帯損傷で骨折や脱臼は含まれない、関節に力が加わって生じるケガのうち骨折や脱臼を除いたもの、などが記されている。医学的に共通概念として考えられているのは、足関節の生理的可動域を超えた動きを強制されたときに起こる傷害のなかで正常な足関節の形状を保っているもの、である。ただ一般的には「関節の軽度の外傷」「自然に治癒する軽症の外傷」「たかが足くびのねんざ」という認識であり、治療を難しくしている一つの理由になっている。靭帯損傷に対し適切な治療が行われず不安定性が残存し、何回も捻挫を繰り返すようになり、「私は足首緩いんです」と自覚している人は結構多い。この不安定性が残存すると、それ自体が関節軟骨の損傷を起しやすいう状況になり、ほぼ変形性関節症が必発となる。

日本体育協会による中高生の部活動におけるスポーツ外傷発生の調査によると、足関節捻挫の発生頻度は他の代表的な外傷に比べても圧倒的に高い。受傷後に医療機関を受診しているのは約3分の1程度であり、整骨院、接骨院、整体などのいわゆる医療類似行為への受診も多く、無治療の患者もみられる。初期の的確な診断や初期治療がされなければ病態が難治化・慢性化する事が足関節捻挫の診療を難しくしていると考えられ、大きな課題となっている。

現在勤務している周南公立大学でスポーツ医学の実習をしている学生を対象としたアンケートで、「スポーツでケガをしてしまって日常生活の支障はわずかだけど、痛みが持続している場合どのような対応しますか？」という質問をしたところ、「整形外科を受診して診断を受けて治療し

てもらいたい」というのは約3分の1で、同等数は「整体や整骨院に行って治療を受けます」と「自分で何らかの処置をして対応する、様子を見る」という回答であった。この背景には、整形外科では診断はするが、手術以外の治療はしてもらえないという認識がある。整形外科を受診しても、レントゲン撮影だけで骨に問題ないですよとの説明があり、スポーツを休止してシップを貼って安静にしてくださいといわれるだけで、これは治療は何もしてもらってないと思われても仕方がないと考える。いつまでどういうふうにスポーツを休止して、その次にその間に何をすればいいか、などの具体的な指示や説明が乏しい。一方、整骨院、接骨院などでは、当然診断はしないはずであるが、体を触って治療をしてもらって、より満足感が高いと思われる。

「ねんざ」は足関節の内がえしで受傷するパターンが一番多い。「ねんざ」は受傷機転であり、内がえし捻挫で疑う損傷状態としては、前距腓靭帯損傷、前下脛腓靭帯損傷、踵腓靭帯損傷、二分靭帯損傷、腓骨筋腱損傷、第5中足骨近位部骨折、外果遠位端骨折、外果骨端線損傷、などが挙げられる。また、その他の合併損傷や注意すべき病態として、足関節骨軟骨損傷、腓骨筋腱脱臼、インピンジメント症候群、Jones骨折、足関節形態異常、下肢アライメント異常などがあり、足関節捻挫はさまざまな病態を含むひとつの症候群とも考えられる。

診断のうえで問診は重要であり、受傷状況（例えばジャンプの着地、切り返し動作、側方からのタックル、足関節の過底屈など）、応急処置を行ったか、その後の症状の経過、罹患関節の外傷歴と受傷前症状、患者背景、職業、スポーツ、趣味など、またアスリートの場合は競技種目、レベル、大会予定、全身併存症などを詳細に聞き取る。身体所見として、歩容、腫脹、皮下出血、関節可動性などが重要で、疼痛部位を指1本で指示してもらうことも診断価値がある。圧痛点も足関節周囲に多数あり詳細に調べる。前方引き出し・内がえし・内旋・外旋などの徒手のストレステストも重要である。画像診断で単純X線の意義としては、足関節周囲骨折の否定、陳旧例の合併症チェック、状況に応じて下腿全体撮影の検討など

がある。ストレスX線は、外側靭帯損傷新鮮例には不要であるが、外側靭帯損傷陳旧例には術後の評価項目の一つとなり、遠位脛腓靭帯損傷例には手術適応の判断に用いられる。具体的には内がえしのストレステストでは距骨傾斜角が10度以上又は健側との差が3度以上が陽性、前方引き出しテストでは距骨の前方移動距離が6mm以上又は健側との差が3mm以上が陽性とされている。CTは陳旧性足関節不安定性例の術前検討、遊離骨軟骨片及び軟骨下骨の骨嚢腫、骨性インピンジメント（前方、後方）の評価に用いられる。Os subfibulareは小児期の捻挫で骨膜が剥離して成長とともに大きくなったもので、CTで明瞭に確認できる。MRIは陳旧性足関節不安定性例での前距腓靭帯の形態観察や遺残性疼痛例に対する骨軟骨損傷チェックに有用である。この10年で運動器診療を大きく変えたのは超音波検査であり、特に靭帯損傷の診断には非常に有用である。超音波は軟部組織損傷の鮮明な描出が可能であるが、理解するために使いこなすスキルが必要で評価には検者の知識と経験値が重要である。小児の捻挫では腓骨の剥離骨折の頻度がかかなり高く、X線よりも超音波検査の方が明らかに診断価値が高い。

スポーツ外傷の初期対応として「PRICE」Protection/Rest/Ice/Compression/Elevation（保護/安静/冷却/圧迫/挙上）は一般的に今も行われている。新鮮足関節外側靭帯損傷に対するPRICEも最も行われている初期対応法であるが、有効性と安全性は十分に検討されていないのが現状で、エビデンスが十分ではなく、さらなる臨床研究が必要である。スポーツ現場では「急性炎症は損傷組織の治癒に必要な生体反応であり、局所血流を減少させるアイシングはかえって治癒機転を遅延させるのではないか」という議論も起こっているが、医療処置の対象となるような重症ねんざの場合には、過剰でないアイシングを含むRICE/PRICE処置は、不利益を大きく上回る利益があると考えられる。

最後に周南公立大学人間健康科学部スポーツ健康科学科について紹介された。2024年県内で初めてできた学科であり、アスレチックリハビリテーションを行うリコンディショニングから、さ

らには強化するコンディショニング、栄養・メンタルの指導を備えたメディカルの相談、さらに看護学科の先生によるいわゆるスポーツナースの推進ということを取り入れながらアスレチックトレーナーを目指す学生たちを中心に指導している。

テイクホームメッセージとして以下の項目を提示された。

- ・足関節捻挫の病態は多様です。
- ・診断は決して簡単ではありません。
- ・外側靭帯損傷と決めつけないでください。
- ・骨折がないだけで終わらないでください。
- ・適切な画像検査を選択しましょう。
- ・超音波検査は重要なツールです。

## 山口県医師会メールマガジンのお知らせ

山口県医師会では、メールマガジンにより会員の皆様へより多くの情報をお届けいたします。ぜひ、ご登録をお願いします。

メールマガジン配信をご希望の方は、①又は②の方法でご登録ください。

### ①スマートフォンの方

右のQRコードからアクセスし、必要事項を入力してください。



### ②パソコンの方

yamajoho@yamaguchi.med.or.jp へメールをお送りください。

(折り返し、登録に関するご案内をお知らせいたします。)

- ・本メールマガジンは配信専用です。
- ・ご連絡いただきましたメールアドレスは本事業でのみ利用し、他に提供はいたしません。

## 山口銀行はスマホ1つで

いつでも、どこでも、カンタンに

口座開設も

残高照会も

お振込も

お店に行かなくても大丈夫。便利に使えるアプリです。

この世界で。  
この国で。  
このじぶん。

YMfg



お問合せはヘルプデスクへ

0120-307-969 ■受付時間(平日・土日祝)  
7:00~23:00



ダウンロードは  
コチラから

