

## 臨床検査医学講座

教授：鈴木 政登	臨床生理学
准教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
准教授：保科 定頼	臨床微生物学
准教授：海渡 健	臨床血液学
准教授：須江 洋成	精神神経医学
准教授：吉田 博	臨床検査医学, 循環器病学, 脂質代謝学, 臨床栄養学, 老年医学, 臨床薬理学
准教授：杉本 健一	循環器病学
講師：松浦 知和	臨床細胞生物学
講師：橋爪 敏彦	精神神経医学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床生理学に関する研究

乳酸性作業閾値 (LT) や換気性作業閾値 (VT) は低体力者や病態を有する者の有酸素性作業能指標として汎用されている。しかし、透析患者や糖尿病患者など酸-塩基平衡異常を伴う場合には細胞から血中への乳酸流出が抑制され、LT, VT 等にも影響する可能性がある。そこで、健康成人男性 9 名に塩化アンモニウム ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), 重層 ( $\text{NaHCO}_3$ ) および食塩 ( $\text{NaCl}$ ) をそれぞれ 1.87 mM/kg 経口投与し、酸-塩基平衡異常を惹起し自転車エルゴメータによる負荷漸増運動時の血中乳酸動態, LT および VT を調べた。その結果、アシドーシスでは高く、アルカローシス時には低くなることが示された。したがって、透析患者など血中 pH が変化し易い場合には注意を要する。

#### II. 臨床微生物学に関する研究

真菌染色体のユニバーサル領域を用いた DNA 塩基配列から菌種を同定する方式を確立し、従来の形態・生化学性状では困難な株の同定を行った。多剤耐性緑膿菌抗菌力測定を酸素電極装置で測定し、ホスミシンの併用効果を確認した。

ダイオキシシン分解酵素の酵素化学的性状を利用し化学療法薬母核を提案した。

#### III. 臨床化学に関する研究

1. 糖尿病など血糖コントロールの指標ヘモグロビン A1c (HbA1c) やグリコアルブミン (GA) において、特に GA の変動に関しては、慢性肝疾患でアルブミンの生物学的半減期が延長するとされる一方、網内系亢進により半減期が短縮する可能性も推

察されており、いまだ不明な点が多い。また脂肪肝では GA の動態は不明とされている。我々は ALT 異常例を対象に、GA/HbA1c (以下 GA/A1c) 比の解析を実施した。肝臓疾患患者 (ALT 異常群, 36 IU/L 以上) 255 名を対象とした。疾患別分類は肝硬変 (肝癌合併例含む) (LC+HCC) 69 名, 慢性肝炎 (CH) 66 名, 脂肪肝 (FL) 120 名となった。比較対照群として糖尿病 (DM) 患者 829 名を検討した。結果は DM の GA/A1c 比 3.05 と比較し、LC+HCC では 3.71 と有意に高値を示した。血清アルブミン (ALB) 値 ( $4.0 \leq, 3.5 \sim 4.0, < 3.5$ ) で GA/A1c 比について検討した結果、各々 3.35, 3.81, 5.01 と ALB の低下に伴い GA/A1c 比の有意な増加が認められ、血小板 (PLT) ( $15 \text{万} \leq, 10 \text{万} \sim 15 \text{万}, < 10 \text{万}$ ) での比は各々 3.34, 3.96, 4.57 と PLT の減少に伴い GA/A1c 比が有意に増加した。CH では比が 3.08 と DM の 3.05 とほぼ同様の値を示した。FL では GA/A1c 比が 2.74 と有意に低値を示した。これらの結果は ALT 異常を認める肝疾患の中で、ALB や PLT の減少を認める肝硬変群では GA/A1c 比は明らかに増加し、逆に脂肪肝群では低下することが観察された。この相違の原因は ALB の半減期の変動に起因すると考えられる。また GA/A1c 比は肝疾患の疾患分類の推定にも役立つのではないかと推察された。

2. 我々が開発した HPLC リポ蛋白定量法を応用して、LDL 直接測定法の問題点を明らかにした。運動療法の効果モニターとして、VLDL コレステロールの評価が有用であることを見出すとともに、運動によるアディポネクチンの改善には比較的長期間を要することを確認した。Jikei Heart Study のサブ解析 (性差) を行い、とくに 55 歳以上の女性においてアンジオテンシン受容体拮抗薬の治療による心血管イベントの抑制効果が確認され、第 72 回日本循環器学会のシンポジウムで発表した。

#### IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

多発性骨髄腫における染色体異常の解析：性・年齢差による相違

多発性骨髄腫の染色体異常を性・年齢別に解析した。Hypodiploid が半数以上を占め、以下 hyper, pseudo, tri/tetra で、Hypo は 59 歳以下, hyper は 60 歳以上, tri/tetra は女性に高率であった。数的増加の場合は +15 が最多で, +11, +19, +3 が続き, 減少の場合は -13 が最も多く, -Y が男性の 56%, -X が女性の 40% に見られ, 59 歳以下の症例で多く観察された。複雑異常を呈する場合が多く、女性ではその傾向が強かった。切断点では 14q32 が最多

で11q13, 1p22, 8q24の順で、1番染色体異常が最も多かった。11q13, 20q11, 2p11は男性のみに認められ、14q32に年齢差はなく、11q13, 8q24, 1p13は60歳以上。8p11, 11q21は59歳以下で頻度が高かった。モード数、数的異常、複雑さ、切断点などの点で、性・年齢別に明らかとなった特徴を把握して、基本となる分染法による染色体解析を行うことが望ましい。

## V. 循環器病学

我々は、カテーテルアブレーションによる心房細動の根治療法を主な研究テーマとしている。現在、心房細動をカテーテルアブレーションにより根治するためには、肺静脈を左房から隔離することが最も重要と考えられており、アブレーションによる肺静脈の隔離方法として、選択的な巣状隔離術と上下の肺静脈をまとめて隔離する広範隔離術とが施行されている。我々は、巣状隔離術による隔離を選択し、この方法の有効性、安全性、術式の改良を検討しており、平成19年度は、大きなサイズのlasso catheterを使用し広範に肺静脈を巣状隔離することにより治療成績や安全性を改善できること、ATPによる一過性の再伝導を指標にアブレーションを施行することにより再発率を低下できることなどを報告した。

## VI. 臨床細胞生物学

1. 伊東細胞と肝線維化との関連を明らかにするための肝臓におけるLecithin:retinol acyltransferase (LRAT)の免疫組織学的検討
2. ミニバイオ人工肝臓と<sup>13</sup>C安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発
3. 埋め込み型バイオ人工肝臓の開発
4. <sup>13</sup>C-グルコース呼吸試験によるインスリン抵抗性診断試験の開発
5. 微小癌診断のための超音波分子イメージング技術の開発
6. TGF- $\beta$ 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

## VII. 臨床精神医学に関する研究

従来どおり古典的脳波の臨床的特徴についての再考を行っており、前年度に続き6 Hz棘徐波複合、いわゆるphantomについては興味深い結果が得られたので報告を行った。6 Hz棘徐波複合は抗ヒスタミン薬にて誘発されることが報告されているが、とくに近年導入された非定型抗精神病薬により誘発されたとみられる脳波異常・発作の発現例について検討を行ったところ、同じく6 Hz棘徐波複合がみられ

たことから、非定型抗精神病薬の有するH1受容体への親和性が6 Hz棘徐波複合の発現に関わっているであろうことを推察した。その他、終夜睡眠ポリグラフ検査を用いて発作を捕捉した睡眠時異常行動をみる診断苦慮例の報告や脳神経外科との共同で精神症状を伴った側頭葉てんかんの外科治療例の報告などがなされた。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

(1) 2年次対象：機能系実習(呼吸生理学、鈴木政登)×4日、(2) 3年次対象：①症候学演習(鈴木政登2回、保科定頼1回)、②文献講読I(保科定頼後期10回、松浦知和 前期12回)、③細菌・真菌と感染実習(保科定頼4回)、④免疫学実習(保科定頼5回)、⑤医学総論III演習(保科定頼2回)、⑥研究室配属10名、(3) 4年次：①診断系・検査系・治療系実習および大講義(検査概論、RCPC各1回)の合計42回。(講座所属全教職員が担当)、(4) 5年次：①臨床実習(09:10~12:00, 13:00~17:00, 1日間)年18回。(臨床系教員、非常勤講師担当)、(5) 6年次：①病理示説(海渡健1回)、②選択実習phase I~IV合計16名受け入れ、臨床検査医学講座、スキルスラボおよび中央検査部において臨床検査実習を行った。

### 2. 研究

1) 臨床生理学的研究では、乳酸性作業閾値(LT)や換気性作業閾値(VT)はアシドーシスで高く、アルカローシス時には低くなり、透析患者など酸-塩基平衡異常に陥りやすい場合の利用には注意が必要であることを示唆した。2) 臨床微生物学的研究では、真菌染色体のユニバーサル領域を用いたDNA塩基配列から菌種を同定する方式を確立した。3) 臨床化学的研究では、ALT異常を認める肝疾患のうちALBやPLTが減少する肝硬変群ではGA/A1c比は明らかに増加し、逆に脂肪肝群では低下することを観察し、GA/A1c比が肝疾患の疾患分類の推定に有用であることを指摘した。また、吉田らが開発したHPLCリポ蛋白定量法を応用し、LDL直接測定法の問題点が明らかにされた。4) 臨床血液学・免疫学的研究では、多発性骨髄腫の染色体異常を性・年齢別に解析し、モード数、数的異常、複雑さ、切断点などの点で、性・年齢別に明らかとなった特徴を把握した上で、基本となる分染法による染色体解析を行うことが望ましいことを提案した。5) 循環器病学的研究では、大きなサイズのlasso catheterを使用し広範囲に肺静脈を巣状隔離する

ことにより治療成績や安全性が改善され、ATP による一過性の再伝導を指標にアブレーションを施行することにより再発率が低下することを報告した。

6) 臨床細胞生物学的研究は、①肝臓における Lecithin : retinol acyltransferase (LRAT) の免疫組織学的検討、②ミニバイオ人工肝臓と  $^{13}\text{C}$  安定同位体化合物代謝を利用した肝毒性試験の開発、③埋め込み型バイオ人工肝臓の開発、④  $^{13}\text{C}$ -グルコース呼吸試験によるインスリン抵抗性診断試験の開発、⑤微小癌診断のための超音波分子イメージング技術の開発、⑥ TGF- $\beta$  活性化反応を利用した肝障害診断法の開発、の成果を報告した。7) 臨床精神医学研究では、終夜睡眠ポリグラフ検査を用いて発作を捕捉した睡眠時異常行動をみる診断苦慮例の報告や脳神経外科との共同で精神症状を伴った側頭葉てんかんの外科治療例を報告した。

### 3. その他

社会的活動として、平成 19 年 7~8 月のうち 5 日間日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会(高木会館 5 階および大学 1 号館、鈴木政登)を開催した。また、多目的酸素電極装置研究会事務局を当講座内に設置(事務局長保科定頼)し、当該研究領域の運営・管理に貢献した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kisugi R, Kouzuma T, Yamamoto T, Akizuki S, Miyamoto H, Someya Y, Yokoyama J, Abe I, Hirai N, Ohnishi A. Structural and glycation site changes of albumin in diabetic patient with very high glycated albumin. *Clin Chimica Acta* 2007; 382(1-2) : 59-64.
- 2) Iwase T, Hoshina S, Seki K, Shinji H, Masuda S, Mizunoe Y. Rapid identification and specific quantification of *Staphylococcus epidermidis* by 5' nuclease real-time polymerase chain reaction with a minor groove binder probe. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(2) : 217-9.
- 3) Akizuki S, Ohnishi A. Nicotine metabolic capability following cigarette smoking in Japanese smokers with CYP2A6\*4/\*9 genotype. *Jikeikai Med J* 2007; 54(1) : 11-9.
- 4) Kaito K, Otsubo H, Takahara S, Hyouki M, Abe M, Abe I, Usui N. Carcinoembryonic antigen-producing multiple myeloma detected by a transcription-reverse transcription concerted reaction system. *Int J Hematol* 2007; 85(2) : 128-31.
- 5) Saito M, Matsuura T, Nagatsuma K, Tanaka K, Maehashi H, Shimizu K, Hataba Y, Kato F, Kashimori I, Tajiri H, Braet F. The functional inter-relationship between gap junctions and fenestrae in endothelial cells of the liver organoid. *J Membr Biol* 2007; 217(1-3) : 115-21.
- 6) Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa K, Hano H, Fukunaga M, Matsushima M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tagiri H. Useful detection of CD147(EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21) : 2913-7.
- 7) Braet F, Nagatsuma K, Saito M, Soon L, Wisse E, Matsuura T. The hepatic sinusoidal endothelial lining and colorectal liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(6) : 821-5.
- 8) Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J Virol Methods* 2008; 148(1-2) : 174-81.
- 9) 横山雄介, 加藤庸介, 平井徳幸, 大西明弘, 島田 貴, 溝呂木ふみ, 山崎哲志. 骨髓異形成症候群の治療経過中に出現した後天性第 V 因子インヒビターについて. *日検血会誌* 2007; 8(3) : 312-7.
- 10) 宮本博康, 渡邊裕子, 木杉玲子, 平井徳幸, 大西明弘. 攪拌機能を持つ新型ヘモグロビン A1c 測定装置の評価. *医療と検査機・試薬* 2007; 30(5) : 491-8.
- 11) 大西明弘. 高齢者における薬物動態の特徴. *臨床薬理* 2008; 39(1) : 2-5.
- 12) 坂本光男, 河野 緑, 保科定頼, 小泉信夫, 武藤麻紀, 渡辺治雄. これまでに経験したレプトスピラ症 4 例の検討. *IASR* 2008; 29(1) : 8-10.
- 13) 若林真理子, 富永健司, 坂本和美, 鶴川治美, 前田沙織, 田村 卓, 阿部郁朗, 海渡 健. メロベネム, イミペネムの緑膿菌に対する Percent Time Above MIC (%T>MIC) の比較検討 モンテカルロシミュレーション法を用いた解析. *日臨微生物誌* 2007; 17(1) : 8-13.
- 14) 阿部正樹, 俵木美幸, 黒沢秀夫, 阿部郁朗, 堂満憲一, 海渡 健. non-RIA 法による 4 種の血中コルチゾール測定法の比較検討. *日臨検自動化会誌* 2007; 32(2) : 221-6.
- 15) 中田瞳美, 阿部美佐子, 黒沢秀夫, 小池 優, 平田龍三, 阿部郁朗, 吉田 博, 海渡 健. 新規測定試薬による VLDL-TG とメタボリックシンドローム関連血清パラメーターとの関連性. *日臨検自動化会誌* 2007;

- 32(5) : 778-83.
- 16) 高橋千絵子, 丹野純子, 吉田美雪, 菱木光太郎, 松本 梢, 荒木早紀子, 栗原悦子, 小池 優, 平田龍三, 阿部郁朗, 海渡 健. 巨大血小板を伴う血小板減少症, 難聴, 蛋白尿を呈する Epstein 症候群. 日検血会誌 2007; 8(1) : 16-20.
- 17) 神田 俊, 湯本春野, 青山 香, 高橋千絵子, 丹野純子, 吉田美雪, 菱木光太郎, 荒木早紀子, 栗原悦子, 小池 優, 平田龍三, 阿部郁朗, 海渡 健. 当院で経験した多発性骨髄腫における染色体異常の解析: 性差, 年齢差による相違. 医学検査 2007; 56(11) : 1448-51.
- 18) 萩野剛史, 海渡 健, 浅井 治, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 杉山勝紀, 斎藤 健, 大川 豊, 相羽恵介, 薄井紀子. 腫瘍崩壊症候群に伴う白血球細胞断片化による白血球数, 血小板数の偽性高値. 臨血液 2007; 48(12) : 1559-62.
- ## II. 総 説
- 1) 鈴木政登, 柴崎敏昭. 腎疾患患者の運動管理. J Clin Rehabil 2007; 16(7) : 684-8.
- 2) 大西明弘. ジェネリック医薬品と臨床現場. 臨薬理 2007; 38(2) : 109-10.
- 3) 大西明弘. 【循環器症候群 その他の循環器疾患を含めて】心膜疾患 薬物による心膜炎. 日臨 2007; 別冊循環器症候群 II : 461-4.
- ## III. 学会発表
- 1) 鈴木政登, 石山育朗 (國學院栃木短大), 形本静夫 (順天堂大学), 澤田 亨 (東京ガス), 須藤美智子 (ソニー (株)), 小田切優子 (東京医大), 田中喜代次 (筑波大学). 日本人のための健康関連体力指標 VO<sub>2</sub>max の標準化および Minimum zone (MZ) の設定. 第 62 回日本体力医学会大会. 秋田, 9 月. [日本体力医学会大会予稿集 2007; 123]
- 2) Suzuki M, Imanishi A, Shindou D, Kimura M, Shibasaki T. Mechanism for exercise-induced diuresis observed following an exhaustive short duration run. American College of Sports Medicine 54rd Annual Meeting. New Orleans, May. [Med Sci Sports Exerc 2007; 39(5 Suppl) : S274]
- 3) 木杉玲子, 高妻卓司, 山本 保, 染谷泰寿, 横山潤一, 大西明弘. グリコアルブミンが著しく高値症例の治療経過におけるアルブミン構造変化と糖化部位に関する研究. 第 50 回日本糖尿病学会. 仙台, 5 月.
- 4) 松永貴子, 渡邊優子, 石井健二, 石井裕子, 神谷昌弓, 平井徳幸, 秋月摂子, 大西明弘. 全血インターフェロン γ 測定法と従来法との比較検討において不一致を示す患者背景について. 第 54 回日本臨床検査医学会. 大阪, 11 月.
- 5) 石井裕子, 渡邊優子, 松永貴子, 石井健二, 平井徳幸, 秋月摂子, 大西明弘, 河野 緑, 保科定頼. 髄液から *Corynebacterium striatum* を検出した 1 例について. 第 19 回日本臨床微生物学会. 東京, 1 月.
- 6) 中澤 靖, 加藤哲朗, 堀野哲也, 坂本光男, 吉田正樹, 小野寺昭一, 斉藤義弘, 衛藤義勝, 富永健司, 河野緑, 保科定頼. TRC 法を用いたノロウイルス胃腸炎の診断. 第 56 回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 10 月.
- 7) 川上健志, 鈴木悠造, 大山圭介, 鈴木奈穂, 片山義博 (東京農工大), 大塚祐一郎, 中村雅哉 (森林総合研究所), 保科定頼. 塩素化ダイオキシン分解微生物 *Beobacillus midousuji* SH2B-J2 株に関する研究 (1). 日本農芸化学会 2008 年度大会. 名古屋, 3 月.
- 8) 保科定頼, 河野 緑, 槌谷恵美. 白血球中細菌核酸検査「ハイブリゼップ」による表皮ブドウ球菌感染症の検討. 第 56 回日本感染症学会東日本地方会総会. 東京, 10 月. [感染症誌 2007; 82(2) : 115]
- 9) 保科定頼, 槌谷恵美, 西脇嘉一, 河野 緑. FOM 併用療法が奏効した MDRP の薬剤感受性と FIC index の酸素電極リアルタイム測定. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2007; 122(6) : 249-50]
- 10) 河合昭人, 小池 優, 阿部郁郎, 石山育郎, 鈴木政登, 海渡 健. 健康女性の腎機能に及ぼす加齢および運動負荷の影響. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 鈴木水緒, 中村多麻美, 榎本由美, 町田規子, 森谷恵実, 池田勇一, 阿部郁朗, 海渡 健. 心房細動に対する肺静脈隔離術 (PV-ablation) 後の左房容積評価について. 第 56 回日本医学検査学会. 宮崎, 5 月.
- 12) 中田瞳美, 阿部美佐子, 黒澤秀夫, 阿部正樹, 小池優, 阿部郁朗, 海渡 健, 吉田 博. 総 TG と VLDL-TG との相違点. 第 39 回日本臨床検査自動化学会学術集会. 横浜, 9 月.
- 13) 黒沢秀夫, 阿部正樹, 阿部郁郎, 海渡 健, 阿部美佐子, 堂満憲一, 吉田 博, 廣渡祐史, 小倉 豊, 多田紀夫. HPLC による各リポ蛋白コレステロールと新規に開発された RLP-C, VLDL-TG の基準値設定と高脂血症型別比較. 第 47 回臨床化学会年次学術集会. 大阪, 11 月.
- 14) 河野 緑, 保科定頼, 高橋幸義, 阿部修三. HPLC を用いた細菌 16SrRNA の高次構造多型の解析-アフィニティーカラムによる高分子核酸の分離. 第 14 回日本遺伝子診療学会大会. 松山, 7 月.
- 15) 宮本博康, 鈴木晴美, 吉澤辰一, 横山雄介, 平井徳幸, 秋月摂子, 大西明弘. 慢性肝疾患および脂肪肝におけるグリコアルブミン/ヘモグロビン A1c 比の変動. 第 54 回日本臨床検査医学会学術集会. 大阪, 11 月.

#### IV. 著 書

- 1) 鈴木政登. 糖尿病性腎症を有する場合 (透析を含む). 津田謹輔<sup>1)</sup>, 林 達也<sup>1)</sup>(京都大学)編. 糖尿病カレントライブラリー8: 糖尿病の食事・運動療法. 東京: 文光堂, 2007. p. 182-8.
- 2) 海渡 健. 凝固分子マーカー [(フィブリンモノマー, フィブリノペプチド A, トロンビン・アンチトロンビン III 複合体, プロトロンビンフラグメント F1+2 など) (ATIII を含む)]. Medical Practice 編集委員会編. 臨床検査ガイド 2007~2008: これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた. 東京: 文光堂, 2007. p. 616-20.