

## 4. そのほかの自己免疫疾患

### 15) Goodpasture 症候群

高田俊範<sup>1)</sup>/鈴木栄一<sup>2)</sup>

#### 〔SUMMARY〕

Goodpasture 症候群は、抗基底膜抗体によるⅡ型アレルギーが病因の“臓器特異的自己免疫疾患”と考えられている。抗基底膜抗体が認識する抗原は、肺胞と糸球体基底膜を構成するⅣ型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖非コラーゲンドメイン( $\alpha 3\text{NC1}$ )である。 $\alpha 3\text{NC1}$ 領域のエピトープは、構成蛋白質の特殊構造により被覆されており、しかも組織特異性が高いため、物理的に抗体と接触しにくい。本症候群の治療には、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミドと血漿交換を行う。予後を決定する最もよい指標は、腎生検で保存されている糸球体の割合である。

〔臨床検査 55:1312-1317, 2011〕

#### 〔KEYWORDS〕

急速進行性糸球体腎炎, 抗基底膜抗体, 血漿交換

#### はじめに

Goodpasture 症候群(Goodpasture 病,あるいは抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane; GBM)抗体病とも呼ばれる)は、急速進行性糸球体腎炎と肺胞出血を特徴とする稀な病態である。ただしこうした症候を示す疾患はほかにもあるため、Goodpasture 症候群という名前は、抗GBM抗体によって引き起こされるⅡ型アレルギーが病因の“臓器特異的自己免疫疾患”にのみ使用される。抗GBM抗体が認識する抗原は腎臓と肺に存在するため、これらの臓器に障害を起

こす<sup>1)</sup>。本疾患の第一例は、1919年に米国の病理学者 Goodpasture 博士によって報告された。Goodpasture 症候群の発症率は年間100万人に0.5~1.0人程度で、白人は他の人種より発症しやすく、男性は女性の6倍の罹患率である。好発年齢は、18~30歳と50~65歳の二峰性に分布している。

#### 発症機序

##### 1. Ⅳ型コラーゲン

コラーゲンは、真皮、靱帯、腱、骨、軟骨などを構成する蛋白質の1つで、多細胞動物の細胞外基質の主成分である。ヒトのコラーゲン蛋白質は30種類以上あることが報告されていて、Ⅰ型、Ⅱ型のようにローマ数字を使って区別される。真皮、靱帯、腱、骨などではⅠ型コラーゲンが、関節軟骨ではⅡ型コラーゲンが主成分である。また、すべての上皮組織の裏打ち構造である基底膜には、主にⅣ型コラーゲンが含まれている。

Ⅳ型コラーゲンは、 $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ と呼ばれる6本の鎖から構成される。それぞれの鎖は、①N末端にある短い7Sドメイン、②鎖の中央部を占める長いコラーゲンドメイン、③C末端の非コラーゲンドメイン(NC1)の3つのドメインをもつ。これらの6本の鎖は、3本ずつ集まってプロトマーと呼ばれる三重らせん分子を形成する。ただし、その組み合わせは $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (Ⅳ),  $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (Ⅳ),  $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (Ⅳ)の3種類し

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科・講師

2) 新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部・教授

かない。

これらの三重プロトマーのNC1同士が結合し、ヘキサマーを形成する。このとき、NC1の組み合わせは $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV),  $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)- $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV),  $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV)の3通りしかない。立体構造解析により、三重NC1は帽子様構造をとり、隣接するプロトマーの三重NC1と帽子の頂点が組み合わさった形態を示す。プロトマーのもう一端では、4つの三重7Sドメインが結合する。これに加えて、三重プロトマー同士をジスルフィド結合でクロスリンクすることにより網目構造が作り出される(図1)。

ヘキサマーの組み合わせは発生学的に制御されており、 $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)はすべての動物の基底膜にみられるが、 $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)- $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV),  $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)- $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6$ (IV)は哺乳類にしかみられない。また $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)網目構造は腎臓(主に糸球体基底膜)、肺、精巣、(内耳)蝸牛、眼のみに存在する。ヒト胎児腎発生において、早期の毛細血管ループ形成初期には $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2$ (IV)網目構造が現れるが、徐々に $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)に取って代われ成熟糸球体毛細血管となる<sup>2)</sup>。

## 2. Goodpasture 抗原

Goodpasture 症候群の病因である抗GBM抗体が認識する抗原は、Goodpasture 抗原と呼ばれる。Goodpasture 抗原は、肺胞と糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖NC1ドメイン( $\alpha 3$ NC1)である。このうち特に2つの領域、アミノ酸残基17-31にわたるE<sub>A</sub>とアミノ酸残基127-141のE<sub>B</sub>が、抗GBM抗体の認識エピトープであることがわかっている。

IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖は、上述のように $\alpha 4$ 鎖 $\alpha 5$ 鎖と結合し、三重らせん分子 $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ (IV)を形成する。このとき、 $\alpha 4$ NC1と $\alpha 5$ NC1分子により、 $\alpha 3$ NC1にあるE<sub>A</sub>とE<sub>B</sub>エピトープは構造的に隠蔽隔離される。IV型コラーゲン網目構造形成の際、2つの三重らせん分子 $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ NC1同士が結合してヘキサマー構造をとるため、E<sub>A</sub>とE<sub>B</sub>エピトープは抗GBM抗体からさらに隔離されることになる。最近、Goodpasture 症候群では、 $\alpha 3$ NC1と $\alpha 5$ NC1サブユニットの

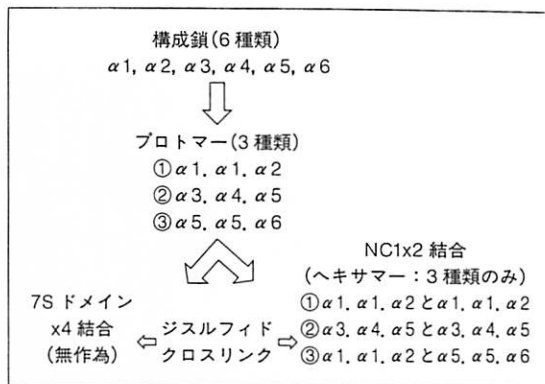


図1 IV型コラーゲンの構造

6種類ある構成鎖が3本集まってプロトマーが形成される。ただしプロトマーの構成鎖組み合わせは3種類しかない。プロトマーの7Sドメイン同士が4つ、またNC1同士が2つ集まり、さらに中間部分をジスルフィド結合することにより網目構造が形成される。

病的な立体構造変化と、これに伴う $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5$ NC1六量体の四次元構造の乱れがあることが見いだされた。このことから、Goodpasture 症候群は、自己免疫性“蛋白立体構造異常症(conformeropathy)”ともいふべき病態である<sup>3)</sup>。

健常者の血清中には、少量であるが抗 $\alpha 3$ NC1抗体が存在する。しかし、上述したように、Goodpasture 抗原で標的となるエピトープは、①蛋白-蛋白相互作用による特殊な構造により、物理的に抗体と接触しにくいこと、②解剖学的に極めて組織特異性が高いこと、の2つの理由により隠蔽された(cryptic)状態となっている。そのため、たとえ抗 $\alpha 3$ NC1抗体が存在してもGoodpasture 症候群を発症しないと推定される。

## 3. $\alpha 3$ NC1に対する中枢性免疫寛容

ヒトでは、T細胞およびB細胞のいずれにも $\alpha 3$ NC1に対する中枢性免疫寛容がみられる。T細胞に関する中枢性免疫寛容として、 $\alpha 3$ NC1抗原は胸腺で発現されているにもかかわらず、CD4<sup>+</sup>T細胞は胸腺で排除されない。そのため、健常者の血清中には、抗 $\alpha 3$ NC1抗体と $\alpha 3$ NC1反応性ナイーブT細胞が少量ながら存在する。また、B細胞に関する中枢性免疫寛容も存在する。この機構には骨髄での $\alpha 3$ NC1抗原提示が重要で、遺伝子再構成に関する遺伝子Rag-1, Rag-2が関与する<sup>4)</sup>。

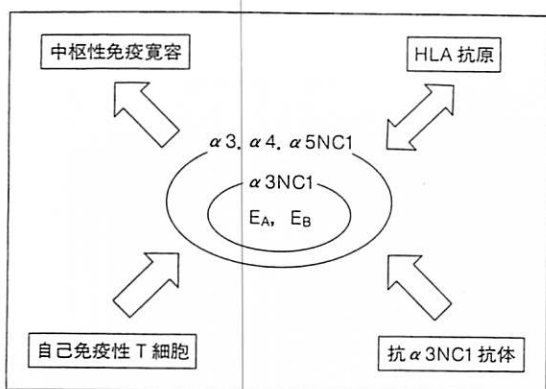


図2 Goodpasture 症候群発症にかかわる各種因子  
 $\alpha 3\text{NC1}$ にある $E_A$ と $E_B$ エピトープは、 $\text{NC1}$ 六量体が形成されることにより物理的に隠蔽される。疾患の発症/進展には、抗GBM抗体のほか、中枢性免疫寛容、HLA抗原、自己免疫性T細胞などが関与する。

#### 4. HLA 抗原

Goodpasture 症候群の発症には、様々な HLA 抗原と正の相関、および負の相関が知られている。例えば  $\text{DRB1}^*1501$  は、オッズ比 8.5 と Goodpasture 症候群の発症と強い相関がある。一方、 $\text{DRB1}^*0701$  と  $\text{DRB1}^*0101$  は、Goodpasture 症候群発症と負の相関(それぞれオッズ比 0.3 と 0.6)があるばかりでなく、優性阻害による発症予防効果がある<sup>5)</sup>。

#### 5. T 細胞エピトープ

IV 型コラーゲン  $\alpha 3\text{NC1}$  には、T 細胞が直接認識するエピトープも存在する。そのため、健常者でも  $\alpha 3\text{NC1}$  に反応する  $\text{CD4}^+$ T 細胞と  $\text{CD8}^+$ T 細胞が存在する。ヒト T 細胞エピトープマッピングの研究から、アミノ酸残基 69-88 とアミノ酸残基 129-148 に認識エピトープがあることが見いだされた。特に後者は、抗 GBM 抗体の認識エピトープの 1 つである  $E_B$  領域と重複し、さらに疾患感受性  $\text{DRB1}^*1501$  MHC II 分子と高親和性をもつ。このうちアミノ酸残基 134-148 領域には重要な刺激性残基があり、T 細胞ハイブリドマからの IL-2(interleukin-2)分泌を亢進し、また Goodpasture 症候群患者由来 T 細胞の増殖と  $\text{IFN-}\gamma$ (interferon- $\gamma$ )分泌を亢進させる。最近の研究では、Goodpasture 症候群患者にみられる自己免疫性 T 細胞と同じ特異性をもつ  $\alpha 3\text{NC1}$  反応性不活性 T 細胞が、健常者にも少量みられることがわかっている<sup>6)</sup>。

Goodpasture 症候群発症にかかわる上記の因子を、図 2 にまとめた。



## 主要症状・身体所見

Goodpasture 症候群にみられる症状は、それ以外の急速進行性糸球体腎炎と同様である。全身倦怠、体重減少、発熱、あるいは関節痛などの全身症状は通常伴わない。このような症状がある場合は、全身性血管炎の合併、特に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)関連血管炎の合併を示唆する。

### 1. 呼吸器症状

肺出血などの呼吸器症状は、およそ 60~70%の症例にみられる。稀に呼吸器症状が主徴であることもある。呼吸器症状には、息切れ、咳嗽、時に咯血がみられる。肺出血がない症例でも抗 GBM 抗体は存在する。肺病変の有無は、循環抗 GBM 抗体が肺基底膜に到達できるかどうかによって異なると考えられる。呼吸器病変を伴う症例では、喫煙などに関連する呼吸器疾患を有する 경우가多く、時には感染、コカイン吸引、あるいはトリクロロエタン、三塩化炭素、キシレン、エチルエーテルなどの炭化水素化合物の曝露歴がある。

### 2. 腎症状

蛋白尿(通常はネフローゼにならない)を伴う比較的急性の腎機能障害、変形赤血球、白血球、および赤血球・顆粒円柱といった腎炎に特有の沈渣がみられる。しかしながら、従来考えられていたよりもっと軽症の腎病変を有する症例がみられることがわかってきた。オーストラリアにおける 14 例の後ろ向き調査では、5 例(36%)が血尿/蛋白尿のみで正常腎機能であった<sup>7)</sup>。また別の報告でも 15~35%は尿所見に異常がない、あるいは正常腎機能と診断された。ただしこれらの症例も、急速に腎機能が悪化する可能性はあると思われる。



## 主要検査成績

### 1. 呼吸器関連検査成績

#### 1) 呼吸機能検査

肺胞出血により肺胞にヘモグロビンが存在すると、肺拡散能(carbon monoxide diffusing capacity; DL<sub>CO</sub>)が上昇する。また全肺気量、肺活量は減少する。

#### 2) 胸部画像所見

胸部 X 線では、胸膜直下がスベアされた両側の浸潤影を呈するが、こうした所見に乏しいときでも、胸部 CT で肺胞性陰影(parenchymal involvement)がみられる。

#### 3) 気管支鏡検査

他疾患による出血の否定と、肺病変の程度を類推するのに役立つ。しばしば気管・気管支に血液がみられる。気管支肺胞洗浄は、感染による咯血との鑑別のために有用である。肺組織を用いた蛍光抗体法で、肺胞基底膜に沿った線状の IgG 沈着が明らかとなる。

### 2. 腎関連検査成績

#### 1) 尿検査

血尿、蛋白尿、種々の円柱尿が認められる。多くの症例で比較的急速に腎機能が低下し、急性腎不全を呈する。

#### 2) 血清抗糸球体基底膜抗体価

Goodpasture 症候群の 87% の症例で陽性となる。抗菌薬使用中の症例で偽陽性となることがあるが、他疾患では一般に陰性である。

#### 3) 腎生検

腎生検組織では半月体形成と糸球体基底膜に沿って線状の IgG、フィブリン沈着を認める。この腎生検所見と血清抗 GBM 抗体の存在で、Goodpasture 症候群の確定診断がなされる。

### 3. そのほかの検査所見

肺胞出血の遷延により鉄欠乏性貧血がみられることがある。

光抗体法で肺胞毛細血管壁、腎糸球体係蹄壁に IgG、C3 が線状に沈着していることが特徴的である。確定診断には、末梢血中に抗 GBM 抗体を証明することが必要で、患者血清を正常腎ないし肺組織と反応させる間接蛍光抗体法のほか、近年では ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法が広く用いられている。

### 2. 鑑別診断

急性糸球体腎炎(血尿、赤血球円柱、および腎機能低下)に肺胞出血(咯血あるいは DL<sub>CO</sub> の上昇を伴う肺浸潤影)は、Goodpasture 症候群に特徴的である。しかし、このような徴候は本疾患に特有ではない。これらの徴候は、それ以外の疾患、例えば全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症)、全身性エリテマトーデス、および種々の急性糸球体腎炎(連鎖球菌感染後糸球体腎炎)に伴う水分過多、尿毒症性肺毛細血管透過性亢進、あるいは感染症などによる肺うっ血の合併でもみられる。

#### 3. 血清学的診断

##### 1) 抗糸球体基底膜抗体(抗 GBM 抗体)

本抗体が検出されれば、Goodpasture 症候群が確定する。

##### 2) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)

これらは顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、あるいはその関連疾患を強く示唆する。

##### 3) 抗核抗体

抗核抗体が検出されれば、全身性エリテマトーデスを疑う。

##### 4) 抗連鎖球菌抗体、あるいは血液培養

連鎖球菌感染後糸球体腎炎、あるいは細菌性心内膜炎の可能性がある。通常用いられる ASLO は、連鎖球菌感染後糸球体腎炎の 50% にしか陽性にならない。そのため、ほかの抗連鎖球菌抗体、例えば抗 DNAaseB 抗体、あるいはヒアルロニダーゼの測定が必要である。

##### 5) 紫斑病患者の皮膚生検

Henoch-Schoenlein 紫斑病の診断には、光学顕微鏡検査および免疫蛍光顕微鏡検査による白血球破砕性(leukocytoclastic)血管炎と IgA 沈着の両方の証明が必要である。本疾患では肺病変は稀ではあるが、肺血管炎と咯血をきたしうる。



## 診断と鑑別診断

### 1. 診断

Goodpasture 症候群では、抗 GBM 抗体が蛍



## 治療

本疾患の治療は、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドを併用しながらの血漿交換である。こうした治療で、約40～45%の症例が維持透析に入らないですむ。より詳細な検討によると、乏尿となる前に治療が始まった症例では寛解率は高く、逆に透析が必要な症例や、腎生検で糸球体に半月体がみられる症例では維持透析になる確率が高い<sup>9)</sup>。

### 1. 血漿交換

明確なエビデンスはないが、①血漿交換のない時代に比べて、本治療法が出現してからの致死率が低下していること、および、②病的に、抗GBM抗体価を急速に下げることにより疾患予後の改善が期待できること、の2つの理由から血漿交換が広く行われている。

血漿交換は連日あるいは隔日、最大で50 ml/kg(4 l/日)程度の血漿交換を、14あるいは21日間、または抗GBM抗体が検出できなくなるまで施行する。血漿交換にはデュアルルーメンカテーテルを用い、血行動態のモニターを慎重に行う。抗GBM抗体を含む血漿を除去して4～5%のアルブミン溶液で置換するが、出血傾向を伴うような症例では新鮮凍結血漿も併用する。血漿交換はGoodpasture症候群の予後改善に寄与するとされるが、カテーテル留置などの侵襲的処置や強力な免疫抑制療法併用に伴う感染症を併発する例も多いことから、治療には十分な注意が必要である。

### 2. 免疫抑制療法

血漿交換と併用して、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドを用いた免疫抑制療法を行う。ほとんどの場合ステロイドパルス療法に引き続いて、経口プレドニゾロン1 mg/kg/日あるいは60～80 mg/日の後療法を行い、漸減する。シクロホスファミドは、経口で連日2 mg/kgを使用する。60歳以上の症例では、1日量が100 mgを超えないほうがよい。経口摂取のできない症例、薬剤服用に問題のある症例、あるいは重篤な腎機能障害のある症例では、シクロホスファミドの静注も用いられるが、経口の場合と比較してど

ちらがよいかは明らかでない。

### 3. 治療期間

自己抗体産生低下には6～9か月、あるいはそれ以上かかると考えられているため、寛解が得られた場合でも低用量プレドニゾロンとアザチオプリンなどのより毒性の低い薬剤を6～9か月投与する。しかし、抗GBM抗体価が持続的に陰性化すれば、2～3か月で治療を終了することもある。一方、抗体価が高値のままであれば、免疫抑制療法を継続すべきである。

### 4. 症例の選択

上述した治療は、特に次に述べるような症例に勧められる。

- (1) 腎病変の有無/重症度に関連なく、肺泡出血をきたした症例。持続的な肺障害によって肺毛細血管透過性亢進が起き、循環自己抗体が肺胞基底膜に接触して肺泡出血を生じていると考えられるため。
- (2) 血清クレアチニン値が5～7 mg/dl程度の腎機能障害があるが、直ちに血液透析が必要ではない症例。
- (3) これより軽症例(腎生検で半月体形成が30～50%以下)での最適な治療法は明らかでない。多くの症例は上述した免疫抑制療法を伴う血漿交換が行われるが、実際はステロイドパルス療法と経口プレドニゾロンで改善することが多い。
- (4) 逆に透析が必要なほど腎機能が低下した症例で、これらの治療により腎機能が回復する可能性は極めて低い。これらの症例で肺泡出血がなければ、治療の利益より危険性が上回る可能性が高い。

### 5. その他の治療

Goodpasture症候群では肺泡出血が重篤となるに従い、鉄欠乏性貧血が進行する。適切なヘモグロビン値を維持することで低酸素血症を緩和し、さらなる循環虚脱を防ぐために輸血を行う。血行動態の維持と、十分な酸素供給が重要である。



## 予後

治療反応性と長期予後を決定する重要な因子

は、早期診断である。病初期の血清クレアチニン値と糸球体半月体陽性率は直接相関する。特に血清クレアチニンが5 mg/dl以上の症例では、75%以上の糸球体に半月体が存在する。発症72時間以内に血液透析が必要であった症例、特に全糸球体に半月体が存在する場合は、その大部分で維持透析が必要となる。軽症例では維持透析を避けることが可能であるが、進行例も存在する。保存されている糸球体の割合が、予後を決する最もよい指標である。

#### 文 献

- 1) Ooi JD, Holdsworth SR, Kitching AR : Advances in the pathogenesis of goodpasture's disease : From epitopes to autoantibodies to effector t cells. *J Autoimmun* 31 : 295-300, 2008
- 2) Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, et al : Alport's syndrome, goodpasture's syndrome, and type iv collagen. *N Engl J Med* 348 : 2543-2556, 2003
- 3) Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al : Molecular architecture of the goodpasture autoantigen in anti-gbm nephritis. *N Engl J Med* 363 : 343-354, 2010
- 4) Zhang Y, Su SC, Hecox DB, et al : Central tolerance regulates b cells reactive with goodpasture antigen alpha3(iv)nc1 collagen. *J Immunol* 181 : 6092-6100, 2008
- 5) Phelps RG, Rees AJ : The hla complex in goodpasture's disease : A model for analyzing susceptibility to autoimmunity. *Kidney Int* 56 : 1638-1653, 1999
- 6) Zou J, Hannier S, Cairns LS, et al : Healthy individuals have goodpasture autoantigen-reactive t cells. *J Am Soc Nephrol* 19 : 396-404, 2008
- 7) Ang C, Savige J, Dawborn J, et al : Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal

function. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 935-939, 1998

- 8) Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al : Long-term outcome of anti-glomerular basement membran antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 134 : 1033-1042, 2001

#### Summary

Pathogenesis and treatment of Goodpasture syndrome

Toshinori Takada<sup>1)</sup>, Eiichi Suzuki<sup>2)</sup>

Goodpasture syndrome is an "organ-specific" autoimmune disease caused by circulating antibodies against an antigen intrinsic to the glomerular basement membrane (GBM). The principal target for the anti-GBM antibodies is the NC1 domain of the alpha-3 chain of type IV collagen. The autoantibody epitopes specifically present in the lung and kidney are structurally sequestered by adjacent molecules. Thus, the Goodpasture epitopes are described as "cryptic", in terms of the capacity for autoantibodies to access the target. The treatment of choice is plasmapheresis combined with prednisone and cyclophosphamide. The proportion of preserved glomeruli may be the best determinant of prognosis.

[*Rinsho Kensa* 55 : 1312-1317, 2011]

- 1) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, 1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, Niigata 951-8520, Japan
- 2) Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, Niigata 951-8520, Japan

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

### 災害時のこころのケア

サイコロジカル・ファーストエイド 実施の手引き 原書第2版

Psychological First Aid: Field Operations Guide, 2/e

著 アメリカ国立子どもトラウマティックストレス・ネットワーク、  
アメリカ国立PTSDセンター  
訳 兵庫県こころのケアセンター

●A5変型 頁192 2011年  
定価1,260円(本体1,200円+税5%)  
[ISBN978-4-260-01437-3]

本書は、9.11同時多発テロなどを経験した米国が繰り返してきた「災害被害者のための心理的支援マニュアル」の決定版である。分野横断的な「包括性」、会話例を多用した「具体性」において極めて評価が高いだけでなく、「書を与えないこと」を第一義に、生活援助へと大きく軸足を移した点で画期的。「何をすべきで何をすべきでないのか」を明示し、繊細かつ大胆なアプローチ法を列挙する。専門家は一度は目を通してほしい。