

## 第68回 東邦医学会総会

平成26年11月12日(水) 午後5時～8時50分

平成26年11月13日(木) 午後5時～8時34分

平成26年11月14日(金) 午後5時～8時49分

12日・13日 東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

14日 東邦大学医学部第1講義室

11月12日(水)

### I. 平成24年度プロジェクト研究報告1

#### 1. 慢性呼吸器疾患における急性増悪と嚥下機能障害との関係

杉野圭史 (大森呼吸器内科)  
藤本慶子, 米山勇哉 (口腔外科)  
小林正周 (大森放射線科)

間質性肺炎, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ならびに両者の混在した気腫合併肺線維症患者を対象に, 誤嚥および gastroesophageal reflux disease (GERD) の有無を検証し, これらの存在が肺病変の進行, 急性増悪の契機になるかを検討した. 嚥下後吸気および GERD の存在は, 非典型的な画像所見および悪化の原因になる可能性が示唆された.

Keywords: combined pulmonary fibrosis and emphysema, aspiration, gastroesophageal reflux

### II. 平成25年度プロジェクト研究報告1

#### 2. Na<sup>+</sup>チャンネル修飾薬を用いたiPS由来心筋細胞シートの特徴付け

中瀬古(泉)寛子, 安東賢太郎(薬理学)

Induced pluripotent stem cell (iPS) 細胞由来心筋細胞シートの電気生理学的・薬理学的特徴を明らかにするた

め, I群抗不整脈薬を用いて解析した. iPS細胞由来心筋細胞をMED64多電極システム[アルファメッドサイエンティフィック(株), 大阪]のプロープ上に捲き, 同システムによって, 興奮の伝導速度, 活動電位で起電される細胞外電位幅(field potential duration: FPD), 有効不応期(effective refractory period: ERP)を測定した. 興奮周期は電気的ペーシングによってコントロールした. 薬物非存在下では周期長1000msの刺激下で興奮伝導速度は $0.16 \pm 0.01$  m/s, FPDは $372 \pm 9$  ms, ERPは $459 \pm 10$  msであった. 伝導速度はヒト心室筋の約半分で, FPDとERPはヒトHis-Purkinje線維に類似した値であった. ジソピラミドまたはフレカイニドの適用後は濃度依存的に伝導の遅延とERPの延長が観察された. 以上よりiPS細胞由来心筋細胞シートの興奮伝導は電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネルの活性に依存し, ヒト心筋における薬物の伝導速度への影響を解析可能な系であることが示された.

Keywords: iPS cell, cardiomyocyte, excitation conduction

### III. 平成25年度医学研究科推進研究報告1

#### 3. ヒトiPS由来心筋細胞を活用した薬物性心機能毒性の高精度予測システムの構築

杉山 篤(薬理学)

ヒトinduced pluripotent stem cell (iPS) 由来心筋細胞を活用して薬物に対する電気的応答性を精査できる評価系を立ち上げた. 独自に開発した評価プロトコルを用いて, 選択的I<sub>Kr</sub>遮断薬であるE-4031の心筋再分極過程に対する

作用を産官学各施設の計3施設で評価した。同一ロットのiPS由来心筋細胞から作製した細胞シートにE-4031 (1-100 nM)を投与し、細胞外電位に対する作用を同一メーカーの測定機器を用いて測定した。いずれの施設においても、E-4031は細胞外電位の持続時間を有意に延長し、早期後脱分極を誘発した。再分極遅延作用を示したE-4031の濃度は従来の*in vitro*, *in vivo*の試験系より低く、ヒトにおける結果によく一致していた。今回構築した予測システムを用いれば、綿密な心電図試験などの臨床試験の規模を大幅に縮小することが可能になり、薬物の開発期間の短縮やコストの削減にも貢献できる。

Keywords : induced pluripotent stem cell (iPS), QT, arrhythmia

#### IV. 一般演題 1

##### 4. Amantadineの心臓電気薬理学的作用：ハロセン麻酔犬モデルでの評価

曹 新, 岸江拓也, 小原 浩  
(大学院医学研究科代謝機能制御系)  
中村裕二, 中瀬古 (泉) 寛子, 安東賢太郎  
杉山 篤 (薬理学)

AmantadineはA型インフルエンザウイルス感染症とParkinson病の治療に使用されている。一方、amantadineは他剤との併用時に、QT間隔の延長およびtorsade de pointes (TdP)の発生が臨床例で報告されているが、その発生機序は十分に検討されていない。今回、われわれは、amantadine単剤の血行動態および電気生理学指標に対する作用を、ハロセン麻酔犬を用いて評価した (n=4)。Amantadine 0.1, 1および10 mg/kgをそれぞれ10分かけて、20分間隔で累積的に静脈内投与した。低~中用量で収縮力増加および心室内伝導遅延が観察された。高用量投与ではさらに、左室前負荷・後負荷の上昇、平均血圧上昇、心拍出量の減少、房室伝導促進および再分極遅延が観察された。Amantadineはドパミン受容体刺激を介する作用に加え、心室筋Na<sup>+</sup>およびK<sup>+</sup>チャンネルを直接抑制する作用を有することが示された。

Keywords : amantadine, QT prolongation, torsade de pointes (TdP)

##### 5. 心筋イオンチャンネル修飾薬の評価におけるMicrominipigの実験モデル動物としての有用性の検討

岸江拓也, 曹 新, 小原 浩  
(大学院医学研究科代謝機能制御系)  
中村裕二, 中瀬古 (泉) 寛子, 安東賢太郎  
杉山 篤 (薬理学)

Microminipigは新しい実験動物として開発された超小型ミニブタである。今回、われわれはNa<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>およびK<sup>+</sup>チャンネル遮断薬であるpilsicainide, verapamilおよびE-4031を用いて、これらの薬剤のMicrominipigの血圧と心電図に対する作用を評価した (n=4)。

Pilsicainideは平均血圧を低下させ、PR間隔、QRS幅およびQT間隔およびQTcを延長した。Verapamilは平均血圧を低下させ、PR間隔を延長し、QRS幅およびQTcを短縮した。E-4031はQT間隔およびQTcを延長した。Microminipigにおける心筋イオンチャンネル遮断薬による血圧と体表心電図の反応はイヌや臨床における報告と一致していた。以上よりMicrominipigは心筋イオンチャンネル修飾薬の評価に有用な実験動物であることが示された。

Keywords : Microminipig, electrocardiogram, ion channel blocker

##### 6. 抗癌剤oxaliplatinが関与したKounis症候群(Type I)の1例

藤井崇博, 藤野紀之, 冠木敬之, 山崎亜貴子  
木内俊介, 北原 健, 藤井悠一郎, 坪田貴也  
山崎純一, 池田隆徳 (大森循環器内科)

肝転移を伴う結腸癌のため外来で術後化学療法を行っている70歳代の女性。2014年1月外来化学療法中に意識レベル低下 [Japan Coma Scale (JCS) : 300] となり、心電図上II, III, aVF誘導でST上昇を伴う完全房室ブロックを認めた。急性下壁梗塞と診断し、緊急心臓カテーテル検査を施行。しかし、有意狭窄ではないことから右冠動脈の冠攣縮に伴う心筋梗塞と診断した。薬剤アレルギーは否定的で、カルシウムチャンネル拮抗薬等の攣縮予防を行った上で、外来フォローしていた。発作から2カ月後の外来化学療法中に今度は心肺停止に至った。同様の心電図変化から冠攣縮による再心筋梗塞と診断した。この時全身発赤を伴い、臨床経過よりアナフィラキシーショックに伴う心筋梗塞 (Kounis症候群) と考えられた。発作前にいずれもoxaliplatinを使用していたことから、同薬剤が原因と強く疑った。

Keywords : Kounis syndrome, allergic angina, allergic myocardial infarction

## V. 大学院学生研究発表 1

### 7. Impact of nurses' working hours on hospital patient safety culture among Japan, the U.S. and Taiwan

吳 映暉 (社会環境医療系)

指導：長谷川友紀教授 (医療政策・経営科学)

A positive patient safety culture (PSC) is one of the most critical components to improve healthcare quality and safety. The Hospital Survey on Patient Safety Culture (HSOPS), developed by the US Agency for Healthcare Research and Quality, has been used to assess PSC in 45 countries. However, little is known about the impact of nurse working hours on PSC. We hypothesized that long nurse working hours would deteriorate PSC, and that the deterioration patterns would vary across countries. Moreover, the common trends observed in Japan, the US and Taiwan may be useful to improve PSC in other countries. The purpose of this study was to clarify the impact of long nurse working hours on PSC in Japan, the US, and Taiwan using HSOPS.

The HSOPS questionnaire measures 12 dimensions of PSC, with higher scores indicating a more positive PSC. Odds ratios (ORs) were calculated using a generalized linear mixed model to evaluate the impact of working hours on PSC outcome measures (patient safety grade and number of events reported). Tukey's test and Cohen's *d* values were used to verify the relationships between nurse working hours and the 12 dimensions of PSC.

Nurses working 60 hours or more per week in Japan and the US had a significantly lower OR for patient safety grade than those working less than 40 hours per week. In the three countries, nurses working 40 hours or more per week had a significantly higher OR for the number of events reported. The mean score on 'staffing' was significantly lower in the '60 hours or more per week group' than in the 'less than 40 hours per week group' in all the three countries. The mean score for 'teamwork within units' was significantly lower in the '60 hours or more per week group' than in the 'less than 40 hours per week group' in Japan and Taiwan.

Patient safety grade deteriorated and the number of events reported increased with long working hours. Among the 12 dimensions of PSC, long working hours had a negative impact on 'staffing' and 'teamwork within units' in Japan, the US and Taiwan.

Keywords : patient safety culture, nurse working hours, adverse events

### 8. Apomorphine は薬物性 QT 延長症候群を誘発しない：ハロセン麻酔犬モデルおよび慢性房室ブロック犬モデルでの評価

渡辺雄大 (代謝機能制御系)

指導：杉山 篤教授 (薬理学)

Apomorphine には QT 延長作用以外に、心停止および心不全が臨床報告されている。しかしその原因は不明である。今回、われわれはハロセン麻酔犬を用いて心行動態と電気生理学的作用を、慢性房室ブロック犬を用いて催不整脈リスクを評価した。前者に対して 0.01, 0.1 および 1 mg/kg を、後者に 1 mg/kg を 10 分間で静注した (各 n=4)。前者では 0.01 mg/kg で陽性変時・変力作用を、0.1 mg/kg で心室有効不応期の延長を認めた。1 mg/kg では陰性変力作用、心拍出量および平均血圧の低下を認めたが、QTc および単相性活動電位持続時間には変化を認めなかった。後者では致死性不整脈は誘発されず、催不整脈性の指標である short-term variability にも変化を認めなかった。以上より、apomorphine は催不整脈性を有さないが、心室収縮力抑制および心室内伝導遅延を示すことが確認された。

Keywords : apomorphine, negative inotropic effect, intraventricular conduction delay

### 9. 進行胆嚢癌における壁浸潤様式と組織学的形質の相関

鳥羽崇仁 (代謝機能制御系)

指導：五十嵐良典教授 (大森消化器内科)

胆嚢癌は早期発見が困難なことから予後不良な疾患の 1 つである。現在、外科治療のみが治癒を期待できる治療だが、術後の扱いに関して一定の知見はない。よって予後不良群を抽出することは、術後の経過観察、治療方針において重要である。これまでさまざまな研究が行われ、筋層破壊型の浸潤様式は予後不良因子であると報告されている。今回、われわれは進行胆嚢癌に対し根治的手術加療を施行した 61 症例を対象として壁浸潤様式と組織学的形質について統計学的に検討した。

その結果、組織学的に、胆道型 44 例 (72.1%)、胃型 13 例 (21.3%)、腸型 4 例 (6.6%) に分類された。胆道型では MUC1 の発現頻度が高く、MUC2, MUC5AC, MUC6 の発現頻度が低かった。胆道型および MUC1 発現はそれぞれ筋層破壊型浸潤様式との間に有意な正の相関 ( $p=0.020$ ,  $p<0.001$ ) を認めた。以上のことから、組織学的形質および粘液形質は、進行胆嚢癌における悪性度の指標となり得ることが示唆された。



Keywords : gallbladder carcinoma, histological phenotype, wall-invasion pattern

11月13日(木)

## VI. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 1

### 10. 急性副鼻腔炎に伴い *Streptococcus anginosus* group 敗血症・髄膜炎を発症した1例

田原由利子 (大森研修医)  
吉澤定子 (総合診療感染症科, 大森感染管理部)

持続する頭痛を主訴に来院した84歳女性。診察・検査・画像所見から急性副鼻腔炎、髄膜炎と診断された。各種培養検査提出後、副鼻腔炎から波及した髄膜炎の可能性を考慮し、vancomycin (VCM), ampicillin (ABPC), ceftriaxone (CTRX), aciclovir (ACV), デキサメサゾンにより治療を開始。その後、血液培養検査にて *Streptococcus anginosus* group が同定され、髄液培養は陰性であったが起炎菌として考慮し CTRX 単剤に抗菌薬を de-escalation し良好な治療経過が得られた。*Streptococcus anginosus* group はグラム陽性の連鎖球菌で口腔内常在菌であるが、副鼻腔関連の敗血症においてよくみられる起炎菌であり、頭蓋内合併症を起こしやすい。また、膿瘍を形成しやすい性質があることも知られており、血液培養などの無菌領域から検出された際には注意が必要である。

Keywords : *Streptococcus anginosus* group, meningitis, sinusitis

### 11. 不明熱の鑑別における薬剤熱

大嶋美喜子 (大森研修医)  
菅澤康幸 (総合診療内科)

37℃台の“微熱”を主訴に紹介受診した48歳女性。自覚症状はなく、血液検査にて好酸球数の上昇と C-reactive protein (CRP) 軽度上昇を認めるのみであった。精査するも感染症や膠原病、悪性腫瘍を疑う所見はなかった。常用薬は28種類と多かつたため、中止できる薬剤を中止したところ、体温は36℃台に解熱維持した。好酸球数も減少を認めた。

発熱を来す疾患は、多岐にわたる。なかでも薬剤熱は投薬開始から発熱を呈するまでの期間や臨床症状、検査所見のいずれも非典型的である。そのため疑いにくい。薬剤熱の診断および治療は被疑薬の中止で解熱を確認するというシンプルなことであり、不明熱の鑑別において感染症の次にまず薬剤熱を“疑うこと”の重要性を本症例を通して再認識した。

Keywords : drug fever, fever of unknown origin

## VII. 大学院学生研究発表 2

### 1. 潰瘍性大腸炎関連腫瘍の拾い上げにおける p53 免疫染色の unique basal pattern に関する検討

小林俊介 (代謝機能制御系)  
指導：五十嵐良典教授 (大森消化器内科)

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) 関連腫瘍は生検診断において hematoxylin-eosin (HE) 染色で腫瘍と炎症性良性異型上皮との鑑別が困難である。Noffsinger et al. は UC 大腸粘膜の p53 免疫染色における unique basal pattern が UC 関連腫瘍検出に有用であると述べているがその明確な定義はない。われわれは p53 免疫染色における unique basal pattern の至適な客観的定義の算出を目的とした。

厚生労働省研究班 (難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班) による UC における異型上皮の病理組織分類を参考に p53 unique basal pattern を示した合計 1039 腺管 (UC-IIa 626 腺管, UC-IIb 256 腺管, UC-III 157 腺管) を対象とし画像処理ソフトウェアを用いて基底半分の p53 免疫染色陽性率に応じて grade 分類し, grade 3 を検定の対象とした。その結果, receiver operating characteristic (ROC) 検定にてカットオフ値 46.1% で UC-IIa, III の識別の感度 77.8%, 特異度 97.7% であった。Grade 3 を示した IIb 腺管のうち 46.1% 以上の腺管は 25/256 腺管 (9.8%) であった。以上のことから、形態的に UC-IIb であっても p53 unique basal pattern における基底半分の p53 発現率が 46.1% 以上であれば腫瘍性病変の可能性がある。

Keywords : ulcerative colitis (UC), p53 immunohistochemistry, image processing software analysis

### 2. 十二指腸乳頭部腫瘍 (非浸潤症例) の局在と組織形態学的・免疫組織学的特徴との関連

山本慶郎 (代謝機能制御系)  
指導：五十嵐良典教授 (大森消化器内科)

十二指腸乳頭部腫瘍において低侵襲である内視鏡的治療の適応となる病変の特徴を明らかにするため、非浸潤性腫瘍を用いて腫瘍の局在と病理学的特徴との関連を検討した。対象は内視鏡的乳頭切除術で切除された非浸潤性腫瘍 56 症例である。病変の局在で peri-ampullary (peri-AMP) type, extended type, intra-ampullary (intra-AMP) type に分類し、組織学的形態、免疫組織学的特徴 [cytokeratin (CK), cluster of differentiation (CD), mucin (MUC)] と対比した。CK20 は腫瘍全体の面積に対する陽性領域の

面積比を計測しCK20陽性率とした。腸型は52例、胆嚢型は4例で、腸型腫瘍はCK20、CD10、CDX2の陽性症例が有意に多かった。Peri-AMP typeは27例、extended typeは23例ですべて腸型であった。Intra-AMP typeは6例で胆嚢型が4例、腸型が2例であった。CK20陽性率はperi-AMP type (50.6±21.0%)、extended type (35.4±18.6%)、intra-AMP type (6.9±6.3%)でそれぞれの間ですべて有意差を認めた。Intra-AMP typeの腸型腫瘍のCK20陽性率はperi-AMP typeの腫瘍に比べて低かった。胆嚢型の腫瘍やCD20陽性率の低い腫瘍は共通管以深に発生している可能性が高く、内視鏡的治療の適応を判断する上で1つの指標になると考えた。またintra-AMPの腸型腫瘍は十二指腸側に主座を置く腸型腫瘍とは異なった性質を持つと考えた。

Keywords : ampulla of Vater, non-invasive, location

### 3. 慢性膵炎の主膵管狭窄に対する内視鏡的金属ステント留置術の短期成績

成木良瑛子 (代謝機能制御系)

指導：前谷 容教授 (大橋消化器内科)

慢性膵炎 (chronic pancreatitis : CP) の主膵管 (main pancreatic duct : MPD) 狭窄に対する金属ステント (expandable metallic stent : EMS) の有用性が近年報告されたものの逸脱や迷入が問題であった。われわれは新しく開発されたEMSを用い短期成績の検討を行った。

2012年4月～2014年7月にCPでMPD狭窄を有した11症例に対してprospectiveに検討を行った。EMSは両端が逸脱防止のためフレア構造を呈しているfull covered stent (Niti-S Pancreatic Stent [bumpy type] ; Taewoong Medical Co., Ltd., Gimpo, South Korea) を使用した。留置前に狭窄の評価を行い結石が存在する場合は留置前にextracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) 併用下に内視鏡的切石術を行った。留置2カ月後にステントを抜去しendoscopic retrograde pancreatography (ERP) にて狭窄改善の評価を行った。手技的成功率、機能的成功率、偶発症を評価した。

その結果、手技的成功は100%、機能的成功率は100%であった。狭窄部の横径は留置前、中央値1.9 mmであり、抜去時、中央値4.95 mmと有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。長期偶発症として迷入、逸脱は認めなかったが4例にステント遠位側に新たに狭窄が認められた。

新しく開発されたEMSは有効で逸脱、迷入が生じないもののdistal側に狭窄を生じた。これは端がフレア構造のためMPD壁と接触することで過形成が生じた結果と考察した。

Keywords : chronic pancreatitis (CP), self-expandable metallic stent

## VIII. 一般演題 2

### 4. 脳幹部血管芽腫術後の難治性頭痛に漢方薬が著効した1例

内野 圭, 梶田博之, 小此木信一, 寺園 明,  
野手康宏, 安藤俊平, 福島大輔, 野本 淳,  
近藤康介, 原田直幸, 根本匡章, 周郷延雄

(大森脳神経外科)

呉茱萸湯は、古来から頭痛に対し奏功し、特に器質的疾患のない慢性頭痛に多く使用されてきた。今回われわれは、術後の難治性頭痛に対し、呉茱萸湯が奏功した1例を経験したので報告する。

27歳女性。脳幹部血管芽腫術後3カ月頃から頭痛が始まり、non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)、プレガバリン、エペリゾンの投薬を行ったが、効果は認められず難治性であった。そこで、呉茱萸湯を投与したところ、著明な頭痛の改善を認めた。呉茱萸湯の主薬の呉茱萸には、鎮痛効果を持つ evodiamine, rutacarpine や筋弛緩作用を持つ synephrine, higenamine が含まれている。また、呉茱萸湯にはさまざまな薬理作用があり、血漿セロトニン、血漿 3-methoxy-4-hydroxy-phenyl-ethylene glycol (MHPG) 濃度に関しても報告されている。本例における難治性頭痛に対する呉茱萸湯の薬理作用について考察する。

今回、脳幹部血管芽腫術後の難治性頭痛に呉茱萸湯が著効した1例を経験した。一般的な鎮痛薬を使用しても効果がない場合には、漢方薬も1つの選択肢になると考えられた。

Keywords : Goshuyu-to, refractory headache, hemangioma

### 5. Intra-osseous meningioma の1例

小此木信一, 野本 淳, 寺園 明, 内野 圭  
野手康宏, 安藤俊平, 福島大輔, 梶田博之  
近藤康介, 原田直幸, 根本匡章

周郷延雄 (大森脳神経外科)

赤坂喜清 (先端医科学研究センター)

澁谷和俊 (大森病院病理学)

Intra-osseous meningioma は全脳腫瘍の1%以下の発生頻度のまれな疾患である。今回、intra-osseous meningioma の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

66歳女性。痙攣で発症し当院救命センターに搬送された。緊急magnetic resonance imaging (MRI) で右側頭葉内側～視床にかけてdiffusion weighted image (DWI) にて高信号域を認めた。左前頭部の硬膜沿いに軟部影があり、

周囲の前頭骨は骨硬化像を認めた。造影MRIを行ったところ脳実質内と頭蓋骨に増強される多発病変を認めた。当初は悪性リンパ腫や転移性脳腫瘍や転移性頭蓋骨腫瘍を疑い、全身精査を行ったが、明らかな悪性腫瘍はみつからなかった。確定診断のために頭蓋骨腫瘍摘出術を施行した。病理診断はfibrous meningiomaであった。多発する造影効果の病変は脳梗塞の経時的変化と推測した。

今回、われわれは偶然に発見されたintra-osseous meningiomaの1例を経験した。造影MRIで多発病変を認め、悪性腫瘍との鑑別に苦慮した。頭蓋骨病変を鑑別する際にはintra-osseous meningiomaの可能性も念頭に入れ、鑑別する必要があると考えた。

Keyword : intra-osseous meningioma

## 6. 脊髄脂肪腫による神経因性膀胱のため反復性の腎盂腎炎を来した1例

中西雄亮, 青木九里 (大森泌尿器科)

36歳男性。既往として、生下時に臀部の手術歴があった。10日前からの39℃台の発熱、頻尿、残尿感にて当院受診し、採血上炎症反応の上昇、computed tomography (CT)にて右腎周囲の炎症像を認め、右急性腎盂腎炎と診断した。抗菌薬投与にていったん解熱するも、1カ月後に急性腎盂腎炎を再発した。発熱改善後に排尿時膀胱尿道造影施行したところ、膀胱尿管逆流症を認めた。腰椎magnetic resonance imaging (MRI)において仙骨部に脊髄脂肪腫を認め、脊髄脂肪腫による神経因性膀胱と診断した。生下時の臀部の手術歴から、潜在性二分脊椎症が背景にあると考えられた。脳神経外科に相談したところ、脂肪腫摘出は神経損傷のリスクが高いため手術は施行しない方針となった。 $\alpha$ -ブロッカー投与するも改善なく、現在間欠自己導尿中である。

Keywords : neurogenic bladder, spinal lipomas

## IX. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

### 7. *Aeromonas hydrophila* (*A. hydrophila*) による末梢静脈カテーテル関連血流感染の1例

橋本佳奈 (大森研修医)

本田なつ絵, 吉澤定子

(総合診療感染症科, 大森感染管理部)

症候性てんかん加療中の73歳男性。入院第7病日に左前腕静脈ライン刺入部の腫脹を認め、血液培養から *Aeromonas hydrophila* (*A. hydrophila*) が検出された。カテーテル刺入部の他に感染を示唆する明らかな所見は認めず、末梢静

脈カテーテル関連血流感染症が疑われた。Ceftriaxone (CTRX) による約2週間の治療後に四肢血管エコーを施行したところ、橈骨皮静脈に血栓形成を認めた。血栓性静脈炎を併発している可能性を考慮し、抗菌薬投与期間は血液培養陰性から合計4週間とし、trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 内服による治療をさらに2週間追加し、良好な治療経過が得られた。カテーテル関連血流感染 (catheter-related bloodstream infection : CRBSI) は中心静脈カテーテルに起因することが多いが、末梢CRBSIの死亡率は前者とほぼ同程度との報告も認められる。また、*A. hydrophila* は時に院内発症の感染症の起炎菌となることがあり、本症例のように血流感染を発症することがあるため注意を要す。

Keywords : *Aeromonas hydrophila* (*A. hydrophila*), peripheral venous CRBSI (catheter-related bloodstream infection)

### 8. 遷延する発熱で来院され粟粒結核と診断された1例

三上敦弘 (大森研修医)

前田 正 (総合診療内科)

入院の約2週間前まで発熱にて入院していた。インフルエンザ流行時期でもあったのでラニナビルを使用したところ解熱したことからインフルエンザが原因と思われ退院となっていた。しかし退院後間もなく再度発熱し受診。胸部画像所見より粟粒結核が疑われ入院となった。各種塗抹検査は全て陰性でありT-SPOT法のみ陽性。他疾患除外され結核が最も疑わしく診断的治療としてisoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB) 3剤併用療法 (HRE療法) を開始したところ臨床症状、画像所見ともに改善し退院となった。

Keywords : fever of unknown origin, miliary tuberculosis, T spot

### 9. 蜂窩織炎により敗血症を合併した1例

清水 良 (大森研修医)

渡邊利泰 (総合診療内科)

既往に特記すべきことのない75歳女性。2013年8月中旬より頸部の違和感、疼痛が出現。症状寛解なく、徐々に増悪傾向となったため当院受診となった。身体所見、採血からsystemic inflammatory response syndrome (SIRS) の診断となり、直ちに抗生剤で治療開始した。抗生剤加療は著効を示し、退院の転帰となった。



## X. 平成 25 年度医学研究科推進研究報告 2

### 10. 地域在住高齢者の感覚器コホート研究：日光個人曝露評価方法の開発と疫学応用を中心に

西脇祐司（衛生学）

眼球に入射する紫外線や可視光と眼科疾患との関連が指摘されている。また、最近では blue light がサーカディアンリズムに影響を及ぼすとの報告もある。しかしこれまで、ヒトの行動と同期した条件下にて、継時的に紫外光や blue light を計測する機器は存在せず、その個人総曝露量は不明であった。このためわれわれは、眼に入る日光曝露の個人曝露測定装置として、メガネ型のセンサシステムを開発してきた。

本研究では、このシステムを使用し、装着部位による誤差、職種による曝露レベルの差異の検討を行った。その結果、視器への曝露量評価を、腕、胸、頭などの他部位で行うと過大評価となり、曝露の誤分類を生じる可能性があることが判明した。また、視器曝露量は、個人の行動により極めて大きく変動し、屋外はもとより屋内においても、条件によっては 10 倍近い個人間差を生じていることが明らかとなった。

Keywords : ultraviolet (UV), blue light, sunlight

### 11. 受精成立の分子機構の解析

三輪尚史（細胞生理学）

受精のプロセスは、卵を取り囲む細胞外の保護膜に精子が結合することから始まる。アフリカツメガエルから同定された受精調節因子ダイカルシンは、卵保護膜の糖鎖分布を制御することで、精子-卵保護膜間の相互作用を調節し受精を阻害する。本研究では、ダイカルシンの受精調節作用の分子機構を解明するために、ダイカルシンと卵保護膜糖タンパク質 gp41 の相互作用領域を解析した。ダイカルシンの一部アミノ酸配列を欠失した変異体を作製し gp41 との結合能を解析したところ、ダイカルシンの N 末側領域内に高親和性領域が存在することを示唆する結果を得た。同様の方法により、gp41 側のダイカルシン結合領域も同定することができた。これら領域に相当する合成ペプチドを作製したところ、顕著な受精調節作用をもつことが分かった。

Keywords : dicalcin, fertilization, gp41

## XI. 分科会報告 1

### 12. 当院における静脈血栓塞栓症の臨床的特徴

清水一寛（佐倉循環器内科）（佐倉病院内科学講座例会）

今回、1998 年 4 月～2014 年 5 月に当院において venous thromboembolism (VTE) の診断を得た連続 1116 名の患者に対し、肺塞栓発症に寄与した因子、診断 90 日後の死亡に寄与した因子を症候性 VTE 群、無症候性末梢静脈血栓群に分けて解析した。肺塞栓のリスクは、癌、肥満であった。死亡に寄与した因子でオッズ比の特により高いものは、癌と寝たきりであった。予定手術と脂質異常症は死亡しづらい因子であることも判明した。

Keyword : venous thromboembolism (VTE)

### 13. 眼動脈起始部を閉塞させ治療した内頸動脈眼動脈分岐部動脈瘤の 1 例

福島大輔, 近藤康介, 寺園 明, 内野 圭  
野手康宏, 小此木信一, 安藤俊平, 榊田博之  
野本 淳, 原田直幸, 根本匡章  
周郷延雄 (大森脳神経外科)  
(東邦 Neuro IVR カンファレンス)

内頸動脈眼動脈分岐部動脈瘤の治療において眼動脈を閉塞せざるをえない症例がある。一般に眼動脈は起始部で閉塞しても豊富な側副血行路が存在するために視力視野障害が出現することは少ないと言われている。今回眼動脈を閉塞させて治療した症例を経験したので報告する。

65 歳女性。偶然右内頸動脈眼動脈分岐部動脈瘤を指摘され当院受診した。動脈瘤は 10×11×9 mm 大で dome より眼動脈が分岐していた。治療は全身麻酔下にバルーン併用でコイル 30 本、273 cm で完全閉塞とした。眼動脈は閉塞し、術後外頸動脈からの撮影でも明らかな網膜の血流は認めなかったが、明らかな視力視野障害は出現せず独歩退院となった。分科会の討論では、術前のオクルージョンテストが有用であるとの指摘があり、今後同様の症例があった時には、術前に眼動脈の側副血行路を把握することでより安全な治療ができると考えられた。

Keywords : aneurysm, ophthalmic artery, endovasucular

## XII. 平成 24 年度プロジェクト研究報告 2

### 14. 脳内ドーパミン作動性ニューロンの欠乏を引き起こす機構解明について(パーキンソン病モデルマウスを用いて)

井上由理子 (生体構造学)  
浜之上誠 (細胞生理学)

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) の主病変は中脳黒質におけるメラニン含有神経細胞の脱落とレビー小体 (Lewy body : LB) の出現にある。LB は PD と診断するためには必須の構造物である。なぜ LB が重要なのかと言えば、その出現部位には必ず神経細胞脱落が引き起こされているからに他ならない。今回、LB を人工的に大量発現させた PD モデルマウスを用いて、海馬部位での神経変性の影響を免疫染色およびリアルタイム polymerase chain reaction (PCR) 手法により検討した。

その結果、PD モデルマウスの海馬部位の神経変性とアミロイド蓄積が見られた。以上のことから、PD モデルマウスは、アルツハイマー病を併発する可能性が示唆された。

11 月 14 日 (金)

## XIII. 一般演題 3

### 1. 副鼻腔に発生した IgG4 関連疾患の 1 例

井上彰子, 長船大士, 松浦賢太郎  
和田弘太, 枝松秀雄 (大森耳鼻咽喉科)  
根本哲生 (大森病院病理学)

IgG4 関連疾患は、高 IgG4 血症および組織に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める全身性、慢性炎症性疾患であり、自己免疫性睪炎や耳鼻咽喉科領域では唾液腺や涙腺に報告が多い。

左鼻出血を主訴に来院した 70 歳男性。経過中に「鼻腔内がとけてくる」ということで、初回の鼻出血時より 1 年 6 カ月経過して他院より紹介となった。当院初診時に自覚症状はなく、左鼻内の観察では中鼻甲介は完全に消失し、下鼻甲介は半分程度の大きさになり、篩骨洞の隔壁も消失していた。副鼻腔 computed tomography (CT) では、鼻中隔、頭蓋底、眼窩内側の最外側のフレームは維持されているが上顎洞の形態も消失していた。少し浮腫状の蝶形骨洞内粘膜間質に多数の IgG 陽性の形質細胞の浸潤を認め、40% 以上は IgG4 陽性であった。採血上は、radioallergosorbent test (RAST) 値は全て陰性、soluble interleukin-2 receptor

(sIL-2R) 184 U/ml, myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA), proteinase 3 (PR3)-ANCA 陰性であったが、IgG4 198 (正常値 5~105) mg/ml と高値であった。これらの結果から、IgG4 関連副鼻腔疾患として現在、外来フォロー中である。また、胸腹部 CT 検査では、他に異常所見は認めていない。以降 6 カ月間で病態の進行は認めていない。

副鼻腔に発生したと思われる IgG4 関連疾患は、詳細に報告された症例は少ない。今回経験した症例を文献的な考察も含め、報告する。

Keywords : IgG4 related disease, paranasal sinus

### 2. 腰椎椎間板ヘルニアに対する conventional discectomy と microendoscopic discectomy の手術侵襲の比較検討

高松 諒, 飯田泰明, 横山雄一郎  
和田明人, 高橋 寛 (大森整形外科)

腰椎椎間板ヘルニアに対する microendoscopic discectomy (MED) の低侵襲性を証明するために術後疼痛に着目した。従来の他覚的所見による検討に主観的な感覚である術後疼痛の数値化を加えて MED と conventional discectomy (CD) との手術侵襲を評価する試みを行った。

腰椎椎間板ヘルニアに対する MED と CD 術後の患者を対象とし、手術時間、術中出血量、術後の炎症性サイトカイン [interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ )], visual analogue scale (VAS) および Pain Vision PS-2100 (ニプロ (株), 大阪) による術後疼痛評価を行った。

その結果、microendoscopic discectomy では術中出血量、血清 IL-6 値、Pain Vision PS-2100 による術後疼痛評価が有意に低かった。

従来の報告と同じく、IL-6 値、VAS による手術侵襲評価では CD と比較して MED の低侵襲性が示された。また、新たな指標として使用した Pain Vision PS-2100 による術後疼痛評価でも MED の低侵襲性が示された。

Keywords : lumbar disc herniation, operative invasiveness, microendoscopic discectomy



## XIV. 大学院学生研究発表 3

### 3. 末期腎臓病患者における臨床背景の経年的変化と頸動脈硬化の変遷

浅川貴介 (代謝機能制御系)  
指導：長谷弘記教授 (大橋腎臓学)

慢性腎臓病診療はこの10年で大きく変化してきている。本研究の目的は過去9年にわたる臨床背景の変化と末期腎臓病患者の頸動脈硬化の変遷を検証することである。2005年1月～2013年12月に維持透析導入となった末期腎臓病患者連続150例(年齢 $68 \pm 13$ 歳, 男性73%, 糖尿病腎症63%)を対象とした横断研究を実施した。導入3カ月以内に施行した頸動脈超音波検査から頸動脈肥厚(carotid artery-intima media thickness: CA-IMT), プラークスコア(plaque score: PS)を計測。透析導入時期から3年ごと3つのグループに分類し頸動脈硬化の変化と臨床背景因子の経年変化を検証した。その結果, PSは12.8から5.4まで改善( $p=0.001$ )していた。並行してlow density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) ( $p=0.005$ ) および non-high density lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C) ( $p=0.006$ ) は経年的に減少し, スタチン使用者の割合は, 24%から54%まで著しく上昇( $p=0.001$ )していた。単変量回帰分析ではPSとLDL-C ( $r=0.281$ ,  $p=0.001$ ) の正相関が確認され, 各種動脈硬化危険因子の補正後においてもPSとLDL-Cの間に強固な正相関が確認された。以上のことから, 末期腎臓病患者の頸動脈硬化は過去9年間で経年的に軽症化してきており, その改善には脂質異常症の改善が寄与している可能性がある。

Keywords: carotid artery-intima media thickness (CA-IMT), plaque score (PS), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)

### 4. 大腸癌生検組織におけるDRの標準化について, 多施設間および施設内検討

岡本陽祐 (代謝機能制御系)  
指導：五十嵐良典教授 (大森消化器内科)

われわれは以前, 早期大腸癌における粘膜下層浸潤距離とdesmoplastic reaction (DR) の関係について報告した。しかし, ヘマトキシリン-エオジン (hematoxylin and eosin: H & E) 染色の生検材料におけるDR診断の観察者間変動は大きな問題であった。本研究では, 観察者に対するDRの組織学的特徴についての教育前後における診断の再現性改善の可能性と, DR診断に最も重要な組織学的特徴について調査した。34例のH & E染色標本を3人の消

化管を専門とする病理医が評価した (consensus DR)。次に, 教育前後で3人の観察者が34例のH & E染色標本を評価し, 観察者間変動を $\kappa$ 値を用いて比較するとともにDRと病理組織学的因子の関係を調査した。教育前のセッションにおける $\kappa$ 値は0.30～0.63であったが, 教育後0.58～0.71へ改善された。癌浸潤に際して起こる筋線維芽細胞の増殖は, DR診断に最も重要であり, これに着目することによりDR診断が標準化される可能性が示唆された。

Keywords: desmoplastic reaction (DR), early colorectal carcinoma, inter-observer agreement

## XV. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 3

### 5. Human parechovirus type 3 (HPEV-3) 感染症の早期乳児例

森岡治美 (大森研修医)  
正田八州穂 (大森小児科)

敗血症様症状を呈したhuman parechovirus type 3 (HPEV-3) 感染症の1カ月男児例を経験した。発症12時間後から頻脈, 末梢循環不全, 大泉門緊満を認め, 敗血症が疑われたが, 白血球数の増多・C-reactive protein (CRP) の上昇はなく, 髄液検査正常でウイルス感染症と暫定診断した。翌日, 神経症状が増悪したため, 再度髄液検査を行ったが, 細胞数の増多は認めなかった。眼球頭反射の消失と緩慢な四肢運動がみられ, 大泉門の緊満も増悪したため, 脳症と臨床診断した。Intravenous immunoglobulin (IVIG), ステロイド治療を行い, 翌日には解熱し神経症状も改善した。臨床症状からHPEV-3感染症と考えられ, 初診時の血清を次世代シーケンサーで解析し, HPEV-3感染症と確定診断した。早期乳児で, 血清学的な炎症反応が証明されない敗血症様症状が出現した際は, HPEV-3感染も考慮する必要がある。次世代シーケンサー解析は診断に有用であった。

Keywords: human parechovirus (HPEV), next-generation sequencing, sepsis like syndrome

### 6. 内科的コントロールに難渋した感染性心内膜炎の1例

三井ゆりか (大森研修医)  
林 典行 (大橋循環器内科)

82歳男性。発熱を主訴に来院。血液検査にて炎症反応高値・brain natriuretic peptide (BNP) 高値を認め, 血液培養検査でグラム陽性球菌が検出, 心エコーでII°大動脈弁閉鎖不全症 (aortic regurgitation: AR), 大動脈弁の肥厚および弁尖部に直径10 mm以上の疣贅の付着を認めたため

感染性心内膜炎 (infective endocarditis : IE) と診断した。加療中に原因菌が *Aerococcus* sp. と判明し、薬剤感受性を考慮し抗生剤を変更したところ炎症反応は低下し、血液培養は陰性化した。画像所見で肺うっ血があり、利尿剤の投与を開始したが第 11 病日の心エコーで AR が IV° に増悪。利尿剤の投与を継続したがうっ血による酸素化不良を認め、全身状態は悪化し挿管管理とした。第 20 病日に大動脈弁再建術を施行、術後 AR は改善したものの心機能は改善せず肺炎を併発し第 39 病日に永眠された。本症例では徐々に増悪する AR、心不全を認めており、内科的治療では心不全のコントロールは困難であった。従来感染が制御されない状態での手術はリスクが高いとされていたが、心不全の増悪・制御不能な感染・大きな疣贅がみられる場合は早急な外科的治療が必要であり、適切な外科的治療の介入のタイミングに関しては十分な検討が必要であることを考えさせられた症例であった。

Keywords : infective endocarditis (IE), aortic regurgitation (AR), aortic valve reconstruction

## 7. ワルファリン内服中断中に起きた一過性脳虚血発作 (TIA) の 1 例

清水 知 (大森研修医)  
渡邊利泰 (総合診療内科)

82 歳男性。既往に慢性心房細動がありワルファリンを内服していた。鼻出血を契機にワルファリン内服を自己中断したところ、7 日後に突然の右下肢麻痺が出現し当院受診。受診時の症状は改善しており心原性 transient ischemic attack (TIA) を疑った。Age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, diabetes (ABCD<sup>2</sup>) スコア 6 点と脳梗塞発症リスクが高値であったため脳梗塞治療に準じてワルファリン、ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を開始した。しかし、非心原性 TIA も完全には否定できないため、否定されるまでは抗血小板療法も開始した。第 4 病日に頸動脈超音波検査を施行し、可動性プラークを認めなかったため抗血小板療法は終了とした。その後脳梗塞発症は認めず第 8 病日に退院となった。早期に抗凝固療法・抗血小板療法を行うことにより脳梗塞発症を予防できた 1 例を報告する。

Keywords : transient ischemic attack (TIA), age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, diabetes (ABCD<sup>2</sup>) score

## 8. ヒトパルボウイルス B19 感染に伴う急性糸球体腎炎の 1 例

川田幸太 (大森研修医)  
河越尚幸 (総合診療内科)

32 歳女性。2, 3 週間前より先行する感冒様症状があり、浮腫を主訴に当院を受診。来院時の検査上腎機能低下、低蛋白、低アルブミン血症を認めており、補体価の低下も伴っていた。感染症検査でヒトパルボウイルス B19 IgM, IgG の上昇を認めたことから、感染に伴う糸球体腎炎と診断し、利尿剤による治療を開始した。治療開始後、症状は改善し入院第 17 病日に退院となった。ヒトパルボウイルス感染については感染例 15 症例からその抗体価を測定すべき条件を示した報告があり、本症例についてもその報告に沿って検討を行った。本症例も抗体価を測定すべき条件をすべて満たしていたが、15 例の報告の中には低蛋白、低アルブミン血症を伴った症例については報告がなく、以上から重度の腎機能障害を伴った貴重な症例であったと考えられた。

## XVI. 分科会報告 2

### 9. 網膜増殖性疾患の制圧を目指して：糖尿病網膜症と LR11 の関連性

橋本りゅう也, 柴 友明, 前野貴俊 (佐倉眼科)  
武城英明, 姜 美子 (佐倉臨床研究開発部)  
高橋真生 (佐倉循環器内科)  
(佐倉病院学術集会)

The 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 low-density lipoprotein (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 (sLR11) として血中に存在することから、動脈硬化に起因する新たなバイオマーカーとして注目されている。以前、われわれは網膜増殖性疾患の 1 つである増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy : PDR) 患者の硝子体中 sLR11 濃度を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定し検討したところ、PDR 群は対照群と比較し、硝子体中 sLR11 濃度が有意に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、増殖膜の新生血管を構成する周皮細胞に LR11 の発現を認めた。血管新生は、網膜虚血による低酸素刺激によって周皮細胞が血管内皮細胞との接着が減弱し脱落することから開始することが知られており、LR11 が増殖糖尿病網膜症の病態に関わっている可能性が

示唆された。

Keywords : LR11, proliferative diabetic retinopathy (PDR), angiogenesis

## 10. 腹腔鏡補助下胃切除術導入と教育

渡邊良平, 中村陽一, 長尾さやか, 高林一浩  
大辻絢子, 永岡康志, 榎本俊行, 浅井浩司  
渡邊 学, 斉田芳久, 長尾二郎, 草地信也 (大橋外科)  
(大橋病院外科集談会)

当院では, 2012年より腹腔鏡補助下胃切除術 (laparoscopy assisted gastrectomy : LAG) を導入し, 安全に導入するために教育法を以上の3期間で段階的に改善し, 手術時間の有意な短縮を得られたので, 導入方法と成績を報告する。

第1期: 最初の5例, 毎回説明し定型化された手術手技を理解させる期間。第2期: 12例, 手術室看護師用に手術マニュアルを作成し勉強会を行った期間。第3期: 10例, 医師用マニュアルを作成し, 毎回予習復習のビデオ勉強会を行った期間。以上の3期間での手術時間・出血量・術後合併症・その他を比較検討した。その結果, laparoscopy assisted distal gastrectomy (LADG) 26例, laparoscopy assisted total gastrectomy (LATG) 1例。リンパ節郭清: D1+8a, 9, 11p, 迷走神経温存率: 肝枝100%, 肝枝+腹腔枝24例/27例(88.9%), 術後平均在院日数9日(7~21日)。第1期: 平均手術時間356分, 平均出血量4ml, 第2期: 平均手術時間324分, 平均出血量16ml, 第3期: 平均手術時間: 287分, 平均出血量14mlと有意に手術時間の短縮が得られた。以上のことから, 安全にLAG導入可能であった。手術看護師・助手・スコピストへの教育法を改善し, 3期間で段階的に有意な手術時間の短縮を得られた。

Keywords : laparoscopy assisted gastrectomy (LAG), educational method, surgical procedure manual

## XVII. 平成24年度プロジェクト研究報告3

### 11. NAFLDの発症・進展における7-ketocholesterol (7KC) の役割

山口 崇 (佐倉糖尿代謝内分泌)  
高田伸夫 (佐倉消化器内科)

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) の病態には酸化ストレスの増大が関与するが, その原因は十分明らかではない。われわれは以前に強い酸化作用を有する7-ketocholesterol (7KC) の血中濃度がメタボリックシンドロームにおいて高いことを報告した。今回NAFLDにおける

7KCの関与を明らかにすることを目的とした。方法1: 4週間の食事介入 (Control群; 75 kcal/day, CR群; 52 kcal/day) を行ったZucker diabetic fatty (ZDF) rat肝組織を用い抗7KC抗体染色, Oil red-O染色, NAFLD関連遺伝子発現 [realtime polymerase chain reaction (PCR)] を評価した。結果1: CR群はControl群に比しtriglyceride (TG) 蓄積が少なく, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) 発現低下, peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR $\alpha$ ) 発現亢進を認めた。両群の肝組織に7KCが確認され, その蓄積の程度はControl群の方が強かった。方法2: HepG2細胞に7KCを添加しreactive oxygen species (ROS) 産生2', 7'-dichlorofluorescein (DCF染色), apoptosis [caspase3/7活性, propidium iodide (PI) 法] を評価した。結果2: 7KC濃度依存性にROS産生亢進およびapoptosisの誘導を認め, その効果の一部はN-acetylcysteine (NAC) 同時添加により減弱した。結論: NAFLD肝には7KCの蓄積が認められ, 7KCはROS産生およびapoptosisに関与する。

Keywords : nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), oxysterol

### 12. 食道癌症例における血清抗RalA抗体モニタリングの有用性に関する検討

大嶋陽幸, 名波竜規 (大森消化器外科)

腫瘍抗原特異的IgG抗体は, 早期の癌患者にも出現するため新規の腫瘍マーカーとして有用である可能性が高い。また, RalA抗原は各種固形癌において発がんへの関与が報告されているが食道癌との関連性についての報告はない。そこでRalA抗体の血清抗体検出用のenzyme linked immunosorbent assay (ELISA) キットを作成し, 食道癌患者におけるRalA抗体の有無を解析した。対象は, 食道扁平上皮癌患者91例, 健常者73例とした。健常者の血清RalA抗体価の平均値+3SDを基準値とし, 基準値を上回る場合を陽性とした。食道扁平上皮癌患者の陽性率は91例中16例(18%)であった。Stage別陽性率は, stage I=18%, stage II=19%, stage III=14%, stage IV=22%であった。患者血清RalA抗体陽性率は有意に高率であり, stage I症例においても18%と高率であるため, 検診や再発のモニタリングにおいて有用と考えられた。

Keywords : esophageal carcinoma, tumor marker, serum RalA antibody



## XVIII. 平成 25 年度プロジェクト研究報告 2

### 13. 高次機能を生成する網膜神経回路の解析

星 秀夫, 村上邦夫 (生体構造学)

われわれが目にしてる像は、レンズ系を通じて網膜に投影された像（網膜像）に変換される。この網膜像の情報が網膜神経回路で何らかの処理をされ、高次中枢へスパイク列として運ばれる。これまで網膜は、高次中枢に情報を送るために利用される単純なプレフィルタとして理解されてきた。しかし近年、網膜が行う高次視覚処理機能に注目が集まっている。その1つに「運動検出の予測」機能が挙げられるが、その解釈には依然あいまいな点があり、さらにその機能を生み出す神経回路機構は不明のままである。そこで本研究では、ヒトを用いた視覚心理実験で利用されている錯視現象を「運動検出の予測」を証明するための視覚刺激として見立て、その刺激に対するキンギョ網膜神経節細胞のスパイク応答を膜電流固定下でホールセルクランプ法を用いて記録・解析した。スパイク応答記録中の電極に色素を充填したので、後日スパイク応答と、それを呈した細胞の形態を比較解析することができた。この手法により、網膜が行う神経節細胞の「運動検出の予測」現象を再検討し直し、さらにその機能を生み出す神経回路機構を推測した。その結果、運動刺激では神経節細胞の樹状突起が作る領域より外側からスパイク発火が確認され、「運動検出の予測」を証明することができた。さらに、運動刺激でスパイク発火が見られた領域を検討したところ、ギャップ結合がこの機能に関与していることが示唆された。

Keywords : retina, ganglion cell, gap junction

※以下の平成 26 年度東邦医学会賞受賞者は受賞記念講演をもって平成 25 年度プロジェクト研究報告を行ったこととした

### 14. Uterine natural killer cells severely decrease in number at gestation day 6 in mice

高島明子 (佐倉産婦人科)

石川文雄 (免疫学)

妊娠中の子宮 natural killer (NK) 細胞について BALB/c 妊娠マウスにて検討した。着床直後～胎盤形成期に相当する妊娠 6 日目に CD49b+ NK 細胞の著明な減少を、妊娠 12 日目に増加を認めた。12 日目の子宮 NK 細胞では成熟した NK 細胞の増加がみられた。NK 細胞が interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) 産生を介して胎盤形成に関与していると考えられた。

Keywords : natural killer cell, pregnancy, BALB/c mice

### 15. 金属タンパク質における新規の電子構造を持つ 1 電子酸化活性中間体の構築

池崎 章 (化学)

MauG などのヘムタンパク質では酵素過程でヘム鉄 (III) から 1 電子酸化された高原子価活性中間体が形成される。本研究では 1 電子酸化ヘム鉄の合成と電子構造を検討した。ビスアセテート錯体はオキソ種以外では珍しい純粋な鉄 (IV) ヘムであることが判明した。電子吸引性置換基を有すると、モノ付加体のみが観測された。その電子構造は珍しい反強磁性相互作用のない高スピン鉄 (III) ヘムラジカルであった。

Keywords : heme, electronic structure, high-valent