

第67回 東邦医学会総会

平成 25 年 11 月 13 日 (水) 午後 5 時～6 時 49 分

平成 25 年 11 月 14 日 (木) 午後 5 時～8 時 33 分

平成 25 年 11 月 15 日 (金) 午後 5 時～8 時 07 分

13 日 東邦大学医学部第 3 講義室

14 日・15 日 東邦大学医学部大森臨床講堂 (5 号館 B1)

11 月 13 日 (水)

I. 一般演題 1

1. Xa 阻害薬が著効した肺塞栓症の 1 例

野池亮太, 木内俊介, 久武真二, 冠木敬之, 齊藤大雅
若倉真吾, 山崎純一, 池田隆徳 (大森循環器内科)

80 歳男性. 突然の労作時呼吸困難を自覚し当院を受診した. 来院時, 経鼻酸素 4l 投与下にて PaO₂ 57.6 mmHg の I 型呼吸不全を認め, 血液検査では線溶系の亢進が認められた. 胸部造影 computed tomography (CT) 検査では, 左肺動脈主幹部, 右上下葉枝に造影欠損像を認め, 肺血流シンチグラフィでも左肺にびまん性の集積低下を認めた. 以上より肺塞栓症と診断し入院加療となった. 下肢静脈超音波検査も施行したが血栓像は認めなかったため, 下大静脈フィルターの留置は行わず, 抗凝固療法を施行した. ガイドライン上, ヘパリンナトリウム, ワルファリンカリウムでの治療が推奨されているが, 本症例ではフォンダパリヌクスナトリウムで治療を行った. 第 9 病日に施行した造影 CT 検査にて血栓の縮小を認めたため, リバーロキサパンの内服へと移行し, 退院後も継続した. 6 カ月後の造影 CT 検査にて血栓消失を認め, 下肢静脈超音波検査でも深部静脈血栓は認められなかった. 今回われわれは Xa 阻害薬による加療にて肺塞栓症の消失を認めた 1 例を経験した.

Keywords : pulmonary thromboembolism, venous thromboembolism, active factor Xa inhibitors

II. 大学院生研究発表

2. Remodeling of the pulmonary artery induced by metastatic gastric carcinoma: A histopathological analysis of 51 autopsy cases

石渡誉郎 (内科系)
指導 : 渋谷和俊教授 (大森病院病理学)

医療技術の進歩に伴い胃癌患者の死亡率は減少傾向にあるものの, 依然として高い水準に留まっている. 近年, 肺動脈内腔に存在する癌細胞が内膜の線維性肥厚やフィブリン血栓の形成を招来させ, 肺高血圧を来す予後不良な病態が報告されている. しかしながら, 肺動脈構築変化による血行動態の変化に関して詳細な検討は成されていない. 本研究では 1981~2009 年に当院で施行された胃癌剖検例 168 例を抽出し, 肺動脈内腔に癌細胞を認めた 51 例を解析対象として, 次の解析を行った. 肺動脈構築変化の頻度, 程度および分布を評価し, さらに血行動態の指標として右心室厚を測定した. 結果として 40% の症例で肺動脈構築変化が存在しており, 肺動脈狭窄率と右心室厚との間に有意な正の相関を認めた. 癌細胞により生じた肺動脈狭窄が肺動脈圧を上昇し右室肥大を起こし, 突然死を招来させることが示唆された.

Keywords : remodeling, pulmonary hypertension, pulmonary thrombotic microangiopathy

III. 平成 24 年度プロジェクト研究報告

3. Remodeling of the pulmonary artery induced by metastatic gastric carcinoma: A histopathological analysis of 51 autopsy cases

石渡 誉郎 (大森病院病理学)
下平佳代子 (大森小児科)

医療技術の進歩に伴い胃癌患者の死亡率は減少傾向にあるものの、依然として高い水準に留まっている。近年、肺動脈内腔に存在する癌細胞が内膜の線維性肥厚やフィブリン血栓の形成を招来させ、肺高血圧を来す予後不良な病態が報告されている。しかしながら、肺動脈構築改変による血行動態の変化に関して詳細な検討は成されていない。本研究では 1981~2009 年に当院で施行された胃癌剖検例 168 例を抽出し、肺動脈内腔に癌細胞を認めた 51 例を解析対象として、次の解析を行った。肺動脈構築改変の頻度、程度および分布を評価し、さらに血行動態の指標として右心室厚を測定した。結果として 40% の症例で肺動脈構築改変が存在しており、肺動脈狭窄率と右心室厚との間に有意な正の相関を認めた。癌細胞により生じた肺動脈狭窄が肺動脈圧を上昇し右室肥大を起し、突然死を招来させることが示唆された。

Keywords : remodeling, pulmonary hypertension, pulmonary thrombotic microangiopathy

4. 金属タンパク質における新規活性中間体のモデル研究

池崎 章 (化学)
中村真樹 (生物学)

シトクローム P450 などのヘムタンパク質の触媒過程では高原子価状態の活性種が生成する。鉄 (III) ポルフィリンからの 1 電子酸化では、鉄 (III) ポルフィリンラジカルか鉄 (IV) ポルフィリンのいずれか一方が生成する。鉄 (IV) ポルフィリンの例は少ない。鉄 (IV) ポルフィリンを生成する条件を得るため、新たな鉄 (IV) ポルフィリンの合成に着手した。1 電子酸化体であるビスアジド錯体を調製し、低温¹H NMR と UV-Vis、溶液メスバウアー測定を試みた。いずれの測定でもビスアジド錯体は鉄 (IV) と鉄 (III) ポルフィリンラジカルの間接的な状態であることが示された。従来にはない新規のスピン平衡である。次に、ビスアセテート錯体を検討すると、鉄 (IV) ポルフィリンであることが判明した。アセテート配位子は高スピンを安定させるため、従来にはない高スピン鉄 (IV) ポルフィリンの可能性が示唆された。

Keywords : heme, high valent, electronic structure

5. SATB1 is necessary for the development of TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IELs

郭 向華, 田中ゆり子 (免疫学)
永井英成 (大森消化器内科)

A matrix attachment region (MAR)-binding protein, special AT-rich sequence binding protein-1 (SATB1), expressed in thymocytes and T cells in hematopoietic cells, functions as the vital organizer to remodel chromatin structure and modulates gene expression. SATB1^{fl/fl}-vav-cre⁺ conditional knockout (SATB1 CKO) mice have impaired T cell development and are prone to get autoimmune diseases. The intestinal immune system is unique because it contains considerable T-cell receptor (TCR) $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ intestinal epithelial lymphocytes (IELs), recently so-called natural IELs (nIELs), which are autoreactive but likely act as regulatory roles. To clarify whether SATB1 deletion affects the intestinal immune system and then triggers systemic immune changes, first, we examined these TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ nIELs and found that the cell numbers of nIELs from SATB1 CKO mice were less than those from wild type (WT) mice. Besides that, although double negative (DN) TCR $\alpha\beta$ ⁺CD5⁺ thymocytes are generally accepted thymic precursors of nIELs, we found that the real precursors could be enriched in CD103⁻ part in them. Tracing the thymic precursors of nIELs, SATB1 CKO thymic nIELs precursors were less than WT CD103⁻ precursors. These precursors from SATB1 CKO mice were not activated in response to interleukin 15 (IL-15) whereas WT precursors were blastic in the same culture condition. Despite their intact proximal IL-15 signaling and normal proliferation ability, SATB1 CKO nIELs precursors couldn't fully upregulate anti-apoptosis protein B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) upon IL-15, which might result in more apoptosis in SATB1 CKO precursors. Thus, we narrowed the thymic precursors of TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ nIELs into DN TCR $\alpha\beta$ ⁺CD5⁺CD103⁻ thymocytes, moreover, our data indicated that SATB1 is required for the development of TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ nIELs at the multiple stages.

Keywords : special AT-rich sequence binding protein-1 (SATB1), T-cell receptor $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ intestinal epithelial lymphocytes (TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IELs)

6. 摂食・睡眠調節神経回路における HDAC ファミリー発現の検討

高瀬堅吉, 横藤田純子 (微細形態学)

視床下部外側野に存在するオレキシンニューロンは複数の神経核に投射し, これらを結ぶ神経回路 (摂食・睡眠調節神経回路) の協調的な働きが, 摂食, 睡眠を調節する。われわれは, 環境要因によって引き起こされるヒトの摂食障害, 睡眠障害は, 摂食・睡眠調節神経回路におけるヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) の発現量または細胞内局在の変化が原因の一端であると仮説を立て, 同神経回路における HDAC ファミリーの発現量および細胞内局在を検討した。摂食・睡眠調節神経回路において, HDAC1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11 の発現分布パターンは類似することが明らかとなった。しかし, HDAC4, 8, 10 の発現パターンは神経回路を構成する各神経細胞で異なることが示された。これにより, 雄性マウスの摂食・睡眠調節神経回路における HDAC ファミリーの発現分布が明らかとなった。今後, 摂食・睡眠調節神経回路の機能変化の分子機構の更なる解明をめざして, 肥満個体や絶食状態の個体を対象に HDAC ファミリーの発現分布を検討していきたい。

Keywords: orexin system, histone deacetylase, mouse

7. クリプトコックス感染症における病態解析ならびに毒力規定因子の解明

大久保陽一郎 (大森病院病理学)
須江麻里子 (大森糖尿病・代謝・内分泌科)

近年, *Cryptococcus gattii* (*C. gattii*) 感染症の世界的拡大が危惧されているが, 感染病態に関して不明な点が多い。そこで本菌の病原性を解明すべく各種解析を施行した。具体的には *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) H99 株, *C. gattii* 5815 株, *C. gattii* R265 株を用いて感染モデルマウスを作成し生存日数を確認した。次いで接種後 14 日目に屠殺し, 型のごとく組織標本作製した後に解析に供した。その結果, H99 株接種群では多核巨細胞の出現を伴う結節性病変が形成され, 菌体も同部に限局していた。一方, 5815 株ならびに R265 株接種群では結節性病変が不明瞭あるいは形成されず, 肺胞は不規則な拡張と重積を示したが多核巨細胞の出現に乏しかった。以上の所見より *C. gattii* は *C. neoformans* と異なる感染病態を惹起させることが判明した。さらに, 毒力の差にかかわらず総じて既存の肺構築改変を来しやすく, 大食細胞を介した細胞間相互作用を誘導させ難い特徴を有していると推測された。

Keywords: *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, multi-nucleated giant cell

8. 低分化型肺扁平上皮癌に対する特異的マーカー探索の試み

栃木直文 (大森病院病理学)
籾木教平 (大森呼吸器内科)

肺癌に対する治療戦略の変化により, 肺非小細胞癌から扁平上皮癌を抽出することが求められている。扁平上皮癌は角化あるいは細胞間橋を有する悪性腫瘍と定義されるが, 特徴的な構築を確認できない場合は確定診断に苦慮する。2000~2012 年の肺切除例のうち「腺癌」「扁平上皮癌」「神経内分泌癌」以外の最終診断となった 22 例の悪性腫瘍に対し, 組織型に特異性の高いと考えられる抗体を選択し, 免疫組織化学染色を行って組織型の再分類を試みた。その結果, 検討した 22 例のうち 12 例は, 肉腫 5 例, 多形癌 4 例, 大細胞癌 3 例となった。一方で 6 例の腺癌と 4 例の扁平上皮癌が再分類可能であった。なお角化のマーカーとされるインボルクリンが腺癌の半数に陽性を示した。以上のことから, 形態像の詳細な観察と, 感度および特異度の高い新規マーカーの汎用化が正確な病理診断に重要であると考えられた。

Keywords: lung cancer, squamous cell carcinoma, involucrin

9. レプチンの IL-6 産生増加作用に関与するシグナル伝達系に関する研究

楠 夏子, 村岡 成 (大森膠原病科)

レプチンによる関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 患者由来滑膜線維芽細胞 (RA synovial fibroblasts: RSF) の interleukin-6 (IL-6) 産生誘導作用について, 詳細なシグナル伝達機序を解明することを目的とした。

レプチンは, RSF における IL-6 の messenger ribonucleic acid (mRNA) および蛋白産生を誘導した。RSF は, 細胞内シグナル伝達を担うレプチン受容体 Ob-Rb を発現していた。Small interfering RNA (siRNA) によって Ob-Rb 遺伝子の発現を抑制した RSF では, レプチンによる IL-6 産生誘導作用が減弱した。レプチンは RSF の signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) リン酸化を誘導した。Janus kinase2 (JAK2) 阻害剤の存在下, レプチンによる IL-6 産生誘導作用は抑制された。

レプチンは Ob-Rb 受容体に結合後, JAK2-STAT3 経路を介して, RSF の IL-6 産生を誘導し, RA の病態形成に関与することが示された。

Keywords: interleukin-6 (IL-6), leptin, rheumatoid arthritis (RA)

10. 大量ステロイド療法におけるビスホスホネート製剤単独およびビタミン K₂ 併用療法に関する観察研究

金子開知, 鹿野孝太郎 (大森膠原病科)

ステロイド (glucocorticoid : GC) 療法におけるビスホスホネート製剤 (bisphosphonate : BP) 単独とメナテトレノン (vitamin K₂ : VK₂) 併用での骨代謝への影響を検討した。プレドニゾロン 30 mg/日以上で新規治療を開始し、同時に BP を投与した活動期膠原病患者 60 例を対象とした。20 例に VK₂ 45 mg/日が 2 週目より追加投与されていた。GC 治療前、治療 1, 2, 3, 4 週後に、血清骨代謝マーカーを経時的に測定した。GC 投与前後の骨密度を測定した。その結果、骨形成マーカーの血清 osteocalcin (OC), undercarboxylated OC (ucOC), procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) は GC 治療 1 週後から有意に減少し、4 週まで有意に低下していた。骨吸収マーカーには変化はみられなかった。併用群は、単独群と比較して GC 療法後の骨密度に有意差はみられなかった。GC 療法により血清 OC と ucOC 濃度は早期から減少したが、VK₂ の併用により血清 OC 濃度は非併用群と比べて有意に改善した。以上のことから、GC 性骨粗鬆症の治療において、BP と VK₂ の併用は骨形成マーカーの増加に有効であると考えられた。

Keywords : glucocorticoid-induced osteoporosis, systemic autoimmune disease, menatetrenone

11 月 14 日 (木)

IV. 一般演題 2

1. 慢性肺アスペルギルス症に対する外科治療成績の検討

秦 美暢, 大塚 創, 牧野 崇, 肥塚 智
酒井隆光, 布井啓雄, 佐藤史朋, 田巻一義
笹本修一, 伊豫田明 (大森呼吸器外科)
後町杏子 (大森呼吸器内科)
白神伸之 (大森放射線科)
栃木直文, 渋谷和俊 (大森病院病理学)

慢性肺アスペルギルス症は咯血を生じ、基礎疾患が多いため高い手術リスクを伴う。当科では 2008 年より気管支動脈塞栓術 (bronchial artery embolization : BAE) 後に待機的手術を実施し、2011 年より術後肺瘻と膿胸の予防目的で広背筋弁被覆術を併用してきた。

2004 年 1 月～2012 年 12 月、手術例 16 例を対象とし、術式、合併症、予後について検討した。その結果、男性 14 人、女性 2 人、年齢 50～78 歳、BAE を 8 例に実施し 15 例で待機的手術を実施した。術式は肺部分切除 1 例と肺葉切

除 15 例で、広背筋弁被覆術を 5 例に、うち 1 例では胸郭形成術も追加した。術死・在院死はなく、再燃 1 例 (6%)。合併症を 7 例 (44%) に認め、3 例が在宅酸素療法となった。肺瘻遷延を 3 例に認め、2 例が有癭性膿胸、1 例が再燃を生じ、肺瘻非合併例は膿胸を生じなかった。広背筋弁被覆 5 例では肺瘻遷延は生じなかった。

術前 BAE により安全に手術を施行でき、術後肺瘻と膿胸の予防に広背筋弁被覆が有用であった。

Keywords : pulmonary aspergillosis, hemoptysis, surgery

V. 平成 24 年度医学研究科推進研究報告

2. 心臓突然死予知における T-wave alternans と heart rate variability の有用性

池田隆徳 (大森循環器内科)

心臓突然死の予知において T-wave alternans (TWA) と heart rate turbulence (HRT) が有用であると報告されている。TWA は再分極異常、HRT は自律神経活動異常を反映する指標である。本研究では、TWA と HRT を 24 時間ホルターデジタル心電計を用いて簡易かつ同時に測定し、心イベントの予知において有用であるかを前向きに評価した。対象は心筋梗塞後患者 313 例 (平均年齢 70 ± 12 歳、男性 232) である。TWA、HRT に加えて、複数の循環器系リスク因子 (左室駆出率、非持続性心室頻拍既往など) も評価し、心イベント (心臓突然死、心不全死、致死性不整脈発現) との関連性が検討された。平均観察期間は 1190 ± 441 日において、心イベントは 28 例 (心臓突然死 6 例、心不全死 16 例、致死性不整脈発現 6 例) で認められた。単変量解析の結果、両指標とも心イベントの発生と関連があった (ともに p < 0.01)。特に、TWA は不整脈系イベント (心臓突然死と致死性不整脈発現)、HRT は心不全死と高い関連性を示した。両指標がともに陽性であれば、心イベントの発生が高まることが示された。

Keywords : T-wave alternans (TWA), heart rate turbulence (HRT), sudden cardiac death

3. ヒストン脱アセチル化酵素による神経ペプチドを介したマウス行動制御の分子機構解明

船戸弘正 (微細形態学)

食事、ストレス、養育環境などさまざまな環境要因が幅広い個体行動に影響を与えるといわれるが、この分子機構はよく分かっていない。摂食制御に関与する neuropeptide Y/agouti-related protein (NPY/AgRP) 神経および

proopiomelanocortin (POMC) 神経, 多くの抗うつ薬の作用に関わるセロトニン神経, 意欲に関わるドーパミン神経, 覚醒維持に関わるヒスタミン神経, ノルアドレナリン神経など神経ペプチドやモノアミンを産生する神経細胞集団などは, 環境要因と個体行動とのインターフェイスを形成すると考えられる. 環境要因が神経細胞集団に作用した結果は, ヒストンアセチル化状態などの変化として遺伝子発現に長期的な影響を与えていることが予想される. ヒストンアセチル化状態を調節するヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase : HDAC) ファミリーの発現を神経細胞集団ごとに検討したところ, HDAC1, 2などはどの神経細胞集団にも発現していたが, HDAC4, 8, 11は神経細胞集団によって発現の有無や細胞内局在が異なっていた. 神経細胞集団は, HDAC発現プロファイルによっていくつかのグループに分けることが可能である. この神経細胞集団ごとのHDAC発現の違いのもつ意義は今後検討していきたい.

Keywords : monoamine, neuropeptide, histone deacetylase (HDAC)

4. 関節リウマチ滑膜中の Th17 分画と IL-17 の発現および関節破壊に関する研究

中島 新 (佐倉整形外科)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 滑膜における interleukin 17 (IL-17), interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) の発現を解析し, これらサイトカインによる関節破壊制御のメカニズムを *in vitro* で検討することを目的とした.

方法は RA 患者 20 例 20 関節から手術時に採取した滑膜を用いた. RNA 抽出後 real-time PCR で IL-17, IFN- γ , TNF- α の発現量を解析した. 滑膜線維芽細胞 (fibroblast-like synoviocytes : FLS) をこれらの炎症性サイトカインで刺激し, 培養上清中の matrix metalloproteinase-3 (MMP3) 濃度を ELISA にて測定した.

IL-17 の発現が増加していた症例では IFN- γ , TNF- α の発現は極度に低下していた. FLS からの MMP3 産生は TNF- α によって増加したが, IFN- γ との共刺激によって抑制された. 一方, IL-17 と IFN- γ の共刺激では増加する傾向を認めた.

関節局所では TNF- α が検出されないにもかかわらず IL-17 の異常増加を認める症例があり, 今後, TNF 阻害剤無効/効果減弱例に対する抗 IL-17 抗体治療の効果が期待される.

Keywords : rheumatoid arthritis (RA), interleukin-17 (IL-17), joint destruction

5. 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスの神経筋接合部における形態学的初発変化の特定

狩野 修 (大森神経内科)

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) のモデル (mSOD1Tg) マウスと野生型マウスを用いて, 末梢における炎症と神経筋接合部における脱神経の経時的変化を観察した. 生後 10, 20, 55, 77 (症状発現期), 120 (end stage) 日目の 5 つの時期において, 分子病理学的手法を用いて検討した. 脱神経の評価にはアセチルコリン受容体の γ サブユニット, 炎症の指標として CD68 を用いた. 結果, 神経筋接合部における脱神経は症状出現期以前より観察され, また末梢神経や脊髄における炎症に先行してみられた. さらに横隔神経を 5 分割, 坐骨神経 2 分割にし, 脊髄近位部から遠位部 (筋肉側) までを観察したところ, mSOD1Tg マウスでは遠位部においてより明らかな炎症反応が観察された. これらの結果から, mSOD1Tg マウスの形態学的な発現機序として神経接合部における脱神経から発症する “dying back 現象” が考えられた.

Keywords : amyotrophic lateral sclerosis, denervation, dying back

VI. 分科会報告 1

6. Resveratrol がマウス成熟脂肪細胞の中性脂肪蓄積および LPL 発現へ及ぼす影響

今村榛樹 (佐倉内科 : 佐倉病院内科学講座例会)

ブドウの表皮に含まれるポリフェノール的一种である resveratrol は動脈硬化抑制作用, 体重減少作用, 糖脂質代謝改善作用が報告されている. 一方, 脂肪細胞が産生するリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase : LPL) は糖脂質の取り込みを調節する加水分解酵素であり, その産生は脂肪細胞の中性脂肪蓄積の程度により規定される. Resveratrol が脂肪細胞の β -酸化, 中性脂肪蓄積および LPL に及ぼす影響についてはこれまで十分検討されていない.

Resveratrol がマウス成熟脂肪細胞の中性脂肪蓄積減少および LPL 発現亢進へ及ぼす影響を明らかにすることを目的とした.

方法はマウス成熟脂肪細胞に resveratrol (0, 10, 100 μ M) を添加し, 12 日間培養した. 中性脂肪蓄積は Oil-red-O 染色により, messenger ribonucleic acid (mRNA) 発現は realtime reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法により, 蛋白発現は western blot で解析した. その結果, Oil red-O 染色では脂肪細胞に resveratrol 100 μ M 添加することでその蓄積を有意に抑制した.

Resveratrol 100 μ M はコントロールに比し LPL mRNA 発現を増加させ、LPL 活性を亢進させた。同時に Sirt1 mRNA 発現を亢進させた。

Resveratrol は脂肪細胞において SIRT1 発現を亢進させ、さらに β -酸化亢進により脂肪細胞の中性脂肪蓄積を減少させた。これに伴い LPL の発現・活性を亢進により糖脂質の取り込みが亢進することが示唆された。

Keywords : resveratrol, Sirt1, lipoprotein lipase (LPL)

7. Iodine X-ray Fluorescence Computed Tomography system utilizing a cadmium telluride detector in conjunction with a cerium-target tube

萩原令彦 (大橋外科 : 大橋外科集談会)

悪性腫瘍(癌)の分子イメージングには positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) が利用されているが、これらの診断にはラジオアイソトープ (radio isotope : RI) が必要となる。本研究では癌に残留する希薄な造影剤やナノ粒子を蛍光 X 線分析 (X-ray fluorescence : XRF) するために、フォトンエネルギー弁別式の X 線 computed tomography (CT) システムを開発した。この CT システムを用いてファントムや癌部位を撮影した結果、ヨウ素蛍光 X 線 ($K\alpha$) のみを検出して断層像を再構築し癌部位を含むファントム内のヨウ素分布を観察することができ、数 mg/ml 程度のヨウ素造影剤を鮮明に描出できた。エネルギーを選択することによりヨウ素以外の分子の分布も観察できると予測される。ヨウ素の検出下限は 1 mg/ml 程度と予測されるがヨウ素励起に用いる X 線を単色化すればさらに下限を下げる事が可能で、蛍光 X 線 CT はエネルギー弁別 SPECT の基礎研究にも用いることができる。

Keywords : X-ray fluorescence computed tomography system, cadmium telluride detector, iodine

VII. 研修医発表 1 (大森病院初期研修医)

8. 意識障害を主訴に来院した甲状腺クリーゼの 1 例

佐藤高広, 藤井悠一郎

甲状腺クリーゼの多くは甲状腺機能亢進症が長期間にわたって存在し、これに誘発因子が加わることにより発症するが、まれに甲状腺疾患を基礎疾患として持たない場合でも突然発症することがあると報告されている。甲状腺クリーゼの診断が困難な理由として、眼球突出や甲状腺腫大などの特徴的所見が乏しい場合、甲状腺ホルモンの測定ができない場合などが挙げられる。今回、意識障害を契機に

甲状腺クリーゼと診断された 1 例を経験したので報告する。本症例では意識障害のため患者情報が入手されるまでに時間を要し、甲状腺疾患を疑うこと自体が困難な状態であり、当直帯 (17:00~8:00) では採血での甲状腺機能の評価ができず、診断に難渋した。

Keyword : thyroid crisis

9. 不明熱で見つかった感染性心内膜炎の 1 例

天沼 誠

不明熱 (fever of unknown origin : FUO) の原因となる疾患は感染症、非感染性炎症性疾患、悪性腫瘍などの計 200 以上の疾患が鑑別に挙がり、多岐にわたるため、診断に苦慮する例も少なくない。不明熱のすべてを網羅できる診断アルゴリズムはなく、詳細な問診や身体診察が重要であり、診断の手がかりを探りながら総合的に検証していくことが基本となる。特に身体診察は患者の背景やリスクファクターなどを考慮し、診断がつくまで全身を繰り返し診ることが大切である。特に感染性心内膜炎の診断には身体所見が重要であり、また、早期の発見が予後の改善につながる疾患である。

今回、73 歳男性が 1 カ月以上の発熱を認め、近医では診断がつかず、当院にて感染性心内膜炎と診断された 1 例を報告する。

Keyword : infectious endocarditis

10. 透析患者に発症した *S. lugdunensis* による感染性心内膜炎の 1 例

渡辺浩二

56 歳女性。子宮頸癌放射線治療後水腎症により尿管ステント留置、慢性腎不全にて透析導入されている。発熱持続し近医受診し抗菌薬処方されるも改善乏しく、精査目的で入院となった。経食道心エコーで僧帽弁前尖に 5×1.3 cm の可動性に富む疣贅を認めた。2 回行った血液培養で *Staphylococcus lugdunensis* (*S. lugdunensis*) を同定、感染性心内膜炎 (infective endocarditis : IE) と診断された。本菌の薬剤感受性結果および移行性を考慮し linezolid (LZD) による加療を開始した。その後、合併症検索で出血性梗塞、くも膜下出血を認めたことから待機手術を予定したが心不全コントロール困難のため入院後第 40 病日で僧帽弁置換術となった。術後は肺炎を合併したが、その他に感染徴候は認めず第 79 病日に退院となった。*S. lugdunensis* はコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase-negative staphylococci : CNS) の 1 つである。本菌における IE は市中感染で起こることが多く、他の菌による IE と比較し、症状が進行性であり手術施行率・死亡率ともに高いといった報告が

ある。本症例においても進行は進行性であり、手術適応の判断に苦慮したが、結果的には弁置換術が功を奏したといえる。

Keywords : infective endocarditis (IE), *Staphylococcus lugdunensis*, hemodialysis

11. 鼓室形成術後の発熱を契機に診断へと至った Wegener 肉芽腫症の1例

島田長怜, 宮崎泰斗, 中西員茂, 瓜田純久

80歳女性。2012年10月に両側難聴を主訴に近医耳鼻咽喉科を受診。両加齢性難聴および左浸出性中耳炎の診断で、左鼓膜チューブ留置術施行。術後に右浸出性中耳炎を発症し鼓膜切開施行された。同院の側頭部 computed tomography (CT) で真珠腫性中耳炎も疑われ当院耳鼻科紹介受診。当院にて2013年2月14日に左鼓室形成術施行された。術前・術中には全く発熱はなかったが、手術当日の夜間帯より38℃台の発熱認めため総合診療内科兼科。当初は手術部感染ないし微小な誤嚥を考慮し抗菌薬を投与したが発熱は持続した。不明熱に準ずる病態を考え、全身検索を施行したところ炎症反応上昇、フェリチン高値、赤沈亢進を認め rheumatoid factor (RF) 陽性で尿中円柱所見を認め、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) を測定したところ proteinase 3 ANCA (PR3-ANCA), myeloperoxidase ANCA (MPO-ANCA) が陽性であった。また滲出性中耳炎を来し、血尿・蛋白尿があること、下肢浮腫、38℃以上の発熱が2週間持続、PR3-ANCA 陽性であったことから Wegener 肉芽腫症と診断した。全身状態は良好であり患者より他院での治療開始希望があったため当院退院となった。

Keywords : fever of unknown origin (FUO), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)

12. 下腿切断に至った糖尿病性足壊疽の1例

馬場加那子, 中村元泰

罹病期間17年間の糖尿病がある79歳男性。来院7日前より足背に黒色の皮膚色調変化と疼痛を認め、2013年8月に救急外来を受診した。来院時、38℃台の発熱、足背から下腿遠位に発赤、腫脹、圧痛著明に認め、左第2趾先端と左第5趾に乾燥した黒色壊死、左足背には黒色壊死組織で満たされた血疱の形成がみられた。採血にて炎症反応高度上昇、CK上昇、血糖高値を認めた。足関節のレントゲンでは左第2趾先端、左第5趾に骨融解を認め、骨髓炎像を呈していた。臨床所見、検査所見より糖尿病性足壊疽と診断した。自験例では糖尿病による末梢循環障害に加え、閉塞性動脈硬化症があり左大腿動脈、後脛骨動脈の閉塞がみ

られた。治療として壊死組織のデブリードマン、抗生剤投与による感染コントロールを行い、さらに循環器内科にて percutaneous transluminal angioplasty (PTA) を施行した。以上の治療が奏功し下肢切断範囲を下腿に留めることが可能であった。

Keyword : diabetic foot gangrene

13. 一時留置型下大静脈フィルター の抜去が困難であった肺癌に合併した静脈血栓症の1例

片倉雅文, 福永俊二, 久武真二, 鈴木健也

41歳男性。血痰を主訴に受診し、肺癌を疑わせる肺腫瘍像を認めた。同時に右下腿に浮動性のある深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) および肺塞栓症の診断を得た。出血リスクがあることから線溶療法はためられ Xa 阻害薬フォンダパリヌクス導入の上、右鎖骨上アプローチにて一時留置型下大静脈フィルターを挿入した。しかしその後フィルター内に血栓が生じフィルター抜去不可能となり、線溶療法を導入するも血栓は増大したため、フィルターは外科的に抜去することとなった。悪性腫瘍に合併した抗凝固・線溶療法抵抗性の静脈血栓症の1例を経験したので報告する。

Keywords : venous thromboembolism (VTE), pulmonary thromboembolism (PTE)

11月15日(金)

VIII. 一般演題3

1. 当院周産期センターにおける新生児のMRSA保菌および感染に関わる因子の検討

白井陽子, 荒井博子, 與田仁志 (新生児科)
吉澤定子, 館田一博 (大森感染管理部)

2009年1月~2011年12月に、当科へ入院した新生児(753例)について、培養にて methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を検出した症例を MRSA の保菌群 (MRSA 保菌群 37例), MRSA が検出されなかった症例 (MRSA 非保菌群 716例) に分類し、入院日数 (周産期センターに入院してから退院までの日数), 出生体重, 在胎週数, Apgar score (1分値, 5分値) を比較検討した結果、入院日数, 出生体重, 在胎週数について有意差を認めた。また、MRSA 保菌群を、感染の状態と判断された感染児9例と、保菌のみであった保菌児28例に分類し、保菌までの日数 (出生日から最初に当院でMRSAを検出した日までの日数), 出生体重, 在胎週数, Apgar score (1分値, 5分値), 栄養の種類および経路, 気管挿管・中心静脈カテーテ

ル・基礎疾患・母体臍培養 MRSA 検出の有無について有意差を比較検討した結果, Apgar score1 分値について有意差を認めた。

Keywords : Neonatal Intensive Care Unit (NICU), methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), neonate

2. Completion pneumonectomy 症例の検討

牧野 崇, 肥塚 智, 佐藤史朋, 大塚 創
田巻一義, 笹本修一, 秦 美暢
伊豫田明 (大森呼吸器外科)

Completion pneumonectomy (CP) は高い合併症発生率や周術期死亡率を呈する術式である。今回われわれは、当院で施行された CP 症例の周術期合併症および予後について検討した。

1998 年 1 月～2012 年 12 月に切除された CP 症例 23 例を対象とし, retrospective に周術期合併症および予後を検討した。その結果, 男性 16 例, 女性 7 例, 年齢 54～79 歳, CP の適応は肺癌術後再発 13 例, 肺癌術後合併症 6 例, 炎症性疾患 2 例, 転移性肺腫瘍術後再発 2 例, 手術側は右 11 例, 左 12 例, 手術時間は平均 448 分, 出血量は平均 1976 ml であった。術後経過では 23 例中 2 例 (9%) が術死した。術死した 2 例はいずれも肺癌術後合併症に対して右残肺全摘を行い, 術後健側肺に肺炎を併発し死亡した。短期合併症発症率は 52%。CP 後生存期間は 11 日～137 カ月 (平均 30 カ月) であり, 原発性肺癌術後再発に対する CP 後の 5 年生存率は 27% であった。以上より CP の mortality, morbidity は高いが, 術後長期生存症例は存在しており, 手術適応を慎重に決定すべきであると考えられた。

Keywords : completion pneumonectomy (CP), mortality, morbidity

IX. 分科会報告 2

3. 実験室進化系を用いたストレス適応進化機構の解明：癌化との接点を求めて

岸本利彦, 花神彩香, 松浦梨恵
鶴切真由美 (理学部生物分子科学科)
寺井謙介, 蛭田啓之 (佐倉病院病理学)
高田伸夫 (佐倉内科)
(佐倉病院学術集会)

細胞進化の 1 つとして癌化を考え, 実験進化研究を応用し新たな癌化メカニズム解明に向けた基礎・臨床での検討を行った。実験進化アプローチでは, 大腸菌高温適応進化

系を用いゲノム解析により変異を同定・解析した。その結果, 45℃ 適応において分子シャペロン GroEL 変異を同定した。致死温度である 45℃ 適応初期過程での増殖において変異型 GroEL の高発現により相互作用なしでの増殖が可能となることを確認した。また 45℃ 適応中期以降, 高変異率大腸菌が高速に適応進化するように進化様式が変化した。その際に変異型 GroEL が有害変異蓄積を有益なものに変換する変異緩衝効果を発見した。これら変異型 GroEL 機能は, 癌細胞における細胞集団からの離脱 (転移能獲得) や高変異率での悪性化等に関連すると考えられた。そこで, ヒト分子シャペロンである Hsp70 に注目し免疫染色にて肝臓癌での発現亢進を確認した。

Keywords : evolution, carcinogenesis, interaction

4. 小脳橋角部に発生した動静脈奇形の 1 例

岩間淳哉, 林 盛人, 佐藤健一郎, 青木和哉
中山晴雄, 伊藤圭介, 石井 匡, 岩渕 聡
(大橋脳神経外科)
飯塚有応 (大橋放射線科)
(東邦 NeuroIVR カンファレンス)

70 歳男性。突然の頭痛, 嘔吐を主訴に当院受診し, computed tomography (CT) 上左小脳橋角部を中心としたくも膜下出血を認め入院となった。Magnetic resonance imaging (MRI) では左小脳橋角部槽に血管の集簇を認め, 実質内病変は認めなかった。左椎骨動脈 (vertebral artery : VA) 撮影では, 前下小脳動脈 (anterior inferior cerebellar artery : AICA)-後下小脳動脈 (posterior inferior cerebellar artery : PICA) からは動静脈シャントを介した脳幹周囲静脈叢, 小脳皮質静脈への流出を確認し, 左上小脳動脈 (superior cerebellar artery : SCA) からは nidus の描出を認めた。以上より左 AICA-PICA, 左 SCA を流入動脈とする動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) と診断した。左 AICA-PICA の varix が今回の出血源と考え, 同病変に対して全身麻酔下にコイル塞栓術を行った。経過良好で, 独歩退院となった。後頭蓋窩 AVM は全 AVM のうち約 10% と報告されており, そのほとんどが小脳虫部, 小脳半球, 脳幹部など脳実質内に発生する。本症例のように後頭蓋窩のくも膜下腔の AVM は後頭蓋窩 AVM の中で約 1% とまれである。本症例の血管構築および治療戦略に関して若干の文献的考察を加え報告した。

Keywords : arteriovenous malformation, cerebellopontine angle

X. 研修医発表 2 (大森病院初期研修医)

5. Tubo-ovarian abscess の 1 例

伊藤 歩, 釘宮剛城, 宗 晶子, 高野博子
松江陽一, 間崎和夫, 森田峰人

女性の急性腹症の原因はさまざまであり, 鑑別診断が重要となってくる. その 1 つに骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID) があり, その中でも卵管卵巣膿瘍 (tubo-ovarian abscess : TOA) は PID の最重症型で性的活動の高い年齢層に好発する. 今回, 急性腹症で来院した TOA の 1 例を経験したので報告する.

44 歳, 女性. 2 回経妊 2 回経産. 不正性器出血, 月経困難症を主訴に近医を受診し, 子宮内膜細胞診を施行. その後右下腹部痛・発熱が出現し, 当院救急外来受診. 右下腹部の反跳痛が著明で血液検査上高度の炎症所見も認め, 急性虫垂炎疑いで総合診療内科に入院となった. その後の腹部 computed tomography (CT) 検査で骨盤内腫瘍が認められ, 産婦人科に紹介受診となった. 入院後抗菌剤開始も抵抗性を示し第 11 病日に開腹手術となった. 術後経過良好で第 20 病日に退院となった.

PID 症例では TOA の有無の確認をすることが重要である. また本症例のように子宮内膜症性嚢胞を有する症例や子宮内操作などの診療行為を行う際には, PID や TOA が発症する可能性を念頭に置く必要があると考えられた.

Keywords : pelvic inflammatory disease (PID), tubo-ovarian abscess (TOA), endometriosis

6. *Sphingomonas paucimobilis* による敗血症をきたした 1 例

遠藤康弘

83 歳男性. 既往に食道癌があるが手術適応はなく経過観察となっている患者. 2013 年 7 月 29 日朝までは特に自覚症状などは認めていなかった. 13 時頃に自宅から車で 3 時間かかる場所にあるクリニック受診. 点滴を受けた直後に寒気が出現したため体温を測ったが平熱であった. 点滴終了後, 帰宅途中の車内で発熱のため自宅に帰るのは無理と判断し当院受診となった. 病歴, 各種血液検査, 画像検査からは明らかな感染源は認められなかったが来院時バイタルは体温 40.4℃, 呼吸数 28 回, 血液検査でも白血球数 31600/μl と systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の病態であり ceftriaxone (CTRX) 2 g/分 1 にて加療開始. その後血液培養にて *Sphingomonas paucimobilis* 陽性, 薬剤感受性検査にて levofloxacin (LVFX) の効果が期待されたため 8 月 4 日より LVFX 500 mg/分 1 に変更.

その後全身状態改善, 血液検査上も炎症反応改善したため 8 月 12 日退院となった.

Sphingomonas paucimobilis による敗血症というまれな 1 例を経験した. 本症例は点滴直後の急な発熱であり外因性の敗血症と考えられた.

Keyword : *Sphingomonas paucimobilis*

7. 眼球破裂をきたした *K. pneumoniae* 眼内炎の 1 例

花城里依, 吉澤定子

特に既往歴のない 57 歳男性. 2013 年 X 月に微熱, 下痢, 頻尿を認め, 3 日後より急激な右視力低下を自覚. 5 日目に近医受診し抗菌薬点眼・プレドニゾロン 5 mg で加療するも改善なく眼痛が悪化したため 10 日目に当院眼科紹介受診, 同日入院となった. ステロイド・抗菌薬で治療開始, 右眼硝子体手術施行した. しかし前房内蓄膿多量で角膜穿破したため第 8 病日に緊急右眼球摘出術を施行した. 患眼排膿部分より *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 検出したため, 感受性結果・組織移行性を考慮し levofloxacin (LVFX) に変更した. 各種検査より, 眼内炎の他に肺, 肝臓に腫瘍性病変, S 状結腸癌, リンパ節腫大が確認された. 肝臓の腫瘍性病変は抗菌薬投与後縮小傾向となった. 大腸結腸癌に対しては結腸切除術が施行された. 本症例では S 状結腸癌が同部位に形成された微小膿瘍に存在した *K. pneumoniae* とともに肝臓, 肺, 眼に転移した可能性が考えられた. 検出された菌株は string test 陽性で, hypermucoviscosity phenotype であり, 病原性が高い菌体であると示唆された.

Keywords : *Klebsiella pneumoniae* (*k.pneumoniae*), endophthalmitis, hypermucoviscosity phenotype

8. 腹部症状を伴い診断に苦渋した小児 atypical HUS の 1 例

下出祥子, 中島美彩, 長谷川慶

Hemolytic uremic syndrome (HUS) と thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) は thrombotic microangiopathy (TMA) と総称される. HUS は下痢を伴う diarrhea (D) +HUS と下痢のない D-HUS に分類され, D-HUS は全体の 10% を占め atypical HUS (a HUS) と呼ばれる. これらの疾患は治療方針が異なり鑑別が重要となるが, 診断が困難となることが多い. 今回は軟便を認め臨床的に D+HUS と診断され入院し, 第 5 病日に痙攣重責と意識障害を認め, 連日血液人工透析を施行するも改善認めず, 集中管理目的に他院へ転院となった. 転院先で factor H 欠損を認め a HUS と診断され, 血漿交換と eculizumab 投与を施行したところ改善を認め, 透析を離脱できた. 現在は

eculizumab 内服を継続し、外来通院となっている。

Keywords : atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), thrombotic microangiopathy (TMA), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

9. 猫咬傷を契機に敗血症性ショックをきたした1例

吉峰尚幸

2013年1月上旬に左脚の猫に咬まれた部分から排膿を認め、腫脹を伴うようになり、その後発熱、腫脹の増悪・拡大を認め、22日に体動困難を認め救急要請となった。来院後、徐々に意識レベル低下・末梢循環不全来し敗血症性ショック、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) に至り人工呼吸管理とした。

治療として敗血症性ショックに対して昇圧剤・抗生剤 [doripenem (DRPM), vancomycin (VMC), micafungin (MCFG)], DIC に対して γ -glb 5000 mg, thrombomodulin (TM) 12800 単位, 顆粒球減少に対して granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 75 μ g 投与とした。また無尿・アシドーシス進行・K 上昇し腎不全も認め continuous hemodiafiltration (CHDF) 開始とした。

しかし循環・呼吸状態ともに横ばい状態で, interleukin-6 (IL-6) 206000 と高値を認め皮膚所見にて紫斑の拡大もみられ全身状態は悪化を認めた。

末梢循環不全改善せず治療に難渋し、採血データにて劇

症型肝不全を認めたため血漿交換施行したが、血圧低下し末梢循環不全・呼吸状態悪化し、肝不全も悪化・アシドーシスの進行・血圧低下・心拍数低下認め第5病日に死亡確認となった。

Keyword : septic shock

10. 発熱を主訴とした成人 Still 病の1例

鹿島由貴

発熱、咽頭痛を主訴にした25歳女性。2013年7月20日より40°C前後の発熱、咽頭痛、発熱時に両足関節周囲に皮疹が出現。抗菌薬で経過観察も解熱傾向なく、徐々に両腰部と大腿に皮疹が拡大。2013年7月28日に当院総合内科を紹介。不明熱で入院となった。採血にて炎症反応の上昇を認めるものの、各種培養検査は陰性。腹部 computed tomography (CT) 施行し両側卵巣の内部不均一を伴う腫大を認め骨盤内 magnetic resonance imaging (MRI)・超音波検査を行ったが、婦人科疾患は発熱との因果関係はないとの結論に至った。抗菌薬投与を行うも弛張熱は持続。悪性腫瘍・感染症の検索を行うも明らかなものは認めず、精査加療目的で膠原病科転科となった。転科後 prednisolone (PSL) 60 mg 内服開始となったが治療反応性は良好であった。

Keywords : fever, sore throat, adult onset Still disease