

第148回 東邦医学会例会

平成28年6月15日(水) 17時～20時10分

平成28年6月16日(木) 17時～20時20分

平成28年6月17日(金) 17時～20時26分

東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

6月15日(水)

2. 日本で検出される市中感染型MRSAの病原性の検討

山口哲央(微生物・感染症学)

ト部尚久(大森呼吸器内科)

I. 平成27年度プロジェクト研究報告1

1. レジオネラ肺炎におけるメトホルミンの効果

梶原千晶(微生物・感染症学)

内藤 拓(免疫学)

2型糖尿病治療薬であるメトホルミンが及ぼすレジオネラ肺炎の発症抑制の機序を解明することを目的として行った。A/Jマウスにレジオネラを経気道的に感染させ、メトホルミン投与群と非投与群において、生存率、肺内菌数について検討した。また感染後の骨髄由来マクロファージにおける菌数、RNA発現量、adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK)のリン酸化レベルについて検討した。メトホルミンを投与群は生存率が有意に上昇し、肺内菌数は減少していた。骨髄由来マクロファージにおいてメトホルミン添加した場合、AMPKのリン酸化が増強、ミトコンドリア由来活性酸素種の発現量が上昇し、菌の増殖は有意に抑制された。以上の結果から、メトホルミンは宿主免疫に作用し、マクロファージにおいてミトコンドリア由来活性酸素種の産生を高め、殺菌能を増強することでレジオネラの増殖を抑制している可能性が示唆された。

Keywords : *Legionella pneumophila*, metformin, AMPK

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)は医療関連感染症の代表的な起因菌の1つであるが、市中で健常人に感染する市中感染型MRSA (community-associated MRSA: CA-MRSA)が世界各地で問題となっている。わが国では毒素性ショック症候群毒素1 (toxic shock syndrome toxin 1: TSST-1)産生CA-MRSA株が多く検出されるが、このクローンは海外での報告はほとんどなく、その病原性に関しては明らかにされていない。今回われわれは、TSST-1産生CA-MRSA株と院内感染型MRSA (hospital-acquired MRSA: HA-MRSA)であるN315株を比較することで、わが国におけるCA-MRSAの病原性を検討した。敗血症モデルマウスにおいて、TSST-1産生CA-MRSA感染マウスはN315感染マウスよりも高い致死率を示し、炎症反応も優位に上昇していた。菌株の解析においても、TSST-1産生CA-MRSAでは毒素産生量が上昇しており、病原性が高いことが示された。以上の結果より、わが国固有のCA-MRSA株は病原性が高く、重症感染症を引き起こす可能性があるため、注意が必要であると考えられた。

Keywords : MRSA, CA-MRSA, TSST-1

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)
冠木敬之 (大森循環器内科)

特発性肺線維症の末期で胞隔の毛細血管の拡張・増生 (alveolar capillary multiplication: ACM) を認めるとの報告がある。本研究は慢性線維化型間質性肺炎に治療抵抗性の肺高血圧症を合併し剖検を得た症例において、臨床・画像ならびに肺動静脈病変と共に ACM の病理学的特徴を明らかにする事を主目的とした。われわれの検討では、ACM は比較的線維化の少ない領域に存在していることが確認された。またこれらの毛細血管はいずれも α -smooth muscle actin に対する免疫組織染色が陽性であったことから、健常肺では認められない毛細血管の筋性化が確認された。

Keywords: alveolar capillary multiplication, fibrotic idiopathic interstitial pneumonia, pulmonary hypertension

4. 免疫抑制マウスモデルを用いた *Candida albicans* トランスロケーション誘導因子の探索

南條友央太 (微生物・感染症学), 宮崎泰斗 (総合診療)

カンジダによる敗血症の一部は腸管粘膜に定着している *Candida albicans* が宿主の免疫抑制状態下でトランスロケーションを起こし、発症すると推測されている。本研究ではマウスを用いたトランスロケーションモデルを構築し、これに関与する病原因子の探索を行った。

東邦大学医療センター大森病院入院患者の血液および便由来臨床分離株を使用し、抗菌薬により腸内細菌叢を攪乱した C3H マウスにカンジダを経口摂取させ、免疫抑制薬投与し、10日目および17日目の便中、肝臓内菌数を評価した。肝臓内菌数で差がみられた臨床分離株を選抜し、各種病原因子の転写量を quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) 法により測定した結果、便中菌数の増加量と肝臓内菌数に相関が見られた。トランスロケーションを来す株と来さない株を選抜し、33種類の病原因子の遺伝子転写量を測定したところ、ALS3 (Agglutinin 関連遺伝子) に有意な差がみられた。

ALS3 は侵襲性に関連する因子である可能性が示唆された。

Keywords: *Candida albicans*, translocation, murine model

5. 胃癌患者における新しい血液腫瘍マーカー開発に関する研究

名波竜規, 大嶋陽幸 (大森消化器外科)

複数の血清腫瘍抗原 (Ra1A, NY-ESO-1, p53) に対する抗体を同時に測定し、腫瘍マーカーとしての有効性を検討した。また、抗体価と切除標本の免疫染色との関連を検討した。

対象は胃癌患者 76 名、健常者対照群 78 名。精製した組み換えタンパクを標的抗原とする enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 測定系を確立し、健常者 78 例の血清中の各抗体価の陽性率が 5% 以内となる値を cut off 値として陽性率を算出した。組織アレイは正常粘膜部と癌部を作成し酵素抗体法による免疫染色を行った。

各ステージの陽性率の結果から、複数の腫瘍マーカーの上乗せ効果により、早期胃癌でも高い陽性率を示すことが明らかとなった。それぞれの症例の切除検体の免疫染色を行い、血清抗体価との関連を検討したが、p53 抗体以外は血清抗体価と免疫染色との関連は確認できなかった。

Keywords: tumor marker, gastric cancer, ELISA

6. 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), 仁科隆史 (生化学)

間質性肺炎は 5 年生存率 30~40% と予後不良な疾患である。近年 II 型肺胞上皮細胞 (II 型) で特異的に発現している分子の遺伝子異常の関与が示唆されており、炎症ではなく過剰な組織修復が疾患の本態と考えられつつある。現在われわれはアポトーシス抑制因子である Cellular FLICE-inhibitory protein 分子を II 型で特異的に欠損させた KO マウスを樹立し、II 型の障害とそれに引き続く組織修復を誘導することで間質性肺炎モデルの作製を試みている。KO マウスへの tumor necrosis factor alpha (TNF α) 単回刺激後 6 時間で II 型のアポトーシスの誘導に成功し、かつ 24 時間で細胞増殖のマーカーである Ki67 陽性細胞の増加を確認した。II 型の障害により増殖因子が放出されている可能性が高く、その特定のためマイクロアレイなどを用いての解析を準備中である。また TNF α による持続的な障害と増殖を継続させる持続刺激方法を現在試行中である。

Keywords: interstitial pneumonia, alveolar epithelial cell type II, apoptosis

II. 研修医発表（大森病院初期研修医）1

7. 右卵巢類内膜腺癌合併妊娠の1例

小瀧 曜（大森病院研修医）
指導：玉置優子（大森産科婦人科）

卵巢癌合併妊娠は全妊娠中0.04%とまれであり、治療法が確立されていないのが現状である。今回、妊娠14週で右卵巢腫瘍に対し開腹片側付属器切除術を施行したところ卵巢類内膜腺癌であった症例を経験した。症例は1経妊1経産の33歳女性で、妊娠6週1日に増大傾向の右卵巢腫瘍を指摘された。精査の結果CA125・CA72-4の高値および右卵巢に8cm大の超音波パターンV型の内部に血流を伴う腫瘍を認め、境界悪性以上の卵巢腫瘍が疑われ、開腹手術の方針となり、妊娠14週3日に開腹片側付属器切除術を施行した。右卵巢類内膜腺癌、術後進行期はIc期の診断に至り、妊娠中断後の根治術も考慮し十分なインフォームドコンセントを施行したが、妊娠継続のうえで化学療法を施行する方針となった。悪性腫瘍合併妊娠における妊娠継続および妊娠中の化学療法の施行に関して、各症例に応じた対応と十分なインフォームドコンセントが重要であることを再認識した。

Keywords: endometrioid adenocarcinoma, ovarian cancer in pregnancy

8. OHSS に対して CART を施行した1症例

小林 輝（大森病院研修医）
指導：森山 梓（大森産科婦人科）

症例は他院で多嚢胞性卵巢症候群と診断され、不妊治療を行っていた3回経妊0回経産の患者。今回体外受精胚移植後からの腹部膨満感、呼吸困難にて東邦大学医療センター大森病院産婦人科へ来院。身体所見ではbody mass index (BMI) 38%と肥満を認め、また腹部膨満、下肢浮腫も認められた。検査にて腹水貯留、血液濃縮、卵巢腫大が認められovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) 重症と診断。入院当初、補液と低用量塩酸ドパミンの持続投与にて治療を開始した。しかし、血液濃縮の改善は認められたものの体重は増加傾向であり、尿量の確保や腹水コントロールは不良であった。そのためcell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) 療法を施行したところ、著明に症状は改善した。OHSSの治療は血管内脱水の是正と尿量の確保といった対症療法が原則であるが、重症例において、補液、腹水穿刺では症状の改善に乏しいことがある。CART療法はOHSSに対して確立された治療法ではないが、本症例ではCART療法が奏功した1例

となった。OHSSはほとんどが医原性であるため、慎重に不妊治療を行うべきである。

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), embryo transfer

9. 乳房異物摘出術を施行した1例

栗原奈津子（大森病院研修医）
指導：齊藤美美（乳腺・内分泌外科）

豊胸術施行後50年目に疼痛およびヒトアジュバント病が疑われたために、異物除去目的で、両側乳房切除術を施行した症例を経験したので報告する。

症例は74歳女性。50年前に豊胸目的に乳房への異物埋入が施行されていた。東邦大学医療センター大森病院（当院）を受診する半年前から湿性咳嗽が出現し、近医を受診したところ、画像上間質性肺炎が疑われ当院紹介受診となった。膠原病類似の臨床症状と乳房内異物の長期存在により、ヒトアジュバント病が疑われ、また異物留置による乳房痛が増悪していることから両側乳房切除術を施行した。病理組織像では、人工物周囲には石灰化を伴う膠原繊維増生、多数の脂状滴を貪食したマクロファージがみられ、異物肉芽腫として矛盾せず、悪性所見は認めなかった。

今日の豊胸手術は安全性などが確保された術式が行われているが、過去の手術症例は安全性が不明瞭であり、国内外の手術を含め術式も多種多様である。また、施行された患者自身がその術式や安全性などを理解していない場合が多い。乳房異物埋入とその合併症について、若干の文献的考察を加え報告する。

Keywords: human adjuvant's disease, breast implants, ambulatory surgery system

10. 若年性乳がんの既往のある子宮体癌の1例

藤澤理沙人（大森病院研修医）
指導：玉置優子（大森産科婦人科）

今回、若年性乳がんの既往がある子宮内膜腺癌の51歳女性の手術症例を経験した。症例本人の39歳時の乳がんの既往歴や、姉が乳がんであった家族歴から、遺伝性癌疾患である遺伝性乳癌卵巢癌症候群およびLynch症候群の可能性についても検討した。今回の症例において、breast cancer susceptibility (BRCA) 遺伝子に変異がある可能性は家族歴および発症年齢から5~40%と考えられた。またLynch症候群についてはhereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) 関連癌の家族歴がなく、改変アムステルダム基準を満たさなかった。子宮内膜癌の最大のリスク因子は肥満であるが、約5%は遺伝的素因であるとされ

る。悪性腫瘍の患者に対し遺伝性癌疾患の可能性を考慮することで、関連癌に関する診察や検査の施行につながり、患者の生命予後の改善につながる可能性があると考えられた。

Keywords : hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC), Lynch syndrome, endometrial adenocarcinoma

III. 一般演題 1

11. 網膜ぶどう膜炎に対してインフリキシマブが著効した 1 例

小松哲也, 岡部智子, 堀 裕一 (大森眼科)

症例は 26 歳女性。東邦大学医療センター大森病院 (当院) 来院 1 カ月前からの感冒様症状と羞明感・飛蚊症を自覚し近医総合内科を受診し、眼科を紹介された。眼底は乳頭・網膜浮腫と軟性白斑・硝子体混濁を認め、ぶどう膜炎の疑いにより当院紹介受診となった。血液検査・身体所見からはぶどう膜炎の原因となる明らかな所見は得られなかった。

IV. 大学院学生研究発表 1

12. リコンビナントトロポモジュリン製剤は特発性肺線維症急性増悪の生存率の改善に寄与する

一色琢磨 (生体応答系)
指導：本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

特発性肺線維症急性増悪は特発性肺線維症の慢性経過中に原因不明の急性呼吸不全を呈する致死的な病態である。従来ステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用が行われているが、発症後の 3 カ月生存率は 30~40% とされており、いまだその治療法は確立されていない。リコンビナントトロポモジュリン製剤 (リコモジュリン) は多面的播種性血管内凝固症候群治療薬であり、その抗凝固作用および抗炎症作用により特発性肺線維症急性増悪に対しても有用であると考えられた。東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科で 2006~2013 年に治療した特発性肺線維症急性増悪症例のうち、従来治療群 25 例と従来治療にリコモジュリンを加えたりコモジュリン群 16 例を後方視的に検討した。リコモジュリン群は 3 カ月生存率が有意に良好であり、単変量解析においてリコモジュリン治療が有意な予後良好因子として抽出された。今後多施設共同前向き試験にてその有用性の確立に努めたい。

Keywords : idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation, recombinant human soluble thrombomodulin

V. 平成 27 年度医学研究科推進研究報告 1

13. 関節リウマチ滑膜組織における TNF- α , IFN- γ , IL-17 の発現と相関

中島 新 (佐倉整形外科)

関節リウマチ滑膜における interleukin-17 (IL-17), interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) の発現と相関を検討することを目的とした。

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者 24 例 24 関節から手術時に採取した滑膜を用いた。このうち、10 例は tumor necrosis factor (TNF) 阻害剤使用、14 例は非使用であった。Ribonucleic acid (RNA) 抽出後 IL-17, IFN- γ , TNF- α に対する TaqMan[®] probe を用いてリアルタイム polymerase chain reaction (PCR) を行い、検体ごとに各サイトカインの発現量の相関を解析した。

その結果、TNF- α は IFN- γ と強い相関を認め、IL-17 とは負の相関を認めた。これらのサイトカインの発現パターンから「IFN- γ /TNF- α 優位型」、「IL-17 優位型」、「その他」の 3 群に分けられた。なお、TNF 阻害薬の有無による IL-17, IFN- γ , TNF- α の発現量に差はなかった。

TNF 阻害薬の不応・効果減弱例のうち、TNF- α 低下例に対する抗 IL-17 抗体製剤の有効性が期待できる。

Keywords : rheumatoid arthritis, synovium, pro-inflammatory cytokines

6 月 16 日 (木)

VI. 大学院学生研究発表 2

1. HbA1c と聴力低下に関する縦断研究

長濱さつ絵 (社会環境医療系)
指導：西脇祐司教授 (衛生学)

糖尿病と聴力低下との関連が知られているが、HbA1c と聴力低下の関連については明らかでない。今回、2008 年度健康診断受診者 (n=202950) を対象に HbA1c と聴力低下他の関連を縦断的に検討した。対象者を HbA1c により 7 群に分け、HbA1c が 5.0-5.4% 群を比較群に比例ハザードモデルを用いて、各群の聴力低下の調整済ハザード比 (hazard ratio : HR) を算出した。平均観察期間は 5.5 年であった。HbA1c 高値と高音域聴力低下との間で関連を認め、

HbA1c \geq 8% 群の調整済 HR (95% 信頼区間) は 1.21 (1.00–1.45) であった。喫煙習慣別の解析では、非喫煙者において HbA1c \geq 8% 群の調整済 HR が男性 1.43 (1.06–1.93)、女性 2.36 (1.22–4.57) と有意な関連を示した。本研究により HbA1c 高値と高音域聴力低下との関連が示唆された。

Keywords : hearing loss, HbA1c, diabetes

2. 細菌感染とウイルス感染鑑別のための新規バイオマーカーの検討

遊佐貴司 (生体応答系)

指導 : 館田一博教授 (感染免疫)

細菌感染症とウイルス感染症の鑑別には原因病原体の検出が重要かつ確実であるが、侵襲を伴うこと、同定に時間を要することなどから一般外来での初期診断には不適である。本研究では末梢血好中球の toll-like receptors (TLRs) 発現量と血漿中サイトカイン濃度結果の診断への有用性を外来患者およびマウス感染モデルで検討した。さらに、両感染群の鑑別への応用についても検討した。TLRs 発現量は flow cytometry (FCM) 解析, messenger ribonucleic acid (mRNA) 量は reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を行った。各種サイトカイン濃度は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットで測定した。患者の TLR2 および TLR4 発現量は両群共に感染 1 日後から増加した。サイトカイン濃度は発症後の日数により指標となるサイトカインの種類は違うものの、両感染症群の初期鑑別が可能であることが示唆された。また、マウス実験における成績は患者の場合と類似していた。感染初期に両感染群が鑑別できると、抗菌薬の不適切な使用の抑制を導き、耐性菌出現の予防にもなると考えられた。

Keywords : cytokine, toll-like receptors (TLRs), biomarkers

3. Fecal calprotectin level strongly correlates with findings from balloon-assisted endoscopy and computed tomography enterography in patients with small-bowel Crohn disease

新井典岳 (代謝機能制御系)

指導 : 五十嵐良典教授 (臨床腫瘍学)

Previous studies reported poor correlations between fecal calprotectin (FC) level and small-bowel Crohn disease (CD). However, endoscopic evaluations in those studies mainly utilized ileocolonoscopy, which extends to the terminal ileum and thus cannot assess the entire small intestine. We used balloon-assisted enteroscopy together with computed tomography enterography (CTE) to

determine if FC level is a surrogate marker of small-bowel CD activity.

In 123 CD patients (35 with ileitis, 72 with ileocolitis, and 16 with colitis), the association between FC level and the simple endoscopic index for CD (SES-CD) was investigated, except for strictures encountered during balloon-assisted enteroscopy. We used a novel CTE score that considers bowel wall thickness, mural hyper-enhancement, stratification, and engorgement of the vasa recta.

FC level was strongly correlated with SES-CD ($r=0.6362$, $p<0.0001$), even among patients with active small intestinal lesions only ($r=0.6594$, $p=0.0005$). Seventeen patients had strictures through which the enteroscope could not pass, but CTE could detect all lesions beyond and distal to the strictures. FC level was strongly correlated with CTE score ($r=0.4018$, $p=0.0011$, $n=63$). In receiver operating characteristic (ROC) analyses, an FC cut-off value of 215 $\mu\text{g/g}$ for mucosal healing yielded a sensitivity 82.8%, specificity of 71.4%, positive predictive value of 74.3%, negative predictive value of 80.6%, odds ratio of 12.000, and an area under the ROC curve of 0.8091.

Combined use of FC and CTE was a useful strategy for monitoring CD activity in patients with small-bowel CD, including those with strictures that impeded conventional endoscopy.

Keywords : Crohn disease, fecal calprotectin, balloon-assisted enteroscopy

4. 胸部下行大動脈置換術時の急性腎障害における尿中バイオマーカー L-FABP の検討

鎌田高彰 (高次機能制御系)

指導 : 落合亮一教授 (大森麻酔科)

大動脈手術後に高率に発症する急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は予後を悪化させるが、AKI の確実な予防法や治療戦略は確立されていない。われわれは、過去の研究で AKI のバイオマーカーである liver-type fatty binding protein (L-FABP) に注目し、循環停止を必要とする大動脈手術では、AKI 発症群で L-FABP の上昇がみられないことから、L-FABP が腎保護機能を表すバイオマーカーとの仮説を立てた。そこで、今回は循環停止を必要としない大動脈手術での AKI 発症群と非発症群での L-FABP 値の比較を行った。結果としては、AKI 発症は 35%、L-FABP 値は術直後から AKI 発症群で高値であり、術後 24 時間後有意に AKI 群で高値であった。われわれの仮説は否定されたが、原因としては以前の研究では循環停止といった特殊な状態であったためと考えられた。しかし、

AKI 発症群では L-FABP は術直後から高値であることから、L-FABP は AKI のバイオマーカーとして早期診断に有用であると考えられた。

Keywords : acute kidney injury (AKI), aortic surgery, liver-type fatty binding protein (L-FABP)

5. 下行大動脈瘤手術における分離肺換気中の酸素化に及ぼす左心バイパスの影響

菅 規久子 (高次機能制御系)

指導 : 落合亮一教授 (大森麻酔科)

下行大動脈瘤手術は長時間の分離肺換気 (one-lung ventilation : OLV) が必要であり、酸素化の維持が困難な症例が少ない。補助循環として用いる左肺静脈脱血、下行または大腿動脈送血による左心バイパス (left heart bypass : LHB) 中は酸素化が改善するが、その機序は明らかではない。そこで、LHB 法による酸素化改善の機序について検討を行った。下行大動脈瘤手術を受ける 50 人の患者について、OLV を確立した後、ヘパリン投与 2 分後 (point1 : P1)、脱血管挿入 2 分後 (point2 : P2)、LHB 開始直前 (point3 : P3)、LHB 開始 10 分後 (point4 : P4) に partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) を測定した。PaO₂ の平均 ± 標準偏差 (mmHg) は、P1 244 ± 121, P2 250 ± 123, P3 419 ± 122, P4 430 ± 109 であった。P1 と P3 および P4, P2 と P3 および P4 で有意な上昇を認めた。LHB 中の酸素化改善には脱血管挿入が寄与していることが明らかとなった。

Keywords : left heart bypass (LHB), one-lung ventilation (OLV), oxygenation

6. 腹横筋膜面 (TAP) ブロックおよび腹直筋鞘 (RS) ブロック施行後の血中レボブピバカイン濃度の比較

安村里絵 (高次機能制御系)

指導 : 落合亮一教授 (大森麻酔科)

近年普及してきた末梢神経ブロックでは局所麻酔薬中毒が危惧されるが、ブロック部位の違いによる血中局所麻酔薬濃度の違いについては検討されていなかった。加えてレボブピバカインは新しい局所麻酔薬であり十分な研究が行われていない。そこでレボブピバカイン (25 mg/kg) を用いて transversus abdominis plane (TAP) ブロックおよび rectus sheath (RS) ブロックを行い、ブロック施行 15, 30, 60, 120 分後の血中レボブピバカイン濃度の推移を比較検討した。本研究の結果、ブロック 15 分後と 30 分後の血中濃度は TAP ブロックで有意に高かった。非線形回帰を行い血中レボブピバカイン濃度の最高血中濃度到達時間を求めた結果、TAP ブロックで 32.4 分、RS ブロックで

60.9 分であった。一方で測定された血中濃度の最高値は両ブロック間で有意差を認めなかった。ブロックの種類により局所麻酔薬中毒が起こりやすい時期が異なるため、患者観察時間に留意する必要があると示唆される。

Keywords : peripheral nerve block, local anesthetic toxicity, levobupivacaine

7. ニトログリセリンの大動脈と大腿・腓骨動脈弾性能に及ぼす効果の選択的評価システムの研究

山本智幸 (代謝機能制御系)

指導 : 龍野一郎教授 (佐倉内科)

Cardio ankle vascular index (CAVI) 理論が、動脈弾性指標として大動脈と大腿腓骨動脈にそれぞれ適用できるかどうかを明らかにするために、血管平滑筋細胞に作用し、弛緩させることが知られているニトログリセリン (nitroglycerin : NTG) 投与時のそれぞれの反応および、それぞれの反応の健常人 (healthy people : HP) と動脈硬化性疾患患者 (arteriosclerotic patients : AP) の相違を検討した。対象は HP 群 : 健診で異常がない健常人 25 名, AP 群 : 経皮的冠動脈術もしくは冠動脈バイパス術を受けた 25 名。

動脈弾性指標は CAVI および CAVI 理論を大動脈に適用した htBeta, 大腿・腓骨動脈に適用した taBeta を用いた。

NTG 0.3 mg を舌下服用前と投与後 1 分ごと 20 分間測定した。

その結果、NTG 服用により、htBeta に比し taBeta が低下した。また、taBeta は HP より AP で低下した。このことから、CAVI 理論の各種動脈への適応は、有効と思われた。

Keywords : nitroglycerin, vascular function, cardio-ankle vascular index (CAVI)

8. 慢性腎臓病患者の蛋白質摂取量と geriatric nutritional risk index の関係

木内亜希 (代謝機能制御系)

指導 : 相川 厚教授 (大森腎臓)

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者における蛋白質制限食の効果に関する議論はいまだ終結していない。これに関し、CKD 患者のうち栄養障害のある患者に蛋白質の制限を行うことは生命予後のリスクとなり得、期待される効果を不明瞭にしている可能性がある。今回われわれは CKD 患者 126 名を nutrition-related risk 群 (geriatric nutritional risk index : GNRI < 92) と非 nutrition-related risk 群 (GNRI ≥ 92) に群別し、蛋白質摂取量と GNRI の関係を調査した。その結果、患者の 15.9% が栄養関連リスクを有し、蛋白質摂取量は高齢者と腎機能の低下した群で減少

しており、GNRIの低下と関係した。Nutrition-related risk群は累積死亡率と心血管イベント発生率が高く、同群の蛋白質摂取制限は留意するべきである。

Keywords : geriatric nutritional risk index, chronic kidney disease, food intake

9. 小児急性リンパ性白血病における ZNF384 関連融合遺伝子の探索と臨床的特徴

平林真介 (代謝機能制御系)
指導 : 小原 明教授 (臨床腫瘍学)

既知の染色体異常を認めない小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病 (いわゆるB-others) の集団化には、まだ多くの新規融合遺伝子が存在していると考えられる。東京小児がん研究グループ (Tokyo Children's Cancer Study Group : TCCSG) では全トランスクリプトーム解析を行い、B-othersの中にEP300-ZNF384融合遺伝子を2015年に報告した。今回、新たな検討でTCF3-ZNF384融合遺伝子が5例存在することを同定した。さらにZNF384に融合する新規の2遺伝子を同定している。EP300-ZNF384とTCF3-ZNF384の比較を行ったところ、共通点は表面マーカーがCD10陰性であることで、異なる点はTCF3-ZNF384は低年齢で白血球数高値、予後不良である特徴があった。付加的遺伝子異常の検索や発現アレイの追加検討を行い、病態の解明を目指している。

Keywords : ALL, ZNF384, fusion gene

VII. 一般演題 2

10. 進行性多巣性白質脳症と鑑別を要したLymphomatosis cerebriの1例

栄山雄紀, 榊田博之, 松浦知恵
野手康宏, 上田啓太, 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)
若山 恵, 根本哲生, 澁谷和俊 (大森病院病理)

Lymphomatosis cerebri (LC) は、きわめてまれな疾患であり、進行性の認知機能障害を呈する。画像上腫瘤を形成せずにびまん性の浸潤を示し、造影効果を持たないため、診断が困難なことが多い。われわれは進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) と鑑別を要したLCの1例を経験したので報告する。症例は64歳男性。東邦大学医療センター大森病院 (当院) 脳神経外科 (当科) 受診1カ月前から左手巧緻運動障害を自覚、magnetic resonance imaging (MRI) で脳虚血を指摘され

当科紹介となった。2週後のMRIで新規脳梗塞はなく経過観察となったが、2カ月後から抑うつ症状を来し、当院心療内科に入院した。3カ月後のMRIで両側白質病変が拡大しており、変性疾患や脳腫瘍の鑑別のために当科転科となった。神経学的所見として意識レベルJapan Coma Scale (JCS) 3、疎通性不良で歩行困難、左不全麻痺を認めた。画像所見は初診時MRIのdiffusion weighted image (DWI)・fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)ともに両側白質に高信号域を認め、3カ月後のMRIでは高信号域が拡大した。明らかな造影効果はなかった。その後、診断目的に生検術を施行した。病理上malignant lymphomaと診断されたが、MRIでは特異的な画像ではなかったため、LCと診断し当院血液腫瘍科で化学療法を行った。症状や画像所見の急速な悪化がみられる場合はLCを疑う必要があり、積極的な生検術を行うべきである。

Keywords : lymphomatosis cerebri, malignant lymphoma, progressive multifocal leukoencephalopathy

VIII. 平成 27 年度医学研究科推進研究報告 2

11. 肺癌に対する分子生物学的特性に基づいた個別化治療のシステム構築

伊豫田 明 (大森呼吸器外科)

最近、肺癌における背景の違い、特に組織型による生物学的特性の違いが治療方法の選択においても大きな意味を持つようになってきている。本研究では肺癌において組織型を中心とした背景の違いによって臨床病理学的特徴や分子生物学的特徴にどのような相違が認められるのか、検討することを目的として研究を行った。第1に大細胞神経内分泌癌は小細胞癌に類似した高悪性度の腫瘍であるが、epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異、抗がん剤感受性マーカーの発現を解析し、最も分子標的治療薬に関する研究が進んでいる肺腺癌を対象として治療の指標となるマーカーを同定し、論文として*Ann Thorac Surg*にacceptされた。第2にcombined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 合併肺癌について、その臨床病理学的特徴を解析し、きわめて予後不良であるために術後間質性肺炎急性増悪の予防を含めた対策の必要性を明らかにし、論文として*Mol Clin Oncol*にacceptされた。上記に加えて本研究に関連した5つの英文論文を作成し、acknowledgementに本研究費によるサポートを受けた旨を記載した。

Keywords : lung, cancer, treatment

IX. 平成 27 年度プロジェクト研究報告 2

12. デジタル PCR 法を用いた非侵襲的な耐性遺伝子変異検出法の開発

磯部和順 (大森呼吸器内科), 石原 晋 (血液腫瘍科)

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌における digital polymerase chain reaction (PCR) の有用性を明らかにすることを目的とした。

対象は tyrosine kinase inhibitor (TKI) 加療後に耐性を獲得し, re-biopsy で T790M の有無を確認した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌 12 例. 治療前原発巣に対し nanofluidic digital PCR 装置 (BioMark[®]; Fluidigm Corp., South San Francisco, CA, USA) を用いて既法の検出感度以下の T790M の定量化を行った。

Re-biopsy 結果 (cycleave 法) では 4 例に T790M を認めた. Re-biopsy での T790M 陽性群 (n=4) は陰性群 (n=8) より治療前原発巣での T790M の定量値が有意に高値であった ($0.59 \pm 0.58\%$ vs. $0.07 \pm 0.09\%$, $p < 0.001$).

EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の治療前の原発巣における digital PCR を用いた T790M 定量化は gefitinib の耐性獲得時の T790M 発現を予測できる可能性が示唆された。

Keywords : digital PCR, EGFR mutation, T790M

13. インフルエンザ感染後の二次性肺炎球菌性肺炎の発症機構の解明

三村一行, 木村聡一郎 (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, その病態解析と肺炎球菌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 7 日後に非致死量 (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 polymerase chain reaction (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[®] (ファイザー (株), 東京) を用いた。

肺炎球菌単独保菌群と比較して, 肺炎球菌保菌後にインフルエンザウイルスを感染させた群では, 有意な生存率の低下や肺内菌数の増加が観察され, より臨床病態に近い二次性肺炎のモデルが構築できた. また本モデルを用いてワクチンの生存率への効果を調べたところ, 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がみられた。

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

14. L/N 型 Ca²⁺ 拮抗薬シルニジピンによる抗狭心症作用の有効性検証

曹 新, 安東賢太郎 (薬理学)

L 型 Ca²⁺ 拮抗薬は冠攣縮性狭心症の予防と治療に汎用されているが, 血圧低下に起因する反射性交感神経緊張を惹起することが報告されている. シルニジピンは L 型 Ca²⁺ チャネル阻害に加えて交感神経終末に分布する N 型 Ca²⁺ チャネルも阻害する. 非臨床および臨床研究のいずれにおいても強力な血管拡張作用を示すとともに交感神経機能を抑制し, L 型 Ca²⁺ 拮抗薬を凌駕する抗狭心症作用が期待されている. われわれはバソプレシン誘発冠攣縮性狭心症ラットモデルを用いて, L/N 型 Ca²⁺ 拮抗薬シルニジピンの抗狭心症作用を L 型 Ca²⁺ 拮抗薬ニフェジピンおよびニカルジピンと比較検討した. 各薬物 1 および 10 μg/kg を累積的に静脈内に投与した. バソプレシンによる ST 低下をシルニジピンは用量依存的に有意に抑制したが, ニフェジピンおよびニカルジピンは抑制しなかった. シルニジピンは冠攣縮性狭心症の予防に有用な治療薬と期待できる。

Keywords : cilnidipine, vasospastic angina, ST-segment depression

X. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

15. うつ症状が先行したパーキンソン病の 1 例

田久保陽司 (大森病院研修医)

指導 : 船渡川智之 (大森精神神経)

うつ病と診断されていたが, 後にうつ症状を伴う Parkinson 病と診断した症例を経験した. 症例は 69 歳女性. X-7 年頃より動悸, 息切れが出現し, 次第に抑うつ気分, 意欲低下, 不眠も認められるようになった. X-1 年 12 月に前医を受診し, うつ病と診断され入院した. 退院後 X 年 3 月東邦大学医療センター大森病院 (当院) 精神神経科 (当科) に初診. 抑うつ気分, 意欲低下が認められ, 当院に入院した. 入院時の Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) は 14 点であったが, 姿勢反射障害, 筋固縮, 小刻み歩行を認め, 脳 single photon emission computed tomography (SPECT) で後頭連合野の低集積, ドパミントランスポーターシンチグラフィーで両側被殻の集積低下, meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーで集積低下を認め, Parkinson 病と診断した. 抑う

つ症状以外に、アンヘドニア、意志発動性の低下などが背景に立ったことから、これら精神症状は Parkinson 病に起因するものと考えた。Parkinson 病では運動症状の出現前に長期間、抑うつ症状が先行することも報告されており、うつ病が疑われる症例でも、器質疾患との鑑別が重要である。

Keywords : Parkinson disease, depression, depressive state

16. 糖尿病入院治療中に胸部 X 線検査で見つかった肺結核の 1 例

永田有司 (大森病院研修医)
指導 : 前田 正 (総合診療内科)

本邦では結核罹患数の増加に伴い糖尿病合併症例も増加傾向にある。また糖尿病合併例では非合併例に比べてさまざまなリスクがあり、特に血糖コントロール不良例で排菌量が多く菌陰性化に時間を要する例が多い。今回は糖尿病の入院治療中に結核と診断された 1 例について経験させて頂いたので報告する。症例は結核と糖尿病の既往がある 40 歳代男性。自覚症状としては咳嗽と口渇・多飲・多尿があり、身体診察上は口腔内のう歯と右足の白癬以外は特記すべき所見は認めなかった。画像所見では、胸部 X 線にて右肺野に腫瘤影、胸部 computed tomography (CT) にて右 S6 区域を中心に空洞を伴う浸潤影と右下肺野にすりガラス陰影を認めた。また胃液塗抹検査にてガフキー 6 号であり、polymerase chain reaction (PCR) 検査は陽性であったため肺結核と診断した。

17. 薬剤性高カルシウム血症を来した 1 例

古谷花絵 (大森病院研修医)
指導 : 前田 正 (総合診療内科)

高カルシウム血症を来す原因・疾患は多岐にわたる。症状はカルシウム値によりさまざまであるが、最悪死に至る場合もあり、適切な補正と原因の鑑別が重要である。

今回、食思不振で東邦大学医療センター大森病院に来院し、血液検査より高カルシウム血症を指摘された 1 例を経験した。症例は 83 歳の女性。病歴聴取から骨粗鬆症に対して内服していたエルデカルシトール、カルシウムサプリメントによる高カルシウム血症を疑い、血液検査や画像検査により鑑別を行った。副甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍、肉芽腫性疾患、骨髄腫などの器質的な疾患は否定的であった。原因薬剤の内服中止、補液、エルカトニン投与にて速やかにカルシウム値は補正され、薬剤性高カルシウム血症と診断。カルシウム値補正後、食欲の改善も認められた。

今回の症例を通して、薬剤性と診断をするためには、問診

やその他の器質的な疾患を否定することが重要だと学んだ。

Keywords : drug-induced hypercalcemia, eldecalcitol, osteoporosis

18. *Abiotrophia defectiva* による感染性心内膜炎の 1 例

柏木克仁 (大森病院研修医)
指導 : 佐藤高広 (総合診療内科)

症例は特に心疾患の既往のない 50 歳女性。動悸を主訴に近医受診し、心電図で不整脈を指摘されたため東邦大学医療センター大森病院 (当院) 循環器内科受診となった。心臓超音波上、僧帽弁に疣贅を認め感染性心内膜炎 (infectious endocarditis : IE) 疑いで血液培養施行したところ、グラム陽性桿菌 (gram positive rods : GPR) が見られ抗菌薬選択について当院感染症内科にコンサルト依頼となった。Duke 分類で感染性心内膜炎の診断基準を満たし、抗菌薬投与のうえ手術の方針となった。GPR は一般的な IE 起因菌ではないため、エンピリックに ampicillin (ABPC)/sulbactam (SBT) と vancomycin (VCM) で治療開始となった。治療開始後翌日には *Abiotrophia defectiva* と同定され、ABPC + gentamycin (GM) に de-escalation を行い、手術前に血液培養では陰転化した。手術施行した際に疣贅から多数の菌体が見られたことから、手術施行日から 6 週間の抗菌薬投与を行う方針となった。*Abiotrophia defectiva* は栄養要求性があり、同定が困難なことから治療に難渋することも多い。また、抗菌薬感受性は良いが死亡率が高いとされている記述が多く、その原因を *Abiotrophia* の性質から考察した。

Keywords : *Abiotrophia defectiva*, infectious endocarditis (IE), nutritionally variant *Streptococci*

6 月 17 日 (金)

XI. 一般演題 3

1. 非定型抗精神病薬 paliperidone の電気薬理学的作用 — ハロセン麻酔犬での評価

千葉浩輝, 和田 剛, 曹 新
中村裕二, 中瀬古寛子, 安東賢太郎
杉山 篤 (薬理学)

筋注用 paliperidone による治療を受けた患者において、突然死が発売後 5 カ月で 21 例報告されたが、死亡時の心電図が記録された症例はない。今回、ビーグル犬をハロセンで吸入麻酔し、paliperidone (0.03, 0.3 および 3 mg/kg, n=5) を累積的に静脈内に投与し、心血管リスクを評価し

た。低用量より総末梢血管抵抗の低下、中用量より平均血圧、房室結節伝導および左室弛緩能の低下、高用量より心室内伝導時間、再分極時間および有効不応期の延長を認めた。以上より paliperidone は I_{Ca} 、 I_{Na} および I_{Kr} 抑制作用を有することが示された。また、paliperidone は早期再分極時間を変化させずに後期再分極時間を延長したので、催不整脈リスクは E-4031 と amiodarone の中間と推定され、素因のある患者では致死性不整脈の誘発原因になると考えられる。

Keywords : paliperidone, sudden death, QT prolongation

XII. 平成 27 年プロジェクト研究報告 3

2. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートにおける興奮収縮連関の解明

中村裕二, 中瀬古(泉)寛子(薬理学)

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞は薬物開発における不整脈検出モデルとして期待されている。生理的な状態における再分極遅延とそれに伴う不整脈についての研究は報告されているが、カルシウム過負荷のような病的な状態における電氣的興奮と物理的収縮の関連についての情報は限られている。今回われわれは、多電極プローブ上の細胞シートに電氣的ペースングによるカルシウム負荷を ouabain 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の投与前後で行い、その興奮収縮連関をモーションベクトルと細胞外電位を同時記録することによって評価した。Ouabain 存在下での電氣的ペースングは静止期における局所的な収縮を誘発したが、収縮を端緒とする電気活動は発生しなかった。ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートにおいては、カルシウム過負荷は遅延後脱分極を誘発しないことが明らかとなり、筋小胞体からのカルシウム遊離が細胞膜上のイオン輸送に与える影響が小さいことが示唆された。

Keywords : human iPS cell-derived cardiomyocyte, excitation-contraction coupling, aftercontraction

3. 未解明の網膜神経節細胞の局所神経回路

星 秀夫(生体構造学), 恒岡洋右(微細形態学)

神経細胞はシナプス結合でつながり、小さな神経回路(局所神経回路)を作る。その回路内では、回路が存在する部位に即した情報処理が行われ、最終的に行動が引き起される。つまりわれわれの行動(機能)を理解するためには、局所神経回路を知ることが重要となる。前回の同報告で、楕円形の網膜神経節細胞(ganglion cell: GC)が「運動刺激の予測」に関連するというを示唆した。そこで本年の研究は、この GC につながる局所神経回路を形態学的に

明らかにすることを目的とした。この細胞は OFF 層に樹状突起を伸ばす GC であったが、ON 型双極細胞からの異所性シナプス入力を確認することができた。またこの GC は、隣り合う同サブタイプの GC 同士とギャップ結合でつながっていた。さらにこのギャップ結合の開閉調節がドーパミンによって行われているということを示唆する結果を得た。このことから、注目した GC の局所神経回路は、外界の状況によりダイナミックに変化することが示唆され、「運動刺激の予測」もそれに準ずることが推測される。

Keywords : ganglion cell, gap junction, synapse

4. グリオーマ幹細胞を標的とした Notch シグナル阻害による新規治療法の開発

齋藤紀彦, 平井 希(大橋脳神経外科)

膠芽腫の治療抵抗性の一因としてグリオーマ幹細胞の存在が知られている。今回われわれはグリオーマ幹細胞における Notch 発現と Notch シグナル阻害による新規治療法への応用について検討したので報告する。

グリオーマ幹細胞に γ -セクレターゼ阻害剤の薬剤感受性試験を行ったところ、高感受性群と低感受性群に分けられた。高感受性群では、proneural type に特徴的な遺伝子発現が多く認められた。それらを用いて The Cancer Genome Atlas (TCGA) データの解析を行い、Notch 阻害に治療反応性を示す可能性が高い腫瘍群を抽出した。また Notch シグナル阻害により、グリオーマ幹細胞の増殖能、自己複製能が阻害され、動物モデルを用いた実験では、 γ -セクレターゼ阻害剤投与により平均生存期間の延長が得られた。

Proneural type のグリオーマ幹細胞は γ -セクレターゼ阻害剤に高い感受性を示した。Notch シグナルは神経膠芽腫における新たな分子標的治療のターゲットの有力な候補の 1 つになり得るものと考えられる。

Keywords : glioblastoma, Notch, glioma stem cell

5. 医学部における模擬患者を導入した PBL テュートリアルの実施と評価

中田亜希子(医学教育学), 岡田弥生(教育開発室)

医学生の問題基盤型学習(Problem-Based Learning: PBL)では、形骸化やマンネリ化が指摘されている。われわれは模擬患者参加の PBL を検討しており、前回、第 147 回例会で発表したパイロット研究では、模擬患者の参加はマンネリ感の軽減につながると示唆された。今回、平成 28 年 1 月に実施の本学医学部 3 年次の「臨床推論演習」において、模擬患者と医療面接する PBL と学生同士の PBL の満足度およびその理由を探索的に比較検討することを計画した。各 PBL 終了後に記名自記式の質問紙を配布し、満足

度（6件法：1＝非常に不満，6＝非常に満足）とその理由を回答してもらった。120名中有効回答者数は91名（回収率75.8%）で，対応サンプルによるWilcoxon符号付順位検定の結果，満足度に有意差は認められなかった（ $p=0.106$ ，NS）が，KJ法の分析からは満足する内容が異なることが推察された。模擬患者が参加した場合は回答が多かったことも踏まえると，模擬患者の参加は学習意欲の刺激の1つになると考えられる。

Keywords：Problem-Based Learning (PBL)，simulated patients，medical students

6. ディフィシル菌に対するバイオフィーム形成阻害剤の網羅的探索

濱田将風（感染症高度統合解析）
青木弘太郎（微生物・感染症学）

クロストリジウム ディフィシル感染症（*Clostridium difficile* infection：CDI）では治療後の再発が問題となることがある。再発には，*Clostridium difficile*（*C. difficile*）の腸管への定着が影響すると考えられる。その定着機序としてバイオフィーム形成が示唆されており，今後バイオフィームが治療のターゲットになる可能性がある。そこで，われわれは*C. difficile*のバイオフィーム形成を阻害する物質を探索することとした。候補阻害剤を栄養培地に添加して，12時間嫌気培養後，バイオフィーム形成量をクリスタルバイオレット染色法で評価した。緑膿菌に対して抗バイオフィーム活性を発揮すると知られている糖タンパク質ラクトフェリン1.0 mg/ml（終濃度）を添加したところ，バイオフィーム形成量が非添加条件と比較して78%減少した。この際，増殖量は変化していなかったため，バイオフィーム関連因子にラクトフェリンが作用していると考えられる。

Keywords：Clostridium difficile，biofilm，lactoferrin

XIII. 大学院学生研究発表3

7. 日本における臨床および鶏肉由来 *Campylobacter jejuni* の分子疫学的検討

大石貴幸（生体応答系）
指導：石井良和教授（微生物・感染症学）

Next-generation sequencing (NGS) の multilocus sequence typing (MLST) 法などによって，臨床とニワトリ由来 *Campylobacter jejuni* の分子疫学的検討を行った。供試菌株は臨床110株，ニワトリ79株とし，clonal complex (CC) と sequence type (ST)，薬剤感受性検査，quinolone resistance-determining region (QRDR) 変異，lipooligo-

saccharide (LOS) 産生遺伝子を解析した。臨床，ニワトリ株ともにCC21，ST-4526が高頻度検出となり，主要 (dominant) であるとともに，ニワトリからヒトへの感染が強く示唆された。Erythromycin (EM) は全菌株で感受性であり，初期治療薬として有効性が高いが，ciprofloxacin (CPFX) は約40%が耐性で経験的治療には注意が必要である。CPFX耐性の遺伝子型と表現型は，ニワトリ株では一貫性が高かったのに対し，臨床株では乖離を認めたため，臨床における抗菌薬投与が影響した複雑な耐性遺伝子の変異が推察された。ST-4526，ST-19は検出された全ての株でCPFX耐性となり，LOSクラスA～C保有株とSTとの関連性も確認された。高病原性ST確証のため，さらなる研究の集積が必要と考えられた。

Keywords：Campylobacter jejuni，MLST，molecular epidemiology

8. 実験的自己免疫性神経炎に対する phosphodiesterase-3 阻害の影響

萩原 渉（高次機能制御系）
指導：藤岡俊樹教授（大橋神経内科）

免疫性末梢神経炎の動物モデルである実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis：EAN) ラットに phosphodiesterase-3 阻害薬である cilostazol (CLZ) を投与し運動症状，馬尾神経組織学的所見，馬尾神経内サイトカインや細胞接着因子の messenger ribonucleic acid (mRNA) 発現について検討した。対照群の運動麻痺は免疫後11日目に尾先端の弛緩性麻痺で始まり免疫後17日目前後に最大となり徐々に軽快した。CLZ投与群は全経過で対照群に比べて有意に麻痺は軽かった。CLZ発症後投与群も対照群に比べて運動麻痺は軽減していた。CLZ投与群の細胞浸潤は対照群に比べて軽減していた。CLZ群では発症時の末梢神経内の interferon (IFN) と interleukin (IL)-1が抑制され発症前の IL-10 発現が増加していた。CLZ群において末梢神経内の intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の細胞接着因子の mRNA 発現量は低下し claudin-5 の発現量は対照群に対して CLZ 群で増加していた。CLZは馬尾神経内サイトカインを Th1 から Th2 へ偏倚させるとともに細胞接着因子の発現を抑制することで，神経内の炎症細胞浸潤を抑制し EAN を抑制することが示唆された。EAN 発症後から CLZ を投与しても EAN を抑制し新たな治療法の候補と考えられた。

Keywords：experimental autoimmune neuritis (EAN)，cilostazol (CLZ)，cytokine

9. ステロイド性骨粗鬆症における Wnt/ β -catenin 経路の臨床的意義

川添麻衣 (生体応答系)

指導：川合眞一教授 (大森膠原病科)

ステロイドは骨形成抑制と骨吸収増加により骨粗鬆症をもたらすが、骨形成における重要な細胞内シグナル伝達機構である Wnt/ β -catenin 経路への影響は十分に検討されていない。そこで、本経路のリガンドである Wnt3a および抑制因子である sclerostin と Dickkopf1 (Dkk-1) に着目し、ステロイド治療の影響を明らかにすることを目的とした。未治療の活動期膠原病患者 91 名 (56.9 \pm 1.9 歳 [平均 \pm SEM], 女性 54 名・閉経 32 名) を対象に、プレドニゾン 30~70 mg/日 (45.8 \pm 1.1 mg/日) による治療前、治療 1, 2, 3, 4 週後における血清 Wnt シグナル関連因子および各種骨代謝マーカーを測定した。ステロイド治療により骨形成マーカーは有意に減少した。血清 sclerostin, Dkk-1 は投与 1 週目に有意に増加し、2 週目以降は減少した。血清 Wnt3a は減少傾向がみられたものの、有意な変動はなかった。ステロイド治療は著明に骨形成を低下させたが、治療開始後早期においては Wnt/ β -catenin 経路の抑制因子の増加が関与した可能性が示された。

Keywords : Wnt/ β -catenin signaling, glucocorticoid-induced osteoporosis

10. 関節リウマチ (RA) の病態形成におけるミッドカイン (MK) の役割に関する研究

進藤恵実子 (生体応答系)

指導：川合眞一教授 (大森膠原病科)

ヘパリン結合性増殖因子であるミッドカイン (midkine : MK) は、細胞増殖、アポトーシス抑制、血管新生、炎症細胞遊走等の作用がある。本研究は関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) における MK の病態形成への関与などの解明を目的とした。RA 患者では血清 MK 濃度は健常人より高く、RA の疾患活動性、身体機能評価、リウマトイド因子と有意な相関を認めた。また、インフリキシマブ投与前後で血清 MK 濃度を比較したところ、治療後に血清 MK 濃度は低下した。一方、RA 滑膜組織の滑膜表層細胞に MK の発現が認められた。MK 刺激により RA 滑膜由来の線維芽細胞 (RA synovial fibroblasts : RSFs) からの interleukin (IL) -6, IL-8, CC chemokine ligand (CCL) 2 産生が増加した。また RSFs は MK 受容体候補分子である lipoprotein receptor related protein 1 (LRP1) の発現を認めた。血清 MK 濃度は、RA の疾患活動性マーカー、予後不良の指標となり、また MK は滑膜組織での炎症メディエーター産生を介して RA の病態形成に関与していると考えられる。

えられる。

Keywords : midkine, rheumatoid arthritis, rheumatoid synovial fibroblasts

※この報告は平成 27 年度プロジェクト研究報告も兼ねる

11. リウマチ性疾患患者ステロイド療法による下垂体—副腎機能抑制とサイトカインの影響に関する研究

藤尾夏樹 (生体応答系)

指導：川合眞一教授 (大森膠原病科)

リウマチ性疾患における新規ステロイド療法開始後の下垂体—副腎軸 (hypothalamic pituitary adrenal axis : HPA) 機能抑制とその過程におけるサイトカインの関与を明らかにすることを目的とした。

新規にステロイド療法を開始するリウマチ性疾患患者 48 名に対し、ステロイド療法開始前 2, 4 週後に CRH 負荷試験を施行した。10 種類の炎症性サイトカイン (interferon [IFN]- γ , interleukin [IL]-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, tumor necrosis factor [TNF]- α) を測定し、adrenocorticotrophic hormone (ACTH) とコルチゾールの基礎値ならびに corticotropin releasing hormone (CRH) 負荷試験によるピーク値と基礎値の差 (Δ 値) を評価した。高用量群 (30~70 mg/日, 25 例) と低用量群 (5~20 mg/日, 23 例) に分け検討した。

その結果、高用量群では基礎値、 Δ 値ともに HPA は抑制された。低用量群では基礎値は低下したものの Δ 値の抑制は認められなかった。4 週間のステロイド療法によるコルチゾール基礎値および IL-6 の抑制には有意な相関がみられた。

リウマチ性疾患に対するステロイド療法開始後の見かけのコルチゾール抑制には IL-6 の改善が関与していると考えられた。

Keywords : adrenal suppression, interleukin-6, glucocorticoid therapy

12. 肝細胞癌における血清 Galectin-1 自己抗体の解析

白鳥史明 (代謝機能制御系)

指導：金子弘真教授 (大森消化器外科)

肝細胞癌と血清 Galectin-1 抗体の臨床病理学的意義を検討することを目的とした。Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットを用いて、肝細胞癌患者 117 例と健常者 72 例の血清中 Galectin-1 抗体を解析した。健常者対照群 72 例の抗体価平均値 +3SD (0.162) を基準値とした。肝細胞癌患者の臨床病理学的背景や既存の腫瘍マーカー (α -fetoprotein [AFP]・protein induced by vitamin K absence or antagonist-II [PIVKA-II]) と、血清 Galectin-1

抗体との関連性を解析した。その結果、血清 Galectin-1 抗体と臨床病理学的因子、既存の腫瘍マーカー (AFP・PIVKA-II) の間に有意差は認められなかった。肝細胞癌と血清 Galectin-1 抗体に関して有意差は認められないが、腫瘍の進行度との関連性は考えられる。また、既存の腫瘍マーカーと組み合わせることで肝細胞癌の検出率を高める可能性があるのではないかと考えられた。

Keywords : Galectin-1, hepatocellular carcinoma, enzyme-linked immunosorbent assay

13. 骨髄間葉系前駆細胞 (fibrocyte) による新規血管新生メカニズム

中道美保 (高次機能制御系)

指導 : 大西 清教授 (大森形成外科)

修復組織の血管新生メカニズムは不明な点が多い。今回は線維化に寄与することが提唱されてきた骨髄由来間葉系前駆細胞 fibrocyte の血管新生能を basic fibroblast growth factor (bFGF) 投与による血管新生促進過程で検討した。予想に反して CD34+/pro-collagen I+fibrocyte は bFGF 投与 4 日後に細胞網を形成し、6 日後には血管内皮様配列による毛細血管様構造を示した。統計学的には CD34+/pro-collagen I+fibrocyte は bFGF 投与 4, 6, 7 日後に有意な増加を示し ($p < 0.05$)、同条件下で CD45+/pro-collagen I+fibrocyte と CD11b+/pro-collagen I+fibrocyte の有意な増加と血管様構造は認められなかった。さらに FGFR1 siRNA 遺伝子導入実験を施行して有意な阻害効果が確認できたことから bFGF による CD34+/pro-collagen I+fibrocyte の反応特異性を示した。よって bFGF/FGFR1 システムは CD34+/pro-collagen I+fibrocyte による血管様構造を特異的に誘導し、血管新生における CD34+/pro-collagen I+fibrocyte の直接的参画を示した。

Keywords : angiogenesis, basic fibroblast growth factor, fibrocyte

14. サイログロブリンのカテプシン H に対する影響の検討

小田健三郎 (代謝機能制御系)

指導 : 弘世貴久教授 (大森糖尿病代謝内分泌科)

甲状腺濾胞機能は、個々の濾胞内のサイログロブリン (thyroglobulin : Tg) により自己調節される。甲状腺ホルモン (thyroid hormone : TH) 合成には、ヨード輸送や Tg のコロイド内蓄積という濾胞上皮基底側から内腔側への内向きの輸送と、コロイドの再吸収、加水分解、TH 分泌という外向きの輸送機構がある。前者は Tg により抑制される機構が明らかとなっている一方で、後者への Tg の作用

はほとんど未知である。今回、コロイド再吸収後の加水分解酵素であるカテプシン (cathepsin : CTS) への Tg の影響を検討した。

ラット甲状腺 Fischer Rat Thyroid L-5 (FRTL-5) 細胞に濾胞内濃度の Tg を添加培養し、CTS の遺伝子発現量、タンパク発現量および酵素活性の変化を評価した。

その結果、CTSH の遺伝子発現量、タンパク発現量および活性は、Tg 濃度依存性および時間経過と共に増加した。一方、CTSB, CTSD, CTSK, CTSL は有意な変化を示さなかった。

これまで、濾胞内 Tg の蓄積により当該濾胞が TH 合成を止めて分泌フェーズへ移行することが示唆されてきた。今回、そのような濾胞で TH 分泌機構が亢進していることが示され、Tg による濾胞機能調節機構を裏付けるものであった。

Keywords : thyroglobulin, cathepsin H (CTSH), thyroid follicular regulation

15. 間質性肺炎に合併した浸潤性粘液腺癌外科切除例の高分解能 CT 所見の特徴について

宮本 篤 (生体応答系)

指導 : 本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

原発性肺癌は間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) に高率に合併する。IP 合併浸潤性腺癌 (invasive adenocarcinoma : IA) の高分解能 computed tomography (high-resolution CT : HRCT) 所見の検討はない。本研究は IP 合併浸潤性粘液腺癌 (invasive mucinous adenocarcinoma : IMA) とその他の IA の HRCT を比較し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

IP 合併肺癌連続外科切除 112 例のうち 42 例が IA であり、うち 14 例が IMA であった。42 例のカルテ、検査結果、HRCT 所見を検討した。

その結果、IP 合併 IMA およびその他の IA の HRCT はそれぞれ肺炎様病変 ($n=13$)/結節病変 ($n=24$) が多く、11/15 例が下葉で線維化に接し、組織学的に線維化巣と密接に接していた。粘液性腺癌に特徴的な CT 所見のうち、腫瘍辺縁不明瞭 ($n=11$)、小葉間隔壁で境界される腫瘍辺縁 ($n=11$)、気管支透亮像 ($n=11$)、泡状低吸収域 ($n=8$) が、IP 合併 IMA ではその他の IA より有意に高頻度だった。悪性サインは分葉 ($n=11$)、スピキュラ ($n=9$)、血管集束像 ($n=10$)、胸膜陥入像 ($n=2$) が IMA に認められ、その頻度はその他の IA と有意差がなかった。

悪性サインおよび粘液性腺癌に認められる HRCT 所見を伴い線維化に接する肺炎様病変は IMA を疑う。

Keywords : high-resolution computed tomography, invasive mucinous adenocarcinoma, thoracic surgery

16. うっ血性心不全患者におけるオルプリノンとミルリノンの比較

土橋慎太郎 (代謝機能制御系)
指導：池田隆徳教授 (大森循環器内科)

Phosphodiesterase3-inhibitor (PDE3-I) は強心作用と血管拡張作用を併せ持った薬剤である。強心薬と血管拡張薬は全身の血行動態を改善させるために必要な薬剤である。PDE3-Iはわが国ではオルプリノンと、ミルリノンの2剤が使用されている。心不全に対してこの2剤を比較した研究はこれまでなく、今回2剤の比較検討を行った。方法は2007～2015年に東邦大学医療センター大森病院循環器内科にうっ血性心不全で入院歴のある2608人のうち、PDE3-Iを使用した患者は288人であり、それらをオルプリノン群(n=211)、ミルリノン群(n=88)の2群に分け、60日後のmajor adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE)を比較検討した。PDE3-I使用時の独立した危険因子は冠動脈疾患、腎障害、高齢者、brain natriuretic peptide (BNP) 高値であった。さらに腎機能の低下がミルリノン群でイベント発生と関連があり、オルプリノン群はミルリノン群に比べ心脳血管のイベントが少ないという結果であった。

Keywords : phosphodiesterase3-inhibitor, heart failure, inotropic agents

XIV. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 3

17. Selective IUGR を合併した一絨毛膜二羊膜双胎妊娠の1例

古守真由子 (大森病院研修医)
指導：北村 衛 (大森産科婦人科)

一絨毛膜二羊膜 (monochorionic diamniotic : MD) 双胎は共有胎盤上の吻合血管を介した特有の合併症を呈するため、より慎重な周産期管理を要する。MD双胎の合併症の1つであるselective intrauterine growth restriction (IUGR) は両児間に著明な体重差を認める状態で、smaller twinのみならずlarger twinの周産期予後も不良となりうる。今回、selective IUGRを合併したMD双胎の1例を経験したので報告する。症例は2回経妊1回経産、自然妊娠、MD双胎。妊娠29週よりselective IUGRの所見を認め、妊娠32週より周産期管理目的に入院となった。一児骨盤位のため妊娠36週に帝王切開術にて分娩となった。両児ともNeonatal Intensive Care Unit (NICU) への入院管理を要したが、退院後は問題なく経過している。本症例はselective

IUGR type Iであり、子宮内胎児発育不全に対する入院管理を要したが、過去の文献で報告されているように良好な周産期予後が得られた。

Keywords : selective IUGR, monochorionic diamniotic twin

18. 川崎病の治療中にStevens-Johnson症候群を合併した1例

判治由律香 (大森病院研修医)
指導：澤 友歌 (大森小児科)

3歳男児。熱性けいれんで受診し、「川崎病診断の手引き」(厚生労働省川崎病研究班、改訂5版)の主要症状6項目をすべて満たしたことから、川崎病の診断で免疫グロブリン、プレドニゾロン、アスピリンによる治療を行った。症状が改善する一方、発疹のみが増悪し、粟粒大の丘疹・紅斑から水疱・粘膜疹を伴う多形浸出性紅斑に変化した。薬疹を疑い被疑薬を中止し、薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST)を施行したところ、溶連菌迅速検査が陽性であったことから入院2日目より内服したアモキシシリンが陽性となった。原因薬剤を入院後から内服していることから川崎病発症後に薬剤性のステーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome : SJS)を来したと考えられた。川崎病の治療としてステロイド、免疫グロブリンが投与されていたにもかかわらずSJSに発展したことからステロイドパルスを施行した。川崎病とSJSは臨床症状において類似点が多く鑑別が難しいが、手掌や足底優位の反対型多形滲出性紅斑が出現した場合はSJSに進展する可能性があるため、治療経過と症状の変化に注意する必要があると考えられた。

Keywords : Kawasaki disease, Stevens-Johnson syndrome, drug rash

19. 感染性心内膜炎に化膿性椎間板炎を併発した1例

坪野雅一 (大森病院研修医)
指導：前田 正 (総合診療内科)

症例は50歳代男性。持続する発熱、腰痛を主訴に東邦大学医療センター大森病院外来受診した。外来にて各種検査を施行したが熱源が不明であったため、不明熱と診断し精査加療目的に入院となった。入院後は安静、補液、抗菌薬投与で加療開始した。第2病日目に血液培養検査からグラム陽性球菌が検出され、修正Duke基準より侵入門戸不明な感染性心内膜炎と診断した。また、腰痛が改善しなかったため、第5病日に腰部magnetic resonance imaging (MRI)施行したところ化膿性椎間板炎を発症していたことが判明した。その後腰痛は改善していったが、20病日に再

検目的で施行した腰部MRIでは、化膿性椎間板炎の悪化と新たに腸腰筋膿瘍の併発が認められた。既往に変形性関節症があり、部位的にも外科的治療が困難であったため6週間の抗菌薬投与のみを行ったところ徐々に軽快し退院と

なった。感染性心内膜炎に化膿性椎間板炎、腸腰筋膿瘍を併発した貴重な1例を経験したため報告する。

Keywords : ABC