

## 第142回 東邦医学会例会

平成 25 年 6 月 13 日 (木) 午後 1 時～5 時 00 分

平成 25 年 6 月 14 日 (金) 午後 1 時～5 時 40 分

東邦大学医学部大森臨床講堂 (5 号館 B1)

6 月 13 日 (木)

### A. 大学院学生研究発表

#### 1. 小児鼻咽頭における肺炎球菌保菌率と定着に関するリスク因子の解析および小児肺炎球菌ワクチン (PCV7) 接種による血清型の変化

上野正浩 (社会医学系)  
指導：西脇祐司教授 (衛生学)

Study 1：本邦での健康小児の鼻咽頭における肺炎球菌の保菌率と、その定着に関するリスク因子を評価することを目的に、229 名に培養を行い保菌のリスク因子について解析した。その結果、肺炎球菌の保菌率は 22%であった。リスク因子は多変量解析の結果、集団生活あり ( $p=0.049$ )、年長の同胞あり ( $p=0.006$ ) および夏季の保菌率低下 ( $p=0.028$ ) が統計的に有意であった。

Study 2：7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) 接種による、健康小児の鼻咽頭での肺炎球菌血清型の影響・変化について前方視的に追跡して検討することを目的とした。対象は PCV7 未接種者 134 名。PCV7 接種ごとの「ワクチン接種中」培養と、PCV7 最終接種から 2 カ月以上経過した時点での「ワクチン接種後」培養での、肺炎球菌の検出状況を解析した。その結果、ワクチン含有血清型 (vaccine-type：VT) の保菌率は「ワクチン接種中」に比して「ワクチン接種後」で有意に低下した ( $p<0.01$ )。

Study1 および Study2 の結論：PCV7 接種後には VT の有意な保菌率低下を認めたことから、肺炎球菌の定着に関するリスク因子に曝露する機会のある児には、PCV7 接種はなるべく早期からするほうがよいと考えられた。

Keywords：Streptococcus pneumoniae, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), vaccine-type (VT)

#### 2. 臨床分離肺炎球菌の rep-PCR 法と MLST 法による遺伝子型、莢膜型および薬剤耐性の解析

柏谷 淳 (機能系)  
指導：館田一博教授 (微生物・感染症学)

東邦大学医療センター大森病院にて 2009 年に臨床分離された肺炎球菌 248 株を対象とし、repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction (rep-PCR) 法、multilocus sequence typing (MLST) 法による遺伝型解析、および膨化試験による莢膜型同定を実施した。莢膜型は 21 に分類され、19F, 6B, 23F, 3, 19A が多くみられた。7 価蛋白結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV7) のカバー率は 59%、23 価莢膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine：PPV23) のカバー率は 82%であった。rep-PCR システムは対象菌株を 74 群に分類した。rep-PCR74 群から各 1 株ずつ MLST 解析したところ、発表時点で 41 の sequence type (ST) 型に分類された。全体の 39 株 (53%) は世界流行株 Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) クローンと共通する 9 つの clonal complex に属していた。rep-PCR は識別能が高く、かつ莢膜型・MLST 結果とおおむね相関した。

Keywords：Streptococcus pneumoniae, repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction (rep-PCR), multilocus sequence typing (MLST)

#### 3. 特発性肺線維症 (IPF) における N-アセチルシステイン単独吸入療法の効果とレドックス制御

村松陽子 (内科系)  
指導：本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis：IPF) に対する N-acetylcysteine (NAC) 単独吸入療法の有効性と

レドックスバランスの関連性を検討することを目的とした。未治療のIPF患者22例(71.8±6.3歳, 重症度I/II度: 19/3例)を対象にNAC吸入前, 吸入6カ月後で総グルタチオン(total glutathione: tGSH), 還元型グルタチオン(reduced glutathione: GSH), 酸化型グルタチオン(oxidized glutathione: GSSG), GSH/GSSG比等を測定し治療効果との関連性を検討した。治療効果判定はforced vital capacity (FVC) 変化率が5%以上の低下を悪化, それ以外を安定とし, 安定群, 悪化群の2群に分け比較検討をした。その結果, ΔFVCはNAC吸入6カ月後で, 安定群(n=16): +0.10±0.17 l, 悪化群(n=6): -0.21±0.08 lと安定群で有意な増加を認めた(p=0.0002)。各群の吸入前後の酸化ストレス値の変化は, 安定群でGSSG値の減少, GSH/GSSG比の増加傾向を, 悪化群でGSSG値の上昇, GSH/GSSG比の減少傾向を認めた。またFVC変化量とGSSG変化量が負の相関性(p=0.006, r=-0.59), GSH/GSSG比が正の相関性を認めた(p=0.009, r=0.57)。以上の結果から, IPFに対するNAC吸入療法の効果とレドックス制御の関連性が示唆された。

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), N-acetylcysteine (NAC), glutathione

#### 4. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の臨床病理学的検討

宇留賀公紀 (内科系)  
指導: 本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は, 特徴的で, 頻度の少ない, 致死的な肺動脈の腫瘍塞栓である。

1983年1月から2008年5月まで虎の門病院にて病理解剖を行われた症例を対象として検討を行った。その結果, 2215例の悪性腫瘍を有する連続した病理解剖症例中で, 30例(1.4%)がPTTMと診断された。線溶系亢進が測定を行った全21症例に認められた。腫瘍組織は腺癌がほとんどを占めた(28/30: 93.3%)。免疫組織学的検討において腫瘍細胞は, vascular endothelial growth factor (VEGF) が29例中28例で陽性(96.6%), tissue factor (TF) が29例全例(100%)で陽性となった。

悪性腫瘍を有する症例で, 凝固亢進を伴う呼吸不全をきたし, 主要肺動脈に血栓を認めない場合にはPTTMを疑うべきである。VEGFやTFが, PTTMの病態に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

Keywords: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), vascular endothelial growth factor (VEGF), tissue factor (TF)

#### 5. エネルギー代謝を介した心臓のペースメーカー活動調節機構の研究

丸山博子 (機能系)  
指導: 赤羽悟美教授 (統合生理学)

心臓の自動能の制御におけるエネルギー代謝機構の役割を明らかにするために, マウス摘出心房筋を用いて atrial rate (AR) を測定し, 脂肪酸(fatty acid: FA) およびグルコースの影響を検討した。また低酸素条件下における心房の機能を評価した。さらに心房筋の代謝物質の濃度を capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry (CE-TOFMS) を用いて網羅的に解析した。低濃度グルコース条件下では, コントロール群に比べ AR は有意に低く, 心房筋の adenosine triphosphate (ATP) レベルも低値を示し, 両者に相関が認められた。一方, FA 欠損下 (FA (-) 群) では, AR はコントロール群に比べて有意に低かったが, 心房筋の ATP レベルは高く, ATP が加水分解され高エネルギーを放出する過程が停滞していた。よって, FA (-) 群では, AR の低下により ATP の消費が抑えられた可能性が考えられた。また, 低酸素条件下においてコントロール群の AR は低下したが, FA (-) 群では有意に高く維持された。以上の結果から, 脂肪酸は, エネルギー基質としての役割に加えてシグナル調節機構を介して心房自動能の制御に関与しているという新たな仮説を提示した。

Keywords: atrial rate (AR), fatty acid (FA), adenosine triphosphate (ATP)

#### 6. 肺動脈性肺高血圧症例における TGF-β/BMP シグナル伝達関連遺伝子群の遺伝子解析

小島泰子 (内科系)  
指導: 佐地 勉教授 (大森小児科)

肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH) は, 肺動脈圧が特異的に上昇する進行性の疾患である。本疾患遺伝子としては transforming growth factor-beta (TGF-β) superfamily に属する bone morphogenic protein receptor 2 (BMPR2) 遺伝子の変異が報告されており, 同系に属する activin receptor-like kinase 1 (ALK1) および endoglin (ENG) 遺伝子変異も PAH の患者で報告されている。われわれは同系の他遺伝子解析を行い, これまでに SMAD8 変異1例, ALK6 (BMPR1B) 変異2例を同定報告した。既知の疾患遺伝子の異常を認めていない PAH 症例では, TGF-β/BMP シグナル関連の他遺伝子異常の存在が考えられたため, 成人 PAH 21 例に BMPR2, ALK1 の遺伝子解析を行い, 変異を認めない症例に ENG, SMAD1~8, ALK2~7 遺伝子の解析を行い, われわれの小児 PAH 遺伝子解析結果と比較検討した。その結果, 家族性 PAH

(familial PAH, FPAH) 4例全例で *BMPR2* 変異, 散発性 PAH (idiopathic PAH: IPAH) 17例中5例で *BMPR2* 変異, 1例で *ALK1* 変異を認めた. *BMPR2* および *ALK1* 変異を認めない IPAH 11例を対象とした15種類の遺伝子解析では変異を認めなかった. 今回の対象例では, *BMPR2*, *ALK1* 以外の TGF- $\beta$ /BMP シグナル関連の遺伝子異常は認めなかった. しかし疾患遺伝子が同定されていない症例が対象 PAH の過半数に存在するため, PAH 発症に関わる未発見の疾患遺伝子の存在が推察される. TGF- $\beta$ /BMP シグナル伝達にクロストークする Notch シグナル等に関する遺伝子解析も重要と考える.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, TGF- $\beta$  superfamily, *BMPR2*

### 7. Clinical application and their effects of cryopreserved autologous platelets in cardiovascular surgery—Functions and morphological findings of long term cryopreserved platelets—

亀崎昌道 (外科系)  
指導: 尾崎重之教授 (大橋心臓血管外科)

Based on the clinical application of the cryo-preserved autologous platelets (CPAPs) during surgery using extracorporeal circulation (ECC), we analysed the number of cases (556) and units (3618), as well as diseases. We could not observe any significant increase in the number of the platelets with the values changing below the normal range. Although the blood loss and bleeding time were also compared with the allogeneic transfusion cases that required the similar degree of ECC time, no significant differences could be observed. Hence indicating the absence of clinical effect by the administration of the CPAPs. However, it was confirmed for the first time that even the platelets cryopreserved for at least 15-years had maintained their functions and morphological findings. Hereafter, we intend to conduct using more high volumes of the CPAPs with no side effects.

Keywords: long term cryopreserved autologous platelets, platelet functions, morphological findings

### 8. インドキシル硫酸は血管内皮アリル炭化水素受容体を介して細胞老化を促進する

小泉雅之 (内科系)  
指導: 池田隆徳教授 (大森循環器内科)

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) に伴う心血管病 (cardiovascular disease: CVD) の発症, いわゆる心

腎連関は広く認知されている. また, CKD の進行に伴い蓄積する尿毒症物質は心腎連関のキープレイヤーである. われわれは尿毒症物質インドキシル硫酸 (indoxyl sulfate: IS) の血中濃度上昇がさらなる腎機能障害の進行と冠動脈疾患の罹患率に関与すること, IS が酸化ストレスを介して血管内皮細胞障害を惹起し, その障害にアリル炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor: AhR) が関与することを既に報告している. 一方で動脈硬化巣での老化血管細胞の存在や CKD における尿細管細胞での老化現象の亢進, 長寿関連遺伝子 *Sirt1* 活性と動脈硬化の関与が明らかとなっており, 心腎連関の促進に CKD による細胞老化に関与することが示唆されている. 本研究では, IS-AhR 経路が *Sirt1* の脱アセチル化活性を低減し, ヒト臍帯静脈血管内皮細胞での細胞老化の促進に関わっているという新たな知見を明らかにした. これらの結果は IS-AhR 経路の阻害が心腎連関を断ち切る新たな治療戦略となる可能性を示唆する.

Keywords: indoxyl sulfate (IS), aryl hydrocarbon receptor (AhR), vascular senescence

### 9. 上腹部開腹手術における体温低下と body mass index の関係

加藤崇央 (外科系)  
指導: 落合亮一教授 (大森麻酔科)

全身麻酔中には熱の再分布と放散による低体温が起こり, 種々の周術期合併症の一因となる. 強制温風式加温が有効な手段であるが, 体温低下を来す症例も多数存在する. 術中の体温変動に関わる因子に患者要因があると考え, 今回, body mass index (BMI) が術中体温低下に及ぼす影響について検討した. 上腹部開腹手術を予定した患者50名を対象とした. 硬膜外麻酔併用全身麻酔で管理を行い, 40℃設定とした強制温風式加温装置 (EQ-5000<sup>®</sup>, スミスメディカル・ジャパン (株), 東京) と上半身用ブランケットで加温を行った. 室温は24℃に設定し, 中枢温として咽頭温を導入直後から15分ごとに記録した. 測定開始時体温と最低体温の差 (中枢温の最大低下量:  $y$ , °C) を求め, BMI ( $x$ , kg/m<sup>2</sup>) との関係を検討した. 統計には回帰分析を用い,  $p < 0.05$  を有意とした. その結果, BMI と中枢温の最大低下量の最適な回帰関数は  $y = -0.0087x^2 + 0.44x - 5.6$  ( $p = 1.6 \times 10^{-8}$ ,  $R^2 = 0.54$ ) であった. 以上のことから, BMI 25 kg/m<sup>2</sup> の患者は体温低下を来しにくく, 低体重患者だけでなく肥満患者においてもさらなる体温保持策が必要である.

Keywords: perioperative hypothermia, body mass index (BMI), forced-air warming

## 10. *Clostridium difficile* 感染症における interleukin-17 の役割

中川知亮 (内科系)  
指導：佐地 勉教授 (大森小児科)

*Clostridium difficile* 感染症 (CDI) は、毒素により炎症性メディエーターの産生、好中球遊走、組織傷害が誘導される。Interleukin-17 (IL-17) は、種々の細菌感染への関与が知られているが、CDIにおける役割は不明である。マウスモデルを用いて評価した。野生型 BALB/c (WT), IL-17A/F 二重欠損マウス (IL-17KO) に抗菌薬を前投与した後、*Clostridium difficile* BI/NAP1/027 株を経口感染させ、便性変化、体重変化、大腸の浮腫、便中菌数、盲腸の炎症性メディエーター [IL-6, macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)] 量を評価した。

その結果、IL-17KO は WT に比して、便中菌数は同等だが、便性変化、体重変化、大腸の浮腫が軽減した ( $p < 0.01$ )。IL-17KO の炎症性メディエーター産生量はいずれも有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。これらのことから IL-17 は CDI の病態に関与することが示唆された。

Keywords : *Clostridium difficile*, interleukin-17, mouse model

## 11. 実験的自己免疫性神経炎に対する irbesartan 投与の影響

北菌久雄 (内科系)  
指導：藤岡俊樹教授 (大橋神経内科)

Guillain-Barré syndrome (GBS) の動物モデルである実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis : EAN) に irbesartan (IR) を投与し効果を検討する。

週齢 7 週のマウス Lewis ラットをウシ P2 蛋白の一部の合成ペプチドで免疫して EAN を惹起し、免疫 2 日目から連日 IR 投与の high dose 群と low dose 群、対照として amlodipine (AM) または vehicle のみを経口投与した群に分けた (各群  $n=5$ )。症状は尾、後肢、前肢の運動障害を 3 段階に評価しそのスコアの総和 (最大 9) で表現した。馬尾神経の組織学的検索、real time polymerase chain reaction (PCR) による神経内サイトカイン rebonucleic acid (RNA) 発現の変化も検討した。その結果、IR high dose 群の重症度は全経過で他群と比較し軽微で、組織学的には他群と比べ脱髄が軽度で CD68 陽性細胞の浸潤も軽度だった。神経内サイトカイン発現は AM 群が 11~14 日目に Th1 優位になったのに対し IR high dose 群は 14 日目以後 interleukin-10 (IL-10) 発現が増加した。

以上の結果より、IR は EAN の重症度を抑制し、脱髄と

macrophage の浸潤を抑制した。これは interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) の抑制と IL-10 の upregulation の関連の他に、IR が有する C-C chemokine receptor 2b (CCR2b) の阻害作用を通じて末梢神経への単核細胞浸潤が抑制されたためと考えられた。

Keywords : Guillain-Barré syndrome (GBS), experimental autoimmune neuritis (EAN), irbesartan (IR)

## 12. グリオーマ幹細胞の放射線治療時の代謝変化

藤田 聡 (外科系)  
指導：岩淵 聡教授 (大橋脳神経外科)

神経膠芽腫再発には、グリオーマ幹細胞 (glioma stem cell : GSC) の治療抵抗性が関与していることが知られている。この抵抗性には元々の幹細胞性だけでなく、治療刺激に対する癌幹細胞の適応反応が関係していると報告されている。しかし、治療刺激に対する GSC の代謝変化が適応反応に関与しているかは不明である。そこで、われわれは GSC モデルを使用して、反復放射線照射中に起こる GSC の代謝変化を解析した。Ink4a/Arf $^{-/-}$  マウス由来の神経幹細胞に H-RasV12 を過剰発現させ、それを同系マウス脳に移植し神経膠芽腫様腫瘍を形成させた。その腫瘍内の腫瘍幹細胞集団 (tumor sphere : TS) に *in vitro* で分割合計 60 Gy 照射し、残存する細胞集団 (tumor sphere radiation resistance : TSRR) を獲得した。TSRR ではグルコース消費量と乳酸産生が TS に比べて有意に低下していた。この結果より、GSC は反復放射線照射中に代謝変化を引き起こしていることが判明した。この変化がさらなる幹細胞特性増強の一因と考えられ、今後の神経膠芽腫の新たな治療ターゲットになると考えられた。

Keywords : glioma stem cell (GSC), radiation, cancer metabolism

## 13. CDK inhibitors regulate the proliferation of Müller glia in the mouse retina

リーシャン・ウル・クレイシ (機能系)  
指導：佐藤二美教授 (生体構造学)

The effects of deletion of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors p21 and p27 on the proliferation of Müller glia were analyzed in the mouse model of retinal photoreceptor damage. Proliferation of Müller glia after photoreceptor damage was enhanced in the absence of p21 or p27, indicating that these CDK inhibitors negatively regulate the proliferative potential of Müller glia.

Keywords : cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors, proliferation, Müller glia

#### 14. National survey on eyelash extensions and their related health problems

天野由紀 (社会医学系)  
指導：西脇祐司教授 (衛生学)

Eyelash extensions involve synthetic eyelashes, made of chemical fibers or other materials, which are glued one-by-one onto natural lashes. However, there are no uniform and well-established guidelines for this procedure. Consultations with ophthalmologists and local consumer centers regarding eyelash extension-related skin and eye disorders have been increasing yearly throughout Japan. The present study was conducted to obtain epidemiologic data on eyelash extensions and their related health problems among the Japanese.

Data from 2000 women, aged 15 to 59 years and randomly selected from across the country according to the demographic composition of Japan, were included in the analysis.

In total, 205 (10.3%) respondents reported having experienced eyelash extensions (average, 6.2 procedures; median, 3.0), with a peak among those aged 25 to 29 years and a larger proportion of those living in urban areas than in rural areas. Of these women, 55 (26.8%) experienced health problems such as ocular hyperemia, pain, and itchy swollen eyelids.

Eyelash extensions are a popular procedure, especially urban, young women. However, attention needs to be paid on the potential health risks of the procedure.

Keywords : eyelash extensions, health problems, epidemiology

#### 15. 統合失調症における内発的動機づけと関連因子の検討

戸部美起 (内科系)  
指導：水野雅文教授 (精神神経医学)

近年、統合失調症患者の内発的動機づけ (intrinsic motivation : IM) が注目されている。われわれは、一般的因果律志向性尺度 (General Causality Orientation Scale : GCOS) を用いて患者の IM を健常者と比較し、患者の IM と精神症状、社会機能の関連を検討した。本研究は、外来通院中の患者 16 名 (平均年齢 43.2 歳, 男 : 女 13 : 3 人) および健常者 24 名 (平均年齢 33.6 歳, 男 : 女 13 : 11 人) を対象に行った。本研究では、IM の trait 尺度として、GCOS を使用した。精神症状は日本語版簡易精神症状評価尺度、社会機能は日本語版社会機能評価尺度を用いて評価した。

本研究は、あさかホスピタルの倫理委員会の承認を得て行った。患者群では、健常者群に対し有意にコントロール志向性が高く ( $p < 0.01$ )、動機づけ喪失志向性も有意に高かった ( $p < 0.05$ )。患者群において、自律志向性、コントロール志向性と社会機能の間に、それぞれ有意な相関 ( $p < 0.01$ ) を認めた。本研究により、患者は、健常者に比し外発的に動機づけられやすい一方で、動機づけが喪失されやすいことが示された。また、患者の動機づけと社会機能が関連することが示された。

Keywords : intrinsic motivation (IM), neurocognition, schizophrenia

#### 16. 健常者、前立腺肥大症患者、前立腺癌患者における尿中 Tamm-Horsfall 蛋白の差異

笠原瑞希 (外科系)  
指導：永尾光一教授 (大森泌尿器)

Tamm-Horsfall 蛋白 (THP) とは尿中に最も多く存在する糖蛋白であり、これまでさまざまな研究がなされているが、その生理的役割は依然として不明な点が多い。近年 THP が免疫系に関与するという報告を受け、前立腺肥大症と前立腺癌におけるサイトカインの発現に相関関係があることから、前立腺疾患における THP の差異に着目した。健常者、前立腺肥大症患者、前立腺癌患者における尿中 THP の濃度、分子量、糖鎖構造、glycosyl phosphatidylinositol (GPI) アンカーの有無を調査した。尿中 THP 濃度は健常者、前立腺肥大患者と比較し前立腺癌患者で高い傾向があった (健常者  $253.60 \pm 203.02$  ng/ml, 前立腺肥大症患者  $256.00 \pm 163.25$  ng/ml, 前立腺癌患者  $338.96 \pm 193.07$  ng/ml)。また、前立腺肥大症患者、前立腺癌患者においても、尿中 THP 濃度は血清 prostate specific antigen (PSA) 濃度と相関は認めなかった ( $r = -0.14, -0.11$ )。今後尿中 THP が血清 PSA を凌ぐ簡便かつ有用な前立腺癌マーカーとなりうる可能性を発見したことは強調したい。

Keywords : Tamm-Horsfall protein (THP), prostate carcinoma, sugar chain

6 月 14 日 (金)

### B. 一般講演

#### 1. パワープレ (パワフルなプレゼンテーション) とは?

ターナー RJ (英語学)

Over many years of biomedical editing and teaching I have seen *hundreds* of PowerPoint presentations. Unfortunately, most slides were just text, and the author simply

read out what was written on the screen. In such cases:

- The message is entirely lost through overly complex slides
- The audience will remember little and be bored
- The presenter need not be present!

I will show maximum impact example slides for a powerful presentation.

Keywords : presentations, PechaKucha, biomedical editing

## 2. 延髄虚血性病変に起因した洞停止をきたす吃逆性失神に対して薬物療法が奏効しペースメーカー植え込みを回避し得た症例

秋津克哉, 藤野紀之, 冠木敬之 (大森循環器内科)

症例は79歳女性。主訴は繰り返す失神発作である。失神時に洞停止が認められ、恒久的ペースメーカー植え込み目的で当院に紹介入院となった。心電図、心エコー、血液生化学検査に異常所見はなかった。入院後の観察で、吃逆時に強い嘔気と咳嗽が出現し、その後に失神をきたすことが判明した。モニター心電図で失神時に洞停止を認めていたが、血圧をモニタリングしたところ、洞停止を認めずに急激な血圧低下で失神することも確認された。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) の施行では、延髄腹側部に新規の脳梗塞像とその周囲に虚血性変化が認められた。吃逆が失神発作に強く関与している可能性が高いと判断し、まず薬物治療による加療を選択した。吃逆抑制として漢方薬である芍薬甘草湯、迷走神経反射抑制としてムスカリン受容体遮断作用のあるジソピラミドを投与したところ、吃逆および失神とも完全に消失した。延髄梗塞に伴う吃逆性失神の治療において興味ある症例と考えられたので報告する。

Keywords : hiccup, syncope, disopyramide

## 3. Churg-Strauss 症候群に壊死性好酸球性胆嚢炎を併発した1例

若林宏樹, 早川 翔, 桑原良成, 入江珠子  
吉田 正, 力武はぎの, 若林 徹, 岡田倫明  
黒田敏久, 川島健吾, 松澤康雄 (佐倉内科)  
蛭田啓之, 徳山 宣 (佐倉病院病理)

急性胆嚢炎の手術目的で他院より転院。転院前日より左動眼神経麻痺が出現し、血液検査上好酸球異常増多を認めた。その後、骨髄穿刺において白血病等の血液疾患が否定され、耳鼻科的検索にて好酸球浸潤を伴う副鼻腔炎が証明された。また、喘息既往があり消化管出血に起因すると思われる下血を認めたことから Churg-Strauss 症候群と診断した。ステロイド治療を開始し、末梢血中の好酸球数は改

善するが正常化せず、ステロイドの漸減に伴い再燃した。腹部症状も好酸球数の増加に伴い増悪し、胆嚢炎症状の増悪と考えた。また腹部エコーで新たに偽腫瘍を疑うポリープが出現し、壊死性好酸球性胆嚢炎と診断。胆嚢摘出術を施行した。摘出した胆嚢より多発性潰瘍と好酸球浸潤を伴う血管炎・肉芽腫を認め、アレルギー性肉芽腫性血管炎と診断した。術後のステロイド反応性は良好で、速やかに好酸球数は正常化した。経過から好酸球性の胆嚢炎がステロイド抵抗性に関与していたと考えられた。

Keywords : Churg-Strauss syndrome, gangrenous cholecystitis, eosinophilia

## 4. 感染性硬膜下血腫をきたした1例

長尾考見, 近藤康介, 原田直幸, 根本匡章  
周郷延雄 (大森脳神経外科)  
安藤俊平, 羽賀大輔, 黒木貴夫  
長尾建樹 (佐倉脳神経外科)  
宮崎親男 (三郷中央総合病院脳神経外科)

われわれは慢性硬膜下血腫術後に重症化した尿路感染から敗血症を発症し、残存していた血腫に感染が波及した感染性硬膜下血腫の1例を経験したので報告する。

症例は78歳女性。X年9月に右慢性硬膜下血腫に対して穿頭血腫洗浄術を施行。1年後10月1日に腎盂腎炎再増悪し敗血症性ショックとなり東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科にて入院加療を行った。同年11月12日に発熱・活力低下で同脳神経外科外来受診。意識レベルの低下もあり頭部 computed tomography (CT) 施行。残存血腫被膜が厚い高吸収域に変化し内部には低吸収域の液体貯留がみられ炎症反応も高く膿瘍化した硬膜下血腫を疑い手術施行した。被膜は厚く切開すると白色の膿が噴出し、可及的に排膿洗浄後ドレナージを行った。膿培養では以前の敗血症の起原菌と同一であった。術後は抗生剤加療にて炎症所見は軽快、意識障害も改善したため退院した。慢性硬膜下血腫の被膜は血管に富んでおり、敗血症により血行性に感染し膿瘍を形成したものと推察された。

Keywords : chronic subdural hematoma, infected subdural hematoma, sepsis

## 5. 大森病院眼科救急医療についての検討

松本 直 (大森眼科)

平成22年より平日の救急医療を昭和大学病院、荏原病院と輪番制で行い、輪番制開始前と開始後の救急医療、時間外手術につき統計的に検討を行った。またアンケートを行い受診経緯、受診前連絡の有無につき検討した。

輪番開始前の平成21年と開始後の平成22年以降の救急

患者の統計を比較検討した。その結果、輪番制開始後、全救急患者数は減少した。非輪番日の受診者数は激減した。前眼部疾患が60~70%を占め、年度間で差は認めず、2次救急患者数も変化はなかった。時間外手術件数は増加した。受診経緯は半数が何らかの機関で紹介を受け、残り半数は直接の来院であった。約半数が受診前に連絡をしていた。

輪番制開始後は全救急患者数が減少したが2次救急患者数は変化はなかった。軽症の患者が受診を控えた可能性が考えられた。また医局員の負担減に伴い時間外手術件数は増加した。以前は緊急手術で地域の眼科1次救急が完全に停止する場合もあったが、2次救急の患者も含まれているため、このような体制を構築し地域の救急医療を守ることは大事であると考えた。

Keywords : ophthalmology emergency, patient statistics

## C. 平成24年度プロジェクト研究報告

### 6. 臨床分離大腸菌の薬剤耐性獲得における遺伝子水平伝播の役割に関する研究

青池 望, 小口晋弥 (微生物・感染症学)

大腸菌におけるキノロン耐性とセフェム耐性は疫学的に関連が指摘されているが、両者の耐性獲得機序は異なるため耐性化が同時に起こったとは考えにくい。今回われわれは大腸菌の複数抗菌薬の耐性化機序を推定するため、大森医療センターで臨床分離された腸管外大腸菌140株を用い、薬剤耐性の遺伝型 [基質特異性拡張型βラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 遺伝子検出, キノロン耐性決定領域 (quinolone-resistant determinat region : QRDR) の変異パターン] と遺伝的背景型 (multi-locus sequence typing : MLST, パイロシーケンスを用いた簡易遺伝子型別) の相関を検討した。

140株中34株がキノロン耐性、18株がセフェム耐性のうち13株が両方の耐性を保有していた。キノロン耐性はCC131, CC354など特定の遺伝子背景型へ集中していたが、セフェム耐性、ESBL産生株は複数の遺伝子背景型に分布していた。両薬剤に対する耐性を保有していたCC131, CC354は今後臨床の場でも問題になると思われる、特別な注意をもって監視することが有用と考えられた。

Keywords : extended-spectrum β-lactamase (ESBL), fluoroquinolone resistance, *Escherichia coli*

### 7. レジオネラ感染におけるIL-17の役割

梶原千晶, Anwarul Haque (微生物・感染症学)

細胞内寄生菌の感染防御には、Th1型以外にもTh17型免疫応答も重要な役割を持つことが明らかとなってきた。これまで当研究室において、レジオネラを感染させたマウス肺組織中にはinterleukin-17A (IL-17A) およびFの産生が認められ、これらにより炎症性サイトカイン産生が誘導されること、さらにIL-17AF欠損型マウスは野生型に比べて有意に感染後の生存率が下がることを報告している。

今回、レジオネラ肺炎モデルマウスを用いてIL-17A産生細胞の特定を試みた。その結果、感染早期においてはγδT細胞が産生源であることが分かった。また、感染早期におけるIL-17AおよびFの機能評価を炎症性メディエーターの誘導能を指標に行った。マウス骨髄由来マクロファージにレジオネラ感染刺激後、IL-17A若しくはFを添加すると、IL-17A濃度依存的に炎症性メディエーターの発現量が増加した。今後はIL-17AとFの関係性についても検討を行う予定である。

Keywords : interleukin-17 (IL-17), *Legionella pneumophila*, pneumonia

### 8. New Delhi metallo-β-lactamase 1 (NDM-1) 産生菌敗血症モデルを用いたイミペネムとCa-EDTAの併用効果

吉住あゆみ, 村上日奈子 (微生物・感染症学)

New Delhi metallo-β-lactamase-1 (NDM-1) はモノバクタム系薬を除く多くのβラクタム系薬を分解する。従ってこれらの菌による感染症が起きた場合、治療が困難となることが予想され、新たな治療法の開発が必要となる。Ethylenediamine tetraacetic acid, disodium calcium salt (Ca-EDTA) はEDTAにCaを結合させることで毒性を減らした化合物で、現在鉛中毒の治療薬に使用されている。Metallo-β-lactamase (MBL) 産生緑膿菌ではこのCa-EDTAとイミペネム (imipenem : IPM) を併用し肺感染モデルでの生存率、肺内菌数の減少が優位にみられたとの報告がある。今回われわれはNDM-1産生菌に対するCa-EDTAと抗菌薬の併用効果を*in vitro* および*in vivo* の系で検討した。その結果NDM-1産生菌のminimum inhibitory concentration (MIC) 値はIPM単剤での場合 (IPM 512 μg/ml) と比較しCa-EDTAの併用下では大幅な改善が認められた (IPM 2 μg/ml)。またNDM-1産生大腸菌によるマウス敗血症モデルにおいては、IPMとCa-EDTAを併用した場合IPM単剤投与と比較して血中生菌数が1 log減少していた。

Keywords : New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1); ethylenediamine tetraacetic acid, disodium calcium salt (Ca-EDTA); combination therapy

## 9. 細菌の病原性に基づいた新規感染症治療薬の開発およびそのターゲット分子の探索

木村聡一郎 (微生物・感染症学)  
田邊雅章 (佐倉呼吸器内科)

本研究では、抗菌薬の“殺菌性”ではなく、宿主の病態に大きく関わる細菌の“病原性”を抑制することによる新たな治療法を提案することを目的として種々の検討を加えた。本研究で対象としている病原性制御機構である cyclic di-GMP シグナル伝達機構とともに、quorum sensing (QS) と呼ばれる制御機構は広く病原性に関与することが知られており、既にわれわれの研究グループでも複数の成果を報告している。しかし、これら両者の関連性についてはほとんど知られていない。そこで昨年度までに作成した cyclic di-GMP 関連遺伝子欠損株 ( $\Delta pde$ ) と、既に保有している QS 関連遺伝子欠損株 ( $\Delta lasI$ ,  $\Delta rhII$ ) を用いて、これらの関係性について検討した。その結果、QS 機構は *pde* 遺伝子の発現に対して正に制御しており、一方で cyclic-di-GMP は直接的もしくは間接的に QS 機構を負に制御していることが分かった。

Keywords : quorum sensing, cyclic di-GMP, *Pseudomonas aeruginosa*

## 10. 心肺蘇生に影響する指標の探索

中村裕二 (薬理学)  
北原 健 (大森循環器内科)

薬物作用下の患者が蘇生処置の際にどのような変化を示すかを探索することを目的とした。2011年4月～2012年3月に最適な蘇生の条件設定を主眼に実験を行った。

ビーグル犬の右大腿動脈から動脈圧を、スワンガンツカテーテルから肺動脈圧および右房圧を、気管カニューレの内腔から胸腔内圧を測定した。心室細動を誘発し、active compression-decompression/standard-cardiopulmonary resuscitation (ACD/STD-CPR) およびインピーダンスバルブ使用/非使用下で心臓マッサージを行い、血行動態を比較した (n=4)。その結果、ACD-CPR とインピーダンスバルブ使用下において、胸腔内圧の有意な低下を認めた。一方、動脈圧、肺動脈圧、右房圧には有意な変化を認めなかった。これは胸腔内圧の低下によって右房が拡張し、流入する血液が増加したことを示していると考えられた。

以上のことから、ACD-CPR とインピーダンスバルブの有用性が示された。今後さらに蘇生の条件を詰め、薬物作用下の評価を予定している。

Keywords : resuscitation, active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation (ACD-CPR), impedance threshold device

## 11. 当院における市中感染型 MRSA 感染症の分子疫学変化

前田 正 (総合診療・救急医学)  
高田裕子 (大森皮膚科)

2008年と2012年上半期の、東邦大学医療センター大森病院外来患者の皮膚検体から分離され保存されているすべての methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、それぞれ 57 株・31 株 (同一患者から複数の菌株が分離された場合は、最初の株のみを対象とした) に対し分子学的に staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typing を行い、さらに毒素因子保有状況を調査した。2008年と経年的な変化を検討したところ、MRSA 検体総数 (例年 600 検体程度) と外来皮膚 MRSA 検体数 (例年 60 検体程度) 自体はほぼ横ばいであった。

しかし community-acquired MRSA (CA-MRSA) に特徴的な SCC*mec* IV, V 保有株は 2008 年では約 30% (17/57) に対し、2012 年は 18/31 (58%) と大幅に上昇していた。

米国等で流行している USA300 が保有する毒素遺伝子 Pantone-Valentine leukocidin (PVL) の保有株の増加はなく、USA300 が市中において dominant になっているわけではなさそうだが、本邦でも CA-MRSA 感染が拡大しつつあることが示唆された。

2008 年の検体ではその他の typing 法 [multilocus sequence typing (MLST) や phage open reading frame typing (POT) 法] も検討しているため、クローナリティ評価のため、2012 年の検体でもそれらに関して今後行う必要がある。

Keywords : community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*), USA300

## 12. ALK 融合型癌遺伝子陽性肺癌における免疫染色と FISH 法の有用性の検討

磯部和順, 小林 紘 (大森呼吸器内科)  
長谷川千花子 (大橋病院病理学)

最近開発された intercalating antibody-enhanced polymer (iAEP) 法を用いた免疫染色 (iAEP-immunohistochemistry : iAEP-IHC) および fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法の有用性を明らかにすることを目的とした。

2009年4月から2011年12月まで、東邦大学医療センター大森病院で手術および生検を行った原発性肺癌のうち腺癌または分類不能非小細胞癌 (non-small-cell lung cancer : NSCLC) 43 例を対象とし、iAEP-IHC と FISH 法での anaplastic lymphoma kinase (ALK) 検出率差を比較検討した。



患者背景は平均年齢：66.4歳（37-83歳），男性/女性：29/14，組織型：腺癌/NSCLC：41/2，臨床病期はIA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV：16/7/2/3/8/3/4，非喫煙者/既喫煙者/喫煙者は9/28/6，喫煙指数は $797 \pm 895$ ，epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異はあり/なし：7/36。検体は手術/気管支鏡下腫瘍生検/リンパ節生検/針生検：37/4/1/1。ALKは免疫染色とFISH法とともに2/43例（4.7%）に検出され，一致率は100%であった。

iAEP法を用いたALK免疫染色およびFISH法の精度は良好であった。

Keywords：anaplastic lymphoma kinase (ALK)，intercalating antibody-enhanced polymer (iAEP)，fluorescence *in situ* hybridization (FISH)

### 13. 特発性肺線維症における肺線維芽細胞の抗アポトーシス機構の解明

廣田 直，後町杏子（大森呼吸器内科）

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis：IPF) 患者におけるサイクロスポリン A (cyclosporin A：CsA) の治療効果は，いまだ明らかにされていない。

Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) により誘導される筋線維芽細胞からのコラーゲン合成について，CsAの抑制効果を検討することを目的とした。

TGF- $\beta$  を作用させたヒト胎児肺線維芽細胞株 (MRC-5) を用い，サイクロスポリンを加えた後の messenger ribonucleic acid (mRNA) を採取し，alpha smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) の発現，マイクロアレイにより遺伝子変化について検討した。その結果，TGF- $\beta$  によって誘導された筋線維芽細胞は，CsA を作用させることにより mRNA 発現が抑制された。また，その際の遺伝子群の動きについてもマイクロアレイより得られた。

TGF- $\beta$  の作用により筋線維芽細胞から生成される  $\alpha$ SMA は CsA によって抑制された。これは肺線維化治療に対する新たな基礎的見解を加えると考えられた。

Keywords：cyclosporine，myofibroblast，idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

### 14. 血管炎症候群における midkine の役割

楠 芳恵，鍋木 誠（大森膠原病科）

血管炎症候群患者における midkine (MK) の役割を明らかにするため，未治療の血管炎症候群患者32名と健常者

10名の血清MKをenzyme linked immunosorbent assay (ELISA) で測定し，臨床症状との相関を調べた。さらに，1年間経過観察可能であった患者29名について，予後と治療前血清MK値との関連を解析した。他に，患者生検組織のMKの免疫染色を行い，組織上での発現を確認した。患者の平均年齢は65.6歳，女性が20名（62.5%），平均罹病期間は2.2カ月で，5名が治療後1年以内に死亡していた。血清MKは健常者平均 $284.4 \pm 57.8$  pg/mlに対し，血管炎症候群患者は $2316.3 \pm 3275.0$  pg/mlと統計学的有意差をもって高値であった。血清MK値とC-reactive protein (CRP)，赤沈，疾患活動性との間に相関はなかった。しかし，1年予後については血清MK高値群の生存率が統計学的有意差をもって低かった。また，患者腎組織，皮膚組織の免疫染色でMKの発現が確認された。以上のことから未治療血管炎症候群患者における血清MK測定は，患者予後予測に有用であると考えられた。

Keywords：midkine (MK)，vasculitis syndrome，connective tissue disease

### 15. 川崎病動脈炎モデルの血管炎成立過程におよぼす抗TNF- $\alpha$ 療法の影響

大原関利章（大橋病院病理）  
直井和之（大森小児科）  
村石佳重（大橋病院病理部）

カンジダ菌体抽出物誘導川崎病動脈炎モデルの血管炎成立過程に及ぼす抗tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) 製剤の影響について検討した。既報に従い動脈炎を惹起。無治療群 (C群)，etanercept投与群 (E群) を設定，起炎物質接種後マウスを経時的 (6, 12時間, 1, 2, 5, 8, 11, 14, 28日) に屠殺し，両群の組織像を比較した。その結果，C群では，起炎物質接種後6時間から微小な内膜炎が散見され，時間の経過とともにその範囲は拡大した。汎血管炎は11日以降に生じ，その範囲は時間の経過とともに拡大した。一方，E群では起炎物質接種後11日までは軽微な内膜炎すら認められず，14日でもわずかに内膜炎が散見されるに留まった。28日では汎血管炎がみられたが，その病変範囲や炎症の程度はC群と比較して縮小・軽減化していた。抗TNF- $\alpha$ 療法による汎血管炎抑制機序の1つとして初期変化である内膜炎の発生抑制が示唆された。

Keywords：Kawasaki disease，*Candida albicans*，tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )