

第66回 東邦医学会総会

平成24年11月8日(木) 午後1時～4時44分

平成24年11月9日(金) 午後1時～3時10分

東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

11月8日(木)

A. 一般講演

1. ライフヒストリー法を用いた質的研究

藤代健太郎 (教育開発室)
大串雅子, 尾内大志, 栗田昂幸, 曾我天馬
平野 慧 (医学部4年)

医学生が高齢の患者の過去に経験したことやものの考え方を聞き、とりまく社会と患者の持つ病気の本当の意味を理解することを目的として医学部4年生3名ずつ2組が、それぞれ1名の高齢の慢性疾患患者の自宅を2度訪問し、患者のライフヒストリーを聴取した。解析方法は、患者自身の事柄を主観的情報、学生が感じた事柄を客観的情報として箇条書きし、3名の学生で共通する項目を抽出した。

その結果、主観的情報では、「自身の病気よりも介護している夫の方が心配である」、「人と接すると元気になる」、客観的事項では、「自分達学生は恵まれている」、「猫の存在が患者の生活に不可欠である」、などが挙げられた。

以上のことから、学生は自身の心情変化と患者との距離感の変移を実感し、医療者は患者の置かれている立場を包括的に理解した上で、個々に対応することを求められていることが分かった。ライフヒストリー法を用いることで、学生は患者に接する考え方に変容があった。

Keywords: life history method, qualitative research, modification

2. 繰り返す慢性心不全増悪状態に対してトルバプタン投与が有効であった1例

岡 崇, 伊賀 淳, 藤井悠一郎, 久武真二
池田隆徳, 山崎純一 (大森循環器内科)

8歳, 女性. 拡張型心筋症にて心臓再同期療法を施行も

著明な低左心機能を認め、心不全増悪を繰り返していた。今回、体重増加に対するループ利尿薬増量の結果、血管内脱水を来した。脱水是正後、心不全増悪しトルバプタン投与開始。適切な体液管理が可能となり、退院後もトルバプタン継続にて入院を回避している。ループ利尿薬では水分コントロールが困難な症例に対し、トルバプタンが有効であった症例を経験した。

3. 排尿時の下腹部痛を契機に来院した化膿性恥骨結合炎の学童例

正田八州穂, 羽賀洋一, 三井一賢, 佐藤真理
松裏裕行, 小原 明, 佐地 勉(大森小児科)
柘植新太郎, 土谷一晃 (大森整形外科)
吉澤定子 (大森感染管理部)

化膿性恥骨結合炎は恥骨結合炎を契機に細菌感染を合併し、骨髄炎に至る疾患である。

症例は生来健康な15歳女児。バスケットボール部に所属。発熱、排尿時の下腹部痛を主訴に来院。膿尿は認めず炎症反応高値、赤沈亢進を認めた。腹部造影computed tomography (CT)で膀胱前面に境界不鮮明な腫瘍性病変を認め、内部は低吸収域を呈した。骨盤内感染症と診断し抗菌薬治療で一時改善した。しかし、その後早期に再燃し、腹部magnetic resonance imaging (MRI)にて化膿性恥骨結合炎から波及した膀胱前面の膿瘍の診断に至った。本疾患はスポーツをきっかけとすることが多く、小児では比較的古いな疾患である。診断にはMRIが有効であった。今回の症例で認めた排尿時痛は、膿瘍の一部が膀胱に接しているため炎症が膀胱に波及したため生じたと考えられた。激しい運動を行っている児の下腹部痛では化膿性恥骨結合炎も念頭におき診察することが大切である。

Keywords: pubic symphysis, adolescence, pain on urination

4. 脳血管内治療においてコレステロール塞栓症を合併した1手術例

福島大輔, 原田雅史, 梶田博之, 野本 淳
近藤康介, 原田直幸, 根本匡章, 周郷延雄
(大森脳神経外科)

コレステロール塞栓症は大血管にある動脈硬化性粥腫の破綻により飛散したコレステロール結晶が全身の小血管を閉塞し, 多臓器不全を引き起こす疾患である。今回われわれは内頸動脈狭窄症に対して percutaneous transluminal angioplasty (PTA) を施行した患者で, 術後コレステロール塞栓症を発症した症例を経験したので報告する。

70歳男性。近医で左内頸動脈狭窄を指摘され当科受診。脳血管撮影にて左内頸動脈の near occlusion であり, staged carotid artery stenosis (CAS) を予定し, 左内頸動脈に対して PTA を施行。手術後経過は良好も, 術後より BUN/Cr が上昇し続け, 東邦大学医療センター大森病院腎センターで腎生検を施行し, コレステロール塞栓症と診断。スタチン, 血圧管理, ステロイド, プロスタサイクリン, low density lipoprotein (LDL) 吸着療法を施行し, 一時腎機能は改善傾向であったが, その後ニューモシスチス肺炎を併発し永眠。コレステロール塞栓症は1年死亡率が70~80%である。近年の報告で LDL 吸着療法やステロイドパルス療法などが有効という報告もあるが, いまだに予後は不良であり, 血管内治療を行う上で念頭に置かなければならない疾患であると考えられる。

Keywords : cholesterol crystal embolism, carotid artery stenosis, complication

5. 迷入経路が不明確な上顎洞内異物の1例

金 佑謙, 福井暁子, 堀江彰久, 藤本慶子
小山修示, 米山勇哉, 関谷秀樹(口腔外科)

47歳女性。2010年6月, 右頬部痛を主訴に来院。X線および computed tomography (CT) 上, 右側上顎洞内に不透過性の12×6 mmの異物が存在, 上顎洞炎を呈していた。同年9月全身麻酔下に, 口内法にて, 右上顎洞内異物除去・上顎洞根本手術を施行。摘出物は歯科材料のガッタパーチャゴムで, 上顎洞アスペルギルス症も併発していた。上顎洞異物は, 外傷性と医原性の物に大別され, 医原性異物としては歯根が最多, その他はインプラント・歯科用充填材などの歯科治療に関するものが大多数を占めており, 迷入経路としては上顎洞底部・根管孔・抜歯窩などがある。しかし, 今回原因と思われた右上顎第1大臼歯は, 歯冠崩壊していたが歯根は残存, 異物迷入の経路は明らかではなかった。また, 患者は日和見感染といわれるアスペルギルス症の誘因となる全身的な問題は存在しなかったが, 上顎

洞への異物の迷入が起因となり真菌の嫌気性増殖を惹起したものと考えられる。

Keywords : maxillary sinus, aspergillosis, entry of foreign body

6. 保冷車内で二酸化炭素中毒により死亡した1例

大久保亮, 橋本英伸, 伊藤 博, 佐藤大輔
坪田貴也, 本多 満 (救命救急センター)

42歳女性。トラックのドライバーで, 冷凍庫内のアイス, ドライアイスを送り届けていた。8月某日朝7時半頃, 商品確認のため保冷庫に入り, 約4時間後に心肺停止で発見された。来院時心肺停止であったが, 深部体温24.3度の偶発性低体温であり経皮的心肺補助装置で復温を行った。3時間半にわたり蘇生行為および復温を行い, 29.2度までの復温であったが, 死の三徴を満たしており死亡確認とした。一般に, 二酸化炭素濃度が25%以上では即時に昏睡状態になると言われており, 炎天下で保冷車内のドライアイスが減少していることから今回は二酸化炭素中毒が死亡原因と考えられた。二酸化炭素曝露による急性中毒で死亡する可能性があることはあまり知られておらず, 文献的に症例報告も数少ない。本例は日常広く用いられる, 二酸化炭素が固体化されたドライアイスにより急性中毒を来し, 心肺停止に至ったと考えられた貴重な症例であり報告する。

Keywords : carbon dioxide, dry ice, accidental hypothermia

11月9日(金)

B. 平成23年度医学研究科推進研究報告

1. ヘムの新規高原子価反応中間体の構築: ヘムタンパク質の機能解明モデル

池崎 章 (化学)

シトクローム P450 等のヘムタンパク質が関与する酵素反応では高原子価状態の活性種が生成する。新規の電子構造を持つ高原子価ヘムを構築できればヘムの反応機構に新たな知見を取り入れることが可能になる。鉄(III)ポルフィリンからの1電子酸化では緑色の鉄(III)ポルフィリンラジカルまたは赤色の鉄(IV)ポルフィリンのいずれか一方が生成する。両者が混ざった平衡状態は存在せずこのような概念はない。

高原子価鉄ポルフィリンを-78℃で調製し, 低温¹H NMR, 低温UV-Vis および低温溶液メスバウアーで測定した。これらのスペクトルはいずれも鉄(IV)ポルフィリンと鉄(III)ポルフィリンラジカルの中間的性質を示し, 新

規の概念である鉄 (IV) ポルフィリンと鉄 (III) ポルフィリンラジカルの平衡状態の存在が明らかになった。この結果は高原子価を経由するヘムタンパク質の反応機構に新しい概念を吹き込むことになる。

Keywords : heme, high valent, electronic structure

2. 内在性神経幹細胞遊走活性促進作用を利用した損傷脳機能再生治療法の開発

浜之上誠 (細胞生理学)

本研究は、再生能力に乏しい中枢神経系の各種障害を、脳に内在する神経幹細胞の遊走能活性化により治療する内在性幹細胞活性化療法に関する基礎的研究である。活性化因子としては、従来、紫外線等により活性化することが知られる細胞内リン酸化酵素 p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase (p38) を使用した。この p38 蛋白質 N 末に human immunodeficiency virus (HIV) の transactivator of transcription (Tat) ペプチドを融合させた膜透過型組換え蛋白質を作成し、分散培養神経幹細胞に添加した。結果、遊走する培養神経幹細胞数の著明な増大と、p38 特異的的化学合成阻害剤による遊走増大活性の阻害を確認できた。次に液体窒素で冷却したメタルロッドによりマウス大脳皮質に凍結損傷を与えてから 4 週間後の大脳スライス片を調整し、p38 とともに 3 週間スライス培養を行ったところ、損傷周辺部位への 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 陽性神経幹細胞の集積が見出された。以上の結果から、p38 が脳内在性神経幹細胞の活性化因子であることが確認できた。

keywords : neural stem cell, kinase, migration

3. 細菌の病原性に基づいた新規感染症治療薬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)

病原細菌の多くは宿主に対する病原因子を複数持ち合わせ、感染ステージにあわせて病原性の制御が行われている。環状ビス (3'-5') ジグアニル酸 (3,5-cyclic diguanylic acid : c-di-GMP) を介した病原性の制御機構は、近年注目されている新たな病原因子制御機構であり、細胞内の c-di-GMP の濃度により病原性等が制御されている。そこで本研究では、c-di-GMP 制御機構を中心に各種検討を実施した。緑膿菌に抗菌効果のない低濃度のマクロライド剤を作用させたところ、上記システムに関連する 40 遺伝子の中で 2 つの遺伝子に有意な発現変動がみられた。そのうちの 1 つの遺伝子について欠損株を作出し、マウス肺炎モデルを用いて機能を評価したところ、病原性に強く関与していることが示唆された。さらに、本遺伝子は他の病原性制御機構である quorum sensing 機構と関連することが分かった。以上の結果

から、c-di-GMP 制御機構が新たな化学療法のターゲット分子として機能する可能性が示された。

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

C. 平成 23 年度プロジェクト研究報告

4. MLST (multilocus sequence typing) と互換性を有する廉価な細菌遺伝子型別法の構築

嵯峨知生, 石井利明 (微生物・感染症学)

Multilocus sequence typing (MLST) 法は菌の必須遺伝子の塩基配列による系統解析で、結果はデータベース管理され比較が容易なため、疫学調査における系統解析法として標準法となっているが、費用と労力がかかり多検体解析は実際上困難であった。本研究では MLST 法と互換性を有する実用的な遺伝子型別法を構築した。

MLST データベース情報をバイオインフォマティクス処理し、MLST 対象から情報量の多い 3 遺伝子 96 塩基対からなる領域を選択した。その塩基配列を、多検体処理に適したパイロシーケンス法で解析する系を構築した。この系で、大森病院で 2010 年の 2 カ月間に臨床分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) 89 菌株で検証した結果、88 株の clonal complex (CC) 群を推定可能であった。無作為抽出した株を従来法で検証した結果、すべてで CC 群推定結果と一致していた。本法の疫学系統解析ツールとしての有用性が確認された。

Keywords : multilocus sequence typing (MLST), pyrosequencing, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

5. Xenon 吸入法による Dual Energy 肺換気 CT を用いた気腫合併肺線維症の臨床画像病理学的検討

杉野圭史 (大森呼吸器内科)

小林正周 (大森放射線医学)

密田亜希 (大森病院病理学)

非放射性 xenon (Xe) 吸入による Dual Energy 肺換気 computed tomography を用いて、気腫合併肺線維症 (chronic pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) の肺気腫 (pulmonary emphysema : PE) 部および間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) 部の分布・局在を解析し、呼吸機能との相関性を明らかにすることを目的とした。

CPFE 18 例、気腫非合併 IP 20 例、PE 13 例を対象。35%Xe ガスを最大努力吸気で 1 回吸入により撮影。肺内

Xe ガス画像, 造影剤の灌流血液量画像を作成し, 両者を比較して換気-血流の関係を評価した. その結果, CPFЕでは上葉の PE 部の欠損が明らかで, 下葉は比較的保たれ, 線維化が混在する病型と, 両肺の Xe 分布が全体的に低下するものの, まだらな Xe 分布を呈する病型の主に2パターンに分類することができた. この Xe 取り込み率は, PE に比べて IP, CPFЕに比べて IP で有意に高値であった. CPFЕにおける PE 部は, 換気・血流欠損の一致を認め, IP 部は, 換気・血流は比較的保たれていた. Xe 取り込み率と閉塞性換気障害のパラメーターとは有意な相関を認めた.

以上のことから, CPFЕの Xe 取り込み率は, 主に2型に分類でき, CPFЕにおける PE 部と IP 部の鑑別を可能とした. また Xe 取り込み率は閉塞性換気障害と強く相関した.

Keywords : chronic pulmonary fibrosis and emphysema, xenon ventilation, dual-energy computed tomography

6. 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, 石田文昭, 本間 栄 (大森呼吸器内科)
建部順子, 盛田俊介 (大森臨床検査医学)

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. 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).

以上のことから, 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, redox balance

7. 川崎病動脈炎モデルにおける抗サイトカイン療法の血管炎抑制効果の病理学的検討

大原関利章, 村石佳重 (大橋病院病理学)
直井和之 (大森小児科)

川崎病の標準的治療法は intravenous immunoglobulin (IVIg) 療法である. 近年, IVIg 不応例に対して抗 tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) 製剤の追加投与が行われるようになった. しかし, 血管炎抑制効果についての組織学的解析は不十分である. そこで, 川崎病類似動脈炎モデルを用いて抗 TNF-α 製剤の血管炎抑制効果について組織学的に検討した.

カンジダ細胞壁由来多糖をマウス腹腔内に連続 5 日間接種. 接種後 28 日でマウスを安楽死させ組織学的解析を行った. 治療薬はインフリキシマブ (infliximab : IFX) とエタネルセプト (etanercept : ETA) を用い, 2~3 回/週の頻度で合計 8 回投薬した. その結果, ETA 投与群では血管炎発生率の低下, 病変範囲の縮小, 炎症程度の軽減化がみられた. 一方, IFX 投与群では, 血管炎抑制効果はみられなかった.

以上のことから, ETA は本モデルの血管炎抑制に対してきわめて有効であり, TNF-α が本モデルの血管炎発症に密接に関連していると考えられた.

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

8. 細胞周期における SPB 構成因子 cdc31p の機能解析

中林 修 (生化学)
萬来めぐみ (佐倉産婦人科)

DNA 複製前複合体の形成に必須である cdt1p は, cdc18p とともに強制発現させることにより DNA の重複複製を促進することから, cdt1p の G1-S 期における発現量は厳密に制御されていると考えられている. cdt1p の結合因子を two-hybrid 法を用いてスクリーニングしたところ, spindle pole body (SPB) の構成因子である cdc31p が得られた. Fluorescence activated cell sorter (FACS) 解析により, cdc31p を単独で発現させた細胞では, 正常細胞に比べて G1-S 期の時間が長くなっていることが判明した. 一方, cdt1p を共発現させると, G1-S 期の時間は正常細胞と同程度であった. さらに, cdc31p は, 共発現させた cdt1p の有無にかかわらず, G1 期においては SPB と核に局在していた. 以上の結果から, G1-S 期において, cdc31p は cdt1p と競合して DNA 複製前複合体の形成にかかわり, DNA 複製開始を制御しているものと考えられる.

Keywords : replication, cdt1p, spindle pole body (SPB)

9. アフリカツメガエル卵抽出液における自発的アポトーシスの開始機構

土屋勇一, 三宅早苗 (生化学)

排卵後正常に受精できなかった卵細胞は, 一定時間が経過すると自発的にアポトーシスを起こす. この際にミトコンドリア内のシトクローム *c* が自発的に細胞質へ漏出することから, Bcl-2 ファミリー蛋白質の関与が予想される. 今回われわれはアフリカツメガエル卵抽出液を用いて, 自発的アポトーシスの開始機構を解析した. 特異的抗体を用いた解析から, 卵抽出液には xBcl-xL/xMcl-1/xBax/xBak/

xBid の 5 種類の Bcl-2 ファミリー蛋白質が存在していた. 卵抽出液が劣化するとまず xMcl-1 が細胞質から枯渇して, シトクローム *c* の漏出とカスパーゼの活性化が開始した (開始フェーズ). 続いて xBax と xBid がカスパーゼ活性依存的に細胞質からミトコンドリアへ移行して, シトクローム *c* の漏出が加速した (加速フェーズ). すなわち卵抽出液における自発的アポトーシスは xMcl-1 の枯渇によって開始され, xBax と xBid のミトコンドリア移行によって加速されると推測された.

Keywords : apoptosis, Bcl-2 family proteins, *Xenopus* egg extracts