

第147回 東邦医学会例会

平成28年2月17日(水) 17時～20時25分

平成28年2月18日(木) 17時～20時28分

平成28年2月19日(金) 17時～20時27分

東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

2月17日(水)

I. 大学院学生研究発表 I

1. 三次元灌流培養系における¹³C-グルコース呼気試験を用いたがん細胞の糖代謝・動態評価

貴島 祥 (代謝機能制御系)

指導：瓜田純久教授(総合診療・救急医学)

がん細胞ではワールブルグ効果と呼ばれる糖代謝の変化が認められている。ワールブルグ効果は好气的条件下においても癌細胞が解糖系を亢進させ続け、グルコースを大量に消費する現象のことである。

今回、がん細胞特異的な糖代謝変化を安定同位体である¹³Cで標識したグルコースを用いた呼気試験を行い、細胞から排出される二酸化炭素(¹³CO₂)を測定することによって簡便に細胞レベルで捉えられるかを検討した。

3次元灌流培養系としてラジアルフロー型バイオリアクターを用い、高機能ヒト肝細胞癌株であるFLC-4、FLC-7に対して¹⁻¹³Cグルコース、²⁻¹³Cグルコース、³⁻¹³Cグルコースによる呼気試験を実施した。

各¹³Cグルコースを用いた呼気試験から解糖系の亢進、ペントースリン酸回路の亢進、tricarboxylic acid (TCA) 回路の抑制が示唆される結果が得られた。これらのことからワールブルグ効果を簡便な呼気試験を用いることで鋭敏に検出できることが示された。

Keywords: Warburg effect, breath test, D-glucose-¹³C

2. Obesity is associated with development of interstitial pneumonia under long-term administration of amiodarone for refractory atrial fibrillation patients

小池秀樹 (代謝機能制御系)

指導：池田隆徳教授(大森循環器内科)

Although oral amiodarone (AMD) has been used for the management of refractory atrial fibrillation (AF), serious complications such as interstitial pneumonia (IP) very occasionally occur. We evaluated which factors are associated with the development of IP under long-term administration of AMD in patients with refractory AF.

This study included 122 consecutive patients (99 men, 65.8±11.4 years, the mean of body mass index (BMI) 23.2±4.3 kg/m²) who orally administrated AMD to inhibit refractory AF between January 2004 and December 2013. Patients had either paroxysmal or persistent pattern of AF. Administration of AMD was begun at 400 mg daily for as loading dose, and AMD was continued at a dosage of 50–400 mg daily after the initial loading phase, determined by control of arrhythmia and occurrence of the side-effects. Clinical factors are compared between patients with and without adverse effects, especially IP.

During the average follow-up period of 49.2±28.2 months, 53 patients (43.4%) were determined as conversion and maintained sinus rhythm. In contrast, adverse effects were detected in 46 patients (37.7%) with AMD. IP was seen in 8 patients (6.6%), thyrotoxicosis in 35 (28.7%), and others in 5 (4.1%). Fore (50.0%) out of 8 patients complicated IP had obesity (BMI>27 kg/m²). Among clinical factors, only obesity had significantly

value with development of IP ($p=0.026$).

In patients with refractory AF, AMD had antiarrhythmic efficacy with long-term administration, whereas higher adverse effects also observed. Obesity is the most significant factor with the development of IP.

Keywords : amiodarone (AMD), interstitial pneumonia (IP), body mass index (BMI)

3. Heart rate is the most significant factor to estimate efficacy of oral amiodarone used for arrhythmia management

小池牧子 (代謝機能制御系)
指導 : 池田隆徳教授 (大森循環器内科)

Oral amiodarone (AMD) has been used for the management of refractory atrial or ventricular arrhythmias. Several studies reported that assessment of the serum concentration is not associated with efficacy of the drug. In this study, we focused on electrocardiogram parameters and sought which parameter is most significant to estimate the efficacy.

This study enrolled 191 consecutive patients (151 men, 63.6 ± 13.3 years) who were orally administered AMD to inhibit atrial fibrillation ($n=104$), ventricular tachycardia ($n=83$), and ventricular fibrillation ($n=43$). We assessed relationship between the efficacy of AMD and 12-lead electrocardiographic parameters including QT intervals. The "effective" was defined as eliminating targeted arrhythmias.

During the administration period (34.8 ± 25.9 months), 145 patients (75.9%) were determined as effective because of maintenance of sinus rhythm, but 50 patients (25.4%) were not or had adverse effects. Although AMD prolonged QT interval from 401.7 ± 50.8 ms to 433.4 ± 51.7 ms ($p < 0.001$) on loading phase, it did not change on maintaining phase even though the serum concentration varied. A multivariate analysis revealed that only the reduction of heart rate (HR) was most associated with efficacy of AMD (69.1 ± 13.8 bpm in effective group vs. 76.9 ± 22.7 bpm in non-effective group, $p=0.015$).

HR is the most significant factor to estimate efficacy of AMD, whereas serum concentration of the drug and other electrocardiographic parameters including QT intervals are not.

Keywords : amiodarone, heart rate, QT interval

II. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 1

4. iPS 由来心筋細胞シートの病的心筋モデルとしての特徴づけ

中瀬古 (泉) 寛子, 安東賢太郎 (薬理学)

ヒト induced pluripotent stem (iPS) 細胞由来心筋細胞シートの特徴を多電極システムによる細胞外電位測定とプログラム刺激を用いて解析した. iCell @ Cardiomyocyte ((株) iPS ポータル, 京都) を用いて 1.5×10^4 細胞/ μ l 密度の細胞シートを作製した. 刺激頻度 60 bpm における伝導速度, 有効不応期および細胞外電位幅 — action potential duration at 50% (APD_{50}) に相当 — は 0.14 ± 0.01 m/sec, 453 ± 10 ms および 361 ± 9 ms であり, ヒト正常心室筋と比べて, 伝導速度は約半分, 有効不応期は 1.6~2.6 倍, 細胞外電位幅は心室筋 APD_{50} の 1.2~1.8 倍であった. また, 細胞シートの伝導は, 刺激頻度の増加 (85-100 bpm) および Na^+ チャネル遮断薬で抑制されたが, Ca 拮抗薬で促進した. 以上より本細胞シートの伝導は, ヒト心室筋同様に Na^+ チャネルの活性に依存するが, 伝導遅延を生じやすい病的心室筋の特徴を有することが示された.

Keywords : iPS cell-derived cardiomyocytes, conduction, pathophysiological model

5. 大腸癌における血清自己抗体の解析

牛込充則, 鈴木孝之 (大森消化器外科)
大塚隆文 (大森消化器内科)

現在保険収載されている大腸癌血清腫瘍マーカー carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), 抗 p53 抗体の全てが陰性の症例は約 40% 存在する. 陰性症例では経過観察・再発チェックに有用な血液検査法がないため, 適格な診療を行うためには頻繁な画像検査が必要となる. 既存マーカーを補填するさらなる新規腫瘍マーカーの開発を目的に, 癌で誘導される血清 immunoglobulin G (IgG) 自己抗体に着目し, 先に行った網羅的解析の中で候補となった分子に対して大腸癌患者血清を試料に enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定した. CEA, CA19-9, 抗 p53 抗体の陽性率は 47, 15, 24%. 新規腫瘍マーカー候補の HSP70, RalA, p62, c-myc, sus1 の陽性率の結果はおおの, 1, 19, 11, 24% となった. HSP70 は低値であるものの, 他候補の新規腫瘍マーカーとしての有望性が認められた.

Keywords : serum antibody, tumor marker, colorectal cancer

6. ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) の選択行動における強化率の効果

山口哲生 (心理学)
只野ちがや (生物学)

本研究は、近年、遺伝学や神経科学においてモデル動物として使用されるようになったゼブラフィッシュ 8 個体を対象に、同時選択場面における選択行動が、各選択肢の強化率によってどう影響されるかをマッチングの法則を用いて定量的に検討した。まず、予備訓練では、安定した反応を自発させるために反応形成を行った。赤外線センサーが設置された light emitting diode (LED) に対して接触反応があると自動給仕装置から殻むきブラインシュリンプ卵が提示された。次に、左右 2 つの選択肢に対して反応が自発されるように訓練した。こうした基礎訓練を経て、選択肢間で強化率が異なる選択場面における選択行動を測定した。選択肢間の強化率比は、1:1, 2:3, 3:2, 1:4, 4:1 の 5 条件で行った。その結果、ゼブラフィッシュの選択行動は、相対的な強化率の変化に対しておおむね敏感であることが明らかにされた。しかしその一方で、マッチングの法則の予測値よりも相対強化率が低い選択肢に対して過剰に多くの反応が自発されることも示された。

Keywords : Zebrafish, choice, the matching law

III. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 2

7. 心臓機能温存術式開発のための上行大動脈周囲構造の臨床解剖学的解析

川島友和, 星 秀夫 (生体構造学)

低侵襲治療が要請されるようになった現在、さらなる術後 quality of life (QOL) 向上を指向した術式改良のために詳細な解剖学的再検討が必要である。そこで、本解析では心臓諸構造へのアプローチ部位でもあり、送血管の一般的挿入部位としても多用される上行大動脈に着目し、その周囲制御構造の臨床解剖学的解析を行った。

その結果、(1) 切開を加える上行大動脈前面には上行大動脈神経叢が存在し、その一部が右冠状動脈神経へ移行することから、同部は狭心痛関知に關与する神経機能と洞機能に關与する重要部位である。(2) 上行大動脈神経叢前部の中でも、右冠状動脈神経叢へ移行する成分は、動脈間溝から上行大動脈最前端までが主要領域であった。(3) 定量的解析では、その推奨温存領域内で高さに依存し、上行大動脈神経叢前部の 50~80% 程度が含まれていた。

以上のような解剖学的エビデンスに基づいた推奨温存領域の詳細を、解剖学的正位のみならず、さまざまな心臓外

科における各術野で 3 次元モデル提示を行い、理解に供した。

Keywords : ascending aorta, autonomic nerve plexus, clinical anatomy

8. 気腫合併特発性肺線維症合併肺癌切除例の検討

大塚 創 (大森呼吸器外科)
一色琢磨 (大森呼吸器内科)

気腫合併特発性肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) は予後不良で高率に肺癌を合併するとされるが、手術症例に関する知見は乏しい。今回東邦大学医療センター大森病院の CPFE 合併肺癌切除例につき検討した。

2004 年 6 月~2014 年 12 月に施行した CPFE 合併肺癌切除例 23 例を対象とした。対象症例の臨床病理学的背景/術後成績を、同時期に施行した特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) 合併肺癌切除例 9 例、気腫合併肺癌切除例 35 例と retrospective に比較検討した。CPFE 例/IPF 例では、術後急性増悪 (acute exacerbation : AE) の有無で生存率を比較検討した。その結果、CPFE 例は全例喫煙歴を有しており、組織型は扁平上皮癌 13 例、腺癌 5 例、その他が 5 例で、病理病期は I 期が 6 例、II 期が 10 例、III 期が 7 例。CPFE 例、IPF 例、気腫例の 5 年生存率はそれぞれ 22, 22, 58% で、CPFE 例/IPF 例は気腫例に比し有意に予後不良であった。CPFE 例においては術後 AE の有無では生存率に統計学的有意差を認めなかったが、IPF 例では術後 AE を発症した症例は有意に予後不良であった。

以上のことから、CPFE 合併肺癌の術後成績は不良であるため、今後新たなアプローチによる予後改善のための努力が必要であることが示唆された。

Keywords : lung cancer, surgery, interstitial lung disease

IV. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 1

9. フレイチェストを伴う重症胸郭損傷の 1 例

小柴有未 (大森研修医)
指導 : 一林 亮 (大森救命センター)

69 歳女性。自宅 2 階より過って転落し東邦大学医療センター大森病院救急搬送となった。重症胸郭損傷であり、フレイチェストによる、胸郭の奇異性運動、低酸素血症を認めたため、気管挿管し人工呼吸管理および疼痛管理を行った。本症例のフレイチェストでは肋骨の転位、変形

が高度であり拘束性肺障害への進展が危惧されたため観血的肋骨固定術を施行した。術後は奇異性呼吸も消失し、全身状態安定となったために術後3日で抜管とし、術後7日目で一般病棟に転棟とした。重症胸郭損傷の手術適応、利点など、集中治療管理に対して文献的考察を加えて報告する。

Keywords : flail chest, trauma

10. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術に対する麻酔管理の1例

鶴本大作 (大森研修医)

指導 : 原田昇幸 (大森麻酔科)

一絨毛膜双胎において双胎間の慢性血流不均衡により生じる双胎間輸血症候群に対して、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が2015年12月東邦大学として初めて施行された。胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の麻酔方法としては、全身麻酔、区域麻酔、局所麻酔を用いた方法が今までに報告されている。本症例に対し、硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔を選択し麻酔管理を行った。この麻酔法では十分に疼痛管理が行えることに加え、速やかな開腹手術への移行、母親による胎児供覧が可能であるという利点がある。その一方で、手術操作を容易にするための胎児の不動化については加えて静脈麻酔が必要であり、このためさらに呼吸抑制の管理が必要となる。文献の報告では、術者が胎動の可能性を認識していれば胎児の不動化は必ずしも必要がないとの報告があり、本症例でも術者の相談のうえ胎児の不動化の必要はないと判断した。手術は術中・術後大きな合併症を認めず終了した。

Keywords : twin-to-twin transfusion syndrome, fetoscopic laser photocoagulation, obstetric anesthesia

11. 重症熱傷患者に間接熱量計を用いて栄養管理した1例

松浦知恵 (大森研修医)

指導 : 一林 亮 (大森救命センター)

一般的に必要なエネルギー量 (total energy expenditure : TEE) の算出には Harris Benedict の式 (H-B) が用いられるが、重症熱傷患者では熱傷範囲によりストレス係数を予測することは困難であり十分なエネルギー量の算出ができていないか疑問である。今回われわれは間接熱量計を用いて、重症熱傷患者のエネルギー量の推移を観察した。

65歳女性。火災により気道熱傷を合併した熱傷面積45%の重症熱傷で東邦大学医療センター大森病院の Intensive Care Unit (ICU) 入院となった。人工呼吸管理で ICU 入室とし3度の植皮術を施行した。ICU 入室中感染および手術侵襲による炎症反応の上昇を繰り返した。経過の中で

H-Bによる TEE と間接熱量計による TEE とには差があり、呼吸状態の改善、感染がコントロールされること、植皮の生着に伴い TEE に差がなくなった。感染や呼吸状態は TEE に影響する。重症熱傷など栄養投与量の予測が困難な疾患は、間接熱量計で頻回に TEE をモニタリングすることで、refeeding syndrome の予防、適切な栄養投与量により植皮の生着、感染防御につながると考えられた。

Keywords : indirect calorimetry, burn injury, tube feeding

12. 産科危機的出血に対する緊急時の評価と対応

島田長茂 (大森研修医)

指導 : 高橋賢司 (大森産科婦人科)

分娩においては妊産婦の300人に1人の割合で大出血が起こる可能性があると言われている。

33歳の女性。0経妊0経産。母は第VII因子欠乏症。前医で妊娠初期から妊娠管理されていたが、妊娠経過は特に異常を認めていなかった。分娩予定日超過の診断で陣痛誘発目的に前医へ入院管理となり、胎児徐脈のため子宮底圧迫法を併用して妊娠41週1日に経膈分娩となった。その後、弛緩出血・頸管裂傷・腔壁裂傷による2000ml以上の大量出血から出血性ショックに至り、東邦大学医療センター大森病院へ母体搬送となった。産科 disseminated intravascular coagulation (DIC) スコアにて評価したところ、17点とDICの診断となったため緊急に輸血療法、抗DIC療法開始とし、同時に腹式単純子宮全摘術を行った。本症例は産科危機的出血への対応ガイドラインに沿って、緊急腹式単純子宮全摘術を含め、産科危機的出血に対する迅速な評価、適切な対応や治療を行ったことにより救命し得たため、報告とする。

Keywords : critical bleeding in obstetrics, atonic hemorrhage, obstetrical disseminated intravascular coagulation

13. 非交通性副角子宮を伴う単角子宮の1例

本山みどり (大森研修医)

指導 : 谷口智子 (大森産科婦人科)

右下腹部痛を主訴に近医受診し、腹部超音波検査より右卵巣腫瘍の疑いで紹介された13歳女児。初経12歳。画像検査にて子宮右側に血液成分を内容とした嚢胞性腫瘍と、それに連続する管腔構造を認め、非交通性の副角子宮を伴う単角子宮と診断した。副角子宮と交通しない右卵管腫瘍による下腹部痛と考え、gonadotropin releasing hormone (GnRH) アゴニストによる偽閉経療法2カ月後に腹腔鏡下副角子宮摘出術および右卵管切除術を施行した。術中、腫大した右卵管とそれに連続する副角子宮を認めた。左付属

器および右卵巣は異常所見なし。切除検体の病理組織でも非交通性副角子宮および右卵管瘤血腫として矛盾なし。術後経過良好。術前のGnRHアゴニスト併用は、手術待機期間の症状を緩和し、安全な手術に寄与したと考えられた。全女性の約0.1%とまれな疾患である副角子宮の症例を経験したため、文献的考察を含め報告する。

Keywords : non communicating unicornate

2月18日(木)

V. 一般演題 1

1. 急性胆嚢炎に対する早期腹腔鏡下胆嚢摘出術：成績と最近の工夫

浅井浩司, 渡邊 学, 松清 大
齋藤智明, 石井智貴, 榎本俊行
桐林孝治, 中村陽一, 岡本 康
片田夏也, 斉田芳久, 草地信也 (大橋外科)

急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の手術成績を報告する。対象は急性胆嚢炎手術症例 273 症例。

(1) ガイドライン発刊に伴う治療成績の変化：早期腹腔鏡下胆嚢摘出術 (early laparoscopic cholecystectomy : ELC) 施行率は有意に増加した。開腹移行率は中等症で 28.1% から 9.1% と有意に低下した。入院期間は後期で軽症, 中等症ともに有意な短縮を認めた。(2) 開腹移行に関する危険因子：開腹移行は 12.9% に認められた。発症から 72 時間以上経過した症例と C-reactive protein (CRP) 高値例が開腹移行に関する有意な危険因子であった。(3) 手術時期別にみた検討：発症から手術までの期間が 3 日までの群では開腹移行, 術後合併症発生率で良好な結果を認め, 入院期間の有意な短縮を認めた。

以上のことから, 急性胆嚢炎に対する ELC は全症例で有効であり, 積極的に導入するべきと考えられた。最近行っている手術ビデオを供覧し若手外科医への教育も含めて発表する。

Keywords : acute cholecystitis, early laparoscopic cholecystectomy, Tokyo guidelines 2013

2. 認知症患者に対する MMSE と TDAS の比較試験

城戸秀倫, 瓜田純久, 渡邊利泰
石井孝政, 佐々木陽典, 前田 正
佐々木陽典, 財 裕明, 中嶋 均 (総合診療内科)

認知症は高次脳機能障害を認める症候群で, 米国精神医学会では記憶障害だけでなく, 失語・失行・失認・実行機

能の低下のいずれかがあり, せん妄状態でない状態で普段の生活に影響を及ぼしていることが定義されている。われわれ, 総合診療内科医が認知症をみた場合, 全身管理をしながら同時に短時間でかつ簡便なスクリーニング検査ができることが望ましいと判断し, 新しく注目されている Touch Panel-type Dementia Assessment Scale (TDAS) プログラムと既知のミニメンタルステート検査を用いて, TDAS プログラムの有用性を検証した。18 例と少ない症例であるが, アルツハイマー病を疑う疾患では, TDAS スケールは Mini Mental State Examination (MMSE) より正確に重症度を判定できた。欠点としては時間がかかり, かつ飽きてしまう傾向があり, 今後より工夫していく必要があることが考えられた。

Keywords : Touch Panel-type Dementia Assessment Scale (TDAS), Alzheimer, cognitive impairment

VI. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 3

3. 中心性免疫寛容成立に関与する遺伝子発現制御ネットワークの探索

田中ゆり子 (免疫学)
菊池由宣 (教育開発室)

本研究では, 胸腺細胞において, 染色体構造調節因子 special AT-rich sequence binding protein-1 (SATB1) により発現制御されている標的遺伝子を探索し, 中心性免疫寛容成立の分子メカニズムを調べることを目的とした。マウス胸腺 CD4⁺CD8⁺ double positive (DP) 細胞を抗 CD3, 抗 CD28 抗体で刺激後, 細胞内シグナルの活性化を調べた。血球細胞特異的 SATB1 欠損 (SATB1 cKO) マウス DP 細胞では, 野生型マウス DP 細胞に比べ, 細胞内シグナルの活性化が抑制されていた。さらに両マウス DP 細胞間でのマイクロアレイ解析の結果, ポジティブセレクションに関与する胸腺細胞特異的分子 (thymocyte expressed molecule involved in selection : Themis) と, ネガティブセレクションに関与する癌抑制遺伝子 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 : PTEN) の発現が, SATB1 cKO マウス DP 細胞で低下していた。以上の結果より, SATB1 は正常な中心性免疫寛容の成立に不可欠な転写制御因子であることが示唆された。

Keywords : SATB1, central tolerance, T cell receptor signaling

4. ヒストン修飾を介したヘルパー T 細胞分化の制御

内藤 拓 (免疫学)
梶原千晶 (微生物・感染症学)

T 細胞は外来の刺激に応じて多様なサブセットへと分化するが、このプロセスはエピジェネティックな遺伝子発現プログラムの再編成を伴う。われわれは抑制的なヒストン修飾を触媒する polycomb repressive complex 2 (PRC2) 複合体のサブユニットである embryonic ectoderm development (Eed) の T 細胞分化における役割の解析を行っている。Eed 欠損 CD4⁺ T 細胞を transforming growth factor-beta (TGFβ) 存在下で刺激したところ、野生型と比較して CD8 の顕著な発現上昇が見られた。これは CD4⁺ CD8α 腸上皮間リンパ球 (intra epithelial lymphocytes: IEL) 分化経路の脱抑制である可能性が示唆された。IEL 分化に必要な Runx, T-bet 両転写因子の阻害は、この過程を部分的に阻害した。また TGFβ は T 細胞活性化後の Eed 発現を抑制すること、Eed 欠損細胞は *in vivo* でも TGFβ 依存的に異常な IEL 様細胞への分化が見られたことから、Eed は TGFβ などのシグナルに応じて適切な IEL 分化プログラムを発現するのに必要であることが明らかとなった。

Keywords: epigenetics, gene regulation, T cell

5. リン酸化とアセチル化のクロストークによる免疫細胞分化に関する研究

桑原 卓 (免疫学)
向津隆規 (大森消化器内科)

免疫細胞は侵入した異物排除に向けて機能特化する。周囲状況を把握し、適切な役割を果たすために常に情報交換を行っている。このやりとりは細胞同士による直接接触で行われることもあるが、サイトカインとよばれる可溶性低分子タンパク質が媒介する場合が多い。こうした情報伝達において、受容した細胞はその刺激をリン酸化に変換し状況に合った機能を発現する。われわれはサイトカインがリンパ球成熟を調節する過程を解析する中で、リン酸化による情報伝達をアセチル化が干渉していることを見いだした。アセチル化のもたらす情報クロストークを T 細胞のインターロイキン 2 (IL-2) 応答のモデル系で解析した。IL-2 受容体カスケードでは細胞質内で転写因子 STAT5 のアセチル化が認められた。このアセチル化に、核内でヒストンの分子修飾を行っている CREB-binding protein (CBP) が直接関与していることが判明した。CBP の核外輸送は IL-2 受容体下流の Ras/Erk 経路により制御されていることを見いだした。輸送機構の詳細と意義について検討している。

Keywords: Acetylation, STAT5, interleukin-2 (IL-2)

6. 下丘および視床網様核から内側膝状体への投射細胞の免疫組織化学的研究

高柳雅朗, Reeshan uL Quraish (生体構造学)

聴覚伝導路において、下丘・内側膝状体・視床網様核・大脳皮質は興奮性投射と抑制性投射からなるループ回路を形成し、parvalbumin (PV) 陽性細胞は上行性伝導路の core division (core stream) に多く存在している。本研究は、内側膝状体への投射細胞を gamma-aminobutyric acid (GABA) および PV の免疫染色性で細分化し、神経回路のさらなる解明を目的とした。モルモットの内側膝状体への投射細胞を逆行性軸索トレーサーで標識し、PV 含有細胞と GABA 含有細胞を免疫組織化学的手法で標識した。視床網様核-内側膝状体投射細胞の 59.9% が GABA 陽性かつ PV 陽性を示した。下丘-内側膝状体投射細胞の 77.0% は GABA 陰性かつ PV 陰性を示した。内側膝状体において、GABA 陽性かつ PV 陽性神経線維は主に視床網様核に由来し、GABA 陰性かつ PV 陰性神経線維は主に下丘に由来することが示唆された。多種の下丘-内側膝状体投射細胞は異なる上行性投射経路に属し、多様な視床網様核-内側膝状体投射細胞は異なる上行性投射経路にフィードバック投射する可能性がある。

Keywords: auditory pathway, parvalbumin, GABA

7. 関節リウマチ患者に対するメトトレキサート療法におけるメトトレキサート細胞内濃度と代謝酵素遺伝子多型の関連性

山本竜大, 高木賢治 (大森膠原病)

関節リウマチ治療の中心的治療薬である methotrexate (MTX) は細胞内で polyglutamate (PG) 化されて薬効を発揮する。そこで、われわれは赤血球内 MTXPG 濃度を測定し、細胞内 MTX 輸送蛋白である SLC19A1 と MTX をグルタメート化する蛋白である folypolyglutamate synthase (FPGS) と MTX から脱グルタメートする蛋白である gamma-glutamyl hydrolase (GGH) の遺伝子多型との関連につき検討した。

MTX の用量を変えずに 3 カ月以上内服継続し、文書にて同意を得られた 273 名 (Mean ± SD; 58.3 ± 9.8 歳) を対象とした。遺伝子多型の検討は、TaqMan 法にて SLC19A1 1 塩基、FPGS 3 塩基、と GGH 5 塩基の遺伝子多型を同定した。赤血球内 MTX 濃度測定は、liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 法を用いて測定した。その結果、総赤血球内 MTX 濃度は用量依存性に細胞内濃度の増加を認めたが、同じ用量の患者群でも MTX 濃度は個々の患者で大きく変動した。一方、MTXPG3-5/MTXPG1-2 比は、一部の FPGS の遺伝子多型により優位に

変動した。

今回の研究から、細胞内 MTXPGs 濃度を調整する主な因子は、FPGSであることが示され、MTX 治療反応性や個体差を説明する因子の1つであることが示唆された。

Keywords : methotrexate, polymorphism, rheumatoid arthritis

8. クリプトコックス剖検例の病理組織学的解析

石渡誉郎, 澁谷和俊 (大森病院病理学)

クリプトコックスは酵母感染症の原因菌としてカンジダに次ぐ頻度である。われわれはこれまでに人体例ならびに実験によりクリプトコックス症の病態解析を行ってきた。本研究では大森病院病理学講座に集積された解剖例を用いて、菌形態と全身臓器における生体内防御反応の関係を明らかにすることを目的とした。対象はクリプトコックス症剖検である。臨床情報を抽出、菌体径ならびに出芽率を計測した。マクロファージの反応を中心とした炎症反応について検討した。その結果、1938~2009年に17例の解剖例が施行されていた。基礎疾患は悪性腫瘍が9例と最多であった。マクロファージの反応に乏しい例は、肉芽腫を形成する例と比較して菌体径が大型であり、多くの臓器にクリプトコックス菌体を認めた。

以上のことから、基礎疾患としての悪性腫瘍の存在は宿主免疫能の低下を惹起させる。宿主免疫能が低下している場合クリプトコックス菌体径は大型であり、そして全身臓器へ罹患することが確認された。

Keywords : *Cryptococcus*, macrophage, autopsy

9. 増殖糖尿病網膜症と LR11 遺伝子の関与

橋本りゅう也 (佐倉眼科)
姜 美子 (佐倉臨床検査部)
柴 友明 (大森眼科)
高橋真生 (佐倉循環器内科)

Low-density lipoprotein (LDL) receptor relative with 11 ligand binding repeats (LR11) は、動脈硬化巣の内膜平滑筋に特異的に発現し、細胞外へ放出される LDL 受容体ファミリー遺伝子である。Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) やアンジオテンシン II により放出が促進され、主にウロキナーゼ型受容体と結合することで、細胞の遊走・増殖能を促進させる。以前、われわれは糖尿病網膜症患者の硝子体中可溶性 LR11 濃度が対照群と比較し高値であることを報告した。今回、術中に採取した増殖膜に対し免疫組織染色を施行し、LR11 の発現を検討したところ、増殖膜の新生血管の内皮細胞に LR11 の発現を認めた。LR11 が増殖糖尿病網膜症の病態に関与しているかどうか、

ヒト網膜血管内皮細胞を用い細胞学的解析を行ったので報告する。

Keywords : LR11, diabetic retinopathy, immunochemistry

10. 転写抑制因子 Eed による腸管恒常性維持の分子機構の解明

松井幸英 (大森泌尿器科)
有田通恒 (免疫学)

腸管免疫は腸上皮細胞の粘膜恒常性維持に必要不可欠である。腸上皮細胞間リンパ球 (intra epithelial lymphocytes : IEL) は腸管における免疫反応制御において重要な役割を果たす。今回われわれは H3K27 のメチル化を触媒する polycomb repressive complex 2 (PRC2) 複合体のサブユニットである embryonic ectoderm development (Eed) による IEL の恒常性維持の分子機構を解析した。

Cd4-Cre を用いて T 細胞特異的に knockout (KO) させたマウス (cKO) では CD8 α ⁺ を発現する IEL 細胞 (n-IEL) とその前駆細胞の減少、また interleukin 15 (IL-15) 刺激下における前駆細胞の培養においては細胞増殖活性の低下、CD5 の down regulation, B220 の up regulation の障害を認めた。また前駆細胞における転写因子 T-bet の発現にも着目したが wild-type (WT) と比較して有意差を認めるには至らなかった。

今回 Eed が IEL の細胞分化において多段階的に影響を与え得ることが確認された。

Keywords : intestinal immune system, T cell, epigenetics

VII. 大学院学生研究発表 2

11. Amantadine の心臓電気薬理学的作用

曹 新 (代謝機能制御系)
指導 : 杉山 篤教授 (薬理学)

Amantadine は Parkinson 病の治療薬である。In vitro 実験において amantadine の心筋 Na⁺, Ca²⁺ および K⁺ チャネル抑制作用が報告されているが、生体心における電気生理学のおよび不整脈作用は十分に検討されていない。われわれは amantadine の電気薬理学的作用をハロセン麻醉犬で評価した (n=4)。Amantadine (0.1, 1 および 10 mg/kg) をそれぞれ 10 分かけて、30 分間隔で累積的に静脈内投与した。低~中用量は心収縮力を増加、心室内伝導を遅延、QT 間隔を延長した。高用量はさらに、左室前負荷、後負荷および平均血圧を増加、心拍出量を減少、房室伝導を促

進, 早期再分極相には作用せず, 後期再分極相と心室再分極を延長した. Amantadine は生体心の Na^+ および K^+ 電流を抑制するが, Ca^{2+} 電流を促進し, その催不整脈リスクは中程度と推測された.

Keywords : amantadine, QT prolongation, torsade de pointes

12. 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) の肺動脈病変における Wnt/PCP 関連因子の発現

矢内 俊 (生体応答系)
指導: 佐地 勉教授 (大森小児科)

原因不明の難治疾患である idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) の病態を解明すべく, これまでに実験ならびに人体病理学的検索を行い Wnt/planar cell polarity (Wnt/PCP) 系の関与を指摘した. 今回, IPAH, 続発性肺動脈性肺高血圧症, および年齢適合対照剖検例の肺動脈を免疫組織化学的に検討し, IPAH 肺動脈中膜平滑筋では Dishevelled-2 (Dvl-2) が低発現でも Dishevelled associated activator of morphogenesis 1 (Daam-1) 発現がみられることを明らかにした. Daam-1 の非自律的発現による Ras homolog gene family, member A/Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1 (RhoA/ROCK) 系の発現亢進が IPAH 発症に寄与している可能性が示唆された.

Keywords : idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), Wnt/planar cell polarity (PCP) pathway, immunohistochemistry (IHC)

13. 精神疾患に対する stigma に関する研究

馬場遥子 (社会環境医療系)
指導: 水野雅文教授 (大森精神科)

精神疾患に対する偏見は強く, 精神障害者に対する差別は根深い. 精神疾患への早期介入の重要性が注目されている中で, stigma により精神科への受診を躊躇し, 未治療期間が長くなることが問題とされている.

今回われわれは, stigma を偏見と差別に分け, それぞれ精神疾患の病期ごとの特徴を見だし, stigma の形成過程を検討した. その結果, 重症度が上がるごとに stigma も高まることが分かった. また, 一般群の stigma 形成過程として, 精神病様体験 (psychotic-like-experience : PLE) の段階では, 偏見・差別共に低いが, 精神病発症危険状態 (at-risk mental state : ARMS) の段階になると偏見が高まり, さらに統合失調症の段階になると差別も高まることが分かった. ARMS の段階から偏見が高まることから, 偏見のために, 精神病の前兆を自覚しながらも受診を躊躇したり,

自らの精神不調を認めないうちに時間が経過し, ARMS の段階で受診に繋がらず, 統合失調症の発症を未然に予防できない事態が生じている可能性が考えられ, 統合失調症のみならず, その前段階である ARMS に対しても正しい知識を普及させていく必要があると思われた.

Keywords : stigma, at-risk mental state (ARMS), schizophrenia

14. 日本人 NAFLD 患者の肝インスリン感受性保持因子としてアディポネクチンとミトコンドリアクエン酸回路が関与する

鳴山文華 (代謝機能制御系)
指導: 弘世貴久教授 (大森糖尿病代謝内分泌)

脂肪肝でも肝インスリン感受性 (肝 insulin sensitive : 肝 IS) 良好な因子を解明することを目的とした.

対象は肝細胞内脂質 (intrahepatic lipid content : IHL) 5%以上の non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) 26 名. 血液, 生活習慣, 体組成, 内臓・皮下脂肪, proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS), クランプ検査, 肝生検 (病理診断とマイクロアレイ), 血漿メタボロームの結果から肝 IS を良好に保つ因子を探索した. その結果, 同程度の IHL でも肝 IS が相対的に良好な者が存在した. 約 52500 の全評価項目と肝 IS との網羅的解析より, 脂肪組織 IS・血清アディポネクチン, ミトコンドリアクエン酸回路のクエン酸と *cis*-アコニット酸, ビルビン酸カルボキシラーゼが有意に相関していた. さらに, アディポネクチンはクエン酸・サクシニル酸と有意に相関していた.

以上のことから, 日本人 NAFLD 患者の肝 IS 保持因子として, 脂肪組織インスリン感受性良好による高アディポネクチン血症とミトコンドリアクエン酸回路活性化の関与が示唆された.

Keywords : hepatic insulin resistance, NAFLD, adiponectin

15. レパグリニドとシタグリプチン併用の有効性および安全性の比較検討: ランダム化 24 週非盲検試験

西村明洋 (代謝機能制御系)
指導: 弘世貴久教授 (大森糖尿病代謝内分泌)

レパグリニド (repaglinide : REPA) とシタグリプチン (sitagliptin : SITA) 併用療法の有効性, 安全性について検討することを目的とした. SITA 50 mg/日投与中の 2 型糖尿病病例を Add-on (AD) 群 (SITA に REPA 1.5 mg/日を併用) と Switch (SW) 群 (SITA を REPA 1.5 mg/日に切り替え) に無作為に割り付け, 0 週, 24 週に食事負荷試験 (meal tolerance test : MTT) を施行. その結果, Δ

HbA1c, Δ 空腹時血糖, MTTにおける Δ 血糖 area under curve (AUC)はAD群で有意に改善し, Δ insulin secretion relative to glucose elevation (インスリン AUC/血糖 AUC), Δ active glucagon like peptide-1 (GLP-1) Δ AUCはAD群で有意に高値であった(各々 $P < 0.05$). Δ グルカゴン AUCはAD群で減少傾向を認めた($p = 0.056$). 両群とも有意な体重変化はなし. 低血糖はAD群4例, SW群2例に認めたが重篤な低血糖, 就寝中低血糖はなし.

以上のことから, REPA/SITA併用による血糖改善はREPAによるインスリン分泌をSITAが増強したことによるものと推察された(UMIN-CTR ID: UMIN00011420).

Keywords: dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, glinides, meal tolerance test

16. オキシステロールによる骨芽細胞様MC3T3-E1細胞への細胞内ROS制御を介したアポトーシス誘導とその作用メカニズムの検討

佐藤悠太 (代謝機能制御系)

指導: 龍野一郎教授 (佐倉糖尿病代謝内分泌)

2型糖尿病患者では骨密度非依存性の骨折リスクの存在および骨質の脆弱性が示唆されている. このメカニズムについては定かではないが, 2型糖尿病患者ではオキシステロールによる酸化ストレスが高く, それが骨質の脆弱性を起こしている可能性があると考えた. オキシステロールの代表産物である7-ケトコレステロール(7-ketocholesterol: 7KC)によるMC3T3-E1細胞のアポトーシスと細胞内reactive oxygen species (ROS)制御について検討する. また7KCがreceptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)やosteoprotegerin (OPG)に与える影響も検討する.

MC3T3-E1細胞に7KCを添加して細胞数変化, fluorescence activated cell sorting (FACS)による細胞内ROS産生およびアポトーシス, カスパーゼ活性について検討した. また, N-acetyl-L-cysteine (NAC)を用いてROS産生の抑制, カスパーゼ活性の抑制を検討した. さらにpolymerase chain reaction (PCR)を用いて7KCがRANKL, OPGに与える影響を検討した. その結果, 7KCは濃度依存性に細胞内ROS産生, カスパーゼ活性を亢進させて細胞のアポトーシス増加を生じたが, NAC添加によりこれらは7KC単独投与群と比較して抑制された. また, 7KC添加によりRANKLおよびOPGの発現が上昇した.

以上より, オキシステロールはROSおよびカスパーゼの経路を介して骨代謝に影響を及ぼし, さらにRANKL発現を上昇させ破骨細胞分化促進することで骨脆弱性を高めている可能性が示唆された.

Keywords: 7-ketocholesterol, apoptosis, bone

metabolism

17. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia out break の遺伝子学的系統解析

卜部尚久 (生体応答系)

指導: 本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

Pneumocystis jirovecii (*P. jirovecii*)はいまだ培養不能な病原体であり, 菌株間の遺伝的類似性を解析するためには, Multi locus sequence typing (MLST)が使われている. 東邦大学医療センター大森病院(当院)腎センターにて, 1カ月の間に腎移植後の患者に連続発生した*Pneumocystis pneumonia* (PCP)患者の菌株間の遺伝的類似性を解析する. 2011年11~12月に当院腎センターにて発症したPCP患者5名と, 当院で加療を行ったさまざまな基礎疾患を持つPCP患者20名を対象に, 気管支肺胞洗浄液残余検体から*P. jirovecii*の遺伝子を抽出. 4箇所のhousekeeping geneを対象にMLSTを施行. 得られた遺伝子のDNA塩基配列情報を結合し, 近隣結合法にて系統解析を行った. その結果, 2011年に当院腎センターで集団発生した5名のPCP患者のうち, 4名の患者の*P. jirovecii*に由来する遺伝子の相同性が高く, out breakの可能性が示唆された.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, out break, multi locus sequence typing (MLST)

18. 自己免疫性膵炎における主乳頭近傍の膵胆管像の検討

岩崎 将 (代謝機能制御系)

指導: 五十嵐良典教授 (大森消化器内科)

自己免疫性膵炎ではendoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)による主膵管の膵管狭細像が特徴的である. 長い狭細像, 狭細部からの分枝の派生, skip lesions, 狭細部の上流の膵管拡張が軽度, 肝門部胆管狭窄などが膵臓癌との鑑別に有用な所見とされている. 今回, 自己免疫性膵炎例の主乳頭近傍の膵胆管像に着眼して検討を行った.

ERCPおよびcomputed tomography (CT)にて膵頭部に病変がある自己免疫性膵炎40例の膵胆管像を, 主乳頭近傍の所見を中心に検討した. その結果, 膵管造影では全例に膵頭部の主膵管狭細像を認めたが, そのうち26例では主乳頭近傍では狭細像がみられなかった. その多くは1 cm程度の長さで紡錘形を呈しており, 乳頭部からの長さなどより, 十二指腸壁内の主膵管と推察された. また, 胆管像が得られた34例中32例で下部胆管狭窄を認めたが, そのうち25例では主乳頭近傍の胆管は保たれていた.

以上のことから、自己免疫性膵炎に特徴的な膵管狭細像は、主乳頭近傍の主膵管には及ばないことが多いと確認された。

Keywords : pancreatitis, cholangitis, sclerosing

19. 食道腺がん治療における PET-CT と予後との関連性

鈴木研裕 (代謝機能制御系)

指導 : 金子弘真教授 (大森消化器外科)

食道腺癌に対する標準治療は、放射線化学療法と手術の集学的治療である。今回、治療前の positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) が食道腺癌に対する治療選択に有用かどうかを検証した。米国テキサス州立大学 MD Anderson Cancer Center にて、2002～2010年に食道腺癌に対して放射線化学療法を施行し、臨床的 complete response (CR) が得られた 323名の患者を抽出し、治療前 (initial) standardized uptake value (iSUV) および手術療法、腫瘍因子と予後との関連を解析した。その結果、放射線化学療法後に手術を受けた患者の平均生存期間は 94.8 カ月であり、手術未施行群の平均生存期間 36.5 カ月に比べ予後良好であった ($p < 0.01$)。iSUV > 6 の患者において、手術施行群は手術未施行群より予後良好であった ($p < 0.01$) が、iSUV < 6 の患者では、手術の有無で平均生存期間に有意差を認めなかった ($p = 0.62$)。多変量解析においても、high iSUV 群でのみ手術の有無が独立予後因子 ($p < 0.001$) であった。

以上のことから、根治可能な食道腺癌患者に対する最適な治療法が、iSUV 値によって異なる可能性が示唆された。

Keywords : esophageal cancer, PET-CT, organ preservation

2月19日 (金)

VIII. 一般演題 2

1. 1, 2年生を対象とした補習講義“基礎生命医学 1, 2”の成果

岡田弥生, 廣井直樹, 逸見仁道 (教育開発室)
平 敬宏 (生物学)
杉山 篤 (薬理学)
高松 研 (細胞生理学)
佐藤二美 (生体構造学)

東邦大学医学部では、2013年度より、1, 2年生の成績下位学生を対象に補習授業“基礎生命医学 1, 2”を開講している。今回は補習の方法、および補習効果について報告す

る。

補習対象学生は、1年生では春学期末、2年生では1学年年末の成績で選考した。2年次の留年生は全員補習対象とした。補習対象学生のはほぼ全員に「医師になる意識の欠如」があった。そこで意識改善を指導したところ、勉強意欲の向上がみられた。また、対象学生の特徴として“受講態度不良で勉強をしない群”および“受講態度良好で勉強する群”の2つに分けられ、後者は丸暗記型の勉強方法であった。そこで、前者には「受講態度の改善」を、後者には「講義内容を“覚える”のではなく“理解する”」ように指導した。また、全員に講義内容のノートをとるように指導し、さらに個々の能力に合わせた個別指導を行い、講義内容の理解を深めるように努めた。その結果、約半数の学生が学習態度、勉強方法の変容がみられ成績が向上した。特に受講態度の改善ができた学生は成績が大幅に向上する傾向がみられた。

Keywords : developmental education, remedial classes, score

2. 問題基盤型学習テュートリアル改善の試みと検証 : パイロット研究

中田亜希子 (医学研究科医学教育学)
吉原 彩, 並木 温 (卒後臨床研修)
岡田弥生, 土井範子, 岸 太一
廣井直樹 (教育開発室)

医学生対象の問題基盤型学習 (problem-based learning : PBL) の形骸化・マンネリ化を改善し、意欲と満足度をより高める PBL 授業の改革を目的に、小規模な介入研究を計画した。自由意思参加の医学部生 17 名 (3～6 年生) を対象に、模擬患者あり・なしの条件のもとで臨床推論 PBL テュートリアルを実施した。各条件の PBL がそれぞれ終了した際に質問紙を配布し、満足度とその評価になった理由 (自由記載) を得た。対応サンプルによる Wilcoxon の符号付順位和検定と KJ 法で分析をした。調査期間は 2015 年 4 月の 2 日間であった。分析の結果、模擬患者あり・なしの満足度の平均値はそれぞれ 5.29, 5.06 であり、統計的な有意差は認められなかった ($p = 0.248$, NS)。自由記載からは、学生には一定の緊張感が生まれ、PBL の活性化につながったとの意見が得られた。さらに、班分けが多学年混成であったことに対する肯定的な意見も多く、PBL の活性化につながる示唆となった。

Keywords : problem-based learning (PBL), simulated patients, medical student

3. 東邦大学医学部における模擬患者養成への報告

中田重希子 (医学研究科医学教育学)
 岡田弥生, 廣井直樹 (教育開発室)
 山口 崇 (大森学事部学事課)
 端詰勝敬 (心身医学)

東邦大学医学部の教育目標を理解したうえで本学の医学教育に協力してくれる模擬患者 (simulated patients: SP) の育成を目的として, SP 養成に着手した. 学内では薬学部が SP 養成を行っているものの, 医学部としては全国 80 大学中 55 番目の取り組みである. 養成開始にあたり教育開発室を中心として, 他大学が実施している SP 養成講座の情報収集や本学薬学部との情報共有を行い, 運営準備と公募を行った. 2015 年 6~7 月に第 1 回, 10~12 月に第 2 回の養成講座を開講した結果, 合計 16 名 (男性 5 名, 女性 11 名, 40 歳代~70 歳代) の SP が誕生した. 受講者からは, SP の役割を理解したという意見に加え, コミュニケーションの大切さを再認識した, 個人の受診時間を上手に使えるようになった等の感想が挙がり, SP にも本講座が好意的に受け止められていることが推測された. 今後は養成を継続しつつ, より広範囲・高頻度の授業への参加を期待する.

Keywords: simulated patients, medical education, communication

4. 肛門疾患手術における周術期抗血栓療法の管理

栗原聰元, 金子弘真, 船橋公彦 (大森消化器外科)

この後ろ向き研究は肛門疾患手術における適切な周術期抗血栓療法を作成することを目的とした.

2008 年 4 月~2014 年 8 月に 529 名 (男性 351 人, 女性 178 人) の肛門疾患の手術を施行した. 529 人のうち 73 人 (13.8%) は術前に抗血栓療法を受けていた. このうち 26 人は抗血栓療法を継続, 38 人は抗血栓療法をヘパリンに置換, 9 人は抗血栓療法を中止した. その結果, 術後出血を 529 症例中 18 症例 (3.4%) に認めた. 術後出血の発生率は, 抗血栓療法継続群で 1/26 (3.8%), ヘパリン置換群で 14/38 (36.8%), 抗血栓療法中止群は 0/9 (0%), 対照群で 3/456 (0.7%) であった. 有意な出血のリスク因子はヘパリン置換 ($p < 0.001$, 95% 信頼区間 14.557-166.588, オッズ比 49.241) と手術時間 ($p = 0.050$, 95% 信頼区間 1.000-1.025, オッズ比 1.013) であった.

術前の抗血栓療法中止に起因する血栓の発症する確率は非常に少ない. しかし血栓塞栓症が発症した場合には重篤な合併症となる. さらにヘパリン置換に起因する出血率が高いことを考慮すると抗血栓療法を継続することが最も適切な肛門疾患手術における周術期抗血栓療法と考える.

Keywords: hemorrhage, antithrombotic treatment,

proctological surgery

5. ノロウイルス (NV) 院内感染時のイムノクロマト法 (IC 法) 検査は有効性が低い

澤 友歌, 麻生敬子, 佐地 勉 (大森小児科)
 小西弘恵 (大橋小児科)
 石井良和, 館田一博 (微生物・感染症学)

Norovirus (NV) は急性胃腸炎の原因微生物で, 感染力が強いため, しばしば集団感染が問題となる. 東邦大学医療センター大森病院小児病棟でも年に数回, 病室閉鎖を経験する. また, immunochromatography (IC) 法を用いた NV 迅速検査キットは, 偽陰性となることがある. 本研究では, NV 院内感染時に IC 法の有効性を確認し, 院内感染を減らす対策を検討することを目的とした. NV 隔離対策を行った 16 日間に 12 人 (発症者および接触者) から計 26 検体の便を採取し, 各々の検体で IC 法と遺伝子検査 [loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法, polymerase chain reaction (PCR) 法] を行った. その結果, IC 法は初回検査で 2 人, 症状が持続するため検査を繰り返した合計 5 人が陽性となった. 一方, 遺伝子検査は施行できた 10 人全員が陽性であった. 全検体における IC 法の有効性は感度 26%, 陰性一致率 15% であった. NV 院内感染時の IC 法は感度・陰性一致率がきわめて低く, 臨床的に NV 感染症が疑わしい場合は IC 法陰性であっても隔離・感染対策を開始するべきであると考えられた.

Keywords: Norovirus, nosocomial infection

6. 炎症性大腸発がんモデルを用いたインターロイキン (IL)-11 産生細胞の同定

仁科隆史, 出口 裕, 中野裕康 (生化学)
 三上哲夫 (病理学)

Interleukin-6 (IL-6) サイトカインファミリーに属する interleukin-11 (IL-11) は, 大腸がんモデルマウスを用いた解析から, その腫瘍形成に重要な役割を果たしていることが報告されている. しかしながら IL-11 が発がん過程あるいはがん化した組織においてどのように産生されているかについて, その詳細は不明である. われわれは IL-11 産生細胞を明らかにする目的で新たに IL-11 レポーターマウスを樹立した. そして, 炎症性大腸発がんモデルを作成し解析を行った結果, IL-11 は腫瘍部位においては主に間質細胞で発現しており, その他少数の骨髄由来細胞や上皮細胞に発現が見られた. 一方, 前がん病変部位では, 間質細胞でのみ IL-11 の発現が見られた. そこで, 大腸炎時における IL-11 産生細胞を同定する目的で dextran sulfate sodium (DSS) 誘導性大腸炎マウスモデルを作成し解析を行った結

果、大腸上皮細胞の傷害が見られる領域で IL-11 は間質細胞に選択的に発現することを見いだした。

Keywords : reporter mice model, colorectal cancer, IL-11

IX. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 4

7. 脂質転移タンパク質の臓器間ネットワークを介した炎症に対する影響の解明

伊藤雅方 (統合生理学)
小田哲子 (微細形態学)

われわれは脂質転移タンパク質である steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer domain containing 10 (STARD10) を欠損した *Stard10*^{-/-}マウスを用い、高脂肪食負荷による脂肪肝や血清脂質の増加の程度が野生型マウスに比較して低いことを見いだした。そこで、肝臓での STARD10 の炎症への影響を明らかにするため、non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を誘導するコリン欠乏食負荷を行ったところ、脂肪蓄積や interleukin-1 beta (IL-1 β) および tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) の発現上昇の程度は野生型に比べ、*Stard10*^{-/-}マウスで有意に低かった。また、株化細胞を用いた Pull-down assay により、リゾホスファチジルコリンからホスファリジルコリンを合成する lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1) と STARD10 の相互作用を確認した。この相互作用が肝臓におけるリポタンパク質の放出や脂肪滴生成を促進する可能性が考えられた。よって STARD10 は肝臓の脂肪蓄積を促進する作用があり、そのことで NASH 発症における炎症に関与することが示された。

Keywords : lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer domain containing 10 (STARD10)

X. 大学院学生研究発表 3

8. 冠動脈 CT を用いた pericoronary adipose tissue ratio は冠動脈不安定プラークの重要な因子となる

大久保亮 (代謝機能制御系)
指導 : 池田隆徳教授 (大森循環器内科)

The relationship between pericoronary adipose tissue (PAT) and plaque morphology is poorly understood. This study was designed to clarify the influence of PAT on

plaque vulnerability using coronary computed tomography angiography (CCTA).

A total of 103 consecutive patients who underwent CCTA and subsequent percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary artery disease were enrolled. The PAT ratio was calculated as : the sum of the perpendicular shortest and longest PAT thickness either between the coronary artery and the pericardium or the surface of the heart at the PCI site, divided by the PAT thickness without a plaque in the same vessel. PAT ratios were divided into low, mid and high tertile groups. Epicardial adipose tissue (EAT) thickness was measured at the eight points surrounding the heart. Multivariate logistic analysis was performed to determine whether the PAT ratio is predictive of vulnerable plaques (positive remodeling, low attenuation and/or spotty calcification).

The Hounsfield unit of culprit plaques was lower in the high PAT group than the mid and low PAT groups (49.3 ± 29.8 vs. 53.6 ± 29.0 vs. 66.5 ± 27.4 , $p = 0.04$). In multivariate logistic analysis, a high PAT ratio was an independent predictor of vulnerable plaques on CCTA (OR : 3.44, 95% CI : 1.19-9.94, $p = 0.02$), whereas mean EAT thickness was not (OR : 1.06, 95% CI : 0.72-1.57, $p = 0.76$). Similar trend was shown in predicting vulnerable plaque with napkin-ring sign.

PAT ratio on CCTA was an independent predictor of vulnerable plaques, while EAT was not. These results support the important concept of local effects of cardiac adipose tissue on plaque vulnerability.

Keywords : pericoronary adipose tissue (PAT), epicardial adipose tissue (EAT), vulnerable plaque

9. 薬剤溶出性ステント再狭窄における同一もしくは異なった薬剤溶出性ステント再留置の臨床成績

矢部敬之 (代謝機能制御系)
指導 : 池田隆徳教授 (大森循環器内科)

We examined the long-term outcomes of implanting a different type of drug-eluting stent (DES), including second-generation DES, for treatment of DES-in stent restenosis (ISR).

Treatment for DES-ISR has not been standardized.

The subjects were 80 patients with 89 lesions underwent DES implantation for DES-ISR. The patients were divided into the group of patients receiving the same DES for DES-ISR (homo-stent : 24 patients, 25 lesions) and a different DES for DES-ISR (hetero-stent : 56 patients, 64

lesions). The primary endpoint was survival free of major adverse cardiovascular events (MACE), including cardiac death, myocardial infarction, and target vessel revascularization. The secondary endpoint was late loss at 8-12 months follow-up. In the subgroup of patients who were treated with second-generation DES for DES-ISR, we also assessed the survival free of MACE.

During a mean follow-up of 45.1 ± 21.2 months, 26 patients experienced MACE. There was no significant difference in the survival free of MACE (log rank $p=0.17$). In the sub-analysis of second generation DES, MACE was significantly higher in the Homo-stent group compared to the Hetero-stent group (log rank $p=0.04$). Late loss was significantly higher in the Homo-stent group than in the Hetero-stent group (0.86 ± 1.03 vs. 0.38 ± 0.74 mm, $p=0.03$). This trend was prominent in the first-generation DES group.

Although there was no significant difference in MACE between the Hetero-stent and the Homo-stent groups including both first and second-generation DES, the sub-analysis demonstrated different DES implantation for DES-ISR significantly improved the MACE rate among patients treated with second-generation DES.

Keywords : drug-eluting stent (DES), in-stent restenosis (ISR), different drug-eluting stent

10. 学校場面におけるインターネットを用いた 認知行動療法 (iCBT) の課題とその展開

関崎 亮 (社会環境医療系)
指導 : 水野雅文教授 (大森精神科)

学校場面ではメンタルヘルスに関する課題が顕著となっている。一方、近年ではインターネットを用いた認知行動療法 (internet-based cognitive behavioral therapy : iCBT) の開発が進んでいる。iCBTは通院に伴う時間的拘束やステイグマの問題を回避できることから、より適した介入方法と考えられる。本研究では、高校生の中でも、特に強いストレスに曝されうるジュニアアスリートに対するiCBTの有効性について検証した。

桐生第一高等学校普通科進学スポーツコースに在籍する高校1年の男子学生80名に対して、並行群間介入比較試験を実施した。その結果、2群間における介入効果の比較をtwo-way repeated analysis of variance (ANOVA)を用いて検討した。K-6 scoreにおいて、群×時間で有意な交互作用が認められ、抑うつに対するiCBTの効果が示された。

本研究において、iCBTが思春期のユニバーサルレベルに対して有用性が認められたことで、今後本邦の思春期を

取り巻く環境の変化の中でも、iCBTは抑うつの予防および治療に期待できる効果的な手段であると考えられる。

Keywords : cognitive behavioral therapy (CBT), sports, junior athlete

11. Micro-focus X-ray CTを用いた後縦靭帯に 観察される硬組織の解析

福武勝典 (高次機能制御系)
指導 : 高橋 寛教授 (大森整形外科)

後縦靭帯骨化の発生にはenthesesの関与が指摘されているが、その詳細はいまだ不明である。剖検例の後縦靭帯 (posterior longitudinal ligament : PLL)をmicro computed tomography CT (MCT)画像と病理組織像を用いて観察し、PLL内に発生した微細硬組織 (骨化・石灰化)の発生頻度、形態学的特徴を明らかにし、後縦靭帯内にみられる硬組織の発生機序を考察した。

平成21年1月以降に東邦大学医療センター大森病院で施行した267剖検例のうち、PLLが観察可能な103例とした。その結果、MCTを用いて観察したPLL内の微細な硬組織は全症例の46.6%に存在し、年齢・HbA1cとの関連が示された。放射線学的・組織学的に3つの形態 (椎間板後方連続型・椎間板後方遊離型・椎体後方型)に分類された。

椎間板後方連続型はenthesesから進展するもの、椎間板後方遊離型は椎間板変性に起因するもの、椎体後方型は靭帯内の異所性骨化によるものと考察することができた。また、正常な後縦靭帯において、石灰化・骨化は加齢性変化として高率に認め、これらの促進因子もしくは抑制因子のregulationが破綻することにより微細硬組織の骨化進展が引き起こるであろうと推察された。

Keywords : ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL), micro-focus X-ray computed tomography (CT), mechanisms of ossification

12. 遺伝子挿入のないクライフェルター症候群の 患者からのiPS細胞の誘導

清水俊博 (生体応答系)
指導 : 中島耕一教授 (大森泌尿器科)

クライフェルター症候群 (Klinefelter's syndrome : KS) (47, XXY)はヒトにおいて最も一般的な性染色体異常である。KSは非閉塞性無精子症 (non obstructive azoospermia : NOA)による不妊症との関連を指摘されているが、特定の治療方法はない。

今回われわれは、将来の疾患機序の研究や、新規治療法の同定に繋がる可能性から、KS患者由来の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells : iPS細胞)の作製を

試みた。KS 患者の精巣組織を採取し、培養し線維芽細胞を樹立、これに OCT4, SOX2, KLF4, C-MYC の転写因子を組み込んだセンダイウイルスベクターを導入し iPS 細胞を誘導した。

Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 検査にて多能性幹細胞マーカーである OCT4, NANOG の発現を確認した。多能性の解析のため、severe combined immunodeficiency (SCID) マウスの精巣に iPS 細胞を移植し、奇形腫の形成を確認した。また iPS 細胞が心筋様細胞に分化することを、拍動細胞塊の存在により確認した。上述の結果より、KS 由来 iPS 細胞の誘導の成功と、その多能性を証明した。

Keywords : iPCs, Klinefelter syndrome, Sendai virus

XI. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

13. 大動脈弓部置換後のグラフト感染に対して VAC 療法・大網充填術が著効した 1 例

矢尾尊英 (大森研修医)

指導：藤井毅郎 (大森心臓血管外科)

51 歳男性。急性大動脈解離 (Stanford A 型) に対して上行弓部大動脈置換術を施行。術後 16 日に 38.5℃ の発熱を認め、胸部 computed tomography (CT) にて人工血管周囲の感染が疑われた。Meropenem (MEPM) や vancomycin (VCM) の投与を 7 日間施行したが解熱しないため、術後 22 日目に再開胸し洗浄ドレナージ、vacuum assisted closure (VAC) 療法を開始した。術後 28 日目に大網充填術を施行し閉胸。その後、炎症反応は改善傾向を認め、術後 57 日目に独歩退院となった。

Keywords : aortic dissection, mediastinitis flame, vacuum assisted closure therapy

14. 難治性口内炎の精査目的で入院し、尋常性天疱瘡の診断に至った 1 例

安里 晶 (大森研修医)

指導：石井孝政 (総合診療内科)

尋常性天疱瘡は全身の皮膚、粘膜の水疱形成とそれに続発する進行性・難治性のびらんなどを生ずる疾患で、表皮細胞膜に存在するデスマゾームの構成タンパクであるデスマグレインに対する自己免疫疾患と考えられている。難治性口内炎の鑑別疾患として広く知られているが、実際に総合内科医が遭遇する機会は少なく、確定診断までに時間を要した報告が散見される。今回、口腔内に初発症状を呈し、皮膚症状が表れていない時点で尋常性天疱瘡の診断に至っ

た 1 例を経験した。本症例では皮膚症状が認められていない段階で初診から確定診断まで 0.5 カ月と早期診断に至ることができた。難治性口内炎の鑑別は多岐にわたるため、疑わしい疾患を中心とした検査、および他科との連携による全身的な検査が必要になってくる。天疱瘡の診断は進行性であり、早期の診断および治療が良好な予後を得るために重要である。難治性口内炎を認めた場合、天疱瘡は常に念頭に置くべき疾患である。

Keywords : refractory stomatitis, pemphigus vulgaris, desmoglein

15. 抗てんかん薬による非典型薬剤過敏性症候群が疑われた 1 例

田中章太 (大森研修医)

指導：佐々木陽典 (総合診療内科)

2 週間以上持続する発熱を主訴に受診した基礎疾患に側頭葉てんかんを有する 27 歳男性。病歴・症状・検査所見より抗てんかん薬によると考えられる薬剤過敏性症候群と診断した。プレドニゾロンによる治療を開始し発熱・皮疹等の症状は消退傾向となったが、薬剤負荷リンパ球幼若化試験による原因薬物の特定には至らなかった。その後、患者と相談し抗てんかん薬は内服せず経過観察の方針としたが、退院 1 カ月後に自動症の再発を認め、国立精神・神経医療研究センターへと転院となった。今回原因薬物の特定に至らなかった理由や、薬剤過敏性症候群における drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) の有用性や適正な検査方法などについて文献的考察、症例の反省点を含め報告する。

Keywords : DIHS, DLST

16. 呼吸困難で受診し、冠動脈 3 枝バイパス術を行った 1 例

小島至正 (大森研修医)

指導：木内俊介 (大森循環器内科)

1 カ月前からの労作時呼吸困難を主訴に他院から紹介受診した糖尿病加療中の 60 歳男性。胸部 X 線上は肺野に異常陰影認めなかったが、負荷心電図検査での胸部誘導 V3-5 の ST 低下および経胸壁心臓超音波検査での側壁の局所壁運動低下により虚血性心疾患を疑い、冠動脈カテーテル検査施行した。検査上 3 枝病変を認めたため大動脈内バルーンパンピング挿入のうえで準緊急で冠動脈バイパス術を施行した。高齢者や糖尿病患者では典型的な胸痛を認めない無痛性心筋虚血がしばしば経験されるが、見逃すと致命的となる症例も存在する。そのため、冠危険因子が多い症例では典型的な胸部症状が陰性であっても、適切な検査によ

る早期発見が必要と考えられる。

Keywords : silent myocardial ischemia, diabetes mellitus, ischemic heart disease

17. 1型糖尿病に合併した多嚢胞性卵巣症候群に対する低用量メトホルミン療法の効果

力武崇之 (大森研修医)

指導 : 熊代尚記 (大森糖尿代謝内分泌)

不妊を主訴に東邦大学医療センター(当院)リプロダクションセンターを受診し多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)の診断を受けた32歳女性。Body mass index (BMI) 21.0 kg/m²と非肥満体型。糖尿病精査およびインスリン抵抗性改善薬であるメトホルミンの適応の有無を評価する目的で当院糖尿病・代謝・内分泌センターに紹介受診となった。

血液検査および糖負荷試験からインスリン分泌能がやや低下した初期の1型糖尿病と診断された。またhomeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)は正常範囲であったが、グルコースクランプ法を実施したところインスリン抵抗性の上昇を認めた。低用量の強化インスリン療法とメトホルミン500 mgの内服治療を開始。治療1カ月で排卵周期が改善、クロミフェン療法を併用し治療後4カ月で妊娠成立に至った。

インスリン抵抗性を示す指標としてのHOMA-IRはインスリン分泌が低下した症例では評価が困難であり、グルコースクランプ法が有効な評価法であることが分かった。1型糖尿病でもPCOSを合併する症例でインスリン抵抗性が増加することが分かり、メトホルミン治療が有効であることが判明した。

Keywords : hyperinsulinemic-euglycemic clamp, polycystic ovary syndrome, Metformin

18. 小脳梗塞発症後、くも膜下出血を認めた後下小脳動脈解離の1例

保坂達明 (大森研修医)

指導 : 三浦 件 (大森神経内科)

53歳、男性。朝入浴した後からの突然の動揺性幻暈を主訴に東邦大学医療センター大森病院受診となった。随伴症状として、めまいの発現時より歩行困難を自覚していた。頭痛、嘔気症状の出現は認めていなかった。慢性心房細動の既往がありワルファリン6 mgを内服中の患者であった。来院時所見としては意識清明、バイタルサインに問題はなく明らかな神経学的所見も認められずNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)は0点であった。また、来院時血液検査所見でもinternational normalized ratio of

prothrombin time (PT-INR)は2.3と有効治療域であった。来院時に行ったmagnetic resonance imaging (MRI)検査では、diffusion weighted image (DWI)で右小脳虫部、小脳扁桃から小脳半球にかけて高信号域を認めた。Apparent diffusion coefficient (ADC) mapでは同部位に低信号域を認め、急性期脳梗塞の診断となった。Magnetic resonance angiography (MRA)ではposterior inferior cerebellar artery (PICA)起始部より閉塞所見を認められた。心原性塞栓の可能性を考慮したが、高血圧の既往もありアテローム機序による脳梗塞を考え抗凝固、抗血小板併用し治療開始しその後10時間でも膜下出血を認めた。その後コイル塞栓術施行し、modified Rankin Scale (mRS)5療養病院への転院となった。

Keywords : PICA, dissection, SAH

19. 認知症に合併したせん妄の1例

石原亮太 (大森研修医)

指導 : 石井絢子 (大森精神科)

せん妄は、入院している高齢者の10~40%に認められる臨床現場で頻度の高い症候群であるが、生じることでさまざまな弊害が引き起こされる。また、見当識障害を来す疾患として認知症とは、ときに鑑別は困難である。

今回の症例は、5年前に認知機能障害が徐々に出現し、2年前に混合型認知症と診断されていた81歳男性。もともと見当識障害や精神症状は認められていたが、感染を契機に脱水、腎不全を呈し、急速に幻覚・興奮・易怒性亢進等の精神症状が再び出現した。経過から全身状態の悪化によるせん妄の合併と判断され入院となった。入院後、速やかに原因に対する治療とせん妄に対する非薬物的治療および薬物的治療を行ったため、再燃や遷延なくせん妄は改善を認めた。

本症例を報告するとともに、せん妄の定義、原因・危険因子、治療戦略、認知症との鑑別について概説した。

Keywords : delirium, dementia, non-pharmacological therapy

XII. 分科会報告

20. 濾胞性リンパ腫 (Grade1-2) の診断を目的とした BCL2/BCL6 二重免疫染色の有用性の検討

山崎利城, 大塚成美, 鎌倉正和
 佐藤麻依, 平川靖那, 寺井謙介
 平山美佐子, 山口みはる, 北村 真 (佐倉病院病理部)
 笹井大督, 徳山 宣, 蛭田啓之 (佐倉病理診断科)
 (佐倉学術集会)

細胞診標本において濾胞性リンパ腫 follicular lymphoma grade 1-2 (FL G1-2) の腫瘍細胞は, 非腫瘍性病変との鑑別に苦慮する場合がある. そこで今回われわれは, BCL2 と BCL6 との二重免疫染色を考案し有用性を検討した.

対象は, 2002~2015年の13年間に東邦大学医療センター佐倉病院で手術し, 確定診断された悪性リンパ腫21例, 非腫瘍性病変15例, 計36例の細胞診標本を対象とし, 二重免疫染色を行った.

二重に染まっている細胞を陽性と判断した結果, FL G1-2は8例すべて, 悪性リンパ腫全体では21例中17例が陽性を示した. これに対し非腫瘍性病変は15例すべて陰性であった.

以上のことから, BCL2 および BCL6 を組み合わせた免疫染色は, FL G1-2 の診断において強力な補助診断ツールであることが示された.

Keywords : follicular lymphoma, BCL2, BCL6

21. 複数の鑑別診断からパラガングリオーマの診断に至った腹部腫瘍の1例

田波未佳, 渡邊康弘, 龍野一郎 (佐倉内科)
 (佐倉内科例会)

日常診療では, 他の目的で行った超音波検査や computed tomography (CT) 検査で偶発的に腹部腫瘍が発見されることがある. 今回われわれは, 腹部腫瘍で紹介となった患者の諸検査結果からパラガングリオーマを疑い, 外科的摘出術により診断を確定した症例を経験したので報告する.

69歳, 女性. 2型糖尿病で他院通院中, 大動脈左側に3cm大の腫瘍を指摘され紹介となった. 当初カルチノイドや悪性リンパ腫, パラガングリオーマなどが鑑別に挙がったが, magnetic resonance imaging (MRI) や核医学検査などからパラガングリオーマが疑われ, 診断確定目的に外科的切除術を行った. 病理所見はパラガングリオーマとして矛盾なく, 術前に軽度上昇していた尿中ノルアドレナリンは術後低下した. 血管平滑筋の緊張を反映する cardio-ankle vascular index (CAVI) 値も術後低下した. パラガングリオーマにおいては, 良悪性の鑑別が非常に困難であるため今後も慎重な経過観察が必要である.

Keywords : paraganglioma, noradrenaline, cardio-ankle vascular index (CAVI)