

## 第150回 東邦医学会例会

平成29年6月7日(水) 17時～20時30分

平成29年6月8日(木) 17時～20時04分

平成29年6月9日(金) 17時～19時34分

7日・8日 東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1F)

9日 東邦大学医学部大森病院5号館B2F会議室

6月7日(水)

2. 肺炎球菌の重症化に関わる疾患感受性遺伝子の同定・機能解析

### I. 平成28年度プロジェクト研究報告1

木村聡一郎, 田中裕美(微生物・感染症学)

#### 1. 臨床病態を反映したインフルエンザ感染後の二次性肺炎球菌性肺炎モデルにおける肺炎球菌ワクチン効果の検討

三村一行 (微生物・感染症学)  
古賀健一(久留米大・大学院医学研究科バイオ統計学群)

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 $10^4$  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(40 PFU/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リアルタイムPCR法により評価した。また肺炎球菌結合型ワクチンは、プレベナー13®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 $\gamma$ 産生の抑制が関与している可能性が示唆された。

Keywords: *Streptococcal pneumoniae*, Influenza virus, pneumococcal conjugate vaccine

肺炎球菌は、市中肺炎の原因菌として国・地域を問わず分離頻度が最も高く、本菌に感染することによる死亡率も高い。よって本菌に対する感染防御メカニズムを理解し、治療・予防戦略を執ることが必要である。本研究では、肺炎球菌に対する致死感受性の高いマウス種(CBA/JN)を用いて疾患感受性遺伝領域を特定し、その領域内に存在する遺伝子の役割を検討した。連鎖解析の実施により、第一染色体上の約10 cMの範囲において責任遺伝領域が存在することを見出した。その遺伝領域内に存在するCXCR2とそのリガンドであるCXCL1・CXCL2の発現量を調べたところ、肺内菌数や好中球数・マクロファージ数の変化と同じ動態を示した。CBA/JNマウスとCBA/Jマウスのゲノム配列を比較したが、特徴的な配列は見つからなかった。本研究により特定された責任遺伝領域および領域内の遺伝子は、肺炎の重症化に関与する可能性が高いことが示されたが、その遺伝子の同定には至らなかった。

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, Whole genome sequence, CXCR2

#### 3. 間質性肺炎合併肺高血圧症患者における肺動静脈病変ならびにalveolar capillary multiplicationを対象とした臨床画像病理学的検討

太田宏樹, 古河まりえ(大森呼吸器内科)

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)に

肺高血圧症を合併すると予後不良と言われている。IPF 末期では胞隔毛細血管の拡張・増生 (alveolar capillary multiplication: ACM) を認める報告があり、当院の特発性間質性肺炎 28 剖検例において肺高血圧症を呈していた 3 例に ACM を認めた。また特発性間質性肺炎において画像上肺動脈径の拡張は予後不良因子との報告があるが、東邦大学医療センター大森病院の剖検 28 例では初診時肺動脈径が 30.8 mm を超えると予後不良であった ( $p=0.038$ )。しかし生前肺動脈径の拡張を呈しても右室負荷を示唆する右室壁肥厚は認めなかった ( $r=-0.05$  [ $p=0.37$ ])。肺高血圧症・ACM・右室肥大と予後の関連は、今後も検討が必要である。

Keywords: idiopathic interstitial pneumonias, pulmonary hypertension, alveolar capillary multiplication

#### 4. II 型肺胞上皮細胞特異的アポトーシス誘導モデルの確立

黒澤武介 (大森呼吸器内科)  
村井 晋 (生化学)

II 型肺胞上皮細胞 (II 型) は肺胞領域での幹細胞と考えられており、また間質性肺炎の一部で II 型の遺伝子異常が認められているため重要な細胞と言える。II 型に対する非炎症性の障害を誘導することで、それに引き続く増殖と分化について解析を行った。II 型とマクロファージで特異的にジフテリアトキシン (diphtheria toxin: DT) 受容体を発現させることで誘導を可能にした。この遺伝子改変マウスに DT 刺激をした結果、II 型の広範な障害にも関わらず経時的に肺胞領域での増殖シグナルは確認できなかったが、気管支上皮で増殖シグナルを確認した。この細胞は気管支上皮で増殖期を経た後に同部位で II 型へ分化することも確認した。このモデルは最終的に致死性であった。炎症性の II 型障害ではマクロファージが II 型の増殖因子を放出するとされているため、このマウスに野生型の骨髄を移植することで救済可能か検証を行っていく予定である。

Keywords: alveolar epithelial cell type II, macrophage, diphtheria toxin receptor

## II. 大森病院 CPC

### Clinico-pathological conference (CPC)

#### 5. 原発性肺癌が疑われた肺多発結節の 1 例

臨床提示: 松山尚世 (大森呼吸器内科)

病理提示: 金田幸枝 (病理学)

司会: 名取一彦 (血液・腫瘍科)

65 歳男性。来院 3 カ月前より咳嗽が出現し、2 カ月前か

ら労作時呼吸困難が増悪した。半年間で 1 kg の体重減少を認めた。前医で施行した胸部 X 線検査で多発結節影を認めため紹介受診となった。20 年前まで 1 日 20 本、25 年間の喫煙歴があった。

胸部 CT で、右 S6 に 3 cm 大の腫瘤および両側に多発結節影を認め、原発性肺癌および肺転移の可能性を考えた。腹部 CT および超音波では S4 に 4 cm 大の腫瘤と肝両葉に 1 cm 程度の多発結節を認め、S4 の腫瘤は胆管細胞癌との鑑別を要した。腫瘍マーカーは、CA19-9, NSE, SLX, DUPAN-2, Span-1 の上昇を認めた。PET-CT では肺、肝臓の他に縦隔、両側鎖骨下などの多発リンパ節転移を認めた。胸水の細胞診で癌細胞が認められ、TTF-1 (+) の adenocarcinoma の診断であったため、肺癌として加療を開始した。胸膜癒着術を行った後、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブによる化学療法を開始した。約 1 カ月後に急性胆嚢炎と胆嚢穿孔疑いの所見があり、化学療法の中絶、再開という経過となった。肺癌の進行と閉塞性肺炎により治療開始から約 4 カ月で死亡した。

臨床経過についての討論では、原発が肺なのか胆道系なのか主として議論された。

病理所見の提示では、腫瘍の存在部位は両肺、肝臓、副腎、胸膜、腹壁、横隔膜と縦隔から腹部大動脈周囲にかけてのリンパ節であった。肺の多発結節のうちでは右肺に最大の結節 (径 3.5 cm) がみられ、肝臓の結節のうちでは肝門部のものが最大 (径 9 cm) であった。組織像は浸潤性の中～低分化の腺癌の所見であり、免疫組織化学的に腫瘍細胞は CK7 (+), CK20 (-), TTF-1 (-), Napsin A (-) であった。免疫組織学的所見を加味しても肺腺癌と胆管細胞癌を明確に区別することはできなかったが、細胞診時の所見 (TTF-1 が部分的に陽性) も含めて総合的に検討し、肺原発を第一に考えると提示された。

総合討論では、文献的考察を含めた免疫組織化学の結果の解釈、肺の最大の結節の解剖学的部位、胆嚢に腫瘍が存在したかどうか、転移の形式などについてさらに議論された。最後に病理部長から「剖検を行っても、原発の特定が難しい症例が存在する」旨のコメントがなされ閉会となった。

## III. 大学院生研究発表 1

#### 6. 特発性分類不能型間質性肺炎の臨床画像病理学的特徴

仲村泰彦 (生体応答系呼吸器内科)

指導: 本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

(病理診断科)

外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) を施行された特発性分類不能型間質性肺炎 (unclassifiable idiopathic

interstitial pneumonias : U-IIPs) の臨床画像病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

対象は過去9年間にSLBを施行された86例中、U-IIPsと診断された33例。呼吸機能の経過、急性増悪の有無で3群に分類し、後方視的に検討した。その結果、急速進行群は有意に予後不良であり ( $p < 0.0001$ )、fibrosis score と % fibroblastic foci (%FF) が有意に高値であった ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.006$ )。

以上のことから、U-IIPsは画像パターンで分類は不能であったが、fibrosis score と %FFは予後を予測する因子である可能性が示唆された。

Keywords : unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias, multidisciplinary discussion, fibroblastic foci

## 7. 関節リウマチの病態形成におけるレジスチンの作用の解明

佐藤洋志 (生体応答系膠原病)  
指導 : 南木敏宏教授 (大森膠原病)

アディポカインの1つであるレジスチンの関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 滑膜細胞に対する作用を解明し、RAの病態形成におけるレジスチンの関与を明らかにすることを目的とした。レジスチンの受容体であるCASP1の、RA滑膜組織とRA滑膜線維芽細胞における発現を免疫染色、RT-PCR、Western blottingで確認された。レジスチン存在下で培養したrheumatoid synovial fibroblast (RSF) でRNAシーケンスを行ったところ、CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CCL2のケモカインの発現増加が見られた。Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で、RSFをレジスチンで刺激した培養上清におけるCXCL8, CCL2産生増加が認められた。またその産生亢進作用は、CASP1 siRNAを用いたノックダウンにより抑制された。レジスチンはRSFからのケモカインの産生亢進を介して、RAの病態形成に関与している可能性が示唆された。

Keywords : resistin, chemokine, rheumatoid arthritis (RA)

## 8. 十二指腸非乳頭部腺腫の臨床病理学的検討

土方一範 (代謝機能制御系臨床腫瘍)  
指導 : 五十嵐良典教授 (大森消化器内科)

44例の十二指腸非乳頭部腺腫の臨床病理学的検討を行った。十二指腸非乳頭部腺腫は形態学的に5例の胃型腺腫と39例の腸型腺腫に分類された。胃型腺腫は全例十二指腸球部に存在し有茎性であった。胃型腺腫は腺窩上皮型と幽門腺型に細分類され、腺窩上皮型はMUC5ACが広範に

陽性、幽門腺型はMUC5ACとMUC6が陽性という免疫組織学的特徴を有していた。十二指腸非乳頭部腺腫をhigh/low gradeに分類するとhigh grade腺腫はlow grade腺腫に対し有意に大きかった ( $19.4 \pm 8.6$  mm vs.  $11.8 \pm 5.1$  mm,  $p = 0.021$ )。また腫瘍径が20 mmを超えるものは全例high gradeであった。十二指腸非乳頭部腺腫のうち、大腸内視鏡が施行されている16例中9例で大腸癌または大腸腺腫を合併していた。大腸腫瘍を合併した十二指腸腺腫9例は全て腸型腺腫であった。腸型十二指腸腺腫は大腸腫瘍と発生機構を一部で共有している可能性があると考えられた。

Keywords : duodenum, adenoma, extra-ampullary

## 9. *In situ* hybridization法を用いた二形性酵母感染症の発生動向調査

定本聡太 (生体応答系病院病理)  
指導 : 澁谷和俊教授 (大森病院病理)

トリコスポロンは抗真菌薬の感受性がカンジダと異なるため、両者の鑑別は極めて重要である。しかしながら、病理組織学的検査による両者の形態学的鑑別は困難なことが多い。本研究では病理剖検例を対象として、組織内における二形性酵母の鑑別の一助として*in situ* hybridization (ISH)法を用い、原因真菌に関する多施設後方視的発生動向調査を進めている。

東邦大学医療センター大森病院、および東京都立駒込病院の病理剖検例を対象として、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を収集した。PAS染色を用いて二形性酵母を形態的に確認し、*Candida albicans*および*Trichosporon*.sppを特異的に認識するPNA probeを用いたISH法をそれぞれ施行した。現在までに解析が終了した73例のうち、二形性酵母血流感染症の約40%の症例でいずれかのprobeで真菌に一致した陽性シグナルが検出され、また約10%の症例で*Trichosporon*.sppに対するprobeが陽性となった。

過去の病理剖検例において二形性酵母血流感染症と診断されている中にトリコスポロン感染症が混在している可能性が考えられた。今回の解析では組織標本内の菌体量が多いほど、陽性シグナル検出率が上昇する傾向がみられた。

Keywords : *Candida albicans*, *Trichosporon* spp., *in situ* Hybridization

## 10. 深在性真菌症の病理診断における分子生物学的解析法の応用

篠崎 稔 (生体応答系病院病理)  
指導 : 澁谷和俊教授 (大森病院病理)

病理診断材料中の真菌の菌形態のみで菌種を特定することは容易ではなく、診断が困難な症例にもしばしば遭遇す

る。このような背景を受けて、病理診断に常用されるホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin fixed paraffin embedded: FFPE) 試料を用いた補助診断法の開発が期待されている。本報告では、polymerase chain reaction (PCR) 法と *in situ* hybridization (ISH) 法を基幹とした遺伝子解析法による 49 症例 59 試料の真菌症剖検症例の解析結果を報告する。

核酸の保存性の評価を目的とした PCR 法と ISH 法において関連性がみられ ( $p < 0.05$ )、ともに 6 割の試料で陽性所見が得られた。さらに、*Aspergillus* 属の検出を目的とした nested PCR 法と ISH 法においても関連性が認められた ( $p < 0.01$ )。また、仮性菌糸を形成する *Candida* 属と *Trichosporon* 属、*Aspergillus* 属とムーコル、そして、*Aspergillus* 属の間で遺伝子解析による解析結果と初期診断における形態学的な菌種の判断で乖離がみられた。

同一試料に対する複数の PCR 法と ISH 法との複合的診断により、精度が高い真菌症病理診断の可能性が示唆された。

Keywords: *in situ* hybridization (ISH), polymerase chain reaction (PCR), invasive fungal infection

## 11. 浸潤性乳管癌における mTOR 系シグナル分子の発現

伊藤 慶 (生体応答系病理学)

指導: 三上哲夫教授 (病理学)

トリプルネガティブ乳癌の増殖に関わる標的分子を見つけ出すために、増殖制御経路である mTOR シグナル系に着目した。東邦大学医療センター大森病院で 2007~2011 年に切除された乳癌、116 例 (triple negative breast cancer (TNBC) を 35 例含む) に対して、mTOR, p-mTOR, p-4E-BP1, GLUT1, GLUT3, HIF-1 $\alpha$  の免疫組織化学染色を行い、癌細胞における発現を解析した。

TNBC は非 TNBC に比べ p-4E-BP1, GLUT1, GLUT3 の発現の増加が有意であった。GLUT1, GLUT3 と p-4E-BP1 の間および、GLUT1 と HIF-1 $\alpha$  の間で有意な相関が見られた。p-mTOR の細胞内局在では、核への局在は非 TNBC より TNBC で多く見られ、GLUT の発現に有意に関係していることが示された。

TNBC は非 TNBC に比べ、グルコースへの依存度が高いことが示唆された。また、活性型 mTOR が核に局在することが、TNBC において重要な役割を持つことが示唆された。

Keywords: mTOR, GLUT, triple negative breast cancer

## 12. 研究者の行動選択の評価ツールの開発

中田亜希子 (社会医療環境系医学教育)

指導: 並木 温教授 (医学教育学講座)

本研究の目的は、研究者の倫理的意思決定スキル尺度(等価な 2 テスト)を作成し、信頼性と妥当性を検討することである。横断の質問紙調査とし、東邦大学大学院生および医学系研究者 (Web 調査会社の登録者) 計 164 名を対象とした。分析は主成分分析、信頼性はクロンバック  $\alpha$  係数、等価性は Spearman の相関係数と対応のある Wilcoxon の符号付順位検定、妥当性は Mann-Whitney の *U* 検定と Spearman の相関係数を用いた。その結果、信頼性  $\alpha = .925$ 、2 テスト (各 16 問) の相関係数は、734 で平均得点に有意差はなかった ( $p = .085$ , N.S.)。研究倫理教育や CITI Japan の受講者は有意に作成尺度の得点が高かった (ともに  $p = .000$ )。既存 6 尺度のうち 4 尺度で作成尺度との有意な相関が認められた。以上のことから、本尺度は最低限の信頼性と妥当性を有すると考えられた。

Keywords: Responsible Conduct of Research, ethical-decision making, development of tool

## 13. Dynamic arterial elastance による全身麻酔中の pressure responsiveness の評価

木村宏輝 (高次機能制御系麻酔)

指導: 小竹良文教授 (大森麻酔科)

輸液負荷による平均動脈圧増加を予測する指標として pulse pressure variation/stroke volume variation で表される dynamic arterial elastance (Eadyn) の有用性を検証した。

硬膜外麻酔併用全身麻酔を用いて、開腹下に悪性腫瘍根治術をうける患者のうち、臨床的に観血的動脈圧測定および中心静脈カテーテル挿入の適応を有する患者を対象とした。輸液負荷において SV 増加  $> 15\%$  をもって前負荷反応性ありと評価し、その中で輸液負荷に関して平均血圧増加  $> 10\%$  をもって血圧反応性ありと判断した 33 症例 50 回の輸液負荷を解析した結果、34 回で平均動脈圧が 10% 以上増加した。それらを対象として輸液負荷開始時の Eadyn による血圧反応性評価の閾値、感度および特異度を receiver operating characteristic (ROC) 解析によって算出した。その結果、Eadyn を用いた pressure responsiveness の有無の評価は、ROC 曲線下面積 0.7996 となり、中等度の診断精度が期待でき、Eadyn の閾値 1.219 に設定すると、特異度 76.5%、感度 68.8% で pressure responsiveness の存在を予測し得ることが分かった。

Keywords: dynamic arterial elastance, pressure responsiveness

#### 14. 重症高血糖症例のエネルギー代謝失調の改善を目的としたインスリンへのナトリウム依存性グルコース共輸送体—2 阻害薬併用療法の検討

金澤 憲 (代謝機能制御系糖代内)

指導：弘世貴久教授 (大森糖尿病・代謝・内分泌)

2型糖尿病の重症高血糖18症例に対して、INS群(インスリン単独群)と新規治療のI/S群(インスリン+SGLT2阻害薬群)を入院下で1週間比較検討とした。INSに比しINS/S群は早期に血糖応答正常化(食前平均血糖値 $\leq$ 140mg/dl)を実現し、必要インスリン量を減少させ、治療前後にて施行した間接代謝モニターにおいて空腹時炭水化物酸化と食後脂質酸化維持を特徴とした。消費エネルギー量の推移に関しては、INS/S群とINS群において空腹時・食後ともに有意差を認めず、治療期間中に正常血糖ケトアシドーシスなどの有害事象も発生せず終了した。以上より細胞内エネルギー基質利用不全を伴う症例に対して、SGLT2阻害薬併用し利用能の低下した余剰細胞外ブドウ糖を対外へ排泄するコンセプトは、既存の糖尿病治療の主要標的臓器であった肝・脂肪・腎臓に加えて腎を積極的に使った新規の治療概念であると考えられる。

Keywords : SGLT2 inhibitor, glucose toxicity, metabolic flexibility

6月8日(木)

#### IV. 一般演題

##### 1. 甲状腺クリーゼを合併した頻脈性心房粗動による急性心不全の1例

岸上大輝, 小原 浩, 岡村由利子  
八尾進太郎, 冠木敬之, 池田隆徳 (大森循環器)  
森岡紘子, 池原佳世子, 芳野 弘  
弘世貴久 (大森糖尿病・代謝・内分泌)

症例は50歳代男性。呼吸困難を主訴とした急性心不全で入院となった。血液検査では甲状腺機能亢進状態を示していた。心拍数150回/分の心房粗動による頻脈、胸水や下腿浮腫などの心不全症状、ならびに下痢など消化器症状を認めており、甲状腺クリーゼ状態の合併と診断した。甲状腺クリーゼは心不全による致死率が高く、またそれに合併する頻脈性不整脈は難治性である。以上を、文献的考察を踏まえて報告する。

#### V. 平成28年度プロジェクト研究報告2

##### 2. ダプトマイシン非感受性MRSAのバイオフィーム形成能の解析

濱田将風 (微生物・感染症学)

亀田 徹 (大森心臓血管外科)

近年、抗Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬ダプトマイシン (daptomycin : DAP) に耐性化したMRSAが出現している。DAPはバイオフィーム (biofilm : BF) に対する殺菌活性が高いことが知られているが、DAPへの耐性化がMRSAのBF形成能に与える影響は明らかにされていない。そこで、今回われわれは、3つの症例で分離されたDAP感受性および非感受性MRSA (症例1 : TUM13784およびTUM13785・症例2 : TUM13988およびTUM13989・症例3 : TD1およびTD4) のBF形成能を比較解析した。DAP感受性のTUM13784に比較して、非感受性のTUM13785のBF形成量は低く、この傾向はTD1・TD4の2株間でも同様であった。一方で、TUM13988・TUM13989の2株間でBF形成量に違いは見られなかった。DAP非感受性MRSAのBF形成能は低下する傾向にあるが、それに導く何らかの遺伝子変異もしくは発現変化が起きていると考えられた。

Keywords : daptomycin, MRSA, biofilm

##### 3. ヒト型ロボットを活用した教育プログラムの立案・実施による医学生の教育効果

中田亜希子 (医学教育)

岡田弥生 (医学教育センター)

本研究の目的は、Project-Based Learning (PBL) にヒト型ロボット pepper を加えた教育効果の探索的な検討である。集団面接法とし、Pepperを使用したPBLの実習を選択した医学生5名中、3名を対象とした。実習後に調査を実施し、書き起こし後KJ法で分析した。その結果、発話数が最多であった知識分野で学生たちが自覚した教育効果のカテゴリーは、自己の成長、自己の未熟さの認知、他者理解、経験による学び、スキル分野ではコミュニケーション・スキルの成長感、教えるスキルの成長感、プログラム作成スキル、情意分野では意欲向上、成長への自信、達成感であった。これらのことから、本実習が「実践」や「他人に教える」のレベルであることから、知識へのインパクトの高い教育だったと推測できた。Pepper特有の意見は達成感や意欲への言及でみられ、学生のやる気や職業への関心につながった可能性が示唆された。

Keywords : Project-Based Learning, pepper, medical

education

#### 4. 関節リウマチにおける Wnt, 骨代謝マーカーに関する研究

鹿野孝太郎, 鎗木 誠 (大森膠原病)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の骨代謝に骨吸収亢進が関与する一方, 骨形成については一定の見解は得られていない. 本研究では RA と骨形成作用を有する Wnt シグナルとの関連を検討した. 東邦大学医療センター大森病院膠原病科通院中の RA 患者 184 名を対象に, 血清中の Wnt シグナル抑制因子, 骨代謝マーカーを測定し, 臨床情報も含めて解析した. また, 健常者 (HC) 32 名も解析した. RA 群は, 骨形成マーカーは HC 群より有意に低値であった. 骨吸収はマーカーにより, RA 群で低値または同程度であった. Wnt シグナル抑制因子の DKK-1, Sclerostin は両群に有意差を認めなかった. 骨形成マーカーと DKK-1, Sclerostin 間にも有意な相関はなかった. RA 群は骨形成マーカーが有意に低下していたが, Wnt シグナル抑制因子は両群に有意差はなく, 骨形成マーカーとの相関もなかった. RA の骨形成低下に Wnt シグナルの関与は小さいと考えられた.

Keywords: rheumatoid arthritis, Wnt signal, bone turnover marker

#### 5. ステロイド性骨粗鬆症における血清 sclerostin, Dkk-1 および Wnt シグナルの臨床的意義

金子開知, 川添麻衣 (大森膠原病)

新規にステロイド療法を開始した活動期膠原病患者を対象に, 血清 sclerostin, dickkopf1 (DKK1) および Wnt3a を前向きに検討することでステロイド性骨粗鬆症における Wnt シグナルの臨床的意義を明らかにすることを目的とした. 未治療でプレドニゾン 30-60 mg/日 ( $45 \pm 10$  mg/日 [平均  $\pm$  SD]) の治療を開始した活動期膠原病患者 91 例 (56  $\pm$  18 歳, 女性 54 例・閉経後 32 例) を対象に, 治療前, 治療 1, 2, 3, 4 週後に, 血清 Dkk1, sclerostin, Wnt3a と骨代謝マーカーを経時的に測定した.

血清 Dkk1 および sclerostin は, 1 週後より有意に増加し, 3, 4 週後は治療前より有意に減少した. 血清 Wnt3a は治療後減少傾向にあった. 骨形成マーカーである血清 P1NP は 1 週後から有意に減少し, 4 週後も持続した. 骨吸収マーカーである血清 TRACP-5b は 1 週後から有意に増加し, 4 週後も持続した.

ステロイド治療開始後早期は, Wnt シグナルを介した骨形成抑制作用が関与することが示唆された.

Keywords: glucocorticoid-induced osteoporosis, scleros-

tin, dickkopf1

#### 6. クラインフェルター症候群における iPS 細胞技術を用いた心疾患病態解明の試み

三井要造, 清水俊博 (大森泌尿器科)  
内藤 拓 (免疫学)

クラインフェルター症候群 (Klinefelter syndrome: KS) は, 男性において最も高頻にみられる性染色体異常である. KS は多彩な臨床的症候をきたし, 一般人口と比較し死亡率が高い. 心血管異常は KS の重篤な合併症の 1 つであるが, その病態は十分に解明されていない. われわれは induced pluripotent stem (iPS) 細胞から心筋細胞を誘導し, KS の心疾患に関連する遺伝子群や, これらを制御する遺伝子ネットワークの解明を試みている. 現在までに, ① KS と対象者 (閉塞性無精子症患者) から採取した精巣組織を線維芽細胞へ誘導, ② OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC 遺伝子を組み込んだセンダイウイルスによる iPS 細胞への誘導, ③ iPS 細胞を PSdf-CardoR (StemR) を用いて心筋様細胞へ誘導, 以上の 3 点の技術を確立した. 一方, 従来法では解析に十分な心筋細胞が得られず, 高純度の心筋細胞を得る手技を検討中である.

Keywords: Klinefelter syndrome, induced pluripotent stem cell, heart disease

## VI. 大学院生研究発表 2

#### 7. *Clostridium difficile* binary toxin の自然免疫細胞に及ぼす影響

小西弘恵 (生体応答系小児)

指導: 小原 明教授 (大森小児科)

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) は, 抗菌薬関連下痢症や偽膜性腸炎を引き起こし, 欧米では強毒株のアウトブレイクや重症例の増加が問題となっている. 第 3 の毒素として知られるバイナリートキシン (Binary toxin: CDT) は未解明な点が多く, 病態への関与, 特に自然免疫細胞に及ぼす影響は明らかにされていない. 今回, 自然免疫細胞に対する CDT の作用について培養細胞を用いて検討した.

樹状細胞の培養上清において CDT 添加で好中球遊走因子 (CXCL2) 産生量に変化はなかったが, マクロファージにおいて CXCL2 産生量は増加した. またその経路として, TLR2・TLR4 の関与が示唆された. 本研究結果により, CDT がトキシン A および B とともにマクロファージに作用し, *C. difficile* 感染の病態形成に関与している可能性が示唆された.

Keywords : *Clostridium difficile*, macrophage, toxin

## 8. 全国 101 病院における放射線治療と Bevacizumab 処方のタイミングに関する実態報告

塚田庸一郎 (代謝機能制御系臨床腫瘍)  
指導：寺原敦朗教授 (大森放射線)

放射線外照射とベバシズマブの併用は重篤な有害事象を来しうるが、本邦でのその処方実態は不明である。そこで、全国がん診療連携拠点病院 DPC データと院内がん登録データを突合させた大規模データベースを用い、両者の併用がなされた患者におけるその処方間隔および患者の特徴を明らかにすることを目的とした。

2011 年に主要な 7 癌で院内がん登録に登録された 305 病院 106057 例から放射線外照射とベバシズマブの両者が処方された患者を抽出し、そのうち、同時併用または処方間隔 3 週間未満例の割合を算出した。また患者の特徴を、病期分類および一放射線治療当たりの照射回数に基づき検討した。

101 病院から 335 人が抽出され、計 356 回の放射線治療が行われていた。そのうち、同時または処方間隔 3 週間未満例は 140 例 (39.3%) だった。また、がん進行度 IV 期かつ一放射線治療当たりの照射回数 21 回未満例が 157 例 (44.1%) だった。

本邦において、両者の処方間隔が同時または短い例が一定数存在しており、緩和治療目的である症例が多数含まれることが示唆された。両者の併用による有害事象発生に関する具体的調査が必要である。

Keywords : radiotherapy, bevacizumab, registries

## 9. オキシステロールによるヒトメサンギウム細胞障害時の細胞内 ROS を介するアラキドン酸カスケードの制御

渡邊康弘 (代謝機能制御系糖代内)  
指導：龍野一郎教授 (佐倉糖尿病・代謝・内分泌)

われわれは糖尿病性腎症患者で血中オキシステロールが上昇し腎症進展に寄与する可能性を報告してきた。一方でシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) やリポキシゲナーゼ (lipoxygenase : LOX) の糖尿病性腎症における役割が注目されている。主要オキシステロールである 7-ketocholesterol (7-KC) によるヒトメサンギウム細胞 (human mesangial cell : HMC) 障害時の COX・LOX、炎症性サイトカイン発現および細胞内 ROS 制御を明らかにする。【方法】COX・LOX および炎症関連遺伝子の発現を realtime PCR 法で、細胞内 ROS 産生を FACS 法で評価した。【結果】7-KC は COX2, 12-LOX, IL-6 を時間及び濃度依存性に増加させ、細胞内 ROS の上昇を伴った。さらに

N-アセチルシステインは 7-KC による細胞内 ROS の上昇を抑制し COX2, 12-LOX, IL-6 発現を有意に低下させた。

【考察】7-KC が細胞内 ROS と COX2, 12-LOX の発現を介し糖尿病性腎症に関与している可能性が示唆された。

Keywords : diabetic nephropathy, oxysterol, arachidonic acid cascade

## 10. 左心室拡張末期圧が ST 上昇急性心筋梗塞患者の予後に与える影響について

齊藤大雅 (代謝機能制御系循環器内科)  
指導：池田隆徳教授 (大森循環器内科)

左心室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure : LVEDP) の上昇は ST 上昇心筋梗塞 (ST-segment elevation myocardial infarction : STEMI) 患者の予後危険因子とされている。しかし心機能の保たれた STEMI 患者における、LVEDP の影響は知られていないため検討した。

2006 年 10 月～2014 年 6 月に経皮的冠動脈形成術を行い、術直後に LVEDP の計測を行った 314 例を対象にした。そのうち LVEDP (中央値 : 21 mmHG) と左室駆出率 (EF : 50%) を用い、low EDP-high EF 群 (112 例)、low EDP-low EF 群 (38 例)、high EDP-high EF 群 (98 例)、high EDP-low EF 群 (66 例) の 4 群に分け、12 カ月間の主要心血管イベント (major adverse cardiac event (MACE) ; 心血管死、非致死性心筋梗塞、入院を要する心不全) を比較検討した。

平均年齢は  $64 \pm 12$  歳、男性は 76% であった。MACE は全体の 21 例 (7%) に認め、high EDP-high EF 群で 10 例 (10%)、high EDP-low EF 群で 10 例 (15%) に認めた。多変量解析の結果、LVEDP は low-EF を有する STEMI 患者、high-EF を有する STEMI 患者共に MACE の独立危険因子であった。(HR = 1.19 (1.06-1.34),  $p < 0.01$  ; R = 1.14 (1.01-1.28),  $p < 0.05$ )

STEMI 患者において LVEDP の上昇は心機能にかかわらず予後危険因子であった。

Keywords : left ventricular end-diastolic pressure, left ventricular ejection fraction, ST-segment elevation myocardial infarction

## 11. 精神病発症危険状態 (ARMS) における探索眼球運動の特徴と統合失調症の早期発見、早期治療への期待

紫藤佑介 (社会環境医療系精神科)  
指導：水野雅文教授 (大森精神科)

探索眼球運動検査によって感度、特異度共に 80% 程度で統合失調症が判別可能なことが分かっている。今回は、統合失調症の早期発見・早期治療に役立つため、精神病発

症危険状態 (At Risk Mental State : ARMS) 患者の探索眼球運動の特徴を調べた。ARMS 患者 12 名と健常者 12 名に対し、探索眼球運動計測装置 EMR-NS (nac Image Technology Inc., Tokyo) を用いて探索眼球運動を測定したところ、ARMS 患者 12 名のうち 6 名が、健常者 12 名のうち 1 名が統合失調症パターンと判定され、統計学的にも有意差を認めた。探索眼球運動検査が統合失調症の発症予測因子になる可能性が示唆された。今後、さらに症例を蓄積し、縦断的に観察を続けることによって、探索眼球運動がより精度の高い予測因子として活用可能か判断する。

Keywords : At Risk Mental State (ARMS), exploratory eye movement, early intervention

## 12. 特発性黄斑前膜と硝子体可溶性 LR11 の関連の検討

橋本りゆう也 (高次機能制御系眼科)

指導 : 前 貴俊教授 (佐倉眼科)

特発性黄斑前膜 (idiopathic epiretinal membrane : iERM) は、眼内のさまざまなサイトカインが関与し、病的変化した細胞増殖により網膜表面に形成されて、網膜に皺襞を引き起こす結果、著明な視力低下や歪視などの症状を引き起こす。そこで、病的平滑筋細胞の形質転換マーカーである可溶性 LR11 に着目した。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として同定された遺伝子であり、プロテアーゼで分断され可溶性 LR11 として血中に存在する。今回、iERM の硝子体可溶性 LR11 濃度を enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) 法で検討し、対照群に黄斑円孔 (MH) を用いた。また、両群の硝子体内 TGFβ2 濃度との相関を検討した。硝子体内 LR11 濃度は、iERM 群で有意に高値であり、硝子体 TGFβ2 濃度と中等度の有意な相関を認めた。LR11 が TGFβ2 による線維化の病態形成に関わっている可能性が示唆された。

Keywords : LR11, idiopathic epiretinal membrane, vitreous fluid

## VII. 研究医発表 (大森病院初期研修医) 1

### 13. 汎血球減少・肝逸脱酵素の上昇から診断に至った 1 例

河原朋子 (大森病院研修医)

指導 : 渡邊利泰, 貴島 祥 (総合診療内科)

32 歳女性。入院 1 カ月前からの突然の腰痛・両側下腿痛が出現。2 週間前から微熱と咳嗽が認められ、その後凍瘡様皮疹・嘔気・心窩部痛・軟便も出現した。前医で採血施行したところ汎血球減少と肝逸脱酵素上昇を認めたため当

院紹介受診、精査加療のため入院となった。汎血球減少と肝逸脱酵素上昇に関して鑑別を行い、当初感染症と膠原病の両者に絞り治療が開始された。翌日に汎血球減少の進行が認められ、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) を疑った。アメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) の診断基準と Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) の分類基準を用いて確定診断を行い、SLE Disease Activity Index に照らし合わせ活動性の評価を行い、第 2 病日に膠原病科へ転科となった。迅速な判断を行い、速やかに専門科へのコンサルトすることが重要であると感じた 1 例であった。

Keywords : Pancytopenia, hepatic enzyme, Systemic lupus erythematosus

### 14. 炎症性腸疾患 (IBD) と過敏性腸症候群 (IBS) の関係について

濱奈緒子 (大森病院研修医)

指導 : 渡邊利泰 (総合診療内科)

本症例は 35 歳男性、主訴は血便である。2 年前より腹痛あるいは腹部不快感を自覚し、それに伴い便秘と下痢を繰り返していることから前医では過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) を疑われていた。しかし、反復性の血便が出現したことから当院にて内視鏡検査・生検組織学的検査等を行なったところ潰瘍性大腸炎の診断に至った。近年、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) と過敏性腸症候群 (IBS) の関連性が示唆されており、診断や病勢把握のため内視鏡検査や X 線検査などの画像診断が必須である。IBS 罹患後の IBD の発生報告は多く、IBS 罹患患者の腸管感染症は IBD のリスクを上昇させる。また、IBD 寛解後の IBS 症状も注目されており、IBD 寛解後患者の便中のカルプロテクチンの上昇が IBS 症状の原因と示唆されている。IBD と IBS には密接な関係があるため、日常診療での鑑別は必須であると考えられる。

Keywords : ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease

### 15. *Klebsiella pneumoniae* 髄膜炎の診断を契機に播種性糞線虫症の診断に至った 1 例

森田佳織 (大森病院研修医)

指導 : 細田智弘 (市立川崎病院感染症内科)

症例は抗 Human T-cell Leukemia Virus (HTLV-1) 抗体陽性の 71 歳男性である。頭痛、腹痛を主訴に受診し、血液検査で炎症反応上昇及び肝胆道系酵素上昇を認め、腹部 CT 検査で肝膿瘍が指摘されたため、精査加療目的に入院



した。身体所見では項部硬直と右上腹部に優位な圧痛、Brudzinski 徴候陽性を認めた。各種培養検査から *Klebsiella pneumoniae* が検出されたため、*Klebsiella pneumoniae* を起病菌とした細菌性髄膜炎と肝膿瘍の併発としてバンコマイシン、メロペネム、メトロニダゾールによる点滴治療を開始した。その後、*Klebsiella pneumoniae* 髄膜炎の原因検索として行った糞便検査で糞線虫が検出されたため、イベルメクチン投与を開始したが、敗血症性ショックのため死亡した。本邦において九州南部、特に沖縄県や鹿児島県出身で抗 HTLV-1 抗体陽性者が原因不明の腸内細菌による髄膜炎を生じた場合は、糞線虫症を念頭に置き診療に当たるべきである。

Keywords : *Klebsiella pneumoniae*

## 16. 産科危機的出血から DIC に至らなかった 1 例

吉野春香 (大森病院研修医)  
指導 : 長島 克 (大森産婦人科)

症例は 27 歳 1 回経妊 0 回経産、妊娠 40 週 6 日に前期破水で前医で入院管理となり、妊娠 41 週 2 日 PGF2 $\alpha$  を用い分娩誘発を開始した。分娩 2 期に胎児機能不全で吸引分娩を試みるも児の娩出不能で、東邦大学医療センター大森病院 (当院) 母体搬送となった。当院搬送後、直ちに緊急帝王切開術施行し急速遂娩にて児を娩出、迅速に輸血施行し、母体 disseminated intravascular coagulation (DIC) に至らなかった。分娩時出血は妊産婦死亡の最頻原因であり、早急な治療方針決定、輸血の判断が DIC 発症を予防することを認識した。

## 17. 経皮的針生検により診断し得た未分化子宮肉腫の 1 例

原 健三 (大森病院研修医)  
指導 : 長島 克 (大森産婦人科)

本症例は 61 歳女性、主訴は右鼠径部痛と不正性器出血であった。2017 年 1 月 5 日不正性器出血を自覚した。その後時々出血を認めるようになり、2 月 3 日右鼠径部に歩行時に増悪する痛みが出現した。2 月 13 日右鼠径部痛・不正性器出血を主訴に近医を受診し、下腹部に腫瘤を認めたため精査加療目的で同日当院紹介受診となった。診察所見では内診にて骨盤内に新生児頭大の腫瘤触知し、経膈超音波検査で 15 cm  $\times$  8.3 cm 大の骨盤内腫瘤を認めた。MRI 所見では造影後体部に不均一な増強を認め悪性腫瘍を疑う所見であった。また PET-CT より大動脈周囲から頸部にかけてリンパ節腫大を認め転移を疑う所見を認めた。腫瘍マーカーでは LDH1003 IU/L である他 CEA  $\cdot$  CA19-9  $\cdot$  CA125 は陰性であった。病理組織診断が困難であったため原発巣生検を試み、侵襲性の低さとアプローチのしやすさから超音波

ガイド下で経腹壁的針生検を施行し、未分化子宮内肉腫の診断に至った。

Keywords : uterine, sarcoma, needle biopsy

6 月 9 日 (金)

## VIII. 平成 28 年度プロジェクト研究報告 3

### 1. 視床下部内側視索前野の解剖学的解析から導かれる神経進化メカニズム

恒岡洋右, 堤さちね (微細形態)

多くの体組織のように、神経系にも進化の痕跡が何らかの形で残っていると考えられる。その痕跡の 1 つとして考えられるのが、発生機構や遺伝子発現、投射などの解剖学的特徴である。本研究では内側視索前野をモデルとして神経進化の痕跡と考えられる異種細胞の相同性を探った。in situ hybridization (ISH) 法と immunohistochemistry (IHC) 法を組み合わせ、網羅的に内側視索前野に分布する神経細胞の神経伝達物質と神経ペプチドの発現、性ホルモン受容体の発現を検討した。その結果、内側視索前野には少なくとも 10 種類以上の細胞種が同所的に分布している一方で、それらの細胞のほぼすべてに高い割合で性ホルモン受容体が発現しているなどの相同性も確認できた。また、それらの細胞のうち少なくとも 4 種類の細胞においては共通した投射パターンを持つことも確認された。以上より、視床下部内側視索前野には神経進化の痕跡と考えられるような解剖学的特徴があることが示された。

Keywords : neuron, evolution, hypothalamus

### 2. 腸管恒常性維持における Interleukin (IL)-11 の役割と産生制御機構の解明

仁科隆史, 三宅早苗 (生化学)

IL-6 サイトカインファミリーに属する IL-11 は、細胞の増殖や分化に関わる転写因子 STAT3 などの活性化を誘導することが知られている。そして近年、IL-11 が大腸癌の腫瘍形成の促進に関与していることが報告されているが、通常の腸管における IL-11 の生理的な役割については依然多くの点が不明である。

われわれは、IL-11 の腸管における恒常性維持における役割を明らかにするために、IL-11 受容体マウスを用いて、デキストラン硫酸の経口投与による潰瘍性大腸炎様モデルを作成し解析した。その結果、腸炎誘導に伴って腸管における IL-11 の産生量は著しく増大し、IL-11 受容体欠損マウスにおいては、対照群と比較して有意な病態の増悪がみられ

た。すなわち、IL-11は腸炎病態悪化を抑制する防御因子であることを見出した。また、われわれが新たに樹立したIL-11レポーターマウスを用いた解析から、IL-11は腸炎の誘導に伴い傷害を受けた箇所より非骨髄由来の細胞より産生されることを見いだした。

Keywords : colitis, homeostasis, interleukin-11

### 3. 川崎病血管炎モデルにおける自然免疫受容体の関与

佐藤若菜, 大原関利章, 佐々木智子 (大橋病院病理)  
伊藤智恵子 (大橋小児)

川崎病は血管炎症候群に含まれる小児疾患である。発症には自然免疫の関与が推測されている。一方、われわれは川崎病類似血管炎モデルを用いて血管炎発症機序の解析を続けてきた。本モデルでは血管炎誘発物質としてカンジダ血管壁由来のマンナン・βグルカン蛋白複合体 (*Candida albicans* water soluble fraction : CAWS) を用いる。今回は、βグルカン受容体であるデクチン1 (D1) とαマンナン受容体であるデクチン2 (D2) の遺伝子欠損マウスを用いて血管炎発症と多糖 - 受容体の関連について検討した。

CAWSをマウス (WT, D1<sup>-/-</sup>, D2<sup>-/-</sup>) の腹腔内に接種。接種終了後4週間で屠殺し、諸臓器における血管炎の有無を組織学的に検討した。

その結果、WT, D1<sup>-/-</sup>では、全層にわたる血管炎が見られた。発生率は、WTおよびD1<sup>-/-</sup>では100%であったがD2<sup>-/-</sup>では血管炎発生率が有意に低下していた。

本モデルの血管炎発症にはD2が不可欠である。D2はCAWS中のαマンナンを認識し、血管炎発症に関与すると思われた。

Keywords : Kawasaki disease, vasculitis, *Candida albicans*

### 4. 次世代シーケンシング技術を応用したカルバペネム耐性菌の院内伝播経路の究明

青木弘太郎, 福井悠人 (微生物・感染症)

関西地方の医療施設において2011~2015年に臨床分離され、院内伝播が疑われた第3世代セファロスポリン系薬耐性 *Klebsiella oxytoca* の遺伝的関連を明らかにすることを目的とした。79株について次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析を行なった。44株 (55.7%) がカルバペネマーゼ遺伝子 *bla<sub>IMP-6</sub>* を保有していた。Single nucleotide polymorphisms (SNPs) 解析による分子系統解析の結果、Sequence type (ST) 29に属する73株 (92.4%) は11系統に分岐していたことが判明した。各系統の菌株同士は11 SNPs (約2年) 以内の遺伝的距離であったことから、研究対象期間内に院内伝播したと考えられた。また、一部の病

棟では複数の系統の菌株が伝播していたことが明らかになった。

Keywords : carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE), whole-genome sequencing (WGS), single nucleotide polymorphisms (SNPs)

### 5. レジオネラ肺炎におけるMIM2マクロファージの極性化と致死性に関する好中球欠失の影響

梶原千晶 (微生物・感染症)  
根岸亜津佐 (大森皮膚科)

レジオネラ肺炎マウスモデルを用いて好中球を除去することによるM1-M2マクロファージの極性化と致死性への影響について検討することを目的として行った。

感染前日に好中球除去抗体 (Gr-1抗体) をマウスに投与し、レジオネラを経気道的に感染させた。その後、肺のマクロファージ表面抗原発現パターンやリンパ球のサイトカイン産生性についてフローサイトメトリー解析およびリアルタイムPCR解析を実施した。

Gr-1抗体投与群において、レジオネラ感染に対する致死感受性は高まり、肺内菌数の上昇も観察された。この群ではマクロファージの表現型が活性化型 (M1型) から修復型 (M2型) にシフトしており、このことが病態増悪の原因であると示唆された。Gr-1抗体投与により、IL-12産生源である好中球以外に、IFNγ産生源であるGr-1陽性CD8T細胞が排除されることがこのシフトに関連していることが示唆された。

Keywords : *Legionella pneumophila*, Gr-1, IFNγ

### 6. MRSA感染症治療におけるβラクタム系薬の新しい可能性の検討

小野大輔, 山口哲央 (微生物・感染症)

MRSA感染症において、既存薬を用いた併用療法は新規治療戦略となり得る。今回、われわれは抗MRSA薬と併用薬を組合わせたプレートを作成、検討した。

対象菌株は臨床分離株47株、control株3株の計50株とした。3つの抗MRSA薬 (VCM, DAP, LZD) と13の併用薬 (ST, RFP, MINO, CLDM, LVFX, CAM, ABK, GM, OXA, CEZ, CFX, CMZ, MEPM) の組合せでプレートを作成した。併用効果は、抗MRSA薬と、1~3濃度で併用した併用薬の組合せにおいて、 $[\log_2(\text{併用時の抗MRSA薬のMIC}) / (\text{単剤の抗MRSA薬のMIC})]$  の式から得られる最も低い値と定義し、次のように指標とした (0未満: 併用効果あり, 0: 不関, 0超: 拮抗効果あり)。

抗MRSA薬すべてでβラクタム薬との併用効果を認め、VCMとDAPでABKとの併用効果を認めた。

抗MRSA薬との併用薬として、 $\beta$ ラクタム薬とABKの併用効果を確認した。今後、その機序について追加検討が必要と考えられた。

Keywords : MRSA, combination therapy, *in vitro*

## IX. 大学院生研究発表 3

### 7. MRSA 治療における plasma biofilm の影響

佐藤礼実 (代謝機能制御系消化器外科)  
指導 : 加藤良二教授 (佐倉外科)

黄色ブドウ球菌はコアグラゼという血漿凝集素を産生し、生体内ではフィブリンを含めた凝固因子を利用した強固な biofilm (BF) を形成していると考えられるが、その性質や機能は明らかになっていない。今回われわれは、血漿存在下に BF を作成し (plasma-BF)、その構造を明らかにするとともに抗MRSA薬のBFに対する浸透性や殺菌活性を評価した。

血漿の存在により、MRSA-BF の形成速度が速くなり、BF 形成量が増加することを確認した。共焦点レーザー顕微鏡法を用いた観察では、MRSA-plasma-BF は不均一で起伏に富む構造を示し、この構造が抗MRSA薬の浸透を阻害している可能性がある。plasma BF に対してもダプトマイシン (DAP) の殺菌活性は高く、バンコマイシン・リネゾリド・リファンピシン (RFP) は BF の構造変化をもたらした。DAP と RFP の併用が、MRSA plasma BF に対して最も殺菌効果が高かった。

Keywords : MRSA, biofilm, plasma

### 8. 術前放射線治療を施行した局所進行直腸癌の予後因子に関する検討

的場周一郎 (代謝機能制御系消化器外科)  
指導 : 島田英昭教授 (大森消化器外科)

術前放射線治療を行った局所進行直腸癌の予後因子を検討するために臨床的病理学的解析を行った。2010年4月～2015年12月に虎の門病院で術前放射線治療を行った局所進行直腸癌154例を対象とし、治療前のNLR、血小板、アルブミン、CRP、CEA、CA19-9、血清抗p53抗体、病理学的因子とともに再発に関する予後予測因子を検討した。単変量解析では、年齢、腫瘍位置、CA19-9、ypTに有意差を認め、多変量解析ではCA19-9が予後不良因子であった ( $p = 0.036$ )。NLRや血小板などの炎症や免疫応答、栄養指標が予後予測因子であるとの報告は多いが、本研究では有意差はなかった。放射線治療の介入により特に炎症、免疫応答系に対して患者に不利な病態が改善した可能性がある。

術前放射線治療を施行した局所進行直腸癌ではCA19-9が予後因子であり、CA19-9高値に補助化学療法の必要性が示唆された。

Keywords : locally advanced lower rectal cancer, pre-operative radiation, prognostic factor

### 9. 加速度センサーを活用したSIDS防止の可能性について

大石芳久 (生体応答系新生児)  
指導 : 奥田仁志教授 (新生児)

Sudden infant death syndrome (SIDS) の日本での発症頻度は約6000～7000出生に1人と推定され、うつぶせ寝がSIDSのリスクになることは以前より報告がある。今回われわれはGCU退院前の新生児・乳児41名を対象に、1) アクチグラフを用いた睡眠・覚醒状態、2) 生体情報モニタを用いた心拍数、呼吸数、SpO<sub>2</sub>、3) 独自に作成した小型の体位センサーを用いた体位 (うつぶせ、仰向け、横向き) を同時記録し、体位および睡眠状態が心拍数、呼吸数、SpO<sub>2</sub>へ与える影響を検討した。その結果、体位が心拍数とSpO<sub>2</sub>の両者に影響を与えることが分かり、体位と睡眠状態との相互作用においても心拍数とSpO<sub>2</sub>の両者に影響を与えることが分かった。15秒以上持続する無呼吸については、いずれの体位においても記録されなかった。睡眠中の体位をモニタリングし、適宜適切な体位に保持することが、SIDS防止につながる可能性が示唆された。

Keywords : SIDS, sleep position, cardiorespiratory stability

### 10. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) without femoral neck bone mineral density (BMD) could not diagnose osteoporosis in Japanese women including premenopausal

岡 怜奈 (代謝機能制御系糖代内)  
指導 : 龍野一郎教授 (佐倉糖尿病代謝内分泌)

千葉市骨粗鬆症検診で得られた一般日本人女性集団 (40歳以上の13421人) における問診、身体所見、骨密度のデータから、FRAXの特徴、およびその解析の中で骨粗鬆症診断への応用の可能性を検討した。FRAXは15%以上で骨粗鬆症と有意な相関があり、骨粗鬆症が増加する55歳以上ではFRAXのみで骨粗鬆症を判断できる可能性が得られた。

## X. 研修医発表（大森病院初期研修医）2

### 11. 原発性腹膜垂炎の1例

安藤拓摩（大森病院研修医）  
指導：渡邊利泰（総合診療内科）

33歳男性，左側腹部痛を主訴に来院した。

身体所見や血液検査においては特異的な所見は認めなかったものの，CT所見から腹膜垂炎の診断に至った。保存的に加療開始し症状軽快を認めた。

腹膜垂炎は頻度としてはまれな疾患であるが，診断には腹部CTが極めて有用である。梗塞や炎症をおこした腹膜垂は，結腸に隣接した1~4大cmの卵円形の脂肪濃度の病変として認められる。脂肪濃度の病変を取り囲む2~3mmの厚さの軟部組織濃度の輪郭を認め（hyperattenuating ring sign），腹膜垂を覆っている炎症をおこした臓側腹膜を反映し腹膜垂炎に診断的である。

急性腹症の診療にあたっては，本症の可能性も念頭において必要のない治療・入院が行われないよう留意する必要がある。

Keywords：primary epiploic appendagitis, acute abdomen, hyperattenuating ring sign

### 12. 化膿性脊椎炎を伴った感染性心内膜炎の1例

菊池 瞳（大森病院研修医）  
指導：前田 正（総合診療内科）

高血圧，僧房弁閉鎖不全症の既往のある94歳女性。来院10日前から腰痛，食欲不振があり来院前日に呼吸困難を認めたため東邦大学医療センター大森病院受診となった。入院時の尿検査から尿路感染症が疑われたが，血液培養で *Streptococcus anginosus* が検出され，身体所見で眼瞼結膜の点状出血や指先の紅斑を認め，免疫学的検査も施行し感染性心内膜炎の診断に至った。また入院後も腰痛が持続したため腰椎MRIを施行し，化膿性脊椎炎の診断となった。入院加療とし抗生剤投与を開始，また徐々に体重増加を認め下肢浮腫も著明であったため利尿薬を開始した。心不全徴候は改善傾向であったがフォローの腰椎MRIで明らかな改善を認めなかったため抗生剤投与を延長した。その後は解熱傾向であり炎症反応も低下，腰痛も改善を認め入院34日目に退院となった。

Keywords：endocarditis, spondylitis, infection

### 13. 両上肢脱力感を主訴に来院した大球性貧血の1例

北村 亮（大森病院研修医）  
指導：前田 正（総合診療内科）

来院5年前に回盲部付近50cm程度の小腸切除歴のある48歳男性が両上肢脱力感を主訴に来院された。身体所見上，眼瞼結膜蒼白を認める以外は神経学的所見などその他明らかな異常所見は認めなかった。血液検査ではビタミンB12低値と大球性貧血が認められた。一方，抗胃壁細胞抗体や抗内因子抗体は陰性であった。以上からビタミンB12吸収不良による大球性貧血が考えられた。また低Ca血症と低Mg血症，PTH-intactの低下も認められた。Mgは主に小腸で吸収されるがCaは主に十二指腸で吸収されると言われている。本症例では小腸の切除歴はあるが十二指腸は残存しているためCaの吸収阻害が生じることは考えにくい。そのため低Mg血症が低Ca血症に関与しているのではないかと考え，その関連性について考察した。入院後，点滴によるビタミンB12の投与とCa，Mgの補正を行い症状は速やかに改善した。その後の増悪はなく入院6日目に退院となった。

Keywords：macrocytic anemia

### 14. びまん性肺胞出血を初発症状に発症した全身性エリテマトーデスの1例

高木香朱実（大森病院研修医）  
指導：佐藤洋志（大森膠原病）

生来健康な32歳女性。○年×月より発熱，咳嗽，皮疹，嘔気が出現し東邦大学医療センター大森病院受診。両肺に湿性ラ音を聴取し，手指には凍瘡様皮疹があり，蛋白尿，円柱尿，汎血球減少，肝逸脱酵素上昇，低補体血症，抗核抗体，抗ds-DNA抗体を認めたことから，全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）と診断し入院。胸部CTにて両側肺にびまん性の浸潤影とすりガラス影を認め，気管支鏡にて血性気管支洗浄液が確認され，SLEによるびまん性肺胞出血（diffuse alveolar hemorrhage：DAH）と診断した。ステロイドパルス，シクロホスファミド間歇的静注療法（IVCY），その後ミコフェノール酸モフェチル（MMF）に変更して治療を行い，治療反応は良好で寛解状態が維持できている。SLEに伴うDAHは稀ではあるが，致命率が極めて高い。症例報告の検討では，ステロイドパルスとIVCYの併用療法により救命率が高い傾向にある。しかし，発症年齢を考慮すると，救命と妊孕性の両者を考慮した治療選択が求められる。本症例では，ステロイドパルスと2回のIVCYにより寛解が得られ，早期にMMFへと治療を変更しえた。

Keywords：systemic lupus erythematosus, diffuse

alveolar hemorrhage, intermittent pulse intravenous cyclophosphamide therapy

### 15. PCR 検査が有用であった内因性眼内炎の1例

須磨崎さやか (大森病院研修医)  
指導：岡島行伸 (大森眼科)

Polymerase chain reaction (PCR) 検査が有用であった内因性眼内炎の1例を経験した。症例は60歳女性、悪性高血圧症による慢性腎不全のため2014年に透析導入されていた。2017年3月下旬より40度を超える発熱があり、血液培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が検出され加療目的で東邦大学医療センター大森病院 (当院) 総合診療内科に入院となった。また、4月上旬より飛蚊症を認め当院眼科受診、眼底に白色病巣と硝子体混濁を認め真菌性眼内炎が疑われた。約1週間後、著明な視力低下と前眼部炎症の増悪を認め、緊急で硝子体手術を施行した。前房水培養検査および硝子体液鏡検の結果は陰性であった。しかし、硝子体液のPCR検査で真菌28S陰性、細菌16S陽性であった。菌の同定には至らなかったが、血液培養よりMRSAによる細菌性眼内炎が疑われ抗菌薬点眼を開始した。術後は網膜剥離や再出血などの合併症なく、白色病巣の鎮静化を認め、経過良好である。

Keywords : MRSA, endogenous endophthalmitis, PCR

### 16. 透析導入後に急激な転帰をたどった敗血症の1例

藤岡直樹 (大森病院研修医)  
指導：小口英世 (大森腎センター)

症例は80歳男性。2011年よりchronic kidney disease (CKD)として、東邦大学医療センター大森病院 (当院) 腎センターにて加療を受けていた。徐々に腎機能増悪傾向し入院3カ月前にidiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)の診断を受けPSL 30 mg/日で内服加療開始された。2016年9月腎機能増悪のため、血液透析導入目的で、当院腎センターに入院し、血液透析導入した。第32病日に血液透析中に血圧低下を認め、炎症反応上昇、汎血球減少、 $\beta$ Dグルカン 600 pg/ml以上と高値であった。胸部CTにて右肺に空洞病変、両肺にスリガラス影および浸潤影が混在しており、アスペルギルス、カンジダなどの真菌感染の可能性を考え、MEPM+MCFGにて加療を開始した。血液培養からは*Klebsiella pneumoniae*が検出され敗血症およびDIC状態を呈していた。第34病日の血圧低下が認められ、御家族の同意を得た上、透析を見合わせる方針とした。その後も徐々に血圧低下し、意識レベルの低下も認め、第36日目に永眠された。剖検の結果侵襲性肺アスペルギルス症と診断された。

Keywords : CKD, Hemodialysis, aspergillosis