

一般演題

1. 急性期から維持期にいたるまでの脳卒中患者に対する当院の取り組み—脳卒中地域連携クリニカルパスの運用拠点として—

東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

後藤 杏里・橋本 圭司
角田 亘・安保 雅博

1. Communication with rehabilitation hospitals by using metropolitan clinical pathway for stroke patients. A. GOTO, K. HASHIMOTO, W. KAKUDA, AND M. ABO

脳卒中患者は、発症後、急性期病院での加療後、直接自宅退院できる場合とリハビリや介護の必要性から回復期リハビリ入院、または施設での療養を継続する場合等、病状の程度や家族、自宅環境等の社会生活を含めた様々な要因を背景に、多様な経過をたどる。したがって、一つの医療機関のみで、全期間を通じて患者を診ることは困難であり、多くの医療・介護福祉機関との連携が最終的な在宅生活実現に向けた患者支援に不可欠である。しかし、これまで、都内近郊の各種医療・介護福祉機関は多数存在するものの、その連携の希薄さが問題となっていた。

当院では、脳卒中患者に対し、急性期治療機関としてだけでなく、区中央部地域リハビリ支援センターとして、患者、家族および地域支援機関への啓蒙活動を行い、急性期から維持期までの支援役割を担ってきたが、H20年度より、厚生労働省が地域連携クリニカルパスの運用を推奨するようになったのを契機に、さらに、当院を中心として、都内近郊の急性期から維持期までの多数の機関を募り、脳卒中診療の向上と連携推進を目的とした「脳卒中連携パス研究会」を発足した。研究会では、発症から維持期までの一連の医療機関で共有できる患者情報として「脳卒中地域連携クリニカルパス」を作成し、4月より、連携機関内での運用を開始している。

今回、当研究会が作成したクリニカルパスの内容と運用方法について紹介し、実際の運用状況から期待される脳卒中医療への効果と問題点について考察する。

2. 当科における続発性気胸治療

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

平松美也子・松平 秀樹
平野 純・尾高 真
中西 浩三・森川 利昭

2. Treatment of secondary spontaneous pneumothorax. M. HIRAMATSU, H. MATSUDAIRA, J. HIRANO, M. ODAKA, K. NAKANISHI, AND T. MORIKAWA

続発性気胸は閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎、肺嚢胞症、肺癌および感染症など、様々な肺疾患に合併して発症する気胸である。中でも最も多く遭遇する COPD の中程度～高度例に合併した続発性気胸を例とすると、その死亡率は 15%、2 年以内の再発率が 40-50% と高率であるとされ、治療に難渋する事が多い。続発性気胸と診断されれば、まずチューブによる胸腔ドレナージの上、気漏部位の自然閉鎖を待つ。気漏持続例ではベッドサイドでの癒着療法 (欧米ではタルクが一般的) など、様々な保存的治療が推奨されてきた。一方、1990 年代以降、胸部外科手術に広く応用されるようになった胸腔鏡手術により、これら難治性続発性気胸においても術後呼吸機能を大きく損なうことなく、直視下の気漏閉鎖が可能となり、また周術期管理も飛躍的に改善した。当科でも 60 歳以上に限ると、05 年 7 月以降 3 年間で経験した 26 例の続発性気胸中 21 例に胸腔鏡下手術が施行されている。それ以前の 10 年間に手術施行されたのべ 15 例中 12 例が開胸術であった事と比較すると、胸腔鏡手術導入により当科でも続発性気胸の治療方針が変化しつつあることがわかる。気漏部閉鎖方法としては、通常の気胸に対するような自動縫合器による気漏部切除が主体となるが、それだけでは対応がしばしば困難であることも重症肺疾患例の問題である。そのような際、我々は嚢胞縫縮術、ループ結紮法など既存の方法以外にカッターレス自動縫合器の応用、PGA (polyglycolic acid) シートとフィブリン糊による嚢胞を被覆、GRF (Gelatin Resorcinol Formaldehyde) glue の瘻孔化した気腫部への注入など様々な工夫を試みている。最近経験した続発性気胸のうち、特に術前呼吸機能不全が重度であった、または気漏閉鎖に工

夫が必要であった5人を例に、当科におけるその手術適応基準および術式の選択の実際を供覧する。

3. 当院における QuantiFERON TB-2G の使用経験

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科

沼田 尊功・弓野 陽子
皆川 俊介・野尻さと子
小島 淳・濱田 直樹
木下 陽・河石 真
荒屋 潤・中山 勝敏
野元 吉二・桑野 和善

3. Use of the QuantiFERON TB-2G test at The Jikei University Hospital. T. NUMATA, Y. YUMINO, S. MINAGAWA, S. NOJIRI, J. KOJIMA, N. HAMADA, A. KINOSHITA, M. KAWAISHI, J. ARAYA, K. NAKAYAMA, Y. NOMOTO, AND K. KUWANO

背景：慈恵医大附属病院（本院）は結核病棟を持たない約1,000床の特定機能病院である。検診発見や免疫抑制剤などで治療中の日和見感染症例など、外来・入院を問わず結核症例を認める。近年、結核診断に頻用されるようになったQuantiFERON TB-2G（以下QFT）の有用性を検討した。

目的：1. 大学病院でのQFTの使用状況を調べ、感度・特異度を明らかにし、その有用性を検討する。2. さらに基礎疾患との関連を詳細に検討する。

対象：2006年4月から2007年10月までにQFT検査を行った117名（男性77名、女性40名、外来59名、入院58名）について検討した。平均年齢51.2歳（11～92歳）。主な基礎疾患として悪性腫瘍22例、慢性腎不全18例（うち血液透析8例、腹膜透析5例）、糖尿病10例（うち4例透析）、肝疾患5例、HIV2例。またステロイド投与16例、免疫抑制剤9例、抗癌剤治療中12例。またインフリキシマブ投与中1例であった。

結果：QFT陽性32例、判定保留7例、陰性77例、判定不能1例であった。活動性結核と診断した症例では30例中24例陽性（感度80.0%）、陳旧性結核症例では7例中4例陽性（感度57.1%）、非結核症例では79例中71例陰性（特異度91.1%）で

あった。さらに判定不能1例を除いた116例について、正常免疫群59例と上記基礎疾患や治療を受けている免疫低下群57例で比較検討を行ったところ、感度81.3% vs 78.5%、特異度90.0% vs 92.3%であった。また、免疫低下群において偽陰性になりやすい条件を検討した結果、有意に血清アルブミン値が低値であった。

結語：1. QFTの有用性（感度、特異度）はこれまでの報告と同様に高いものであった。2. 免疫能低下症例でも感度・特異度は比較的維持され、診断目的として有用な検査であることが分かった。3. 免疫能低下例において、血清Alb低下症例はQFTが陰性や判定保留となる傾向が見られた。

4. 薬剤師との共同による外来化学療法を開始するがん患者に対する“適応障害・うつ病スクリーニングプログラム”の臨床的有用性に関する検討

東京慈恵会医科大学附属病院精神神経科

伊藤 達彦・中山 和彦

4. Usefulness of the Pharmacist-Assisted Screening and Psychiatric Invitation Program. T. ITO, AND K. NAKAYAMA

背景：がん患者の精神的負担は大きく、抑うつや不安を含む適応障害やうつ病の有病率は一般人口に比し高いことが示されている。しかし、多忙な医療現場では短時間にその精神症状を把握し治療に結びつけることが困難であり、見過ごされやすいことが指摘されている。そのため国際的にも簡易な精神症状のスクリーニングを繰り返し施行することが推奨されている。そこで国立がんセンター東病院通院治療センターにおいて2007年4月より薬剤師との共同により外来化学療法を開始する患者に対する“適応障害・うつ病スクリーニングプログラム”を臨床導入した。

目的：“適応障害・うつ病スクリーニングプログラム”の実施可能性と予備的有用性を後方視的に検討する。

方法：実施状況としてスクリーニング実施率とスクリーニング陽性率を記述した。プログラム導入前（2006年10月～2007年3月）と導入後（2007年4月～9月）において、外来化学療法を開始した

がん患者全例を対象とし、初回治療後3カ月以内に精神科を受診した患者を診療録より把握し、その受診率を χ^2 乗検定にて比較した。また、早期治療導入の指標として、精神科受診患者を対象に、初回化学療法日から受診までの期間を調査し、プログラム施行前後で比較した。

結果：スクリーニング実施率は76.2%で、十分な実施可能性を示す値であり、スクリーニング陽性率は29.8%であった。精神科受診者はプログラム実施前で4名、実施後は26名であり有意に増加していた($p=0.005$)。適応障害およびうつ病の診断に至った患者は実施前で2名、実施後で15名であった($p=0.059$)。受診までの日数はプログラム施行前と比較し実施後で約4週間有意に短かった($p=0.013$)。

結論：今回の検討から、スクリーニングプログラムが、外来化学療法を施行するがん患者の精神科受診を有意に増加させる可能性が示され、また早期に受診を促す可能性もあり、早期からの緩和ケアの実施という、がん対策の一つとしての有用性が示唆された。今後も、更なるプログラムの改善を続け、外来設定で有用な、抑うつを含めた精神的負担に対する適切なスクリーニング介入法を開発してゆく必要がある。

5. 透析患者に対する整形外科の手術療法の検討

東京慈恵会医科大学附属病院整形外科

羽山 哲生・舟崎 裕記

西沢 哲郎・篠原 光

湯川 充人・丸毛 啓史

5. Orthopedic surgical treatment in hemodialysis patients. T. HAYAMA, H. FUNASAKI, T. NISHIZAWA, A. SHINOHARA, M. YUKAWA, AND K. MARUMO

目的：近年、血液透析の進歩による長期生存例の増加に伴い、高齢化社会も相まって、整形外科領域においても透析患者のQOL向上を目的に手術療法を選択する症例も増加している。今回、我々は、慈恵医大本院において整形外科手術を行った透析症例において、疾患の特徴や治療成績、合併症などの問題点などにつき検討したので報告す

る。

症例：2000年1月から2007年12月までの8年間に整形外科において手術を施行した男41例、女29例の計70例で、手術時年齢は平均64歳である。手術対象となった疾患は、透析性脊椎症(DSA)が最も多く26例で、次に大腿骨頸部骨折が17例、下肢動脈閉塞が11例、手根管症候群が9例、透析肩障害が5例などであった。このうち多数回手術例は12例で、最多手術回数は4回であった。

結果：手術中、血管の脆弱性に起因すると思われる出血により、輸血を必要とした症例が多くみられた。また、術後、感染を併発したものが4例あり、このうち2例は敗血症に至り死亡した。疾患別にみると、大腿骨頸部骨折では、内側型が圧倒的に多く17例中16例を占めており、受傷年齢も平均66歳と比較的若い傾向が認められた。明らかな外傷歴がないものも4例あり、これらは20年以上にわたる透析歴を有していた。内側型16例中、1例のみに骨接合術を、残りの15例には骨セメントを用いた人工骨頭置換術を行ったが、骨接合術の1例では術後6カ月で骨頭壊死を生じた。DSAでは、脊髄症状を有した頸椎疾患の8例に対して椎弓形成術を、腰椎の脊柱管狭窄症症状を有する18例に対して除圧術を施行し、このうち固定術を5例に併用した。また、後に不安定性が新たに生じ、固定術を追加したものが1例あった。透析肩障害では、いずれも肩峰下滑液包内の炎症に伴う液体貯留が認められ、透析中に仰臥位の安静保持が困難なことから手術を希望するものであった。下肢の動脈閉塞をきたしたものでは、他の症例と比べ、透析期間は短く10年以内のものが多かった。

考察：透析患者における手術では、出血と感染に対し、周術期管理を含めてとくに注意が必要である。透析アミロイドーシスでは、病巣の搔爬、あるいは除圧術によって安定した術後成績が得られたが、骨折などの骨、関節形成手術では、骨癒合の遅延やその後の病変進行などを念頭においた手術計画を練ることが重要と考える。

6. 窒素酸素混合ガスによる潜水作業者の減圧症罹患リスクの調査

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座
 °小林 浩・宮越 雄一
 鈴木 勇司・柳澤 裕之

6. A survey of the risk of decompression sickness with bubble detectors in harbor divers using enriched air nitrox. K. KOBAYASHI, Y. MIYAKOSHI, Y. SUZUKI, AND H. YANAGISAWA

潜水の際に呼吸ガスに空気を用いるのが一般的であるが、酸素分圧を増した窒素酸素混合ガス(以下 Nitrox とする。)を使用することにより、同一潜水条件であっても、潜水時間の増加、浮上(減圧)時間の短縮が可能であることが知られている。Nitrox 潜水の応用例として、米国航空宇宙局では飛行士の船外活動の訓練に利用され、実用面での安全性はほぼ確立している。しかしながら、実海域での潜水作業に应用されることは極めて少ない。われわれは Nitrox を使用した潜水の実地作業について実態調査を行い、減圧症罹患リスクと安全面に関して評価を行った。

調査方法: 調査は、九州の海底沈埋管敷設現場であり、調査期間は2004年1月から3月のうち、延べ14日間であった。ダイバーの潜水方法は、船上から Nitrox を送気するフーカー式で行われ、浮上減圧方法はノルウェー海軍減圧表が使用された。潜水プロフィールの測定は、深度測定器をダイバーに装着して行った。減圧症罹患リスクの評価は、超音波ドプラー気泡検知器により減圧性気泡を浮上後30~120分経過時に測定した。疲労感、呼吸の問題点等は聞き取り調査で行った。

結果: 調査対象者のダイバーは9名で、総計62回の潜水が Nitrox で行われた。潜水プロフィールより、潜水深度は20.4~29.5m、潜水時間は20~99分であった。作業規定で1日の潜水回数は1回とされていたが、作業進捗に応じ1日2回の繰り返し潜水が8例行われていた。減圧性気泡は、測定可能であった45例のうち10例に気泡が検知された。多くの例がグレード1、最大でもグレード2であり、減圧症罹患リスクは非常に低いことが知られた。聞き取り調査では、空気潜水と比較し、潜水後に肩の niggles がない、空気と同じ浮上減圧

時間ではあるが作業の効率化に寄与する、との回答があった。今回の調査で、Nitrox 潜水は、空気潜水と比較し浮上(減圧)時間の短縮化が可能であるとともに、減圧症罹患リスクが低く、かつ作業効率の高い潜水方法であると考えられる。

7. 食後2時間尿糖値から見た食後平均血糖値の推定

¹東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科、
²晴海トリトンクリニック、³タニタ体重科学研究所
 °山口いずみ¹・阪本 要一²
 加藤 秀一²・池田 義雄³

7. Average postprandial blood glucose levels determined with postprandial urine glucose levels. I. YAMAGUCHI, Y. SAKAMOTO, S. KATO, AND Y. IKEDA

目的: 近年、血糖管理における食後血糖測定的重要性が指摘されており、そのために血糖測定に変わる食後1回の尿糖測定の利点が報告されている。今回、S内科の糖尿病患者133名の食事負荷試験結果から血糖値と尿糖値の相関を求めた。一方で、尿糖は発汗や飲水等により濃縮、希釈されるため、血糖値を正確に反映していないとの指摘がある。飲水による尿糖値への影響を確認するため、飲水を加えた食事負荷試験を行い、血糖値と尿糖値への影響を評価し、両者の相関を求めた。

方法:

[A] S内科にて食事負荷試験に参加した糖尿病患者133名(男性73名、女性60名、年齢59.2±10.6歳、HbA1c 8.3±2.0%)を対象とし、食事負荷前後の血糖値(0, 30, 60, 120分)と尿糖値(0, 120分)を測定した。得られた血糖値から、腎糖排泄閾値を180mg/dLとした場合の閾値を超える部分の血糖曲線下面積を求め、HbA1c別、性別に尿糖120分値との相関を求めた。尿糖測定には、定量測定のできるデジタル尿糖計UG-102(タニタ社製)を用いた。

[B] 耐糖能異常者に食事負荷試験を行い、負荷前後の水分摂取の有無による血糖値、尿糖値を比較した。

結果:

[A] 腎糖排泄閾値180mg/dLを超える部分

の血糖曲線下面積(AUC>180)と尿糖 120 分値の相関は、男性 $r=0.62$ 、女性 $r=0.64$ であった。さらに HbA1c 別の評価では、男性の 9.0% 未満の群で $r=0.71$ 、女性の 7.5% 未満の群で $r=0.77$ あり、ともに良好な相関が得られ、平均血糖値は尿糖値によって以下の式のように推定された。

男性で HbA1c が 9.0% 未満の場合：平均血糖値 = 腎糖排泄閾値 + 0.02 × 尿糖値，

女性で HbA1c が 7.5% 未満の場合：平均血糖値 = 腎糖排泄閾値 + 0.03 × 尿糖値。

[B] 水分摂取無しでは食後血糖値は大きな上昇を示したが、水分摂取有の場合では血糖の上昇が抑制された。同様に、食後尿糖値も水分摂取無では非常に高値を示したのに対して、水分摂取有の場合では上昇が抑制された。

結論：今回の研究により、食後平均血糖値が食後 120 分尿糖値によって推定され、尿糖値と食後平均血糖値との関係式は水分摂取の影響を受けないことが示唆された。これらのことより、食後尿糖測定は食後血糖管理の手段として有用であることが示唆された。

8. 糖尿病性末梢神経障害に対する Rho kinase 阻害薬の効果

¹東京慈恵会医科大学神経病理学研究室，

²東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科

°金澤 康^{1,2}・藤ヶ崎純子¹

宇都宮一典²・田嶋 尚子²

8. Effects of Rho kinase inhibitor on diabetic peripheral neuropathy. Y. KANAZAWA, J. FUJIGASAKI, K. UTSUNOMIYA, AND N. TAJIMA

目的：Rho kinase は低分子量 G 蛋白 Rho の標的蛋白質として同定されたセリン-スレオニンリン酸化酵素で、細胞骨格の構築、細胞の運動、接着の制御において重要な役割を果たしている。我々はこれまでに、糖尿病モデル動物の腎臓、網膜において Rho/Rho kinase 系シグナルが過剰に活性化しており、Rho kinase 阻害薬の投与により、糖尿病性腎症、網膜症の発症、進展が抑制されることを報告してきた。しかし、糖尿病性末梢神経障害（以下神経障害）に対する Rho/Rho kinase シグナルの関与は明らかではない。そこで

本研究では、神経障害に対する Rho kinase 阻害薬の効果について検討した。

方法：Streptozotocin (50 mg/kg) 静注により糖尿病ラットを作製。糖尿病無治療群、Rho kinase 阻害薬投与群 (Fasudil 10 mg/kg/日 i.p.) を正常対照群とともに (各群とも $n=5$) 4 週間飼育した後、血糖値、坐骨神経の神経伝導速度を測定した。摘出した坐骨神経を用い、G-LISA 法にて RhoA 活性を、Rho kinase 活性は基質である MYPT-1 のリン酸化を immunoblot 法にて検出し、各群間における変化を検討した。

結果：正常対照群に比して、糖尿病無治療群と Rho kinase 阻害薬投与群の血糖値は有意に上昇し、かつ、この 2 群間で有意差は認めなかった。糖尿病無治療群では、神経伝導速度は有意に低下していた ($p<0.01$) が、Rho kinase 阻害薬投与群では、糖尿病群でみられた神経伝導速度の遅延は抑制されていた。坐骨神経組織での RhoA の活性は、正常対照群と比較し糖尿病無治療群では有意に亢進し、MYPT-1 のリン酸化も亢進していた。Rho kinase 阻害薬投与群では、RhoA 活性に有意な変化はなかったが、MYPT-1 のリン酸化は抑制されており、Rho kinase 阻害薬の効果が確認された。

結論：Rho kinase 阻害薬の投与により、血糖値の改善はみられなかったにもかかわらず、神経伝導速度の遅延は改善された。本研究は、高血糖によって惹起される神経障害の成立機転において、Rho/Rho kinase 系シグナルの活性亢進が重要な意義を有し、Rho kinase の阻害は神経障害の治療における新たな分子標的となりうることを示唆するものである。

9. 心不全モデルの生理学的評価

東京慈恵会医科大学附属病院小児科

°浦島 崇・井田 博幸

9. Physiological characterization of a rodent heart failure model. T. URASHIMA, AND H. IDA

目的：マウスを用いた心疾患モデルは transgenic または gene knockout への応用が可能であり分子生物学的研究において重要な役割を果たすことが期待される。外科的に両心室の圧負荷モデ

ル, 心筋梗塞モデルを作成し *in vivo* での正確な評価が可能か検討する。

方法: いずれも生後8週の雄 FVB マウスを用いた。左心室圧負荷モデルとして大動脈弓絞扼術 (TAC), 右心室圧負荷モデルとして主肺動脈絞扼術 (PAC), 心筋梗塞モデルとして LAD ligation (MI) を施行し各 16 匹のモデルを作成した。コントロールは性別年齢を一致させた FVB マウスを使用した。エコーは GE 社 Vivid 7, dP/dt と圧測定は 1.4F Miller micro catheter を使用した。

結果: コントロールにおいて侵襲的に測定した左心室の dP/dt と心エコー Tissue Doppler Imaging (TDI) で測定した endocardial velocity は良い相関 ($r=0.85$) を示した。術後3週間の TAC でエコー所見から算出した LV mass index は有意に増加 (145.1 ± 25.1 vs 91.0 ± 7.2 mg) し心摘出後に計測した左室重量と良い相関 ($r=0.88$) を示した。エコーによる絞扼部前後の圧較差とカテーテルでの所見は良い相関 ($r=0.91$) を示した。PAC において侵襲的に測定した右室圧とエコーによる絞扼部前後の圧較差 ($r=0.85$), 右室 dP/dt と TDI で測定した右室 free wall velocity ($r=0.81$) は良い相関を示した。MI においては左室前壁の wall velocity は有意に低下 ($p < 0.001$, 0.15 ± 0.05 vs 0.24 ± 0.08 m/s) し 2D strain を用いて intra ventricular dyssynchrony を描出することが可能であった。

結論: High frequency probe を使用することにより約 30g のマウスにおいて非侵襲的に TDI, 2D 画像を得ることができた。両心室ともに TDI で得た wall velocity は侵襲的に測定した dP/dt と相関し wall velocity は contractility の指標として有用と考えられた。

10. 脱水に伴う骨格筋と神経束組織内の水状態変化

¹東京慈恵会医科大学分子生理学講座,

²東京慈恵会医科大学医学科 4 年

竹森 重¹・川邊万佑子²

吉田 志帆²・木村 雅子¹

10. Dehydration-induced state changes of water in skeletal muscle and nerve bundles. S. TAKEMORI, M. KAWABE, S. YOSHIDA, AND M. KIMURA

目的: MRI は組織による水状態の違いを画像化している。MRI の威力は生体の機能と疾病に対する水状態の深いかかわりを示しているが、この水状態の違いが発現するメカニズムは未解明である。本研究は明瞭な組織構造を持つ骨格筋と神経束を用いて活量の異なる水と平衡する組織液の水状態を調べ、水の状態変化を組織構造による水分子への束縛の強さに結びつけることを目的とした。

方法: 水の状態変化は MRI が画像化の元になっている水プロトンの動きやすさ (水プロトンの核磁気共鳴信号の横緩和時間経過; T_2) で評価した。組織は細胞膜に 0.5% triton X-100 で穴を開けて化学的スキンド標本とし、細胞膜のポンプ活性や拡散障壁が浸漬液と細胞質との水平衡を霍乱しないようにした。骨格筋組織の水活量は空気中の水蒸気圧で直接制御した。神経束は組織が大きいため空気中の水蒸気圧との平衡に時間がかかるので、ポリエチレングリコール PEG900 を浸漬液に溶かし、この浸漬液との平衡を通して水活量を調節した。

結果: (骨格筋) すでに見出されていた各水成分はおおよそ T_2 の長いものから順に蒸散し、残る水成分はそれぞれの T_2 を維持した。 T_2 が最長の成分にはバルク水よりも自由に動くハイパーモバイル成分が含まれること、 T_2 が短い成分は中間的な成分が存在しないと T_2 最長の成分と共存できないことが分かった。

(神経束) 先行研究で骨格筋ではすでに明らかにしていたのと同様に、神経束でも細胞膜に穴を開けると T_2 の長い水成分が増し、他の成分が減少した。PEG 処理では T_2 の長い成分が脱水さ

れ、 T_2 の短い成分は増加した。

考察：短い T_2 を示す水成分ほど、水活性が低い環境でも蒸散することなく組織内に束縛されて留まることが確認され、 T_2 が組織構造からの束縛の強さを反映することが確認された。また、先行研究で収縮に動員される水成分には相互依存性があることが示唆された。

11. 無輸血完全体外循環後の肺虚血再灌流障害に対する選択的白血球除去肺再灌流法の有用性の実験的検討

東京慈恵会医科大学附属病院心臓外科
香川 洋・森田紀代造
長堀 隆一・橋本 和弘

11. Efficacy of leukocyte-depleted pulmonary reperfusion for ischemia-reperfusion injury of the lung after cardiopulmonary bypass. H. KAGAWA, K. MORITA, R. NAGAHORI, AND K. HASHIMOTO

目的：小児開心術後に起こる肺障害、肺血管抵抗上昇は、術後の人工呼吸器使用期間、集中治療室滞在期間を延長し、治療に難渋する事もある。その為、そのメカニズムの解明と肺保護は大きな意味を持つ。今回、人工心肺による肺虚血再灌流障害に対する選択的白血球除去肺再灌流法の有用性についてブタ *in vivo* モデルを用いて検討した。

方法：体重 12.4 ± 2.14 kgのブタを使用し、人工心肺を無輸血にて確立した後、人工換気を停止し、主肺動脈を遮断し、末梢肺動脈ベンディングにて肺虚血の状態とした。3時間の完全体外循環、肺虚血後、10分の部分体外循環を経て、体外循環から離脱した（コントロール群；I群）。一方、選択的白血球除去肺再灌流施行群（II群）では、白血球除去フィルターを通した動脈血を15分間、主肺動脈に選択的灌流（10 ml/min/kg）した後に体外循環から離脱した。また、III群では、主肺動脈を遮断せずに、肺灌流を継続したまま体外循環を維持した。いずれの群も3時間の完全体外循環後、2時間フォローした。実験は各群5頭。各群で、体外循環開始前、終了1時間、2時間後の呼吸機能（AaDO₂、肺コンプライアンス）、肺血管抵抗（Rp）、生化学検査（NO_x、TXB₂、ET1）を比較検討した。

結果：終了2時間のAaDO₂は、III群はII群より有意に改善し、II群はI群よりも改善傾向を認めた。Rpと肺コンプライアンスも終了1,2時間共にIII群はII群よりも、II群はI群よりも改善した。NO_x、TXB₂はI群と比して、II, III群は同等の改善を示した。ET1は、I群と比してIII群はII群よりも有意に改善した。

結論：選択的白血球除去肺再灌流法は長時間（3時間）の無輸血完全体外循環における肺虚血再灌流障害の軽減に有効であった。持続的肺灌流の継続も同様に有用であり、障害の出現は軽度であった。虚血再灌流障害には活性化好中球以外の機序も関与していると考えられ、更なる検討が必要と思われた。

12. レニン-アンジオテンシン系阻害薬投与下のIgA腎症患者におけるNa摂取量と尿蛋白排泄量の関係

東京慈恵会医科大学附属病院腎臓・高血圧内科
鈴木 孝秀・宮崎 陽一
小池健太郎・小林 政司
伊藤 順子・小此木英男
小倉 誠・宇都宮保典
川村 哲也・細谷 龍男

12. Effect of dietary sodium restriction on the antiproteinuric effect of renin-angiotensin system inhibitors in IgA nephropathy. T. SUZUKI, Y. MIYAZAKI, K. KOIKE, S. KOBAYASHI, Y. ITOU, H. OKONOGI, M. OGURA, Y. UTSUNOMIYA, T. KAWAMURA, AND T. HOSOYA

背景：RA系阻害薬はIgA腎症の蛋白尿を軽減するがその効果は症例ごとに異なる。本研究では、RA系阻害薬投与下のIgA腎症患者においてNa摂取量の多寡が尿蛋白排泄量および腎機能の推移に与える影響を解析した。

方法：RA系阻害薬服用中の通院IgA腎症患者から、定期的な24時間蓄尿検査が施行されている36例を選択。毎回の蓄尿検査から尿蛋白排泄量（UprV）とNa排泄量（UNaV）を計算、両者の間に有意な相関を示す群（salt-sensitive proteinuria；SS）と、相関がない群（salt-insensitive proteinuria；SI）の2群に分け、塩分摂取量の影響を検討した。

結果：全 36 例中 13 例が SS 群を呈した。とくに腎機能低下群では、腎機能保持群に比較し有意に SS 群の比率が高い傾向が見られた (64% vs. 18%)。さらに SS 群 13 例における解析では、腎機能障害が進展するにつれて、塩分摂取量のわずかな変化が尿蛋白排泄量の変動に大きな影響を与えることが示唆された。

結論：RA 系阻害薬服用中の腎機能障害を伴う IgA 腎症患者においては、より厳密な塩分摂取の制限が蛋白尿の軽減と腎機能保持にきわめて重要であることが示唆された。

13. 相変化型ナノ液滴による超音波造影

¹東京慈恵会医科大学医用エンジニアリング研究室,

²東京慈恵会医科大学病理学講座,

³日立製作所中央研究所

遠藤 怜子¹・羽野 寛²

古幡 博¹・浅見 玲衣³

川畑 健一³

13. Ultrasound imaging with nano-droplets phase-shifted with ultrasound. R. ENDOH, H. HANO, H. FURUHATA, R. ASAMI, AND K. KAWABATA

目的：深部癌の診断および治療を目標として、相変化型ナノ液滴と超音波を併用した新しい Drug Delivery System を開発中である。本報告では、その第一ステップとして、*in vivo* でナノ液滴を超音波曝露によりマイクロバブル化(相変化)して超音波造影の増感作用を確認することを目的とした。

方法：ラット (F344, 雄性, 4 例) の肝におけるナノ液滴の相変化を小動物用高分解能超音波診断装置形式を用いてモニタした。ナノ液滴はリン脂質膜中に液状 PFC を入れた 700 nm 径の液滴であり、ラット血中濃度の半減期は 5 分以内である。相変化用超音波は液滴を尾静脈注射してから 30 分後までの間に照射した。本実験で使用した相変化用超音波の中心周波数は 3 MHz の収束超音波であり、フォーカルエリアは 1 mm³ であった。

結果：超音波照射時間が長い程、相変化は生じやすいが、相変化を生成するための閾値は 100 波、繰り返し周期 30 ms であった。実験終了後、肝相変化域を摘出したが、マクロではとくに変性は認

められなかった。なお、新生血管からの漏出状態や病理組織学的に組織損傷の程度についても評価予定である。

結論：ナノ液滴相変化による超音波画像の輝度の上昇を確認し、同バブルによる治療への可能性を見出した。

14. 当院における下部消化管出血に対する内視鏡的診断・治療の現況

¹東京慈恵会医科大学附属病院内視鏡科,

²東京慈恵会医科大学附属病院消化器・肝臓内科

森 直樹¹・相原 弘之¹

斎藤 彰一¹・田尻 久雄²

14. Diagnosis and treatment of lower gastrointestinal bleeding in The Jikei University Hospital. N. MORI, H. AIHARA, S. SAITOU, AND H. TAJIRI

下部消化管出血 (LGIB; Lower Gastrointestinal Bleeding) は、Treitz 靱帯より肛門側を源とする消化管出血であり、全消化管出血の約 20% を占める。LGIB には顕微鏡的な便潜血のような非常にわずかなもの (Occult LGIB) からショックを伴う大量出血 (Acute LGIB) まだが含まれるが、2005 年の ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) のガイドラインは Acute LGIB の診断・治療方針に関し、出血が重篤な場合および高齢者における断続的な出血の場合に緊急の内視鏡治療が必要であると勧告している。Acute LGIB の原因は大腸憩室、血管奇形、虚血性腸炎、炎症性腸疾患、そして急性出血性直腸潰瘍など多岐にわたる。その死亡率は 2~4% で低いものの、出血が大量で再発性の場合には内視鏡治療に併せ血管カテーテル治療や外科的治療などを含め集学的な治療が必要である。今回われわれは、当院における LGIB の内視鏡的な診断および治療の現況を把握する目的でこの検討を行った。

平成 18 年 1 月から平成 20 年 6 月までに当院内視鏡部で下部消化管内視鏡検査を施行した症例のうち、新鮮血または暗赤色の下血があり来院から数時間以内に緊急下部消化管内視鏡検査を施行されたものを対象とし、retrospective に検討を行った。

検討期間内に当院で施行された下部消化管内視

鏡検査は13,018件で、そのうちAcute LGIBを含む緊急下部消化管内視鏡は179件であった。

当院におけるこれらのAcute LGIB症例に関し、その原因疾患、基礎疾患そして抗凝固薬の服用歴などの患者背景、および実際に施行した治療法について明らかにし、今後の当院における下部消化管出血に対する治療方針に関し検討を行い当日報告する。

15. 2管球CTを用いた冠動脈CT angiography (CTA)における冠動脈狭窄病変の検出能の検討

¹東京慈恵会医科大学附属病院循環器内科,

²東京慈恵会医科大学附属病院放射線医学

阿南 郁子^{1,2}・佐久間 享²

福田 国彦²・川井 真¹

吉田 哲¹・谷口 郁夫¹

吉村 道博¹

15. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography cardiac imaging in patients with coronary artery disease. I. ANAN, T. SAKUMA, K. FUKUDA, M. KAWAI, S. YOSHIDA, I. TANIGUCHI, AND M. YOSHIMURA

目的: 2管球搭載型CT (dual-source CT; DSCT)を用いた冠動脈CT angiography (CTA)における冠動脈高度狭窄病変の検出能を検討した。

方法: 対象は、2管球CTによる冠動脈CTAと選択的冠動脈造影 (CAG)の両者が施行された冠動脈病変患者10例 (140セグメント)。使用装置は、SOMATOM Definition (Siemens)。造影剤は、Iopamiron 370 (パイエル薬品)。高心拍数症例 (HR>70)においてもβ-ブロッカーを用いず、撮影を行った。冠動脈CTAの評価は、CAGの結果を知らされていない2人の放射線科医が行い、75%以上の狭窄病変を有意狭窄として、2人の循環器内科医が判定したCAGの結果と対比した。高度石灰化を伴うセグメントおよび血管径1.5mm以下のセグメントは評価から除外した。

結果: 2管球CTを用いた冠動脈CTAにおける冠動脈狭窄病変検出の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ、92.0%、98.2%、88.5%、98.9%であった。高心拍数症例において

も、ほぼ同等の結果が得られた。

結論: 冠動脈狭窄病変の評価において、2管球CTを用いた冠動脈CTAは、心拍数に影響を受けず、高い正診率を示した。2管球CTを用いた冠動脈CTAは外来診療において、非常に有効な検査法と考えられる。

16. シェーグレン症候群による sensory neuropathy が疑われた 40 歳男性例

東京慈恵会医科大学附属病院神経内科

河野 優・銭谷 怜史

谷口 洋・持尾聰一郎

16. A case of sensory neuropathy associated with Sjögren syndrome. Y. KONO, S. ZENIYA, H. YAGUCHI, AND S. MOCHIO

症例は40歳男性。主訴は両下肢の異常感覚と歩行時のふらつき。現病歴として、某年1月10日頃より、右足趾に「厚い靴下」を履いているような異常感覚を自覚。

2月5日、右膝折れが出現した。2月10日、右膝まで異常感覚が上行。

2月12日、左下肢にも同様の異常感覚と、膝折れが出現。

2月20日、歩行時に浮遊感を感じるようになり、歩行困難となった。とくに階段では下りが辛くなった。

3月5日、下腹部まで異常感覚が上行し、両足趾・足底にびりびりする痺れが出現。杖がなければ歩けなくなり、閉眼すると歩行時のバランスが保てなくなった。また洗顔時に閉眼すると後ろへ倒れそうになることが頻回に認められた。

上記症状の改善を認めないため、3月26日、当院当科に杖歩行で入院。

入院時の神経学的所見として、#1. 両下肢深部感覚消失、#2. 両下肢表在感覚低下 (右はL2以下、左はTh11以下)・両側足底の異痛症、#3. 左側三叉神経領域の表在感覚低下、#4. 失調性歩行 (Romberg sign 陽性, Mann 肢位不可)、#5. 両下肢深部腱反射低下～消失 (右PTR低下、両側ATR消失)を認めた。

以上の神経学的所見から、脊髄後根神経節の障害を疑った。左記病変の原因疾患として傍腫瘍性

症候群もしくはシェーグレン症候群に伴う sensory neuronopathy を鑑別に上げ検索を行った。本症例は、乾燥症状の自覚症状が無いにもかかわらず、口腔検査・眼科検査・病理学的検査が陽性であったことから、シェーグレン症候群に伴う sensoryneuronopathy と診断した。治療としてステロイドパルス療法とステロイド内服を行った。治療により感覚障害・歩行困難とも改善し、5月18日に独歩退院となった。

本症例を通して、たとえ乾燥症状がなくても後根神経節の障害が疑われた場合、シェーグレン症候群を念頭に置き、検索を行うことが必要であると考えられた。

17. *in vitro* 系を用いた消化管寄生線虫に対する宿主消化管粘液の作用解析

¹東京慈恵会医科大学熱帯医学講座,

²東京慈恵会医科大学医学科4年,

³東京慈恵会医科大学医学科6年

石渡 賢治¹・近藤 遥子²

高橋 梓²・猪爪 知奈³

松岡 諒³・渡辺 直熙¹

17. Effects of host mucus on a gastrointestinal nematode analyzed with an *in vitro* system. K. ISHIWATA, Y. KONDO, A. TAKAHASHI, T. INO-TSUME, R. MATSUOKA, AND N. WATANABE

目的: 消化管寄生虫の排除はT細胞を中心とした免疫によって増強されるものの、その舞台は消化管粘膜上の粘液層である。すなわち、排除のエフェクターは粘液層にあって寄生虫に作用すると思われる。興味深いことに、消化管寄生線虫の排除は寄生虫の殺滅を伴わず、その定着を阻害することで発現している。エフェクターを含んだ粘液の消化管寄生線虫に対する作用を解析するには *in vitro* 系が優れていると考えられる。今回、系の条件設定と粘液に対する Nb の走化性を調べた。

方法: 消化管寄生線虫として、安全で維持の容易な *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) を用いた。Nb はネズミの小腸絨毛間に寄生し、ヒトへの病原性はない。まず、マウスの小腸を4%パラホルムアルデヒドで固定した、あるいは未固定の状態

の定着状態を観察した。つぎに、寒天 (Bacto™ Agar; BD) に載せた Nb が寒天内で自由に動けるような硬度となるように寒天の濃度を決め、Nb と粘液をおいて、37°C、5%CO₂ で培養した。粘液は、マウスへの Nb 感染後5~6日 (Nb の定着期) および9~10日 (Nb の排除期; エフェクターを含んだ粘液と考えられる) の小腸より回収したものをを用いた。

結果: 固定したマウスの小腸は、組織が硬化したためか Nb は生体内のように定着しなかった。一方、未固定では腸管組織が自己融解を起こす前に実験を遂行することができなかった。寒天を用いた場合、Nb は培養時間とともに拡散したが、粘液の存在下でより活発に動き、定着期および排除期の両粘液に対して負の走化性を示した。

結論: 寒天を用いた方法によって宿主消化管粘液の消化管寄生線虫に対する作用が詳細に解析される可能性が示唆された。

18. 増殖期の異なる黄色ブドウ球菌によるマウス腎に対する病原性の差異

東京慈恵会医科大学細菌学講座

関 啓子・進士ひとみ

田嶋亜紀子・岩瀬 忠行

水之江義充

18. Effects of *Staphylococcus aureus* in different growth stages on mouse kidney. K. SEKI, H. SHINJI, A. TAJIMA, T. IWASE, AND Y. MIZUNOE

線維芽細胞は創傷治癒の過程で出現することから、我々は黄色ブドウ球菌と線維芽細胞との相互作用について検討を行い、線維芽細胞が非貪食細胞であるにも拘らず黄色ブドウ球菌を多く取り込むこと、そのような細胞にネクロシスやアポトーシスが誘導されることを既に報告した。また、増殖時期の異なる菌を比較すると、静止期に比べて初期対数増殖期の菌は線維芽細胞に対してより強い病原性を示した。本研究では、両増殖期にある黄色ブドウ球菌のマウス腎における増殖と膿瘍形成を比較し、線維芽細胞での結果も併せ、黄色ブドウ球菌による感染巣形成過程について考察する。

黄色ブドウ球菌 OK 11 株を BHI broth で2時

間および20時間培養して洗浄し、それぞれを初期対数増殖期および静止期の菌とした。尾静脈からマウスに菌を接種後、30分、1日、および2日目に腎を摘出し、そのホモジェネートから腎内菌数を算出した。また、腎組織のパラフィン切片を作成し、形態観察を行った。

静止期の菌に比べ、対数増殖期の菌は約10倍多く腎に定着し、増殖した。グラム染色像から、これらの菌は腎小体を初期感染巣とし、皮質部における膿瘍形成、さらには遠位尿細管へと感染を広げたと推測された。また、TUNEL染色により、対数増殖期の菌は菌塊周囲の細胞や明確な膿瘍の周囲の細胞群にアポトーシスを誘導することが示された。静止期の菌接種では、腎小体と近位尿細管を中心とした皮質部での感染巣形成に留まり、その周囲にアポトーシス細胞は認められなかった。これらから、静止期に比べ、対数増殖期の菌はマウス腎細胞に対して強い病原性を示すことが明白である。一方、L細胞が対数増殖期の菌をより多く取込むことがすでにわかっている。以上から、病原性の強い菌は何らかのきっかけで生じた線維芽細胞などの細胞に取込まれると内部で活発に増殖し、それが感染巣の核に成り得ると推測した。

19. ラット延髄孤束核における局所神経回路の空間的差異

東京慈恵会医科大学解剖学講座
根岸 義勝・河合 良訓

19. Spatial differentiation of local circuits in the rat nucleus tractus solitarius. Y. NEGISHI, AND Y. KAWAI

目的：循環呼吸器系や消化器系の内臓知覚情報をモニターしている一次求心性感覚線維由来の入力は、延髄孤束核尾側部(cNTS)内の局所回路により統合される。内臓知覚情報処理機構を理解するためには、cNTS内局所回路の機能的、形態的な興奮性と抑制性シナプス結合様式の解明が重要である。本研究は、cNTS内における局所シナプス結合様式を解明するために、電気生理学的シナプス活動と幾何学的パラメーター(ニューロン形態の定量化とその相互関係)の定量的解析を行った。

方法：機能的シナプス結合構成を調べるため、ラット冠状断延髄スライス(250 μ m)を用い、孤束刺激によって生じる誘起性シナプス後電流と自発性シナプス後電流をホールセルパッチクランプ法により記録した。興奮性および抑制性シナプス後電流はそれぞれ-70mVおよび0mVに電位固定して記録した。機能的シナプスの基盤となる幾何学的シナプス結合様式を調べるために、細胞内染色によりに再構築した軸索と樹状突起について解析した。また、cNTS内のグルタミン酸性およびGABA性細胞の分布を調べるために、*in situ* hybridization法を行い、発色強度を定量した。

結果：

① 孤束刺激によって惹起される約200~1,000msにわたって持続的に増強する興奮性あるいは抑制性シナプス後電流は、両者ともnon-NMDA受容体拮抗薬であるCNQXで阻害された。

② 腹側部よりも背側部でより優れた興奮性シナプス活動が観察された。

③ cNTS内に出力するシナプス結合は、小型細胞によって主に供給される可能性が高かった。

④ 背側部において興奮性小型細胞が占める割合が高かった。

結論：背側部では、興奮性シナプス出力を担うグルタミン酸性小型細胞群がコアとなる局所神経回路が存在し、一方、腹側部では、グルタミン酸性小型細胞群に加えGABA性小型細胞群が含まれた局所回路が存在することが示された。このように、cNTSにおける局所神経回路の空間的差異が明らかとなった。

20. NICUにおけるVAP予防を目的とした口腔ケアの効果

¹東京慈恵会医科大学附属病院感染対策室,
²東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部,
³東京慈恵会医科大学附属病院 NICU,
⁴東京慈恵会医科大学附属病院小児科
 °美島 路恵¹・菅野みゆき¹
 中澤 靖^{1,2}・小野寺昭一²
 藤井 舞³・奥村 静³
 千葉 夏美³・及川 香織³
 井田 博幸⁴

20. Oral care is effective for preventing ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. Y. MISHIMA, M. SUGANO, Y. NAKAZAWA, S. ONODERA, M. FUJII, S. OKUMURA, N. CHIBA, K. OIKAWA, AND H. IDA

はじめに：NICUに入室する新生児，とくに早産児は呼吸が確立されていないため，人工呼吸器を装着する頻度が高く，その使用も長期にわたるのが特徴である。また，口腔・咽頭に定着した細菌の流入が人工呼吸器関連肺炎（Ventilator Associated Pneumonia；以下VAPとする）発症要因の一つといわれているが，新生児が使用している挿管チューブはカフがないため，口腔内分泌物が下気道に流入しやすい。

VAP予防のケア一つとして口腔ケアの実施があげられるが，新生児における検討は少ない。そこで，人工呼吸器を装着している新生児のケアに口腔ケアを導入し，VAP感染率の低減に繋がるか否かを検討したので報告する。

方法：NICUに入室し，人工呼吸器を装着した児における口腔ケア導入前（2006年2月～2007年1月：69症例）と口腔ケア導入後（2007年2月～2008年1月：47症例）のVAP感染率を比較した。

結果：口腔ケア導入前はVAP発症6例，感染率5.76であったのに対し，口腔ケア導入後はVAP発症1例，感染率0.80であった（ $P=0.14$ ）。さらに，口腔ケア導入前における咽頭粘液からのMRSA検出率は26.09%であったが，口腔ケア導入後は8.51%であった（ $P=0.02$ ）。また，当院NICUにおいて検出率の高いアシネトバクターについても，口腔ケア導入前の検出率は28.99%

であったが，口腔ケア導入後は2.12%であった（ $P=0.0002$ ）。

考察：人工呼吸器を装着している新生児に口腔ケアを導入したことにより，MRSA，アシネトバクター検出率が低下し，VAP発症率も低下する傾向が認められた。口腔ケアの実施により口腔内の清浄化が図れ，下気道に流入する菌量が少なくなったことがVAP発症の低減に繋がったと考えられる。

21. エイズ・性感染症の匿名・無料検査

東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部
 °吉田 正樹・河野 真二
 加藤 哲朗・佐藤 文哉
 堀野 哲也・中澤 靖
 吉川 晃司・小野寺昭一

21. Anonymous free examinations for sexually transmitted infections. M. YOSHIDA, S. KAWANO, T. KATO, F. SATO, T. HORINO, Y. NAKAZAWA, K. YOSHIKAWA, AND S. ONODERA

目的：平成19年度より，港区では全国で初めてエイズ・性感染症の匿名・無料検査を病院・医院でも受けられる事業「AIチェック」を始めた。病院としては，東京慈恵会医科大学附属病院に委託され，感染制御部の外来で行われている。当院では，港区に在住，在勤，在学の人を対象に，土曜日の午後限定して通年で行われ，平成19年度は155名，平成20年度6月末現在にて58名が検査を受けている。今回，匿名・無料検査の受診者のHIV，梅毒，淋菌，クラミジア検査について，その陽性率，その後の病院受診について検討した。

方法：みなと保健所に電話で申し込み，予約した土曜日の午後を受診し，血液検査にて，HIV，梅毒の検査，尿（男性）・腔スミア（女性：自己採取）にて淋菌，クラミジアの検査を行うものである。検査結果は，翌週の土曜日午後担当医師から説明される。もし，感染症検査が陽性的場合，外来担当医師が感染の告知をし，希望があればすぐに外来受診することが可能となる。

成績：平成19年度にAIチェックを受けた者は，155名（男性111名，女性44名）であり，それぞれの検査数（陽性数）は，HIV検査152名（0

名), 梅毒検査 147 名(1 名), クラミジア検査 139 名(4 名), 淋菌検査 139 名(1 名)であった。平成 20 年度は, 6 月末現在で総人数は, 58 名(男性 35 名, 女性 23 名)であり, それぞれの検査数(陽性数)は, HIV 検査 57 名(2 名), 梅毒検査 54 名(1 名), クラミジア検査 52 名(3 名), 淋菌検査 52 名(1 名)であった。

結論: 保健所や検査センターで HIV 陽性が判明し, 当院を受診された感染者の中には, 告知されて数ヶ月~1 年近く経過してから病院を受診した例もあり, 感染の告知と病院受診の連携が問題となる例もある。病院でもエイズ・性感染症の匿名・無料検査が行われることにより, 感染の告知と病院受診の連携がスムーズになることが期待できる。

22. 抗酸菌検査における TRC 法と PCR 法の比較検討

東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

前田 沙織・田村 卓
石川 智子・坂本 和美
今井美保子・鶴川 治美
若林真理子・佐々木十能
阿部 郁朗・海渡 健

22. Evaluation of the transcription-reverse transcription concerted reaction and the polymerase chain for the examination of Mycobacterium. S. MAEDA, T. TAMURA, T. ISHIKAWA, K. SAKAMOTO, M. IMAI, H. TURUKAWA, M. WAKABAYASHI, M. SASAKI, I. ABE, AND K. KAITO

目的: 培養法が主流であった時代には時間のかかる検査といわれていた抗酸菌検査は, PCR 法の普及と共に迅速性が要求される検査項目となってきた。今回我々は RNA を標的とし PCR 法より短時間で結果の得られる TRC 法(東ソー)を用いた, TRCRapidM.TB (以下 TRC-TB) と TRCRapidM.MAC (以下 TRC-MAC) の有用性について検討したので報告する。

対象・方法: 当院および第三病院の外来, 入院患者から得られた検体を用い, TRC-TB の検討には 2006 年 7 月から同年 9 月に提出された 104 検体(喀痰 86 件, 胃液 9 件, 気管支洗浄液 3 件, 胸水 3 件, その他 3 件), TRC-MAC の検討には

2007 年 11 月から同年 12 月に提出された 52 検体(喀痰 35 件, 胃液 3 件, 気管支洗浄液 4 件, 胸水 3 件, その他 7 件)について PCR 法と比較検討した。また生菌の有無は培養法にて確認した。

結果: TRC-TB の結果については, PCR 陰性 TRC 陰性が 94 例, PCR 陰性 TRC 陽性が 0 例, PCR 陽性 TRC 陽性 8 例, PCR 陽性 TRC 陰性が 2 例であった。乖離した 2 例については反応曲線から反応阻害を疑い, NALC 処理後の検体を一度凍結という処理をすることにより TRC 法陽性となった。TRC-MAC の結果については, PCR 陰性 TRC 陰性が 42 例, PCR 陰性 TRC 陽性が 0 例, PCR 陽性 TRC 陽性 10 例, PCR 陽性 TRC 陰性が 0 例であった。

考察: TRC-TB については TRC 法と PCR 法の一致率は初検値 98.1%, 乖離例の再検後の結果を考慮すると一致率 100% となり良好な結果が得られた。TRC-MAC については TRC 法と PCR 法の一致率は 100% であった。また, 注目すべき点としては TRC-TB の結果において実測値のデータを解析したところ, TRC 法, PCR 法ともに陰性と判定された中に, TRC 法での反応時間 30 分を超えたところで陽性反応が現れていたものが 1 例あった。この 1 例は培養法陽性であったことから, PCR 法では検出できなかったものが TRC 法で検出できたということになる。

以上の結果より TRC-TB と TRC-MAC は PCR 法に劣らない優れた方法であり, 結核の迅速診断に有用であると考えられる。

23. インフルエンザ流行 2008

—愛知県下一病棟における観察—

ホームクリニックなかの
今泉 忠芳

23. Influenza infection in one ward with elderly patients. T. IMAIZUMI

目的: 平成 20 年(2008)度冬季, 一高齢者病棟にインフルエンザの流行がみられた。

観察された結果を報告する。

対象と方法: 豊川青山病院(愛知県豊川市)の高齢者病棟 51 例(男性 14 例, 女性 27 例, 年齢 75~98)を対象とした。観察期間は平成 20 年(2008)

2月1日～3月10日とした。

対象について発熱，インフルエンザウイルスHA抗原の検出（A型抗原陽性）および平成19年（2007）11月，インフルエンザ予防接種（ワクチン接種）の有無の検索を行った。

結果：

1. 発熱が48/51（94.1%）みられた。
2. ワクチン接種例においても35/38（92.1%）発熱がみられた。
3. A型抗原陽性がワクチン接種例に12/17（70.5%）みられた。
4. ワクチン接種例，非接種例，A型抗原陽性例，陰性例において発熱，罹患期間に差はみられなかった。

要約：一高齢者病棟のインフルエンザ流行がみられた。

ワクチン接種例と非接種例との間に差はみられなかった。

24. フットサルクラブにおけるシーズンを通じたメディカルサポート

¹東京慈恵会医科大学附属病院スポーツ・ウェルネスクリニック，

²同愛記念病院整形外科，

³東京慈恵会医科大学附属病院整形外科，

⁴日本大学医学部整形外科，⁵株式会社ケッツトレーナー

°牛島 史雄¹・白石 稔¹

立石 智彦²・油井 直子³

森本 祐介⁴・岩城 久雄⁵

石井 美紀¹・丸毛 啓史^{1,3}

24. Medical support for a futsal club through one season. F. USHIJIMA, M. SHIRAISHI, T. TATEISHI, N. YUI, Y. MORIMOTO, H. IWAKI, M. ISHII, AND K. MARUMO

はじめに：フットサルは5人制のミニサッカーであり，1988年ルールが統一された比較的新しい競技である。我々が渉猟しえた限りフットサルのシーズンを通じた継続的なメディカルサポートに関する報告はなかった。

目的：2007年に新設された日本フットサルリーグ（Fリーグ）に所属するフットサルクラブにおいて，1シーズンを通じたメディカルサポートを行う機会を得たので，その実情と問題点について報告する。

対象と方法：対象は，1998年に創設されたフットサルクラブである。所属選手は21名（平均27歳），全員，フットサル以外の業務に従事するセミプロである。公式戦は，リーグ戦としてホーム/アウェイ/セントラルの3回戦方式で計21試合が開催され，他にカップ戦が行われる。練習は，通常，夜間に週3回，1回2時間実施される。医療スタッフは，常勤トレーナー1名とチームドクター5名である。常勤トレーナーは，選手の傷害に関して症状や治療内容を記録し，これをもとにチームドクターは，全ホームゲームと週1回以上，練習に帯同した時に診察を行った。

結果：2007年8月から2008年3月までの8カ月間に，練習117回，公式戦27試合が行われた。ドクターの帯同は公式戦13試合（48%），練習31回（26%）であった，選手16名に延べ90例の傷害が発生した。練習や試合への参加を中止した例は34例（38%）で，残りの56例（62%）はフットサルを継続可能であった。病院を受診したのは17例（19%）であった。

考察：クラブ側の事情により，ドクターの帯同は主にホームゲームに限られ，とくに遠征時の対応は不十分であった。選手に受診を促すも，選手側の都合（居住地，仕事）等で受診率は低く，早期復帰を目指した診療体制はとれなかった。クラブハウスの代用となる施設や器具もなく，十分なケアは行えなかった。傷害を生じた選手が早期にスポーツ復帰を果たすためには，クラブ内の環境整備，選手・関係者への啓蒙活動が重要と考えられる。

25. Myotonic dystrophy type 1 (DM1) の糖代謝異常

¹首都大学東京健康福祉学部，

²老人保健施設ホスピア玉川

°木下 正信¹・繁田 雅弘¹

廣瀬 和彦²

25. Abnormal glucose metabolism in myotonic dystrophy type 1. M. KINOSHITA, M. SHIGETA, AND K. HIROSE

目的：Myotonic dystrophy type 1 (DM1) は常染色体優性遺伝性疾患で，ミオトニア，筋力低

下, 内分泌障害, 糖代謝異常, 心伝導障害, 免疫機能異常および白内障等多臓器障害を有する神経・筋疾患である。遺伝子学的には第 19 染色体長彎 13.3 に存在する DMPK 遺伝子の 3' 非翻訳領域の CTG リピートの異常増大が病因に深く関与し臨床症状の重篤度と関連しているが正確な病態機序はいまだ不明である。糖代謝異常と遺伝子異常の関連は, CTG リピートの増大により本症の骨格筋組織ではインスリンレセプター遺伝子の pre-mRNA のスプライシング異常が認められインスリン抵抗性病態との関連が報告された。しかし臨床例での糖代謝異常の正確な病態・病期と遺伝子異常との関連を検討した報告はなく, 本症の糖代謝異常と加齢, 筋力低下および CTG リピートの増大との関連について検討した。

方法: DM1 65 例に 75gOGTT を施行し血糖 (PG) 値と IRI 値を測定した。健常者 33 例の平均 IRI 値+2SD 以上を高 IRI 血症と定義し CTG リピート長および muscle disability rating scale (MDRS) を用いて筋力低下も併せて検討した。

結果: 75gOGTT の結果から, 正常群 (I 群), 境界型群 (II 群) および糖尿病型群 (III 群) の 3 つに大別し, さらに血漿 IRI 値から正常 IRI を a, 高 IRI を b に細分化して検討した。Ia 群, Ib 群, IIa 群, IIb 群, IIIa 群および IIIb 群の頻度は, 各々 12 例, 31 例, 2 例, 6 例, 12 例および 2 例を示し, IIa 群と IIIb 群は症例数が少ないことから II 群および III 群にまとめて検討した。

1) CTG リピート長は III 群では Ia 群, Ib 群に比し有意な高値を示した。検査時年齢では III 群は Ia 群, Ib 群に比し有意な高値を示した。筋力評価では III 群は Ia 群, Ib 群に比し有意に低下し, II 群も Ib 群も Ia 群に比し有意な低下を認めた。

2) MDRS は, CTG リピート長, 検査時年齢及び BMI とそれぞれ有意な正相関を示した。

結論: 本症では血糖もインスリンも正常状態から高 IRI 血症, 糖尿病への進展が経年的かつ筋力低下依存的に, さらには CTG リピート増大により招来されることが示された。

26. Myotonic dystrophy type 1 (DM1) の高インスリン血症はボグリボースで改善できる

¹首都大学東京健康福祉学部,
²老人保健施設ホスピア玉川
*木下 正信¹・繁田 雅弘¹
廣瀬 和彦²

26. Hyperinsulinemia in myotonic dystrophy type 1 can be inhibited with voglibose. M. KINOSHITA, M. SHIGETA, AND K. HIROSE

目的: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) は常染色体優性遺伝性疾患で, ミオトニア, 筋力低下, 内分泌障害, 糖代謝異常, 心伝導障害, 免疫機能異常および白内障等多臓器障害を有する神経・筋疾患である。遺伝子学的には第 19 染色体長彎 13.3 に存在する DMPK 遺伝子の 3' 非翻訳領域の CTG リピートの異常増大が病因に深く関与し臨床症状の重篤度と関連しているが正確な病態機序はいまだ不明である。糖代謝異常と遺伝子異常の関連は, CTG リピートの増大により本症の骨格筋組織ではインスリンレセプター遺伝子の pre-mRNA のスプライシング異常が認められインスリン抵抗性病態との関連が報告された。

我々も DM1 症例の糖代謝異常を検討し, 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) の結果から正常パターンから高インスリン (IRI) 血症を経て糖尿病へ移行することを明らかにした。そこで, 75gOGTT の結果, 血糖 (plasma glucose: PG) 値は正常であるにもかかわらず高 IRI 血症を示す症例にボグリボースを用いて糖代謝異常の改善の有無を検討した。

対象・方法: 75gOGTT により健常者 33 例 (38.4±13.8 歳) の 30 分もしくは 60 分の平均 IRI 値+2SD 以上を示し, かつ糖尿病パターンを示さない高 IRI 血症の DM1 20 例 (41.2±12.1 歳) を対象とした。対象例に a) 500 kcal の食事負荷試験 (a 試験), b) 500 kcal の食事負荷直前にボグリボース 0.3 mg を投与した後, 500 kcal の食事負荷 (b 試験) を施行し, それぞれ PG 値と IRI 値を経時的に測定した。

結果: PG 値の経時的推移は a 試験でも b 試験でも各 PG 値に有意差はなかった。しかし, IRI 値

の経時的推移ではb試験のIRI₁₅値 ($p < 0.001$) およびIRI₃₀値 ($p = 0.014$)はa試験のそれぞれの時間値に比し有意な低下を示した。しかし、その他の各時間値ではa試験もb試験も有意差はなかった。経時的PG値の総和はa試験747.0±100.0 mg/dl, b試験734.2±101.0 mg/dlと有意差はなかったが、経時的IRI値の総和はa試験423.5±252.3 μU/ml, b試験299.8±157.5 μU/mlと有意な低下を示した ($p = 0.002$)。

結論: DM1の高IRI血症はボグリボースによりIRI分泌過剰状態を改善できた。したがって、ボグリボースという薬剤によりDM1症例の高IRI血症から糖尿病への進展を予防できる可能性が示唆された。

27. ヒト肝障害におけるビタミンAエステル化酵素LRATと細胞内レチノール結合蛋白CRBP-1共発現星細胞の意義

¹東京慈恵会医科大学附属病院消化器・肝臓内科,

²東京慈恵会医科大学病理学講座,

³東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

永妻 啓介^{1,2}・松浦 知和³

田中 賢^{1,3}・斎藤 勝也¹

瀧川 真吾¹・高木 一郎¹

鹿 智恵²・千葉 諭²

田尻 久雄¹・羽野 寛²

27. Role of cells expressing both lecithin:retinol acetyltransferase and cellular retinol-binding protein 1 on pathogenesis in human liver diseases. K. NAGATSUMA, T. MATSUURA, K. TANAKA, M. SAITO, S. TAKIKAWA, I. TAKAGI, T. LU, S. CHIBA, H. TAJIRI, AND H. HANO

目的: 肝線維化に関与する細胞については1900年代半ばから数々の研究が行なわれ、肝類洞Disse腔に存在する星細胞(伊東細胞)のmyofibroblastへの形質転換にともない、細胞外基質の産生、沈着が肝線維化の主な病因とされてきた。しかし、2000年代になると、門脈域の既存のmyofibroblast/fibroblastや骨髄リンパ系由来のfibrocyte、また肝細胞、胆管上皮細胞からの移行(Epithelial Mesenchymal Transition)細胞も線維産生細胞であることを示唆する知見が示され、従来の肝線維化星細胞主役説はゆらぎをみせてい

る。星細胞は、ビタミンA貯蔵細胞としての機能を持ち、我々はビタミンA貯蔵に必要なビタミンAエステル化酵素であるlecithin:retinol acyltransferase(LRAT)と細胞内レチノール結合蛋白(CRBP-1)の両者の発現が、その機序の特異性を規定していると考えている。そこで、ビタミンA貯蔵細胞としての星細胞が、実際のヒト肝臓障害において線維化にどの程度関与しているかを検討するため、ヒト慢性肝障害症例を対象に、抗LRAT抗体と抗CRBP-1抗体の二重免疫染色を施行し、解析を行なった。

方法: 当院にて外科手術、生検により得られたヒト正常肝、障害肝を検索対象とした。パラフィンブロックから薄切切片を作成し、抗LRAT抗体と抗CRBP-1抗体の蛍光二重染色を行ない、肝実質域、線維化域におけるLRAT+/CRBP-1+細胞数を単位面積あたりで計測し、比較した。また、一部の標本はmyofibroblastマーカーである抗 α -smooth muscle cell actin(α -SMA)抗体で染色した。

結果: 正常肝では門脈域のLRAT+/CRBP-1+細胞はほとんど観察されなかったが、障害肝の線維化域では明らかにLRAT+/CRBP-1+細胞が多くみられた。障害肝の門脈域では、とくに線維性に拡大したinterface hepatitisやbridging necrosisの領域に陽性細胞が多い傾向を示した。実質域では、正常肝、障害肝ともに陽性細胞数の変化は見られなかった。門脈域および線維化領域の細胞のほとんどは α -SMA陽性細胞であった。

結論: 正常肝の門脈域にLRAT+/CRBP-1+細胞が少なく、障害肝の線維化域に陽性細胞が多く見られたことから、本来門脈域には存在しない星細胞が類洞Disse腔から線維化域にmigrateし、門脈域のmyofibroblastとともに、線維化の病態に一部関与していることが示唆された。

28. ヒト悪性黒色腫細胞で Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi), FK228 により誘導される G1 arrest/apoptosis のシグナル伝達機構

¹東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科,
²自治医大皮膚科, ³自治医大幹細胞制御部,
⁴スキンサイエンスリサーチ研究所
 °二木 賢¹・古川 雄祐³
 大槻マミ太郎²・中川 秀己¹
 芋川 玄爾^{1,4}

28. Signaling mechanisms underlying G1 arrest/apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FK228 in human malignant melanoma cell lines. K. FUTAKI, Y. FURUKAWA, M. OHTSUKI, H. NAKAGAWA, AND G. IMOKAWA

ヒト悪性黒色腫細胞株を用いて新抗癌剤として注目されている FK228 で誘導される G1 arrest/apoptosis のシグナル伝達機構を解析した。

FK228 (2-10 nM) の 4 種の悪性黒色腫細胞腫株への添加は 24 時間で G1 arrest を伴い全細胞株で濃度依存性に 48 時間後 apoptosis を引き起こした。

MITF 蛋白が強発現している細胞株では低い濃度で G1 arrest/apoptosis が認められた。

FK228 添加後の MITF 蛋白発現は G1 arrest が生じる 24 時間までに完全消失した。MITF の標的遺伝子 CDK2 蛋白の無添加での発現およびその添加後の動態は MITF と密接に連動し MITF 消失にやや遅れて CDK2 蛋白発現は減衰し MITF と CDK2 の蛋白発現はよい関連を示した。

一方 MITF のもう一つの標的遺伝子 Bcl2 は無添加時では MITF 発現と相関を示したが、添加後では MITF 発現の低下とは連動しなかった。

興味深いことに CDK2 の阻害蛋白 p21 は全種細胞株で MITF 発現の低下と連動した発現の上昇が認められた。

以上より FK228 の悪性黒色腫での抗腫瘍作用は MITF を標的として引き起こされている可能性が示唆された。

29. トロポニンのアイソフォーム変化が Frank-Starling 機構に及ぼす影響

東京慈恵会医科大学細胞生理学講座
 °照井 貴子・福田 紀男
 大槻 馨男・栗原 敏

29. Effect of troponin isoform switching on the Frank-Starling mechanism of the heart. T. TERUI, N. FUKUDA, I. OHTSUKI, AND S. KURIHARA

目的: Frank-Starling 機構は, 1 回拍出量を決定する重要なメカニズムであり, 摘出心筋レベルにおいては活性張力が筋長とともに増大するという“筋長効果”に置き換えて考えることができる。その分子メカニズムとして, 巨大弾性タンパク質タイチン(コネクチン)が筋線維の最小ユニットであるサルコメアの構造を変化させることによって筋長効果の発現に重要な役割を果たす可能性が報告されている。本研究では, 収縮制御タンパク質トロポニンを外因性のトロポニンに入れ替える手法を用いて心筋収縮タンパクの再構築を行い, 細いフィラメントのレベルで筋長効果が調節されている可能性について検討した。また, 骨格筋においても同様の手法を用いてトロポニン入れ替えを行い, トロポニンのアイソフォーム変化が筋長効果に及ぼす影響について検討した。

方法: Triton X-100 でスキンド処理(細胞膜除去)したブタ左心室乳頭筋の筋線維に, ウサギ腸腰筋のトロポニン複合体(T-I-C; sTn)を入れ替えて, 異なるサルコメア長や Ca²⁺ 濃度で張力測定を行った。また, ウサギ腸腰筋の筋線維においてもブタ左室筋のトロポニン複合体(cTn)を入れ替えて同様の実験を行った。

結果: ブタ左室筋のトロポニンを, sTn に入れ替えると筋長効果はコントロール群に比べ減弱し, 骨格筋における筋長効果とほぼ同様となった。また, ウサギ腸腰筋のトロポニンを, cTn に入れ替えると Ca²⁺ 感受性が低下し, 筋長効果も心筋コントロール群と同様の傾向を示した。

結論: 筋長効果, すなわち Frank-Starling 機構は, トロポニンに依存した細いフィラメントのレベルで調節されている可能性が示唆された。

30. 組み換えヒトヘルペスウイルス6の遺伝子治療用ベクターへの応用

¹東京慈恵会医科大学ウイルス学講座,

²東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科,

³東京慈恵会医科大学附属病院精神神経科

°清水 昭宏^{1,2}・小林 伸行^{1,3}

近藤 一博¹

30. Application of human herpesvirus 6 as a gene therapy vector. A. SHIMIZU, N. KOBAYASHI, AND K. KONDO

目的: ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は病原性が低く, ヒト末梢血 T 細胞や抗原提示細胞を感染宿主とするため, 遺伝子治療用ベクターとしての応用が期待される。当教室では世界に先駆けて HHV-6 の U2~U8 領域を knock out した非増殖性組み換えウイルスの作成に成功し, 遺伝子治療用ベクターへの応用を検討中である。

方法: phytohemagglutinin (PHA) 刺激後の臍帯血単核球 (CBMC) と成人ヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いて, real-time PCR で組み換えウイルスの増殖性を比較検討した。また CD4 をターゲットとする short hairpin RNA (shCD4) を組み換え HHV-6 (rHHV-6) に導入し, FACS と real-time RT-PCR で CD4 発現の減少を確認した。さらに HIV Gag を標的とする shRNA (shGag) を発現する rHHV-6 を作成し, ヒト T 細胞 cell line である MT4 細胞に感染させた後, HIV ベクタープラスミドを electroporation 法で導入し, 上清中のレンチウイルス力価を測定した。

結果: 1. rHHV-6 は PBMC に高率 (90% 以上) に感染し, 高い遺伝子導入効率を認めた。2. PBMC において rHHV-6 の増殖は認めなかったが DNA 量は 50 倍程度に増加し, 導入遺伝子の発現増強に寄与していた。3. shCD4 発現 rHHV-6 は CD4(+) T 細胞における CD4 発現量を 1/10 に抑制し, CD4 mRNA を 1/20 に減少させた。4. shGag 発現 rHHV-6 は HIV ベクター産生量を 1/10 に抑え, MT4 細胞における Gag p24 蛋白発現量を 1/6 に減少させた。

結論: rHHV-6 はヒト末梢血 T 細胞において強い遺伝子発現を生ずるものの非増殖性であり,

リンパ球への高い遺伝子導入効率, 外来遺伝子の高発現, 更には安全性をも兼ね備えるベクターとなり得ることが分かった。

31. クマムシの放射性耐性機構に関する分子遺伝学的研究

東京慈恵会医科大学アイソトープ実験研究施設

°箕輪はるか・吉沢 幸夫

31. Molecular genetic study of radiation tolerance in *Macrobiotus* (Tardigrada). H. MINOWA, AND Y. YOSHIZAWA

目的: クマムシは緩歩動物門に属する体長 0.5 ~ 0.8 mm の微小動物である。地上・陸水中・海水中などに広く分布し, 約 1,000 種が記載・命名されている。乾燥した環境では tun (樽) と呼ばれる無代謝状態 (cryptobiosis) となり, 高温低温・高圧低圧などの極限環境に耐えられる種が存在する。近年, これらのクマムシが活動状態においても高度の放射線耐性を持つことが報告された。Hori-kawa ら (2006) によれば, オニクマムシ (*Milnesium tardigradum*) の半数致死量はガンマ線で 5,000 Gy, ⁴He²⁺ イオン線で 6,200 Gy であった。本研究では, 生物の放射線耐性機構を解明するための有力な手掛かりとして, クマムシの放射線照射による DNA への影響を調べた。

方法: 東京慈恵会医科大学・西新橋校舎周辺のコケより採取したチョウメイムシ科のクマムシ (*Macrobiotus*) を試料とした。水中において活動状態のクマムシを 10 匹ずつペトリ皿に入れ, X 線照射装置 (MBR-1520R, 日立メディコテクノロジー) を用いて 300 Gy の X 線を照射した。照射終了 5 分後・2 時間後にそれぞれの試料から DNA を抽出し, GenomiPhi V2 DNA Amplification kit (GE Healthcare) を用いて非選択的に増幅した。

結果: 抽出した DNA をアガロースゲル電気泳動法を用いて調べたところ, 照射直後のクマムシでは 500 bp 前後の低分子量 DNA 断片が未照射クマムシの約 180% に増加していることが観察された。これは X 線によりクマムシの DNA に損傷が加えられたことを意味している。ところが, 照射終了 2 時間後に抽出した試料では, 低分子量

DNA断片が未照射クマムシの約160%となった。照射後の時間経過により低分子量DNA断片の割合が減少し、それに伴い高分子量DNA断片が増加していることが観察された。

結論：クマムシはX線により損傷を受けたDNAを短時間で修復していると考えられる。

32. パラフィン包埋組織標本からの接合菌の核酸同定方法の確立

¹東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座,

²東京慈恵会医科大学神経病理学研究室,

³東京慈恵会医科大学臨床医学研究所,

⁴東京慈恵会医科大学附属病院小児科,

⁵東京慈恵会医科大学病理学講座

河野 緑¹・藤ヶ崎純子²

保科 定頼^{1,3}・湯坐 有希⁴

秋山 政晴⁴・千葉 諭⁵

32. Identification of clinically important Zygomycetes from tissues embedded in paraffin using a nuclear internal transcribed spacer sequence database. M. KONO, J. FUJIGASAKI, S. HOSHINA, Y. YUZA, M. AKIYAMA, AND S. CHIBA

背景および目的：接合菌症は一般に白血病や糖尿病などの易感染患者に好発する日和見感染型深在性真菌症の1つであり、起因菌はムーコル科 *Mucoraceae* の4属 *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia* のいずれかの菌種にほぼ限定されている。確定診断を行うためには病理組織検査および塗抹、培養検査を行う必要がある。多くの場合、診断は病理組織検査のみにより行われていて起因菌種の同定がなされていないのが現状である。今回我々は、接合菌症が疑われたパラフィン包埋組織標本からPCR増幅方法によって、接合菌の菌種の同定を試みたので報告する。

材料および方法：病理組織検査により接合菌症と診断された4例のパラフィン包埋組織標本より、その組織像から真菌の存在が示唆された個所の組織を取り出し、脱パラフィン後、核酸の抽出を行い、真菌特異的プライマーITS1およびITS2を用いて病原真菌の同定に利用されている真菌ITS領域の遺伝子の増幅を行い、増幅産物の塩基配列を調べ、既存のデータベースと照合して、菌種の推定を行った。また、データベースにある各

種接合菌のITS領域の配列を基に *Absidea spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.* を特異的に検出するためのPrimerおよびPCR条件の設定を行い、迷入真菌との識別を行った。

結果および考察：パラフィン包埋組織標本由来の真菌特異的プライマーITS1/ITS2 PCR増幅の結果からは標本作成時やパラフィンからの真菌のコンタミネーションも検出され、いくつかの塩基長の異なる増幅産物が得られた。あらかじめ予測された塩基長の増幅産物の塩基配列決定を行ったところ、接合菌症の起因菌種の特定が3例で可能であった。上記“方法”で示した各接合菌種に特異的なプライマーでの検索では4例 (*Rhizomucor pusillus* 2例, *Rhizopus microsporus*, *Absidia corymbifera*) とも塩基配列決定後に起因菌種の特定が可能であった。パラフィン包埋組織標本から菌種の推定同定が可能になることは接合菌症の実態を把握するためにも有意義なことであると考えられる。

33. ニーマンピック病C型マウス脳に蓄積する抗ユビキチン抗体陽性凝集体の生化学的解析

¹東京慈恵会医科大学大学生化学講座,

²東京慈恵会医科大学神経病理学研究室

嶋田 洋太¹・高田 耕司¹

福田 隆浩²・大川 清¹

33. Biochemical analysis of ubiquitin-immunoreactive aggregates accumulated in brains of Niemann-Pick type C disease mice. Y. SHIMADA, K. TAKADA, T. FUKUDA, AND K. OHKAWA

目的：ニーマンピック病C型(NPC病)は、細胞内の後期エンドソーム/リソソームにおけるコレステロールの蓄積および進行的な神経変性を特徴とする常染色体劣性遺伝病である。これまでに原因遺伝子としてNPC1およびNPC2が同定されているものの、その神経細胞の脱落が生じる機構はいまだ明らかではない。一方、NPC病における神経細胞では抗ユビキチン抗体陽性凝集体の蓄積が報告されている。この点に着目し、我々はNPC病モデルマウスの脳内に出現するユビキチン含有凝集体の生化学的解析を行った。

方法：4, 6, 9 週齢の NPC マウスの脳組織から切片を作成し、免疫組織化学的にユビキチン含有凝集体の出現時期について検討した。また、その大脳組織を各種界面活性剤を用いて抽出し、蓄積するユビキチン化タンパク質の性状解析およびサンドイッチ ELISA による定量を行った。さらに、NPC マウス脳 (17 匹由来) から抽出した 2% SDS 可溶性ユビキチン化タンパク質のイムノアフィニティー精製を行った。この精製の際には、我々独自の SDS 除去処理 (Shimada et al., *Anal Biochem* 2008; 377: 77-82) を試料に施した。各実験では同週齢の野生型マウス脳を対照として用いた。

結果：ユビキチン含有凝集体の蓄積は 4 週齢 NPC マウス脳の神経細胞ですでに認められ、顕著な細胞死に先行して出現することが明らかになった。また、その凝集体の量は週齢に伴って増加していくことが判明した。さらに、NPC マウス脳内に蓄積するユビキチン化タンパク質は強い難溶性を示し、SDS で可溶化される同タンパク質は凝集体量と相関して経時的に増加することが明らかになった。さらなる解析として凝集体成分を同定するため、SDS 可溶性画分 (総タンパク質 200 mg) を抗ユビキチン抗体カラムに供した結果、難溶性ユビキチン化タンパク質の効率的 (収率 95%) な精製に成功した。現在、基質成分の同定作業を進めるとともに、他の疾患との成分比較を行っている。

結論：NPC 病における抗ユビキチン抗体陽性凝集体は他の神経変性疾患で認められるものと類似した性質を示し、その量は疾患の進行度を反映する。凝集体成分の同定は、NPC 病の病態解明に寄与するだろう。

34. 性ホルモンによるマウス尿酸トランスポーターの発現調節機構

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座
滝上 裕一・細山田 真
木村 真規・柴崎 敏昭

34. Hormonal mechanisms underlying differences in expression of mouse urate transporter 1 between the sexes. Y. TAKIUE, M. HOSOYAMADA, M. KIMURA, AND T. SHIBASAKI

目的：血中尿酸濃度を規定する尿酸トランスポーター URAT1 は、マウス腎臓においてメスよりもオスの発現量が多く、ヒトでは女性に比べて男性の血中尿酸値が高いという性差があることから、ヒト腎臓においてもマウスと同様に URAT1 の発現量に性差があることが考えられる。そこで、性ホルモンが URAT1 発現調節機構に及ぼす影響について明らかにすることを目的として本研究を行った。

方法：雄性マウスを精巣摘出した群、雌性マウスを卵巣摘出した群やエストロゲン受容体拮抗薬のタモキシフェンを投与した群とそれぞれのコントロール群を被験動物とした。腎臓における URAT1 の mRNA と蛋白質の発現変化を検討した。さらに、血清中に含まれているエストラジオール、プロゲステロンとテストステロン濃度を測定した。

結果：精巣摘出群では、テストステロン濃度のみが有意に低下した。また、URAT1 の mRNA 量、蛋白発現量ともに有意な減少が認められた。よって、テストステロンが URAT1 遺伝子の転写を亢進することが示唆された。

卵巣摘出群では、性ホルモン濃度がいずれも有意に低下した。また、URAT1 の mRNA 量は有意に減少したのに対し、蛋白発現量は有意な減少が認められなかった。テストステロンの減少により、URAT1 遺伝子の転写が抑制されたものの、蛋白発現量には有意な減少が認められなかったことより、女性ホルモンが URAT1 の発現抑制に関与していることが示唆された。さらに、タモキシフェン投与群ではプロゲステロン濃度のみが有意に上昇した。また、URAT1 の mRNA 量が有意に減少したのに対し、蛋白発現量は有意な減少が認めら

れなかった。よって、プロゲステロンが URAT1 遺伝子の転写を抑制することが示唆された。

結論：テストステロンは URAT1 の転写レベルを亢進し、女性ホルモンは URAT1 の発現を抑制することが示唆された。

35. バゾプレッシン-1a レセプターアンタゴニスト (SR49059) によるアクアポリン-4 の調節がラットモデルにおいて外傷性脳浮腫を改善する

¹東京慈恵会医科大学附属病院脳神経外科

²Department of Neurosurgery, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

³東京慈恵会医科大学附属病院救急科

田屋 圭介^{1,2}・奥野 憲司¹

阿部 俊昭¹

クリスティーナ・マーマロウ²

アンソニー・マーマロウ²

35. Modulation of AQP4 expression by the V1a receptor antagonist SR49059 decreases trauma-induced brain edema. K. TAYA, K. OKUNO, T. ABE, R.M. CHRISTINA, AND M. ANTHONY

Introduction: 現在のところ外傷性脳浮腫とそれに付随する頭蓋内圧亢進に対する効果的な薬理学的治療は存在しない。しかしながら、最近の基礎研究ならびに臨床研究において、アクアポリン4が脳浮腫の病態生理学において大変重要な役割を演じていることを証明している。以前、我々はバゾプレッシン-1a レセプターアンタゴニスト (SR49059) が虚血モデルにおける脳浮腫を軽減することを示した。そこで今回我々は、バゾプレッシン-1a レセプターアンタゴニスト (SR49059) によるアクアポリン-4 の調節がラットモデルにおいて外傷性脳浮腫を改善するか否かを検討した。

Methods: 脳外傷は、32匹の雄SDラットに、インパクトによる片側脳挫傷モデルを用いて行った (6.0 m/sec, 3 mm depth)。ラットは、ランダムに未治療群 ($n=16$) と SR49059 治療群 ($n=16$) に振り分けられた。治療は外傷後直ちに行われ、経静脈的にバゾプレッシン-1a レセプターアンタゴニスト (SR49059) を投与し5時間

継続した。ラットは外傷後5時間で犠牲にされ、Wet/Dry method を用いて脳水分量を計測し、またウェスタンブロットを用いてアクアポリン4蛋白量を測定した。

Results: 頭部外傷後5時間において、治療群、未治療群ともに、外傷側 (右側) では非外傷側と比べ、脳水分量とアクアポリン4蛋白ともに有意な上昇を認めた。SR49059 治療群 (78.89 ± 0.14) は、未治療群 (80.38 ± 0.38) と比べ、外傷側において脳水分量を有意に低下させた ($p < 0.01$)。また、外傷側において、SR49059 治療群 (RA: 1.313 ± 0.172 , RP: 1.308 ± 0.175) は、未治療群 (RA: 2.181 ± 0.232 , RP: 2.303 ± 0.370) と比べ、アクアポリン4蛋白を有意に低下させた ($p = 0.001$, $p = 0.003$)。

Conclusion: バゾプレッシン-1a レセプターアンタゴニスト (SR49059) は、外傷後上昇するアクアポリン4蛋白の発現を有意に抑制した。さらには、脳水分量もまたアクアポリン4と同様に有意に減少させた。これらの結果は、バゾプレッシンやバゾプレッシン-1a レセプターがアクアポリン4蛋白の発現を調節することによりアストロサイトの細胞膜での水の流入をコントロールし得ることを支持している。最後に、これらの結果は、アクアポリン4が薬理的に効果的に調節されることを示唆している。

36. 閉経モデルラットにおける習慣的な運動は RANKL 発現を抑制し、骨量低下を軽減する

¹東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座内 体力医学研究室, ²慶応義塾大学薬学部薬物治療学講座

山内 秀樹¹・安保 雅博¹

木村 真規²・柴崎 敏昭²

36. Regular voluntary exercise ameliorates osteopenia by suppressing receptor activator of nuclear factor kappa B ligand expression in ovariectomized rats. H. YAMAUCHI, M. ABO, M. KIMURA, AND T. SHIBASAKI

目的: 閉経後は加齢性骨量低下に加えてエストロゲンの分泌低下により、急速に骨量が低下する。骨芽細胞上などに発現するタンパク質 receptor

activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)は骨吸収を担う破骨細胞の形成を支持する。RANKLは破骨細胞上に発現する RANKと結合することで破骨細胞の形成や成熟に関与し、このRANKL-RANK経路は破骨細胞の成熟に必須である。

習慣的な運動は閉経後の骨量維持に効果的であることはよく知られているが、閉経後の運動がRANKL-RANK経路に及ぼす影響を検討した研究はなされていない。そこで、本研究では閉経モデルラットにおける自発運動が骨代謝、特にRANKLに与える影響を検討した。

方法：24週齢のF344♀ラットを①偽手術対照群、②卵巣摘出(OVX)群、③OVX+低強度運動群、④OVX+高強度運動群(車輪軸に電磁ブレーキ式負荷)に分けた。③と④群のみ加負荷式回転車輪付きの飼育ケージ内で飼育した。飼育期間は3カ月とした。分析項目は脛骨の形態計測(pQCT)、抽出骨髄中のアルカリフォスファターゼ(ALP)活性、酒石酸耐性酸性フォスファターゼ(TRAP)活性、RANKLタンパク質発現量とした。

結果：OVXにより骨幹部皮質骨の骨密度は低下したが、自発運動により抑制された。OVXによりALPとTRAP活性の上昇を認めたことから、高代謝回転による骨量低下と推察された。OVXにより上昇したTRAP活性は自発運動により抑制された。また、RANKLの発現変化についてもOVXによる発現増加と運動による発現低下を認めた。以上の運動効果は低強度に比べ高強度条件で高い傾向が認められた。

結論：閉経後の習慣的運動は破骨細胞の形成支持能の低下を介して、骨吸収を抑制し、骨量を維持する可能性が示唆された。

37. ラット神経因性疼痛モデルにおける扁桃体中心核シナプス伝達の可塑的变化

¹東京慈恵会医科大学神経生理学研究室、

²東京慈恵会医科大学附属病院整形外科

高橋由香里¹・中尾(岩瀬)彩乃¹

池田 亮²・加藤 総夫¹

37. Synaptic plasticity of central amygdala neurons in a rat neuropathic pain model. Y. TAKAHASHI, A. NAKAO-IWASE, R. IKEDA, AND F. KATO

目的：「痛み」とは、組織の損傷を引き起こす、あるいは損傷を引き起こす可能性のある時に生じる「不快な感覚」や「不快な情動を伴う体験」、あるいはそのような損傷を表現する用語で表される「不快な感覚」や「不快な情動を伴う体験」である(国際疼痛学会の定義)。この負の情動の神経経路として近年注目されているのが、脊髄-腕傍核(N. parabrachialis)-扁桃体中心核外側外包部経路である。情動を司る脳部位としての扁桃体の機能から、この経路は生体警告信号としての痛みの本質を担う痛みの負の情動の経路である可能性が提唱されている。疼痛の中でも特に治療が困難である慢性痛は、痛みの原因よりもその負の情動の残存のために治療に難渋し患者のQOLを低下させるため臨床医学上の大きな問題である。そこで我々はこの経路に注目し、慢性痛モデルである神経因性疼痛ラットにおける腕傍核-扁桃体中心核外側外包部(PB-CeLC)シナプス伝達を調べ、慢性痛において情動の経路がどのように変化しているかを明らかにすることを目的とした。

方法：Wistarラットを用い左L5脊髄神経結紮モデルを作製し、0.25, 1, 1.5, 2, および7日後に機械刺激アロディニア応答をvon Frey filament testによって評価した。その後、脳スライス標本作製し、同じ動物の左右のPB-CeLCシナプスの誘発興奮性シナプス後電流を記録した。

結果：L5脊髄神経結紮モデルにおいて、疼痛閾値の低下がモデル作製後0.25日後において既に観察され、その後このアロディニア症状は7日後まで維持された。一方、PB-CeLCシナプス伝達は1) 0.25-1日後に観察される両側CeLCにおけるシナプス伝達増強、および2) 2-7日後に神経結紮側投射先CeLCにおける特異的なシナプス伝達

の増強という二相性の増強を示した。2) の PB-CeLC 経路依存的シナプス伝達増強の詳細なメカニズムを電気生理学的な手法を用いて詳細に検討した結果、シナプス前および後の両方における構造的変化を伴う可塑的变化が生じていることが示された。

結論：以上の実験結果は、慢性痛の成立過程に脳内の痛みと情動を結ぶ神経連絡の可塑的变化が関与する事実を示している。

38. Cyclin 依存性キナーゼ (CDK4) 遺伝子の *in vivo* 導入法による β 細胞増殖と耐糖能の改善

¹東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科,

²東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部,

³東京慈恵会医科大学病理学講座,

⁴東京慈恵会医科大学遺伝病(ライソゾーム病)研究講座,

⁵日本医科大学生生化学第2講座高度先端医療技術開発センター遺伝子治療研究部門

°比企 能人^{1,2}・佐々木 敬^{1,2}

中井 望¹・藤本 啓^{1,2}

根本 昌実^{1,2}・大橋 十也²

羽野 寛³・衛藤 義勝⁴

平井 幸彦⁵・島田 隆⁵

田嶋 尚子¹

38. Reversal in cell mass and glucose tolerance of diabetic mice by reactivation of cyclin-dependent kinases with *in vivo* gene transfer. Y. HIKI, T. SASAKI, N. NAKAI, K. FUJIMOTO, M. NEMOTO, T. OHASHI, H. HANO, Y. ETO, Y. HIRAI, T. SHIMADA, AND N. TAJIMA

目的：膵島細胞再生医療の実現に向けて、これまでに私達は8型アデノ随伴ウイルスベクター(AAV8)を用いた膵臓への *in vivo* 直接注射(direct injection: DI法)により膵島細胞に対する新規遺伝子導入法を確立した。また、本法は糖尿病における傷害膵島に対しても高率に遺伝子導入が可能であることを確認している。膵 β 細胞の細胞周期に関わる Cyclin-dependant kinase4 (以下 CDK4) 遺伝子の活性型変異体である CDK4^{R24C} 遺伝子を DI 法により膵島細胞に導入し膵 β 細胞の増殖促進に関して検討を行った。

方法：糖尿病モデルとして出生後1日目の Balb/c 仔マウスに対し STZ (75 mg/kg) を皮下

注射し新生児 STZ マウスを作成した。これを対象として生後10週に耐糖能障害の確認を行った。うで Mock 群と CDK4 群との二群に均等割付を行った。発現ベクターとして前者に対しては CMV プロモーター下に hrGFP のみを発現する AAV8.CMV.hrGFP を、後者に対しては CMV プロモーター下に hCDK4^{R24C} と hrGFP を発現する AAV8.CMV.hCDK4.R24C.hrGFP を各々構築した。各ウイルスを密度勾配超遠心法による濃縮精製の後、DI法により遺伝子導入を行った。各個体に投与したウイルスタイトルは 8.0×10^{12} vg/body とした。導入後4, 8, 12, 16週において糖負荷試験; IPGTT (2 g/kg) を施行し、負荷前、負荷後30分、60分、120分の血糖測定により耐糖能の評価を行った。組織学的検討として、導入後16週に膵臓を摘出し固定後、パラフィン包埋薄切標本を作成した。インスリン、グルカゴン、細胞増殖マーカーである PCNA に対する各免疫組織化学染色を用いて組織学的評価をした。

結果：両群において膵島での遺伝子導入率に有意差を認めず、16週まで導入遺伝子の持続発現を確認した。インスリンに対する免疫組織化学染色の結果から膵島 β 細胞面積を計測したところ平均値において CDK4 群は Mock 群に比し2.5倍に増大していた。また、CDK4 群の膵内には巨大な膵島が存在し内部にインスリン陽性、グルカゴン陰性、PCNA 陽性の β 細胞を多数認めた。耐糖能に関しては遺伝子導入後4, 8, 12週までは両群に有意差を認めなかったが、16週後には CDK4 群に有意な改善を認めた。

結論：AAV8を用いたDI法により CDK4^{R24C} 遺伝子を新生児 STZ マウスの膵島細胞に導入した。遺伝子導入後、膵 β 細胞数は増加し個体における耐糖能の改善を認めた。

39. インターロイキン-31のシグナル配列を利用した蛋白質分泌ベクターの作成

東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所分子免疫学研究部
 *秋山 暢丈・大野 裕治
 斉藤 三郎

39. Development of a protein secretion vector with a signal peptide of interleukin-31. N. AKIYAMA, Y. OHNO, AND S. SAITO

蛋白質作成法には様々あるが、どの方法を用いて作成するかは実験の目的、方法により選択する必要がある。特に免疫応答を解析する上で、目的とした蛋白質を作成する方法の選択は頭の痛い問題である。それは、目的とした蛋白質の正しい高次構造の維持および免疫応答を引き起こす微量狭雑物の混在など考慮する必要性から生じる。

当研究部で解析しているサイトカインの Interleukin 31 (IL-31) は、優れた生産蛋白質の細胞外への放出特性を持つ。そこでこの特徴を生かした細胞外蛋白質放出ベクターの作成に着手した。最初に蛍光蛋白質と融合させた、様々なサイトカインの蛋白質放出効率を比較検討したが、それらの中で、IL-31 誘導体は際立った蛋白質放出効率をもつことが判明した。

次に、IL-31 の細胞外への蛋白質分泌に影響を及ぼす領域を決定するため、変異体を作成し解析を行なった。IL-31 の非調節性蛋白質放出活性は、糖鎖修飾配列と IL-31 のシグナル配列の協奏的效果により生じている事が判明した。そこで、これらの知見をもとに IL-31 をベースとした非調節性蛋白質発現ベクターの作成を試みた。

ヒト癌抑制遺伝子 p53 蛋白質を浮遊性細胞である FreeStyle 293-T 細胞で発現させた所、発現した p53 蛋白質の約 30% が培地中に放出されること、放出された蛋白質は 1 ステップカラムで簡便に純化されること、さらには精製した蛋白質は DNA 配列特異的結合活性があることなどが明らかになった。また、EGFP 蛍光蛋白質、ヒト Myc 蛋白質、ヒトアポトーシス誘導蛋白質 (Taip-3) が培地中に高効率で放出され、簡便に精製される事も確認できた。これらの非調節的細胞外蛋白質放出は接着細胞である Cos-1, HEK-293 細胞においても認められた。

本ベクターを用いることにより、目的とした蛋白質を哺乳細胞に無血清培地で産生分泌させ、活性を保持したまま精製できることが可能となったので、ここに紹介する。

40. 接着刺激に伴う赤芽球/巨核球-系統分岐制御機構の解析

¹東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所悪性腫瘍治療研究部
²東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所分子遺伝学研究部
 *山田 順子¹・河野 毅²
 山田 尚²

40. Cell lineage switching by adhesion in human megakaryocytic leukemia. J. HORIGUCHI-YAMADA, T. KAWANO, AND H. YAMADA

巨核球と赤芽球は共通前駆細胞 (MEP) から分化し、その調節にも共通の転写因子が関与する。ヒト白血病細胞株 JAS-R は MEP レベルで形質転化した白血病で、その一部は細胞外マトリックスに接着し複数の細胞質突起を伸張する形態変化と CD41, 61 を高発現する巨核球系への分化を示す (JAS-RAD)。一方、浮遊細胞は CD235a 強陽性でグロビンも産生し赤芽球形質をより強く現している (JAS-REN)。接着細胞と浮遊細胞を分離した後、浮遊細胞に RGDS ペプチド投与やフィブロネクチン接着刺激を与えると巨核球形質遺伝子発現パターンに変化する。この系統分岐点の解明を目的として、JAS-R 細胞で接着刺激から生じる巨核球分化誘導経路を検討した。

方法: RNA およびタンパク発現はマイクロアレイ解析, Northern-blot 法, Western-blot 法で解析した。プロモーター活性は Luciferase-reporter gene assay, EMSA 法で検討した。

結果: マイクロアレイ解析で JAS-RAD で強発現している遺伝子が 100 以上, JAS-REN で高い発現を示す遺伝子は 50 個ほど判明した。このなかに数種類の核内タンパクが含まれており、その一つが巨核球分化に重要とされる ets ファミリー転写因子 FLI-1 だった。そこで、接着から FLI-1 遺伝子発現に繋がる経路について、FLI-1 プロモーター活性を比較したところ、JAS-RAD では -738 から -669 塩基配列の存在で転写活性が上昇すると判明した。当該領域を狭小化した

DNAプローブでEMSA法を施行すると2箇所のプローブでシフトバンドに相違が検出された。

結論：接着から誘導される巨核球形質の獲得には転写因子FLI-1プロモーター上流への結合タンパクの相違に起因した制御が示唆される。

41. 発生中の副甲状腺に発現する受容体型チロシンキナーゼの検索

¹東京慈恵会医科大学医学科3年,

²東京慈恵会医科大学解剖学講座

多田 剛志¹・岡部 正隆²

41. Expression profile of the receptor tyrosine kinase superfamily in developing chicken parathyroid gland. T. TADA, AND M. OKABE

目的：副甲状腺の発生に関わるシグナル伝達系を明らかにする目的で、発生中のニワトリの副甲状腺に発現する受容体型チロシンキナーゼをdegenerate PCR法を用いて検索した。

方法：孵卵12日目のニワトリ胚から、副甲状腺を顕微鏡下で摘出し、周辺組織を除去後、Trizolを用いてRNAを抽出、oligo-dTプライマーを用いて発生中の副甲状腺特異的なcDNAを作成した。このcDNAから各種チロシンキナーゼに保存されたモチーフ(IHRDL...DVWSFG)をコードするDNA断片をdegenerate PCR法で増幅し、さらにこのPCR産物から、受容体型チロシンキナーゼに保存されたモチーフ(DLAARN...WMAF)をコードするDNA断片をdegenerate PCR法で増幅した。得られたDNA断片の塩基配列を決定した後、BLAST解析によって遺伝子を同定した。

結果：これまでに53個のDNA断片の塩基配列を決定し、その内47個が受容体型チロシンキナーゼをコードしていた。この中には、FGFR1, FGFR2, FGFR3, PDGFR, VEGFR2, VEGFR3, InsulinRなど、既に機能解析が行われている遺伝子以外に、KLG, Fgfr-like embryonic kinaseなど、その機能が明らかになっていないものや、マウスblk, マウスTIE1, ヒトfltのニワトリ相同遺伝子といった未記載の遺伝子が含まれていた。また、多くの遺伝子は複数回検出されたが、1回しか検出されない遺伝子が3個あった。

結論：発生中の副甲状腺のような極めて小さな組織において機能しているシグナル伝達系を同定するには、このようなdegenerate PCR法が有効であると考えられ、他のNotch, hedgehog, Wnt, BMPシグナル伝達系などに関しても同じ方法でアプローチできる。これまでに1回しか検出されない遺伝子が複数存在したことは、同じ方法で同定可能な受容体型チロシンキナーゼがまだ存在することを示唆しており、引き続き検索を続けている。

42. ポリアミン調節タンパク質アンチザイムのノックアウトマウスにおける低体重のメカニズム

¹東京慈恵会医科大学医学科4年,

²東京慈恵会医科大学分子生物学講座

鈴木 啓子¹・大城戸真喜子²

松藤 千弥²

42. Mechanism of low body weight in the antizyme knockout mouse. K. SUZUKI, M. OHKIDO, AND S. MATSUFUJI

細胞増殖に必須のポリアミン、すなわちプトレッシン、スペルミジン、スペルミンは、オルニチンからプトレッシンへの反応を触媒するオルニチン脱炭酸酵素(ODC)によって合成される。ODCは、ポリアミンにより誘導されるタンパク質アンチザイム(AZ)によってネガティブフィードバック調節を受け分解される。今回解析したAZ1ノックアウトマウスでは、ODC活性が上昇し、ポリアミン合成が亢進する。これにともなってAZ1ノックアウトマウスでは体重が有意に減少することが観察された。そこで、この体重減少が何に起因するのかを調べる目的で、C57BL/6とBALB/c系統のマウス合計90匹を用いて、血液検査、摂食量測定、ポリアミン量測定、X線CTでの体脂肪率測定を行った。

まず、X線CTにより体脂肪率を測定したところ、体重と同じようにAZノックアウトマウスで体脂肪率が低いという結果が得られた。そこで過剰発現によって体脂肪の減少を来すことが知られているスペルミジン-スペルミンN¹アセチルトランスフェラーゼ(SSAT)の活性を測定したとこ

ろ、AZ ノックアウトマウスの成体肝で軽度上昇が見られた。一方、血液検査の結果、ヘモグロビン値と体重との相関関係は希薄であり、貧血が低体重の原因とは考えにくかった。また摂食量は体重減少傾向にあるマウスでむしろ多かった。

以上のことから AZ ノックアウトマウスの体重減少の原因は、過剰になったポリアミン濃度を調節するために SSAT 活性が上昇し、アセチル CoA の消費が増え、脂肪合成が抑制されたためであることが示唆された。しかし観察された SSAT 活性上昇は軽度であり、他に体重減少を引き起こす要因が存在する可能性がある。そのひとつとして、活動性の変化がみられるかどうか、現在解析中である。

43. 本疫学研究会による茨城県での保健指導活動

¹東京慈恵会医科大学医学科 6 年,

²東京慈恵会医科大学護学科,

³東京慈恵会医科大学環境保健医学講座,

⁴鶴田医院

°石井 敬人¹・山田 尚基¹

前川 洋¹・高村 優子²

高橋 周矢¹・神岡 洋¹

宮越 雄一³・鶴田 純一⁴

柳澤 裕之³

43. Health guidance activity in Ibaraki Prefecture by the Epidemiology Club. H. ISHII, N. YAMADA, H. MAEKAWA, Y. TAKAMURA, S. TAKAHASHI, H. KAMIOKA, Y. MIYAKOSHI, J. TOKITA, AND H. YANAGISAWA

背景・目的：疫学研究会は、東京慈恵会医科大学の学生によるクラブ活動団体であり、医学生・看護学生が所属している。当研究会は昭和 11 年に結核研究会として発足し、今年で創設 72 年目をむかえる。当研究会では活動目標の 1 つに、「医療過疎地域の特性を考え、住民自らが健康意識を持ち、健康管理が出来るように働きかけると共に健康寿命が延長するようお手伝いする」ことを掲げており、一昨年まで福島県飯舘村で活動してきた。昨年夏季より活動地を茨城県常陸太田市金砂郷地区下宮河内町に移し、当該地区で自治体を実施した健康診査後に、我々が家庭訪問し保健指導活動を

行っている。今回は、その活動内容について紹介する。

活動地・対象：下宮河内町は、総世帯数約 150 世帯、人口 450 名余であり、県北部に位置する旧久慈郡の町である。昨夏、この町の住民の中で自治体実施の健康診査を受診された 56 世帯 75 人中、訪問を受入れた 50 世帯 67 人を対象に保健指導を行った。

対象の疾患：主な健康診査データを集計（平均±SD）すると、A) 高血圧は約 27%（SBP 131.5±16.4 mmHg）であり、B) 脂質代謝異常は空腹時中性脂肪 150 mg/dl 以上（ないし随時中性脂肪 200 mg/dl 以上）が約 7%（空腹時 TG 109.5±52.3 mg/dl、随時 TG 95.2±44.5 mg/dl）、HDL-C 40 mg/dl 以下は約 6%（58.6±14.6 mg/dl）であった。また、C) HbA1c 値 5.2% 以上が約 82%（5.6±0.5%）存在した。

家庭訪問活動：事前に保健センターを通して訪問の許可を得て、学生 2 名に地元保健師 1 名が同行し家庭訪問をした。班によっては同窓医師の同行を得て活動した。具体的な活動内容は、訪問各戸で健康診査結果を開示してもらい、健康診査結果の説明を行った。続いて、健康診査結果から勧められる生活指導を学生が行い、補足されるべき説明や保健指導を同行保健師が行った。

結語：今後、年余にわたり訪問を重ね、当研究会の活動目標を達し、住民に貢献できるよう成果を出していきたい。

44. 「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラム

- ¹東京慈恵会医科大学教育センター,
²東京慈恵会医科大学臨床研究開発室,
³東京慈恵会医科大学薬物治療学研究室,
⁴東京慈恵会医科大学環境保健医学講座,
⁵日生協医療部会家庭医療学開発センター,
⁶東京北社会保険病院臨床研修センター,
⁷野村病院, ⁸上田クリニック
⁹松島 雅人^{1,2}・福島 統¹
 景山 茂³・柳澤 裕之⁴
 藤沼 康樹⁵・名郷 直樹⁶
 三浦 靖彦⁷・斉藤 康洋⁸

44. Clinical research education program for primary care. M. MATSUSHIMA, O. FUKUSHIMA, S. KAGEYAMA, H. YANAGISAWA, Y. FUJINUMA, N. NAGO, Y. MIURA, AND Y. SAITO

Evidence-Based Medicine (EBM) が医療の根本的概念として定着し始め国内においても、妥当な臨床研究が行われつつあるがいまだ不十分である。この原因の1つは、EBM という単なる言葉や概念だけが普及し、臨床研究や疫学の知識や技術が浸透していないことが挙げられる。さらに今後ますます重要視されるプライマリケア環境（診療所等）で生じた問題を解決し evidence を構築していくためには、その現場で診療業務に携わる人たちが臨床研究や疫学の知識や技術を備えることが重要である。

平成 19 年度文部科学省「地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム」(医療人 GP) に採択された本学の「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラムは、プライマリケアを担当している若手医療者が、日々の業務で生じた疑問や問題を取り上げ、それを解決するための臨床研究をデザインし、遂行し、そして解析できるようになるためのコースを設定し、プライマリケア現場で EBM を実践、臨床研究の成果を患者診療に還元する地域医療者を育成する。

本プログラムでは臨床研究を立案、遂行、解析する上で最低限必要となる知識や技術を e-learning や短期集中の講義等で指導、養成した上で、コース参加者のネットワークを構築し、そのネッ

トワークのハブ機能を大学病院に置き、必要であれば、専門家にコンサルトできる環境（メンタリング機能）を整える。すでにプログラム開始初年度にあたる 2008 年には、全国から募った若手プライマリケア医である受講生 12 名が、キックオフワークショップに参加し、e-learning system を使用しての学習を開始している。

本プログラムは将来、米国や英国で盛んであるプライマリケアリサーチネットワークの基礎を構築することに繋がると考える。

45. 地域中核病院腎疾患専門部門(神奈川県立汐見台病院)とサテライト透析施設との連携

- ¹神奈川県立汐見台病院内科,
²神奈川県立汐見台病院外科,
³東京慈恵会医科大学附属病院腎臓・高血圧内科,
⁴東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部
⁵小坂 直之^{1,3}・川口 良人^{1,3}
 長谷川俊男^{1,3}・白井 泉^{1,3}
 吉川 晃司^{1,4}・下条 正子¹
 岡田 秀雄^{1,3}・佐々木洋平¹
 花岡 一成^{1,3}・島田 敏樹^{1,3}
 石飛 幸三²・栗原 英明²
 細谷 龍男³

45. Arrangements and politics of the central renal unit in the management of maintenance dialysis patients. N. OSAKA, Y. KAWAGUCHI, T. HASEGAWA, I. SHIRAI, K. YOSHIKAWA, M. SHIMOJO, H. OKADA, Y. SASAKI, K. HANAOKA, T. SHIMADA, K. ISHITOBI, H. KURIHARA, AND T. HOSOYA

はじめに：世界的に最も優れた生命予後 (L/E) を示す慢性維持透析患者 (MDP) の大多数は無床診療所、いわゆるサテライト透析施設 (S) において治療を受けている。しかし、透析患者の L/E は一般人口の約 50% にすぎない。MDP の L/E を改善するためには、日常透析治療を実施する S と導入期透析、合併症の診断と治療を担当する中核病院 (C/H) との連携が不可欠である。現時点で S はどのような合併症を抱えているかを明らかにすることは連携を有効に作動させるための鍵となる。したがって無床 S 施設に属する MDP が、C/H に紹介される理由を調査し、C/H が備え

るべき機能を明らかにする目的で調査を行った。

方法：'06年1月1日～'07年12月31日にSより当院へ紹介入院となったMDPについて原疾患・患者背景、紹介目的などにつき医療記録から情報を収録し解析を行った。

結果：何らかの理由で入院を要請されたMDPは189名、平均年齢66.4歳、平均透析期間は12.3年であった。原疾患の種類は、糖尿病性腎症58人、慢性糸球体腎炎55人、腎硬化症26人、多発性嚢胞腎8人の順であった。また入院時の紹介理由は、アクセス不全(33.7%)・2次性副甲状腺機能亢進による腺腫切除(PTX)・骨関節障害(ROD)(14.3%)、感染症(9.5%)・消化管出血(6.9%)・ASO治療目的でのLDL吸着(5.3%)・内視鏡・ポリープ切除)管障害(4.2%)、社会的入院(4.2%)、その他悪性腫瘍治療の目的などであった。

考察および結論：解析対象となった患者の背景は'06年の日本透析医学会の調査統計の結果と類似していたことから特殊性がある集団ではないと考えられた。入院要請を受けた頻度はアクセス不全が最大理由であり、ついでPTX・ROD、感染症が多いこととともに、我が国のMDPの死亡原因の中で第4位を占める脳血管障害の入院要請が少ないことは当院の特殊性・特殊技能の有無などを明確に表していると考えられる。今回の調査では地域の複数のC/Hがそれぞれの持つ特殊技能を明確にすることが地域透析医療networkを有効に展開するための基盤であることが示された。

46. 集中治療専従医配置による患者予後への影響

東京慈恵会医科大学附属病院集中治療部
齋藤 敬太・内野 滋彦
岩井 健一・鹿瀬 陽一
岩谷理恵子・瀧浪 将典

46. The effect of deploying intensivists on outcomes in critically ill patients. K. SAITOU, S. UCHINO, K. IWAI, Y. KASE, R. IWAYA, AND M. TAKINAMI

目的：当院ICUは2006年3月まで各科医師が患者管理を行うopen ICU systemをとっていたが、2006年4月より麻酔科から4名の医師がICU

に配置された。しかしその業務内容は不明確で、病院全体に対する影響や認知度は乏しいものであった。そこで、2007年4月より手術麻酔業務からの開放、各診療科との毎朝の合同カンファレンスを開始するなど、ICU専従医としての業務内容を明確化した。さらに、同年7月には専従医が6名となり、24時間の管理体制をとっている。今回ICU専従医配置の有用性を評価するため、重症患者管理と予後について後ろ向きに検討した。

方法：当院ICU(2005年10月までは10床、以後12床に増床)に2005年4月1日より2008年3月31日までに入室した症例921名(18歳以上、2日以上滞在、初回入室)を対象とした。2005年4月1日～2006年3月31日までを第1期、2006年4月1日～2007年3月31日までを第2期、2007年4月1日～2008年3月31日までを第3期とし、データベースより科名、性別、年齢、退院時死亡を抽出し、比較検討した。

結果：ICU入室症例数は第1期292症例、第2期305症例、第3期324症例であった。3群間において、性別($p=0.61$)と年齢($p=0.26$)に差は認められなかったが、科名($p<0.0001$)において有意な差が認められた。各期間の退院時死亡率は11.6%、12.8%、9.9%であった($p=0.51$)。患者背景の違いを除去するため退院時死亡に関して多変量解析を行ったところ、第1期群と比較したオッズ比は第2期0.959($p=0.88$)、第3期0.585($p=0.063$)と低下傾向が認められた。

結論：ICU専従医の配置および業務内容の明確化により、重症患者の予後の改善傾向が認められた。今後、患者背景に関する情報を増やし、さらに詳細に検討していく必要があると考えている。

47. 慈恵医大附属病院における NST 活動

¹東京慈恵会医科大学附属病院栄養部,

²東京慈恵会医科大学附属病院看護部,

³東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部,

⁴東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部,

⁵東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科,

⁶東京慈恵会医科大学附属病院消化管外科,

⁷東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科

¹渡辺 裕子¹・小中原康子¹

吉田 久子¹・小沼 宗大¹

藤山 康広¹・鈴木和香子²

山崎 望²・木下 博子²

千葉 圭恵³・井上 由紀³

坂本 和美⁴・木杉 玲子⁴

石川 明菜⁵・藤田 吾郎⁵

渡辺 基⁵・川崎 成郎⁶

相羽 恵介⁷・柏木 秀幸⁶

47. Evaluation of the outcome by the nutrition support team at The Jikei University Hospital. Y. WATANABE, Y. KONAKAHARA, H. YOSHIDA, M. ONUMA, Y. FUJIYAMA, W. SUZUKI, N. YAMAZAKI, H. KINOSHITA, Y. CHIBA, Y. INOUE, K. SAKAMOTO, R. KISUGI, A. ISHIKAWA, G. FUJITA, M. WATANABE, N. KAWASAKI, K. AIBA, AND H. KASHIWAGI

目的：慈恵医大附属病院では、平成 18 年から入院患者の栄養改善を目的に、栄養サポートチーム (Nutrition Support Team: NST) の活動を開始した。構成は医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、作業療法士、理学療法士、言語聴覚士、管理栄養士、業務課となっている。

慈恵医大附属病院は 1,000 床をこえるため、当初は関与する病棟を限定して NST 活動の基礎を構築することとなった。対象病棟は 5E・8E・9E・10H・15H・18H・19H とした。

NST 活動について報告する。

方法：平成 20 年 4 月から 7 月まで対象病棟に入院し、血清アルブミンが 3.0 g/dl 以下の患者について以下の項目を検討した。1) 介入数、介入率とその転帰 2) 介入前後の血液生化学的評価

結果：1) 対象患者 低栄養患者 11 人に介入した。軽快退院 6 名、継続入院 2 名、死亡退院 3 名。

2) 介入前後の血液生化学的評価 症例 67 歳 女性 主訴：食欲低下

入院時 (5 月 7 日) Alb 1.2 g/dl Hb 6.3 g/dl ChE 365 IU/L

退院時 (7 月 24 日) Alb 3.1 g/dl Hb 10.1 g/dl ChE 2,328 IU/L

結論：NST 活動によって患者の栄養改善や QOL の向上に貢献することが可能であった。

48. 総合診療部漢方外来の現状報告と今後の課題

¹東京慈恵会医科大学附属病院総合診療部漢方外来,

²東京慈恵会医科大学附属病院総合診療部

¹古賀 実芳¹・萬谷 直樹¹

石川 友章¹・法橋 建²

48. Report and future prospects of the kampo clinic at The Jikei University Hospital. M. KOGA, N. MANTANI, T. ISHIKAWA, AND K. HOKKYOH

漢方医学とは、伝統的中国医学を基礎として日本で発展した伝統的日本医学のことで、長年の経験を包括的に集大成することで成り立ってきた医学である。これは西洋医学とは異なる医学大系のため、その双方に立脚しつつ統合した医療の有用性が期待されている。WHO は現代の医学を西洋医学と伝統医学に大別し、伝統医学の主なものとして伝統的中国医学を挙げ研究を推進している。

平成 13 年に、文部科学省の医学教育コア・カリキュラムに「和漢薬を概説できる」という項目が新たに追加され、各大学での漢方医学教育がスタートした。しかし大学間の漢方医学教育水準には差があり、卒後教育への支障も問題視されている。本学では、学生教育の一環として、平成 18 年 11 月に総合診療部内に漢方専門外来を設置した。

目的：漢方外来の現状と今後の課題を提示することで、漢方医学への理解を得る。

方法：漢方外来の診療形式と診察内容、治療方法や漢方の学内教育について、漢方外来受診患者数の推移などの現状分析をふまえ、問題点と解決法を提示し考察する。

結果：漢方外来は、日本東洋医学会認定漢方専門医 3 人で第 2・4 週は週 4 日午後のみ、他の週は 2 日午後のみ行っている。大学病院内の漢方外来である特性を活かすため、院内紹介を中心とする紹介患者のみを受け付けている。受診者数は全体

としては漸増し、予約時間枠の増設が必要となっている。患者の受診のきっかけは他科医師の主体的な紹介よりも患者の希望による場合が多く、女性が8割を占める。小児の受診希望もあるが、総合診療部に属するため受け付けていない。治療は、漢方薬と針灸に大別できるが、漢方薬の治療を行っている。漢方薬は生薬、エキス剤とも保険で処方できる薬剤の大半が処方可能である。しかし製薬会社が限定されているため支障が生じている。教育では、学内の漢方医学の啓蒙と教育の一環として「学内漢方医学関連メーリングリスト」を立ち上げた。本院は日本東洋医学会認定研修施設であり、学内外から研修医師を受け入れている。周辺教育機関と漢方教育の連携を取ることも検討される。

結論：漢方外来は各方面の協力を得て順調にスタートした。今後、諸問題点を解決するためにも、学内の医師、学生、コメディカルの漢方医学教育を充実させることが重要な課題である。また、臨床や研究の面においては、科学的評価に十分に耐える新たな視点の提示が、漢方外来に科せられている課題の1つであることを認識させられた。

高木兼寛先生はイギリス医学を履修される前に漢方医学を習得されていたという。慈恵の我々こそ、東西両医学を統合し世界に発信する医師たらんと願う次第である。

49. 慈恵大学医学部医学科新入生のコンピュータ習熟度に関するアンケート調査結果

¹東京慈恵会医科大学宇宙航空医学,

²東京慈恵会医科大学教育センター,

³東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科

°須藤 正道¹・小松 一祐²

松島 雅人²・福島 統²

田嶋 尚子³・栗原 敏¹

49. Results of a questionnaire survey of new students concerning computer operations at The Jikei University. M. SUDOH, K. KOMATSU, M. MATSU-SHIMA, O. FUKUSHIMA, N. TAJIMA, AND S. KURIHARA

医学科1年生(新入生)のコンピュータ操作に対する習熟度はまちまちである。これは高校までのコンピュータ(情報)教育が学校によりその内

容が異なっているからと思われる。そこで、入学時にどの程度コンピュータに対して習熟しているかをコース:「医療情報・EBMI」(2006年までは臨床疫学I)ユニット:「コンピュータ演習(情報科学)」の講義中にアンケート調査を実施した結果について報告する。

目的:医学科1年生(新入生)に対し、コンピュータに関する知識、技能がどの程度であるかについて紙面によるアンケート調査を行ない、入学時の習熟度と、コンピュータリテラシー教育を行なった後での、教育効果について検討することを目的とした。

方法:2002年から2008年の7年間、1年生のコンピュータ演習の講義初日にアンケート調査を行なった。2004年からは講義最終日にも同様のアンケート調査を行なった。

アンケート内容は、コンピュータの使用経験、ワープロ、表計算、インターネットなどの利用経験、キーボードが打てるかなどの技術的な項目と、コンピュータや統計用語に関する項目、電子メールアドレスを取得しているかについて紙面による調査を行なった。また、2008年にはネットワークを利用したe-learningシステムを用いたコンピュータによる同様のアンケート調査を試みた。

結果:2006年まではコンピュータをまったく利用したことがない学生が5%ほどいたが2007年以降は全員が高校までにコンピュータを利用している。インターネットの利用に関しては2002年から80%以上の学生が利用している。しかし、ワープロや表計算に関しては2005年までは半数以下の学生しか利用していないが、2008年には60%以上の学生が入学前に利用している。講義後のアンケートではすべての学生に教育効果があり、Word, Excel, PowerPoint, メールの送受信, ファイルの添付ができるようになった。

結論:新入生のコンピュータに対する習熟度は個人差があるが、いまだに新入生全員が大学生活に必要なレベルに達していない。1年生前期のリテラシー教育により全員を必要最低限のレベルに引き上げることができた。

50. 当院における北米式 ER 型救急システム導入後の現状と課題

東京慈恵会医科大学附属病院救急科
 潮 真也・大槻 穰治
 武田 聡・平沼 浩一
 奥野 憲司・行木 太郎
 大瀧 祐平・小川 武希

50. Current state and problems of the North American emergency room system at The Jikei University School of Medicine. M. USHIO, J. OH-TSUKI, S. TAKEDA, K. HIRANUMA, K. OKUNO, T. NAMEKI, Y. OHTAKI, AND T. OGAWA

背景：東京都消防庁のデータでは平成 19 年の都内での救急車出動件数は 69,549 件で、その内訳は急変が 62%，交通事故が 12%，その他が 16% であった。また重症度では軽症が 60%，中等症が 32%，重症が 8% であった。救急車と地域救急システムを有効に稼働させるためには、これらの大多数の軽症・中等症の患者をいかに病院が引き受け診療するかが課題となる。当院では、2006 年 4 月より救急科を設立し、北米式 ER を基盤にして初診・再診の walk in, 救急車を問わず救急患者を受け入れ、診断・初期治療を行ってきた。処置・手術などの専門的処置が必要な患者は、救急医が病状を安定化させたところで各診療科に引き継いでいるが、各科の狭間の患者等においては、救急医が over night 入院対応をしてきた。

目的：救急医により over night 入院となった患者を retrospective に分析し、当院北米式 ER 体制について検討した。

対象：2006 年 4 月から 2008 年 4 月までの入院患者 421 人（男性 255 人，女性 166 人）を対象とした。

結果：平均年齢は 50.3 ± 22.6 歳（11-87 歳）で、平均入院日数は 3.25 ± 4.81 日であった。疾患別内訳は、内因性のものは、消化器系（20.7%）、中枢神経系（15.2%）、呼吸器系（6.7%）、心臓血管系（4%）などが多かった。外因性のものは 38.2% で、そのうち外傷は 28.7% であった。転帰は、軽快退院が 63.8%，転科が 18.5%，転院が 17.7% であった。

考察：軽症・中等症の救急車搬送患者を積極的に受け入れ、over night 入院にも対応している当

院の ER 体制は、diversion の減少や各科の業務負担軽減に役立ち、また研修医の教育にも有用であると考えられた。今後の ER 体制のあるべき方向につき、示唆ある現状であると考え報告する。

51. 当院における返戻レセプトの傾向と対策

東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室
 鳥海弥寿雄・長澤 薫子
 森田 行雄・植松美知男
 横田 邦信

51. Trends of and solutions for rejected receipts at The Jikei University School of Medicine. Y. TORIUMI, K. NAGASAWA, Y. MORITA, M. UEMATSU, AND K. YOKOTA

病院における収入は医療行為に依存することは疑いもない。しかし医療行為に対して直接対価が支払われるわけではなく、診療報酬明細（以下レセプト）が作成され、支払基金、国保連合などの審査決済機関へ送付される。審査決済機関で審査を受けたレセプトについては決済機関を通じて保険者からの支払いが病院へなされる。

提出されたレセプトが不備故に審査決済に至らない場合は返戻といって医療機関へ差し戻される。差し戻されたレセプトは、不備を補正した上で、次月以降再度請求を行うことになる。当然同レセプトに対する支払は滞ったままとなる。当院における年間の返戻件数は約 7,000 件で金額にすると約 8 億円である。

今回我々は、返戻を減少させることを目的として平成 19 年 5 月から平成 20 年 4 月までに返戻となったレセプトを分析した。返戻理由は一般的に 1: 事務的誤り, 2: 治療内容, 3: 患者不注意等に分類される。事務的誤りの中で、記号、番号の誤りについては綿密な保険証の確認と転写ミスの撲滅が重要である。しかし事務的誤りの中には、病名もれ、初診、再診の不一致など日常診療において医師が決定、入力すべきことが分類されていることが明らかとなった。これを解決するためには、オーダリングシステムで一人の患者を終了する際、病名なしの警告と同様、基本料（初診、再診の別等）の選択画面を設ける必要があると考えられた。治療内容については、適正な病名と必要に

応じた症状詳細が減少の鍵となる。とくに不備病名（左右の別，急性慢性の別など）は提出前に点検できるので，重点的にチェックする必要がある。返戻レセプトの減少は，健全な病院経営に寄与すると考えられ，指導室と業務課において今後も継続的に検討を加える必要があると考えられた。

52. 外来点滴治療室での臨床試験の現状と展望

¹東京慈恵会医科大学附属病院看護部，

²東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科

°中堂 蘭百恵¹・立身 玲子¹

小林 美夏¹・永吉 博子¹

矢野 智子¹・吉澤 三和¹

谷口 瞳¹・奥野 遥¹

徳安 香織¹・市場 保²

柵山 年和²・小林 直²

相羽 恵介²

52. Present status and future prospects of the outpatient intravenous center. M. NAKADOZONO, R. TATSUMI, M. KOBAYASHI, H. NAGAYOSHI, T. YANO, M. YOSHIKAWA, H. TANIGUTI, H. OKUNO, K. TOKUYASU, T. ICHIBA, T. SAKUYAMA, T. KOBAYASHI, AND K. AIBA

目的：外来点滴治療室は2003年8月に開設され，5年が経過した。利用患者数は年々増加し，延べ人数は2007年度で8,000件を超過した。同室は癌治療における薬物療法実践の中心的場であり，現行のガイドライン的方法に満足することなく，より安全・快適・効率的な医療の提供を目的として更なる改善を図るべく，臨床研究，探索的研究を展開しており，その研究的活動につき報告する。

方法：① 癌化学療法における標準的制吐療法無効症例に対するクロナゼパムの有用性の検討：標準的制吐剤であるデキサメサゾン+5-HT₃に無効な症例におけるクロナゼパムの上乗せ効果を

検討した。② ガイドラインで推奨される5FU以外の癌化学療法剤による口内炎に対する口腔冷却の有用性を検討した。③ 癌化学療法施行中の筋肉のつり（クランプ）に対する筋弛緩剤クロルフェネシンカルバミン酸（リンラキサーTM）の治療効果を検討した。④ 癌化学療法による爪病変に対する冷却手袋（frozen glove）の予防効果（倫理委員会受付番号18-191,4853），治療効果（倫理委員会受付番号20-040,5230）の検討を臨床試験として遂行している。

結果：① 乳癌化学療法施行例で上記の条件に合致する26例につき検討した。クロナゼパムの上乗せにより嘔吐は62%で，嘔気は46%で，食欲不振は46%で症状は完全消失し，有意の上乗せ効果が認められた（ $P < 0.0001$ ）。② 乳癌症例でエピルビン，ドセタキセル等により口内炎を来した30症例において，口腔冷却により37%で完全効果，43%で部分効果を認め，80%の症例で有効であった。③ 対象症例15例に治療を行い，14例（93%）で症状の改善が認められた。

結論：癌患者は癌という疾患自体による精神的・肉体的苦痛に加えて，治療に伴う苦痛をも経験せざるを得ないことが多い。当診療部門では標準的・一般的支持療法を行ってれば，癌化学療法に伴う苦痛の軽減はそれ以上は不可能と考えるのではなく，すべての苦痛に対して，更なる軽減可能性を患者と共に探ることを基本姿勢とし，探索的研究・臨床試験を行ってきた。その結果，標準的支持療法による苦痛を更に軽減する方法も探索的研究レベルではあるが見出す事が出来（①②③），それらの方法をエビデンスとして立証すべく，臨床試験として展開することを検討している。今後も，患者の数多い苦痛のすべての軽減を目指して，新たな挑戦を続けていきたい。