

## 一般演題

### 1. 東京慈恵会医科大学附属病院における東日本大震災時の急患受け入れ状況とその傾向

東京慈恵会医科大学救急医学講座

°板井 徹也・大瀧 佑平

小川 武希

1. Emergency admissions of patients to The Jikei University Hospital during the Great East Japan Earthquake. Tetsuya ITAI, Yuhei OHTAKI, Takeki OGAWA

背景：2011年3月11日14時46分、宮城県三陸沖を震源とするマグニチュード9.0、最大震度7の地震が日本を襲った。この東日本大震災では地震とともに大津波が発生し、東北地方から関東地方の太平洋沿岸に甚大な被害を及ぼし、未曾有の死傷者・行方不明者を出した。

東京都内においても震度5強の地震を観測し、かつて226事件で戒厳指令部が置かれた千代田区九段会館の天井崩落や江東区の一部液状化をはじめとした被害とともに、交通機能の麻痺、帰宅困難者など多くの混乱をもたらした。

目的・方法：東京慈恵会医科大学附属病院（当院）の救急部は東京23区有数の2次救急医療機関として位置付けられている。地震発生直後から24時間の救急外来受診患者の記録を元に、どのような患者が受診、搬送されてきたのか明らかにする。また、救急車搬送記録の平時との相違より東京都内の混乱の状況をつまびらかにしたい。そして、130年間東京の医療を支えてきた当院が、今回の大震災時に社会貢献できたのか検証する。

結果：東京都の発表では7月1日現在、死者7名、負傷者113名の犠牲者が確認されている。住家被害は全壊13戸、半壊161戸、火災は33件であった。また、東京晴海では1.5mの津波が観測された。

東京消防庁の統計では、東日本大震災による救急搬送は195件となっている。その内訳は、外壁・天井・家具類などの落下、転倒物による外傷が40%、転倒による外傷19%、転落・転倒による外傷7%、転院搬送13%、急病4%、その他17%、である。

当院救急部の3月11日14時46分から24時間の総受診者数は、133名であり、そのうち救急車

による搬送は64名となっている。

当日は、考察を加えて報告する。

### 2. モナザイトからの溶出実験による人工放射能泉の分析

東京慈恵会医科大学アイソトープ実験研究施設

°堀内 公子・箕輪 はるか

吉沢 幸夫

2. Analysis of artificial radioactive hot springs leaching from monazite. Kimiko HORIUCHI, Haruka MINOWA, Yukio YOSHIZAWA

目的：温泉には温熱効果がある。放射能泉ではそれに加えて、放射線の人体への直接効果があるだけではなく、水の放射線分解の結果生じた多種類のイオンによる生体刺激効果がある。このため、オーストリアやロシアでは、ラドン浴をリュウマチ、喘息、痛風等の治療に用いている。さらに、ロシアでは温泉水や温水にラドンガスを添加して治療効果を上げる試みもなされている。放射線源は天然あるいは人工であるに関わらず、同一の核種は同様の作用を有する。そこで、人工的に放射能泉を作ることにより治療に関わる費用と時間を軽減できるとともに、治療の再現性を確保できると考えられる。ただし、放射線被ばくにはリスクがあり、被ばく線量を適正に抑制することが望ましい。本研究では、人工放射能泉に関する基礎研究の一環としてモナザイトを用い、人体に刺激の少ない有機酸であるクエン酸を作用させて、溶出してくる放射性成分について検討した。

方法：マレーシア産モナザイトを100メッシュにして溶出試料とした。このモナザイト5gに0.1%のクエン酸20mlを40℃で作用させ、放射性成分を溶出した。溶出条件を最適化するために条件を変え10分から12日まで溶出した：①恒温槽内で振盪する、②恒温槽内で作用容器を円回転する、③恒温槽内で作用容器を水平回転する、④超音波処理する。作用容器は蓋のついた密閉容器を使い、溶出液を1分間遠心分離した上清を放射能測定を試料とした。

放射能測定には液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いた。試料中に含まれる、1分間測定を繰り返して20回行い、その後は長寿命核種の減衰を調べるため数時間おきに20分または

60分の計測を繰り返した。放射線のスペクトル解析は、1000分間測定したデータにより行った。

結果と考察：試料中の放射能は必ずしも作用時間に比例しなかったが、作用時間が長くなるに従って増加する傾向が見られた。核種として<sup>232</sup>Th, <sup>224</sup>Raを確認できた。<sup>222</sup>Rn(トロン)の存在は、LSCでは分解能が悪く、明確には確認出来なかった。本実験と同じモナザイトを用いて9時間溶出させた人工放射能泉の $\gamma$ 線スペクトロメトリーでは、トロンの崩壊生成物である<sup>212</sup>Pbと<sup>212</sup>Biが検出されているため、本実験で得られたピークはトロンであると判定するのが妥当であると考えられる。

### 3. MTシステムを用いたレセプト査定率の改善を目的とした院内システムの開発(第1報)

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

<sup>2</sup>日本大学生産工学部マネージメント学科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学附属病院乳腺・内分泌外科

○中島 尚登<sup>1</sup>・矢野 耕也<sup>2</sup>

長澤 薫子<sup>1</sup>・安部 一之<sup>1</sup>

上竹慎一郎<sup>3</sup>・松平 浩<sup>3</sup>

湯川 豊一<sup>3</sup>・高木 一郎<sup>3</sup>

鳥海弥寿雄<sup>4</sup>・横田 邦信<sup>1</sup>

3. Development of an in-hospital system to improve the receipt assessment rate using the Mahalanobis-Taguchi system (First report). Hisato NAKAJIMA, Kouya YANO, Kaoko NAGASAWA, Kazuyuki ABE, Shinichiro UETAKE, Hiroshi MATSUDAIRA, Toyokazu YUKAWA, Ichiro TAKAGI, Yasuo TORIUMI, Kuninobu YOKOTA

目的：出来高レセプトの院内審査の査定率と労力を減らす目的で、品質工学の手法であるMahalanobis・Taguchi (MT) システムを用い、NTTデータ社製のレセプト院内審査支援システム「レセプト博士」との併用や単独使用での効率の良い東京慈恵会医科大学独自の出来高レセプト院内審査方法を検討・開発する。

方法：はじめに、MTシステムの中の、Mahalanobis・Taguchi Ajoint (MTA) 法を用い、疾患別に標準的な内容であるレセプトを抽出し、それらのレセプトデータで疾患別の単位空間と要因効果図を作成した。つぎに、審査対象の出来高

レセプトデータを用い、MTA法で個々のレセプトのMahalanobisの距離(D)および要因効果図を作成し、Dの値および要因効果図の帰属により、レセプト内容が、表示されている傷病名に照らし合わせて、適正であるかの判断の補助が可能か検討した。MTA法で検討するにあたって、レセプト内容のそれぞれの項目に対する点数は数値データとしてそのまま使用し、管理料などは点数の数値データのほかに、管理料の有無を補助的データとして、「0」、「1」などにコード化して扱った。また対象の出来高レセプトは今回は外来レセプトとした。MTA法の計算には、オーケン製PCソフトを使用した。

結果：標準とする単一の疾患のレセプトで単位空間を作成し、傷病名が一致する審査対象のレセプトのD1値の計算と要因効果図を作成した。実際の傷病名が漏れており、その結果として検査項目や処方が増えているレセプトは、標準単一レセプトの単位空間よりD値が増加し、要因効果図も変化する。したがって、対象レセプトが、病名漏れであり、記載されている傷病名に対し、適応外の検査や処方がされていると判断でき、適正な傷病名の追加が可能となる。また、D値が大きくないレセプトは適切な傷病名が記載されていると判断可能で、審査が省略できる。

結論：単一疾患のレセプトでは判断可能であった。今後は複数疾患で可能になるよう検討を続ける。

### 4. 手術室の運営改善：他職種との連携

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院手術部

<sup>2</sup>慈恵実業

○山口美千代<sup>1</sup>・尾崎さおり<sup>1</sup>

山元 直樹<sup>1</sup>・平田 房彦<sup>2</sup>

井上 徹<sup>2</sup>・畠山まり子<sup>1</sup>

近藤 一郎<sup>1</sup>・石橋 由朗<sup>1</sup>

谷 諭<sup>1</sup>

4. Improved management of the operating room: Multioccupational cooperation. Michiyo YAMAGUCHI, Saori OZAKI, Naoki YAMAMOTO, Fusahiko HIRATA, Toru INOUE, Mariko HATAKEYAMA, Ichiro KONDO, Yoshio ISHIBASHI, Satoru TANI

はじめに：2001年の新病棟建設を期に、当院

の手術部は全身麻酔用18室、局所麻酔用4室を有し年間9,000件近くの手術を行っていたが、がん患者に対しときに1ヵ月以上の手術待ち期間を要していたことや、病院経営上の視点からもより効率的な手術部運営が求められていた。また、手術部看護師は本来業務以外のピッキングや清掃に従事している時間が多く、その他不動態の増加など物流管理の問題点もあり総合的に業務内容を改善していくことが急務であった。

目的：医師・看護師・事務系職員・病院外職員をスタッフとする手術部チームを新たに発足させ、他職種との連携によりオーダリングシステムを含めた部屋運用の改善、手術部関連医療材料などの物流の抜本的見直し、オペラマスターの導入による総括的モニタリングを行い、効率的な手術室運営を目指す。

方法：

1) 2005年より手術室の運営にかかわる医師・看護師・事務系職員・病院外職員をスタッフとする手術部チームを新たに発足。

2) 手術申し込みを紙ベースからオーダリングシステムへの変更。

3) 運用のスピード化のため前投薬の廃止、一足制の導入、麻酔科医師の他、清掃業者との連携も開始。

4) 医療材料管理の効率化を図るため大学内で物流の専門部署の設立。

5) オペラマスターの導入による総括的モニタリング。

結果：

1) オーダリングシステムの導入と運用のスピード化によって、徹底した縦運用の実施、入室時間の短縮、つぎの手術へのインターバル時間の短縮などの効率化が可能となり、2009年より手術件数は年間14,000件を突破した。

2) 物流の見直しとしてDRG運用とキット使用を行うことによって看護師による術前準備・展開時間が短縮した。

3) オペラマスターの導入により手術室運用および物流の客観的評価、看護師などの業務内容の評価・適切化、診療科・医師別の手術内容の評価など手術室の運営が可視化された。

4) 手術室看護師の勤務時間の本来業務比率が

77%まで上昇し、退職や異動希望者が減少した。

結論：手術室に関わる客観的なデータの活用と他職種で構成される手術室スタッフの有機的癒合によって、大学病院手術室の効率的運営が可能となった。

## 5. 東京慈恵会医科大学附属病院救急部における、外国人患者受け入れ状況及びコミュニケーションギャップの現状

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学救急医学講座

○大村 和弘<sup>1</sup>・中山 次久<sup>1</sup>

大櫛 哲史<sup>1</sup>・松脇 由典<sup>1</sup>

谷口雄一郎<sup>1</sup>・吉川 衛<sup>1</sup>

鴻 信義<sup>1</sup>・小島 博己<sup>1</sup>

森山 寛<sup>1</sup>・大谷 圭<sup>2</sup>

奥野 憲司<sup>2</sup>・武田 聡<sup>2</sup>

平沼 浩一<sup>2</sup>・大槻 譲治<sup>2</sup>

小川 武希<sup>2</sup>

5. The present situation for accepting foreign patients and the communication gap between medical staff and patients at the outpatient clinic of the department of emergency medicine, The Jikei University Hospital. Kazuhiro OMURA, Tsuguhisa NAKAYAMA, Tetsushi OKUSHI, Yoshinori MATSUWAKI, Yuichiro YAGUCHI, Mamoru YOSHIKAWA, Nobuyoshi OTORI, Hiromi KOJIMA, Hiroshi MORIYAMA, Kei OTANI, Kenji Okuno, Satoshi TAKEDA, Kouichi HIRANUMA, Joji OTSUKI, Takeki OGAWA

昭和60年以降より我が国における外国人入国者数は、法務省の調べで年々増加の一途をたどっている。その数に比例し、医療機関の受診を必要とする外国人の数も増えることが予想される。医療を行うには、インフォームドコンセントを含めて、意思の疎通が非常に重要になる。しかし意思の疎通がうまくいかない際に医師と患者の間には、コミュニケーションギャップが生まれる。それを避けるには、患者のコミュニケーションスキル以上に、医療従事者のコミュニケーションスキルが重要である。東京慈恵会医科大学は24時間救急医療を地域に提供しているが、地域的に大使館や外国人利用客の多いホテルも多数存在し、あらゆる国籍の外国人が受診する機会が非常に多い。その中には英語以外の言語を母国語としてい

る外国人も多い。今回、2010年年末から2011年3月までの間、東京慈恵会医科大学附属病院救急部を受診希望であった外国人患に対し、診察の受け入れ・患者背景・診察の際に起きる医療従事者とのコミュニケーションギャップに関して、アンケートによる調査を行い、今後そのギャップを埋める為の方法を考察したので報告したい。

## 6. 中央診療部CCUのペイシェント・フロー：CCU増床にむけて

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

°南井 孝介・小武海公明  
荒瀬 聡史・小川 崇之  
名越 智古・松尾征一郎  
小川 和男・阿部 裕一  
香山 洋介・稲田 慶一  
森本 智・山下 省吾  
阿南 郁子・谷川 真一  
武本 知之・藤井 真也  
関山 裕士・柏木 雄介  
相澤 隆徳・鳴井 亮介  
日置 美香・谷口 郁夫  
吉村 道博

6. Patient flow in the coronary care unit of The Jikei University Hospital. Kosuke MINAI, Kimiaki KOMUKAI, Satoshi ARASE, Takayuki OGAWA, Tomohisa NAGOSHI, Seiichiro MATSUO, Kazuo OGAWA, Yuichi ABE, Yosuke KAYAMA, Keiichi INADA, Satoshi MORIMOTO, Seigo YAMASHITA, Ikuko ANAN, Shinichi TANIGAWA, Tomoyuki TAKEMOTO, Shinya FUJII, Hiroshi SEKIYAMA, Yusuke KASHIWAGI, Takatoku AIZAWA, Ryosuke NARUI, Mika HIOKI, Ikuo TANIGUCHI, Michihiro YOSHIMURA

目的：現在中央棟CCUは4床で運用されていたが、この度増床すべく工事が開始され、2011年8月から6床でリニューアルオープンする。CCUのペイシェント・フローを調査し、より多くの患者を効率的に受け入れることへの一助としたい。

方法：現体制になった、2009年4月から2011年6月までの2年3カ月のCCU入室患者の在室日数、疾患、入院経路、転帰などについて、診療録から調査をおこなった。

結果：この期間の収容患者数はのべ524人で、

平均在室日数は5.0日（中央値は3日）であった。疾患別では、急性心筋梗塞が105人（平均在室日数5.5日）、不安定狭心症が127人（3.1日）、急性心不全が109人（6.8日）、肺血栓塞栓症が27人（3.7日）、急性大動脈解離が20人（9.3日）、頻脈性不整脈が34人（4.4日）、徐脈性不整脈が13人（2.5日）であった。また、手技などの合併症によるものが31人（6.7日）であった。急性大動脈解離、急性心不全でCCU在室が長期化する傾向にあった。転帰としては、CCU内死亡が3.2%、退室後も含めた院内死亡が4.8%であった。CCUに入室した患者の39%はかかりつけであり、東京慈恵会医科大学附属病院入院中で病棟から収容した患者は20%（うち56%は循環器内科入院中）、他医からの紹介は18%、青戸、第三病院を含む他院からの転院が6%であった。その一方で、紹介なし初診患者は16%であった。なお、発表当日はさらにデータをアップデートし、転帰なども検討して発表を行う。

結論：当院のCCUは、循環器内科を含む院内発症、かかりつけ患者の収容が多く、これらの受け皿となるべく病床運用を行う必要がある。紹介患者も高率であり、今後とも積極的な病診連携を継続する。その一方で、それらに配慮しつつ、可能な限りCCUネットワークからの患者を受け入れるようにすべきである。

## 7. 日米学生会議に参加して

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科5年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学分子生物学講座

°石川 陽平<sup>1</sup>・松藤 千弥<sup>2</sup>

7. Participating in the Japan-America Student Conference. Yohei ISHIKAWA, Senya MATSUFUJI

医学生の時期は、医師になる者が必ず踏むステップであり、そこで培った考えが、医師としての方向を決定する。医学的知識や技能の習得だけでなく、様々な分野に視野を広げることは有用であろう。しかし、医学部だけしかない本学では、他学部の学生と交流する機会は少なく、さらに多忙な学生生活の中で海外の学生の視点や考え方に触れることも難しい。

発表者は本年度（平成23年度）の7月から8月

にかけて行なわれる，日米学生会議（Japan-America Student Conference, JASC）に参加する機会に恵まれた。

日米学生会議は，日本初の国際学生交流プログラムであり，「世界の平和は太平洋の平和にあり，太平洋の平和は日米間の平和にある．その一翼を学生も担うべきである．」という理念の下，1934年に創設された．以後，宮澤喜一元内閣総理大臣やヘンリー・キッシンジャー元米国国務長官をはじめ，時代を担う数多くの人材を輩出しながら78年の歴史を築いている．現在では全国から選抜された大学生により構成され（医学生は少数である），幅広い問題を日米の観点のみならずグローバルな視点から検討している．

本会議は毎年夏に開催され，日米両国から36名ずつ計72名の学生が約1ヵ月にわたって共同生活を送りながら議論や活動を行う．そして参加者間の相互理解を深め，会期の終わりに開催されるフォーラムや報告書の発行を通じて，成果を長期的に社会へ還元する．

この体験が一医学生としての自分にもたらしたものをまとめ直すとともに，この会議に興味を持つ仲間が続いてくれることを願って報告したい．

## 8. 大森赤十字病院における「i-stroke（アイストローク）」の初期使用成績

<sup>1</sup>大森赤十字病院脳神経外科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

菅 一成<sup>1</sup>・松本 賢芳<sup>1</sup>

安江 正治<sup>1</sup>・高尾 洋之<sup>2</sup>

村山 雄一<sup>2</sup>・阿部 俊昭<sup>2</sup>

8. Initial experience with the "i-stroke" system at Omori Red Cross Hospital. Issei KAN, Masayoshi MATSUMOTO, Masaharu YASUE, Hiroyuki TAKAO, Yuuichi MURAYAMA, Toshiaki ABE

目的：東京慈恵会医科大学脳神経外科と富士フィルムにより共同開発されたシステム，「i-stroke（アイストローク）」が大森赤十字病院に2011年4月に導入された．「i-stroke」はiPhoneなどのスマートフォンを用いた脳卒中治療に対する遠隔画像診断治療補助システムで，院内で撮影されたCTやMRIなどの画像を，病院の

PACSより「i-stroke」専用のサーバーに匿名化後転送し，「i-stroke」を搭載したスマートフォンからパスワードを用いて画像を見るものである．当院における初期使用成績について報告し，その結果を検討する．

方法：2011年4月16日より7月16日までの3ヵ月の間に当院に来院した患者のうち，「i-stroke」を使用した17例について検討した．

結果：東京慈恵会医科大学附属病院では「i-stroke」を搭載した端末を神経内科4名，脳神経外科3名が保有し対応した．17例の患者の内訳は，くも膜下出血3例，脳出血3例，脳梗塞1例，頭部外傷7例（急性硬膜下血腫，急性硬膜外血腫，慢性硬膜下血腫），その他（腫瘍など）3例であった．「i-stroke」に画像を転送した送り主としては，神経内科5回，脳神経外科8回，外科系当直医3回，内科系当直医1回であった．手術を施行した症例は，17例中7例（41%）であった．破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血の患者で，3DCTAの画像を元に治療方針を決定し，その画像はスマートフォンでの閲覧が可能であった．また院外の専門医師と連絡しスマートフォンを閲覧しながら，手術適応など治療方針を迅速に対応することが出来た．

結論：「i-stroke」導入後3ヵ月の初期成績を報告した．今後も当院における脳卒中治療において，迅速かつ的確な診断の補助システムとして「i-stroke」が期待される．

## 9. マラリア原虫と媒介蚊の相互作用における腸管内細菌の“ゆらぎ”

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

<sup>2</sup>帯広畜産大学原虫病研究センター

<sup>3</sup>ブルキナファソ国マラリア研究・研修センター

嘉糠 洋陸<sup>1</sup>・伴戸 寛徳<sup>1,2</sup>

青沼 宏佳<sup>1</sup>・N' Fale Sagnon<sup>3</sup>

福本 晋也<sup>2</sup>

9. Mosquito-parasite interaction and bacterial phenotypic fluctuation in the midgut. Hiroataka KANUKA, Hironori BANDO, Hiroka AONUMA, N'Fale SAGNON, Shinya FUKUMOTO

生物の共生・寄生の関係において，双方に密接な生物間相互作用とそれを介した自然選択が作用

し、共進化が進むと考えられている。今回我々は、節足動物媒介性疾患であるマラリアと、その媒介節足動物であるハマダラカ (*Anopheles stephensi*)、そして蚊の腸管内に存在することが知られているセラチア菌 (*Serratia marcescens*) に着目することで、限局されたコンパートメント内における生物間相互作用を解明することを試みた。

近年、同一遺伝子を持った個体での表現型の違いが定量的に測定されている。また、*in vitro*での人工進化系の構築も進められてきている。我々は、菌体を蚊の中腸内に繰り返し導入することにより、蚊の非共生細菌であるセラチア菌の長期間培養による形質転換実験をおこなった。その結果、蚊の中腸に生着しないセラチア菌野生株 (HB3) から、長期生着可能な菌株 (HB18) を作り出すことに成功した。オリジナルである野生株HB3は、各種表現型が不安定であるのに対し、HB18株は細胞分裂周期が早く、細胞形態およびサイズがほぼ均一かつ小さく、セラチア菌の特徴である鞭毛 (flagella) の形成能力をほぼ完全に欠失していた。すなわち、HB18株では表現型“ゆらぎ”の振幅が狭いことが明らかになった。さらに、野生株は蚊中腸においてマラリア原虫の分化を著しく抑制するが、HB18株は全く影響を与えない。さらに、これらの形質を制御する鞭毛マスター調節遺伝子 *flhDC* について、HB18株ではその mRNA 発現がほぼ消失していること、またそれはプロモーターの重要制御領域 (-10 box) の変異に起因することが確認された。

また、マラリア流行地域である西アフリカ (ブルキナファソ) の野生ハマダラカ中腸から分離されたセラチア菌群について解析をおこなったところ、細胞形態および鞭毛の形成能力とマラリア原虫抑制能力の間には強い相関関係が見出された。

これらの結果は、腸管内に共存する細菌の表現型変動の振幅が、マラリア原虫とその媒介者間の適応・進化に大きく影響を与えている可能性を示唆している。今回見出された宿主-病原体相互作用の新しい側面について、最新の結果を交えて議論したい。

## 10. 過去10年間に於いて透析患者から検出されたMRSAの細菌学的検討

<sup>1</sup>神奈川県立汐見台病院臨床検査科

<sup>2</sup>神奈川県立汐見台病院内科

辻原 佳人<sup>1</sup>・本間 正史<sup>1</sup>

保坂由美子<sup>2</sup>・中田 泰之<sup>2</sup>

伊藤 秀之<sup>2</sup>・岡田 秀雄<sup>2</sup>

長谷川俊男<sup>2</sup>・櫻井 磐<sup>2</sup>

川口 良人<sup>2</sup>・松本 文夫<sup>2</sup>

10. Bacteriological study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* obtained in the past 10 years from patients undergoing dialysis. Yoshito TSUJIHARA, Tadashi HONMA, Yumiko HOSAKA, Yasuyuki NAKATA, Hideyuki ITOU, Hideo OKADA, Toshio HASEGAWA, Iwao SAKURAI, Yoshindo KAWAGUCHI, Fumio MATSUMOTO

目的：透析患者は compromised host であり、厳格な感染管理が必要である。病院感染の代表的な菌株である MRSA は透析患者のあらゆる検査材料から高率に検出される。MRSA に関するサーベイランスは透析患者の感染管理に重要である。今回、過去10年間に透析患者から分離された MRSA の検出状況や MIC の年次的な推移に関して検討を行った。

対象と方法：調査期間は2001年から2010年までの10年間である。過去10年間に2年間ごとの I~V 期に分類し、透析患者の細菌培養分離菌に関して年次的な検出状況を調査した。検出率の高い MRSA は MIC を測定した。使用薬剤は MINO, ABK, VCM, TEIC, LZD, LVFX である。各薬剤の耐性ブレイクポイント (I-R) はそれぞれ 8-16, 8-16, 4-8, 16-32, 8, 2-4  $\mu$ g/mL である。

結果：透析患者の培養検査から検出された全菌株数 (常在菌を除外した) における MRSA の検出率は I~V 期でそれぞれ、60/482 株 (12.4%)、110/552 株 (19.9%)、149/420 株 (35.8%)、129/435 株 (29.7%)、73/310 株 (23.5%) であった。合計 521 株において、材料別の検出率は尿が最も高く、239 株 (45.8%) であった。MIC に関して、検討可能であった MRSA は 91 株であり、MINO, ABK, VCM, TEIC, LZD, LVFX の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ、8, 2, 1, 2, 2, 8  $\mu$ g/mL であった。

結論：MRSA の検出率は増加傾向が認められる

が、抗MRSA薬のMICは安定している。しかし、神奈川県立汐見台病院の透析患者は尿培養からの検出率が高く、UTIの第一選択薬であるLVFXのMICが上昇しており、除菌療法における懸念材料となっている。抗菌薬の選択に制限のある透析患者はサーベイランスによる適正な抗菌薬療法の再検討が必要である。

## 11. 黄色ブドウ球菌FnBPA, FnBPBの*in vitro*, *in vivo*感染における役割

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学細菌学講座

<sup>2</sup>国際学院埼玉短期大学

°田嶋亜紀子<sup>1</sup>・弘中 一平<sup>1</sup>

杉本 真也<sup>1</sup>・岩瀬 忠行<sup>1</sup>

進士ひとみ<sup>2</sup>・水之江義充<sup>1</sup>

11. Roles of fibronectin-binding proteins A and B in *in-vitro* cellular and *in-vivo* septic infections by *Staphylococcus aureus*. Akiko TAJIMA, Ippei HIRONAKA, Shinya SUGIMOTO, Tadayuki IWASE, Hitomi SHINJI, Yoshimitsu MIZUNOE

Fibronectin-Binding Protein (FnBP) は黄色ブドウ球菌の重要な接着因子であり、菌はこの因子を介して細胞外マトリクスに結合し組織に接着する他、種々の細胞に侵入することが報告されている。FnBPには*fnbA*, *fnbB*にコードされた2つのホモログが存在しているが、各々の感染における役割は明らかになっていない。我々は、野生型株SH1000を親株として*fnbA*, *fnbB*, *fnbA/fnbB*変異株を作成し、FnBPA, FnBPBの*in vivo*および*in vitro*感染における病原性、細胞侵入性への働きについて検討した。

5 x 10<sup>7</sup>CFUの菌をマウス (n=10) の尾静脈内に投与し、体重変化と生存率について経過観察を行い、腎臓を摘出して定着菌数を測定するとともにパラフィン切片を作製しH&E染色を行った。またNF-κB活性についてはEMSAで、サイトカインについてはELISAとRT-PCRで解析した。*in vitro*での細胞への菌の侵入については、上皮細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞、炎症性マクロファージに菌を感染させ、リゾスタフィンで細胞外の菌を溶菌後、固定・染色し細胞内菌数をカウントした。

マウスの尾静脈内感染において、親株投与群で

は著しい体重減少が認められ6日以内に全頭が死亡した。変異株投与群では、ほぼ全頭が生存したが、*fnbB*変異株では中程度の、*fnbA*変異株では軽度の体重減少が見られた。親株と比べ変異株では、腎臓への菌の接着と接着後の増殖は、著しく低下していた。脾臓でのIL-6濃度、NF-κB活性は親株と比べ*fnbA*, *fnbA/fnbB*変異株で著しく減少していたが*fnbB*変異株では有意な減少は見られなかった。つぎに、*in vitro*での細胞への菌の侵入については、上皮細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞への侵入性、炎症性マクロファージによる食菌性はいずれも 親株 ≥ *fnbB*変異株 ≥ *fnbA*変異株 ≥ *fnbA/fnbB*変異株の順に高かった。

以上より、*in vivo*, *in vitro*いずれにおいても、感染にはFnBPAがより重要であることが明らかになった。しかしながら感染の重症化においてはFnBPA, FnBPBの両者の協調作用が必要であると考えられる。

## 12. ヒトヘルペスウイルス6前初期遺伝子産物IE2とスプライシング関連因子SART3の相互作用による転写後調節と細胞特異性の解析

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

°嶋田 和也・近藤 一博

12. Roles of human herpesvirus 6 immediate-early 2 protein and splicing factor SART3 in posttranscriptional regulation and cellular tropism. Kazuya SHIMADA, Kazuhiro KONDO

目的：ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) を含むβ-ヘルペスウイルスでは、mRNAの転写後調節がウイルス遺伝子発現に重要であると考えられている。HHV-6の前初期遺伝子*iel/ie2* mRNAは、共通のプロモーターと転写開始点を持ち、選択的スプライシングによって発現する。これまでに我々は、HHV-6 IE2タンパク質がスプライシングに関与する宿主因子squamous-cell carcinoma antigen recognized by T cells-3 (SART3) と相互作用し、*iel/ie2* mRNAの選択的スプライシングに関与することが示唆される結果を得ている。

今回、IE2とSART3の相互作用によるHHV-6 *iel/ie2* mRNAの選択的スプライシング調節機構と、HHV-6の細胞特異性との関係を明らかにす

ることを目的とした。

方法：IE2と相互作用するSART3の*ie1/ie2*領域の選択スプライシング調節に対する影響を検討した。方法として、*ie1/ie2*遺伝子の全領域を含むウイルスゲノム由来のcosmid DNAと、IE1B/IE2B cDNA, SART3 cDNAあるいはSART3のアンチセンス(AS-SART3)を293T細胞にcotransfectionし、*ie1/ie2* mRNA及びpre-mRNAの発現量をreal-time RT-PCR法によって検討した。また、PBMC及び免疫系細胞株にHHV-6を感染させ、SART3の発現量と*ie1/ie2*の発現量の関係についても検討した。

結果：IE1B/IE2B及びSART3による*ie1/ie2* mRNAの発現量を検討したところ、IE1Bによって、*ie1/ie2*の発現上昇は見られないが、IE2Bによって*ie1/ie2*の発現上昇、特に*ie2*の顕著な上昇が観察された。IE2が相互作用するSART3によっても同様の結果が得られた。また、AS-SART3によっては、*ie1A/ie2A*の発現抑制が観察された。さらに、PBMC及び免疫系細胞株にHHV-6を感染させたところ、SART3の発現上昇に伴って、*ie1/ie2*の発現量も亢進した。

結論：IE2はtransactivation能を持つウイルス因子である。一方、SART3はスプライシングを促進することが報告されている宿主因子である。今回の研究では、IE2とSART3の相互作用により、*ie2* mRNAの発現を選択的に亢進することが観察された。このことは、IE2による*ie1/ie2*領域の活性化という単純な発現調節機構ではなく、IE2が転写後調節に関与していることが示唆された。

また、HHV-6感染PBMC及び免疫系細胞株において、SART3の発現上昇に伴って、*ie1/ie2*の発現も亢進することから、SART3がHHV-6の細胞特異性を決定している因子の一つであることが示唆された。

### 13. 東京慈恵会医科大学の中庭に落下した花粉の免疫学的性状

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子免疫学研究室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

○井本 明美<sup>1</sup>・永峯 佑二<sup>2</sup>

野田 祐基<sup>2</sup>・勝見 俊介<sup>2</sup>

松下 洋平<sup>2</sup>・田中 康太<sup>2</sup>

下山 雄也<sup>2</sup>・高須翔志郎<sup>2</sup>

武富 弘敬<sup>2</sup>・小澤 仁<sup>3</sup>

遠藤 朝彦<sup>3</sup>・津田真由美<sup>1</sup>

名竹 洋子<sup>1</sup>・秋山 暢丈<sup>1</sup>

斎藤 三郎<sup>1</sup>

13. Immunological characterization of pollen falling in the courtyard of The Jikei University School of Medicine. Akemi IMOTO, Yuji NAGAMINE, Yuki NODA, Shunsuke KATSUMI, Youhei MATSUSHITA, Kouta TANAKA, Yuya SHIMOYAMA Shoujiro TAKASU, Hirotaka TAKEDOMI, Hitoshi OZAWA, Tomohiko ENDOU, Mayumi TSUDA, Youko NATAKE, Nobutake AKIYAMA<sup>1</sup>, Saburo SAITOU<sup>1</sup>

背景：新聞の報道によると、本年3月24日午前、気象庁に「地面に黄色い粉がたまっている」「放射性物質ではないか」といった問い合わせが200件以上殺到した。東京慈恵会医科大学西新橋校の中庭にも同時期に黄色い粉の塊が散見されたため、それを採取して免疫学的観点から検討したので報告する。

方法：最初に、採取した黄色い粉末(慈恵)の形状を顕鏡下で観察した。その結果、その粉末はスギ花粉粒子であることが判明した。そこで、スギ花粉の主要アレルゲンであるCry j 1, Cry j 2の含量を、Western blot法及びELISA法により解析した。一方、スギ花粉アレルゲン特異的T細胞の反応性を用いて細胞性免疫の観点から評価した。さらに、慈恵の中庭に落下した花粉の*in vivo*に対する影響を調べるため、マウスに抽出液を皮下注射して抗体産生誘導能を比較した。なお、対照としてスギから採取した市販の花粒子(奈良)を用いた。

結果：顕鏡下で観察すると、慈恵の花粒子は奈良の花粒子に比べ、破碎した花粉及び不純物の混在がより多く認められた。スギ花粉アレルゲンCry j 1



の含量は、奈良の花粉に多かったが、Cry j 2は奈良に比べて慈恵の花粉に多く含まれていた。一方、慈恵の花粉は何も免疫していない健常マウスの脾細胞を非特異的に活性化した。これに対して、奈良の花粉には非特異的活性化は認められなかった。In vivoでは、慈恵の花粉抽出液を投与した群において抗体産生がより強く誘導されることが判明した。

考察：慈恵に落下した花粉ではCry j 1の局在する外表が破壊されたことでCry j 1濃度が低下し、細胞質内のデンプン粒に局在するCry j 2が抽出しやすい環境にあったと考えられる。さらに、免疫反応を強く誘導する物質を含む落花粉は、再飛散によって生体に悪影響を及ぼすことが示唆された。

#### 14. 関節リウマチの末梢血より Epstein-Barr (EB) ウイルスDNAの検出された1例

ホームクリニックなかの  
 °今泉 忠芳

14. A case of rheumatoid arthritis with Epstein-Barr virus DNA detected in the peripheral blood.  
 Tadayoshi IMAIZUMI

EBウイルスの関節リウマチへの関与については、Aldpanghら(1978)以来多くの報告があるが、関与のないという報告もあり、原因としての機序は不明である。

今回、関節リウマチ例の末梢血よりEBウイルスの検出が観察されたので報告する。

症例：年齢80歳，女，身長140cm，体重37.4 Kg，BMI 19.1.

診断：関節リウマチ (S58)，脳梗塞 (H18)，高血圧 (H18)，認知症 (H18)

関節リウマチの経過：関節リウマチ (S58) と診断され，プレドニゾロン5 mg/日投与されていた。H22年9月，発熱，関節痛あり，関節リウマチの再燃と思われた。以後プレドニゾロン10 mg/日にて経過観察している。

主な検査成績：CRP 7.58 mg/dl，RF374.9 IU/ml，MMP-3 421 ng/ml，CCP抗体 14.6 U/ml

EBウイルスDNAアッセイ：陽性

考察：関節リウマチの原因的関与については、

武井ら(1997)がRA滑膜組織のEBER-1の発現，滑膜表層細胞のLPM-1を観察し，その関与を示唆している。著者は119回成医会総会において，関節リウマチの末梢血よりEBウイルスDNAの検出を報告した。その中に関節リウマチの発症はなく，RF陽性のみの例においてEBウイルスDNAの検出が見られており，RF陽性であればEBウイルスDNAの検出が見られることが示唆されている。原因的関与と考えなくても，病態の一つとしてみる事ができると思われる。

結論：関節リウマチの末梢血よりEBウイルスDNAの検出された一例を提示した。

#### 15. アンチザイムインヒビター 1の発現解析

東京慈恵会医科大学分子生物学講座

°村上 安子・大城戸真喜子  
 滝沢 浩子・村井 法之  
 松藤 千弥

15. Expression analysis of antizyme inhibitor 1.  
 Yasuko MURAKAMI, Makiko OHKIDO, Hiroko TAKIZAWA, Noriyuki MURAI, Senya MATSUFUJI

ポリアミンを正に調節する主要制御タンパク質であるアンチザイムインヒビター1 (Azin1) は，増殖刺激，細胞周期進行やがん化に伴い変動する。Azin1は，ポリアミンにより翻訳調節や分解調節を受けるが，転写調節については不明である。ホモ接合型Azin1遺伝子トラップマウス (Azin1<sup>-/-</sup>) では，細胞内のオルニチン脱炭酸酵素 (ポリアミン合成の鍵酵素) の活性ならびにプトレッシンの濃度が低下し，肝臓の形態異常が惹起され，部分的致死となる。しかし，ノーザンブロット解析において，Azin1 mRNA が検出されている。本研究では，選択的スプライシングによる新規の転写物を同定し，野生型とAzin1<sup>-/-</sup>マウスを比較した。

まず，マウス胎仔由来繊維芽細胞で，ウエスタンブロットによりAzin1タンパク質の発現を解析した結果，ホモ接合体マウスでは野生型マウスの20～30%のAzin1タンパク質発現が認められた。その発現は野生型と同様にポリアミン投与で抑制された。つぎにAzin1遺伝子の転写開始点 (TSS) をオリゴキャッピング5'-RACE法により調べた。また，mRNA TSSデータベースに対応するプライマーを用いて，RT-PCRによりAzin1転写産物を

調べた。その結果、*Azin1*<sup>-/-</sup>マウスでは、通常のTSS (exon 1) から読まれた低レベルの全長の転写産物と、高レベルの exon 2 を欠く転写産物が検出された。また、*Azin1*<sup>-/-</sup>マウスでは、通常は低頻度でしか使用されない exon 3 を有する転写産物の発現が著しく増加した。これらに加えて、選択的スプライシングによって生じた多種の転写産物が、野生型と *Azin1*<sup>-/-</sup>マウスで見出された。これらの中には、ポリアミンによる翻訳制御、あるいはアンチザイムとの結合に必要な *Azin1* 領域に相当する配列を欠損した転写産物が含まれていた。また、上記の exon 3 を有する転写産物の発現は組織特異性を示した。

これらの結果は、*Azin1* の複雑な転写調節を示している。

## 16. 運動後急性腎不全の発症機序における腎血管収縮の寄与の検討

<sup>1</sup>東京薬科大学薬学部病態生理学

<sup>2</sup>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<sup>1</sup>・飛田 将希<sup>1</sup>

長谷川 弘<sup>1</sup>・市田 公美<sup>1,2</sup>

16. Study of the contribution of renal vasoconstriction to the pathogenesis of exercise-induced acute renal failure. Makiko NAKAMURA, Masaki TOBITA, Hiroshi HASEGAWA, Kimiyoshi ICHIDA

背景：運動後急性腎不全は腎性低尿酸血症の重要な合併症として知られている。尿酸は活性酸素消去作用を持つことが知られ、低尿酸血症では運動時に増加した活性酸素を処理しきれず、腎障害が起きるとされている。その際、臨床所見として腎臓に楔状の造影剤残存を生じることが確認されている。これは運動時に増加した活性酸素が直接血管内皮細胞中のシクロオキシゲナーゼを不活化し血管を収縮させることで起こると考えられる。本研究では運動後急性腎不全が活性酸素による障害で発症するとの仮説に基づき、それが腎血管の収縮に伴うものであるかを明らかにすることを目的とした。本実験では、血管収縮性物質の一つであるアンジオテンシンII (Ang- II) に着目した。急激な運動時にはAng- IIの血中濃度が上昇することが知られ、活性酸素を産生することによって

腎臓の血管収縮および腎血流量の低下が起きるといわれている。そこでAng- IIを投与し腎血管を収縮させることで運動後の腎臓を再現し、腎障害の有無を検証した。

方法：S.D.系雄性ラットに対し、Ang- II投与を行った。処置の前後で採尿・採血し、クレアチニンクリアランス (Ccr) を算出し腎機能を評価した。また、腎組織から腎障害マーカーKidney injury molecule-1 (KIM-1) および虚血マーカーHypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) の発現をRT-PCRにより検討した。

結果・考察：Ang- II投与群の術後Ccrは術前と比較し低下した。また、RT-PCRの結果から腎障害マーカーKIM-1および虚血マーカーHIF-1 $\alpha$ の発現が確かめられた。したがって、Ang- II投与により腎障害の発生を確認することができたことから、Ang- IIによって腎血管の収縮が起こり、腎障害の発症に寄与していることが考えられる。このことから活性酸素の産生による腎血管の収縮が運動後急性腎不全の発症因子である可能性が示唆された。

## 17. 東京慈恵会医科大学附属病院における在宅血液透析 (HHD) のメーカー選定について

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学臨床工学部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○市川 善浩<sup>1</sup>・岩谷理恵子<sup>1</sup>

遠藤 友哉<sup>1</sup>・柴崎多恵子<sup>1</sup>

遠藤 智久<sup>1</sup>・平塚 明倫<sup>1</sup>

大城戸一郎<sup>2</sup>・横山啓太郎<sup>2</sup>

細谷 龍男<sup>2</sup>

17. Selection of the manufacturer of home hemodialysis equipment at The Jikei University Hospital. Yoshihiro ICHIKAWA, Rieko IWAYA, Yuya ENDO, Taeko SHIBASAKI, Tomohisa ENDO, Akinori HIRATSUKA, Ichiro OHKIDO, Keitaro YOKOYAMA, Tatsuo HOSOYA

はじめに：東京慈恵会医科大学附属病院（以下当院）血液浄化部では、包括的腎不全治療の多様性に対応することを目的として、在宅血液透析 (HHD) を開始することになった。当院臨床工学部は20名で構成され、血液浄化療法業務、集中治療業務、手術部業務、呼吸療法業務、機器管理業務が主な業務である。また、医療機器安全管理

の観点から宿直業務も行っている。当院のようなローテーション体制を取る臨床工学技士（以下CET）がHHDを開始するにあたり、メーカー選定は重要な要素となるため、メーカー選定に至った要因について検討した。

対象および方法：メーカー各社にてプレゼンテーションを実施後、比較表を作成した。CET18名を対象とし比較表よりメーカー選定において重要と思われる項目についてアンケートを実施した。

結果：アンケートの結果は、24時間サポート体制（41.9%）HHDの実績件数（34.9%）装置の使用経験（11.6%）その他（11.6%）であり、機器性能の差異は選定に影響を及ぼさなかった。24時間のサポート体制は選定の基準となったが、当院の現状を踏まえると各社とも大きな差異はなかった。HHD実績による情報提供量と装置の使用経験が選定基準の大きな要因となった。

考察および結論：HHD拡大のためには、各病院での対応だけでは限界があるため、同じ在宅透析である腹膜透析や在宅人工呼吸器のようなメーカーによる広報やサポート体制の構築が必要であると考え、医療廃棄物やコストなど具体的な啓蒙活動も求められるところであり、HHDの広がりにより、業者間の情報提供の差異が少なくなることが予想される。HHDは患者にとって、長期合併症の予防やQOLの向上などメリットも大きく、当院では教育カリキュラムの作成をすすめてHHDを開始していく予定である。当院の取り組みが今後のHHD拡大に寄与することを望む。

## 18. オルメサルタンとアゼルニジピンの併用療法における降圧非依存性尿中アルブミン減少とその予測因子：CHUO-Study（東京都中央区の11の医療機関との連携研究）より

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属晴海トリトンクリニック  
<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科  
<sup>3</sup>CHUO-Studyグループ  
 °加藤秀一<sup>1,2</sup>・阪本要一<sup>1,2</sup>  
 宇都宮一典<sup>2</sup>・CHUO-Studyメンバー<sup>3</sup>

18. Blood pressure-independent effect on urinary albumin excretion of combination therapy with olmesartan and azelnidipine and its predictors: The CHUO Study. Shuichi KATO, Yoichi SAKAMOTO, Kazunori UTSUNOMIYA, CHUO-Study member

目的：オルメサルタンとアゼルニジピンの併用（OL+AZ）療法における降圧に依存しないプレイオトロピックな尿中アルブミン（UAE）減少作用を検証し、その予測因子および背景因子を解析するべく東京都中央区の11の医療機関と連携して本研究を行った。

方法：75歳以下の外来患者で、空腹時血糖値（FPG） $\geq 100$  mg/dL、HbA1c $\geq 5.2\%$ または随時血糖 $\geq 140$  mg/dLの糖代謝異常患者で収縮期血圧（SBP） $> 130$  mmHgまたは拡張期血圧（DBP） $> 85$  mmHg（ただし糖尿病患者ではSBP $> 130$  mmHgまたはDBP $> 80$  mmHg）の46症例に対して、血圧130/80 mmHg未満を目標にOL+AZを各々10 mg+8 mgから投与開始して20 mg+16 mgへと漸増し3.5ヵ月後と7ヵ月後に血圧と尿中アルブミンを測定した（介入群）。上記の結果を年齢、性別、血圧、HbA1cをマッチさせた対照群92例（ACE-I or ARIを増量も追加もせずに観察）と比較した。

結果：OL+AZ療法介入群では3.5ヵ月後より血圧は $146 \pm 141/86 \pm 11$  mmHgから $133 \pm 12/78 \pm 10$  mmHgへと有意に（ $p < 0.0001$ ）低下改善した。UAEは3.5ヵ月後に $66 \pm 190$  mg/gCrから $28 \pm 60$  mg/gCrへと有意に（ $p < 0.020$ ）減少改善した。ロジスティック回帰分析ではUAE減少にはベースライン（BL）時のUAE上昇が主な予測因子（相関係数0.255、標準誤差0.121、 $p=0.034$ ）であり、ROC解析ではBLのUAE10 mg/gCr以上

がUAEの減少を予測するための最適なcut point (感度:0.905, 特異度:0.857, AUC:0.895)であった。BLのUAE $\geq$ 10 mg/gCrの17例における拡張期血圧低下幅0 mmHgの際のUAE相対減少率を回帰直線から求めると-32%であった。対象群ではACE-I or ARIを増量も追加もせずUAEを減少させるには拡張期血圧を8 mmHg以上低下させる必要があることが回帰直線より明らかになった。またUAE $\geq$ 10 mg/gCrの症例群とUAE $<$ 10 mg/gCrの症例群との比較では、BLの血圧およびOL+AZ療法による血圧低下幅に有意差を認めなかった。BLの血清Crは前者で $0.7 \pm 0.2$  mg/dLと後者 ( $0.8 \pm 0.1$  mg/dL) より有意に ( $p=0.03$ ) 低くhyperfiltrationの存在が示唆された。

結論: OL+AZ療法ではBLのUAE 10 mg/gCr以上の症例で降圧非依存性の多面的な尿中アルブミン減少作用が認められた。なお、今回の共同研究を通じて、病診連携の枠組みの中で地域の医療機関と緊密な連携の下で臨床研究が可能であることが明らかとなった。

備考: HbA1cはJDS値で表示した。

## 19. フェノフィブラートの尿酸代謝とURAT1におよぼす影響

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

<sup>2</sup>東京薬科大学薬学部病態生理学

°上竹大二郎<sup>1</sup>・山口雄一郎<sup>1</sup>

西川 元<sup>1</sup>・疋田 美穂<sup>1</sup>

岡部 英明<sup>1</sup>・五味 秀穂<sup>1</sup>

市田 公美<sup>2</sup>・大野 岩男<sup>1</sup>

細谷 龍男<sup>1</sup>

19. Effects of fenofibrate on urate acid metabolism and urate transporter 1. Daijiro UETAKE, Yuichiro YAMAGUCHI, Hajime SAIKAWA, Miho HIKITA, Hideaki OKABE, Hideho GOMI, Kimiyoshi ICHIDA, Iwao OHNO, Tatsuo HOSOYA

目的: フィブラート系脂質異常症治療薬フェノフィブラートには、血清尿酸低下作用があることが知られている。健常成人を対象としたフェノフィブラートの単回投与と負荷試験の結果からフェノフィブラートの血清尿酸低下作用はその尿酸排泄促進作用に由来することを明らかにしたが、今回さらなる機序の解明を目的としてURAT1に対

する作用を検討したので報告する。

方法: ヒト胎児腎臓由来培養細胞に尿酸トランスポーターURAT1 cDNAを遺伝子導入し、安定発現細胞を作成。これを用いてフェノフィブラートの活性代謝産物であるフェノフィブリン酸、還元型フェノフィブリン酸、および対照としてロサルタン、ベンズプロマロンによる尿酸の取り込み抑制実験を行った。

結果: ベンズプロマロン、フェノフィブリン酸、還元型フェノフィブリン酸、ロサルタンはURAT1による [<sup>14</sup>C] urateの細胞への取り込みを濃度依存的に有意に抑制し、とくにベンズプロマロンは最も強い抑制を示した (IC<sub>50</sub>値 $0.13 \pm 0.01$   $\mu$ M)。ついでフェノフィブリン酸が強い抑制効果を示し、還元型フェノフィブリン酸とロサルタンは同程度の比較的弱い抑制作用を示した。フェノフィブリン酸、還元型フェノフィブリン酸、ロサルタンのIC<sub>50</sub>値は、それぞれ約 $35.68 \pm 3.94$ ,  $569.50 \pm 24.69$ ,  $570.50 \pm 28.04$   $\mu$ Mであった。

結論: 今回の*in vitro*での検討結果と、単回投与試験での尿酸排泄とフェノフィブリン酸の血中濃度のピークが投与後約6時間と一致することより、フェノフィブラートの尿酸排泄促進作用は尿中に排泄されたフェノフィブリン酸が腎臓近位尿管管腔側に存在しているURAT1を抑制することによりもたらされることが示唆された。

## 20. 幼若年齢期の習慣的運動が成熟期における体重、内臓脂肪、除脂肪量 (LBM) およびメタボリックシンドローム危険因子におよぼす影響: 遺伝性肥満・糖尿病モデルOLETFラットを用いた研究

東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

°進藤 大典・鈴木 政登

20. Effects of regular exercise in childhood on body weight, visceral fat mass, lean body mass, and metabolic syndrome risk factors in adolescent-stage obese-diabetic model OLETF rats. Daisuke SHINDO, Masato SUZUKI

目的: 糖尿病性腎症由来透析患者数の増加が著しく、わが国の透析患者数は人口比世界一である。この背景には内臓肥満を最上流因子とするメタボリックシンドローム (MS) 罹患者の増加がある。

肥満発症は遺伝性要因と生活環境に影響されると言われるが、ここ20～30年間の肥満者の増加が遺伝性要因に起因したとは思われない。近年の小児肥満者の増加と子供の体力低下とを考え合わせると、小児～学童期の運動や食事など生活環境要因の関与が大きいと思われる。とくに、肥満の両親をもつ子供でも乳児期によく動き回った子供は肥満を発症しなかったという報告や、エネルギー消費の低下が小児肥満発症増加の最重要因子であるという最近の報告は、乳児～学童期の運動が肥満発症に関与していることを強く示唆しているように思われる。

そこで、本研究では肥満糖尿病モデルOLETFラットを用い、小児～学童期相当期の一定期間運動を行わせ、その後青・壮年期相当期に到るまで安静を維持させた。この間、体重、内臓脂肪量(VFM)、除脂肪量(LBM)およびMS危険因子の推移を観察し、食事制限をした場合と比較した。

方法：幼若齢期(5～20週齢)に自発運動を行わせた後、青・壮年期相当期(45週齢)まで安静維持させた群(YE)、5～20週齢までYE群と同等体重になるよう給餌量を制限した群(YD)、5～45週齢まで安静維持させた群(Sed)に分けた。体重、血圧、摂餌量を5週間隔で計量し、小動物用CT測定装置を用い7週間隔でVFM、LBMを測定した。体組成測定と同週齢時に血糖、インスリンおよびレプチン濃度も観察した。

結果：YE群の体重は介入解除直後も有意な低値が持続したが、YD群では介入解除後速やかに増加した。介入時および介入解除後もYE群のVFMが低く、LBMの有意な高値が持続した。YE群の血糖、インスリンおよびレプチン濃度は、療法終了後もSed群に比較し有意な低値で推移した。

結論：幼若齢期の一定期間の運動が、壮年期相当期までの体重やVFMの増加を抑制し、骨格筋量を高く維持した。さらに、血糖、インスリン、レプチン濃度の増加も抑制した。

## 21. 朝食摂取頻度がメタボリックシンドローム発症に影響を及ぼすか

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院総合健診・予防医学センター

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院看護部

<sup>3</sup>日立製作所中央研究所

○和田 高士<sup>1</sup>・木下 博子<sup>2</sup>

伊藤智恵子<sup>2</sup>・佐藤さとみ<sup>2</sup>

堀川 博子<sup>2</sup>・寺島早希子<sup>2</sup>

三村 昭美<sup>2</sup>・伴 秀行<sup>3</sup>

長谷川泰隆<sup>3</sup>

21. How does the frequency of breakfast affect the occurrence of metabolic syndrome? Takashi WADA, Hiroko KINOSHITA, Chieko ITO, Satomi SATO, Hiroko HORIKAWA, Sakiko TERASHIMA, Akemi MIMURA, Hideyuki BAN, Yasutaka HASEGAWA

目的：我が国では、食習慣の乱れや運動不足等によって生活習慣病が増加してきた。とくに子どもでは朝食の欠食による学力や運動への影響があり、食育が国の施策となっている。一方で、朝食は本当に必要であるのかという疑問を持つ意見もある。生活習慣病では、メタボリックシンドローム(以下メタボ)がとくに問題視されてきた。そこで、メタボを発症していない者について、1週間あたりの朝食摂取日数別により、メタボ発症の差異を後ろ向きコホート研究から検証し、朝食の影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

対象：2004年4月から2009年3月までの期間に、2年以上連続して受診し、初回はメタボでない30歳から59歳で、かつ本研究に同意した男性3,949名(44.2±8.2歳)、女性2,155名(42.9±7.9歳)を対象とし、観察期間中のメタボ発症の有無を調査した。

方法：メタボの診断基準は、腹囲径が男性では85 cm以上、女性では90 cm以上が必要条件とし、さらに高血圧、脂質代謝異常、高血糖の3つのうち2つ以上の異常が見られた場合とされている。しかしながら、女性では腹囲径80 cmが適切という、自検を含めた多くの報告があるため、カットオフ値を80 cmとした。朝食摂取日数により0～1日、2日、3～4日、5～7日の4群にわけて、メタボ発症に差異があるかをKaplan-Meier法を用いて年齢補正して検証した。

結果：朝食摂取日数5～7日を基準として、他

群とのメタボ発症率を比較した結果、男性では2日群、3～4日群、女性では2日群が有意に高かった。男女とも0～1日群とは差異がなかった。

結語：近年、夜更かしなどにより生活リズムの乱れから、朝食を欠食する人が増加している。今回の研究から、生活習慣病の代表でもあるメタボ発症に、朝食をとったりとらなかつたりするといった乱れた食生活が関与していること、そして朝食をとらない、つまり乱れがなければメタボ発症には影響を及ぼさないことを明らかにした。

## 22. 糖尿病患者における食事負荷試験の食後2時間尿糖値からみた平均血糖値の推定（第2報）

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属青戸病院糖尿病・代謝・内分泌内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属晴海トリートメントクリニック内科

<sup>3</sup>タニタ体重科学研究所

山口いずみ<sup>1</sup>・阪本 要一<sup>2</sup>

加藤 秀一<sup>2</sup>・池田 義雄<sup>3</sup>

22. Determining average postprandial blood glucose levels by means of postprandial urine glucose levels in patients with diabetes. Izumi YAMAGUCHI, Yoichi SAKAMOTO, Shuichi KATO, Yoshio IKEDA

目的：大血管障害のリスク低減のため日々の食後血糖管理は重要である。簡易血糖測定は日々の血糖値確認に有用であるが侵襲的であり、食後1回の測定で変化の速い血糖値のピークを確認することは難しい。今回、食後血糖ピークおよび食後平均血糖値と食後2時間尿糖値（以下UG120）との相関を検討した。さらにUG120から食後の平均血糖値を推定し、食後尿糖測定の有用性を明らかにすることを目的とした。

方法：S内科の食事負荷試験に参加した糖尿病患者155名（男85，女70，HbA1c8.2%）に対し血糖値（0，30，60，120分）と尿糖定量値（0，120分）を測定した。治療法別、HbA1c別に血糖値のピークを調査した。また、食後血糖値（30，60，120分）および食後平均血糖値（食後血糖値が180 mg/dLを超える部分の血糖曲線下面積を120分で除し180 mg/dLを加えたもの）とUG120の相関を求め、ROC解析によりUG120から食後平均血糖値を推定した。

結果：治療法別の血糖値ピークは、食事療法が60分、薬物療法でBG薬が60分、SU薬およびグリニド系が120分、 $\alpha$ -GIを含む2種以上服用は120分となる割合が高かった。インスリン使用者のピークは様々であった。HbA1c別では、6.9%以下の群は60分、7%以上は120分にピークとなる割合が高かった。一方UG120と各パラメータの相関は、食後30分血糖値が $r=0.637$ 、食後60分血糖値が $r=0.637$ 、食後120分血糖値が $r=0.635$ 、食後平均血糖値が $r=0.677$ （いずれも $p<0.0001$ ）であり、食後平均血糖値との相関が最も良好であった。ROC解析の結果、食後平均血糖値180 mg/dLを検出するUG120は125 mg/dL（感度86%，特異度88%）、200 mg/dLを検出するUG120は265 mg/dL（感度87%，特異度89%）、220 mg/dLを検出するUG120は620 mg/dL（感度83%，特異度83%）であった。

結論：食後血糖値は、治療法別、HbA1c別でピークが異なることが示唆された。また同じ人であっても食事内容やその日の体調で血糖変動は異なるため、食後1回の血糖測定では高血糖のピークを把握するのは困難であることを示した。一方食後2時間尿糖値は食後血糖値との相関が良好であり、食後平均血糖値をある程度推定できるところから、食後2時間尿糖測定は食後血糖管理のためのツールとして有用と考えた。

HbA1c：JDS値

## 23. 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験を用いた非侵襲肝臓インスリン抵抗性評価法の開発

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

<sup>3</sup>海上ビル診療所

<sup>4</sup>社会保険桜ヶ丘総合病院

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学附属病院消化器外科

<sup>6</sup>防衛医科大学校医学部老年内科

○田中 賢<sup>1,2</sup>・松浦 知和<sup>2</sup>

松本 喜弘<sup>1</sup>・永妻 啓介<sup>1</sup>

齋藤 勝也<sup>3</sup>・石井 博尚<sup>4</sup>

石井 雄二<sup>4</sup>・島田 孝夫<sup>4</sup>

中田 浩二<sup>5</sup>・池脇 克則<sup>6</sup>

高木 一郎<sup>1</sup>・鈴木 政登<sup>2</sup>

田尻 久雄<sup>1</sup>

23. Noninvasive fasting <sup>13</sup>C-glucose breath test for assessing insulin resistance in the liver. Ken TANAKA, Tomokazu MATSUURA, Yoshihiro MATSUMOTO, Keisuke NAGATSUMA, Masaya SAITO, Hirohisa ISHII, Yuji ISHII, Takao SHIMADA, Koji NAKADA, Katsunori IKEWAKI, Ichiro TAKAGI, Masato SUZUKI, Hisao TAJIRI

目的:近年,非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)やC型慢性肝炎の病態に,インスリン抵抗性の関与が注目されている。とくに,そのインスリン抵抗性の空腹時における責任臓器は肝臓である。しかし,肝臓のインスリン抵抗性を正確に評価する検査法は,未だ確立されていない。今回,空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験(FGBT)を用いた肝臓糖代謝評価法を開発した。

方法:健常ボランティア25名および肝障害患者,糖代謝異常患者19名で検討した。12時間絶食後の空腹時に,インスリンを誘導しない微量の<sup>13</sup>C-glucose 100 mgを経口投与し,経時的に360分まで呼気バックに呼気を計10回採取した。試験開始前に,静脈採血し,血糖値,HbA1c,インスリン等を測定した。試験終了後,呼気バックの<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度を赤外分光光度計POC oneで測定した。POC oneで測定された<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>存在比を排出<sup>13</sup>C量に換算し,呼気中の<sup>13</sup>Cの動態曲線からarea under the curve (<sup>13</sup>C-AUC)を算出した。その<sup>13</sup>C-AUCとHbA1c,HOMA-IR等との相関を検討した。

結果:100 mgの<sup>13</sup>C-glucose服用により,血糖値および血中インスリンの動態には変化がなかった。健常者における<sup>13</sup>C-AUCの男女別の基準範

囲が設定できた。また,<sup>13</sup>C-AUCは,HbA1c,HOMA-IRとの相関関係を認め,インスリン抵抗性・糖尿病を判定する<sup>13</sup>C-AUCのカットオフ値が設定できた。

結論:安定同位体<sup>13</sup>Cをラベルしたglucoseを微量経口投与し,呼気中の<sup>13</sup>Cの動態から評価が可能なFGBTは,肝臓での糖新生と解糖系のバランスから観た糖代謝評価法である。本試験は,肝臓のインスリン抵抗性を安全で簡易,かつ鋭敏に判定できる非侵襲検査法である。

## 24. 膵島形成における神経堤由来細胞とα細胞の関係性

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学解剖学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

○嶋田 耕育<sup>1</sup>・佐々木 敬<sup>2</sup>

岡部 正隆<sup>1</sup>

24. Relationship of neural crest-derived cells and alpha cells during islet development. Kousuke SHIMADA, Takashi SASAKI, Masataka OKABE

近年,齧歯類やヒトの膵島において,交感神経終末の多くがα細胞に投射することが示された。これまでの研究ではβ細胞を中心に研究されたものが多く,α細胞と神経の関係性は十分にわかっていない。以前我々はWnt1-creマウスとインジケーターマウスの交配により得られるWnt1-cre Floxed EGFPマウスを用い,神経堤細胞と神経堤由来のNeuron, Gliaの膵臓での分布を観察し,マウスの膵島周辺の各種神経系細胞は神経堤由来であることを示した。今回我々は上記Tgマウスを用いて各発生段階の膵臓における神経堤由来細胞(以下NCDCs)の時間的空間的な分布を明らかにすることで,発生期におけるα細胞と神経との関係性を検討した。NCDCsはE9.5からE10.5において膵上皮細胞の近傍に存在していた。発生が進むにつれ,NCDCs分枝し成長する膵上皮に沿って分布し,膵上皮内から発生した膵内分泌細胞の近接でも認められた。膵島形成期において,NCDCsは,膵外分泌腺領域よりむしろ膵内分泌細胞に近接し,またβ細胞よりむしろα細胞の近接に多く分布していた。NCDCsとα細胞間における細胞間相互作用を検討するため,いくつかの

細胞接着因子の発現を確認したところ、異種細胞におけるHomophilicな結合を媒介するCADM1 (SynCAM) が腓島形成期のNCDCsと $\alpha$ 細胞間の細胞膜に発現していた。このことから、生後のNCDCsと $\alpha$ 細胞の細胞間接着は胎生期からのSynCAMの細胞種特異的発現によってその基盤を成している可能性が示唆された。

## 25. Cushing病と診断されたACTH産生性下垂体腺腫160症例の電顕所見

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

神経病理学研究室

<sup>2</sup>虎の門病院病理部

<sup>3</sup>虎の門病院間脳下垂体外科

○井下 尚子<sup>1,2</sup>・藤ヶ崎純子<sup>1</sup>

佐野 壽昭<sup>2</sup>・大橋 健一<sup>2</sup>

山田 正三<sup>3</sup>

25. Ultrastructure of ACTH-producing pituitary adenomas in Cushing's disease. Naoko INOSHITA, Junko FUJIGASAKI, Toshiaki SANO, Kenichi OHASHI, Syozo YAMADA

背景：Cushing病は下垂体からACTHが過剰に産生されることにより、副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌され、特徴的な身体所見を示す疾患である。その大部分はACTH産生性下垂体腺腫（ACTH腺腫）によるものである。Cushing病を呈するACTH腺腫はホルモン分泌活性が高く、腫瘍径が小さい微小腺腫（microadenoma）として発見されることが多く、巨大腺腫（macroadenoma）は少ないとされる。ACTH腺腫は、電子顕微鏡所見に基づき、分泌顆粒を多く含むdensely granulated adenoma (DG), 分泌顆粒の少ないsparsely granulated adenoma (SG), 特殊型のCrooke cell adenoma等に分類される。ACTH腺腫はDGが主体とされるが、その頻度や、腫瘍の大きさを含めた進展様式との関係については十分に検討されていない。今回は、世界的にも有数の症例数を持つ一病院施設での連続160症例について、電顕所見を含めた病理学的な分類を行い、腫瘍の進展様式との関係について検討した。

対象と方法：虎の門病院にて摘出術の行われた、Cushing候候を示した連続160症例（女性136例、平均年齢43歳、男性24例、平均年齢35歳）の下垂体腺腫について臨床病理学的に検討した。

結果：組織所見の内訳はDG 131（男女比F/M=109/22）、SG 9（9/0）、DG-SG intermediate type 5（5/0）、Crooke cell adenoma 10（9/1）、ACTH adenoma with oncocytic change 5（4/1）であった。また、このうち、microadenoma, macroadenomaの比率は、DG 131（micro/macro=94/37）、Crooke cell adenoma 10（2/8）、SG 9（0/9）、DG-SG intermediate type 5（2/3）、ACTH adenoma with oncocytic change 5（1/4）であった。また、honeycomb Golgi (HG)と呼ばれる、女性のゴナドトロピン（FSH, LH）産生腫瘍の一型に特異的と考えられているGolgi体の蜂の巣状の空胞化を9例のSGのうち7例に認めた。いずれも女性（平均47才）で、浸潤傾向を持つmacroadenomaであった。

考察：DGがACTH腺腫の約8割を占め、DGの約7割がmicroadenomaであった。DG以外の組織型ではmacroadenomaが多く、細胞あたりのACTH分泌量が少ない為に臨床症状を呈するまでに腫瘍が増大していたと推測される。HGは女性型のゴナドトロピン産生腺腫のみならず、SG型のACTH腺腫にも観察されることが解った。このタイプのゴナドトロピン産生腺腫は一般的に、非機能性腫瘍であることが多い。HGは、分泌ホルモンの種類によらず、機能性ホルモンの産生性が低い腺腫に認められる構造である可能性が考えられた。

## 26. 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

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○山下 誠・森 彰平

浅野 久敏・神谷 紀輝

平野 純・尾高 真

森川 利昭

26. Development of video-assisted thoracic surgery by the Department of Thoracic Surgery, The Jikei University School of Medicine. Makoto YAMASHITA, Shohei MORI, Hisatoshi ASANO, Noriki KAMIYA, Jun HIRANO, 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、その他の肺腫瘍、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ことが当科の特色である。

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，他施設の中には狭い胸腔内で比較的近接した視野で手術が行われるものも見受けられるが，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，それは術後合併症の低減に繋がる。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く，そのため手術不可能，また手術困難とされた症例に対して治療した例も当科では多数経験してきた。

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，「慈恵医大方式」とも言えるこの完全鏡視下手術を発展させるのが我々の使命である。

しかしその一方，開胸手術を避けられない症例もあり，開胸手術についても従来の手法をそのまま踏襲するのではなく，胸腔鏡下手術で得られた手技や器具を応用しつつさらに安全かつ洗練されたものに改善することを目指している。胸腔鏡下手術の開発が開胸手術の改善に繋がるとも言え，この点でも我々の果たす役割は大きいと考えている。

## 27. 2D/3D無散瞳眼底カメラ・解析システムを用いた視神経乳頭の評価

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学眼科学講座

<sup>2</sup>昭和大学衛生学

<sup>3</sup>国立病院機構相模原病院

<sup>4</sup>東京警察病院

○松田 英樹<sup>1</sup>・中野 匡<sup>1</sup>

野呂 隆彦<sup>1</sup>・立道 昌幸<sup>2</sup>

柴田亜紗子<sup>3</sup>・小川 俊平<sup>1</sup>

伊藤 義徳<sup>4</sup>・常岡 寛<sup>1</sup>

27. Evaluating optic discs with a planar/stereoscopic nonmydriatic fundus camera/analysis system. Hideki MATSUDA, Tadashi NAKANO, Takahiko NORO, Masayuki TATEMACHI, Asako SHIBATA, Shumpei OGAWA, Yoshinori ITOH, Hiroshi TSUNEOKA

目的：健康診断における正常眼圧緑内障の検出は，眼底写真の読影精度が大きく影響する。しかし既存の平面眼底写真は判定医による診断のバラツキが課題とされ，より定量的で再現性のある眼底カメラの開発が期待されている。今回我々は，新たに市販された2D/3D兼用無散瞳眼底カメラ・解析システムを用い，勤務歴の異なる3名の眼科医が健診受診者の平面・立体の眼底写真をそれぞれ読影し，各パラメータに対する検出精度の違いを比較検討したので報告する。

対象と方法：2010年11月から12月にかけて東京慈恵会医科大学附属病院健康医学センターで人間ドックを受診し，上記システムで眼底写真を撮影可能だった63名126眼（平均年齢53.2±12.1歳，男性36名，女性27名）を解析対象とした。眼科勤務歴が11年，5年，1年の3名の医師が，既に撮影された平面・立体写真をPC画面上で読影し，垂直C/D比，最小R/D比，cup面積，disc面積，rim面積，DDL Stage分類について両群間の比較検討を行った。

結果：眼科勤務歴の長い医師が平面・立体写真の検出精度に差が少なく，いずれの項目もよく相関したが，勤務歴の短い医師は他の医師に比べ，平面写真の検出力が低い傾向にあった。また垂直C/D比，cup面積，rim面積の3項目は，立体写真で医師間の読影精度が良く相関し，眼科勤務歴による差が少なかった。

結論：健康診断における3D眼底写真の導入は，

眼科医としての経験不足をある程度補填でき、より高い精度で緑内障を検出する可能性が示唆された。

## 28. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態におけるオートファジーの役割

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

○藤井さと子<sup>1</sup>・原 弘道<sup>1</sup>  
 荒屋 潤<sup>1</sup>・寺谷亜紀子<sup>1</sup>  
 柳澤 治彦<sup>1</sup>・橋本 典生<sup>1</sup>  
 三上 慈郎<sup>1</sup>・伊藤 三郎<sup>1</sup>  
 高坂 直樹<sup>1</sup>・鶴重千加子<sup>1</sup>  
 弓野 陽子<sup>1</sup>・小島 淳<sup>1</sup>  
 清水健一郎<sup>1</sup>・石川 威夫<sup>1</sup>  
 沼田 尊功<sup>1</sup>・河石 真<sup>1</sup>  
 斎藤 桂介<sup>1</sup>・平野 純<sup>2</sup>  
 尾高 真<sup>2</sup>・森川 利昭<sup>2</sup>  
 中山 勝敏<sup>1</sup>・桑野 和善<sup>1</sup>

28. Role of autophagy in chronic obstructive pulmonary disease. Satoko FUJII, Hiromichi HARA, Jun ARAYA, Akiko TERAYA, Haruhiko YANAGISAWA, Mitsuo HASHIMOTO, Jiro MIKAMI, Saburo ITO, Naoki TAKASAKA, Chikako TSURUSHIGE, Yoko YUMINO, Jun KOJIMA, Kenichiro SHIMIZU, Takeo ISHIKAWA, Takanori NUMATA, Makoto KAWAISHI, Keisuke SAITO, Jun HIRANO, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA, Katsutoshi NAKAYAMA, Kazuyoshi KUWANO

背景：オートファジーは、リソソームを介した細胞内蛋白質や小器官の分解機構である。生理的な役割だけでなく、感染症、腫瘍、変性疾患など各種疾患との関連性が報告されており、また傷害蛋白除去の点から細胞老化とも密接に関与する。慢性閉塞性肺疾患（COPD）の原因である喫煙は傷害蛋白の蓄積や上皮細胞老化を誘導するため、COPD病態の制御にオートファジーが関与している可能性がある。

目的：COPDの病態におけるオートファジーの役割を、CSE (cigarette smoke extract) 刺激により誘導される気道上皮の細胞老化制御の点から明らかにする。

方法：東京慈恵会医科大学附属病院で施行された肺の手術検体より気道上皮細胞を分離培養し使用した。オートファジーはTorin1により亢進させ、

3MA, Bafilomycin A及びLC3ノックダウンにより抑制した。オートファジー活性化はLC3の発現で、細胞老化はsenescence-associated  $\beta$  gal染色とp21の発現で評価した。傷害蛋白質蓄積の指標としてユビキチン化蛋白及びp62を評価し、培養上清中のIL-8はELISA法にて測定した。

結果：CSE刺激でオートファジーは一過性に亢進した後、低下した。オートファジー低下に伴い、ユビキチン化蛋白とp62が蓄積し、細胞老化とIL-8産生が誘導された。オートファジーの亢進により、CSEによる細胞老化は抑制された。COPD患者由来の細胞は、ベースラインのオートファジー活性は亢進していたが、CSEによる誘導能力は低下していた。COPD患者の肺組織では、ユビキチン化蛋白とp62の蓄積が認められた。

結論：COPDの病態における細胞老化亢進に、オートファジーによる傷害蛋白の不十分な分解が関与している可能性が示唆された。オートファジーを適切に亢進させる薬剤により、細胞老化及びsenescence associated secretory phenotypeを抑制できる可能性があり、COPDの病態理解と新たな治療の開発へとつながる結果と考えている。

## 29. 睡眠発作と過眠症を呈したtop of the basilar syndromeの72歳男性例

東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

○大本 周作・仙石 鎌平  
 河野 優・森田 昌代  
 持尾聰一郎

29. Paroxysmal sleep and hypersomnia after bilateral paramedian thalamic infarction. Shusaku OMOTO, Renpei SENGOKU, Yu KONO, Masayo MORITA, Soichiro MOCHIO

症例は高血圧、心房細動の既往のある72歳男性。複視、左上下肢脱力で来院した。神経学的に傾眠傾向、上方注視麻痺、左眼外転制限、左不全片麻痺・感覚障害を認めた。頭部MRIでPercheron動脈閉塞による両側視床傍正中部の原发性脳塞栓症と診断した。入院時より著明な睡眠時間の延長が遷延したが第8病日に施行した覚醒時脳波は正常所見を呈しており、傾眠傾向から過眠症に移行したものと考えた。第9、15病日に一過性に痛み刺激に全く反応しない状態が数時間観

察された。この際血行動態に変化はなく、四肢は弛緩し不随意運動は認めなかった。発作後は完全に覚醒し再度施行した発作間欠期の脳波は正常であった。2回目発作時の頭部MRIでは新たな病変を認めなかった。抗凝固療法を行い過眠症を含めた症状は軽快した。Bjornstadら(2003)は同様な症状を呈した症例で発作時脳波で睡眠2期様の $\beta$ -spindleがみられたことからspindle-coma, またはparoxysmal sleepと述べている。睡眠発作の病態は不明だがMRIより両側視床dorsomedial nucleusおよびcentromedian nucleus病変による睡眠-覚醒障害と考えられた。

### 30. 超音波、バブルリポソーム併用血栓溶解療法の基礎検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医用エンジニアリング (ME) 研究室

<sup>2</sup>帝京大学薬学部生物薬剤学教室

○澤口 能一<sup>1</sup>・王 作軍<sup>1</sup>

小田 雄介<sup>2</sup>・鈴木 亮<sup>2</sup>

丸山 一雄<sup>2</sup>・古幡 博<sup>1</sup>

30. Basic study of ultrasound and bubble liposome combination thrombolysis therapy. Yoshikazu SAWAGUCHI, Sakugun OU, Yusuke ODA, Ryo SUZUKI, Kazuo MARUYAMA, Hiroshi FURUHATA

目的：虚血性疾患の治療では、t-PA、超音波、マイクロバブルの三者併用時に血流再開通率が最高値を示す。そのメカニズムは、超音波の振動作用ならびに超音波によるバブルの振動作用が血栓を形成しているフィブリンの網目構造（孔径：5 m）を開口させ、t-PAの血栓浸潤を促進させるためである。その際、バブルを血栓に集積および血栓内部へ浸潤させることが出来れば、より効率的に血栓溶解を促進できると推察される。そこで、バブルを血栓へ集積させるべく、血栓への高親和性を示すことが報告されているRGDペプチドをバブル担体の表面に修飾することで、バブルへ血栓集積能の付与を試みた。また、臨床で一般に使用されるバブル製剤の平均粒径は2～4 m程度であるが、今回平均粒径が1 mと比較的サイズの小さい新規バブル製剤であるバブルリポソーム (BL) を用いることで血栓内部への浸潤を試みた。なお、BLは超音波造影ガスであるパーフルオロ

プロパンを内封し、RGDペプチドの修飾も容易な製剤である。

方法：RGDペプチドは血栓を形成する活性化血小板特異的に結合するが、RGDペプチドを修飾したリポソームと血小板が結合するか確認を行うため、フローサイトメトリー法を用いて検証した。つぎに、ラット頸動脈に塩化鉄誘発血栓を作製後、小動物用超音波画像診断装置 (VEVO 2100) で血栓をモニタリングしながら尾静脈よりRGD-BLを投与し、血中よりRGD-BLのエコーシグナルが完全に消失する5分後に血栓の輝度変化を解析し、評価を行った。血栓の輝度解析には、画像解析ソフトImage Jを用いた。

結果：フローサイトメトリー法により、活性化血小板とRGD修飾リポソームの結合率を評価した結果、RGDを修飾しないリポソームの平均結合率は7.1%であったのに対し、RGDを修飾したリポソームでは平均結合率が33.7%と顕著な結合率の向上が認められた。つぎに、ラット頸動脈に作製した塩化鉄誘発血栓の輝度変化は、RGD未修飾のBL投与群では、投与前後での血栓の輝度の上昇が認められなかったのに対し、RGD-BL投与群では血栓の輝度上昇が観察された。

結論：今後、RGD-BL投与後に、t-PA、超音波を併用した血栓溶解療法を検討し、脳梗塞における血流再開通時間の短縮、再開通率の向上につながることを期待する。

### 31. 左心負荷モデルラットにおける脳を中心とした各組織でのCRHファミリーとその受容体の発現動態

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学小児科学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

○本木 隆規<sup>1</sup>・浦島 崇<sup>1</sup>

宮田 市郎<sup>1</sup>・東條 克能<sup>2</sup>

吉村 道博<sup>3</sup>・井田 博幸<sup>1</sup>

31. Expression of corticotropin-releasing hormone-related peptides and receptor in the brain and heart in a rat model of left ventricular heart strain. Takanori MOTOKI, Takashi URASHIMA, Ichiro MIYATA, Katsuyoshi TOJO, Michihiro YOSHIMURA, Hiroyuki IDA

目的：左心負荷モデルラットを作成し、脳の中

心とした各組織でのUrocortin-2, 3 (以下Ucn-2, 3) とその受容体であるCRF2型受容体 (CRF-R2  $\alpha$ ) の発現動態について検討を行った。

方法：4-5週齢のSprague-Dawley ratに下行大動脈絞扼術を等負荷となるよう20G静脈留置針をガイドとして結紮を施行し、左心負荷モデル(以下Ao-banding)を5匹作成した。8-9週齢で麻酔下にmicrocatheterで左室拡張終末期圧(以下EDP)と収縮終末期圧(以下ESP)を評価後sacrificeし、brain cuttingによる脳各部位の分割採取および心臓、腎臓、副腎の採取を行った。その後total RNAを抽出し、各組織でのUcn-2, 3, CRF-R2  $\alpha$  mRNAの発現量をreal-time PCRにてcontrol群(5匹)と比較検討した。

結果：Ao-bandingにおいてUcn-2 mRNAの発現は線条体、海馬、視床、扁桃体、小脳、心臓、腎臓、副腎で、Ucn-3 mRNAの発現は前頭皮質、線条体、海馬、視床、視床下部、扁桃体、小脳、心臓、腎臓、副腎でcontrol群に比し有意に増加していた。一方、脳内のCRF-R2  $\alpha$  mRNAの発現に関しては、Ao-bandingにおいて線条体、海馬、中隔、視床下部でdown regulationが認められた。

結論：ストレス関連ペプチドであるUcn-2, 3は左心負荷の鋭敏なマーカーになり得る。Ao-bandingの海馬、視床、視床下部、扁桃体、小脳においてUcn-2, Ucn-3のmRNAの発現量が著明に増加していることから、左心負荷によるUcn-2, 3を介した脳内へのストレスに関わる神経内分泌的作用が示唆された。今後は心血管系内分泌-神経内分泌系のクロストーク解明に向けてUcn-2, 3に焦点を当てた更なる検討が必要である。

## 32. 線維化心筋における興奮収縮連関の生理学的特性

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学小児科学講座

○雨宮えりか<sup>1</sup>・宮坂 玄樹<sup>1</sup>

横田 俊介<sup>1</sup>・草刈洋一郎<sup>2</sup>

井上 天宏<sup>2</sup>・浦島 崇<sup>3</sup>

栗原 敏<sup>2</sup>

32. Physiological characteristics of excitation-contraction coupling in cardiac muscle with fibrosis. Erika AMEMIYA, Genki MIYASAKA, Shunsuke YOKOTA, Yoichiro KUSAKARI, Takahiro INOUE, Takashi URASHIMA, Satoshi KURIHARA

目的：心筋線維化は肥大心や虚血心などにおいて非代償性病態変化として出現するが、線維化心筋の収縮特性などに関する機能解析はほとんど行われていない。今回我々は、圧負荷肥大心筋を用いて線維化心筋の興奮収縮連関の特性を明らかにすることを試みた。

方法：ラット肺動脈を狭窄して右心室に圧負荷をかけ、術後4～6週間に右室乳頭筋を摘出し、エクオリン法にて張力と細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を同時に測定した。乳頭筋は測定後、直ちに凍結し組織切片標本として用いた。右室自由壁は生化学解析に用いた。

結果：右室圧負荷乳頭筋をマッソン染色により線維化群 (Fibrosis) と非線維化群 (Hyper) に分類しControlと比較した。細胞面積はControlと比べFibrosisとHyperでは有意に増大していた。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度のピーク値はFibrosisとHyperでControlと比べ有意に増加していたが、張力のピーク値はFibrosisのみ有意に低下していた。一方で細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の立ち上がり速度がFibrosisではHyperやControlと比べ有意に延長し、収縮力の立ち上がり速度も同様に延長していた。免疫組織染色にて、細胞間情報伝達関連蛋白のコネキシン43 (Cx43) の発現はHyperでは増加していたが、Fibrosisでは明らかに低下していた。Cx43のmRNA定量を行ったところ、HyperではControlに比べ高値を示し、Fibrosisは低値を示した。一方でアシドーシスに対する反応はFibrosis, Hyper, Controlに明らかな違いは認めなかった。

結論：線維化を伴った心筋は収縮力の低下を認めた。これは興奮収縮連関における収縮蛋白系のCa<sup>2+</sup>感受性低下とCa<sup>2+</sup>放出機構の障害によるものと考えられる。また、線維化による細胞間のイオン伝播障害は、心筋細胞の収縮同期性を障害する原因になることが示唆された。

### 33. プロテアソーム阻害剤を用いたポンペ病の新規治療法の開発

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科3年

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学小児科学講座

°西田ひかる<sup>1</sup>・嶋田 洋太<sup>2</sup>

長尾 陸<sup>3</sup>・小林 博司<sup>2</sup>

衛藤 義勝<sup>4</sup>・井田 博幸<sup>5</sup>

大橋 十也<sup>2</sup>

33. Therapeutic effects of a proteasome inhibitor in the fibroblasts of patients with Pompe disease. Hikaru NISHIDA, Yohta SHIMADA, Riku NAGAO, Hiroshi KOBAYASHI, Yoshikatsu ETO, Hiroyuki IIDA, Toya OHASHI

目的：ポンペ病は、酸性α-glucosidase (GAA)の欠損により生じる常染色体劣性の遺伝性疾患であり、グリコーゲンの蓄積を伴った進行性の筋力低下や心肥大を特徴とする。近年、ポンペ病ではGAAの阻害剤を用いて変異酵素の立体構造を安定化させるケミカルシャペロン療法の研究が進められているが、同薬剤では有効な変異が限られている点に加えて、高濃度かつ長時間投与をしなければ効果が得られない点が問題となっている。そこで本研究では、従来の薬剤よりも効果的に変異GAAを安定化させ得る手段として小胞体関連分解 (ERAD) の抑制に着目し、プロテアソーム阻害剤がポンペ病に対する新規治療薬となり得るかについて検討を行った。

方法：正常および遅発型ポンペ病患者由来皮膚線維芽細胞にプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブとMG132を投与し、24時間培養した。その後、細胞抽出液を調製し、ウェスタンブロット法によるGAAの性状解析および酵素活性測定を行った。さらにGAAの局在を解析するために抗Lamp2抗体と抗GAA抗体を用いた免疫細胞化学

染色を行った。

結果：ボルテゾミブならびにMG132を投与したポンペ病患者細胞では、76 kDaに検出される成熟型GAAの顕著な増加が認められた。また、プロテアソーム阻害剤投与患者細胞ではライソゾームのマーカータンパク質であるLamp2とGAAが共局在していることが確認された。さらに、酵素活性を測定したところ、どちらのプロテアソーム阻害剤を投与しても約2倍以上の活性上昇が認められたが、ボルテゾミブ投与細胞の方が高値を示した。

結論：本研究から、プロテアソーム阻害剤はERADにより分解されていた患者GAAを安定化させ、ライソゾームへ移行させることが可能であることが明らかとなった。今後、プロテアソーム阻害剤が生体に与える毒性について十分に検証を行うことで、ERADが生じているポンペ病患者に対する新規治療薬となる可能性がある。

### 34. ポンペ病モデルマウス由来iPS細胞を用いた骨格筋細胞への分化と細胞移植療法開発に向けての試み

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座

<sup>2</sup>国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学小児科学講座

<sup>4</sup>ペイラー研究所代謝病研究室

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部

<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

神経病理学研究室

<sup>7</sup>台北医学大学小児科学講座

<sup>8</sup>京都大学物質-細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター

<sup>9</sup>大阪大学大学院薬学研究科細胞生理学分野

○河越 しほ<sup>1</sup>・樋口 孝<sup>1</sup>

河合 利尚<sup>2,3</sup>・孟 興麗<sup>4</sup>

嶋田 洋太<sup>5</sup>・清水 寛美<sup>1</sup>

福田 隆浩<sup>6</sup>・張 璽<sup>7</sup>

中畑 龍俊<sup>8</sup>・深田宗一郎<sup>9</sup>

小林 博司<sup>1,3,5</sup>・井田 博幸<sup>1,3,5</sup>

大橋 十也<sup>1,3,5</sup>・衛藤 義勝<sup>1</sup>

34. Generation of skeletal muscle cells from induced pluripotent stem cells derived from a murine model of Pompe disease and their application to cell therapy. Shiho KAWAGOE, Takashi HIGUCHI, Toshinao KAWAI, Xing-Li MENG, Yohta SHIMADA, Hiromi SHIMIZU, Takahiro FUKUDA, Hsi CHANG, Tatsutoshi NAKAHATA, Soichiro FUKADA, Hiroshi KOBAYASHI, Hiroyuki IIDA, Toya OHASHI, Yoshikatsu ETO

背景・目的：ポンペ病は酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ(GAA)の遺伝的欠損により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、呼吸機能の低下、心肥大、全身の筋力低下を引き起こす。治療法として酵素補充療法が行われており一定の効果は得ているが、筋力低下に対しては限定的である。iPS細胞は体細胞を初期化して樹立された人工多能性幹細胞である。すでにiPS細胞を利用して再生医療の研究が行われており、iPS細胞由来の筋細胞を用いる事で筋肉症状の改善が期待される。そこでポンペ病に対する筋細胞移植療法の開発を目指し、ポンペ病モデルマウス由来iPS細胞を骨格筋細胞に分化誘導し、生化学的・形態学的解析を行った。

方法・結果：ポンペ病モデルマウスの尾線維芽細胞にOct3/4, Klf4, Sox2を導入しiPS細胞を樹立した。このiPS細胞は、GAA活性の顕著な低下

が見られ、PAS染色と酸性ホスファターゼ染色において陽性細胞が認められた。iPS細胞を骨格筋細胞へ分化誘導させたところ、自発的収縮を伴う紡錘状の細胞が得られ、骨格筋特異的のマーカであるミオシン重鎖も発現していた。また電子顕微鏡観察では、Z帯やI帯などの骨格筋特異的構造とポンペ病に特徴的なグリコーゲン顆粒様物質の蓄積がみられた。

考察：ポンペ病モデルマウス由来iPS細胞を分化誘導して得られた細胞は、筋細胞に見られる紡錘形態を示しかつミオシン重鎖を発現することから骨格筋細胞であると考えられる。電子顕微鏡観察によりiPS細胞由来骨格筋細胞にグリコーゲン顆粒様の形態が見られたことからポンペ病の特徴を示す骨格筋細胞が得られたと考えられる。本研究は世界で初めてポンペ病由来iPS細胞から目的の細胞への分化に成功した例である。今後はGAA遺伝子の遺伝子治療と、細胞移植に用いる骨格筋前駆細胞を単離する予定である。

### 35. マウスコラーゲン誘導性関節炎の病態形成における骨髄由来細胞の関与の検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学DNA研究所分子免疫学研究部

○浮地 太郎<sup>1</sup>・古谷 和裕<sup>1</sup>

高橋 英吾<sup>1</sup>・野田健太郎<sup>1</sup>

黒坂大太郎<sup>1,2</sup>

35. The association of bone marrow-derived cells with the pathologic process of collagen-induced arthritis in mice. Taro UKICHI, Kazuhiro FURUYA, Eigo TAKAHASHI, Kentaro NODA, Daitaro KUROSAKA

目的：関節リウマチに類似した関節病変を呈するコラーゲン誘導性関節炎モデルマウスを用い、関節炎組織における骨髄由来細胞の役割を探索する。

方法：4週齢DBA/1jメスに、同週齢オスの骨髄を移植し、骨髄キメラマウスとした後、関節炎を誘導した。コントロールには、骨髄移植のみ同時期に行ったメスを用いた。経時的に関節炎スコアを評価し、罹患関節の組織切片を用いてH-E染色およびCD68(滑膜マクロファージ)、CD31(血管内皮細胞)、 $\alpha$ -SMA(ペリサイト)、NG2(ペ

リサイト), TRAP (破骨細胞) の免疫染色を行った。さらに, Fluorescence in situ hybridize (FISH) 法にてY染色体陽性細胞を骨髄由来細胞として同定した。

結果: H-E染色では, 関節炎マウスにおいて滑膜細胞の重層化, パンヌス形成, 軟骨・骨破壊, 炎症性細胞の浸潤を認めた。コントロール群ではこれらの変化はみられなかった。滑膜マクロファージ, 破骨細胞, 幼若なペリサイトの一部は骨髄由来細胞であった。

結論: 骨髄由来細胞のコラーゲン誘導性関節炎への関与が確認された。

### 36. 融点からみた骨格筋の組織水の状態分析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学分子生理学講座

○中原 直哉<sup>1</sup>・大野 哲生<sup>2</sup>

山口 真紀<sup>2</sup>・竹森 重<sup>2</sup>

36. Analysis on the basis of melting point of the state of tissue water in skeletal muscle. Naoya NAKAHARA, Tetsuo OHNO, Maki YAMAGUCHI, Shigeru TAKEMORI

背景・目的: あらゆる生体反応は, 組織水の中で起きる。その水は, 水道水と同じくH<sub>2</sub>Oであるものの, 水道水と組織水では, 水のふるまいが異なる。MRIは, 局所の水のふるまいの違いをもとに組織を描き分けている。水のふるまいをみる他の方法として, 周囲分子との相互作用を反映する融点を観測する方法がある。この融点を示差走査熱量測定 (DSC) で検出する研究を開始した。DSCは, 加熱または冷却した際に起こる融解などの相転移により生じる熱の出入りを測定できる。これまでの核磁気共鳴法 (NMR) による研究で, プロトン原子の横緩和の速さによって, 筋組織中の水は5成分に分類できることが分かっている。DSCの結果とNMRの結果の対応づけを意図して, 骨格筋スキンドファイバーについての測定を行った。

方法: ウシガエル縫工筋細胞の細胞膜を剥離して, スキンドファイバーを作成した。細胞外の水を減らすために周囲の水分を吸った後, DSCで熱の出入りを測定し, 融点を求めた。スキンドファイバーに依存する組織水の変化を確認するため

に, 対照には細胞内液に似せた塩類溶液を用いた。測定条件は, 常温から-70℃まで急速に冷却したのち, -70℃から1℃/分で徐々に温度を上昇させた。

結果: DSCでは, 試料中の水の相転移と考えられる変化が-50℃付近, -35℃付近, -20℃付近, 0℃付近の4箇所を確認された。

考察: スキンドファイバー内には, 融点の違いから少なくとも4成分の水が確認された。NMRにおける横緩和時定数T2が極めて短い成分の融点が-70℃以下であると考えると, DSCの結果とNMRの結果はスキンドファイバー内の水に少なくとも5成分を認める点で一致する。MRIによって描出される水の状態の解析を熱の側面からみられる点においてDSCが有用であると考えられる。さらに, 水の状態と病態が結びつくことで, 治療への発展の可能性も考えられる。

### 37. マウス侵害受容性扁桃体におけるNMDA受容体シナプス伝達のCGRPによる増強

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター

神経生理学研究室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

○奥津 裕也<sup>1,2</sup>・高橋由香里<sup>1</sup>

池田 亮<sup>2</sup>・渡部 文子<sup>1</sup>

丸毛 啓史<sup>2</sup>・加藤 総夫<sup>1</sup>

37. Potentiation by calcitonin gene-related peptide of excitatory synaptic transmission in the nociceptive amygdala of the mouse. Yuya OKUTSU, Yukari TAKAHASHI, Ryo IKEDA, Ayako WATABE, Keishi MARUMO, Fusao KATO

目的: 慢性痛は病因の同定が難しく, 薬物治療や手術療法に対して抵抗性であることが多く治療に難渋する。痛みは, 体性感覚成分に加え, 不安や不快感といった負の情動を誘発することによって警告信号として機能し, この負の情動が患者を苦しめQOLを低下させる。近年, このような痛み誘発負情動の責任脳部位として扁桃体中心核 (CeC) が同定されている。CeCは腕傍核 (PB) 由来経路を介して侵害受容情報を受け, この求心路終末はカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を含有する。一方, 慢性神経障害疼痛モデルにおいて, このPB-CeC興奮性シナプス伝

達は可塑的増強を示す (Ikeda et al., 2007). この増強における CGRP 受容体の意義の解明を目的とした。

方法：C57BL/6J マウスから扁桃体を含む脳スライス標本を作製し、PB 由来入力線維刺激によって誘発される興奮性シナプス後電流 (EPSC) のうち、非 NMDA 受容体および NMDA 受容体を介した成分をそれぞれ薬理的単離下に記録し CGRP (100–500 nM) の影響を解析した。

結果：CGRP は、細胞外  $Mg^{2+}$  非存在下・膜電位  $-60$  mV 保持下、約半数のニューロンにおいて濃度依存的に NMDA 受容体成分を増大した。非 NMDA 受容体成分には検出可能な影響を及ぼさなかった。

結論：ラット関節炎モデルにおける PB-CeC シナプス伝達増強には、CGRP による NMDA 受容体  $Mg^{2+}$  依存的外向き整流特性の消失が関与すると報告されているが (Bird et al., 2005), 本研究の結果は、 $Mg^{2+}$  依存的外向き整流の非存在下に単離記録された NMDA 受容体成分を CGRP が増強する事実を示している。神経障害疼痛モデルでは NMDA 受容体成分が増強しているため (三角ら, 成医会, 2009), CGRP による NMDA 成分増強が慢性痛成立時のシナプス可塑性誘発の一端をなす可能性がある。扁桃体 CGRP 受容体が慢性痛による情動応答の複雑化を予防する治療標的となりうる可能性が示唆された。

### 38. シリコンインプラントによる乳房再建

東京慈恵会医科大学形成外科学講座

○森 克哉, 藤本雅史  
野嶋公博, 宮脇剛司  
内田 満

38. Breast reconstruction with silicone implants.  
Katsuya MORI, Masashi FUJIMOTO, Kimihiro NOJIMA, Takeshi MIYAWAKI, Mitsuru UCHIDA

目的：乳房再建には自家組織と人工物による方法があるが、近年乳房用シリコンインプラント(以下インプラント)が一般的に広く普及し、東京慈恵会医科大学附属病院でも再建方法のひとつとして治療を開始した。形成外科(当科)での乳房再建のアルゴリズムをフローチャートで示し、インプラントの治療について報告する。

方法：2010年1月から2011年7月までの1年7ヵ月間で乳房再建症例83例中16例のインプラント症例を検証した。インプラントはMentor社の製品を使用した。乳房切除後はまずエキスパンダーを大胸筋下に挿入し、数ヵ月後、エキスパンダーとシリコンインプラントの入れ替え手術を施行した。エキスパンダー挿入時の手技や入れ替え後の合併症を検証した。

結果：平均年齢46.6歳でほとんどの症例で満足できる結果が得られた。合併症である血腫、インプラントの露出、感染は認めなかった。また、術後インプラント周囲の拘縮は現在のところ認められていない。シリコンサイズが原因でシリコンの入れ替えを行った症例が1例あった。

考察：当科では初診時、乳房再建のアルゴリズムをフローチャートで説明し、患者自身の希望を優先し再建方法を選択している。シリコンで再建する場合はエキスパンダーをまず大胸筋下に挿入することで手術が2回になるが、合併症を少なくし整容的な結果を得るために必要である。初回手術中に可能な限りエキスパンダーに生理食塩水を注入しておくことや皮膚切除幅を考慮しやや尾側に挿入すること、またインプラント挿入時まで健側よりも2, 3割り増しの大きさとするなど整容性を得るために必要と考える。また、より整容的な結果を得るためにシリコンインプラントの大きさ、形の選択は今後の課題である。

### 39. 大腿骨近位部転移性腫瘍に対する遠位インターロッキングシステムによる再建術

東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

○羽山 哲生・大谷 卓也  
藤井 英紀・上野 豊  
川口 泰彦・為貝 秀明  
加藤 努・丸毛 啓史

39. Reconstruction of the proximal femur using a distal interlocking stem after ablation of a metastatic tumor. Tetsuo HAYAMA, Takuya OTANI, Hideki FUJII, Yutaka UENO, Yasuhiko KAWAGUCHI, Hideaki TAMEGAI, Tsutomu KATO, Keishi MARUMO

目的：悪性腫瘍の骨転移は、著しい疼痛や病的骨折をきたし、治療に難渋する例が少なくない。なかでも、大腿骨への骨転移は、歩行能力を大き



く悪化させ、残された生存期間における患者のQOLを著しく低下させる。われわれは、大腿骨近位部転移性腫瘍のうち、生命予後が3ヵ月以上と見込まれる症例に対して、除痛と歩行機能の再獲得を目的に、遠位インターロッキングシステムを使用した手術療法を積極的に行っている。今回、その術後成績を調査したので報告する。

対象と方法：大腿骨近位部転移性腫瘍に対し、本機種による大腿骨再建術を施行した14症例を対象とした。手術時年齢は平均59歳、原発病巣は腎臓4例、乳腺3例、血液2例で、肺、肝臓、卵巣、甲状腺、上顎がそれぞれ1例である。手術は、転移病巣を含む近位大腿骨を切除後、確実な初期固定が得られ、術直後から全荷重歩行ができるように、本システムとバイポーラー人工骨頭を用いて再建した。また、股関節周囲筋力の低下を予防するため、軟部組織の強固な修復を行った。

結果：手術時間は平均179分、術中出血量は平均988 mlであった。術後合併症として、吐血による早期死亡が1例、深部感染が1例あった。早期死亡1例を除き、すでに死亡した8例の術後生存期間は平均16ヵ月、生存している5例の術後経過期間は平均64ヵ月であった。術後機能成績は、早期死亡例を除いた13例中、12例で歩行が可能となり、1例が車イス移動となった。歩行可能例における歩行レベルの内わけは、杖なしでの歩行が2例、T字杖またはロフストランド杖での歩行が8例、歩行器での歩行が2例であった。また、仰臥位での下肢伸展挙上、側臥位での下肢外転挙上、それぞれ12例、11例で可能となった。

結論：大腿骨近位部転移性腫瘍に対する遠位インターロッキングシステムによる再建は、高い機能回復を期待できる有用な治療方法と考える。

#### 40. 日本人前立腺癌におけるERG発現の検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学病理学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

古里 文吾<sup>1</sup>・木村 高弘<sup>2</sup>

三木 淳<sup>2</sup>・山本 順啓<sup>2</sup>

鎌田 裕子<sup>2</sup>・大和田麻美子<sup>1</sup>

須藤 明美<sup>1</sup>・岡安美央子<sup>1</sup>

小峰 多雅<sup>1</sup>・鹿 智恵<sup>1</sup>

鷹橋 浩幸<sup>1</sup>・千葉 論<sup>1</sup>

鈴木 正章<sup>1</sup>・颯川 晋<sup>2</sup>

羽野 寛<sup>1</sup>

40. Expression of the ETS-related gene in Japanese patients with prostate cancer. Bungo FURUSATO, Takahiro KIMURA, Jun MIKI, Toshihiro YAMAMOTO, Yuko KAMATA, Mamiko OWADA, Akemi SUDO, Mioko OKAYASU, Kazumasa KOMINE, Tomoe LU, Hiroyuki TAKAHASHI, Satoru CHIBA, Masafumi SUZUKI, Shin EGAWA, Hiroshi HANO

目的：欧米人前立腺癌においてもっとも頻度の高い遺伝子変化はETS関連遺伝子（ETS Related Gene, ERG）の発現、とくにTMPRSS2-ERG gene fusionによって高発現するERGであり、その頻度は欧米前立腺癌の約50%に存在することを我々の最近の研究において確認した。しかし、日本人前立腺癌におけるその発現頻度はいまだ十分に解明されていない。今回われわれは、日本人前立腺癌におけるERG発現の頻度を解析し、その病理学的意義を検討した。

方法：2004年に東京慈恵会医科大学附属病院で前立腺全摘を行った92例を対象に、そのパラフィンブロックを用いて日本人前立腺癌におけるERGの発現をImmunohistochemistry (IHC) 法とfluorescence in situ hybridization (FISH) 法により解析し、両者の関連性を含めて検討した。

結果：IHC法におけるERGの発現解析においては前立腺癌全体の約16.5% (15/92) にERG発現が認められた。このERG発現症例に対して4例のFISH解析を行った結果、DNAレベルではいくつかの異なったTMPRSS2-ERGのgene fusionパターンが認められた。なお、正常前立腺では全例においてERGの発現はなかった。ERG陽性症例はGleason Scoreと年齢に有意な相関性がみられたが、その他の臨床病理像 (BMI, PSA, 病理ステ

ジ、断端陽性、前立腺および癌容量、生物学的再発)との関連は今回検討したコホートには認められなかった。

結論：日本人前立腺癌におけるERGの発現頻度は癌全体の約16.5%である事がわかった。この現象は欧米人前立腺癌に比べて明らかに低く、人種差が存在する可能性がある。

今回の解析では、いずれの検出方法 (IHC法, FISH法) においてもERG発現は悪性細胞のみにしか確認できず、日本において現在使用されている前立腺癌診断マーカー (e. g. AMACR) と比べて遥かに高い、100%に近い特異性がある事が確認できた。

タンパクレベルで同様のERG発現をみる症例においても、FISH法におけるDNAレベルでのTMPRSS2-ERG gene fusionの解析によって、異なったfusionパターンを示すことが新たにわかった。今後更なる症例の集積によって予後との関連など新たな臨床病理学的意義が加わる可能性が強く示唆された。

#### 41. 東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科における肝切除術の進歩と今後の展望

東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

°北村 博顕・脇山 茂樹  
柴 浩明・古川 賢英  
鈴木 文武・伊藤 隆介  
後町 武志・二川 康郎  
三澤 健之・石田 祐一  
矢永 勝彦

41. Improvement in survival after hepatic resection and perspectives for the future. Hiroaki KITAMURA, Shigeki WAKIYAMA, Hiroaki SHIBA, Kenei FURUKAWA, Fumitake SUZUKI, Ryusuke ITO, Takeshi GOCHO, Yasurou FUTAGAWA, Takeyuki MISAWA, Yuichi ISHIDA, Katsuhiko YANAGA

はじめに：近年、肝切除術の手術成績は、術前画像診断、手術手技および手術器具、周期管理などの発展によって向上している。当科における肝切除術の手術治療成績を検討し、その進歩と今後の展望について報告する。

対象・方法：①初発肝細胞癌に対する肝切除146例 (2000年1月-2010年3月)、②大腸癌原発の転移性肝癌に対する肝切除54例 (2000年6

月-2008年9月)、および③腹腔鏡下肝切除5例 (2008年3月-2009年7月)を対象とし、それぞれの手術治療成績を検討する。

結果：①5年生存率は63%、5年無再発生存率は33%であり、これは第18回全国原発性肝癌追跡調査報告における5年生存率54.2%に比して良好であった。術式では、肝細胞癌の生物学的特性である経門脈的肝内転移を考慮した系統的肝切除を中心に行い、また術中の輸血使用頻度を控えることで、生存率や無再発生存率の向上が認められた。術後の合併症発生率も39%から25%と改善した。②5年生存率は49.8%、5年無再発生存率は27.7%であった。最近では、転移性肝癌に対する肝切除の適応拡大を行い、化学療法施行後の肝切除例が増加しているが、1年および3年生存率は適応拡大以前と同等の成績であった。③腹腔鏡下肝切除では、開腹下肝切除と比べて有意に術中出血量が少なく、術後の最大白血球数および最大AST値が高い傾向であった。外側区域切除においては、腹腔鏡下手術が開腹下手術に比して、術中出血量や合併症が少なく、在院日数が短い傾向であった。

まとめ：肝細胞癌や転移性肝癌に対する肝切除では、合併症が減少し、生存率・無再発生存率が向上しており、その原因として術前・術後管理や手術手技の向上が考えられた。また、腹腔鏡下手術の低侵襲性も示唆された。今後は、症例に応じた低侵襲かつ治療効果の高い術式を個別に選択し、さらなる治療成績の進歩につなげていく方針である。

#### 42. 悪性末梢神経鞘腫瘍におけるSFRP2遺伝子の不活化

東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

°延山 嘉真・中川 秀己

42. Silencing of the SFRP2 gene in malignant peripheral nerve sheath tumor. Yoshimasa NOBEYAMA, Hidemi NAKAGAWA

遺伝子5'領域における、5'-CG-3'配列が密集したCpGアイランドのメチル化は下流の遺伝子の転写を抑制 (不活化) する。悪性末梢神経鞘腫瘍は神経線維腫症1型患者の2-4%に発生し、予後

に重大な影響を与える。SFRP2遺伝子産物はWntシグナル伝達系の抑制による腫瘍抑制作用が推定されている。しかし、悪性末梢神経鞘腫瘍における同遺伝子の発現調節機構についての知見は限られている。そこで、悪性末梢神経鞘腫瘍細胞株におけるSFRP2遺伝子の発現、および、5'領域のCpGアイランドのメチル化状態をmethylation-specific PCR法にて解析した。悪性末梢神経鞘腫瘍6細胞株中3株でSFRP2の発現抑制がみられ、そのうち1株で同遺伝子の5'上流領域のメチル化が認められた。さらに、bisulfite sequencing法による詳細な解析で、同株においてCpGアイランドの一部に稠密なメチル化がみられた。つぎに、外科的切除された臨床検体における同遺伝子のメチル化状態をmethylation-specific PCR法にて解析した結果、13例中3例でメチル化が認められた。そのうち1例をbisulfite sequencing法にて詳細に解析、CpGアイランドの一部に稠密なメチル化がみられた。以上から、同遺伝子は悪性末梢神経鞘腫瘍においてメチル化により不活化される可能性が示唆された。

#### 43. 頭痛と右舌下神経麻痺を初発症状とした急性リンパ性白血病47歳女性例

東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科

°上井 康寛・吉岡 雅之  
橋本 昌也・川崎 敬一  
崎元 芳大・鈴木 正彦

43. A 47-year-old woman with headache and isolated right hypoglossal nerve palsy caused by acute lymphoblastic leukemia. Yasuhiro KAMII, Masayuki YOSHIOKA, Masaya HASHIMOTO, Keiichi KAWASAKI, Yoshihiro SAKIMOTO, Masahiko SUZUKI

20XX年X月16日より頭痛、翌月25日より舌が右側に曲がるようになり、その後話しくさが加わり近医を受診した。ウイルス性単神経炎による右舌下神経麻痺と診断され、プレドニン60 mg/日内服により舌偏移が軽減した。しかし、内服終了後より発熱、頭痛、関節痛、嚥下障害、構音障害が出現した。翌々月12日より頭痛が増悪したため、翌日東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科受診し、精査目的で緊急入院となった。

一般内科学的には37度台の発熱のみで、その

他の異常所見は認めなかった。神経学的には右優位の両側舌下神経麻痺、舌音の障害が強い構音障害、軽度の嚥下障害を認めた。血液検査にてWBC4400/ $\mu$ l, CRP 5.3 mg/dl, IL-2 834 U/mlを認めた。プロカルシトニンは0.03 ng/mlと陰性であった。サイトメガロウイルス抗体IgMが上昇していたが、サイトメガロ7HRPが陰性であった。

頭部造影MRIにて蝶形骨斜台と歯状突起間および舌下神経管周囲にT1強調画像で低信号域、DWIで高信号域を認め、同部位に隣接した髄膜の肥厚を認めた。舌下神経管周囲には造影効果を伴い、病変は右側に強かった。頭部レントゲン写真、頭部CTでは斜台と歯状突起の骨皮質は保たれており、骨破壊像は認めなかった。骨シンチグラフィでは異常所見は認めなかった。胸腹部CTでは異常所見は認めなかった。以上の所見より、蝶形骨周囲の骨病変により神経症状を呈しているものと考えた。

入院後、発熱は間欠的に上昇し間欠熱の形をとり、発熱に伴う関節痛は移動性であった。舌偏移は軽減したが、左方偏移を呈する時期もあり変動性があった。一過性に嚥下障害が出現したが、数日で軽減した。PET検査にて骨髄、脾臓、腎臓、両側乳腺、左鎖骨上窩リンパ節、腸間膜リンパ節にFDGの異常集積を認めた。翌月、これまで異常を認めなかった末梢血に芽球が出現し、炎症反応高値を認めた。直ちに、近医血液内科に転院となり、骨髄穿刺にて急性リンパ性白血病(Minor-bcr/abl陽性)と診断され加療開始となった。

本例はリンパ増殖性疾患に伴う骨病変の圧迫による舌下神経麻痺を呈した可能性を考えた。急性リンパ性白血病で限局した脳神経障害として舌下神経麻痺を呈することは稀であり、文献的考察を加えて報告した。

#### 44. 転写因子FLI-1の白血病細胞分化誘導における機能解析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子遺伝学研究部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所臨床情報部

河野 毅<sup>1</sup>・中山 律子<sup>1</sup>

千葉 美佳<sup>2</sup>・太田 美幸<sup>2</sup>

山田 尚<sup>1</sup>

44. Analysis of transcription factor FLI-1 function during leukemia cell differentiation. Takeshi KAWANO, Ritsuko NAKAYAMA, Mika CHIBA, Miyuki OHTA, Hisashi YAMADA

目的：転写因子FLI-1の白血病細胞における分化誘導に関する機能の解明を行う

方法：FLI-1はisoform 1, 2が存在するが、慢性骨髄性白血病（CML）の細胞株では多くがisoform 2のみ発現しisoform 1は発現していない。よってCMLの細胞株であるK562, KU812, TCC-Sにレンチウイルスを用いてFLI-1 isoform 1の遺伝子導入を行い、このときの形態的変化を顕微鏡で観察するとともに、FACScanにて表面抗原の発現変化を測定した。また、細胞を回収しタンパク質、RNAを抽出しウエスタンブロッティング、RT-PCR法により各種分化マーカーの解析を行った。

結果：FLI-1 isoform 1をCML細胞に導入したところ、遺伝子導入5日目頃から浮遊細胞である各細胞が、フラスコに接着し紡錘形を呈するようになった。この細胞をFITCの結合したF-actinにて免疫染色を行ったところ、proplatelet様の形態変化が認められた。このときの表面抗原解析では血小板分化の特異抗原であるCD41, CD61の上昇が認められた。また赤血球系の表面マーカーGlycophorinAは著明な変化は認められなかった。ウエスタンブロッティングによる解析では血小板・白血球系の分化のときに働く転写因子SPI-1の上昇と、赤芽球系の転写因子NFE2の低下が認められた。RT-PCRによる解析でもCD61,  $\beta$ トロポグロブリンなど血小板系への分化を示す分子の遺伝子発現の誘導が認められた。

結論：CMLは、造血幹細胞に近い段階の幼若な血球系の細胞に、染色体転座が起こりBCR-ABLのキメラタンパクの出現により分化阻害・不死化が起こることで発症し、さらにp53,  $\beta$

-cateninなどの遺伝子異常・発現異常が重なり急性転化をきたすと考えられている。造血幹細胞ではFLI-1 isoform 1は発現していないと考えられること、今回のisoform 1の強制発現による分化誘導の成功から、CMLにおける分化阻害要因としてFLI-1 isoform 1の未発現が重要であると考えられる。よってこれを分子標的とし誘導することでCMLの分化誘導療法への新たな治療戦略の開発につながると考えられた。

#### 45. ENUミュータジェネシスにより同定された新規II型コラーゲン遺伝子(Col2a1)変異マウスの表現型解析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学実験動物研究施設

<sup>2</sup>理研ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム

古市 達哉<sup>1,2</sup>・大川 清<sup>1</sup>

池川 志郎<sup>2</sup>

45. Phenotypic characterization of a novel Col2a1 mutant mouse generated by N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis. Tatsuya FURUICHI, Kiyoshi OHKAWA, Shiro IKEGAWA

軟骨細胞外基質の主要な構成成分であるII型コラーゲン分子は、II型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖が3重螺旋を形成するホモ3量体である。ヒトではII型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖をコードする遺伝子であるCOL2A1の変異が原因となる疾患が10種報告されており、それぞれの疾患に対応するCol2a1変異モデル動物の作製が望まれている。

我々は理化学研究所で展開されたENUミュータジェネシスプロジェクトにおいて、優性遺伝形式により短肢症を示す変異マウス(M856)を同定した。連鎖解析の結果、原因アレルは第15染色体上の2.9 cMの領域にマップされ、この領域に存在する遺伝子の中で、骨格系で機能することが示されている原因遺伝子の第一候補はCol2a1であった。そこでM856マウス由来のCol2a1 cDNAのシークエンスを決定した結果、新規のミスセンス変異(c.4406A>C, p.D1469A)を同定した。この変異はCol2a1のC末端プロペプチドコード領域内に存在し、ヒトのトランス型扁平椎異形成症(PLSD-T)の原因となるミスセンス変異(p.D1469H)に対応する位置にあった。

M856ホモ接合体は著しい骨格形成異常を示

し、胎生致死となり、重度の扁平椎、腸骨低形成、四肢短縮、短指といったPLSD-T症例と類似の骨格異常を示した。したがってM856ホモ接合体はPLSD-Tのモデル動物になり得ると判断した。組織学的解析により、M856ホモ接合体の成長板では軟骨細胞が異常な形態を示し、細胞外基質が著明に減少していることが判明した。免疫染色解析により、変異II型コラーゲンは細胞内に蓄積されており、II型コラーゲンの分泌不全が起きていることがわかった。電子顕微鏡解析により、M856マウスでは軟骨細胞外基質におけるコラーゲン繊維の減少、および軟骨細胞内の小胞体の異常な拡張が観察され、リアルタイムPCR解析により、GRP94、CHOPといった小胞体ストレスマーカーの発現が上昇していることが示された。

以上の結果から変異II型コラーゲンの細胞内への蓄積、およびそれに伴う小胞体ストレスの誘導がPLSD-Tの病態形成の要因となっている可能性が示された。

#### 46. 環状20番染色体症候群の1例：東京慈恵会医科大学附属病院における臨床経過について

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院中央検査部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院精神医学講座

○田中 淳子<sup>1</sup>・大竹美智子<sup>1</sup>

吉見 珠美<sup>1</sup>・鈴木 恒夫<sup>1</sup>

安部 郁朗<sup>1</sup>・岩崎 弘<sup>2</sup>

須江 洋成<sup>1,2</sup>・海渡 健<sup>1</sup>

46. A case of ring chromosome 20 syndrome: The clinical course at our hospital. Atsuko TANAKA, Michiko OHTAKE, Tamami YOSHIMI, Tsuneo SUZUKI, Ikuro ABE, Hiroshi IWASAKI, Hironari SUE, Ken Kaito

環状20番染色体を有する患者群（環状20番染色体症候群：以下、環20番症候群）では小児より知的障害、脳波・行動異常をみることが70年代に報告されたが、まれで不明な点が多い。今回、自験例の提示と、文献的検討を行い特徴の抽出を試みたので報告する。なお、報告には匿名性を考慮した。

症例：40歳代の女性。3歳より全身痙攣にて服薬を開始した。しかし、難治で15歳時にS病院

に入院し環20番症候群と診断された。発作は毎日の非痙攣性重延であり、眠中には激しい身振り自動症をみた。32歳時に東京慈恵会医科大学附属病院に転院した。

臨床経過：中背で知的障害（WAIS-R47）を認めた。発作は40～50分にわたる意識変容で、さらに上記身振り自動症が観察された。転院後も発作改善は乏しかったが、焦燥感が目立つためストレスサの軽減を目的に通所を中止したところ、焦燥感は減少、加えて重延の持続は半減しQOL向上をみた。

検査所見：末梢血単核球を用いた検査で環状20番染色体が23%に検出された。発作時脳波はびまん性または前頭部優位に3～6Hzの範囲で変動する棘徐波複合をくり返し、45分間ほど持続して終焉した。また、間欠期のダイポール解析では両側前頭葉下面に局在が推定された。

考察：重延の際の脳波は一症例では単一であるとされるpetit mal status (PMS), spike & wave stuporとは異なり、周波数、形態ともに変動する点が大きな特徴であった。脳波が動揺する点はむしろtemporal lobe statusに近いが、一方で両側同期性棘徐波複合をみる点はPMSに近い。そして自験例の間欠期ダイポールは環20番症候群における非けいれん性重延が二次性全般化ないし二次性両側同期による可能性を示しているとも考えられた。文献的考察についての詳細は当日報告する。

#### 47. 高悪性度甲状腺癌細胞株に発現する糖鎖構造の解析

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子細胞生物学研究部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子免疫学研究部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学共用研究施設

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学附属病院乳腺・内分泌外科

○藤岡 宏樹<sup>1</sup>・野村 真弓<sup>1</sup>

秋山 暢丈<sup>2</sup>・岩本 武夫<sup>3</sup>

池田 恵一<sup>1</sup>・武山 浩<sup>4</sup>

馬目 佳信<sup>1</sup>

47. Carbohydrate structure analysis of a thyroid carcinoma cell line. Kouki FUJIOKA, Mayumi NOMURA, Nobutake AKIYAMA, Takeo IWAMOTO, Keiichi IKEDA, Hiroshi TAKEYAMA, Yoshinobu MANOME

背景：甲状腺腫瘍を診断するための指標として、

甲状腺刺激ホルモンやサイログロブリンが有効である。しかしながら、他の疾患や良性腫瘍によっても高値を示すことが知られている。一方、甲状腺癌に発現する抗原を指標とした高精度な検査・診断法は、現在、研究段階にある。

目的：甲状腺癌細胞に発現する糖鎖構造を解析することで、診断に応用可能な指標を検討、診断精度を向上させることを目的とする。東京慈恵会医科大学外科学講座の武山らによって開発された甲状腺癌特異的モノクローナル抗体（JT95）は、シアル酸糖鎖の付加された抗原を認識する。本抗体と糖鎖構造を組み合わせた検出から、診断精度の向上を目指す。

方法：本検討では、悪性度の高い未分化癌に分類される甲状腺癌細胞株SW1736細胞を可溶化し、BlotGlyco法を使った質量分析により糖鎖解析を行なった。

結果：質量分析によって、SW1736細胞に発現する24種類の糖鎖構造を決定した。このうちシアル酸構造を含むものは8種類であった。今後、これら8種類の中からJT95抗体の認識する抗原糖鎖構造を決定したい。

#### 48. 日本語版The Communicative Effectiveness Index (CETI) の心理測定学的特徴：第2報

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属青戸病院リハビリテーション科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

渡辺 基<sup>1</sup>・鎌田麻衣子<sup>2</sup>

安保 雅博<sup>3</sup>

48. The Communicative Effectiveness Index: Psychometric properties of the Japanese version(Second report). Motoi WATANABE, Maiko KAMATA, Masahiro ABO

目的：我々は、家族の視点による失語症者の日常コミュニケーション能力評価法CETI (Lomasら, 1989) の日本語版を作成、その心理測定学的特徴について報告した(2010年日本高次脳機能障害学会)。続報となる今回は、①ケース数を増やした再検討、②BDAE(ポストン失語症診断検査)の重症度評定尺度との基準関連妥当性の検討、③因子分析による構成概念に関する予備的検討を行なった。

方法：対象は脳血管障害等の後遺症として失語のある人の同居家族39名。個別に日本語版CETIを施行し、その受容性・信頼性・基準関連妥当性について検討した。さらに因子分析(主因子法・Promax回転)を行い、因子の抽出・命名を試みた。

結果：受容性に関する結果としては、16項目中2項目で天井効果を認め、4項目でデータの歪度の絶対値が1を超えた。信頼性に関しては、Cronbachの $\alpha$ 係数が0.93、修正済み項目-合計相関は1項目を除いて有意な相関を示し、再検査信頼性については総合得点の級内相関係数が0.90であった。妥当性に関しては、CETI総合得点と言語機能の指標SLTA(標準失語症検査)全Z得点平均の相関が0.50、活動の指標FIM認知項目得点との相関が0.57、BDAEの重症度評定尺度との相関は0.50とおおむね中程度であった。因子として「非言語的コミュニケーション」「応用的言語コミュニケーション」が抽出・命名された。

考察：日本語版CETIは、失語症者の日常コミュニケーション能力の評価方法として、第1報と同様、臨床での実用に足ると思われるレベルの受容性、信頼性、妥当性を備えていると考えられた。因子分析の結果は、「言語的/非言語的コミュニケーション」の2因子を抽出したデンマーク語版(Pedersenら, 2001)を支持したが、今後さらなる大きなサンプルによる信頼性の高い結果を得ることが不可欠である。

#### 49. 都道府県別自殺死亡のエコロジカル研究

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科6年

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

大藤 洋介<sup>1</sup>・鈴木 隆司<sup>2</sup>

須賀 万智<sup>2</sup>・小岩井利一<sup>2</sup>

宮越 雄一<sup>2</sup>・柳澤 裕之<sup>2</sup>

49. Ecological study of the suicide rate in the administrative divisions of Japan. Yohsuke OTO, Ryuji SUZUKI, Machi SUKA, Toshikazu KOIWA, Yuichi MIYAKOSHI, Hiroyuki YANAGISAWA

目的：現在の日本で、自殺死亡者数は年間3万人を超えているが、自殺死亡率は地域によって差があることが指摘されている。今回、地域差が生じる要因を検討するために、2005年の死亡状況調査結果を基に、男性について、47都道府県の

自殺死亡率と地域特性との関係を調べた。

方法：自殺の年齢調整死亡率（人口10万人対）は厚生労働省の「都道府県別に見た死亡の状況」（2005年）を用いた。地域特性に関するデータは総務省の「統計でみる都道府県のすがた2007」から人口特性、医療福祉、産業、経済基盤、自然環境を表わす指標を抽出した。47都道府県の男性の自殺死亡率と地域特性に関する各指標の関係を相関分析により調べた。

結果：一次産業就業者比率（ $r=0.68$ ）、人口密度（ $r=0.42$ ）、老年人口割合（ $r=0.48$ ）、老年人口指数（ $r=0.50$ ）、精神病院数（ $r=0.35$ ）、精神病床数（ $r=0.43$ ）、保健師数（ $r=0.45$ ）、民生委員数（ $r=0.49$ ）では有意な正の相関が、県民所得（ $r=-0.61$ ）、日照時間（ $r=-0.55$ ）、快晴日数（ $r=-0.36$ ）で有意な負の相関が見られた。二次産業就業比率（ $r=-0.23$ ）、三次産業就業比率（ $r=-0.20$ ）、完全失業率（ $r=0.27$ ）、単独世帯（ $r=-0.19$ ）、高齢単身世帯（ $r=0.14$ ）、離婚率（ $r=0.03$ ）、一般病院数（ $r=0.09$ ）、一般診療所数（ $r=-0.13$ ）、一般病院病床数（ $r=0.25$ ）、介護療養型医療施設数（ $r=0.008$ ）、医師数（ $r=0.10$ ）、生活保護者数（ $r=0.07$ ）、降水量（ $r=-0.36$ ）では有意な相関が見られなかった。

結論：老年人口割合、県民所得、日照時間、一次産業や快晴日数と自殺死亡率の相関は以前から指摘されていて、今回の結果でも有意な相関が確認された。さらに今回、新たな指標として人口密度や精神病院数との関係が示唆された。今後は2005年以前のデータについて同様の分析を行い、自殺死亡に関わる項目に違いがあるかを検討する予定である。

## 50. 脳卒中慢性期の上肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素注射と自主トレーニング指導との併用効果

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

○竹川 徹<sup>1</sup>・角田 亘<sup>1</sup>

田口 健介<sup>2</sup>・石川 篤<sup>2</sup>

佐瀬 洋輔<sup>2</sup>・安保 雅博<sup>1</sup>

50. Injection of botulinum toxin type A combined with self-training proposed by occupational therapists for spastic upper-limb hemiparesis after stroke. Toru TAKEKAWA, Wataru KAKUDA, Kensuke TAGUCHI, Atsushi ISHIKAWA, Yousuke SASE, Masahiro ABO

目的：平成22年10月末に脳卒中による上肢筋痙縮、下肢筋痙縮に対するA型ボツリヌス毒素注射が日本で初めて保険収載された。日本における上肢筋痙縮に対する施行症例数は、現在、慈恵グループが群を抜いて多い。国際的にも、上肢痙縮に対してA型ボツリヌス毒素注射を実施し能動的機能が改善したとする報告、注射と作業療法とを併用した報告は極めて少ない。

本研究の目的は、脳卒中慢性期の上肢痙縮に対し、大胸筋を含む上肢筋にA型ボツリヌス毒素を注射した後、作業療法による自主トレーニング指導のみを併用し、介入4週後に、能動的機能について検討することである。

方法：対象は、東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科を受診した、発症から10ヵ月以上経過している成人脳卒中の痙性上肢麻痺患者である。Brunnstrom stageで上肢、手指ともに2以上の133名（年齢は $57.8 \pm 12.6$ 歳、脳卒中発症後の経過期間は $64.7 \pm 43.9$ ヵ月）である。評価項目は、改訂Ashworthスケール（MAS）、安静時肘関節・手関節伸展可動域（ROM）、Brunnstrom stage、Fugl-Meyer Assessment（FMA）、Wolf Motor Function Test（WMFT）、VAS、EuroQOL、Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily living（JAS MID）とした。A型ボツリヌス毒素の投与部位は、上肢手指の11筋から複数の筋を選択した。上記の評価をA型ボツリヌス毒素投与前に行い、投与後、作業療法により1対1で自主トレーニングと生活動作の指導

を実施した。投与4週後に再度、同様の評価を施行した。

結果：FMAの上肢総計点数と下位項目AとBの点数，JASMIDにおける動作の質，EuroQOLのscore，Brunnstrom stageの上肢ステージ，手指ステージ，VAS，上肢のMASとROM，すべてにおいて有意な改善を認めた。

結論：脳卒中慢性期における上肢痙縮への，A型ボツリヌス毒素注射と作業療法による自主トレーニング指導との併用は，上肢の能動的機能を改善する。とくに，上肢近位部の能動的機能の改善が良好であった。100例を超える患者報告は，日本において初めてであり，能動的機能の改善に関する世界で初めての報告である。

## 51. スポーツ・ウェルネスクリニックにおける 中高年のゴルフ競技者に対する治療

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

伊藤 咲子・舟崎 裕記  
林 大輝・川井謙太郎  
佐藤美弥子・丸毛 啓史

51. Treatment of elderly golfers at the Sports-Wellness Clinic. Sakiko ITO, Hiroki FUNASAKI, Hiroteru HAYASHI, Kentaro KAWAI, Miyako SATO, Keishi MARUMO

目的：ゴルフは中高年者における人気スポーツの一つである。今回は，中高年ゴルフ競技者の障害の特徴や治療成績を検討したので報告する。

対象と方法：過去4年間にスポーツ・ウェルネスクリニックを受診した40歳以上のゴルフ競技者170例（男性：139例，女性：31例）（平均年齢：57歳）を対象とした。障害部位，疾患，治療内容（手術の有無，アスレティックリハビリテーション（AR）など），競技復帰までの期間などについて調査した。

結果：障害部位は肩関節が53例（31%）ともっとも多く，ついで，膝関節が26例（15%），腰部が26例（15%），肘関節が24例（14%）であった。肩関節では，肩関節周囲炎が多く（46/53例），可動域制限に伴うスウィング中の疼痛，とくにテークバックにおける左肩痛，フォローにおける右肩痛を訴えた。治療は，注射療法に加え肩甲上腕関節のみならず肩甲骨の可動域訓練を主に行った。

膝関節では，変形性膝関節症が多く，16例であった。ゴルフスウィング中においては，その多くが軸足となる左膝の疼痛を訴えた。治療は，関節内への注射療法とスウィング時の膝への負担を軽減するための大腿周囲筋の筋力強化や股関節の可動域訓練をおもに行った。腰部の障害では，変形性脊椎症に伴う腰痛が多く，下肢の神経症状の異常を伴うものはなかった。年齢に応じた体幹筋力訓練や股関節の可動域訓練を行った。ARは全体として66例，39%に対して行い，ほとんどが2ヵ月以内に競技に復帰したが，競技特異性を考慮した筋柔軟性訓練，バランス訓練，関節可動域訓練，体幹トレーニングなどは競技復帰後も継続を希望するものが多かった。

結語：中高年のゴルフ競技者では，肩，膝，腰の退行性変化に伴う障害が多いという特徴がみられたが，ほとんどの症例が保存療法によって早期の競技復帰が可能であった。治療においては，注射療法に加え，競技特異性を考慮したARが有効であり，これは復帰後も競技を継続するうえで重要と考えられた。

## 52. 長期宇宙滞在中の心機能低下を予防する運動療法に関する研究（予備実験）

<sup>1</sup>宇宙航空研究開発機構 宇宙医学生物学研究室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学宇宙航空医学研究室

松尾 知明<sup>1</sup>・須藤 正道<sup>1,2</sup>  
山田 深<sup>1</sup>・大島 博<sup>1</sup>  
栗原 敏<sup>2</sup>・向井 千秋<sup>1</sup>

52. An exercise protocol to prevent deterioration of cardiac function during long-term space flight: A preliminary study. Tomoaki MATSUO, Masamichi SUDOH, Shin YAMADA, Hiroshi OHSHIMA, Satoshi KURIHARA, Chiaki MUKAI

目的：運動（エクササイズ）は宇宙滞在で生じる心機能低下の予防策として有効であるが，エネルギー消費量（energy expenditure：EE）を増大させ，体重減少を促進させるような運動プログラムは，長期滞在ミッションではマイナス要因となる可能性がある。この問題の解決に高強度インターバル有酸素運動トレーニング（High-intensity Interval Aerobic Training：HIAT）が有効かもしれない。本予備実験の目的は，JAXA版HIAT



(J-HIAT) を考案し、その効果を検証することである。

方法：先行研究を参考に考案したJ-HIATを用いた2つの予備実験（①運動中と運動後3時間のEEを測定する実験，②週5回×2週間のトレーニング介入実験）に，運動習慣のない健康成人男性2名（A：36歳，B：27歳）が参加した。運動は全て自転車エルゴメータを用いておこなった。

結果：【J-HIATの考案】考案したJ-HIATは，3分間の高強度運動（最大酸素摂取量の80～90%）を計3回繰り返す，高強度運動の間に2分間の中強度運動（最大酸素摂取量の50%）をおこなうインターバルトレーニングである。【エネルギー消費量の実験】運動によるEEは運動後のEEの増加（excess post-exercise energy expenditure:EPEE）を含めて検討する必要がある。対象者Aの運動中のEEは130 kcal，EPEEは18 kcal，対象者Bの運動中のEEは163 kcal，EPEEは11 kcalであった。【介入実験】トレーニング介入により対象者AとBの最大酸素摂取量は，それぞれ10.6%，8.1%増加した。

結論：本予備実験により，J-HIATのEPEEは過度に大きくならないこと，また，J-HIATが最大酸素摂取量に好影響を及ぼすことが示唆された。現在，JAXAでは，エネルギー消費量の実験，トレーニング介入実験それぞれについて，対照群を設定した本実験に取り組んでいる。

### 53. 持続血糖モニター（CGM）で捉えられた1型糖尿病における低血糖及び高血糖の実態とHbA1c値との関連の検討

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

°辻野 大助・西村 理明  
瀬尾 千頭・瀧 謙太郎  
安藤 精貴・森本 彩  
宇都宮一典

53. The relationship between HbA1c values and the occurrence of hypo- and hyperglycemia as assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. Daisuke TSUJINO, Rimei NISHIMURA, Chiaki SEO, Kentaro TAKI, Kiyotaka ANDOU, Aya MORIMOTO, Kazunori UTSUNOMIYA

目的：1型糖尿病の低血糖及び高血糖とHbA1c

値との関連を検討する。

方法：Basal-Bolus療法の1型糖尿病79名を入院とし，持続血糖モニター（CGM）を装着した。対象者をHbA1c値（国際標準値）に準じて4群に分けた。24時間CGMデータにおける低血糖（＜70 mg/dL）及び高血糖（＞180 mg/dL）の時間と，HbA1c値の関連を検討した。

結果：各群の人数は，A群21名（HbA1c値＜7.3%），B群20名（7.3%≤HbA1c値＜8.1%），C群19名（8.1%≤HbA1c値＜9.3%），D群19名（HbA1c値≥9.3%）であった。24時間の平均血糖値（mg/dL）[以下，中央値（25%値-75%値）]はA：134（114-154），B：158（132-183），C：168（149-202），D：192（138-217）とHbA1c値が大きくなるにつれて有意に上昇し（P=0.003；Kruskal-Wallis検定），血糖変動の指標である標準偏差（SD）（mg/dL）はA：56（40-67），B：57（48-69），C：63（46-67），D：62（48-80）と群間で有意差がなかった（P=0.607；Kruskal-Wallis検定）。低血糖の時間（分）がA：175（65-350），B：85（0-230），C：50（0-105），D：45（0-255），夜間低血糖の時間（分）がA：130（23-275），B：43（0-140），C：0（0-105），D：0（0-110），高血糖の時間（分）はA：355（120-443），B：428（215-699），C：540（395-850），D：755（350-935）であった。各群で比較すると，HbA1c値が高い群ほど低血糖の時間が少なく（P=0.053；Kruskal-Wallis検定），高血糖の時間が長い傾向をみとめた（P=0.018；Kruskal-Wallis検定）。低血糖の有無，夜間低血糖の有無について，独立変数を年齢，BMI，尿中CPR，HbA1c値，SDとした二項ロジスティック回帰分析を用いて検討したところ，共にHbA1c値とのみ有意な相関を示していた（低血糖のオッズ比0.553 P=0.004，夜間低血糖のオッズ比0.622 P=0.013）。

結論：1型糖尿病において，HbA1c値が1%増加することで低血糖発症の相対リスクが45%低下し，夜間低血糖の発症リスクが38%低下することが分かった。