

一般演題

1. オープンフィールド試験による亜鉛欠乏ラットの活動性評価

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年生

²東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

³東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

⁴北里大学医学部衛生学

○飯田 健介¹・木戸 尊将²

小林 伸行³・菅谷ちえ美⁴

角田 正史⁴・近藤 一博³

柳澤 裕之²

1. The low-activity of Zinc deficiency rats evaluated by the open field test. Kensuke IIDA, Takamasa KIDO, Nobuyuki KOBAYASHI, Chiemi SUGAYA, Masashi TSUNODA, Kazuhiro KONDO, Hiroyuki YANAGISAWA

背景：亜鉛は生体にとって必要不可欠な必須微量元素である。しかし、日本人の亜鉛摂取量は不足しており、国民的な問題となっている。亜鉛が不足することによって、脱毛、味覚症状、成長遅延、皮膚症状、精神神経障害等を引き起こすとされている。精神神経症状の一つとして、活動性の低下やうつ状態がみられる。しかし、精神神経症状を評価した報告はなく発症メカニズムも不明である。そこで本研究では、亜鉛欠乏が活動性の低下と関係しているかどうかを明らかにするために、オープンフィールド試験を用いて亜鉛欠乏ラットの活動性を評価した。

方法：5週令のSDラット（n=4：雄）に亜鉛欠乏食（亜鉛0%）、標準食（亜鉛0.01%）を毎日17gずつ4週間与えた。飼育期間中は毎週オープンフィールド試験を用いてラットを正方形のフィールド内に30分間放置し行動を観察した。評価項目として、中心、周り、全体の行動距離と立ち上がりの回数を測定した。また、飼育期間終了後に各ラットの脳を3μmで薄切を行い、DAPI染色を用いて大脳と海馬においてアポトーシスの検討を行った。

結果：亜鉛欠乏ラット10日目より亜鉛標準食ラットに比べて有意に体重は低値であった。オープンフィールド試験では1～6週間の評価項目全てにおいて、減少傾向であった。DAPIによる蛍光染色では大脳と海馬において、亜鉛欠乏群と亜

鉛標準食群の間にアポトーシスは観察されなかった。

考察：亜鉛欠乏ラットでは10日目より成長が遅延することが示唆された。オープンフィールド試験では、亜鉛欠乏3週目から新奇性への適応や探究性が減少し始め活動性が低下すると考えられる。また、DAPI染色により、亜鉛欠乏による行動異常は、アポトーシスが起因していないと考えられる。今後は、個体数を増やし神経伝達物質の検討も行う予定である。

2. メトホルミンによるAMPKの活性化は、TGF-βによる筋線維芽細胞分化を抑制する

¹東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

²東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○佐藤奈穂子¹・吉田 昌弘¹

高坂 直樹¹・荒屋 潤¹

皆川 俊介¹・原 弘道¹

斎藤那由多¹・門田 宰¹

坪内 和哉¹・栗田 裕輔¹

小林 賢司¹・伊藤 三郎¹

沼田 尊功¹・河石 真¹

金子 由美¹・浅野 久敏²

山下 誠²・尾高 真²

森川 利昭²・中山 勝敏¹

桑野 和善¹

2. Metformin suppresses lung fibrosis development by modulating TGF-β-induced myofibroblast differentiation. Nahoko SATO, Masahiro YOSHIDA, Naoki TAKASAKA, Jun ARAYA, Shunsuke MINAGAWA, Hiromichi HARA, Nayuta SAITO, Tsukasa KADOTA, Kazuya TSUBOUCHI, Yusuke KURITA, Kenji KOBAYASHI, Saburo ITO, Takanori NUMATA, Makoto KAWAISHI, Yumi KANEKO, Hisatoshi ASANO, Makoto YAMASHITA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA, Katsutoshi NAKAYAMA, Kazuyoshi KUWANO

背景：特発性間質性肺炎（Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）において筋線維芽細胞の増生は線維化リモデリング進展で重要と考えられている。Transforming growth factor (TGF) - βによる筋線維芽細胞の分化誘導過程に、NADPH oxidase 4 (NOX4) 由来のreactive oxygen species (ROS) の関与が報告されている。メトホルミンはビッグアナイド系の血糖降下薬で、AMPKの活性化により薬

理作用を示すが、AMPKはエネルギーの恒常性維持のみでなく、ROS産生を含むストレス応答の制御にも関与している。そこで我々は、メトホルミンのTGF- β 誘導性の筋線維芽細胞分化ならびに肺線維化に対する作用を、AMPKを介したNOX4誘導性ROS制御の点から検証した。

方法：肺手術検体から分離培養したヒト肺線維芽細胞を用いて、TGF- β による筋線維芽細胞への分化誘導とメトホルミンによる制御を評価した。筋線維芽細胞分化は α SMAとtype I collagenの発現により検討した。AMPKの活性化はリン酸化AMPKの発現で評価した。AMPKおよびNOX4の役割を検討するために、siRNAによるknock downを行った。細胞内ROSの産生はDCFH-DAアッセイで評価し、抗酸化剤としてNACとmitoTEMPOを用いた。C57BL/6マウスにbleomycinを経気道的投与し (day0), day7 ~ 21にメトホルミンを腹腔内投与した。Day21に肺組織のMasson trichrome染色と肺ホモジネートのsircol可溶性コラーゲンアッセイにより肺線維化を評価し、NOX4発現は免疫組織学的に検討した。

結果：メトホルミンは、TGF- β による筋線維芽細胞への分化誘導を有意に抑制した。メトホルミンによるAMPKの活性化が、TGF- β 誘導性筋線維芽細胞分化の抑制に関与することは、AMPKのノックダウンによる検討から明らかとなった。メトホルミンはTGF- β によるNOX4発現とROSの産生を抑制し、NOX4のノックダウンや、NACやmitoTEMPOといった抗酸化剤投与は、TGF- β 誘導性筋線維芽細胞分化を抑制した。メトホルミンはプレオマイシン肺臓炎マウスモデルにおける肺線維化進展を有意に抑制するとともに、NOX4陽性細胞の増加も制御した。

結論：メトホルミンによるAMPK活性化はNOX4の発現とROSの産生を抑制し、TGF- β による筋線維芽細胞分化誘導とプレオマイシンによる肺線維化進展を抑制した。メトホルミンが、特発性肺線維症の新たな治療薬となりうる可能性が示唆された。

3. 抗癌剤によるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫細胞のCD20発現増強とリツキシマブの抗腫瘍効果増強についての検討

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
悪性腫瘍治療研究部

²東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

○林 和美^{1,2}・鎌田 裕子¹

伊藤 正紀¹・永崎栄次郎¹

田村 美宝²・荒川 泰弘²

宇和川 匡²・本間 定¹

相羽 恵介²

3. CD20 up-regulation in B cell lymphoma by some chemotherapeutic agents enhances antitumor activity of rituximab. Kazumi HAYASHI, Yuko KAMATA, Masaki ITO, Eijiro NAGASAKI, Miho TAMURA, Yasuhiro ARAKAWA, Tadashi UWAGAWA, Sadamu HOMMMA, Keisuke AIBA

抗CD20抗体薬であるリツキシマブはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) 治療において重要な役割を占めており、さまざまな抗癌剤と組み合わせた治療が行われている。今回、我々はin vitroにおいてDLBCL細胞を特定薬剤で処理すると、細胞表面のCD20発現が増強することを見出した。Flow cytometry解析ではDLBCLのヒト細胞株であるTK及びKML-1をGemcitabine (Gem)で処理すると濃度依存的にCD20の発現が増強し、RT-PCR解析ではCD20 mRNAの発現増強も認めた。一方で、Lenalidomideやazacytidineなどの薬剤ではCD20の発現増強効果は認めなかった。薬剤処理によりCD20の発現が増強したTKやKML-1細胞株に対するリツキシマブを用いた補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を検討すると、非処理群と比較しCDCの増強効果が認められた。今後のDLBCL治療として、Gemの前投与により細胞表面のCD20発現を上昇させ、その後にリツキシマブを投与することでCD20に対する抗体結合量が増加しCDC効果を増強できる可能性が示された。

4. ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 潜伏感染タンパク質 ORF152 が神経機能に与える影響

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

嶋田 和也・小林 伸行
岡 直美・玉井 将人
近藤 一博

4. Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 induces calcium influx and inhibits gene expression in central nervous system. Kazuya SHIMADA, Nobuyuki KOBAYASHI, Naomi OKA, Masato TAMAI, Kazuhiro KONDO

目的：妊婦がヒトサイトメガロウイルス (HCMV) に初感染すると、胎盤を経由して胎児にウイルスが移行し、胎児は子宮内発育遅延、小頭症、脳内石灰化、難聴などの神経学的異常を呈する重篤な先天性 CMV 感染症を発症する。

先天性 CMV 感染症は、HCMV の体内感染が原因であることが明らかであるにもかかわらず、その発症機序は不明な点が多い。我々は、HCMV の潜伏感染タンパク質 ORF152 が宿主因子である calcium modulating cyclophilin ligand (CAML) と相互作用し、HCMV が潜伏感染するミエロイド系前駆細胞において、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを見出した。カルシウムは神経機能に多大な影響を及ぼすため、HCMV の胎内感染と先天性 CMV 感染症の発症機序を解明する手がかりとなることが期待される。そこで、本研究は、ORF152 が神経機能に与える影響を明らかにすることを目的とした。

方法：まず、HCMV 感染神経細胞において、ORF152 が発現するか、抗 ORF152 抗体と抗 IE1/IE2 抗体を用いて検討した。細胞は、アストロサイトーマである U373 細胞、グリオプラストーマである A172 細胞、およびアストロサイトグリアである SVGp12 細胞を用いた。また、レトロウイルスベクターと上記の神経細胞株を用いて、ORF152 安定発現神経細胞株を樹立した。これらの細胞株を用いて、細胞内カルシウム濃度の経時的変化について検討した。

さらに、ORF152 が相互作用する CAML は EGF 受容体のリサイクリングに関与していることが報告されていることから、ORF152 による EGF 受容

体の発現に影響があるか、検討した。

結果：HCMV 感染神経細胞において、ORF152 の発現が確認できた。また、ORF152 安定発現神経細胞株において、有意に細胞内カルシウム濃度の上昇が認められた。さらに、神経細胞内において、ORF152 により EGF 受容体の発現量が減少傾向を示すことが観察された。

結論：ORF152 安定発現神経細胞株において、細胞内カルシウム濃度の上昇が観察されたことから、ORF152 は神経機能を修飾することが示唆された。EGF 受容体のノックアウトマウスでは大脳皮質の神経新生が低下することが知られている。今回、神経細胞内において、ORF152 により EGF 受容体の発現低下が観察された。胎児脳においても、同様のことが起こっていると予想され、先天性 CMV 感染症における神経学的異常は、ORF152 が多大な影響を及ぼしている可能性が示唆された。

5. イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子点変異の検出法

¹東京慈恵会医科大学病理学講座神経病理学研究室

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

分子免疫学研究室

嶋田 隆浩¹・秋山 暢丈²

斎藤 三郎²

5. Detection of point mutation in isocitrate dehydrogenase gene. Takahiro FUKUDA, Nobutake AKIYAMA, Saburo SAITO

目的：イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子 (IDH) の点変異は、グリア系脳腫瘍や白血病など腫瘍に認められる。検出法としては、免疫組織化学法や DNA シークエンス、高解像能融解曲線分析法、リアルタイム PCR システムでの SNP タイピングがある。今回、RNA と DNA からなるキメラプローブと RNase H の組み合わせによる cycleave PCR SNP 検出法を IDH 遺伝子断片を組み込んだプラスミドベクターにおいて検討した。

対象と方法：ヒト IDH1 の野生型と点変異 R132H, R132S, R132C, R132G, R132L, R132V, R132P, および IDH2 の野生型と点変異 R172G, R172K, R172K を検出するキメラプローブ、および、この部位を含む 250 bp 前後の遺伝子断片を増

幅するプライマーを設計した。陽性対照として、各遺伝子断片を含むプラスミドベクターをクローニング・精製し、DNSシーケンスで確認。陽性対照および陰性対照を対象として、各キメラプローブの特異性を検討した。また、生検組織内に含まれる腫瘍成分の含有量を100%、50%、20%、10%、4%、2%、0.4%、0.2%、0%となるよう、IDH遺伝子の野生型と点変異を含むプラスミドベクターを調整し、キメラプローブの検出感度を検討した。さらに、点変異が2種存在する腫瘍を仮定し、腫瘍内における1種の点変異が50%、20%、10%、4%、2%、0.4%、0.2%、0%で含まれる場合の検出感度を検討した。

結果と考察：IDH遺伝子の野生型および点変異を含むプラスミドベクターにおいて、各プローブは特異性100%で検出した。腫瘍成分が0.4%含まれていれば、点変異を検出可能であった。2種の点変異の存在下では、1種の点変異が2%含まれていれば、検出可能であった。IDH2 R172Mのキメラプローブはバリンドロームを含みサイクリングプローブ法には適さなかった。

まとめ：サイクリングプローブ法により、IDH遺伝子点変異を検出できる。他の検出法と比較し、長所・短所を考察する。

6. ビタミンB1の虚血再灌流における心保護メカニズム

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

²東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

³東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

○笠井 裕平¹・山田 祐揮²

赤岡 宗紀²・渡邊 政人²

草刈洋一郎³・南沢 享³

6. Vitamin B1 preserves cardiac function against ischemia-reperfusion injury. Yuhei KASAI, Yuki YAMADA, Munetoshi AKAOKA, Masato WATANABE, Yoichiro KUSAKARI, Susumu MINAMISAWA

目的：ビタミンB1 (VitB1；サイアミン) の欠乏は脚気の原因として知られている。学祖・高木兼寛は兵食改善にてVitB1を補充することで脚気の撲滅を行った。これまで我々はラット心臓虚血再灌流モデルに対して高濃度VitB1投与を行い、VitB1が再灌流後の心収縮に保護作用を持つこと

を報告してきた。今回、VitB1心収縮保護効果の詳細なメカニズムについて検討した。

方法：以下の二つの実験を行った。

<ランゲンドルフ灌流実験>10週令のSDラット♂を用い、ランゲンドルフ灌流にて40分虚血・60分再灌流を施行した。VitB1は活性型であるコカルボキシラーゼ (300 uM) を用い、虚血前と再灌流で投与した。再灌流60分後Control群と比較して、VitB1投与群の左室発生圧が有意に高値を示すことを確認し、再灌流60分後の標本を用いて生化学的実験・網羅的代謝解析を行った。

<乳頭筋張力測定実験>10週令SDラット♂の右室乳頭筋を摘出し、張力トランスデューサーにて発生張力を測定し、VitB1投与による乳酸負荷時の張力への効果を検討した。

結果：虚血再灌流において、VitB1投与群はControl群に比べ、心組織タンパクのAMPKリン酸化 (Thr172) レベルが有意に減弱していた (n=5 each, p<0.05)。AMPKはATPが枯渇する状況でAMPが増加すると活性化 (リン酸化) することが知られている。網羅的代謝解析で、VitB1投与群はControl群に比べ、AMP、ADPが有意に低下していた。一方でATPはVitB1投与群とControl群の間に変化は見られなかった。ピルビン酸・乳酸・アセチルCoAはVitB1投与群とControl群で有意差は認められなかった。一方、乳頭筋張力の測定実験において、VitB1単独投与で張力変化は認めなかったが、VitB1存在下で乳酸 (10 mM) を投与すると張力の増強効果が認められた。

結論：VitB1補充療法は、虚血性心疾患に対して代謝状態の保全することで、再灌流時の心収縮を保護するメカニズムが考えられた。

7. 脳内 ZMP の増加による AMPK 活性化と神経症状発現の関連性に対する検討

¹東京薬科大学薬学部病態生理学教室

²東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

◎中村真希子¹・伊藤 祥子¹

中島 健裕¹・篠原 佳彦¹

市田 公美^{1,2}

7. Investigation of the pathogenetic association between the self-mutilatory behavior and the AMPK activation by cerebral ZMP increase. Makiko NAKAMURA, Shoko ITO, Toshihiro NAKAJIMA, Yoshihiko SHINOHARA, Kimiyoshi ICHIDA

背景：Lesch-Nyhan 病 (LND) はプリン代謝酵素 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) の完全欠損により引き起こされ、重篤な自傷行為を示すが、まだその発症機序は明らかとなっていない。よって本研究では、LND における神経症状の発症機序を解明することを目的とした。プリン代謝 de novo 経路の中間生成物である 5-Amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide (ZMP) はドパミン作動性神経機能を低下させることから、本研究では、HPRT 欠損により引き起こされる ZMP の蓄積が AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性化を介してドパミン作動性神経系を損傷させ、自傷行為を誘導するという仮説を立てた。新生児ラット側脳室に ZMP を投与し、神経症状の発現を検討した。また、AMPK 活性化阻害剤 Compound C (CC) を共に投与することにより、ZMP による AMPK 活性化との関連性を検討した。

方法：生後 1, 2 日目の wistar 系ラットに、ZMP 10 µg, ZMP 10 µg と CC 1-5 µg の混合液をそれぞれ 5 µL 側脳室に投与した。4 週齢時に L-dopamine を 100 mg/kg weight 腹腔内投与することによりドパミン刺激を行い、2 時間の行動観察を行った。

結果と考察：新生児期に ZMP を側脳室投与したラットでは不随意運動を主とする神経症状が観察された。ZMP に CC 3-5 µg 投与したラットは神経症状発現率が低下した。以上の結果より、ZMP が AMPK 活性化を通して神経症状を惹起していることが示唆された。

8. 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎に対する徐放性ステルス型ナノシクロスポリン製剤の治療効果

¹東京慈恵会医科大学眼科学講座

²日本大学理工学部

◎酒井 勉¹・畔柳 佳奈¹

神野 英生¹・岡野喜一郎¹

常岡 寛¹・石原 務²

8. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with stealth nanoparticles encapsulating cyclosporine A. Tsutomu SAKAI, Kana KUROYANAGI, Hideo KOHNO, Kiichiro OKANO, Hiroshi TSUNEOKA, Tsutomu ISHIHARA

目的：我々はステロイドを封入したステルス型 PLA ナノスフェア (ステルスナノステロイド) が、血中で漏れることなく眼内炎症巣へ集積し、長期間にわたり徐放され、高い治療効果が得られることを以前報告した。今回、我々はステルス型ナノシクロスポリン (ステルスナノ CyA) を作製し、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) における炎症局所への集積効果と治療効果を検討した。

方法：Lewis rat に網膜 S 抗原ペプチドを免疫し、EAU を誘導した。EAU 発症後に生理食塩液、シクロスポリン (CyA) あるいはステルスナノ CyA を静脈内投与した。臨床的炎症スコアの評価、形態学および免疫組織学的評価により、各群間のぶどう膜網膜炎の重症度を比較検討した。

結果：ステルスナノ CyA 投与群では、CyA 投与群に比して臨床的に、組織学的に炎症は早期に抑制され、長期間にわたり炎症抑制効果が持続した。臨床的炎症スコアの比較 (生食: CyA: ステルスナノ CyA) では投与後 2 日目で 1.63 ± 0.25 : 1.75 ± 0.96 : 1.17 ± 0.26 (n=6) で、12 日目で 1.25 ± 0.29 : 1.00 ± 0.41 : 0.17 ± 0.26 (n=6) であり、ステルスナノ CyA 投与群では CyA 投与群に比して有意に炎症スコアが低かった (2 日目: $P < 0.01$, 12 日目: $P < 0.05$)。また、網脈絡膜内の炎症性サイトカイン (IL6, IL17, VEGF) の発現は、ステルスナノ CyA 投与群では生食群あるいは CyA 投与群に比して顕著に抑制された。

結論：ステルスナノ CyA は CyA に比して EAU の炎症部位へより効果的に集積し、有意な治療効果を示した。ステルスナノ CyA は新規免疫抑制薬 DDS 製剤として有用であることが示唆された。

9. RNAの新機能の発見：Extracellular RNAはバイオフィルムの構造維持に重要である

東京慈恵会医科大学細菌学講座

千葉 明生・杉本 真也
水之江義充

9. Newly explored function of RNA: Extracellular RNAs contribute to the structural integrity of biofilms. Akio CHIBA, Shinya SUGIMOTO, Yoshimitsu MIZUNOE

バイオフィルム形成細菌は、おもにタンパク質、多糖、DNAで構成される細胞外マトリクス (ECM) に覆われていることで、免疫系や抗菌物質に対して高い抵抗力を獲得する。そのため、バイオフィルムに関連した感染症 (バイオフィルム感染症) は難治性となる。バイオフィルムは菌種のみならず菌株でその性質が異なる。我々は、個々のバイオフィルムの性質に合わせた柔軟なバイオフィルム感染症対策を図るために、簡便かつ信頼性の高いECM成分の解析法を確立した (1, 2)。本研究では、この手法を用いてバイオフィルム感染症の主要な原因菌である黄色ブドウ球菌のECM中に、extracellular RNA (eRNA) が存在することを見出した。

eRNAの大きさは、変性尿素ポリアクリルアミドゲル電気泳動の結果から20から100塩基であった。バイオフィルム形成におけるeRNAの機能を調べるために、バイオフィルムのRNase A感受性を検討した。RNase Aを培養開始時から添加するとバイオフィルムの形成が阻害され、成熟したバイオフィルムもRNase A処理で破壊された。これらの結果より、eRNAがバイオフィルムの構造維持に重要であることが示された。また、黄色ブドウ球菌以外の細菌から抽出したECM中にもeRNAが存在することが確認された。

以上の結果は、バイオフィルム内部におけるeRNAの存在とその生理的機能を示す新しい知見である。今後、eRNAを標的としたバイオフィルム阻害法の開発が期待される。

- (1) Chiba and Sugimoto et al. Microb Biotechnol 2015
- (2) Sugimoto et al. J Bacteriol 2013

10. 安定同位体呼吸試験による肝臓エネルギー代謝評価法の開発：OLETFラットを用いた肝臓β酸化評価法の基礎的検討

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総合医科学研究センター
基盤研究施設 (分子細胞生物学)

³文教大学健康栄養学部

進藤 大典¹・朴ジョンヒョク¹
藤見 峰彦^{1,2}・前橋はるか¹
目崎 喜弘¹・岩本 武夫²
松浦 知和¹

10. Noninvasive assessment of energy metabolism in the liver with the stable isotope breath test: Fundamental study of liver β oxidation evaluation method in OLETF rats. Daisuke SHINDO, Jong Hyuk PARK, Takahiko FUJIMI, Haruka MAEHASHI, Yoshihiro MEZAKI, Takeo IWAMOTO, Tomokazu MATSUURA

目的：2013年度の国民健康・栄養調査によると、糖尿病有病者の割合は男性16.2%、女性9.2%であり、男性の6人に1人が糖尿病に罹患している。また、糖尿病関連の医療費も年間1.2兆円に上っている。このため、糖尿病の前駆病変であるインスリン抵抗性を早期に診断し、運動や食事指導で予防することができれば、国民の健康維持・医療経済両面で貢献できる。とくに、生体のエネルギー代謝の中心臓器である肝臓のインスリン抵抗性をスクリーニングすることが必要不可欠であろう。我々は、肝臓の糖エネルギー代謝を空腹時13C-glucose呼吸試験 (Fasting 13C-glucose breath test : FGBT) で簡便・迅速かつ臨床的に評価できることを示してきた。今回は、肥満2型糖尿病モデルラットを用いて、肝臓の脂質エネルギー代謝であるβ酸化を、空腹時13C-オクタン酸呼吸試験 (Fasting 13C-octanate breath test : FOBT) で評価できるか検討した。

方法：OLETFと正常対照LETOラットの雌雄を用いた。20, 30, 40週齢時に13C-オクタン酸 (33 μg/g) を経口で投与し、生体ガス分析用質量分析装置 (ARCO-2000) を用いて連続的に6時間呼吸中の13CO₂/12CO₂比を測定した。これを13C排出速度に変換し、その動態を比較した。

結果：20週齢までは各群の肝臓β酸化能を反映するピーク値である1時間の13C排出速度 (C1hr)

と6時間曲線下面積 (AUC6hr) は、ほとんど差がなかった。しかし、30, 40週齢ではOLETFの雄ラットで、顕著な β 酸化亢進が観察された。雌のOLETFラットでは、継日的変化は認めなかった。一方、雄LETOラットでは継日的変化はなく、30週齢以降はOLETFラットより肝臓 β 酸化は低く推移した。雌のLETOラットは20週齢がピークで30週齢では肝臓 β 酸化は低下した。

結論：30週齢以降で、OLETF雄ラットで β 酸化の亢進を認めた。FGBTによる肝臓糖代謝評価では、肝臓糖代謝能の亢進はOLETF雄ラットでは認めていない。このため、糖尿病や脂質異常症を発症するOLETF雄ラットでは、肝臓では糖代謝よりも β 酸化亢進によってエネルギー燃焼を促進している可能性が想定される。

11. 温熱刺激に対するラットヒラメ筋の応答

¹東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

宇宙航空医学研究室

²宇宙航空研究開発機構

³東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

○大平 宇志^{1,2}・寺田 昌弘^{1,2}

須藤 正道^{1,2}・草刈洋一郎³

福田 紀男³・南沢 享^{1,3}

11. Responses of soleus muscles to heat stress in rats. Takashi OHIRA, Masahiro TERADA, Masamichi SUDOH, Yoichiro KUSAKARI, Norio FUKUDA, Susumu MINAMISAWA

目的：長期間の宇宙飛行に伴う骨格筋の活動や負荷が減少する結果、ヒラメ筋をはじめとする抗重力筋に顕著な萎縮が誘導される。この予防のため、国際宇宙ステーションでは運動処方が用いられているが、その効果は不十分であるとする報告も存在しており、運動処方以外の対策を確立することも必要とされている。そこで、本実験では温熱刺激に着目し、筋萎縮予防策としての有効性を検証するために温熱刺激がラットの後肢骨格筋に及ぼす影響を検討した。

方法：10週齢のラット（オス）の右の坐骨神経を切除した後に通常飼育を行い、右後肢筋に萎縮を誘発させた。その後、ラットを温熱刺激群と非刺激群に分け、温熱刺激群のラットには神経切除手術の1日後から2日に1回の頻度で30分間の

温熱刺激を行った。温熱刺激はイソフルランの吸入麻酔下で行ったため、非刺激群にも同様に麻酔処置を行った。神経切除手術の14日後に両群のラットから、左右のヒラメ筋を摘出し、形態解析および遺伝子・タンパク質発現解析を行った。

結果および考察：形態解析の結果から、間欠的に温熱刺激を行うことにより、ヒラメ筋の成長に伴う肥大が促進され、神経切除に伴う萎縮が部分的に抑制されることを確認した。また、温熱刺激群のヒラメ筋では、神経切除に起因するユビキチンリガーゼのmRNA発現の亢進が抑制されていたことから、今回確認した筋萎縮抑制効果にはユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解の亢進抑制が関与していることが示唆された。さらに先行研究では、本実験と同手法での温熱刺激直後には、筋肥大をもたらすカスケードとして知られるAkt-mTOR経路が活性化されていることも報告されている。

結論：温熱刺激は神経系を介さずヒラメ筋に作用し、肥大促進および萎縮抑制効果をもたらすことから、運動処方の効果を増大させる新たな処方となり得ると同時に、運動が困難な患者や高齢者の骨格筋量低下を抑制する有効な処方となることも期待できる。

12. 家族性パーキンソン病由来iPS細胞を用いた病態研究

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

再生医学研究部

²東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

³日本学術振興会特別研究員DC2

○坊野 恵子^{1,2,3}・原（宮内）央子¹

井口 保之²・岡野ジェイムス洋尚³

12. Induced pluripotent stem cell (iPSCs) from familial Parkinson's disease display disease phenotype. Keiko BONO, Chikako HARA-MIYAUCHI, Yasuyuki IGUCHI, James Hirota OKANO

パーキンソン病は神経変性疾患ではアルツハイマー型認知症に次ぎ多く、国内患者総数は14万人を超える。罹患率は加齢とともに高くなる傾向にあり、高齢化に伴い“誰もがパーキンソン病になり得る”時代となるだろう。しかし、根治薬は

いまだ開発されていない。

家族性パーキンソン病は全体の約1割であり複数の遺伝子型が報告されているが、この遺伝性パーキンソン病の研究が、遺伝子とパーキンソン病発症の関係、さらには孤発性パーキンソン病との関与、パーキンソン病の病態研究そのものの突破口となっている。東京慈恵会医科大学附属病院(当院)には複数の家族性パーキンソン病患者が通院中である。いずれも、過去の臨床情報は十分に蓄積されている。我々は、現在当院に通院中の家族性パーキンソン病患者よりiPS細胞を樹立した。現時点で3症例より末梢血由来iPS細胞を樹立している。

家族性パーキンソン病の多くにおいて、いずれも中脳のドパミンニューロンが選択的に障害されることが剖検病理で報告されており、本研究の実験系にドパミンニューロンを用いることがパーキンソン病発症、進行、病態生理メカニズムの真相に迫るために重要である。本研究では、iPS細胞をドパミンニューロンに分化誘導し、ニューロン自体の機能の詳細をライブイメージング技術を駆使し調査した。今後は、ドパミンニューロンの分子細胞生物学的解析として異常蛋白の蓄積、オートファジー、細胞死を可視化し、疾患モデルプラットフォームを構築することを計画している。

今回は、iPS細胞樹立から、精度よくドパミンニューロンへ分化誘導する誘導条件の確立、作製したニューロンの機能解析を中心に、本研究の経過を報告する。

13. ムコ多糖症Ⅱ型に対する低分子化合物を用いた新規治療法の開発

¹東京慈恵会医科大学総合医学科学研究センター
遺伝子治療研究部

²東京慈恵会医科大学小児科学講座

○保科 宙生^{1,2}・嶋田 洋太¹

樋口 孝¹・小林 博司^{1,2}

井田 博幸^{1,2}・大橋 十世^{1,2}

13. Candidates of chemical chaperone for mucopolysaccharidosis type II. Hiroo HOSHINA, Yohta SHIMADA, Takashi HIGUCHI, Hiroshi KOBAYASHI, Hiroyuki IDA, Toya OHASHI

目的：ムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ)は、イズロン酸-2-スルファターゼ(IDS)遺伝子に異常を来たし、IDS活性の低下が起こる、X連鎖性劣性遺伝形式の先天性代謝異常症である。臨床表現型は軽症から、重症まで幅広く、重症例では、2歳頃より粗な顔貌、骨変形、関節拘縮、肝脾腫、知能障害等が出現し、進行する。近年、治療法として、酵素補充療法や骨髄移植(造血幹細胞移植)が開発されているが、いずれも、中枢神経病変への効果は充分ではなく、新たな治療法の開発が望まれている。そこで、本研究では、新規治療法開発を目指し、中枢神経へ移行し、変異型IDSを安定化する可能性がある低分子化合物を用いて、その効果を検討した。

方法：候補分子のひとつであるヘパラン硫酸由来二糖(Δuronic acid-2-sulfate-N-sulfated glucosamine:D2S0)について以下を検討した。組換えIDSにD2S0を添加した群に熱処理をおこない、その変性抑制効果について酵素活性をもとに評価した。また、ムコ多糖症Ⅱ型の患者由来線維芽細胞にD2S0を投与し、4日間培養した。その後、細胞抽出液を用いて内在性IDS活性を測定した。

結果：組換えIDSにD2S0を添加した後に熱処理を行った群では、未添加群に比べて有意にIDS活性の低下が抑制された。また、D2S0の濃度依存的に酵素活性が維持される傾向を示した。さらに、MPSⅡ患者細胞内のIDS活性においても、D2S0投与群は未投与群に比べて、有意な酵素活性の上昇を認めた。

結論：D2S0はIDSと結合し、変異型酵素安定化を促すことが示唆された。今後さらに詳細な検討を進める予定である。

14. 不動化に伴う骨格筋の代謝特性と細胞内情報伝達タンパク質の変化

¹東京慈恵会医科大学分子生理学講座体力医学研究室

²東京慈恵会医科大学医学部医学科4年生

○山内 秀樹¹・中村 嵩²

末永 大希²・竹森 重¹

14. Changes in metabolic characteristics and intracellular signaling protein of the skeletal muscle with limb immobilization. Hideki YAMAUCHI, Takashi NAKAMURA, Hiroki SUENAGA, Shigeru TAKEMORI

背景：ギプス固定などによる骨格筋の不動化は速筋化を伴う萎縮を引き起こす。この過程における骨格筋の代謝特性や筋タンパク質代謝に関連する分子群の変化動態を知ることは、速筋化を伴う萎縮の予防策を考案する上で重要である。

目的：不動化による萎縮過程において、速筋化や筋量調節に関与するタンパク質の発現変化を検討した。

方法：生後15週齢のF344系雌性ラット24匹を対照群と固定群に分けた。固定群は包帯式ギプス（スコッチキャスト：3M社）で両側の足関節と膝関節を中間位に固定した。実験開始後1, 3週目に対照群と固定群のヒラメ筋を摘出し、タンパク質発現を免疫組織染色とウェスタンブロッティングにより調べた。

結果：ヒラメ筋の重量は、固定1週後では有意な変化を示さなかったが3週後では有意に減少していた。速筋型ミオシン重鎖を発現する筋線維の割合は固定1週後から有意に増加した。また、ミトコンドリアのマーカータンパク質であるチトクロームCオキシダーゼIVのタンパク質発現量も固定1週目から有意に減少していた。

筋タンパク質異化関連では、固定1週目からユビキチンリガーゼNEDD4, オートファジータンパク質LC3-II, ユビキチン化タンパク質の有意な発現増加を認め、一方で分子シャペロンのHSP25とHSP72, タンパク質合成系の指標であるリン酸化p70S6K, ミトコンドリアバイオジェネシスや遅筋化を促すPGC-1 α については有意な発現低下がみられた。固定1週目からみられたミオシン重鎖や細胞内情報伝達タンパク質系の増減は固定3週後までには回復したが、多くはそれ

も変化傾向は維持していた。

結論：不動化によるタイプ変化や代謝特性の変化は筋萎縮に先行して顕現すること、また、萎縮が起きる前から筋タンパク質代謝関連分子の発現変化が生じていることが示唆された。したがって、筋萎縮が起こってからではなく、ごく早期から予防策を実施することが強く推奨されるべきであると考えられた。

15. 急性感染系と慢性感染系の消化管寄生線虫2種の混合感染による相互作用

東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

○石渡 賢治

15. Mutual effect of two gastrointestinal nematode infections, acute and chronic, on each establishment. Kenji ISHIWATA

目的：ヒトの消化管寄生線虫は長期に渡って感染し、しばしば混合感染をしている。この寄生に対して宿主免疫はTh2応答を発現させるが、排虫に至らない。マウスを用いた実験では、腸管からの排虫はIL-13/Stat6を介したシグナルに大きく依存していることが明らかとなっている（Grencis-RK et al. 2014）。*Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) は経皮感染後3日で小腸に到達し、10日でIL-13/Stat6依存性に排除される。一方、*Heligmosomoides polygyrus* (Hp) は経口感染後、一旦小腸の筋層内で発育して8日に管腔に戻り、Th2応答を誘導するものの、2ヵ月は感染し続ける。今回、ヒトの慢性感染モデルと考えられるこのHp感染に対して、急性に感染が終息するNbを感染させた際の、両種の寄生動態について検討した。

方法と結果：Hp感染後10日にNbを感染させて、NbがHpの慢性感染に乗じて長期間定着するかどうかを糞便中への虫卵排泄数（EPG）でモニターした。Hpの先行感染によってNbのEPGはNb単独感染のそれよりも減少したが、感染後10日でも虫卵を確認し、排除の遅延が示唆された。Hpについても、Nbの後続感染によってEPGの減少をみたが、定着期間は延長した。逆に、Nbが排除される時期にHpが筋層から管腔に戻るようにHpを感染させて、HpがNbとともに排除され

るかどうかをみたところ、糞便中へのHpの虫卵排泄はほとんどなく排除されたかに見えたが、実際はHpの定着は部分的に阻害され、Hp雌成虫内の虫卵形成が抑制されていた。Hpの後続感染によってNbの排除も遅延が認められた。

結論：今回の結果から、1) 先行感染した寄生虫は他種の後続感染によって寄生期間が長引き、2) 後続感染寄生虫は先行感染によって誘導される免疫の影響を受ける、3) 虫卵形成は排除とは別に宿主免疫の影響を受けやすいことが示唆された。

16. がん細胞におけるアンチザイムとATPクエン酸リアーゼの相互作用解析

東京慈恵会医科大学分子生物学講座

°田島 彩沙・村井 法之

村上 安子・松藤 千弥

16. Interaction between antizyme and ATP citrate lyase in cancer cells. Ayasa TAJIMA, Noriyuki MURAI, Yasuko MURAKAMI, Senya MATSUFUJI

目的：細胞増殖に必須であるポリアミンは、がん細胞内では高濃度で存在する。細胞内ポリアミンの調節は、「アンチザイム (AZ)」というタンパク質が担っている。AZは細胞内ポリアミン濃度の上昇に伴って発現誘導され、ポリアミン合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) に結合して分解へと導くことで細胞内ポリアミンを負に制御している。我々は、AZの新規相互作用分子の探索で、酵母Two-Hybrid systemによる網羅的解析からATPクエン酸リアーゼ (ACLY) を相互作用分子の一つとして見出した。ACLYは、細胞質のクエン酸からアセチルCoAを合成する反応を触媒することにより、脂肪酸de novo合成やヒストンのアセチル化に関係している。また、ACLYが過剰発現している様々ながん細胞株において、ACLYのノックダウンは細胞増殖を抑制することが報告されている。本研究では、AZとACLYとの相互作用の解析から、がん細胞増殖をターゲットとした治療の新規標的を見出すことを目的としている。

方法・結果：我々は、培養細胞におけるAZとACLYの結合を免疫沈降法によって確認した。さ

らに、AZがODCと同様にACLYに対しても分解促進作用を有するかを明らかにするために、HEK293細胞を用いてACLYの安定性をAZ存在下および非存在下で解析したが、ACLYに対してAZは分解促進作用を示さなかった。しかし、ACLYの過剰発現が報告されているA549細胞およびLNCaP細胞においてAZのsiRNAを用いて細胞内AZをノックダウンするとACLYの活性は50～60%低下し、ポリアミン添加によりAZを誘導するとACLY活性が亢進した。また、in vitroにおいて精製ACLYにAZを加えるとACLY活性が上昇した。

結論：AZにはACLY活性を促進する作用があることが明らかとなった。このことから、ACLYを介してAZががん細胞増殖に関与している可能性が考えられる。

17. CXCL10を介したIFN-βの悪性黒色腫に対する抗腫瘍効果

東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

°小林 光・延山 嘉真

中川 秀己

17. Tumor-suppressive effects of natural-type interferon-β through CXCL10 in melanoma. Hikaru KOBAYASHI, Yoshimasa NOBEYAMA, Hidemi NAKAGAWA

目的：悪性黒色腫に対し、本邦ではIFN-βの局所投与が行われ、有益性が報告されている。今回、臨床上的リンパ行性転移に対する効果を鑑み、IFN-βによりリンパ管内皮細胞から分泌される抗腫瘍物質を同定することを目的とした。

方法：IFN-βおよびCXCL10処理は、それぞれ終濃度1000 IU/ml, 250 μg/mlに調節した。発現はAgilent社Sure Print G3 Human GE 8 X 60K ver.2.0により網羅的に解析し、RT-PCR法により確認した。タンパク発現はELISA法により解析した。感受性は細胞増殖能測定により評価した。

結果：IFN-β処理したリンパ管内皮細胞が非処理細胞に比べ30倍以上発現が誘導される分泌蛋白をコードする遺伝子は19個あり、悪性黒色腫に対する影響の報告があるCXCL10をさらに解析した。CXCL10 mRNAの発現は線維芽細胞に比

ペリンパ管内皮細胞では約265倍亢進していた。IFN- β 高感受性悪性黒色腫細胞株は低感受性株に比べ、IFN- β により著明なCXCL10の発現誘導がみられた。CXCL10処理によりIFN- β 高感受性株、低感受性株共に細胞増殖能、浸潤能が低下した。IFN- β 処理により、IFN- β 高感受性株ではCXCL10受容体であるCXCR3Bの発現が誘導、低感受性株では抑制された。

結論：IFN- β はリンパ管内皮細胞および腫瘍細胞由来のCXCL10を介して悪性黒色腫に対し抗腫瘍効果を発現する可能性が示された。

18. 東京慈恵会医科大学における小型霊長類マーマセットを用いた医科学研究の推進

¹東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
再生医学研究部

²東京慈恵会医科大学附属病院血管外科

³東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

⁴東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

⁵東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
実験動物研究施設

⁶東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
神経科学研究部

⁷東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

○岡野ジェイムス洋尚¹・太田 裕貴^{1,2}

栗原 渉^{1,3}・松本 啓⁴

櫻井 達也⁵・小泉 誠⁵

横尾 隆⁴・加藤 総夫⁶

嘉糠 洋陸^{5,7}

18. Biomedical research with a disease model in a nonhuman primate marmoset. James Hiroataka OKANO, Hiroki OHTA, Sho KURIHARA, Kei MATSUMOTO, Tatsuya SAKURAI, Makoto KOIZUMI, Takashi YOKOO, Fusao KATO, Hiroataka KANUKA

新規治療法、新薬開発に対する安全性・有効性を検討する前臨床試験は、生理学的、解剖学的にヒトと相同性の高い霊長類の実験動物で施行することが理想的である。遺伝的均一性や遺伝子改変が容易であることなどにより、多くの医学研究に使用されてきたマウスは、ヒトと生理的システムが大きく異なるため前臨床研究モデル動物として限界がある。近年、ヒトに近い小型霊長類コモンマーマセット (*Callithrix jacchus*) が実験動物として注目を集めている。マーマセットは扱いやすく繁殖も容易であるうえ、生理・解剖学的特徴の

みならず社会的行動などの脳高次機能、病原体への感受性に関してヒトと類似しており、疾患研究のモデルとして適している。また薬剤代謝、免疫機構などもヒトと類似しているため、細胞・臓器移植療法や新規薬剤の薬効・副作用評価への利用が考案されている。さらに最近、受精卵への遺伝子導入法が確立し、我が国において世界初のトランスジェニックマーマセットが作成され、遺伝子操作による疾患モデルの利用に大きな期待が集まっている。霊長類のヒト疾患モデルを用いた研究が現実となれば、齧歯類モデルでは得られなかったより人間の病態に近い情報を得ることができるとは思われる。

東京慈恵会医科大学の実験動物研究施設において3年前より設置準備を進めてきたマーマセット飼育室が、2015年8月より稼働を開始した。さらに実験動物研究施設内に設置された高磁場MRI、動物用CT、IVIS、臨床用透視装置による最新の画像技術と組み合わせることにより、きわめてレベルの高い前臨床研究システムを本学に構築することができるだろう。

19. 東京慈恵会医科大学附属第三病院におけるCLISTA!を用いたDPCに基づく入院期間の適正性の検討

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科

²東京慈恵会医科大学附属第三病院HIS委員会

³東京慈恵会医科大学附属第三病院業務課

⁴医用工学研究所

⁵東京慈恵会医科大学システム課

⁶東京慈恵会医科大学附属第三病院精神神経科

○花岡 一成^{1,2}・仙波 和浩^{2,3}

松本 妙子^{2,3}・峰 隆志^{2,3}

八田 拓弥⁴・関根 智之^{2,5}

会田 将和^{2,5}・中村 敬^{2,6}

19. Estimation of hospitalization based on Diagnosis Procedure Combination (DPC) at The Jikei Daisan Hospital with CLISTA! software. Kazushige HANAOKA, Kazuhiro SEMBA, Taeko MATSUMOTO, Takashi MINE, Takuya HATTA, Tomoyuki SEKINE, Masakazu AIDA, Kei NAKAMURA

背景と目的：東京慈恵会医科大学附属第三病院(当院)では2014年1月より電子カルテが導入さ

れて以来、各部門でデータウェアハウスシステムを活用し、各種データを統合・解析して診療・業務の改善につなげる試みが始まっている。今回われわれはCLISTA!データベースを用いて患者入院期間を包括医療支払制度 Diagnosis Procedure Combination (DPC) での入院期間分類と比較するテンプレートを作成し、当院において現行の保険診療で適切な診療が実施されているか検討した。

方法：対象患者は当院に2014年1月1日より2015年6月30日に入院した17,055名。CLISTA!データベースにて患者年齢、性別、主病名、副病名、入院期間、DPCコード、転帰、診療科情報を抽出、比較検討した。DPC入院で定められた特定入院期間I, II, III, ならびに出来高計算となる特定入院期間を超えた入院日数をそれぞれA, B, C, Dと設定した。

結果：検討期間に入院した患者17,055名のうち、入院時から退院時まで同一診療科で同一DPCの治療(DPC①)を受けた患者は11,363名の66.7%。そのうち10,502名(92.4%)の転帰が軽快退院。DPC①の入院期間はA：20.7%、B：40.7%でDPC平均入院日数まで(A+B)に全体の61.4%が、特定入院期間内(A+B+C)に92.8%が退院した。一方、特定入院期間を超える入院(D)が7.2%を占めた。DPC①全患者の平均年齢は57.27歳で、A：52.3歳、B：57.1歳、C：59.7歳、D：61.8歳で長期入院には高齢者が多かった。心不全、腎不全、脳梗塞、癌の病名を有する患者では、A+Bが減少しDが増加した。診療科では眼科、脳神経外科、神経内科、糖尿病・代謝・内分泌内科ではA+Bが70%以上で早期退院の傾向が、一方リハビリテーション科、形成外科、総合診療部、腎臓・高血圧内科ではDが10%以上と高く長期入院傾向であった。またクリバス使用例では早期退院、転帰が転医の場合は入院長期化の傾向がみられた。

考察と結語：当院では、今回検討したDPC対象患者の93%近くが適正な入院期間内に退院していた。一方で年齢、全身合併症の存在、転院調整困難が早期退院の障害になることがわかり、今後の課題をとして検討することとなった。

20. 男女別平均寿命に係わる長野県型および大都市型医療圏について

¹東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

²東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

◎中島 尚登¹・長澤 薫子¹

小林 英史¹・横田 邦信¹

伊藤 周二²・上竹慎一郎²

20. Study of the medical district of Nagano Prefecture type and metropolitan types involved in the gender life expectancies. Hisato NAKAJIMA, Kaoko NAGASAWA, Eiji KOBAYASHI, Kuninobu YOKOTA, Shuji ITO, Shinichiro UETAKE

目的：Mahalanobis・Taguchi (MT) 法を用い、男女別平均寿命が平成22年1位の長野県内 Diagnosis Procedure Combination (DPC) 病院のDPCデータで単位空間を作成し、他46都道府県DPC病院のMahalanobisの距離(D2)の分布より長野県型および大都市型の都道府県を抽出し、医療圏の特徴を明らかにした。

方法：平成26年1,578病院のDPCデータとMDC入院比率を用いた。長野県38病院のDPCデータ18項目で単位空間を作成し、他都道府県1,540病院のD2の分布より長野県型と大都市型に分類した。そして都道府県を男女別平均寿命の上位24位以内と25位以降に区分し、上位・下位に含まれる病院数を長野県型と大都市型に分け χ^2 検定した。

結果：長野県型は新潟、石川、奈良、鳥取、島根、山口、香川、愛媛、高知、佐賀、長崎、沖縄県と長野県の13県222病院であり、新潟県にのみ政令指定都市が制定されていた。大都市型は34都道府県1,316病院であり、14都道府県に政令指定都市が制定されていた。男性平均寿命では長野県13県において5県99病院が、大都市型34都道府県において20都道府県822病院が24位以内であり、 χ^2 検定により男性平均寿命は大都市型において上位の病院数が有意($p < 0.0005$)に多かった。女性平均寿命では長野県13県において10県202病院が、大都市型34都道府県において14都道府県550病院が24位以内であり、女性平均寿命は長野県型において上位の病院数が有意($p < 0.0005$)に多かった。また特別区・政令指定都市は長野県型13県では1県、大都市型34都道府県では14都道

府県に制定されており、 χ^2 検定により大都市型でその割合は有意 ($p=0.037$) に多かった。

長野県型は大都市型と比べ調整係数は低いが機能評価係数IIは差を認めない。病床数,入院件数,救急入院,手術,化療,救急車,いずれか有,全麻は有意に少なく在院日数は長いが放療は差を認めない。MDC比率では,呼吸器系疾患,精神疾患,その他の比率が有意に多いが他は有意差を認めなかった。

結論:大都市型では男性平均寿命が,長野県型では女性平均寿命が永かった。長野県型の特徴は,診療件数は小規模であり,在院日数は長く,呼吸器系疾患と精神疾患の比率が高いことであった。

21. 東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科における胸腔鏡下手術の取り組みと手術成績

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○加藤 大喜・柴崎 隆正
森 彰平・浅野 久敏
山下 誠・尾高 真
森川 利昭

21. Efforts and surgical results of thoracoscopic surgery in The Jikei University School of Medicine Hospital's Department of Thoracic Surgery. Daiki KATO, Takamasa SIBASAKI, Shohei MORI, Hisatoshi ASANO, Makoto YAMASITA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科(当科)では原発性肺癌,転移性肺癌,その他の腫瘍,肺気腫合併例や難治性症例を含む自然気胸,その他嚢胞性肺疾患,縦隔腫瘍,膿胸,胸壁腫瘍などあらゆる呼吸器外科手術疾患を対象としているが,この多くを開胸手術ではなく,胸腔鏡下手術しかも完全胸腔鏡下手術で遂行している。

他施設で胸腔鏡下手術とされているものの中には,小開胸の併用や,術野の直視下観察の併用というものも見受けられるが,当科の完全胸腔鏡下手術では,創は小さく,術野の観察は内視鏡のみで行われ,特別な器具を用いて開胸時と同質の手術を可能としている。また当科の方法では内視鏡の特性を利用し,近接視のみならず,あたかも胸壁に開けた小孔から直接覗くような開胸時に近い

広い視野で手術を行うことも可能としている。

小さな創で施行されるこの手術は侵襲が少なく,術後合併症の低減につながる。術前から重篤な合併症のある症例では致命的な術後合併症を発症する可能性が高い。そのため当科では,手術不可能,また手術困難とされた症例に対して治療した例も多数経験してきた。

しかし完全胸腔鏡下手術にも技術的難度が高いという大きな問題がある。熟練した指導者の下,安全性に配慮し,かつ正確な手術遂行のため,術者の修練,手術方法や器具の開発を続けることで多くの患者に有益となる治療を行い,「慈恵医大式」とも言えるこの完全胸腔鏡下手術を発展させるのが我々の使命である。また当科では今年から自然気胸に対して,単孔式による手術(従来は3ヶの孔を使用)を行っている。単孔式手術は術後の整容性の面で優れており,症例を選べば従来法に遜色なく安全にできる手技である。当科での本術式の工夫および方法を報告する。

22. 東京慈恵会医科大学附属病院における腹膜透析患者の満足度調査

¹東京慈恵会医科大学慢性腎臓病態治療学講座

²東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○田熊重希子^{1,2}・丹野 有道²
横山啓太郎²・横尾 隆²
細谷 龍男¹

22. Satisfaction research for peritoneal dialysis treatment in The Jikei University Hospital. Akiko TAKUMA, Yudo TANNO, Keitaro YOKOYAMA, Takashi YOKOO, Tatsuo HOSOYA

目的:腹膜透析(PD)は在宅治療の利点を有する一方で,血液透析(HD)に比べて医療者と接する時間が短いことから,治療の実施状況や患者が抱える問題点や心情を確認する機会が少ない。そこで,PDを選択した経緯やPD開始後の満足度および問題点を調査した。

方法:2014年10~12月に東京慈恵会医科大学附属病院のPD患者42名(男性35・女性7名,年齢 63 ± 13 歳,PD継続期間 45 ± 21 月)に対してアンケート調査を実施した。

結果:90%の患者が「PDを選択してよかった」と回答した一方で,77%が導入前にもっと詳しく

情報提供して欲しかった内容を選択していた。「PDをやめたいと思ったことはありますか?」の問いに、31%がはいと回答した。しかし、PD継続に関する質問については、63%が出来るだけ長くPDを続けたい、27%がHDへ移行する前に併用療法を行いたいと回答し、HDに移行しても良いと回答したのは10%であった。「被嚢性腹膜硬化症を知っていますか?」の問いに対して、全例でICをしているにも関わらず、知っていると回答したのは31%であった。「PD関連のゴミ処理」など退院後に明らかとなった問題も散見された。PDコーディネーターによる電話相談や家庭訪問の満足度は良好であった。

まとめ：医療者からの情報提供が不足していた部分や、在宅で患者が抱えていた不安などの問題点が明らかとなり、日常生活にも配慮した全人的なケアに役立つものと考えられた。

23. 椎体骨折、高い骨密度、骨質劣化は変形性膝関節症の独立した危険因子である：長野コホート2,725例での検討

東京慈恵会医科大学整形外科講座

○木島 永二・斎藤 充
黒坂大三郎・池田 亮
西沢 哲郎・林 大輝
丸毛 啓史

23. Prevalent fracture, high bone mineral density, and poor bone quality are independent risks for knee osteoarthritis. Eiji KIJIMA, Mitsuru SAITO, Daisaburo KUROSAKA, Ryo IKEDA, Tetsuro NISHIZAWA, Hiroteru HAYASHI, Keishi MARUMO

目的：我々はこれまでに、コラーゲンに老化架橋である終末酸化/糖化産物 (Advanced glycation end products: AGEs) が増加すると、高骨密度でも骨折リスクが高まることを明らかにした (Saito M, Osteoporos Int [Review] 2010, Calcified Tissue Int [Review] 2015)。さらに、AGEsのサロゲートマーカーである尿中ペントシジン (Pen) の高値が骨折リスクマーカーとなることを長野コホートの縦断研究から見出し、骨質劣化型骨粗鬆症の概念を提唱した (JBMM 2008, JBMR 2011)。近年、AGEs (Pen) の軟骨基質への蓄積が関節症変化 (OA) を促進する可能性が指摘されている。そこで、骨

密度および骨質に影響与える因子が膝の関節症変化 (KOA) の危険因子となり得るのか検証した。

方法：対象は長野コホート (RIPID) に登録した50歳以降の女性2,725名 (65.4 ± 9.5歳) である。Kellgren and Lawrence分類のGradeII以上をOA有りとした。検討した項目は、年齢、body mass index (BMI)、腰椎骨密度、既存椎体骨折数、および血液25OHビタミンD、PTH、ホモシステイン (Hcys)、葉酸、ビタミンB12と、尿中PenとNTx、である。KOAの有無に関してこれらの因子を独立因子とした多変量解析を行った。

結果：KOA有り群は、年齢、BMI、骨密度、既存椎体骨折数、尿Pen、血Hcysが有意に高値、葉酸が有意に低値であった。そこで、多変量解析を行い、これらの因子が独立したKOAの危険因子になるか検討したところ、尿Pen、葉酸、椎体骨折数の高値は、年齢やBMIとは独立した危険因子であった。また、骨密度の高値はOAリスク因子であった。尿中NTxは危険因子ではなかった。

考察：今回の検討から、尿Pen高値、高骨密度、既存椎体骨折数の増加がKOAの独立した危険因子になることが明らかとなった。骨質劣化型骨粗鬆症例ではKOAのリスクが高いと考える。

24. 高齢2型糖尿病患者における糖尿病管理に関する検討

¹神奈川県立汐見台病院薬剤科

²神奈川県立汐見台病院内科

○石川麻利絵¹・蛭田 剛俊¹

齊藤 達郎¹・森田 雅之¹

小林 政司²・川口 良人²

24. Study on diabetes management in elderly patients with type 2 diabetes mellitus at Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital. Marie ISHIKAWA, Taketoshi HIRUTA, Tatsuo SAITOU, Masayuki MORITA, Seiji KOBAYASHI, Yoshindo KAWAGUCHI

目的：近年、高齢糖尿病患者ではサルコペニアの有病率が高いことや糖尿病管理が困難であることが報告されている。本邦では後期高齢者の増加に伴い、糖尿病の罹患年齢の高齢化や糖尿病有病率の割合の増加が判明している。さらに加齢に伴

う膵機能の低下は糖尿病発症や血糖管理不良へとつながる。そこで、糖尿病に関する薬剤師の関与のあり方を考える上で神奈川県立汐見台病院の高齢2型糖尿病患者の糖尿病管理に関して調査を行った。

方法：2014年7月～2015年6月に外来を受診した2型糖尿病患者を対象とし、年齢、体重、BMI、体脂肪率、体脂肪量、筋肉量、HbA1c、HbA1c7%達成率、尿中C-ペプチド（CPR）に関して調査した。

結果：対象患者は68（男43）人であり、70歳未満群（40人、男26人）、70歳以上群（28人、男17人）の順に体重は 68.7 ± 12.3 kg、 60.8 ± 13.4 kg、筋肉量は 46.2 ± 8.29 kg、 39.1 ± 7.56 kgと有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。HbA1cは70歳未満群が $7.91 \pm 2.02\%$ 、70歳以上群が $9.13 \pm 2.13\%$ と有意差が見られた（ $p < 0.05$ ）。70歳以上群では尿中CPRが 67.5 ± 50.8 /日と低く、インスリン使用率が46%と高く、HbA1c7%達成率が25%と低かった。

考察：70歳以上群では筋肉量の低下を認めたことから、同群の中にはサルコペニアの症例が存在すると考えられた。また、70歳以上群におけるHbA1c、インスリン使用率、HbA1c7%達成率の結果を踏まえると、低血糖などのリスクを減らすため血糖管理目標値を高く設定していることや高齢によりインスリンを正しく使用できていない状況が考えられた。また、高齢者の尿中CPRが低かったことから、本コホートにおいても高齢に伴いインスリン分泌能が低下していることが推測された。以上のことから高齢糖尿病患者ではサルコペニアの存在および膵機能の低下により、インスリン治療が必要となる症例がある一方、低血糖発作が生命予後に直結するリスクがあることから、高齢糖尿病患者に対して薬剤師は早期から服薬指導を行い、服薬負担の軽減や服薬アドヒアランスの向上に積極的に介入していくことが求められると考えられた。

25. 東京慈恵会医科大学の外傷診療に対する貢献度上昇のための新たな一歩：本学初のJATECコース主催

東京慈恵会医科大学救急医学講座

北村 拓也・光永 敏哉
麻植 一孝・大瀧 佑平
行木 太郎・卯津羅雅彦
小川 武希

25. The first Japan Advanced Trauma Evaluation and Care course held at The Jikei University. Takuya KITAMURA, Toshiya MITSUNAGA, Kazutaka OUE, Yuhei OHTAKI, Taro NAMEKI, Masahiko UZURA, Takeki OGAWA

平成26年中の交通事故による死亡者数は4,113人であり、14年連続で減少してはいるが、それでもすべての原因による外傷死亡者数は年間2万人を超え、救急車の搬送は約142万人にもおよぶ。「不慮の事故」は日本人の死亡原因の第6位に位置するが、若年者ほどその割合は大きく、外傷が若年者の命を奪うおもな要因となっている。つまり外傷による死亡が将来の社会活動や生産性を低下させる背景となっており、社会保障の重要な課題の一つであるといえる。

外傷診療の質を高め、防ぎうる外因死(Preventable Trauma Death)を減少させるためには、救急医療としての外傷診療システムの構築と、これに関与する医療従事者の診療技術の向上が必須である。

外傷診療では複数の診療科にわたる集学的な治療戦略が必要であり、診療に携わるすべての医師に標準的な診察手順、蘇生、全身管理、処置や手術の優先順位の判断など、包括的な診療能力が求められる。その能力向上のためには、実践に即した教育・研修が必要である。

JATEC (Japan Advanced Trauma Evaluation and Care) 外傷初期診療ガイドラインは、米国のATLS (Advanced Trauma Life Support) の診療理論を参考にし、我が国の診療実態を反映させて、日本外傷学会および日本救急医学会が作成した外傷診療の標準化プログラムであり、JATECコースは、外傷診療を行うすべての医師を対象として、ケースシナリオや実技指導を中心に、臨床現場を想定した外傷患者の診察と処置を実践する研修コースである。

発足より12年、開催300回以上の実績を誇るJATECコースを、平成27年7月11・12日に、本学大学一号館において、初めて本学主催で開催した。全国から32名の受講生と47名のインストラクターが参加して、2日間で座学、技術・技能習得、ケースシナリオ等を行い、最後に学習効果を判定するためのOSCE（客観的臨床能力評価試験）を行った。その結果、全受講生がプロバイダーの資格を取得した。今回の開催は、本学が外傷診療および教育に対する技術を高め、社会への貢献度を高める新たな一歩となると考えられた。

26. Multi-tissue control blockを用いた免疫組織化学のマネージメント：外部コントロール切片による品質管理

¹東京慈恵会医科大学附属病院病理部

²東京慈恵会医科大学病理学講座

梅澤 敬¹・本澤 恵璃¹
柴田 瑤子¹・梅森 宮加¹
田所 嗣美¹・堀口 絢奈¹
石橋 智美¹・土屋 幸子¹
春間 節子¹・根本 淳¹
高橋 潤¹・河西美智子¹
深澤 寧¹・福田由美子¹
保坂 倫子¹・木村 寛子¹
三石 雄大¹・萬 昂士¹
会澤 大介¹・廣岡 信一¹
清川 貴子¹・池上 雅博²
鷹橋 浩幸¹

26. Immunohistochemical management using multitissue control blocks: quality control by external control sections. Takashi UMEZAWA, Eri HONZAWA, Youko SHIBATA, Miyaka UMEMORI, Tsugumi TASHO, Ayana HORIGUCHI, Tomomi ISHIBASHI, Sachiko TSUCHIYA, Setsuko HARUMA, Jun NEMOTO, Jun TAKAHASHI, Michiko KASAI, Nei FUKAZAWA, Yumiko FUKUDA, Michiko HOSAKA, Hiroko KIMURA, Takehiro MITSUISHI, Takashi YOROZU, Daisuke AIZAWA, Shinichi HIROOKA, Takako KIYOKAWA, Masahiro IKEGAMI, Hiroyuki TAKAHASHI

目的：乳癌、胃癌、肺癌、近年ではEML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌においては高感度ポリマー法による免疫染色で分子標的療法が適応決定されるため、免疫組織化学（IHC）に対する品質

管理は不可欠である。とくに問題となるのは内部コントロール陰性であった場合、判断は困難である。病院病理部では、IHCの品質管理を実施するためMulti-tissue control blockを用い、良好な評価を得ておりその有用性について報告する。

方法：検体収集は10%中性緩衝ホルマリン固定され、ホルマリンの過固定を避けるため、採取した組織片はPBSで冷蔵庫（4℃）保存し、収集期間は半年以内とした。コントロールとして使用する臓器は、扁桃、甲状腺、肺、膵尾、肝、大腸、前立腺、子宮筋層、胸腺腫とし、それぞれスティック状に切り出し、羊膜で包み1つにまとめパラフィン浸透し包埋した。Multi-tissue control blockは厚さ3 μmに薄切し、内部コントロールが乏しい、生検材料や血球系マーカーの同一切片上に乗せIHCを実施した。

結果：扁桃にはリンパ濾胞と扁平上皮が含まれ、リンパ腫に対する血球系マーカーや上皮性マーカー、ki-67, cyclin-D1に最適で、B細胞とT細胞領域における陽性細胞の分布や構造、ki-67は細胞増殖能が高い胚中心で高い陽性率を呈し、MIB-1インデックスの信頼度に寄与する。大腸はCK20をはじめとするサイトケラチン、筋層では神経系マーカー、α-SMA, Desmine, c-kit, calretinin, 膵尾のラ氏島は, Synaptophysin, ChromograninA, CD56が、甲状腺はTTF-1に有用であった。正常組織ではコントロールが得られないTdTやCD99は、胸腺腫が良好であった。肺はII型肺胞上皮におけるTTF-1、気管支基底細胞のp40やp63、その他サイトケラチンやNapsin Aに、子宮筋腫は筋原性マーカーや、ERとPgRの外部コントロールとして重要であった。

まとめ：自動免疫染色装置の普及により、免疫染色の標準化は進んだが、エラーは突然生じるため、同一切片上における外部コントロールによるチェック体制は不可欠である。Multi-tissue control blockは、免疫染色で陽性となる核、細胞質、細胞膜の染色強度、染色不良をみつけエラー発生の改善やIHCのマネージメントに寄与し、とくに内部コントロールを欠くことが多い生検やリンパ腫に有用である。不良染色に対する精度管理は、臨床検査のチェック対策であり病理技師の重要な役割である。

27. 東京慈恵会医科大学附属病院におけるがんのリハビリテーションへの取り組みについて

¹東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

²東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

○白井 友一¹・堀 順¹

岡道 綾¹・田中 智子¹

渡邊 基¹・佐藤 信一¹

原 貴敏²・安保 雅博²

27. Efforts toward cancer rehabilitation in our hospital. Yuichi USUI, Jun HORI, Aya OKAMICHI, Tomoko TANAKA, Motoi WATANABE, Shinichi SATO, Takatoshi HARA, Masahiro ABO

がん診療体制の充実が進められる中、2010年「がん患者リハビリテーション料」が新設され、東京慈恵会医科大学附属病院では、2015年4月に施設基準を取得し、入院中のがん患者さんに対するリハビリテーションの算定を開始した。現在、医師1名、理学療法士3名、作業療法士1名、言語聴覚士1名で従事している。2015年4月から6月までの算定実績は、腫瘍・血液内科病棟における造血幹細胞移植患者21件（うち2件は作業療法を含む）、消化管外科病棟における周術期食道がん患者13件（うち1件は摂食嚥下機能療法を含む）の理学療法介入であった。多職種連携のためのカンファレンスは、主科医師、リハビリテーション科医師、病棟看護師、理学療法士により実施している。消化管外科病棟では食道がん術後10日前後の患者さんを対象に、また、腫瘍・血液内科病棟では介入全症例を対象に、月1回の頻度で開催されている。がんはそれ自体が、患者さんに体力低下や機能障害を引き起こすが、手術・化学療法・放射線療法などの治療による合併症に対しても、二次的な障害を予防し、運動機能の低下や日常生活動作障害の予防・改善を目的としてリハビリテーションの介入を行う必要性は今後さらに増えていくことは間違いない。また、機能障害が進行しつつある患者さんの維持的リハビリテーションや、終末期の患者さんに対する援助など、目的に応じた処方がなされると考えられる。今後は、「がんのリハビリテーション研修」参加により従事者の増員を図り、多岐にわたるがん疾患に対し、がん患者リハビリテーション料算定を拡大する必要がある。その際、必要不可欠となるカンファレン

スの実施や、各科との連携をどのように行っていくかは課題である。また、各疾患について、疾患別フローチャートを作成し、共通の評価表を用いた評価を実施し、データの蓄積を伴ったリハビリテーションの効果を検討すべく取り組みたいと考える。

28. 組織検体における好酸球染色の検討：ハンセル染色の変法の開発

東京慈恵会医科大学病理学講座

○林 勇介・鈴木 正章

櫻井 和也・中島 研

須藤 明美・大和田麻美子

牧島 玲・片木 宏昭

中村 麻予・鹿 智恵

原田 徹・千葉 論

池上 雅博

28. Development of new staining technique of eosinophil by modification of Hansel staining. Yusuke HAYASHI, Masafumi SUZUKI, Kazuya SAKURAI, Ken NAKAJIMA, Akemi SUDO, Mamiko OWADA, Rei MAKISHIMA, Hiroaki KATAGI, Mayo NAKAMURA, Tomoe LU, Toru HARADA, Satoru CHIBA, Masahiro Ikegami

目的：組織診断において、好酸球の存在を確認したい場合がある。一般染色であるHE染色では好酸球がエオジンにより強く染色されるが、赤血球や細胞質など多種の組織もエオジンに染色されるため判別し難い。そのため組織ではルナ染色という好酸球染色があるが、方法が煩雑であることや好酸球と赤血球が同一色に染色されるため、現在慣用されていない。

DFS染色という特殊染色も好酸球を染め出すことで知られるが、顆粒球の顆粒をすべて染め出すため、好酸球に対する特異性はない。そのため細胞診に用いられるハンセル染色（トリイ社製エオジノステイン）という既製染色液を応用していたが、組織では安定性が得られず染色に苦慮した。

そこでハンセル染色（エオジノステイン）の変法を考案し、比較検討したところ良好な染色性を得られたので報告する。

方法：検体；鼻腔ポリープ検体 方法；酢酸を10%添加したHE染色用のエオジンに10分染色

し、好酸球など全体を染色する。その後、好酸球以外の部分を6%飽和炭酸リチウム30秒、70%エタノール30秒で分別する。最後に背景を0.004%メチレンブルー液30秒で後染色する。

結果：好酸球…桃色 背景（核、赤血球、好中球、結合組織など）…水色～青色 好塩基球、肥満細胞…紫色

結論：ハンセル染色液はエオジン液とメチレンブルー液を混合して染色する。今回開発した変法はこれらを別々に染色し、炭酸リチウムと70%エタノールによる分別を加えることにより、組織検体に対し簡易で特異的な好酸球染色を開発することができた。また、エオジンに酢酸を添加することにより染色時間の短縮にも成功した。今後の病理組織診断をする上で有用と考える。由来が不明な細胞が好酸球とともに染色される場合があり、改善が今後の課題である。

29. 歯科における周術期口腔機能管理の介入効果

東京慈恵会医科大学歯科

°竹内 理華・押岡 弘子
高山 岳志・秋山 浩之
小泉 桃子・高倉 育子
志水 俊介・臼井 緑
土屋 絵美・桑迫 翔子
佐久間寿美代・相原 美香
森田てるみ・中澤小百合
林 勝彦

29. Intervention with perioperative oral management. Rika TAKEUCHI, Hiroko OSHIOKA, Takeshi TAKAYAMA, Hiroyuki AKIYAMA, Momoko KOIZUMI, Ikuko TAKAKURA, Shunsuke SHIMIZU, Midori USUI, Emi TSUCHIYA, Shoko KUWASAKO, Sumiyo SAKUMA, Mika AIHARA, Terumi MORITA, Sayuri NAKAZAWA, Katsuhiko HAYASHI

目的：平成24年度の診療報酬改定で新設された周術期口腔機能管理（以下、周術期管理）は、病院歯科において重要な責務となっている。その目的は、周術期における口腔内環境に由来する全身合併症の予防である。東京慈恵会医科大学歯科（当科）は過去の検討結果から、歯科受診率の向上と受診時期の早期化に対策を講じてきた。結果、年々受診件数が増加し、歯科介入の重要性が周知されてきた。しかし、その予防効果については明

確に示していない。今回、周術期管理を施行した患者で、当科介入による周術期合併症の予防効果を明らかにすることを目的とした。

対象・方法：平成26年度4月から平成27年度3月までの1年間に、全身麻酔下で頭頸部、呼吸器、消化器領域などの悪性腫瘍の手術、心臓外科手術、臓器移植、骨髄移植、化学療法および放射線療法を施行した患者で、このうち周術期管理目的に当科紹介受診した605名を対象とした。依頼科、原疾患とその治療内容、当科初診から原疾患治療までの期間を今年度までのデータと比較検討した。また、口腔内感染症と血行感染での有害事象に対し統計学的に検討した。

結果：受診患者数は年々増加傾向で、初年度と比較し311例増加した。依頼科は耳鼻咽喉科、腫瘍血液内科、心臓外科が全体の約70%（431/605）を占めた。有害事象は、化学療法患者や免疫機能低下患者に多く認められた。また、原疾患の治療前に周術期管理を施行できなかった患者（治療前非介入群）は26.4%（28/106例）であったが、治療前に周術期管理を施行した患者（治療前介入群）は7.2%（36/499例）で統計学的に有意に低かった（ $p<0.01$ ）。

考察：周術期管理の対象患者、とくに免疫機能低下が危惧される患者では術前の歯科介入が合併症予防に有効であると示唆された。今後、化学療法やステロイド療法などの予定患者は、導入前の歯科介入を積極的に図ることが重要である。

30. 筋膜は自己免疫性疾患における標的臓器である

東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科

°野田健太郎・吉田 健
浮地 太郎・古谷 和裕
金月 勇・黒坂大太郎

30. The fascia is a target organ of inflammation in autoimmune diseases. Kentaro NODA, Ken YOSHIDA, Taro UKICHI, Kazuhiro FURUYA, Isamu KINGETSU, Daitaro KUROSAKA

目的：筋症状、筋逸脱酵素の上昇を呈した自己免疫性疾患において筋膜炎の有無を評価し、筋症状、筋逸脱酵素との関連を検討すること。

方法：リウマチ・膠原病内科に2007年4月から

2013年12月までに筋痛，筋力低下，血清中の筋逸脱酵素の上昇のいずれかを呈し入院した症例のうち，皮膚筋炎（DM），多発筋炎（PM），全身性エリテマトーデス（SLE），成人発症Still's病（AOSD）と診断された症例の筋MRIにおける筋膜病変，筋病変の有無，en bloc生検の病理組織における筋膜炎，筋炎の有無を検討した．さらに，MRIにおける筋膜病変，筋病変の有無，病理検査における筋膜炎，筋炎の有無と筋肉痛，筋力低下，筋逸脱酵素（creatinase（CK），aldolase値）との関連を検討した．

結果：筋痛，筋力低下，CK，aldolase値の上昇を来した症例は63例（DM26例，PM19例，clinically amyopathic dermatomyositis（CADM）9例，SLE7例，AOSD2例）であった．筋MRIにて筋膜所見を認めたのは63例中45例（71.43%）であった．その内訳はDM26例中23例（88.46%），PM19例中7例（36.84%），CADM9例中7例（77.78%），SLE7例中7例，AOSD2例中2例であった．病理学的に筋膜炎を認めたのは病理検査を行った35例中23例（65.71%）であった．その内訳はDM18例中15例（83.33%），PM8例中2例（25%），CADM6例中3例（50%），SLE3例中3例であった．筋MRIにて筋膜所見を認めた症例は筋痛が多い傾向にあった．また，病理学的に筋膜炎を認めた症例は有意に筋痛が多かった．一方MRIにおける筋病変，病理検査における筋炎と筋痛は関連がなかった．CK値が基準値内，aldolase値が上昇している症例ではCK値，aldolase値共に上昇している症例と比べて筋MRIにおける筋膜所見の頻度が高かった．病理検査における筋膜炎の頻度も高かった．

結論：さまざまな自己免疫疾患にて筋膜炎が生じうることを筋MRI，病理組織検査で証明した．筋膜は自己免疫性疾患における炎症の標的臓器であると考えられた．また，自己免疫疾患において認める筋痛と筋膜炎が関連すること証明した．筋痛を認める自己免疫疾患の評価には筋肉のみではなく筋膜の評価も必要であると考えられた．

31. 心不全症例のインスリン抵抗性に対するナトリウム利尿ペプチドの潜在的作用

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

井上 康憲・川井 真
南井 孝介・小川 和男
名越 智古・小川 崇之
吉村 道博

31. The impact of an inverse correlation between the plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on diabetic condition in patients with heart failure. Yasunori INOUE, Makoto KAWAI, Kosuke MINAI, Kazuo OGAWA, Tomohisa NAGOSHI, Takayuki OGAWA, Michihiro YOSHIMURA

背景：心不全と糖尿病は，その進展過程で互いが悪影響を及ぼしている．しかし，両者の同時期での関係（断面的解析）についての報告は少ない．これまで，ナトリウム利尿ペプチド（NP）の主たる生理作用はナトリウム利尿と血管拡張，RAA系の抑制作用であると考えられてきたが近年，代謝制御の報告もなされている．とくに，BNP過剰発現トランスジェニックマウスを用いてNPの抗肥満作用，インスリン抵抗性（IR）改善作用や抗糖尿病作用の報告がある．しかしながら，実際にヒトの心不全においてNPの代謝改善作用を報告した研究はほとんどない．本研究では，ヒト心不全症例を対象にNPとIR・肥満・糖尿病との関係を検討する．

方法：2012年2月から2014年7月までに東京慈恵会医科大学附属病院で心臓カテーテル検査を行った840症例を対象に血行動態パラメーターと，検査当日の血液生化学検査（BNP，空腹時インスリン，空腹時血糖等）を用いて解析した．急性冠症候群，1型糖尿病，インスリン使用患者は除外した．

結果：単回帰分析でHbA1cは心係数と負の相関関係（ $P<0.001$, $r=-0.255$ ）にあったが，左心拡張末期圧（LVEDP），左室駆出率（LVEF）とは有意な関係を認めなかった．HbA1cはむしろBNPと負の相関関係（ $P<0.001$, $r=-0.129$ ）を示した．また，BNPはHOMA-IRとBMIに負の相関関係があった（ $P<0.001$, $r=-0.212$ $P<0.001$, $r=-0.272$ ）．

多変量解析では，HbA1cはLVEDPおよびBNPと有意な相関は示さなかった．HbA1cの上昇は，

NPとIRの潜在的な負の関係で抑えられていると想定してつぎの多変量解析を行った。BNPは年齢、クレアチニン、LVEDPと正の相関を示し、男性、BMIそしてHOMA-IRと負の相関を示した。一方で、HbA1cとは有意な関係は認めなかった。

結論：糖尿病と心不全は継時的にみると相互に悪化すると思われるが、NPのIR改善作用・抗肥満作用が強く、その悪循環の進展は抑えられている。

32. 東京慈恵会医科大学附属病院におけるABO適合・不適合生体腎移植患者のCMV感染症の検討

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²厚木市立病院内科

○中田 泰之¹・山本 泉¹
勝俣 陽貴¹・古谷麻衣子¹
山川 貴史¹・眞船 華¹
小林 賛光¹・三留 淳¹
丹野 有道¹・大城戸一郎¹
坪井 伸夫¹・横山啓太郎¹
山本 裕康²・横尾 隆¹

32. Clinical relevance of cytomegalovirus viremia in ABO-compatible and ABO-incompatible living kidney transplantation: a retrospective case-control study. Yasuyuki NAKADA, Izumi YAMAMOTO, Haruki KATSUMATA, Maiko FURUYA, Takafumi YAMAKAWA, Aki MAFUNE, Akimitsu KOBAYASHI, Jun MITOME, Yudo TANNO, Ichiro OHKIDO, Nobuo TSUBOI, Keitaro YOKOYAMA, Hiroyasu YAMAMOTO, Takashi YOKOO

背景：サイトメガロウイルス（CMV）は移植腎レシピエントにおけるもっとも重要な感染症の一つである。年齢の増加に伴い既感染となり、CMV-IgG抗体陽性例は、移植前のドナー・レシピエントの3分の2に認められるが、抗体獲得例は健康人においてはCMV感染症に陥ることはほとんどみられない。しかしレシピエントは、移植後、拒絶反応を予防するために用いる複数の免疫抑制剤により、CMV血症・感染症を惹起しやすく、また同疾患の発症は移植腎予後の悪化につながる事が知られており、その予防・治療が重要である。さらに、近年増加しているABO不適合移植例では、ABO適合移植例に比して高度の免疫抑

制を行うことから、CMV血症・感染症を発症しやすいことが懸念され、今回、東京慈恵会医科大学附属病院（当院）における同移植例でのCMV血症・感染症の動向を評価することは、その対策を検討する上で重大な課題と考える。

目的：今回我々は、当院におけるABO適合およびABO不適合生体腎移植におけるCMV血症およびCMV感染症に関する後ろ向き観察研究を施行した。

方法：2007年11月から2013年1月までに当院で施行された40例の生体腎移植患者のうち、ABO適合33例とABO不適合7例について、年齢、性別、HLAミスマッチ数、血液型、A-B-抗体価、透析歴、CMV血症、CMV感染症、拒絶反応歴、血清クレアチニン値の2群間比較および、CMV感染症のリスク因子を単変量および多変量解析にて検討した。

結果：CMV血症はABO不適合で多く認められたが（100% vs. 51.5%, $p = 0.011$ ）、CMV感染症の発症率は変わらなかった（28.5% vs. 24.2%, $p = 1.0$ ）。CMV感染症のリスク因子はCMV-IgG抗体がドナー陽性かつレシピエント陰性の場合であった（OR：74.4（5.61-986.0）, $p = 0.001$ ）。

結論：CMV血症は、ABO不適合移植で多いものの、CMV感染症、拒絶反応歴、腎機能は両群で有意差なく、CMV-IgG抗体がドナー陽性かつレシピエント陰性であることが、CMV感染症罹患に対するリスク因子であった。

33. HD/PD併用患者の血中重炭酸濃度に血液透析液が与える変化についての検討

¹東京慈恵会医科大学附属病院臨床工学部

²東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○黒田 祐規¹・大城戸一郎²

岩谷理恵子¹・市川 善浩¹

遠藤 智久¹・平塚 明倫¹

山本 泉²・横山啓太郎²

横尾 隆²

33. The effect of acetate free citrate hemodialysis on serum bicarbonate undergoing PD and HD combined therapy. Yuki KURODA, Ichiro OHKIDO, Rieko IWAYA, Yoshihiro ICHIKAWA, Tomohisa ENDO, Akinori HIRATSUKA, Izumi YAMAMOTO, Keitaro YOKOYAMA, Takashi YOKOO

目的:東京慈恵会医科大学附属病院(当院)は、血液透析(HD)と腹膜透析(PD)の併用患者が多いことが1つの特徴である。PD患者の酸塩基平衡は、HD患者に比してアルカレミアに傾いているため、HD/PD併用療法において重炭酸濃度が高い無酢酸透析液がどのような影響を酸塩基平衡に与えるかは不明である。今回我々は当院におけるHD/PD併用患者の血中重炭酸濃度に血液透析液が与える変化について検討を行なったので報告する。

方法:対象は当院血液透析患者10名(HD群)、HD/PD併用療法患者10名(PD併用群)とした。各々酢酸添加透析液(Dドライ®透析剤)、無酢酸透析液(カーポスター®透析剤)2種類の透析液で透析を行い、透析前後の重炭酸濃度について比較検討した。

結果:①透析前の重炭酸濃度はHD群に比しPD併用群で有意に高値であった($p<0.05$)。②PD併用群において、Dドライで血液透析を行った場合、透析前後で重炭酸濃度に差はなかった。カーポスターで血液透析を行った場合、透析後重炭酸濃度が有意に上昇した($p<0.05$)。透析前と1週間後の透析前の重炭酸濃度に差はなかった。

考察:HD群においては、代謝性アシドーシスであるためカーポスターによる重炭酸の補充は適正な是正と言えるが、PD併用群においては一時的にせよ代謝性アルカローシスを助長する可能性が示唆された。慢性的な代謝性アルカローシスが

身体へ及ぼす影響については、過去に様々検討されているが、一時的な助長についての検討は過去に報告がないため、今後検討が必要であると考え。HD群とは異なる特徴を持つPD併用群に対して、酸塩基平衡に与える影響が少なからずあるため、透析液、PD液を併せて慎重に選択する必要があると考える。また、最適な透析液、PD液を選択出来るよう、臨床工学技士が果たす役割は大きいと思われる。

結論:HD/PD併用患者においては、腹膜透析液と血液透析液の選択に検討を要する。

34. マンガン造影小動物MRIによる炎症性疼痛発症過程の脳機能画像化

¹東京慈恵会医科大学総合医学研究センター

神経科学研究部

²東京慈恵会医科大学先端医学推進拠点群痛み

脳科学センター

³東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

○篠原 恵^{1,2,3}・高橋由香里^{1,2}

奥津 裕也^{2,3}・池田 亮^{2,3}

丸毛 啓史^{2,3}・加藤 総夫^{1,2}

34. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of brain activity in inflammatory pain model. Kei SHINOHARA, Yukari TAKAHASHI, Yuya OKUTSU, Ryo IKEDA, Keishi MARUMO, Fusao KATO

目的:慢性痛に苦しむ患者がもっとも多く受診するのは整形外科である。筋骨格系の痛みはしばしば慢性化し、その苦痛はQOLの著しい低下やこころの健康障害などを引き起こす。脳には特定の「痛み中枢」は存在せず、傷害や炎症の結果として感覚・情動関連脳部位群に生じる可塑的变化が慢性痛の成立に関与する。したがって、治療に難渋する慢性運動器痛の診断と治療にはその脳科学的基盤の理解が必須である。その脳内プロセスとその分子機構の解明を目的とし、高磁場小動物MRI法を用いた炎症性疼痛モデル動物の自発痛関連脳活動の可視化を試みた。

方法:炎症性疼痛モデル動物の自発痛に伴う脳活動を、神経活動依存的なマンガン蓄積の画像化に基づくマンガン造影MRI法(MEMRI; Aoki et al., 2004)を用いて評価した。C57/BL6マウスへ

MnCl₂溶液を尾静注し、23時間後に9.4 TのMRI装置を用いて脳撮像を行った。撮像の2, 6および25時間前の異なる時点で左後肢足底に5%ホルマリン溶液もしくは生理食塩水(対照群)を皮下投与し、炎症性疼痛持続後の疼痛関連脳部位のT1強調画像の輝度値変化を定量化して、関心領域(ROI)解析とvoxel解析を行った。

結果: ROI解析において、炎症持続6時間群で右扁桃体中心核の輝度値の有意な上昇、24時間群で左右扁桃体中心核、左扁桃体外側基底核、右海馬歯状回の輝度値の有意な上昇がみられた。Voxel解析では炎症持続後、これらの領域を含む広範囲な脳領域で有意な輝度値の上昇がみられた。

結論: 炎症性疼痛モデル動物において、痛みの慢性化に伴い、従来報告されてきた脳部位以外にも自発的な活動亢進が示す事実を見出した。高磁場MEMRIによる痛みの慢性化プロセスの可視化解析が慢性痛の経過と予後の客観的診断手法や治療効果の評価法の開発に貢献する可能性が示された。

35. 貼付け型プローブを用いた頸部血管における右左シャント検索

¹東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

²東京慈恵会医科大学附属病院放射線部

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
医用エンジニアリング研究部

○三村 秀毅¹・荒井あゆみ²

向井 泰司¹・池田 雅子¹

松野 博優¹・作田 健一¹

坂井健一郎¹・寺澤 由佳¹

平井 利明¹・大本 周作¹

豊田千純子¹・窪田 純³

井口 保之¹

35. Evaluation of right-to-left shunt using a novel probe attached to the cervix. Hidetaka MITSUMURA, Ayumi ARAI, Taiji MUKAI, Masako IKEDA, Hiromasa MATSUNO, Kenichi SAKUTA, Kenichiro SAKAI, Yuka TERASAWA, Toshiaki HIRAI, Shusaku OMOTO, Chizuko TOYODA, Jun KUBOTA, Yasuyuki IGUCHI

目的: 経頭蓋超音波は微小栓子検出や右左シャント検索に有用である。日本人の高齢者では側頭

骨の超音波透過性が低く、栓子検出が困難なことが多い。今回我々は、ほぼ全例で超音波が透過する頸部血管で栓子検出を行う為に開発した貼付け型プローブ(PSUP)を用いて右左シャント検索を行い、経食道心エコー(TEE)所見と対比してその有用性を検証した。

方法: 対象はTEEを施行した脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作患者で、PSUP(周波数2 MHz, 繰り返し周波数5,000 Hz, サンプルボリューム7 mm)を被験者の頸部に貼付し、総頸動脈血流波形を良好に描出できる位置と深度を探索した後にサージカルテープで固定した。生食と空気を攪拌して作製したコントラスト剤を右肘静脈より静注し、バルサルバ負荷なし1回、負荷あり3回でコントラスト剤由来の微小栓子(cMES)が検出されるかどうか、それぞれ90秒間モニタリングした。これらの結果とTEE所見を比較し、TEEで診断した右左シャント疾患に対するPSUPの診断精度を評価した。

結果: 検査は45例の脳梗塞患者(男性31例, 平均年齢60歳)で施行した。その結果、PSUPで12例(27%)がcMES陽性であり、TEEでは卵円孔開存(PFO)を19例(42%)に認めた。TEEに対するPSUPのPFO検出感度は58%、特異度96%、正診率80%であった。

結論: PSUPによる頸部血管における右左シャント検索は、TEEと比べやや感度が低かった。その理由としては、small PFOの検出がPSUPでは困難であったからと考えられた。しかし、日本人特に側頭骨ウインドウが不良な高齢者において、PSUPは右左シャント検索に経頭蓋超音波よりも有用であると示唆された。

36. 入院喘息患者における肺音解析の有用性についての検討

東京慈恵会医科大学小児科学講座

飯倉 克人・平野 大志
菊池健二郎・田知本 寛
宮田 市郎・井田 博幸

36. Effectiveness of breath sound analysis in asthma patients. Katsuhito IKURA, Daishi HIRANO, Kenjiro KIKUCHI, Hiroshi TACHIMOTO, Ichiro MIYATA, Hiroyuki IDA

はじめに：入院喘息患者の評価は従来から聴診によりなされている。聴診による評価は医師の主観的な評価であり医師間での解釈に違いがでると考えられる。近年、電子聴診器の機能の進歩により、呼吸音の解析可能となっている。

目的：喘息患者らの肺音を解析することにより、喘鳴消失までの日数の予測が可能かどうかを検討する。

方法：喘息にて入院した児らの肺音を Litmann® Electronic Stethoscopeにて録音し付属の周波数解析ソフトにて気道狭窄音の解析を施行した。周波数と喘鳴消失までの期間、入院日数との相関を検討した。

結果：対象22名、年齢 3.2 ± 0.6 歳（男12名、女10名）の入院患者にて肺音の録音が可能であった。RSウイルス感染の合併が3名に認められた。全例、mPSL：1 mg/kg/回（1日3回）点滴投与と β 刺激薬の吸入が施行された。喘鳴消失までの日数は平均 5.4 ± 0.4 日であった。呼吸音について、8名に呼気吸気ともに気道狭窄音を認め、12名には呼気時の気道狭窄音の音源が多発性に認められた。喘鳴消失までの日数は狭窄部位音源が単一と多数認めるものでは有意差は認めないが、多狭窄患者にて長期であった（多発vs単一、 4.7 vs 5.6 , $p=0.18$ ）。また喘鳴に250 Hz以下の音源を認める患児らにおいて喘鳴消失までの時間が長期にわたっていた（250 Hz以下音源ありvsなし、 5.8 vs 4.3 , $p=0.02$ ）。

結論：聴診では喘鳴の有無の確認が限界であるが、肺音解析により多発性に狭窄部位が認められる症例の選別が可能であった。また低Hz音源を認めるもの、これはおそらくラ音由来と考えられる肺炎合併例であるが、喘鳴消失までの期間が長

引くことが判明したことから、肺音解析による診療が治療期間の想定に有用であると考えられた。

37. 糖尿病における血圧変動の意義：新たな血糖-血圧クロストーク、圧化学受容器がその中心を担う

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

井内 裕之・坂本 昌也
宇都宮一典

37. The importance of blood pressure variability in diabetes mellitus: Baro-chemoreceptor plays a central role in new mechanism of cross-talk between blood glucose and blood pressure. Hiroyuki IUCHI, Masaya SAKAMOTO, Kazunori UTSUNOMIYA

背景：近年、血圧値の上昇だけでなくその変動増大が心血管イベントリスクへ繋がることが報告され、高血圧治療を再考する新たな局面を迎えている。血圧変動を調節する中心的役割を担う器官は圧受容器であるが、ごく最近解剖学的に密接に位置する化学受容器である頸動脈小体も交感神経系を介し高血圧発症に関与することが報告された。圧受容器機能低下による血圧調節の破綻が糖尿病をはじめとした糖代謝異常患者において認めていた報告はあるが、その詳細な機序および心血管合併症増悪の経路への関与の有無はまったく不明である。そこで我々は独自の臨床試験の結果も踏まえ“圧・化学受容器反射の破綻が血圧だけでなく糖代謝にも影響を及ぼし、負の連鎖を形成する”という新たな仮説を持ち検証を行った。

方法と結果：実験1；食塩感受性高血圧ラットに対し圧受容器破壊術であるsino-aortic denervation（以下SAD）を施行後、hyperinsulinemic-euglycemic clampを施行。SAD群ではSham群と比較し、インスリン感受性の低下が認められた。実験2；Wistarラットに対し化学受容器破壊術であるcarotid body denervation（以下CBD）を施行し、低血糖時の血圧反応を検討。CBD施行群ではSham群と比較し、低血糖時の昇圧反応が低下。実験3；2型糖尿病モデルラットに対しSADを施行、心肥大、心機能の低下、心筋繊維化の増悪が認められ、12/15-lipoxygenase, IL-1 β の発現がSham群と比較し亢進。それらは血糖降下剤のMetforminを投

与することで有意に抑制された。

結語：化学受容器は糖代謝異常状態を感知し、圧受容器反射低下はインスリン抵抗性の増大に結びつくことが示された。糖尿病状態では化学受容器が糖代謝異常に反応し、圧化学受容器の機能変化を介して血糖、血圧の両者に異常を来す可能性が示唆された。

38. 超高齢者における膵切除と肝切除の検討

¹東京慈恵会医科大学外科学講座

²東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

堀内 堯¹・柴 浩明²

斎藤 庸博¹・白井 陸祥¹

岩瀬 亮太²・春木孝一郎²

藤原 佑樹²・古川 賢英²

飯田 智則²・二川 康郎²

宇和川 匡²・脇山 茂樹²

遠山 洋一²・石田 祐一²

三澤 健之²・矢永 勝彦²

38. Surgical treatment for hepatobiliary and pancreatic malignancies in elderly patients. Takashi HORIUCHI, Hiroaki SHIBA, Nobuhiro SAITO, Yoshihiro SHIRAI, Ryota IWASE, Koichiro HARUKI, Yuki FUJIWARA, Kenei FURUKAWA, Tomonori IIDA, Yasuro FUTAGAWA, Tadashi UWAGAWA, Shigeki WAKIYAMA, Yoichi TOYAMA, Yuichi ISHIDA, Takeyuki MISAWA, Katsuhiko YANAGA

超高齢者の手術はHigh volume center などでは安全に施行されるようになってきているが、併存疾患および周術期合併症対策、予後を含めた手術適応など検討すべき点は多い。今回、我々は超高齢者における悪性腫瘍に対する膵切除と肝切除の治療成績について検討し、臨床的意義について考察した。

対象・方法：東京慈恵会医科大学附属病院にて膵臓癌、胆管癌、肝細胞癌、大腸癌肝転移に対して施行した70歳以上の膵切除術73例（2004年～2012年）と肝切除術103例（2000年～2011年）を対象とし、患者を70歳以上80歳未満の高齢者群と80歳以上の超高齢者群に分け、手術時間、出血量、術後合併症、在院日数、および予後について比較検討を行った。

結果：膵切除術は、73例中高齢者群68例（73.9 ± 3.0歳）、超高齢者群15例（81.5 ± 1.6歳）であ

り、肝切除術は103例中高齢者群87例（74.0 ± 2.2歳）、超高齢者群16例（83.0 ± 3.2歳）であった。手術時間、出血量、術後合併症、在院日数は膵切除、肝切除いずれにおいても高齢者、超高齢者間で有意差を認めなかった。予後に関しても、生存率（ $p=0.39$ 、 $p=0.17$ ）、無再発生存率（ $p=0.41$ 、 $p=0.10$ ）は膵切除、肝切除において高齢者、超高齢者間で有意差を認めなかった。

結語：80歳を超える超高齢者の肝胆膵領域の悪性腫瘍に対しても適切な症例選択により膵切除・肝切除を安全に施行でき、高齢者と同等の予後が期待できると考える。

39. 脳腫瘍における分子診断の有用性

¹東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

基盤研究施設（分子細胞生物学）

³東京都健康長寿医療センター

鈴木 雄太^{1,2}・赤崎 安晴¹

村山 雄一¹・藤ヶ崎純子³

馬目 佳信²

39. Usefulness of molecular information for diagnosis of clinical brain tumors. Yuta SUZUKI, Yasuharu AKAZAKI, Yuichi MURAYAMA, Junko FUJIGASAKI, Yoshinobu MANOME

目的：脳腫瘍の診断は、形態学を頼りにした組織の病理学的検索だけでは困難であることも多い。そこで近年、診断には遺伝子情報を加えていく必要性が強調されてきている。これらの遺伝子情報には予後や治療効果の予測ができる因子も含まれており、臨床家としてもこの技術を習得することが重要である。今回、東京慈恵会医科大学（本学）で手術された脳腫瘍についてゲノム遺伝子の体細胞点突然変異を調べた。この検索が腫瘍の診断や性質評価に有用であったので報告する。

方法：検索の対象は、1.イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1型遺伝子（IDH1）の132番目アミノ酸のリジンからヒスチジンへの変異、2.細胞内情報伝達と細胞増殖にかかわるリン酸化蛋白、BRAF遺伝子（BRAF）の、600番目のバリンからグルタミン酸への変異である。目的の変異の遺伝子におけるマップを確認し、新たに遺伝子増幅用のプライマーを作成した。脳腫瘍の凍結切片または無

染色の組織スライドからゲノムを直接抽出・精製し、プライマーを用いてポリメラーゼ増幅法(PCR)により対象領域の増幅を行い、電気泳動法で生成物を分離、回収して塩基配列を決定した。

結果：解析の対象は3症例で、1.びまん性星細胞腫(Diffuse astrocytoma:DA)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(Dysembryoplastic neuroepithelial tumor:DNT)との鑑別、2.膠芽腫(glioblastoma:GBM)の遺伝子情報の確認、3.毛様細胞性星細胞腫(pilocytic astrocytoma:PA)の除外診断を行った。1.の鑑別では、IDH1の変異が腫瘍細胞に存在したためDAの診断が確定し、後療法の選択を適切に行うことができた。2.のGBMでの遺伝子配列の確認では、腫瘍にBRAFの変異が認められ比較的稀なタイプのGBMであることと予後は比較的良好な可能性があることが判明した。3.のPAの除外診断ではBRAF V600Eが陰性だったため、病理学的には診断が難しかったPAを否定する根拠の一つとなった。しかしさらに確定診断を下すためにはKIAA1549-BRAFの融合遺伝子の存在の確認が必要なことも判明した。これらの解析は方法さえ確立すれば臨床家でも比較的簡便に行うことが可能であった。

結論：脳腫瘍の診断では遺伝子情報を含めた新たなWorld Health Organization(WHO)分類が提唱されている。これまでの脳腫瘍の診断では、形態を中心としたものが主体で免疫組織学的な検査を加えても情報が不十分な場合もある。分子診断では腫瘍の遺伝子の変異を直接同定することができるため、本学でも臨床に有用な分子診断の情報を迅速に得るための体制を確立する。

40. Fillet flapを用いた母指多指症の治療

東京慈恵会医科大学形成外科学講座

西村 礼司・松浦慎太郎

藤井美香子・宮脇 剛司

40. Fillet flap for the surgical treatment of thumb duplication. Reiji NISHIMURA, Shintaro MATSUURA, Mikako FUJII, Takeshi MIYAWAKI

目的：母指多指症はもっとも発生率の高い四肢先天異常であり東京慈恵会医科大学附属病院での手術も多い。大きさや分岐レベルといった表現型

が多彩であることから、その手術は画一でなく症例に合わせて選択する必要がある。とくに橈尺側いずれの母指も低形成な場合、片側単純切除では温存した指の低形成が目立つ。このような場合の工夫として、切除指の組織を温存指に移行するfillet flap法を用いた例を報告する。

方法：過去6年間に行った母指多指症初回手術は51例54手であった。このうち21手に対してfillet flapを用いた手術を行った。内訳は、男14手女6手、右7手左11手で、Wassel分類はⅡ型7手、Ⅲ型1手、Ⅳ型10手、Ⅴ型2手で手術時平均年齢は1歳1ヵ月であった。手術方法は、切除側母指をfillet flapとして挙上し、再建母指に掌側・背側ともにzig-zag縫合線となるようにした。必要に応じて腱移行・関節形成を行った。

結果：掌側・背側に大きな三角皮弁としてfillet flapを縫合することで縫合線は長くなるものの、fillet flap側の軟部組織量は調整しやすく掌背側皮膚の境界も温存することができた。爪甲の大きさは修正できないが、指の径を腱側に近づけることでバランスの良い母指が再建できている。

結論：母指多指症はその病名から指の余剰と捉えられ易いが、実際は本来1本の母指になるべき原基が2本に分化したものであるためいずれの母指も基本的に低形成である。低形成の程度は症例毎にさまざまであるが、両側母指の大きさに偏りが少ない場合はいずれを切除しても温存した母指の低形成が目立つ。このような場合、両側を構成する要素を合わせて新たな母指を再建する方針で治療を行っている。fillet flapは切除指の組織を活用する方法として有用であり、良い形態が得られている。

41. Sirolimus-eluting ステントと Everolimus-eluting ステントの慢性期ステント内再狭窄率比較：東京慈恵会医科大学循環器内科関連6施設の統合PCIデータベースから -

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院循環器内科

²埼玉県立循環器呼吸器病センター循環器科

³富士市立中央病院循環器内科

⁴東京慈恵会医科大学附属病院循環器内科

⁵東京慈恵会医科大学附属第三病院循環器内科

⁶西埼玉中央病院循環器内科

鈴木健一朗¹・石川 哲也^{1,2}

武藤 誠²・阪本 宏志³

小川 崇之⁴・森 力⁵

橋本 浩一⁶・久保田健之¹

中田耕太郎¹・小武海公明¹

吉村 道博⁴

41. Propensity-score matched comparison of mid-term angiographic outcomes between sirolimus-versus everolimus-eluting stents for de novo coronary stenosis: insights from a multicenter registry in The Jikei University. Kenichiro SUZUKI, Tetsuya ISHIKAWA, Makoto MUTOH, Hiroshi SAKAMOTO, Takayuki OGAWA, Chikara MORI, Koichi HASHIMOTO, Takeyuki KUBOTA, Kotaro NAKATA, Kimiaki KOMUKAI, Michihiro YOSHIMURA

背景：RESET試験では第2世代DES everolimus-eluting stent (EES) の慢性期再狭窄率が第1世代DES sirolimus-eluting stent (SES) に対して非劣性であることが示された。しかし、本邦においてEESのSESに対する優位性は示されていない。

目的：東京慈恵会医科大学循環器内科関連6施設の統合されたPCIデータベースからEESの慢性期再造影所見がSESより優位であるかどうかを検討した。

方法：本研究は、後ろ向き、非割り付け、病変単位、6施設の共同研究である。2004年8月から2014年10月までに新規病変に対して待機的に施行されたPCIのなかで、PCI後30日間に重大な心事故がなく、550日以内に再造影検査を行ったSES 1793病変、EES 1303病変を集計した。28の関連因子はpropensity-score matching解析を行ってadjustし、慢性期再造影時の再狭窄 (binary in-stent restenosis (%DS > 50)) 率を評価項目とした。Adjust後、logistic regression解析にてEESが再狭窄の規定因子となるのかを検討した。

結果：背景因子をadjustした各群1215病変では、EES群の再狭窄率は4.6%であり、SES群の7.2%より有意に低値であった (p=0.006)。EESは再狭窄の規定因子であった (オッズ比：0.57, 95% CI 0.39-0.82, p=0.003)。

結語：本邦で初めてEESの慢性期再造影所見がSESより優位であることを示した

42. 要介護高齢者における歯と認知度

ホームクリニックなかの

今泉 忠芳

42. Tooth and recognition scale in aged with care. Tadayoshi IMAIZUMI

要介護高齢者には脳血管障害後遺症、認知症などの疾患のある場合があり、それらには歯の欠損のみられる例が多い。今回、要介護高齢者の歯と認知度の観察を行ったので報告する。

症例と方法：症例；介護型病院入院102例 (要介護高齢者, 男性M 30, 女性F 72, 年令70~98) を対象とした。対象を年令70歳代, 80歳代, 90歳代に分けて観察した。対象の栄養摂取；経口摂取 (経口), 経管栄養 (経管) とした。方法；歯の情報は観察によった。認知度は長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) によった。

結果：1) 歯なし (歯0), HDS-R 10以下 2) 70歳代；経口；歯0；2/18 (11.1%), HDS-R 10以下9/48 (50%), 経管；歯0；6/9 (66.6%), HDS-R 10以下9/9 (100%) 3) 80歳代；経口；歯0；6/28 (57.1%), HDS-R 10以下8/28 (28.6%), 経管；歯0；10/17 (57.1%), HDS-R 10以下10/10 (100%) 4) 90歳代；経口；歯0；10/19 (27.2%), HDS-R 10以下14/19 (73.6%), 経管；歯0；27/37 (54.7%), HDS-R10以下37/37 (100%)

疾患別と歯：くも膜下出血とラクナ脳梗塞では歯のみられる例が散見された。認知症では歯0が多くみられた。

厚生労働省の統計 (平成23年度) (統計) と本例との歯数の比較：統計70歳代では歯数約20本, 本例70歳代では経口12~14本, 経管7~11本。

考察：要介護高齢者では結果にみるように、歯の欠損がみられた。栄養摂取状態からみると経管は経口よりも歯の欠損が顕著で、認知度の低下も

顕著であった。90歳代経口では80歳代経口よりも歯0の頻度が少ないようであった。90歳代の年齢はそれなりの生理的状態であると思われた。

結論：要介護高齢者では、歯の欠損とそれに比例して認知度の低下がみられた。健常者との比較（統計）においても歯の欠損はみられるとおもわれた。

43. 距骨外側突起骨折に対して鏡視下整復固定術を施行した1例

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

○村山 雄輔・舟崎 裕記
林 大輝・坂本佳那子
敦賀 礼・山口 雅人
田中 康太・丸毛 啓史

43. Arthroscopic assisted reduction and internal fixation of a fracture of the lateral process of the talus: A case report. Yusuke MURAYAMA, Hiroki FUNASAKI, Hiroteru HAYASHI, Kanako SAKAMOTO, Rei TSURUGA, Masato YAMAGUCHI, Kota TANAKA, Keisi MARUMO

距骨外側突起骨折は比較的稀な骨折である。今回私どもは、距骨外側突起骨折に対して鏡視下整復固定術を行い、良好な短期成績を得た1例を経験したので報告する。症例は22歳の女性で、スノーボードで転倒した際に受傷した。単純X線像およびCTで、約3mmの転位を伴ったHawkins分類I型の距骨外側突起骨折と診断し、鏡視下手術を行った。足根洞直上の前外側ポータルから鏡視し、距骨外側突起直上にワーキングポータルを作製した。約3mm離開していた骨折部を整復した後、Headless compression screwで固定を行った。同時に、小骨片や軟骨片がないことを確認した。術後4週の単純X線像で、骨癒合を確認し全荷重を許可し、術後8週のCTで良好な整復位と骨癒合を確認した。術後1年3ヵ月の現在、疼痛ならびに可動域制限は認めず、Hindfoot scaleは100点であった。距骨外側突起骨折は、転位が2mm未満のI型のsimple fractureに対しては保存療法で良好な成績が得られることが報告されているが、2mm以上の転位があるものや粉碎骨折では、偽関節や距骨下の関節症性変化をきたすことから手

術療法が推奨されている。陳旧例や粉碎骨折に対しては骨片切除術が選択され、私どもは陳旧性のII型骨折に対する鏡視下骨片切除術を報告している。本症例は、3mmの転位を伴ったI型骨折であったため整復固定術を行ったが、これを鏡視下に行った報告は私どもが渉猟しえた限りでは皆無であった。本法は、低侵襲であり、open法で進入する際に一時切離する靭帯や関節包を温存できることや、軟骨や靭帯などの合併損傷の有無の確認が可能であることから、距骨外側突起骨折の有用な治療法であると考えた。

44. 腹腔鏡下子宮体癌根治術後の病理組織検査で卵巣癌が発見された重複癌の1例

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

○飯田 泰志・上田 和
國府 悦子・横須 幸太
小田嶋 俊・田畑 潤哉
黒田 高史・永吉 陽子
松野 香苗・川畑 絢子
嘉屋 隆介・斎藤 元章
矢内原 臨・山田 恭輔
岡本 愛光

44. A case of synchronous endometrial and occult ovarian cancers diagnosed after laparoscopic surgery. Yasushi IIDA, Kazu UEDA, Etsuko KO, Kota YOKOSU, Suguru ODAJIMA, Junya TABATA, Takafumi KURODA, Yoko NAGAYOSHI, Kanae MATSUNO, Ayako KAWABATA, Ryusuke KAYA, Motoaki SAITO, Nozomu YANAIHARA, Kyosuke YAMADA, Aiko OKAMOTO

緒言：2014年4月より腹腔鏡下子宮体癌根治術が保険適応となった。東京慈恵会医科大学附属病院（当院）産婦人科では早期の子宮体癌（類内膜腺癌grade1または2）症例を対象とし、これまでに15件施行している。この中で、術後病理組織検査で卵巣癌との重複癌と診断し、追加手術を行った1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例：57歳、未経妊、閉経53歳、BMI22.9。35歳時に開腹子宮筋腫核出術の既往あり。前医より子宮内膜細胞診陽性のため精査目的で当院に紹介となった。子宮内膜組織診が類内膜腺癌grade1、かつ画像所見が子宮体癌IA期相当であったため

腹腔鏡下子宮体癌根治術を行った。MRIで左卵巣に15 mm大の子宮内膜症性嚢胞を疑う嚢胞性腫瘤を認めていたが、手術時、左卵巣に悪性腫瘍を示唆する所見は認められなかった。術後の病理組織検査で子宮内膜に局限して類内膜腺癌 grade1 を認め、さらに左卵巣表層に子宮内膜症から発生したと考えられる類内膜腺癌 grade1 を認めた。以上より子宮体癌 IA 期 (pT1aN0M0) と卵巣癌 IC2 期 (pT1cN0M0) の重複癌と診断した。改めて卵巣癌の staging laparotomy として大網切除術、傍大動脈リンパ節郭清、虫垂切除術を行い、転移は認められなかった。卵巣癌の術後化学療法として TC 療法 (PTX: 175 mg/m², CBDCA: AUC6) を 6 コース行い、術後 10 ヶ月の時点で再発を認めていない。

考察：子宮体癌と卵巣癌の重複癌は、単独の子宮体癌、卵巣癌と比較して発症年齢が低い、閉経前に発症する、BMIが高い、などの報告があるが、本症例ではいずれもあてはまらなかった。一方で子宮内膜症の合併率が高い (19-31%) との報告もあり、本症例のように術前に子宮内膜症の合併を疑う子宮体癌症例では卵巣癌との重複癌を鑑別する必要があると考えられた。

45. 移植患者の介入の1例：管理栄養士の病棟配置業務でかかわった患者

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内科学講座腫瘍・血液内科

°坂本愛有美¹・福土 朝子¹

小中原康子¹・小林 明美¹

濱 裕宣¹・矢野 真吾²

相羽 恵介²

45. Nutritional improvement in the patient undergoing bone marrow transplantation by an attending administrative dietitian. Ayumi SAKAMOTO, Asako FUKUSHI, Yasuko KONAKAHARA, Akemi KOBAYASHI, Hironobu HAMA, Shingo YANO, Keisuke AIBA

目的：東京慈恵会医科大学附属病院（当院）では、2014年4月より入院中の患者に早期治癒と退院に向けた栄養サポートを行うことを目的として管理栄養士を病棟に配置した。今回、病棟配置業務にてかかわった1症例について報告する。

方法：病棟配置 (6H14H) における患者の介入方法は、入院直後の食事内容の説明、治療開始後の食事量の確認、食事内容相談の実施である。また、チーム医療として病棟での他職種カンファレンスの参加、回診に同行している。

症例：53歳、女性。身長160 cm、体重41 kg (BMI 16.0)。201X年9月下旬、検診の血液検査において異常がみつきり、東京慈恵会医科大学附属第三病院で急性骨髄性白血病 (AML) と診断された。化学療法で寛解が得られ、その後地固め療法を3コース施行した。201X年2月に非血縁者間同種骨髄移植目的で当院に転院となった。

介入結果：移植後、中心静脈カテーテルの感染が疑われておもな栄養投与経路が経口摂取となった段階で介入を開始した。介入時の体重43.2 kg (BMI 16.8)、必要エネルギー量を1300 kcal (30 kcal/現体重 kg) と設定した。口腔粘膜障害や食欲不振を訴えながらも経口摂取に励むが、医療者からの声掛けにプレッシャーを感じ経口摂取量は増量しなかった。定期的に温度板から食事量を確認していたが増加せず、中心静脈カテーテルを再挿入し、高カロリー輸液と経口摂取を併用して栄養管理を行っていった。病棟の看護師と連携を取りながら、投与栄養量を把握し、患者のプレッシャーにならない介入時期を検討した。病院食と持ち込み食品で食事内容を調整し経口摂取量は1000 kcal程度まで増加した。

結論：今回の症例のように食事摂取を促すことが患者にとって負担に感じる場合がある。病棟配置により病棟スタッフとの情報共有がスムーズになり、患者の状況に応じて直接的にも間接的にも定期的に食事量の確認・調整ができた。今後、病棟配置の拡大にあたり、①栄養評価の指標の検討、②部内での連携、③病棟スタッフとの情報共有の方法の検討、が課題として挙げられた。

46. 看護学科におけるe-ポートフォリオシステムの開発と教育の評価

¹東京慈恵会医科大学医学部看護学科

²東京慈恵会医科大学教育センター

久保 善子¹・瀬山 留加¹

梶井 文子¹・高橋 衣¹

佐竹 澄子¹・石川 純子¹

遠山 寛子¹・中川ひろみ¹

北 素子¹・嶋澤 順子¹

塩原 憲治²・小松 一祐²

46. Development and evaluation of e-portfolio system for the Nursing department. Yoshiko KUBO, Ruka SEYAMA, Fumiko KAJI, Kinu TAKAHASHI, Sumiko SATAKE, Junko ISHIKAWA, Hiroko TOYAMA, Hiromi NAKAGAWA, Motoko KITA, Junko SHIMASAWA, Kenji SHIOBARA, Kazuhiro KOMATSU

e-ポートフォリオシステムの開発の目的：看護学科では主体的学習能力を「e-ポートフォリオを活用してフォリオシンキングを行うことにより、自分の意思で学びを進めてゆく力」と位置づけ、学生の主体的学習能力獲得支援ツールとしてe-ポートフォリオシステムを開発・活用している。

システムの特徴：学生のフォリオシンキングをサポートするリフレクション機能には、以下3つの特徴がある。①学生の自律的な深い学びを促進することを目指し、学生自身のビジョンとゴールについてリフレクションする機能に加え、看護学科の教育理念から抽出された学生に獲得して欲しい7つの能力（クリティカルシンキング力、コミュニケーション力、倫理観、技術、知識、態度、主体的学習力）について、ルーブリックを用いてリフレクションする機能、②看護技術ステップアップノートとの連動、③コンピューターによる科目横断総合試験との連動である。

教育の評価：e-ポートフォリオを活用した教育評価の概念枠組みに基づき、平成26年度時点でe-ポートフォリオを1年間活用した2年生の主体的学習能力を分析した。その結果、問題解決思考力と学習方略力が連動して向上しており、このことは影響因子である自己効力感や達成動機の向上に繋がると推察された。また、科目横断総合試験に関連した学生の調査では、実施直後のリ

フレクションを通して、試験結果の分析および今後の学習方法の検討が行われるため主体的学習態度が促進されうると推察された。さらに、学年進行に沿って正答率が高くなり、知識を身につけていることが明らかになった。

今後の課題：以下2点である。①学生と教員がe-ポートフォリオシステムに親しみ、気軽にアクセスして閲覧できるように、システムの機能を向上させる、②主体的学習能力の育成を意図した本システムの教育効果を検証するために、現行の評価を継続するとともに、適切に評価できる尺度の開発を行う。