

第149回 東邦医学会総会

平成29年2月8日(水) 17時～19時47分

平成29年2月9日(木) 17時～19時38分

平成29年2月10日(金) 17時～19時32分

東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

2月8日(水)

2. 肺腺癌に対する病理組織学的および分子生物学的 予後因子の解析

I. 平成27年度プロジェクト研究報告1

1. ムーコル症の病理組織学的検討

栃木直文(大森病院病理), 関谷宗之(大森呼吸器内科)

ムーコル症はアスペルギルス症とともに、深在性真菌症の1つとして知られており、特に血液系悪性疾患の治療過程において予後を左右する重要な疾患である。真菌の培養および同定は感受性が高いとはいえないことや、両者における抗真菌薬の感受性が異なるため、組織切片上での両者の鑑別が実臨床に重要である。今回われわれは急性白血病治療中における無顆粒球症状態における剖検例において菌塊内における交点角に注目したところ、ムーコル症はアスペルギルス症に比較して交点角が鋭角で、かつ分散が小さいことが示された。このことは、アスペルギルスの増殖においては指向性が強いことを示唆する。またアスペルギルス症の血管内病変は血管外病変と比較して指向性が強いことが示唆されたが、ムーコル症では病変部位における差異はなかった。以上の所見から、交点角の検討は両者の鑑別に有用な解析法であることが示された。今後は症例数を集積し、論文投稿の予定である。

Keywords : mucormycosis, histopathology, aspergillosis

肥塚 智(大森呼吸器外科)

古谷賢太(大森呼吸器内科)

近年、画像診断の進歩により小型肺癌の発見頻度が増加してきているが、肺腺癌は肺癌切除症例の約60%を占める最も頻度が高い組織型である。小型肺腺癌は、野口分類によりtypeA-Fに分類され、既存の肺胞構造が保たれ、腫瘍細胞が肺胞上皮置換性に増殖するtypeA、Bは予後が極めて良い組織像として報告された。肺胞上皮置換性の増殖はcomputed tomography (CT)ですりガラス様陰影に相当し、すりガラス様陰影の主病巣内での比率が予後因子とされているが、必ずしも予後と一致しない。今回、われわれは2cm以下の小型肺腺癌に対し、肺葉切除・縦隔肺門リンパ節郭清術を施行した10症例を対象としてCTと病理所見との相関を検討した。その結果、CTで病変全体に対する充実成分の長さ・面積比率と病理組織での浸潤比率との間に強い相関は認めなかった。CTでの充実成分が病理組織での浸潤成分と一致しないことがあり、正確な浸潤の評価は病理組織で検討する方が望ましいと考えられた。今後は病理組織で浸潤性腺癌の各コンポーネントの面積比率と予後の関係を検討していく予定である。

Keywords : lung cancer, adenocarcinoma, ground-glass opacity

3. 大腸癌における血清自己抗体の解析

牛込充則, 鈴木孝之(大森一般・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 抗体全ての症例は約 40% 存在する. この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 heat shock protein 70 (HSP70), RalA, p62, c-myc, sus1 の陽性率の結果はおのおの 1, 19, 11, 24% となった. また, p53 抗体は他マーカーに対して独立性が知られており, 今回の CEA との交差率は 50% で RalA は同等, 他は 30% 程度であった. よって HSP70 以外の候補は陽性率と独立性の面で新規腫瘍マーカーとしての有望性が見込まれた.

Keywords : serum antibody, tumor marker, colorectal cancer

II. 大学院学生研究発表 I

4. インフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎における肺炎球菌結合型ワクチン効果

三村一行 (生体応答系)

指導 : 館田一博教授 (微生物・感染症学)

インフルエンザウイルス感染後の二次性肺炎球菌性肺炎では, 鼻咽頭に保菌している肺炎球菌がその発症に重要な役割を果たす. 本研究では, 臨床病態を反映したインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性肺炎モデルを構築し, その病態に及ぼす肺炎球菌結合型ワクチンの効果を検討した.

C57BL/6J マウスに 10^6 CFU/mouse となるように肺炎球菌 (ATCC 6303) を経鼻的に投与して保菌させ, その後に非致死量 (40PFU/mouse) のインフルエンザウイルス (ATCC VR-95) を感染させた. 各種遺伝子発現量は定量的 real-time polymerase chain reaction (rtPCR) 法により評価した. また肺炎球菌結合型ワクチンは, 沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (プレバナー 13[®]; ファイザー (株), 東京) を用いた.

肺炎球菌を保菌後にインフルエンザウイルスを感染させた場合, ワクチン投与群は非投与群と比較して有意な生存率の改善や肺内菌数の減少がみられた. これは, ワクチン投与による T 細胞からのインターフェロン γ 産生の抑制が関与している可能性が示唆された.

Keywords : *Streptococcus pneumoniae*, influenza virus, pneumococcal conjugate vaccine

5. 院内伝播事例で分離された IMP-1 産生 *Enterobacter cloacae* ST78 の遺伝的背景に基づく薬剤耐性プラスミドの解析

青木弘太郎 (生体応答系)

指導 : 石井良和教授 (微生物・感染症学)

2007~2011 年に都内 3 医療施設で IMP-1 metallo- β -lactamase 産生 *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) による院内伝播事例が発生した. 本事例で分離された *E. cloacae* sequence type (ST) 78 に属する 49 株は, コアゲノムの 1 塩基置換に基づく分子系統解析の結果, 3 つのサブクローンに分かれ, それぞれが同時多発的に伝播・拡散していたことが明らかになった. 2 つのサブクローンは接合伝達性 *bla*_{IMP-1} (IMP-1 をコードする遺伝子) 含有 IncHI2 プラスミドを共有しており, サブクローン分岐後にプラスミドを獲得したことが示唆された. また, 本研究では *bla*_{IMP-1} 含有プラスミド (IncHI2, IncW および IncFIB) の完全長塩基配列を初めて明らかにし, 後続研究の比較ゲノム解析に重要な参照配列を提供した.

Keywords : *Enterobacter cloacae*, IMP-1 metallo- β -lactamase, plasmid

6. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus

今村榛樹 (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)

Resveratrol (Rsv) は Sirt1 を活性化し, 抗動脈硬化作用が期待されているがヒトにおける検証は十分でない. われわれは Rsv が 2 型糖尿病患者の cardio-ankle vascular index (CAVI) に及ぼす影響について検討した. 東邦大学医療センター佐倉病院通院中の 2 型糖尿病患者 50 例を二重盲検法で Rsv 群と placebo 群に割り付け 12 週間介入した. 投与 12 週後, Rsv 群では CAVI, reactive oxygen metabolites-derived compounds (d-ROMs), systolic blood pressure (sBP) が有意に低下, 体重, body mass index (BMI) が低下傾向であった. 変化量比較で, CAVI, d-ROMs 低下量は placebo 群に比し Rsv 群で有意に大きかった. 全例を CAVI 低下群, 非低下群に分け比較したところ, CAVI 低下群では投与前 CAVI, Rsv 摂取率が高く, 高血圧例が多かった. CAVI 低下群の CAVI 低下に寄与する因子を調べるためロジスティック解析を行ったところ, 投与前 CAVI 高値と Rsv 摂取が独立した寄与因子であった. 2 型糖尿病患者に 12 週間 Rsv 投与したところ, 血管弾性改善と酸化ストレス減少を認めた. Rsv は糖尿病による動脈硬化進展抑制に有用である可能性が示唆された.

Keywords : resveratrol, cardio-ankle vascular index, reactive oxygenmetabolites-derived compounds

III. 研修医発表（大森病院初期研修医）1

7. 原因不明の発熱と両側副腎腫大を呈した 79 歳男性の 1 例

岸上大輝（大森病院研修医）
指導：城戸秀倫（総合診療内科）

本症例は 79 歳男性で、原因不明の発熱と心窩部痛を主訴に東邦大学医療センター大森病院外来受診となった。当初は胃炎の診断で胃薬投与されたが発熱の改善は無く、全身検索で施行された computed tomography (CT) 所見で両側の副腎腫大が偶発的に発見された。発熱の精査目的に入院となり、採血、画像所見から、副腎結核、リンパ腫、さらに悪性腫瘍の副腎転移が鑑別に挙げられた。入院後に骨髄穿刺、リンパ節生検を施行したが、異常所見を認めなかった。血管内リンパ腫を考え、第 20 病日にランダム皮膚生検施行した。その際、入院当初には認めなかった老人性血管腫から生検を施行し、血管内リンパ腫の診断がついた。本症例は症状から血管内リンパ腫の Asian Variant と判断した。原因不明の発熱・脾腫・副腎腫大の患者には血管内リンパ腫の可能性もあるため、このような疾患を鑑別に忘れずに診察・診療すべきと考えられる。

Keywords : fever of unknown origin, intravascular large B cell lymphoma, random skin biopsy

8. IPAF の治療経過中に TMA を発症した 1 例

栗田昂幸（大森病院研修医）
指導：熊野浩太郎（佐倉呼吸器内科）

71 歳の女性。関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の診断で他院にて治療されていた。RA の治療中に間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) を指摘され精査加療目的に入院した。IP は画像的には nonspecific IP (NSIP) のパターンだった。精査上 RA は否定的であり、症状にレイノー現象を認めた。自己抗体は rheumatoid factor (RF) のみ陽性で IP with autoimmune features (IPAF) の分類基準に合致した。IP に対しステロイドでの治療開始後、貧血、血小板減少、腎機能障害、精神症状、高血圧を認め、血液検査で破碎赤血球を認めた。a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) 活性の低下は認めず、ADAMTS13 インヒビターも陰性であったことから、血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) と診断し血漿交換

とリツキシマブで治療した。これまで膠原病を合併していない IP に TMA を発症した報告はなく、症例は病態的に高血圧と腎障害が目立ち強皮症腎クリーゼに類似していた。本症例は、皮膚硬化もなく自己抗体も認めなかったが、病態は強皮症と同じ状態であった可能性があると考えた。

Keywords : interstitial pneumonia with autoimmune features, thrombotic microangiopathy, scleroderma renal crisis

9. 大動脈気管支瘻に対して気管支充填術 (EWS) を用いて救命できた 1 症例

上園志穂（大森病院研修医）
指導：一林 亮（救命救急センター）

大動脈気管支肺瘻 (aortobroncho-pulmonary fistula : ABPF) は致死率の高い救急疾患である。今回、Stanford A の急性大動脈解離に対して人工血管置換術が施行された患者が、術 3 年後に ABPF を生じ、気管支充填術 (endobronchial Watanabe spigot : EWS) を用い縦隔気管支瘻の閉鎖に成功し救命できた症例を経験した。感染、無気肺、EWS の脱落など各合併症への対策を講じることで ABPF は救命しうる。

Keywords : aortobroncho-pulmonary fistula (ABPF), endobronchial Watanabe spigot (EWS), aortic dissection

2 月 9 日 (木)

IV. 平成 27 年度プロジェクト研究報告 2

1. 新生児制御性 T 細胞の役割

田中ゆり子（免疫学）、菊池由宣（教育開発室）

本研究では、中心性免疫寛容の破綻により全身のさまざまな臓器に自己免疫性の炎症症状を呈する special AT-rich sequence binding protein 1 conditional knock out (SATB1 cKO) マウスを用いて、新生児期の末梢制御性 T (regulatory T : Treg) 細胞が自己免疫寛容へどのように関与しているかを調べることを目的とした。新生児期から成熟期における Treg 細胞について検討を行った。SATB1 cKO マウスの末梢で CD4⁺ ナイーブ T 細胞から分化した peripheral Treg (pTreg) 細胞 (FOXP3⁺CD25⁺CD4⁺Nrp1⁻) 数は、離乳前まで、野生型マウスより少なかったが、4 週齢以降では、野生型マウスと同程度まで増加し、その後も減少は認められなかった。pTreg 細胞が著減している生後初期の SATB1 cKO マウス腹腔内に、adult 野生型マウスまたは SATB1 cKO マウス由来の Treg 細胞を移入し、12 週

齢以上経過後、自己免疫疾患様症状について解析をした。その結果、野生型マウス由来、SATB1 cKO マウス由来の Treg 細胞を移入した SATB1 cKO マウス共に、唾液腺機能障害に有意な改善が認められた。これらの結果より、生後初期の末梢 Treg 細胞の欠損は、SATB1 cKO マウスでの自己免疫疾患発症の一因となることが示唆された。

Keywords : SATB1, regulatory T cell, autoimmune disease

2. シェーグレン症候群発症における中心性免疫寛容の役割

井上彰子 (大森耳鼻咽喉科), 桑原 卓 (免疫学)

血球系細胞特異的核内転写制御因子の special AT-rich sequence binding protein 1 (SATB1) 遺伝子を欠損するマウス (SATB1 cKO) は、胸腺での中心性免疫寛容が著しく阻害されており、生後早期から Sjögren's syndrome (SS) 様の唾液腺炎、涙腺炎を呈する。SATB1 cKO マウスの病態を詳細に解析し、中心性免疫寛容の破綻により誘導される SS の発症機序を解明することを目的とした。SATB1 cKO マウスでは、生後4週齢から唾液腺、涙腺への炎症性細胞浸潤と機能低下が認められたが、他の臓器への炎症性細胞浸潤や、SS に特徴的な抗体の上昇は認められなかった。また、エフェクタータイプの CD4⁺T 細胞、M1 マクロファージ様の細胞浸潤が多く認められた。この時の CD4⁺T 細胞は、interferon-gamma (IFN- γ) を産生する Th1 タイプであった。これらの結果より、若い週齢の SATB1 cKO マウスは一次性 SS モデルマウスとなり得ることが示唆された。

Keywords : Sjögren's syndrome, immunological tolerance, sialoadenitis

3. レジスチンによる関節リウマチ病態形成の研究

佐藤洋志, 村岡 成 (大森膠原病)

レジスチンはアディポカインの一種であり、マクロファージから発現し炎症性疾患への関与が疑われている。今回、レジスチンの関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 滑膜線維芽細胞 (RA synovial fibroblasts : RSF) 刺激能を検討した。レジスチンで刺激した RSF では、C-X-C motif chemokine ligand (CXCL) 1 (CXCL1), CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, C-C motif ligand 2 (CCL2) の遺伝子発現が増加した。またレジスチンの受容体と推測されている adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) の発現を、RSF, RA 滑膜組織にて確認した。

Keywords : resistin, rheumatoid arthritis, chemokine

4. 光学的 MAPK 活性制御による細胞生死シグナル制御機構の研究

富田太一郎, 伊藤雅方 (統合生理学)

細胞生死の制御を担うストレス応答キナーゼの c-jun N-terminal kinase (JNK) シグナル動態とその制御機構を Förster resonance energy transfer (FRET) イメージング法で解析した。HeLa 細胞を interleukin-1 β で刺激すると、その持続時間によらず JNK 活性は一過的な応答を示した。このとき p38 活性を阻害すると JNK 活性はより持続的に活性化したが、同時に mitogen-activated protein kinase (MAPK) ホスファターゼ MKP-1 の発現も抑制されていた。MKP-1 の発現が JNK 持続時間を制御する可能性が考えられた。

Keywords : FRET imaging, stress-activated protein kinase, protein phosphatase

V. 分科会報告

5. γ グロブリン大量静注療法により劇的改善した Miller-Fisher 症候群の 1 例

丸山祐樹, 館野冬樹, 相羽陽介, 館野広美
露崎洋平, 岸 雅彦, 榎原隆次 (佐倉神経内科)
(佐倉内科例会)

特に既往のない 68 歳男性。複視と歩行不能な失調を主訴に紹介受診となった。眼球運動障害・失調・腱反射消失の三徴ならびに髄液検査より蛋白細胞乖離を認め Miller-Fisher 症候群と診断した。治療として γ グロブリン大量静注療法を施行し短期間で劇的改善し早期に自宅退院できた 1 例を経験したので報告する。

Keywords :

6. 川崎病動脈炎モデルにおける TNF- α の関与についての組織学的検討

大原関利章, 横内 幸, 榎本泰典, 佐藤若菜
竹田幸子, 高橋 啓 (大橋病院病理)
(大橋病院医学会)

川崎病は、血管炎症候群に含まれる小児の急性熱性疾患である。血管炎と tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) 等の炎症性サイトカインとの関与が示唆されてきた。一般的な治療は免疫グロブリン大量静注療法であるが、治療抵抗性の症例に抗 TNF- α 製剤の使用が近年承認された。われわれは、川崎病動脈炎モデルであるカンジダ細胞壁由来多糖誘導マウス系統的血管炎モデルを用いてその病態解析を

続けている。これまでに本モデルでも抗 TNF- α 製剤の一種であるエタネルセプト (etanercept : ETA) が血管炎発症を強力に抑制することを報告した。さらに起炎物質投与後のマウスの屠殺時期や抗 TNF- α 製剤の投与時期を変えることで血管病変がいかなる影響を受けるか検討した結果, ETA が病初期に生じる内膜炎を強力に抑制する, すなわち TNF- α が内膜炎の発生に密接に関与すると考えられた。血清サイトカインについて検討したところ, TNF- α 以外にも interleukin-6 (IL-6) や keratinocyte chemoattractant/human growth-regulated oncogene (KC/GRO) と血管炎との関連が示唆された。

Keywords : Kawasaki disease, *Candida albicans*, TNF- α

7. G-7 便中 biomarker と超低線量 CT colonography による潰瘍性大腸炎活動性モニタリングの可能性

竹内 健, 宮村美幸, 鈴木康夫 (佐倉消化器内科)
石川ルミ子 (佐倉放射線)
上原 準, 石田 悟 (佐倉中央放射線部)
(佐倉学術集会)

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) では, 粘膜治癒を目標とした治療介入が予後改善に有効であることから活動性モニタリングが重要である。便中 biomarker 測定は簡便だが, 病変範囲と部位別活動性評価はできない。computed tomography (CT) colonography (CTC) は内視鏡より低侵襲だが, X 線被曝が問題となる。そこで, 便中カルプロテクチン (fecal calprotectin : FC) と (超) 低線量 CTC を併用するモニタリングの可能性を検討することを目的とした。

UC 134 名に対し, 新たに作成した CTC score と FC で活動性を評価し, 内視鏡的活動性指標 (Mayo Clinic endoscopic subscore MCS) と比較した。

FC は MCS ($p < 0.001$) と, 低線量 CTC では CTC score と MCS もおのおの有意に相関した ($p < 0.001$)。1 mSv 以下の超低線量 CTC では仮想注腸像で病変範囲と活動性評価が可能だった。

被曝低減可能な超低線量 CTC と FC の併用は, UC の新たな活動性モニタリング法になり得る。

Keywords : ulcerative colitis, CT colonography, fecal calprotectin

VI. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

8. HELLP 症候群の 1 例

松井彩乃 (大森病院研修医)
指導 : 森山 梓 (大森産婦人科)

特に既往のない 40 歳初産婦。妊娠 27 週 5 日に妊娠高血圧腎症と診断され妊娠 29 週 6 日に血圧コントロール不良のため入院となった。血液検査にて HELLP 症候群と診断し緊急帝王切開術を施行した。術後, 血小板数と肝酵素値は速やかに改善したが, 酸素化不良であり高血圧の持続と急性腎不全による尿量低下を認めた。挿管管理のもと降圧剤を投与した。術後 6 日目に抜管し血圧コントロールを行い術後 22 日目に退院となった。

Keywords :

9. 子宮体癌術後に発症した腸腰筋膿瘍の 1 例

向井隆文 (大森病院研修医)
指導 : 長島 克 (大森産婦人科)

腸腰筋膿瘍は ① 高熱, ② 腰背部・股関節部・大腿部のいずれかの疼痛, ③ 股関節屈曲硬縮の三徴かつ, 炎症反応の上昇を認めた場合は念頭におくべきである。本症例は子宮体癌術後の補助化学療法中にスカルパ三角の疼痛と関節屈曲硬縮および炎症反応の上昇を認め, 腹部造影 computed tomography (CT) スキャンで腸腰筋膿瘍と診断した。腸腰筋膿瘍の分類として, 一次性は血行性・リンパ行性播種で, 糖尿病やステロイド使用による易感染状態が存在する 경우가多い。二次性は腸腰筋周囲臓器からの直接浸潤で, 手術操作が原因であることも多い。本症例の子宮体癌は, 糖尿病や化学療法中の骨髄抑制による易感染状態が成立しているため, 一次性腸腰筋膿瘍が最も考えられるが, 後腹膜領域の手術操作による直接浸潤の可能性と, カテーテルからの大腸菌検出から二次性の可能性もある。子宮体癌において, 腸腰筋膿瘍が発生しやすい条件が揃っており, 術後発症は決してまれではないと考えられた。

Keywords : iliopsoas abscess, uterine body cancer

2月10日(金)

VII. 一般演題

1. PBL tutorial 症例要約の Rubric 評価と TBL 個人準備確認試験と CBT 可否との検討

藤代健太郎 (教学 IR センター, 医学教育センター)
 松崎淳人 (教学 IR センター), 酒井 謙 (腎センター)
 赤羽悟美 (統合生理学)
 岸 太一, 佐藤二美 (医学教育センター)

Problem-based learning (PBL) テュートリアル の症例要約の rubric 評価点と team-based learning (TBL) での個人準備確認試験 (individual readiness assurance test: IRAT) の有用性を検討することを目的とした。対象は 201X 年に M3 の学生で, 201X+1 年に M4 で共用試験 computer-based testing (CBT) を受験した計 112 名を本試験の可否で 86 名 (P 群) と 26 名 (F 群) に分けた。Rubric 評価点は 10 項目の加算で算出した。PBL は M3 では 7 診療科で計 7 回, M4 では 5 診療科で計 7 回, IRAT は M3 で計 6 回行われた。その結果, 各個人の M3, M4 の rubric 評価点および IRAT の合計値はほぼ正規分布を示した。P および F 群ではそれぞれ 163.3 ± 1.5 と 156.7 ± 2.7 , 146.7 ± 1.1 と 141.9 ± 2.0 , 11.2 ± 0.4 と 9.1 ± 0.7 (mean \pm standard error (SE)) であり P 群で有意に高値を示した。PBL と TBL の成績評価は rubric や IRAT で行い, 複数の診療科で重ね合わせると良い。

Keywords: PBL tutorial, team-based learning, rubric, individual readiness assurance test

2. 当院における CCF (内頸動脈海綿静脈洞瘻) の 5 症例

曾根崎雅也, 岡島行伸, 堀 裕一 (大森眼科)
 権田恭広 (済生会神奈川県病院眼科)

内頸動脈海綿静脈洞瘻 (cardio-cavernous fistula: CCF) とは海綿静脈洞内とその中を通る内頸動脈との間に短絡を形成する疾患である。疾患頻度が少ないと考えられるうえに原因が脳疾患であるため診断に苦慮する場合があります。視機能の予後が不良な報告例がある。今回, 眼症状を主訴に来院された CCF の 5 症例を経験したので報告する。

男性 1 例・女性 4 例, 平均年齢は 72 歳, 5 例に著明な結膜充血を認め, 4 例に眼圧上昇, 2 例に眼球運動障害を伴っていた。5 例全てが特発性で dural arteriovenous fistula (AVF) の症例であった。4 例は塞栓術治療を施行し術後症状の改善を認めた。1 例は短絡の自然閉塞を認め経過観察となった。

5 例とも dural AVF であり, 直接型 CCF と比較すると症状が比較的軽微なことが多い。今回 5 例ともに多くの眼症状を認め, 比較的早期に診断治療が開始できたと考えられる。非常にまれな疾患ではあるが CCF の診断においては眼症状を注意深く観察したうえで脳血管障害を念頭に置くことが大切である。

Keywords: carotid cavernous fistula (CCF), dural arterio venous fistula (AVF)

VIII. 平成 27 年度プロジェクト研究報告 3

3. 心血管インターベンションのための刺激伝導系動脈枝に関する解剖学的解析

川島友和, Reeshan Ul Quraish (生体構造学)

Structural heart disease (SHD) インターベンションの増加に伴い, 心臓諸構造の複雑な 3 次元立体配置の理解が重要となってきた。これまで, われわれはさまざまな心臓構造の解剖学的理解に供するための局所形態学的解析を行ってきた。今回は特に, 房室伝導系とその動脈について, inferior pyramidal space (IPS) 内での位置関係に着目し, ヒト献体由来の心臓 71 例を対象に調査を行った。

冠動脈造影などで観察できる房室結節動脈と考えられる動脈を解剖学的に評価した。その結果, 後下行枝付近より分岐し, IPS 内を走行する動脈は多様であり, 房室結節へ分布する動脈とそれ以外の動脈を区別するような形態学的特徴は見出せなかった。これらの結果は, 画像において認識している房室結節動脈が何であるかを同定や予測できないことを示している。

Keywords: atrioventricular (AV) nodal artery, inferior pyramidal space, clinical anatomy

4. テーラーメイド医療を目指した肺神経内分泌腫瘍に対する遺伝子解析

牧野 崇 (大森呼吸器外科), 清水宏繁 (大森呼吸器内科)

肺大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) における術後補助化学療法の有用性は報告されているが, バイオマーカーについての報告は非常に少ない。今回東邦大学医療センター大森病院で切除された LCNEC における EGFR 遺伝子変異および topoisomerase-II (Topo2) の発現について肺腺癌と比較検討した。

26 例の LCNEC に対して EGFR exon 18-21 における変異を direct sequence 法または Scorpion ARMS 法を用いて検出し, 免疫染色 (EGFR L858R clone 43B2) による蛋白発現を解析した。また Topo2 の免疫染色の蛋白発現を解析し

て、それらの結果を腺癌症例 40 例と比較検討した。

その結果、LCNEC 症例は *EGFR* 遺伝子変異および免疫染色で検出されないのに対し、Topo2 発現では LCNEC 症例は腺癌症例に比べ有意に高頻度であった。

以上から、本検討の結果は LCNEC に対する化学療法の効果を検討するうえで有用であると考えられた。

Keywords : large-cell neuroendocrine carcinoma, *EGFR* mutation, topoisomerase-II

IX. 平成 28 年プロジェクト研究報告

5. 心静止モデルに対するパーカッションペーシングの有効性の証明とその機序の解明

和田 剛, 安東賢太郎 (薬理学)

心静止に対するパーカッションペーシング法 (precordial percussion pacing : PPP) の有効性とその機序は十分には解明されていない。われわれはまず、房室結節を焼灼して作成したマイクロミニピッグ心静止モデルの心電図および動脈圧波形に対する、胸骨圧迫法 (cardiopulmonary resuscitation by standard chest compressions : S-CPR), PPP および心室電氣的ペーシング法 (ventricular electrical pacing : V-EP) の有効性を比較した (n=4)。次に、伸展活性化チャネル阻害薬 amiloride を用いて PPP による心室電気活動の発生機序を検討した (n=3)。各蘇生手技により発生した収縮期および拡張期血圧の間に有意差を認めなかったが、脈圧の持続時間は PPP=V-EP>>S-CPR の順であった。Amiloride は用量依存性に PPP による心室電気活動の誘発率を減少した。以上より、PPP による心静止や症候性徐脈患者に対する治療効果は V-EP に匹敵し、伸展活性化チャネルの開口がその心室電気活動の誘発に寄与すると考えられた。

Keywords : precordial percussion pacing, cardiac standstill, mechanophysiology

6. 刺激伝導系と一般心筋における cAMP signaling の差異の機序解明

曹 新, 谷川洋一 (薬理学)

細胞内の cAMP signaling は重要な生体機能を果たしている。房室結節の β 受容体密度および adenylyl cyclase 活性は心室筋の約 2 倍であるが、cAMP 濃度には差を認めないことが知られている。刺激伝導系の組織を解剖的に単離することが困難であることと、微量組織中の cAMP の測定技術がなかったため、刺激伝導系と一般心筋における cAMP signaling の差異の機序は不明のままであった。今回

の研究では、独自に開発した組織化学的手法と酵素蛍光法を併用して、ラットの房室結節、His 束および左心室筋中の phosphodiesterase (PDE) 活性を測定した。左心室筋の PDE 活性は 7.77 pmol/min/mg dry well であった。His 束は左心室筋の約 7 倍、房室結節は左心室筋の約 12 倍の活性を示した。房室結節と His 束の cAMP 分解能は、産生能と同様に左心室筋よりも高いことが明らかになった。刺激伝導系では一般心筋より cAMP による精密な細胞内情報伝達調節が行われている可能性がある。

Keywords : conduction system, phosphodiesterase activity, enzymic fluorometric assay

X. 大学院学生研究発表 2

7. 新規併用プレートを用いたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗菌薬併用効果の *in vitro* での検討

小野大輔 (生体応答系)

指導 : 館田一博教授 (微生物・感染制御学)

既存薬を用いた併用療法は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の新規治療戦略となり得る。われわれは抗 MRSA 薬と併用薬を組み合わせプレートを作成、検討することを目的とした。

菌株は臨床分離株 47 株、control 株 3 株の計 50 株を対象とした。3 つの抗 MRSA 薬 (vancomycin : VCM, daptomycin : DAP, linezolid : LZD) と 13 の併用薬 (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST, rifampicin : RFP, minocycline : MINO, clindamycin : CLDM, levofloxacin : LVFX, clarithromycin : CAM, arbekacin : ABK, gentamicin : GM, oxacillin : OXA, cefazolin : CEZ, cefoxitin : CFX, cefmetazole : CMZ, meropenem : MEPM) の組み合わせでプレートを作成した。併用効果は、 $[\text{MICFC} = \log_2 (\text{併用時の抗 MRSA 薬の minimum inhibitory concentration (MIC)} / (\text{単剤の抗 MRSA 薬の MIC}))]$ と定義し、次のように指標とした (1 未満 : 併用効果あり, 1 : 不関, 1 超 : 拮抗効果あり)。

抗 MRSA 薬全てで、 β ラクタム薬と arbekacin (ABK) の併用効果を認めた。ST, RFP, MINO は単剤で感性株が多く、併用効果の判定不可が多かった。

抗 MRSA 薬全てで β ラクタム薬、ABK の併用効果が確認された。

Keywords : MRSA, combination therapy, *in vitro*

8. *Clostridium difficile* BI/NAP1/027 型の増殖抑制に関する検討

石井利明 (生態応答系)

指導：館田一博教授 (微生物・感染症学)

Clostridium difficile トキシノタイプ III の BI/NAP1/027 型 (以下 *C. difficile* 027) は強毒株と呼ばれており、欧米では本菌によるアウトブレイクの報告があるが、本邦では分離頻度が極めて少ない。これが日本独自の食文化に関わるものと推測し、日本の食材が *C. difficile* 027 の増殖または毒素産生に与える影響を調べた。いくつかの食材で検討したところ醤油が濃度依存性に増殖抑制と芽胞形成を抑制した。このときの毒素産生および芽胞形成に関与する遺伝子発現量を測定したところ、醤油を添加して培養した *C. difficile* 027 はコントロールに対して 2 倍程度増加していた。醤油の増殖抑制効果は、成分に由来すると考え、製造工程に添加される各種培地 (麴、乳酸発酵、アルコール発酵) を用いて検討したところ、麴培地で強い増殖抑制作用が認められた。麴培地の主成分は大豆と小麦であることから、これらの成分が *C. difficile* 027 の増殖抑制効果を発揮したと予想される。

Keywords : *Clostridium difficile*, BI/NAP1/027

XI. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 3

9. 網膜色素変性症が疑われて、PDE 阻害薬で症状増悪した 1 例

鄭 有人 (大森病院研修医)

指導：片山雄治 (大森眼科)

網膜色素変性症の治療法はいまだ確立されていないが、一因として phosphodiesterase 6 (PDE-6) の遺伝子異常があるとされている。今回 phosphodiesterase (PDE) 阻害薬により網膜色素変性症が増悪したと思われる 1 例を経験したので報告する。症例は 37 歳男性、2007 年頃から両眼下方の歪視と夜盲を自覚し、来院前日に急激に視野狭窄を認めたため受診。2011 年から勃起不全に対し、タダラフィルを常用していたが、受診前日にシルデナフィルの後発品に薬剤変更していた。眼底所見は血管の狭小化と網脈絡膜の色調異常を認め、動的視野検査では求心性視野狭窄を認めた。optical coherence tomography (OCT) 所見では黄斑部周辺の photoreceptor inner/outer segment junction (IS/OS)・external limiting membrane (ELM) の消失を認め、フラッシュ electroretinogram (ERG) は消失型であった。症状と検査所見から網膜色素変性症が最も疑われた。本症例は長期間タダラフィルを内服したことにより、

網脈絡膜変性を増悪させた可能性があると考えた。また、PDE 阻害薬を選択性の低い薬剤に変更したことにより、残存していた中心視野が狭窄し、急激な自覚症状の増悪になった可能性が高いと推測された。

Keywords : retinitis pigmentosa, phosphodiesterase inhibitor

10. DPP-4 阻害薬により RS3PE 症候群を呈した 1 例

山田善登 (大森病院初期研修医)

指導：山田壯一 (大森膠原病)

71 歳女性。入院 2 週間程前より 38℃ 台の発熱、朝のこわばり、全身の多関節痛と筋肉痛、四肢の浮腫が出現した。症状は徐々に悪化し精査加療目的に入院となった。免疫学的検査は全て陰性で、悪性腫瘍を疑う所見も見られなかったため RS3PE 症候群と診断しステロイド投与を検討したが、糖尿病に対し内服していたシタグリプチン中止後から症状は徐々に改善し、無治療で入院第 17 日には症状はほぼ消失し退院となった。remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) 症候群は、四肢末端に圧痕を形成する浮腫、比較的急性の発症で 60 歳以上の高齢者に多い、少量のステロイドが著効する、炎症所見を伴うが骨びらんを生じないという特徴がある。今回の症例では年齢、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬内服歴、身体症状から本症候群を疑い精査を行い診断するに至った。DPP-4 阻害薬内服により発症した RS3PE 症候群は海外では多数報告されているが国内での報告例はまた少なく、貴重な 1 例を経験したためここに報告する。

Keywords : polyarthralgia, edema, sitagliptin

11. ウイルス感染が先行し、脊髄肥厚性硬膜炎を合併した全身性エリテマトーデスの 1 例

西宮哲生 (大森病院研修医)

指導：鏑木 誠 (大森膠原病)

27 歳女性。2014 年に全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) の診断で prednisolone (PSL) 15 mg/日 で加療開始。その後は PSL 5 mg/日 + azathioprine (AZA) 50 mg で経過良好であった。2016 年 X 月にリンパ節腫脹、発熱、皮疹が出現し皮膚科を受診。ウイルス性皮疹で入院となったが安静のみで改善し退院となった。しかし、その翌日、全身疼痛・体動困難となり緊急入院となった。入院後精査にて、腰部 magnetic resonance imaging (MRI) で L5-S2 レベルの硬膜に増強効果を認め、SLE に伴う脊髄肥厚性硬膜炎と診断。ステロイドパルス療法施行し、全身疼痛や発熱も改善。PSL 30 mg/日 で退院となった。

肥厚性硬膜炎はさまざまな原因で硬膜が肥厚する病態の

総称であり、膠原病疾患では多発血管炎性肉芽腫症や関節リウマチに多く認められるがSLEの合併例報告数は少ない。本症例はウイルス感染を契機に肥厚性硬膜炎を発症したSLEと考えられ、貴重な1例を経験したため報告する。

Keywords :

12. 悪心、嘔吐で入退院を繰り返した透析患者の1例

渡辺 剛 (大森病院研修医)
指導：斎藤彰信 (大森腎臓)

症例は41歳男性、糖尿病性腎症を原疾患とした末期腎不全で血液透析中の患者。2008年X月より2016年X月までに悪心・嘔吐を主訴に計8回の入退院を繰り返した。反復性の悪心・嘔吐の原因となる明らかな器質的病変を認めず、機能的な原因として糖尿病性胃症が考えられた。糖尿病性胃症などの上腹部不定愁訴を訴える病態は広い概念では機能性ディスぺプシアに属すると考えられ、実際に患者に対して行った治療を機能性ディスぺプシアの診断基準に沿って検討した。初期治療・二次治療において治療抵抗性の機能性ディスぺプシアに対しては認知行動療法などの心療内科的治療を含めた専門治療が検討されるが、本症例は服薬アドヒアランス不良があり治療反応性自体は良好であったため、今後は訪問看護や内服調整など社会的な面からの介入が望まれた。

Keywords : functional dyspepsia, gastroparesis, diabetic autonomic neuropathy

13. 腫瘍崩壊症候群に対して血液透析を行った1例

村上敬規 (大森病院研修医)
板橋淑裕 (大森腎臓)

濾胞性リンパ腫に対する抗がん化学療法により腫瘍崩壊

症候群を来し、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) に陥った。尿量減少および不整脈を伴った高カリウム血症に対して緊急血液透析を行った。本症例は腫瘍崩壊症候群の急性期を乗り越えれば、腎機能が改善することが見込まれた。透析後、1日尿量は増加し、血液透析を離脱することが可能であった。AKIの病態、治療、またAKIを引き起こす原疾患により初期対応が異なる場合があることを学んだ。今回の症例ではAKIに対して緊急透析を施行したが、どのような病態の場合に緊急透析の適応があるかについても学んだ。

Keywords : hemodialysis, tumorlysis syndrome, acute kidney injury (AKI)

14. 悪性貧血と早期胃癌の合併を認めた1例

櫻井康二郎 (大森病院研修医)
石井孝政 (総合診療内科)

高血圧、脂質異常症の既往のある71歳男性。半年前からの労作時の動悸、息切れがあり、近医受診したところ汎血球減少を指摘され、精査加療目的に東邦大学医療センター大森病院受診となった。血液検査、骨髓穿刺にて悪性貧血の診断に至り、ビタミンB12の補充を行い汎血球減少は改善を認めた。また悪性貧血に合併し上部消化管内視鏡検査にて早期胃癌を認めたため、消化器内科で加療する方針となった。本症例は上記の検査で診断に至ったが、入院後より並行して¹³Cプロピオン酸呼気試験を行い、悪性貧血との関連性を示唆する所見を得られたため、ここに報告する。

Keywords : pernicious anemia