

一般演題

1. メダカにおける心電図解析

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東京大学大学院新領域創成科学研究科動物生殖システム分野

⁴日本大学医学部社会医学系衛生学分野

○須藤 正道^{1,2}・寺田 昌弘²

浅香 智美²・大平 宇志²

尾田 正二^{2,3}・岩崎 賢一^{2,4}

向井 千秋²・南沢 享¹

1. Electrocardiographic analysis of unanesthetized *Oryzias latipes*. Masamichi SUDO, Masahiro TERADA, Tomomi WATANABE-ASAKA, Takashi OHIRA, Shoji ODA, Kenichi IWASAKI, Chiaki MUKAI, Susumu MINAMISAWA

国際宇宙ステーションが本格稼働し、宇宙飛行士の長期滞在が実現した。宇宙飛行士は宇宙環境（微小重力、宇宙放射線、閉鎖環境等）によってさまざまな生理学的な影響を受けることが知られている。とくに長期間の宇宙滞在においては、宇宙飛行士が受けるストレス影響の評価と環境改善のための基礎データ取得は、宇宙環境における宇宙飛行士の健康管理ために益々重要となっている。

これまで、多くの生物が宇宙実験に用いられてきた。その中でメダカは宇宙で産卵・孵化したという実績がある。また現在、水生生物実験装置が軌道上に打ち上げられる計画があり、メダカの宇宙実験が促進される状況である。メダカは、宇宙でその一生を観察できる脊椎動物であり、透明な発生期や成魚でも色素欠損の系統を有し、遺伝学的解析手法が容易であるなどの利点を持つ。我々はヒトとメダカの類似点に着目し、ストレスが生体へおおよぼす影響を評価するために、メダカ心拍のライブ・イメージングによる解析を行っている。しかし、ライブ・イメージングによる心拍動周期が正確に測定されているかは不明である。そこで、実際にメダカ成魚の心電図を取得し、ライブ・イメージングによる心拍変動解析結果と一致するかを検討する必要がある。小型魚類の心電図測定は体長約4 cmのゼブラフィッシュでの報告はあるが、2～3 cmのメダカでの心電図測定の報告はない。本研究では覚醒下でメダカに針電極を挿入

し、直接心電図測定をする手法を開発し、心電図波形から心拍変動解析を行った。

目的：ライブ・イメージングから得られた心拍変動解析結果と比較するために、メダカの心電図を正確に記録し、心拍変動解析を行うことを目的とした。

方法：実体顕微鏡下でメダカを仰向けにし、ヒトでの第I、第II、第III誘導に相当する箇所針電極を挿入し心電図を2分程度記録した。得られた心電図から、心拍変動解析を行った。

結果：体長2～3 cmのメダカにおいても、覚醒下で心電図が各誘導で記録できることが判明した。また、心電図R-R間隔より周波数解析が行えることが明らかになった。

結論および考察：本研究で、メダカを用いて心電図測定が可能になったことが明らかとなった。しかし電極の挿入部位により心電図の波形が安定しないため、さらに挿入箇所の検討が必要である。今後はより正確な心電図測定法を確立し、同一個体でライブ・イメージングと心電図の同時測定を行い、双方の結果が一致するか検討する必要がある。

2. 東京慈恵会医科大学西新橋校周辺における福島原子力発電所事故による放射性物質の調査

東京慈恵会医科大学アイソトープ実験研究施設

○箕輪はるか・吉沢 幸夫

2. Radioactive fallout in Minato Ward, Tokyo, from the Fukushima Nuclear Power Plant. Haruka MINOWA, Yukio YOSHIZAWA

はじめに：2011年3月、福島第一原子力発電所の事故により放射性物質が環境中に放出され、広い範囲に飛散した。東京慈恵会医科大学西新橋校は東京都港区にあり原子力発電所から200 km以上離れているが、今回の事故により明らかな空間線量の増加がみられ、放射性降下物が沈着した。本研究では、事故直後から西新橋校および周辺で行なった環境中の放射性物質の調査について報告する。

空間線量の測定：2011年3月15～16日には、大学1号館10階に設置されていたアイソトープ実験研究施設の排気モニタ用ガンマ線検出器が有意な増加を示した。

これを受けて大学1号館前において、ガンマ線

サーベイメータ TCS-171 (アロカ) を用いて地上 1 m の空間線量を毎日測定した。空間線量は 3 月 15 日に最大 $0.4 \mu\text{Sv/h}$ まで急激に増加したのち、数時間で下降し平常時の値 ($0.08 \mu\text{Sv/h}$) に戻った。3 月 20 日にはゆるやかに上昇しはじめ、最大 $0.3 \mu\text{Sv/h}$ まで到達したのちゆるやかに下降した。4 月に $0.12 \mu\text{Sv/h}$ に達して以降の空間線量の減少はわずかであったが、2012 年 7 月にはほぼ事故前の値に戻った。

空間線量の推移から、放射性ヨウ素 I-131 (半減期 8 日) および放射性セシウム Cs-134, Cs-137 (半減期 2 年, 30 年) による寄与が推定され、放射性プリューム (放射性物質を含んだ雲) の通過、雨による沈着、沈着後の拡散や流出による影響が観測された。

環境試料による放射性物質の調査: 2011 年 3 月 20 ~ 22 日に雨水を採取し放射性核種の定量を行ったところ、I-131 が約 800 Bq/L 検出された。2011 年 5 月に東京都港区区内で採取した土壌からは Cs-134, Cs-137 がそれぞれ約 50 Bq/kg 程度検出された。

2011 年 5 月 ~ 10 月に西新橋校周辺および首都圏にて植物試料を採取し、イメージングプレートを用いて TyphoonFLA7000 (GEヘルスケア) による放射線画像を得た。マツ、スギ、ヒノキなどの針葉樹や常緑樹の葉の放射線画像から、放射線量の高い物質が小さな粒状に不均質に存在している様子がみられた。

3. 新規発光蛋白質の開発と移植治療研究への応用

東京慈恵会医科大学再生医学研究部

原 (宮内) 央子・岡野ジェイムス洋尚

3. Bioluminescent system for dynamic imaging of cell and animal behavior. Chikako HARA-MIYAUCHI, James Hirotaoka OKANO

The current utility of bioluminescence imaging is constrained by a low photon yield that limits temporal sensitivity. Here, we describe an imaging method that uses a chemiluminescent/fluorescent protein, *ffLuc-cp156*, which consists of a yellow variant of *Aequorea* GFP and firefly luciferase. We report an improvement in photon yield by over three orders of magnitude over current bioluminescent systems.

Applying the *ffLuc*, we imaged cellular movement at high resolution including neuronal growth cones and microglial cell protrusions. Transgenic *ffLuc-cp156* mice enabled video-rate bioluminescence imaging of freely moving animals, which may provide a reliable assay for drug distribution in behaving animals for pre-clinical studies.

And we introduce a trial study of a new multifaceted imaging method using the ferritin protein as a MRI reporter. This method will be enabled to distinguish transplanted cells with live or dead in living animals.

4. マウス, ニワトリの腎臓の発生過程における *Sim1*, *Sim2*, *Fgfr11* の発現パターン解析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科 3 年

²東京慈恵会医科大学解剖学講座

中村 紗英¹・辰巳 徳史²

岡部 正隆²

4. Analysis of expression patterns of *Sim1*, *Sim2*, and *Fgfr11* during renal development in the mouse and chick. Sae NAKAMURA, Norifumi TATSUMI, Masataka OKABE

背景・目的: 腎臓は、老廃物の排出と体液の恒常性維持という 2 つの機能を担う非常に重要な臓器である。その腎臓の発生はウォルフ管とその周囲の間葉の上皮間葉相互作用に始まり、上皮の枝分かれ、間葉の上皮化といったいくつかのステップで構成されている。これらの過程で *GDNF/Ret*, *Pax2*, *Wnt* などの遺伝子が関連することが知られているが、腎臓発生は複雑で、まだ多くの分子メカニズムが明らかとなっていない。我々は腎臓発生をさらに理解するために、新たな関連分子の探索を行い、その機能を解析する研究を立ち上げた。その過程の中で、*Single-minded genes (Sim1 and Sim2)*, *Fgfr11* が発生中の腎臓で発現することを見いだした。そこで、これらの遺伝子がどのように腎臓発生に関連するかを詳細に解析することを研究の目的とした。

方法: マウス胚, ニワトリ胚の様々な発生段階の腎臓を用いて、*Sim1*, *Sim2*, *Fgfr11* と既知の腎臓発生に関連した分子の *in situ* hybridization を行い、それらが腎臓のどの組織で、いつから発現するかを明らかにする。詳細な発現解析より腎臓発生への関連性を明らかにする。

結果：マウス胚とニワトリ胚を用いて発現パターン解析を行った結果、*Sim1*, *Sim2*, *Fgf11* がそれぞれ尿細管と糸球体で発現することを明らかにした。しかしながら、それらの発現パターンはマウス、ニワトリ間で異なっており、また、発現するタイミングも違っていた。このことから、種によってこれらの遺伝子の機能に違いがある可能性が考えられた。

結論：今回詳細な発現パターンの解析を行い発現部位の特定ができたことから、今後、遺伝子の過剰発現や抑制実験を行うことによってその機能の解析が行える。また、種間による腎臓の発生過程の違いも明らかにできる可能性があり、より深く腎臓発生を理解できることが期待される。

5. ポリプテルス *Polypterus senegalus* の肺芽形成の組織学的分子生物学的解析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科3年生

²東京慈恵会医科大学解剖学講座

◦小林 律子¹・野田 真継²

辰巳 徳史²・岡部 正隆²

5. Histological and molecular analyses of lung-bud formation in *Polypterus senegalus*. Ritsuko KOBAYASHI, Masatsugu NODA, Norifumi TATSUMI, Masataka OKABE

目的：肺の起源を知る目的で、淡水魚ポリプテルス *Polypterus senegalus* の持つ肺が四肢動物の肺の相同器官であるかを検討するために、ポリプテルスの肺芽形成を組織学的に、肺芽形成関連遺伝子を分子生物学的に解析した。古代魚ポリプテルスは、ゲノム解析が可能でかつ研究室で胚発生が観察できる現存の生物の中で、四肢動物にもっとも近縁な魚類であり、脊椎動物の上陸にかかる形態進化を考える上で貴重なモデルになることが期待される。

方法：ポリプテルスの仔魚のパラフィン連続切片を Hematoxylin Eosin 染色し、肺芽形成を観察した。四肢動物の肺芽形成関連遺伝子 (*Tbx4*, *Tbx5*, *Fgf10*, *Nkx2.1*, *Hoxb5*, *Hoxb6*) の相同遺伝子をポリプテルス胚の Expressed Sequence Tag (EST) データベースの検索により同定したほか、シーラカンス、ゼブラフィッシュなどの各遺伝子産物のアミノ酸配列の比較に基づいた degenerated PCR 法に

よって胚および仔魚の前腸を含む肩帯周囲組織から単離した。

結果：孵化後6日目に前腸腹側の間葉系細胞が凝集し、そこに内胚葉上皮が陥入して肺芽が発生した。全長12 mm (14日目)になると肺芽は間葉の凝集を伴って左右に分岐し、全長13.5 mmで消化管腹側に一對の袋状器官が形成された。翻訳領域の全塩基配列を明らかにした *Fgf10* と *Hoxb6* は、アミノ酸でヒトとそれぞれ71%と68%の相同性を示した。degenerated RT-PCR法によって肩帯周囲組織に発現が明らかとなった *Tbx4*, *Tbx5*, *Nkx2.1*, *Hoxb5* の各遺伝子は、翻訳領域の一部の塩基配列が明らかとなり、アミノ酸でヒトとそれぞれ66%, 84%, 77%, 77%の相同性を示した。

結論：四肢動物と同様に、ポリプテルスの肺も前腸腹側から発生し、一對の袋状器官と成る。RT-PCR法で、ポリプテルスの肺芽を含む肩帯周囲組織において四肢動物の肺芽形成関連遺伝子の相同遺伝子の発現を検出した。このことから、ポリプテルスの肺は四肢動物の肺の相同器官であることが示唆される。現在、これら遺伝子の肺芽形成における発現パターンを組織・細胞レベルで解析中である。

6. 組織切片からの三次元再構築から見る内耳発生機構の解析

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科3年生

²東京慈恵会医科大学解剖学講座

³東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

◦広川恵里沙¹・辰巳 徳史²

谷口雄一郎³・岡部 正隆²

6. A detailed analysis of inner ear development with 3-dimensional reconstruction. Erisa HIROKAWA, Norifumi TATSUMI, Yuichiro YAGUCHI, Masataka OKABE

背景・目的：内耳の発生は外胚葉由来のプラコード（上皮の肥厚）である耳板が陥入して球形の袋である耳胞を形成することで始まり、その耳胞からは三半規管、卵形嚢と球形嚢、蝸牛などが形成される。耳胞は便宜的に球形を前方部—後方部；A-P、背側—腹側；D-V、内側—外側；M-Lの8つの領域に分け、内耳発生に関連した遺伝子はその8つの方向に当てはめて表現される。しかしな

がら、遺伝子発現の領域の表現方法は論文ごとに異なっており、これはwhole mount染色や切片での観察が2次元的で球形で表現される領域を正確に捉えていないからだと考えられる。

そこで我々は、耳胞内で発現する遺伝子の空間的な領域をより正確に理解、解析するための方法の確立を行うことを本実験の目的とした。

方法：各発生段階のマウス胚を用いて、内耳発生に関連することが知られている遺伝子群の*in situ hybridization*を行い、その試料の凍結切片を作成し、その画像から3次元再構築ソフト (Amira) で3次元再構築を行う。

結果：今回、Amiraを使用して様々な方法で3次元再構築を行った結果、胚を前額断で切片を作製して再構築する方法がもっとも適切であることがわかった。また、3次元再構築した像から、論文で表現されている領域と異なる発現を示す遺伝子も見つかり、我々が目的としていた、より正確な内耳発生遺伝子の発現パターンを理解することが可能になった。

結論：今回耳胞で行った3次元再構築を行うための方法は広く別な組織の3次元再構築にも利用でき、またそれにより、今まで2次元では捉えることができなかった空間的な理解をより詳細に解析できると考えられる。今後、遺伝子改変マウスなどを解析することにより、今まで見つけれられなかった変化を発見するのに役立つことが期待される。

7. 尿毒素質物質ポリアミンの骨髄造血への影響

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学分子生物学講座

○道 瑠李子¹・大城戸真喜子²

松藤 千弥²

7. Effects of uremic toxin polyamines on hematopoiesis in bone marrow. Ruriko MINAMOTO, Makiko OKIDO, Senya MATSUFUJI

目的：ポリアミン (PA) 調節タンパク質であるアンチザイム1のノックアウトマウスでは、全身のPA増加し、重篤な貧血により胎仔が死亡することが分かっている。腎排泄性であるPAは腎不全時体内に蓄積するため、尿毒素質物質としても知られている。慢性腎不全ではエリスロポエチン (EPO) 産生が低下し貧血になるが、10-15%は

EPO治療抵抗性を示す。EPO抵抗性貧血の原因は不明だが、PAの蓄積が造血分化障害をもたらす可能性がある。そこで成体の骨髄造血がPA負荷の影響を受けるかどうか解析した。

方法：腎不全患者では血漿中のプトレッシン (Put) 濃度が高いことが知られている。高濃度Putによる影響と、スperlミン (Spm) やスperlミジン (Spd) からPutへの代謝過程による影響とを区別するために、基礎配合飼料にPAを添加しない飼料 (①群)、Putのみ通常の25倍添加した飼料 (②群)、Put, Spd, Spm全て通常の25倍添加した飼料 (③群) を調整し、雄雌それぞれ4匹×3群の成体マウスに投与した。飼料投与開始から3-6週後に全血および尿中PA濃度測定、末梢血および骨髄造血細胞の解析を行った。

結果、結論：Spm → Spd → Putの代謝過程に生じるAcetyl-Spm, Acetyl-Spdが③群で尿中に高濃度検出されたが、②群は①群と差がなかった。赤血球数、Hb濃度は②③群では①群に比べ低くなる傾向にあった。またフローサイトメトリー解析で②③群では①群より造血幹細胞 (HSC) 数が増加し、多能性造血前駆細胞 (MPP) 数が減少していた。コロニーアッセイにてもMPP由来のコロニー数が減少しており、HSCからMPPへの分化が進みにくい可能性が示唆された。HSCからMPPへの分化はEPOに依存しない。以上のことからPutの蓄積が慢性腎不全患者のEPO抵抗性貧血の一因となりうることが示唆された。

8. 化学療法剤によるヒト膵癌細胞に対する免疫的細胞死の誘導

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部

³東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

○寺嶋 理沙¹・佐川由紀子²

鎌田 裕子²・カンシン²

伊藤 正紀²・小井戸薫雄³

本間 定²

8. Induction of immunologic cell death of human pancreatic cancer cells by chemotherapeutic agents. Risa TERASHIMA, Yukiko SAGAWA, Yuko KAMATA, Shin KAN, Masaki ITO, Shigeo KOIDO, Sadamu HOMMA

研究目的：ヒト膵癌に対する化学療法に際し、

傷害された癌細胞が免疫原となって抗腫瘍免疫が活性化される免疫的細胞死が誘導されれば、より高い治療効果が得られる可能性がある。癌細胞はアポトーシスに伴い細胞表面上にCalreticulin (CRT) を発現し、樹状細胞による取り込みを促進させる。さらに、核からhigh-mobility group box 1 protein (HMGB1) を分泌することで、樹状細胞を成熟化させ抗原提示能を高める。癌細胞のCRTやHMGB1発現増強作用を示す化学療法剤は免疫学的細胞死を誘導する可能性が高い。本研究では膀胱癌治療に用いられるGemcitabine (GEM)・Oxaliplatin (L-OHP)・5-Fluorouracil (5-FU) の3種類の薬剤につき膀胱癌細胞に対する免疫的細胞死誘導能について検討を行った。

研究方法：培養ヒト膀胱癌細胞PaCa-2に各種濃度のGEM, L-OHP, 5-FUを添加し、4時間、または48時間の処理を行った。処理後生細胞数を算定し、CRT, HMGB1の発現をFACSで解析した。つぎにGEMまたはL-OHPで4時間処理したPaCa-2を蛍光色素で標識し、ヒト樹状細胞と混合培養後、FACSで樹状細胞のPaCa2の貪食を解析した。

成績：L-OHPはCRT誘導効果が知られているが、本実験では48時間の処理を要し、4時間処理ではCRT誘導効果は低かった。一方、GEMは4時間の処理でCRT陽性細胞を増加させる明らかな効果が認められた上、HMGB1の分泌も増加させた。また、GEMまたはL-OHPで処理された癌細胞はコントロールに比較してより強くDCに貪食された。

結論：ヒト膀胱癌細胞のGEM短時間処理はCRT・HMGB1発現増強効果を示し、樹状細胞による貪食も増加させた。一方、L-OHP短時間処理は同様の効果に乏しかった。化学療法に際し膀胱癌の免疫的細胞死を誘導するには、GEMがL-OHPより優れている可能性が示された。

9. 東葛北部地域における筋萎縮性側索硬化症患者の予後に関する疫学調査：東京慈恵会医科大学附属柏病院における検討

¹東京慈恵会医科大学医学部医学科4年

²東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科

○高橋 澄加¹・梁取 慧¹

栗田 正²・平井 利明²

谷口 洋²

9. An epidemiological study of the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in northern Tokatsu, Chiba. Sumika TAKAHASHI, Satoshi YANATORI, Akira KURITA, Toshiaki HIRAI, Hiroshi YAGUCHI

目的：筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）は発症後2～4年で死に至る疾患で、症状の進行は個々で異なる。ALS発症後、患者と家族に今後の進行状況やその対応を説明するために、予後の予想は重要である。我々は、柏市、松戸市、流山市、我孫子市、野田市を包括する千葉県東葛北部地域のALS患者の予後を調べる目的で、本地域の基幹病院である東京慈恵会医科大学附属柏病院（当院）を受診したALS患者の診療録を調査した。

対象・方法：2006年から2012年までに当院神経内科を受診した51人のALS患者の診療録から、居住地域、初発症状、各症状の出現した年齢とその進行状況、予後について調査した。

結果：平均発症年齢は63.7歳だった。初発症状は、四肢筋力低下型がもっとも多かった。また、本疾患で問題になる嚥下障害が出現するまでの期間を調べると、発語障害で発症した群は他の初発症状の群よりも有意に短く、下肢筋力低下で発症した群は他の初発症状の群よりも有意に長かった。発症後の種々の症状の進行が遅い患者の内訳をみると、発症年齢が50歳以下、下肢筋力低下を初発とする患者の割合が有意に高かった。歩行不自由から不能になるまでの期間は19.8ヵ月で発症年齢との相関がみられ、高齢者では下肢症状の進行が早いことが分かった。嚥下障害が生じてから胃瘻造設までの期間は10.3ヵ月で年齢との相関はなかったが、5ヵ月以内の患者が多数を占めた。呼吸困難が生じてからマスク補助や気管切開を行うまでの期間は5.6ヵ月となり、規則性は見られなかった。地域別の患者数は柏市がもっとも多い一方で松戸市がもっとも少なく、また柏市

に登録されている全ALS患者のうち76%が当院を受診していることから、当院が柏市において大きな役割を果たしていることが分かった。

結論：ALSでは年齢が比較的若く下肢筋力低下で発症する群が進行が遅く、高齢発症や発語障害で発症する群が進行が早いことが判明した。

10. 東京慈恵会医科大学附属病院の初期研修における救急車同乗実習の教育効果（第2報）

東京慈恵会医科大学救急医学講座

○大谷 圭・桐山 信章
光永 敏哉・坂本 早紀
板井 徹也・杉浦真理子
黒澤 明・権田 浩也
亀岡 佳彦・金 紀鍾
大瀧 佑平・行木 太郎
大橋 一善・奥野 憲司
武田 聡・平沼 浩一
大槻 穰治・小山 勉
小川 武希

10. Effect on junior residents of on-site observational training with paramedics. Kei OTANI, Nobuaki KIRIYAMA, Toshiya MITSUNAGA, Saki SAKAMOTO, Tetsuya ITAI, Mariko SUGIURA, Akira KUROSAWA, Hiroya GONDA, Yoshihiko KAMEOKA, Kijong KIM, Yuhei OTAKI, Taro NAMEKI, Kazuyosi OHASHI, Kenji OKUNO, Satoshi TAKEDA, Koichi HIRANUMA, Joji OTSUKI, Tsutomu KOYAMA, Takeki OGAWA

目的：東京慈恵会医科大学附属病院（当院）では救急隊の業務理解のために、救急科初期研修のうちの1日を救急隊業務に参加し活動する「救急車同乗実習」を行っている。この実習を通じ研修医がどのような感想をもち、その後の救急診療にどのような影響を与える可能性について検討した。

方法：平成21年2月から平成23年1月までに同乗実習に参加した当院初期研修医69名を対象に実習後に行った搬送記録と自由記載方式のアンケートを回収し内容を分析した。また、卒後5年以上の救急担当医師を無作為に10人選び、同様の質問を行った。

結果：実習期間中1人当たり平均3.1回の出勤であり、（推定）1次、2次、3次、転院、搬送中止がそれぞれ58%、23%、12%、4%、3%であった。

ほぼ100%が実習の実施を肯定しており、かつ実習の継続を希望していた。個別の感想において（以下重複回答を含む）は「現場の救急隊員の苦労を理解できた」というものももっとも多く（93%）、その理由は1) すべての行動を迅速に行わなくてはならないこと、2) 受け入れ先がすぐに見つからないこと、3) バイタルサインと主訴のみで診断をつけなくてはならないことなどであった。他に救急車の不適切利用への疑問（7%）、受け入れ先での救急医の救急隊に対する態度が不遜であることに対する憤り（4%）などが指摘されていた。これらの経験から、救急隊の業務についての理解が深まり、今後の診療に役立ったとする意見が多く見られた（77%）。しかし卒後5年以上の医師はこれらの理解が薄れてしまう傾向も示唆された。

結論：研修医の同乗実習は医師・救急隊の相互理解や救急医療の現状理解に有用である、と思われる。また、学生と研修医の両時期に実習を行うほうがより効果的ではあることも示唆された。さらに救急活動に対する理解をいかに持続させるかについてはさらに検討が必要であり、実習の実施や評価について今後も改良を加えて行く必要があると考えられた。

11. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市における健康調査と生活習慣改善の取り組み（第5報）

¹東京慈恵会医科大学疫学研究会

²大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

³東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

⁴東京慈恵会医科大学医学部看護学科地域看護学

⁵茨城県常陸大宮保健所

⁶茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課

○平野雅史¹・長沼恵滋¹

太田 眞²・宮越雄一³

嶋澤順子⁴・荒木 均⁵

加瀬智明⁶・柳澤裕之³

11. Health survey and improvement of lifestyle habits in Hitachioota City, Ibaraki Prefecture (Part 5). Masashi HIRANO, Keiji NAGANUMA, Makoto OTA, Yuuichi MIYAKOSHI, Junko SHIMASAWA, Hitoshi ARAKI, Tomoaki KASE, Hiroyuki YANAGISAWA

背景・目的：疫学研究会は、東京慈恵会医科大

学の学生によるクラブ活動団体であり、医学生・看護学生が所属している。当研究会では活動目標の一つに、「医療過疎地域の特性を考え、住民自らが健康意識を持ち、健康管理が出来るように働きかけると共に健康寿命が延長するようお手伝いする」ことを掲げている。2007年夏季より茨城県常陸太田市下宮河内町で活動しており、今回は2011年度の活動内容について紹介する。

対象・活動方法：下宮河内町の、総世帯数約150世帯、人口450名余中、訪問を受入れた38世帯49人を対象に健康相談を行った。常陸太田市の協力を得て健康診断結果を開示してもらい学生2名と同窓医師1名が家庭訪問をし、学生が主導的立場で健康診断結果の説明と健康相談活動を行った。また昨夏この町の住民の中で自治体実施の健康診と企業健診を受診された39世帯45人の健康診断データを対象に分析を行った。

対象の疾患と結果：おもな健康診査データを集計（平均±SD）すると、1) 高血圧は約9%（SBP 124.3 ± 16.7 mmHg）、2) BMI値25以上が約22%（23.8 ± 4.3）、3) HbA1c値5.2%以上が約60%（5.5 ± 0.4%）存在した。また4) 脂質異常症は随時中性脂肪200 mg/dl以上が約1%（随時TG 104.8 ± 48.6 mg/dl）、HDL-C40 mg/dl以下は4%（56.2 ± 12.5 mg/dl）存在した。

考察：一昨年度の健診結果と昨年度のそれを比較すると高血圧は24%から9%に、BMI25以上は28%から22%に、脂質異常症については随時中性脂肪200 mg/dl以上は3.8%から1%、HDL-C 40 mg/dl以下は8%から4%に減少した。しかしながらHbA1c値5.2%以上は56%から60%へと増加した。これらの結果から、高血圧、BMI、脂質異常症については健康相談活動の効果が得られたと考えられるが、HbA1c値は増加しているため、今年度はHbA1cの改善を目指したい。

12. マスク着用によるインフルエンザの予防効果：メタアナリシスによる検討

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環境保健医学講座

高橋 周矢¹・須賀 万智²

木戸 尊将²・柳澤 裕之²

12. Face masks for preventing influenza infection: A meta-analysis. Shuya TAKAHASHI, Machi SUKA, Takamasa KIDO, Hiroyuki YANAGISAWA

目的：インフルエンザの感染予防方法のひとつとして、マスク着用が推奨されている。そこで、メタアナリシスの手法を用いてマスク着用の有効性について検討した。

方法：文献の検索はPubMedを用いて、mask/facemask, prevention, influenzaを検索用語として、Clinical Trialに限定した。そのうち一般集団を対象としたものを選択した。データはコントロール群に対するマスク着用群のインフルエンザ発症の調整オッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）を用いた。データの統合には信頼区間を用いた分散にもとづく一般的手法を用いた。また均一性の検定も行った。分析対象として発症から36または48時間以内に介入が行われた例（早期介入例）と早期介入に限定しないもの（全体例）の2通り、outcomeとしてPCRや血清検査でのインフルエンザ陽性を指標とした場合（検査陽性）と、influenza-like-illnessの臨床診断を指標とした場合（ILI）の2通り、計4通りの分析を行った。

結果：PubMedでの検索の結果、358件が見つかり、表題と要約で基準に合わないものを除外して11件が残った。全文を読み検討し、採択基準に合致した研究6件を分析の対象とした。

メタアナリシスの結果、検査陽性については、全体例ではOR 0.93（95% CI 0.67-1.30）、早期介入例ではOR 0.76（95% CI 0.49-1.18）であった。ILIについては全体例ではOR 0.90（95% CI 0.78-1.04）、早期介入例ではOR 0.87（95% CI 0.75-1.01）であった。

結論：4通りの分析すべてでマスク着用群はコントロール群との間に有意差は認められなかったが、ILIをoutcomeとした早期介入例では、マスク着用群に優位な傾向が認められた。

13. 介護高齢者の肺炎

ホームクリニックなかの
 ◎今泉 忠芳

13. Pneumonia in the care of the elderly.
Tadayoshi IMAIZUMI

はじめに：療養型病院病棟では肺炎の発症頻度の多いことがみられる。この肺炎は市中肺炎とは異なり、療養型病棟（介護高齢者）の特徴の肺炎とおもわれる。今回はこの肺炎について観察を行ったので報告する。

症例と方法：症例；療養型病院入院56例（介護高齢者）（男性13例，平均年齢84.3，女性43例，平均年齢85.3）を対象とした。症例の疾患として脳血管障害後遺症29例，認知症27例がみられた。肺炎；胸部X線写真平面の所見によった。肺炎を誤嚥性肺炎（誤嚥），医療介護肺炎（気道分泌物吸引），末期肺炎（発症1週間前後で死亡），感染性肺炎（理由なし）に分けて観察を行った。観察期間；平成23年6月から24年5月までの1年間。

結果：1. 肺炎の頻度：40/56（71.4%）に肺炎がみられた。2. 肺炎40のうち，誤嚥性肺炎17/40（42.5%），医療介護肺炎13/40（32.5%），末期肺炎7/40（17.5%），感染性肺炎3/40（17.5%），がみられた。3. 医療介護肺炎：胃瘻PEG 7/13，胃管NG 6/16に肺炎がみられた。気道分泌物吸引回数が1日5回以上の13例では100%みられた。4. 誤嚥性肺炎，医療介護肺炎では反復して肺炎がみられた。

考察と結論：介護高齢者の肺炎はその病状を背景として発症する。嚥下能力の低下している例では誤嚥性肺炎の反復，気道分泌物吸引は胃内容の逆流を来しこれが気道に入ることがある。

介護高齢者肺炎には病状を背景とした肺炎の特徴がみられる。

14. 健康診断における生活習慣病の病名告知の心理的影響について

東京慈恵会医科大学臨床疫学研究室
 ◎富永 智一・松島 雅人

14. Psychological effect of notification of lifestyle-related diseases found with general checkups. Tomokazu TOMINAGA, Masato MATSUSHIMA

背景：健康診断にて生活習慣病の病名を告知した場合に患者が受ける心理的な影響は明らかでない。

目的：健康診断を受け病名告知をされた場合，受診者の心理面でどのような影響をおよぼしているのかを明らかにする。

方法：自記式質問票を用いて経時的に評価をした前向きコホート研究，調査対象は2011年度の特健康診にて東京都北区のプライマリケア2施設に受診した75歳未満で調査への同意が得られた方とした。

対象のうち糖尿病・脂質異常症・高血圧・高尿酸血症の保健指導判定値以上と判定された人に対して診察の際，病名を告げられた場合と告げられなかった場合において診察を行う前後で40問計20-80点からなる自記式不安尺度評価スケールのSTAIによる調査を行い比較した。

結果：有効回答率は92%（534/578）であった。対象は男女比189：345で，平均年齢（±SD）は62±9歳であった。生活習慣病を指摘された人は303名で全体の57%であった。生活習慣病を指摘された人の中で病名を告げられたと回答した人（病名告知群）は病名を告げられなかったと回答した人（病名非告知群）に比べて有意に不安の増強が見られた（Wilcoxon順位検定， $P < 0.0028$ ）。STAIの状態不安スケールが5点以上上昇する割合は病名告知群で30%（35/116），病名非告知群で17%（31/187），リスク比は1.4（95% CI:1.1-1.8）となった。ロジスティックモデルにて性，年齢，抑うつ気分，興味の減退を共変量として調整を行った後のオッズ比は2.1（95% CI:1.1-3.8）となった。

結論：健康診断にて生活習慣病を指摘する際，患者が異常の指摘だけでなく病名を告知されたと感じるにより不安になりやすいことが明らかとなった。疾患の指摘を行うことは重要ではある

がそれにより人々の健康感を損なっている可能性が示唆された。

15. Urocortin I の心筋細胞における抗酸化作用の検討

¹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

²東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

○池田 恵一¹・藤岡 宏樹¹

東條 克能²・馬目 佳信¹

15. Antioxidative effects of urocortin I on HL-1 cardiomyocytes. Keiichi IKEDA, Kouki FUJIOKA, Katsuyoshi TOJO, Yoshinobu MANOME

目的：Urocortin (Ucn) Iは、ヒト臍帯静脈内皮細胞においてangiotensin IIにより誘導される酸化stressに対して、抑制作用を有することが示唆された。我々はすでに、心筋細胞においてUcn Iが酸化stressにより発現が誘導されることを報告したが、心筋細胞におけるUcn Iの抗酸化作用については、いまだ明確な結論を得ていない。したがって今回、HL-1心筋細胞を用いてUcn Iの心筋細胞における抗酸化作用についての検討を行った。

方法：HL-1心筋細胞 (Prof. Claycomb WC, Louisiana State University Health Sciences Center, より恵与) を96 well plateに 2.0×10^4 cells/wellで播種した後、 H_2O_2 、Ucn I, astressin2Bを添加し、reactive oxygen species (ROS) の生成量を2', 7'-dichlorodihydrofluoresceinの産生量を指標にして評価し、Ucn Iの抗酸化作用およびそのメカニズムについての検討を行った。

結果：Ucn Iは、心筋細胞培養系において単独で用量依存性にROSの産生を抑制した。さらに H_2O_2 刺激によるROSの産生を抑制した。しかし、これらの作用は、心筋細胞におけるUcn Iの受容体であるCRH 2型受容体の拮抗薬とされるastressin2Bにより阻害できなかった。

結論：Ucn Iは、心筋細胞においても抗酸化作用を示したが、その詳細な機序についてはさらなる検討が必要である。

16. 欠失変異トロポニンTによる拡張型心筋症マウスを用いたFrank-Starling機構減弱の分子メカニズム

¹東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

²東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

³東京慈恵会医科大学麻酔科学講座

○井上 天宏¹・下澤 生¹

藤井 輝之¹・草刈洋一郎¹

本郷 賢一²・照井 貴子³

大槻 馨男¹・栗原 敏¹

南沢 亨¹・福田 紀男¹

16. Depressed Frank-Starling relationship in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with troponin T deletion mutation $\Delta K210$. Takahiro INOUE¹, Fuyu SHIMOZAWA, Teruyuki FUJII, Yoichiro KUSAKARI, Kenichi HONGO, Takako TERUI, Iwao OTSUKI, Satoshi KURIHARA, Susumu MINAMISAWA, Norio FUKUDA

目的：心拍出量は左室拡張末期容量に依存するとしてFrank-Starling (F-S) 機構は、不全心筋では減弱しているとされるが、その機序は明らかでない。心不全に対する画期的な治療法の開発には、F-S機構減弱の分子メカニズムの解明が不可欠であると考えられる。

方法：不全心筋の材料として、心筋型トロポニン (Tn) Tの210番目のアミノ酸：リジンの欠失による拡張型心筋症 (DCM) マウスを用い、対照には同系の野生型マウスを使用した。左室乳頭筋から切離した線維束をTriton X-100で除膜化し、サルコメア長を変化させ、最大張力、 Ca^{2+} 感受性およびF-S機構の基礎となる筋長効果を測定した。つぎに同標本を骨格筋型Tnへの入替処理、あるいはProtein kinase A (PKA) による全リン酸化処理を施した後、同様の測定を行った。また無機リン、MgADPを添加した Ca^{2+} 溶液を用い、 Ca^{2+} 感受性の変化に応じた特性も検討した。さらに細いフィラメントの協同性の指標であるクロスブリッジ再形成速度 (ktr) を両標本で測定し、定常状態における静止張力も測定した。筋長効果に影響をおよぼすタンパク質のリン酸化レベルやタイチンのアイソフォーム変化は、SDS-PAGE法を用いて比較検討した。

結果： Ca^{2+} 感受性および筋長効果はDCM群で

有意に低下しており、PKA処理後もDCM群で低下していたが、Tn入替によりこれらは両群で同等となった。処理前のリン酸化レベルやタイトンのアイソフォーム変化には有意差を認めなかった。ktrはDCM群で有意に低下していたが、MgADP添加によりDCM群の筋長効果が改善したことにより、細いフィラメントの協同性の低下がDCM群における筋長効果の減弱に強く影響していることが分かった。

結論：本モデルマウスにおけるF-S機構減弱の原因は、細いフィラメントの協同性の低下によるものと考えられた。

17. アラキドン酸 12-リポキシゲナーゼによって誘発された酸化ストレスと炎症は、糖尿病性心筋症の発症を促進する

¹東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

²東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

°鈴木 博史¹・坂本 昌也¹

香山 洋介²・井内 裕之¹

東條 克能¹・吉村 道博²

宇都宮一典¹

17. Arachidonic 12-lipoxygenase-induced oxidative stress and inflammation promote the development of diabetic cardiomyopathy. Hirofumi SUZUKI, Masaya SAKAMOTO, Yosuke KAYAMA, Hiroyuki IUCHI, Katsuyoshi TOJO, Michihiro YOSHIMURA, Kazunori UTSUNOMIYA

研究の学術的背景：Framingham研究によると糖尿病患者の心不全発症の相対危険率は有意に高く、また心不全患者のうち、糖尿病合併症例では死亡率が上昇することが報告されている。これは糖尿病患者の冠動脈疾患発症から心不全発症例は予後が悪いこと、また冠動脈疾患を伴わない心筋拡張障害から心不全に至る糖尿病性心筋症の患者の存在が大きく寄与していると考えられている。今後糖尿病患者の心不全合併症例は増加することが考えられるが、その病態メカニズムについて、未だ詳細な分子機序について解明されていない。

我々は、以前に高血圧性心不全ラット（非糖尿病性）において、アラキドン酸カスケードの代謝酵素の一つである12/15-lipoxygenase (12/15-LOX) が、不全心において炎症および心臓線維化を惹起し、心不全増悪の1つであることを報告

した (Kayama Y, et al. J Exp Med. 2009; 206: 1565-74)。これまで12/15-LOXは動脈硬化巣の形成や進展および心筋線維芽細胞の増殖を促すことが知られているが、糖尿病における心臓における役割は報告されていない。

目的：糖尿病性心筋症における12/15-lipoxygenaseの役割を*in vivo*, *in vitro*において検討する。

方法：我々は、糖尿病性心筋症モデルとして、野生型マウスにstreptozotocin (STZ)を投与したSTZ誘発糖尿病マウス (WT-STZ)を用い、その心臓における12/15-LOXと炎症系サイトカインの発現、また酸化ストレスとの関係を検討した。また、12/15-LOX KOマウスを用いて、STZ誘発糖尿病マウス (KO-STZ)を作成し、WT-STZとの炎症系サイトカインや酸化ストレスの発現を比較検討した。

結果：WT-STZの心臓において、12/15-LOXおよび炎症系サイトカイン (MCP-1, TNF α)の発現の上昇および酸化ストレス (4-hydroxy-2-nonenal; 4-HNE)の亢進を認めた。それとともにWT-STZ群は心エコー上、徐々に心機能の低下を認めた。その一方、KO-STZの心臓では、炎症系サイトカインの発現の低下とともに、酸化ストレスの産生も低下しており、それに伴って心機能の低下も軽減された。これらの結果より、STZ誘発の高血糖下において12/15-LOXは、心臓の炎症および酸化ストレスの産生を促進する増悪因子であると考えられた。また、*in vitro*における培養心筋細胞を用いた検討では、高血糖刺激において12/15-lipoxygenaseおよび炎症系サイトカインの発現の上昇を認めた。また酸化ストレスの産生も上昇しており、N-Acetyl-cysteine (NAC)により酸化ストレスを抑制したところ、心筋における炎症系サイトカインの発現の低下を認めた。

結論：12/15-LOXは糖尿病性心筋症の発症・進展に酸化ストレスを介した炎症系サイトカインの発現に関与しており、12/15-LOXの抑制は心臓におけるそれらの改善に寄与しており、糖尿病性心筋症の新たな治療につながることを示唆された。

18. 14H病棟専任管理栄養士配置の取り組み

¹東京慈恵会医科大学附属病院栄養部

²東京慈恵会医科大学附属病院看護部

³東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

○渡辺 裕子¹・水谷真希子¹

橋本 律子¹・高橋 徳伴¹

吉田 久子¹・荒木 達夫¹

山崎 由貴²・北條 文美²

杉山 勝紀³・相羽 恵介³

18. Efforts to place a full-time registered dietitian in hospital ward 14H. Yuko WATANABE, Makiko MIZUTANI, Ritsuko HASHIMOTO, Noritomo TAKAHASHI, Hisako YOSHIDA, Tatsuo ARAKI, Yuki YAMAZAKI, Fumi HOJO, Katsunori SUGIYAMA, Keisuke AIBA.

目的:がん化学療法の副作用に食欲不振がある。症例によっては栄養状態の悪化に至り、治療継続困難となる場合もある。そこで、栄養状態や化学療法中または放射線治療中の副作用による食欲不振時の食事介入を目的とし、平成24年2月より14H病棟に専任管理栄養士を配置して予備的検討を行なった。

方法:1回/週(水曜日午前のみ)。専任管理栄養士は3名体制で行っている。9時30分より、腫瘍・血液内科医師、看護師、管理栄養士にてカンファレンスを行い患者情報の収集。NSTで配信される血清アルブミン3.0 mg/d l以下患者から、積極的栄養介入必要性の有無を検討した。

また、温度板に記載してある体重から2週間ごとにBMIを計算し、体重減少の著しい患者への食事介入を実施した。

平成23年から作成している「化学療法の副作用シリーズ1～5」パンフレットの有用性を検討した。

結果:14H病棟は造血管腫瘍患者が多く、血清アルブミン値を栄養指標として用いることは難しい。医師、看護師からの情報やカルテ、温度板からの情報収集が必要である。食事介入面では副作用に応じた食餌または食事内容の対応が迅速に行えるようになり、1回/週ではあるが訪問することにより患者とのコミュニケーションがとれるようになった。とくに初回の化学療法導入患者に対しては栄養士が介入できることを伝えることにより、入院中の食事面での不安を和らげられた。

結論:専任管理栄養士として、血液疾患に対する専門知識を身につける必要があり、そのためには管理栄養士の質の向上が必須である。また、チーム医療として確立できるよう医師、看護師、薬剤師、他メディカルスタッフと連携協力し、患者情報を共有することが肝要と考えた。今後は、新たに「末梢血幹細胞採取」前の食事内容について介入予定である。

19. 末梢静脈留置カテーテル関連血流感染症例の検討

¹東京慈恵会医科大学附属病院医療安全管理部感染対策室

²東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

○美島 路恵¹・美澤さやか¹

齊藤 彩子¹・中澤 靖^{1,2}

19. Analysis of cases of hospital-onset peripheral catheter-related septicemia in The Jikei University Hospital. Yukie MISHIMA, Sayaka MISAWA, Ayako SAITO, Yasushi NAKAZAWA

目的:血流感染は医療関連感染でもっとも頻度が高く、その対策は重要である。東京慈恵会医科大学附属病院(当院)では2009年度から血液培養陽性患者のラウンドを実施しており、その中でカテーテル関連血流感染の判定を行っている。今回、末梢静脈留置カテーテル関連血流感染症例について検討したので報告する。

方法:当院の入院患者を対象に調査した。期間は2009年4月～2012年3月とし、血流感染の判定基準はNHNSにおける中心ライン関連血流感染判定基準をもとに行なった。

結果:期間中の末梢静脈留置カテーテル関連血流感染と判定された症例は25症例あり、年度毎の発症例数は2009年度15症例、2010年度9症例、2011年度1症例であった。検出菌の上位菌種は*S. marcescens*5例、*E. cloacae*4例、*A. baumannii*3例、*MSSA*3例であった。末梢静脈留置カテーテルの留置期間は2-11日(平均4.4日)であった。

考察:末梢静脈カテーテル関連血流感染の報告は少ないながらも発生している事が判明し、無視できない問題である。当院では末梢静脈カテーテル関連血流感染は減少傾向にあることが判明した。調査期間中に手指衛生コンプライアンスも向上しているが、2010年11月の閉鎖式輸液ルート

導入後の末梢静脈カテーテル関連血流感染発症例は2例のみであり、発症例減少の要因を検討する上で興味深い。今後さらに症例を重ね検討していきたい。

20. がん疼痛コントロールに対する神経ブロックの有用性：緩和ケアチームで神経ブロックの技術を生かすために

¹東京慈恵会医科大学附属病院緩和ケア室

²東京慈恵会医科大学教育センター

³東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科

⁴東京慈恵会医科大学附属第三病院麻酔科

⁵東京慈恵会医科大学附属病院ペインクリニック

⁶東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍センター

○井上 大輔^{1,3,6}・柵山 年和²

宇和川 匡³・小林 和真³

永崎栄次郎³・荒川 泰弘³

木下 翔司³・小林 直³

相羽 恵介³・柴崎 敬乃⁴

近江 禎子⁴・齊藤 俊文⁵

小島 圭子⁵・廖 英和⁵

北原 雅樹⁵・落合 和徳⁶

20. Usefulness of nerve block for cancer pain control in palliative care. Daisuke INOUE, Toshikazu SAKUYAMA, Tadashi UWAGAWA, Kazuma KOBAYASHI, Eijiro NAGASAKI, Yasuhiro ARAKAWA, Shoji KINOSHITA, Tadashi KOBAYASHI, Keisuke AIBA, Yukino SHIBAZAKI, Sachiko OMI, Toshifumi SAITO, Keiko KOJIMA, Hidekazu RYO, Masaki KITAHARA, Kazunori OCHIAI

目的：神経ブロックはとくに限局する痛み有効で、全身的な薬物療法と比較しオピオイドによる副作用が少ないが、逆に在宅移行に不利になることもある。今回、緩和ケアチームで神経ブロックを行った症例を後ろ向きに背景、投与方法、効果、合併症を検討し考察した。

方法：2005年8月から2011年12月まで、がん疼痛患者228例（平均62.07歳）に疼痛緩和を目的に神経ブロックを行った。内訳は1）持続硬膜外皮下ポートシステムの造設 127例 投与薬剤は硬膜外腔ヘモルヒネと局所麻酔薬（ロピバカイン、リドカイン）をPCA付きインフューザーポンプから持続投与した。皮下ポート造設の適応には生命予後3ヵ月以上を目安とした。2）持続硬膜外ブロック 80例 カテーテルの留置は1ヵ月

以内とした。3）くも膜下ブロック 8例 神経破壊薬としてフェノールグリセリンを使用した。4）その他 13例（腹腔神経叢ブロック8例、三叉神経ブロック3例、肋間神経ブロック2例、他）。

結果：1）年間、新規依頼は約240件で神経ブロックを施行例は約20%。全例Pain scoreとレスキュー回数から、痛みの改善を認めた。2）持続硬膜外皮下ポート挿入後（埋込み期間平均100.8日）の感染は2例/127例（ポート/カテの皮膚発赤、発熱）で、硬膜外膿瘍などの重篤な感染症はなかった。3）「痛みがモルヒネを増量しても抑えられない」など緊急疼痛管理症例、在宅に向けての神経ブロックの依頼が増加傾向である。

結論：1）全例で満足な疼痛緩和が得られた。2）持続硬膜外皮下ポート増設後、在宅に移行する場合、在宅でのポート部の管理が要求されるため、在宅医との緊密な連携が望まれる。3）緩和ケアチームの活動が充実するにつれ、活動内容がスタッフへの助言から、患者・家族の直接ケアに移ってきた。緩和ケアチームが主治医以上にベッドサイドに頻繁に行くことで、患者・家族との信頼関係が主治医と逆転せぬように、配慮する必要がある。

21. Mahalanobis・Taguchi Systemで作成した要因効果図の帰属によるレセプト査定率の改善を目的としたシステムの開発

¹東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

²日本大学生産工学部マネジメント工学科

³東京慈恵会医科大学附属病院業務課

⁴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・矢野 耕也²

長澤 薫子¹・小林 英史¹

安部 一之³・高木 英仁³

上竹慎一郎⁴・高木 一郎⁴

島海弥寿雄¹・横田 邦信¹

21. Development of a system to improve the receipt assessment rate using factor effect diagrams with the Mahalanobis・Taguchi System. Hisato NAKAJIMA, Koya YANO, Kaoko NAGASAWA, Eiji KOBAYASHI, Kazuyuki ABE, Hidehito TAKAGI, Shinichiro UETAKE, Ichiro TAKAGI, Yasuo TORIUMI, Kuninobu YOKOTA

目的：レセプトの査定率を減らす目的で、品質工学の手法であるMahalanobis・Taguchi (MT)

Systemを用い独自の出来高レセプト院内審査方法を開発する。我々は昨年の成医学会で第一報として、単位空間を作成する基準のレセプトに対し、他の疾患の要素が加わるとMahalanobisの距離(D)が離れ、基準のレセプトとの区別が可能になる事を報告した。今回は、MT Systemを用いて要因効果図を作成し、 D に加えて要因効果図の帰属によりレセプトの内容に査定される要因が含まれていないかの判定を検討した。

方法：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、それらで疾患別の単位空間と要因効果図を作成する。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 D および要因効果図を求め、 D 値及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、レセプト内容の各々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「有=1」,「無=0」とコード化して扱った。また対象の出来高レセプトは外来レセプトとした。MTA法の計算には、(株)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、審査対象のレセプトの D 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、要因効果図も変化し、要因効果図で項目も確認できる。したがって、対象レセプトが病名漏れであること、さらに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ことが確認でき、適正な傷病名の追加が可能となる。また、 D 値が小さいレセプトは、要因効果図の帰属で確認し、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 D に加えて要因効果図の帰属により、標準レセプトとの区別がより確実に可能であった。今後は複数疾患で可能になるよう検討を続ける。

22. 新規進行性後肢運動失調マウスの病理組織学的解析

¹東京慈恵会医科大学解剖学講座

²東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全研究センター

橋本 尚詞¹・立花 利公¹

日下部守昭²

22. Histopathological investigation of a novel progressive ataxic mouse. Hisashi HASHIMOTO, Toshiaki TACHIBANA, Moriaki KUSAKABE

目的：若齢期にアルキル化薬を投与された雄マウスの8世代目に離乳後に後肢を引きずって歩く個体が見いだされ、両親と同腹仔とともに分離し、後肢運動失調マウスの系として独立させた。戻し交配、兄妹交配を繰り返した結果、運動失調は生後28～38日目に発症し、雌雄差はなく、発症率が約1/4であることから、常染色体劣性遺伝によるものと考えられた。本研究では、運動失調を発症したマウスの神経系ならびに各種臓器を病理組織学的に検索したので、その結果を発表する。

方法：種々の週齢の運動失調マウスを固定し、神経系ならびに各種臓器を摘出して薄切し、種々の染色を施して観察した。

結果：1. 神経系 中枢神経系の連続切片を製作し、Luxol Fast Blue-HE染色あるいはToluidine Blue染色を施して観察したところ、小脳髄質の小脳核周囲に多数の空胞が見出され、週齢とともに空胞は増加し、小脳核の中にも生じていた。また、三叉神経脊髄路および脊髄路核にも散在性に空胞が見出された。これらの空胞は抗ニューロフィラメント(NF)抗体には陰性であった。末梢神経系では三叉神経および三叉神経節、脊髄神経、脊髄神経節および後根に多数の空胞が見出された。神経線維の空胞は抗NF抗体に濃染したが、空胞内にさらに陰性の空胞が生じていた。神経節では大型ニューロンの核周部でニッスル小体の減少、核の染色性低下あるいは希薄化が見られ、これらの核周部は抗NF抗体に濃染したが、イソレクチンB4陽性の小型ニューロンには異常は認められなかった。

2. 各種臓器 心臓、肝臓、腎臓、脾臓、胃、小腸、大腸のHE染色像にはとくに異常は認められなかった。しかし、鉄を染め出すベルリンブルー

染色を行ったところ、肝臓と脾臓は当然であるが、腎臓に顕著な沈着が認められた。腎臓の鉄沈着は生後50日目頃から起り、100日目頃に最大となつて、そのまま維持された。鉄沈着は近位尿管に局限しており、電子顕微鏡で観察した結果、近位尿管上皮細胞の尖頂側のライソゾームに局限していた。

結論：以上のことから、運動失調は筋の固有知覚を司る感覚神経の異常によるものと考えられ、その原因として何らかのイオントランスポーターの異常が関連しているのではないかと疑われる。

本研究はJSPS科研費 22310122の助成を受けたものである。

23. 四肢先天異常疾患手術例の検討

東京慈恵会医科大学形成外科学講座

森 克哉・小俣美香子

松浦慎太郎・宮脇 剛司

内田 満

23. Congenital anomalies of the upper and lower extremities. Katsuya MORI, Mikako OMATA, Shintaro MATSUURA, Takeshi MIYAWAKI, Mitsuru UCHIDA

目的：四肢先天異常症例の外科的治療は、形成外科開設以来の重要なテーマの1つである。開設から44年を経過したが、四肢先天異常症例に対する治療指針、手術法の基本方針は変わらない。今回、2008年9月から2012年7月までに経験した四肢先天異常手術症例を検討したので報告する。

対象および方法：3年10ヵ月間に手術を施行した137例を対象とした。

結果：母指多指症が31例22.6%と最も多く、初回手術例が25例、二次修正手術6例であった。ついで足小趾列多合趾症が23例16.8%であった。その他は、巨趾症12例、合指症10例、合趾症、裂手症各9例、橈側列形成不全、絞扼輪症候群各6例、巨指症5例、Apert症候群、多合趾症（小趾列以外）、母指形成不全各4例、裂足症3例、尺側列形成不全、mirror hand各2例、横軸形成障害、母趾多指症、屈指症、第4中足骨短縮症、第5中手骨短縮症、短趾症、示指先天性伸筋腱脱臼各1例であった。

考察：四肢先天異常の治療は機能的・整容的な

改善をもたらす手術方法が必要とされ、そのため手術痕が大きな問題となることが多い。今回の検討でもっとも症例数が多い母指多指症では、骨アライメント、橈側尺側母指の形状などから切除指を決定する。橈尺側の母指が両側とも同等に低形成の場合これらを併せて母指を形成する手術法が行われてきた。しかしながら爪変形、母指変形などが成長とともに生じ満足な結果が得られることが少ない。これらの症例に対し一部術式の変更が報告され、我々も短期成績で良好な結果を得ている。合指（趾）症の指間形成は、背側矩形弁・掌側三角弁による指間形成術（丸毛・児島法）を行い良好な長期成績を得ており現在においても術式の変更はない。最近では、合短指症、絞扼輪症候群、橈側列または尺側列形成不全などの症例に対し、手の基本機能の獲得を得ることを目的に3～4歳と早い時期から積極的な骨延長を行っている。我々が経験した代表的な症例を供覧し報告する。

24. 新規自然発症胃癌動物モデルの発見

¹東京慈恵会医科大学実験動物研究施設

²東京女子医科大学実験動物中央施設

³広島大学大学院生物圏科学

和田あづみ¹・金井 孝夫²

大川 清¹・嘉糠 洋陸¹

飯塚きよみ¹・木村 靖男¹

西田由紀子¹・都築 政起³

24. New animal model of gastric carcinoma in an inbred hamster derived from *Phodopus campbelli*. Azumi WADA, Takao KANAI, Kiyoshi OKAWA, Hirotaka KANUKA, Kiyomi IIZUKA, Yasuo KIMURA, Yukiko NISHIDA, Masaaki TSUZUKI

胃がんはヒトで多くの発症があり、動物モデルを含めたより多くの研究手段が求められるが、動物では胃がんの自然発症が少ないことが知られている。そのため、胃がん動物モデルとしては、薬物誘発モデルや遺伝子改変モデルが用いられ、自然発症動物モデルはほとんど知られていない。一方、我々は実験動物化を行っている小型のハムスター；*Phodopus campbelli*から自然発症の胃がんを確認した。今回、新たに発見した自然発症の胃がん動物モデルについて、判明している概要を報告する。

Phodopus 属のハムスターは、ユーラシア大陸北東部周辺に原産する小型齧歯目である。我々は1994年6月に、*P. campbelli*と推定される雌雄を各一頭導入し、これらの子供から全兄妹交配による近交系育成を開始した。この家系は、紅眼黄色被毛形質を示す常染色体性単一劣性遺伝子をホモ型で固定させつつ、ヘテロ型が白斑被毛を示す常染色体性単一不完全優性遺伝子 *Mi* に関しセグリゲイティング近交系として確立し、2012年6月現在は近交52世代に達している（仮称；CAMP）。

2009年、このCAMP系統の経代作業において繁殖退役動物を安楽死後に異常確認の剖検を行った際、胃の外観が異常を示す個体を発見した。2010年5月にも同様の過程で、胃の異常形態を示す個体を発見し、組織学的な検索を行った結果、この異常形態の病変は高分化型腺癌と診断された。その後、CAMP系と関連系統について、経代作業で発生した繁殖退役動物を安楽死させたあとの剖検調査を従来より詳細に行ったところ、71例中、68例の胃内に異常を確認した。一方、CAMP系統とは別起源の個体を主体として新たに育成したCAAD近交系では、剖検調査を行った28例において、胃内の異常は確認できなかった。

高率に認められる胃内の異常は、胃がんに進行することが予想され、CAMP系統とその関連に特異的であると考えられた。

25. 神経線維腫症1型のモザイク58例の検討

東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

°谷戸 克己・上出 良一
太田 有史・新村 真人
中川 秀己

25. Study of 58 patients with segmental neurofibromatosis type 1. Katsumi TANITO, Ryoichi KAMIDE, Arihito OTA, Michihito NIIMURA, Hidemi NAKAGAWA

1982年にRiccardiは神経線維腫症（NF）を臨床的に8型に分類し、5型のSegmental NFを“NFの家族歴がなく、片側の一分節に限局してカフェオレ斑と神経線維腫が皮膚のみに生じたもの”としたが、その後、この定義に一致しないため診断に苦慮する症例がしばしば報告された。NFの原因遺伝子が明らかにされた現在、これらは近縁疾患

である限局性カフェオレ斑、限局性多発性神経線維腫、限局性びまん性神経線維腫も含め、神経線維腫症1型（NF1）のモザイク（Mosaic NF1）と考えられるようになった。皮膚科には多数のNF患者が来院しているが、2004年4月から2007年3月までの4年間に東京慈恵会医科大学附属病院で41例、附属第三病院において2007年4月から2011年6月までの4年3ヵ月間に17例と、Mosaic NF1を計58例（男性16例、女性42例、年齢1-69歳、平均年齢23.4歳）経験したので、そのまとめを報告する。

26. マラリアワクチン開発のための“弱毒化生ワクチン株”の作製

¹東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

²Leiden Malaria Research Group (Parasitology), Leiden University Medical Center

³Dept. Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Center

⁴Dept. Pharmacology and Toxicology, Radboud University Nijmegen Medical Center

⁵Universite Pierre et Marie Curie-Paris6
⁶Sanaria Inc.,

°案浦 健^{1,2}・Sajid Mohammed²

Ploemen Ivo H.J.³・van Schaijk Ben C.I.³

Franke-Fayard Blandine M.D.²・Rijpma Sanna R.⁴

Koenderink Jan B.⁴・Mazier Dominique⁵

Hoffman Stephen L.⁶・Sauerwein Robert W.³

Janse Chris J.², Khan Shahid M.²

26. development of a genetically attenuated whole-organism vaccine for malaria: generation of liver-stage attenuated parasites. Takeshi ANNOURA, Mohammed SAJID, Ivo H. J. PLOEMEN, Ben C.I. van SCHAIJK, Blandine M.D. FRANKE-FAYARD, Sanna R. RIJPMAN, Jan B. KOENDERINK, Dominique MAZIER, Stephen L. HOFFMAN, Robert W. SAUERWEIN, Chris J. JANSE, Shahid M. KHAN

本研究では、効果的なマラリアワクチン開発のために、遺伝子改変手法を用いて適切なタイミングで死滅し、宿主に防御免疫を付与するような原虫株を作製する試みについて報告する。

世界最大規模の感染症であるマラリアの制圧には、さまざまな取り組みがなされているが、そのコントロールには至っていない。マラリアワクチン開発に関しては、サブユニットワクチン（RTS,

S) が先行しているが、臨床試験の発症抑制効果は非常に限定的であり、その効果の持続性も疑問視されている。この結果は、マラリア原虫が防御免疫の標的となる抗原部位を多様に変化させるためだと推察されており、次世代のワクチン開発には細胞性免疫の活性化を含めた多方面からの検討が要求されている。一方で、X線照射により弱毒化した原虫を用いたワクチン手法は、高い細胞性免疫の誘導があり、唯一高い発症抑制効果と長期間の効果の持続がヒトと動物実験において証明されているワクチンである。とくに遺伝子改変(GAP; Genetically Attenuated Parasite)を用いて弱毒化させる手法は、調整株の質のコントロールなどにおいて優れた方法であり、動物実験において高いワクチン効果と長期間の持続が報告されている。最近我々は、有望なGAPとされている Δ p36 Δ p52株と Δ fabbf株を用いて詳細な解析を行ったところ、これらGAPの安全性が不十分であることが明らかとなり、臨床試験などヒトへの応用には、さらなる検討が必要であることを報告した。

そこで本研究では安全で効果的なGAP作製のため、遺伝子欠損(KO)と自滅誘導(inducible Suicide Factor; id-SF)の2通りの手法を用いて変異株のスクリーニングを行い、宿主に最適な防御免疫を賦与する弱毒化原虫株の作製を試みた。スクリーニングの結果、KOアプローチから少なくとも2株の新たなGAPを見出し(Δ newgap1と2)、またid-SFのアプローチはGAP作製に効果的に働くことが明らかとなった。興味深いことに、新しく見出された2つのGAPはマラリア原虫の肝内型増殖期において、異なるタイミングで死滅する変異株であることが明らかとなった。今後は、この肝内型早期に死滅する Δ newgap1と、肝内型中後期で死滅する Δ newgap2を用いて、宿主免疫応答などを詳細に比較することで、その免疫賦与とメカニズムの解明を行い、より安全で効果的な弱毒化生ワクチン株の作製を試みる。

27. インターロイキン-31は抗原非特異的IgE抗体産生を増強する

東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子免疫学研究部

井本 明美・秋山 暢丈
齋藤 三郎

27. Interleukin-31 increases non-antigen-specific IgE responses. Akemi IMOTO, Nobutake AKIYAMA, Saburo SAITO

目的: インターロイキン-31(IL-31)は、IL-31レセプターA(IL-31RA)とオンコスタチンMレセプターにより細胞内にシグナルを伝達する炎症性サイトカインであり、2型ヘルパーT(Th2)細胞から産生される。IL-31トランスジェニック(Tg)マウスでは、脱毛と搔破行動が観察され、角質の増殖や炎症性細胞浸潤などアトピー性皮膚炎と類似した症状を呈する(Dillon SR, et al. Nat Immunol. 2004;5:752-60.)。これまでに報告された機能のほかに、分子免疫学研究部で作製したIL-31TgマウスおよびIL-31投与マウスを用いた解析から、IL-31がIgE抗体産生を増強することを見いだしている。これらのマウスでは、ヘルパーT細胞の極性がTh2に傾いていることから、IL-31刺激はTh2依存的にIgE抗体産生を促進すると考えられた。しかし、IL-31RAはT細胞に発現していないことから、IL-31によるTh2分化誘導にはIL-31RA発現細胞の関与が推測される。そこで本研究では、Th2分化を促すIL-31標的細胞を明らかにすることを目的とし解析を行った。

方法: リコンビナントIL-31(rIL-31)を作製し、IL-31RA発現細胞である表皮keratinocyteを用いて、rIL-31によるシグナル活性を検討した。C57BL/6マウスにrIL-31を投与し、血中IgE濃度と脾細胞から分泌されたIL-13濃度を測定した。また、脾細胞の細胞周期を解析した。C57BL/6マウスの脾細胞を培養し、rIL-31で刺激した後、IL-13の分泌を測定した。骨髓細胞由来のマクロファージと胸腺細胞を共培養し、rIL-31刺激によるIL-13分泌を検討した。

結果: rIL-31刺激によりSTAT3(Tyr705)リン酸化の亢進が認められた。また、rIL-31投与群はPBS投与群と比較して、血中IgE濃度および脾細胞上清中のIL-13濃度が高値を示し、IgE、IL-13

濃度において正の相関が認められた。さらに、rIL-31 投与群において脾細胞の単球分画で細胞周期に差異が確認された。培養した脾細胞も rIL-31 刺激に应答して IL-13 の分泌亢進が認められた。さらに、マクロファージと胸腺細胞の共培養においても、rIL-31 刺激により IL-13 の上昇が認められた。

結論：in vitro の系において、マクロファージが IL-31 標的細胞として機能し、Th2 分化を抗原非特異的に促すことが示唆された。

28. 自己免疫性肝炎の臨床像の男女差の検討

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

○込田 英夫・国安 祐史
高橋 宏樹・和田 高士
銭谷 幹男

28. Examination of sex differences in clinical features of autoimmune hepatitis. Hideo KOMITA, Yushi KUNIYASU, Hiroki TAKAHASHI, Takashi WADA, Mikio ZENIYA

背景と目的：自己免疫性肝炎 (AIH) は女性に好発するが、近年、男性例が増加傾向にある。そこで AIH の性差による臨床像の差異を検討した。

方法：東京慈恵会医科大学を受診した AIH243 例を対象とし、女性例 (F 群)、男性例 (M 群) の診断時臨床像、検査値、治療反応性の差異を検討した。

成績：F 群は 211 例 (86.8%)、M 群は 32 例 (13.2%) だった。発症年齢の差異はなかったが、年齢分布のピークは F 群 50 歳代、M 群 60 歳代で、60 歳以上が占める割合は M 群で有意に高かった (23.1vs38.8%, $p < 0.05$)。他の自己免疫疾患合併例の割合は F 群で有意に高かった (34.6vs12.5%, $p < 0.05$)。発症時 ALT 値は M 群で有意に高かった (744 ± 610 vs 446 ± 508 IU/l, $p < 0.05$)。原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) とのオーバーラップ例は M 群で有意に多く (28.1vs7.1%, $p < 0.001$)、異時発症例では M 群は F 群に比し PBC から AIH 発症までの期間が短く、AIH から PBC を発症する例もあった。治療に副腎皮質ステロイド (PSL) を用いた症例の割合に差はないが、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 単独治療例は F 群で有意に多く (32.7vs15.6%, $p < 0.001$)、UDCA のみで寛

解維持できた症例も F 群で多かった (74vs60%)。寛解誘導後に再燃する例の割合は差がないが、1 症例あたりの再燃回数は M 群で有意に多かった (1.2 ± 0.4 vs 2.1 ± 0.5 回, $p < 0.05$)。また M 群は PSL 中止後の再燃率が有意に高く (37.0vs66.6%, $p < 0.05$)、再燃までの期間も有意に短かった (6.0 vs 0.9 年, $p < 0.05$)。PSL の副作用発現率は差がなかった。生命予後は差がないが、肝細胞癌発癌率は M 群で高い傾向がみられた。

結論：男性例では PSL 治療を注意深く行う必要があり、一方女性例では UDCA 単独で寛解維持できる症例が少なくないことが示された。

29. 原発性胆汁性肝硬変患者の骨病変の評価と骨代謝マーカーの測定

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

○天野 克之・銭谷 幹男
岩久 章・關 伸嘉
杉田 知典・横須賀 淳
大石 睦実・相澤 摩周
北原 拓也・鳥巢 勇一
梶原 幹生・上竹慎一郎
瀧川 真吾・小池 和彦
穂苅 厚史・石川 智久
高木 一郎・田尻 久雄

29. Assessment of biochemical markers of bone turnover in patients with primary biliary cirrhosis. Katsushi AMANO, Mikio ZENIYA, Akira IWAKU, Nobuyoshi SEKI, Tomonori SUGITA, Jun YOKOSUKA, Mutsumi OHISHI, Masyu AIZAWA, Takuya KITAHARA, Yuichi TORISU, Mikio KAJIHARA, Shinichiro UETAKE, Shingo TAKIGAWA, Kazuhiko KOIKE, Atsushi HOKARI, Tomohisa ISHIKAWA, Ichiro TAKAGI, Hisao TAJIRI

目的：欧米では原発性胆汁性肝硬変 (PBC) と骨粗鬆症の関連が多く報告されているが、PBC において骨代謝マーカーを測定した報告はまだない。そこで今回我々は PBC における骨粗鬆症・骨減少症の頻度を調べ、骨代謝マーカーと骨病変・肝病態との関連を検討した。

方法：東京慈恵会医科大学附属病院に通院する PBC 患者 85 例 (男性 5 例、女性 80 例、平均年齢 63 歳) を対象とし、全身二重エネルギー X 線吸収法にて全身骨密度を測定、日本骨代謝学会およ

び世界保健機構（WHO）の骨粗鬆症の診断基準に従い、正常群・骨減少群・骨粗鬆症群に分類した。また血中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTx）値をELISA法で測定し、臨床病態との関連を検討した。

結果：日本骨代謝学会の診断基準ではPBC85例のうち1例（1%）が骨粗鬆症、10例（12%）が骨減少症と診断された。一方WHOの診断基準では19例（23%）が骨粗鬆症、31例（38%）が骨減少症と診断された。骨密度に影響を与える因子として、検査時年齢・身長・体重が有意であったが、骨密度と肝機能との間に有意な関連は認められなかった。ビスフォスフォネート製剤は26例（30%）で投与されていた。血中NTx値と骨密度との間には有意な関連は認められなかったが、ビスフォスフォネート製剤を内服している症例では、内服していない症例に比べ有意に血中NTx値は低値であった。またビスフォスフォネート製剤を内服していないPBCのうち血中ALP値が高値（>300 IU/l）の症例では、血中ALP値が正常の症例に比較して有意に血中NTx値が高値の症例が多かった。

結論：日本骨代謝学会の診断基準を用いた場合と欧米でも主に用いられるWHOの骨粗鬆症診断基準を用いた場合では、PBCにおける骨粗鬆症の合併頻度に大きな解離が見られた。ビスフォスフォネート製剤を内服している症例は骨吸収のマーカーである血中NTx値が低く、ビスフォスフォネート製剤はPBCにおいても骨吸収抑制効果が期待できると考えられた。また血中ALP値が高値のPBCでは血中NTx値が高値の症例が多く、骨吸収が亢進している症例が多いと考えられた。

30. 肝細胞がんの発生におけるがん幹細胞マーカー PROM1 タンパク質の発現減弱と意義

¹東京慈恵会医科大学病理学講座

²東京慈恵会医科大学医学部医学科4年生

³東京薬科大学生命科学部4年生

⁴東京慈恵会医科大学附属病院病理部

○鹿 智恵¹・石割 圭一²

鮫島 大輔²・鹿 善博³

須藤 明美¹・廣岡 信一⁴

小山 大河⁴・中村 麻予⁴

池上 雅博⁴・羽野 寛¹

30. Decreased expression of PROM1 protein is associated with the development of hepatocellular carcinoma. Tomoe LU, Keiichi ISHIWARI, Daisuke SAMESHIMA, Yoshihiro LU, Akemi SUDO, Shinichi HIROOKA, Taiga KOYAMA, Mayo NAKAMURA, Masahiro IKEGAMI, Hiroshi HANO

背景と目的：PROM1は、造血幹細胞の表面抗原として1997年に初めて報告された。その後の研究により、腫瘍の発生・転移過程においてがん幹細胞の機能タンパクとして作用することが報告された。しかし、2008年にShmelkovらの研究により、大腸がんの肝転移巣においては、PROM1陽性・陰性がん細胞の両者の存在が判明した。本研究は、肝細胞がんの発生・転移過程におけるPROM1タンパク質の関連性を明らかにすることを目的とした。

材料と方法：外科手術により得られた早期段階の肝細胞がん58症（60病変）および病理解剖により得られた遠隔転移を伴う進行型肝細胞がん22症例（原発巣22病変と対応する遠隔転移巣42病変）を検索対象とした。通常ホルマリン固定・パラフィン包埋した組織標本に対し、抗PROM1タンパクポリクロナール抗体を用い通常免疫組織学的染色を行った。

結果と考察：すべての症例において、非がん部肝細胞胞体内にPROM1タンパク質の発現が認められた。そして、非がん部に比べがん細胞の胞体内にPROM1タンパク質の発現減弱または消失が観察された。早期段階の肝細胞がんにおいて、PROM1の発現減弱が50%を超えたのは、58例中15例（26%）で、他の43例（74%）においては、PROM1の完全消失が認められた。同様な発現減弱または消失現象が進行型肝細胞がんの原発巣に

においても見られた。しかし、転移巣においてはPROM1タンパク質の発現は、それぞれの原発巣と一致していた。この結果から、PROM1タンパク質の発現減弱または完全消失が、肝細胞がんの発生過程に関与する可能性が示唆された。

31. 肝臓外科手術における画像支援ナビゲーションの有用性

東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

○松本 倫典・脇山 茂樹
春木孝一郎・藤原 佑樹
岩瀬 亮太・奥井 紀光
島田 淳一・北村 博頭
筒井 信浩・船水 尚武
柴 浩明・二川 康郎
三澤 健之・石田 祐一
矢永 勝彦

31. Usefulness of 3-dimensional image navigation for liver surgery. Michinori MATSUMOTO, Shigeki WAKIYAMA, Koichiro HARUKI, Yuki FUJIWARA, Ryota IWASE, Norimitsu OKUI, Junichi SHIMADA, Hiroaki KITAMURA, Nobuhiro TSUTSUI, Naotake FUNAMIZU, Hiroaki SHIBA, Yasuro FUTAGAWA, Takeyuki MISAWA, Yuichi ISHIDA, Katsuhiko YANAGA

はじめに：肝画像支援ナビゲーションに用いられる肝シミュレーションソフトは、術前CT画像から肝臓の三次元画像を構築し、また脈管の支配肝領域を瞬時に描出し容積を算出することができる。これにより肝臓の複雑な立体イメージの把握や、術前に切除範囲・残肝容積の客観的評価が可能となり、ひいては各症例の肝機能に応じた最善の術式をシミュレーションすることができる。肝胆膵外科（当科）では2010年7月より肝画像支援ナビゲーションが開始された。当科は2011年2月から先進医療として認可され、2012年4月より保険診療となり、現在までに計26例を経験している。症例の背景は、年齢34-81歳（中央値62.5歳）、男女比18：8。原疾患は肝細胞癌8例、転移性肝癌6例、生体肝移植ドナー4例、肝内胆管癌3例、胆管癌4例（肝門部胆管癌2例）、胆嚢癌1例であった。実際に肝切除を施行したのは20例であり、誤差率（＝（予測肝容積－切除肝容積）／切除肝容積）は1.5-50.7%（中央値13.0%）であった。

今回、代表的な3症例を提示し、その有用性を報告する。

症例1：41歳、女性。両葉多発肝転移を伴うS状結腸癌に対して高位前方切除術施行（SE N1 H3 M0 P0 pStage III a）。術後化学療法にて肝転移巣が一部消失し、S7（15x10 mm大）、S1（15x15 mm大）の病巣のみとなった。全肝容積1,100 mL、腫瘍は計4 mLであり、肝右葉＋尾状葉部分切除術（切除肝828 mL（75.2%））では、残肝容積が不十分で術後肝不全が危惧されたため、肝後区域＋前区域背側切除および尾状葉部分切除術（切除肝618 mL（56.2%））が選択された。切除肝重量は525 g（誤差率18.5%）、合併症無く、術後14日で退院。

症例2：43歳、女性。PBCである実兄の生体肝移植ドナーとして、右葉グラフト摘出を予定。全肝容積1,056 mL、門脈右枝灌流領域653 mL（61.8%）。V5、V8を再建しない場合のグラフト非うっ血領域は353 mL（レシピエント標準肝容積1,095 mLの32.2%）と予測され、V5、V8の再建が必要と判断した。グラフト重量は728 g（術前予測値：653 mL、誤差率11.5%）であった。ドナー・レシピエント共に重篤な合併症無く、各々術後10日目、46日目に退院。

症例3：43歳、女性。生体肝移植術後にPSCが再発した夫の生体肝移植ドナーとして、右葉グラフト摘出を予定。全肝容積1,101 mL、門脈右枝灌流領域698 mL（63.4%）。V5、V8を再建しない場合のグラフト非うっ血領域は541 mL（レシピエント標準肝容積1,262 mLの42.9%）と予測され、V5、V8の再建は不要と判断。グラフト重量は680 g（術前予測値：698 mL、誤差率2.6%）であった。ドナー・レシピエント共に重篤な合併症無く、各々術後8日目、53日目に退院。

まとめ：切除容積の小さな術式（亜区域切除や部分切除等）にて誤差率が大きくなることがあったが、肝シミュレーションソフトを用いることで、肝切除後の残肝容積や生体肝移植におけるグラフト肝静脈非再建によるうっ血領域の術前評価が可能となり、肝臓外科手術において肝画像支援ナビゲーションは有用であると考えられる。

32. ヒト気道上皮細胞の喫煙誘導性細胞老化におけるミトコンドリア特異的オートファジー（マイトファジー）の役割

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

伊藤 三郎・原 弘道
荒屋 潤・小林 賢司
三上 慈郎・高坂 直樹
弓野 陽子・藤井さと子
鶴重千加子・小島 淳
清水健一郎・沼田 尊功
石川 威夫・河石 真
斎藤 桂介・中山 勝敏
桑野 和善

32. Involvement of mitophagy in cigarette smoke extract-induced cellular senescence in human bronchial epithelial cells. Saburo ITO, Hiromichi HARA, Jun ARAYA, Kenji KOBAYASHI, Jiro MIKAMI, Naoki TAKASAKA, Yoko YUMINO, Satoko FUJII, Chikako TSURUSHIGE, Jun KOJIMA, Kenichiro SHIMIZU, Takanori NUMATA, Takeo ISHIKAWA, Makoto KAWAISHI, Keisuke SAITO, Katsutoshi NAKAYAMA, Kazuyoshi KUWANO

目的：慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙の吸入曝露により生じ、その病態には活性酸素種（ROS）・細胞老化が関与する。ミトコンドリアは傷害を受けるとROSを過剰に産生するが通常はオートファジー（マイトファジー）により特異的に分解除去され、細胞の恒常性が維持されている。近年神経疾患領域で、マイトファジーの減弱による傷害ミトコンドリアの蓄積がROSの産生増加を引き起こし、病態と関連することが報告された。一方、COPDの病態におけるマイトファジーの役割はいまだ明らかではない。今回、我々はCOPD病態におけるマイトファジーの役割を酸化ストレス・細胞老化の観点から明らかにするために検討を行った。

方法：手術検体から分離培養した気道上皮細胞をタバコ煙抽出液（cigarette smoke extract：CSE）で刺激した。ミトコンドリアの形態的な観察、膜電位傷害の評価、ミトコンドリア特異的酸化ストレスの評価はそれぞれTOM20染色、MitoTrackerR染色、MitoSOXR染色を用いて行った。オートファジー（マイトファジー）の活性の評価は細胞全体およびミトコンドリア分画のユビキチン、p62の

ウェスタンブロットティングにて行った。オートファジー（マイトファジー）の阻害にはBafilomycin A1を誘導にはTorin1を使用した。ROS産生量の評価にはDCFアッセイを用いた。細胞老化はSAβ-gal染色とp21の発現により評価した。

結果：CSE刺激によりミトコンドリア膜電位の低下、細胞内およびミトコンドリア由来のROSの上昇および細胞老化が観察された。これらのCSE刺激による酸化ストレスや細胞老化はMitoTEMPOR（ミトコンドリア特異的抗酸化剤）により抑制された。CSE刺激によりミトコンドリア分画におけるユビキチン化蛋白は増加したが、その蓄積量はオートファジーの阻害により増加し、逆にオートファジーの誘導により減少した。またオートファジーの阻害は、細胞内ROS産生およびミトコンドリア特異的ROS産生を亢進させ、細胞老化を亢進させた。対照的に、オートファジーの誘導は細胞内ROS産生およびミトコンドリア特異的ROS産生を抑制し、細胞老化を抑制した。

結論：CSE刺激による気道上皮細胞の酸化ストレス上昇や細胞老化に対して、マイトファジーは傷害ミトコンドリアの分解を介して保護的役割を果たしている可能性が示唆された。不十分なマイトファジーはCOPD病態を進展させる可能性がある。

33. 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現状

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

丸島 秀樹・山下 誠
森 彰平・浅野 久敏
神谷 紀輝・尾高 真
森川 利昭

33. The present state of video-assisted thoracic surgery in the Department of Thoracic Surgery, The Jikei University School of Medicine. Hideki MARUSHIMA, Makoto YAMASHITA, Shohei MORI, Hisatoshi ASANO, Noriki KAMIYA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA

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。

34. 軽症型血友病における重症出血の検討

¹東京慈恵会医科大学小児科学講座

²東京慈恵会医科大学附属病院小児外科

○秋山 政晴¹・山岡 正慶¹

寺尾 陽子¹・横井健太郎¹

加藤 陽子¹・田中圭一郎²

桑島 成央²・芦塚 修一²

吉澤 穰治²・井田 博幸¹

34. Clinical analysis of severe hemorrhage in mild hemophilia A. Masaharu AKIYAMA, Masayoshi YAMAOKA, Yoko TERAOKA, Kentaro YOKOI, Yoko KATO, Keiichiro TANAKA, Naruo KUWASHIMA, Syuichi ASHIZUKA, Jyoji YOSHIZAWA, Hiroyuki IDA

血友病 A は第Ⅷ凝固因子活性の低下を本態とする先天性出血疾患である。軽症型は出血症状をほとんど認めないため, 偶然の受傷や手術時の止血困難を契機に発見されることが多い。一方, 診断がなされていても, 外科的処置に先立ち十分な凝固因子補充を行わないために重症出血を来すことがある。我々は重症出血を来した軽症型血友病 A の 2 症例を経験したので報告する。

症例 1: 13 歳男児。入院前日午後から左側腹部痛と吸気時に増悪する胸痛を認めた。翌朝, 紹介医で行った腹部単純 CT で腹腔内出血を認め, 東京慈恵会医科大学附属病院に紹介入院。入院後貧血の進行を認めたが, APTT は軽度延長であった。家族歴聴取で母方男性のみの易出血性が明らかとなり, 各種凝固因子検査を行った。赤血球濃厚液 (RCC) 2 単位と新鮮凍結血漿 (FFP) 5 単位の輸血を行ったが, 症状と検査所見は改善せず, 入院第 2 病日に外科的止血術を施行, 出血源は肝左葉下面と判明した。術中出血量は 2900 ml で, RCC 12 単位, 濃厚血小板 10 単位, FFP 10 単位の輸血を要した。術後 3 日目に第Ⅷ因子活性が 22% と低下している事が明らかとなり, 軽症型血友病 A と診断。

症例 2: 軽症型血友病 A と診断されている 26 歳男性。今までに凝固因子補充歴なし。入院 14 日前に第Ⅷ凝固因子補充なしに内痔核に対する結紮術と硬化療法を行った。術後から排便時に出血があり, 入院 2 日前からは嘔気, 腹痛, 下痢が出現。出血が持続するため, 救急搬送となる。来院時, 待合室で嘔吐の際に意識消失を認めた。血液検査で Hb 4.7 g/dl, APTT 42.6 秒, 第Ⅷ因子活性 19%。

RCC計12単位の輸血と凝固因子補充により止血と貧血の改善を得た。

血友病患者の死亡原因は、HIV感染を除いた予期しない重症出血がもっとも多く、ついで頭蓋内出血との報告がなされている。死亡率は重症型18.9%、中等症12.0%、軽症型13.5%であり、軽症型においても重症出血には十分な注意を払う必要がある。

35. 悪性高熱症におけるリアノジン受容体機能の変異の同定

¹東京慈恵会医科大学分子生理学講座

²順天堂大学医学部薬理学教室

³昭和大学医学部第一薬理学教室

⁴東京大学大学院医学系研究科細胞分子薬理学教室

○山澤徳志子¹・村山 尚²

小山田英人³・飯野 正光⁴

竹森 重¹

35. Identification of functional mutations of the ryanodine receptor in malignant hyperthermia. Toshiko YAMAZAWA, Takashi MURAYAMA, Hideto OYAMADA, Masamitsu INO, Shigeru TAKEMORI

目的：骨格筋のCa²⁺放出チャネルである1型リアノジン受容体(RyR1)遺伝子の突然変異は種々の疾患を引き起こす。悪性高熱症(malignant hyperthermia, MH)はRyR1のCa²⁺誘発性Ca²⁺放出(Ca²⁺-induced Ca²⁺ release, CICR)活性の異常亢進により引き起こされる。しかしながら悪性高熱症や関連疾患患者のRyR1遺伝子解析から100あまりの変異が報告されているが、実際の悪性高熱症との相関は不明な点が多い。そこで、これらの悪性高熱症患者の変異をRyR1に導入してCICR活性を細胞レベルで調べることにより機能的変異を検証する。

方法：RyR1の野生型(WT)とN末側の変異RyR1(L13R, Q155K, R163C, D166G, R533H)のcDNAをFlp-In T-RexシステムによりHEK細胞にトランスフェクションして、テトラサイクリン誘導型安定発現細胞を作成した。CICR活性は蛍光Ca²⁺指示薬を用いたCa²⁺イメージングによりを解析した。

結果：RyR1の活性化薬であるカフェインを投与すると、WTは1 mM カフェインから一過性の細胞内Ca²⁺濃度上昇が観察され10 mM カフェイン

で最大反応を示した。MH変異のうちQ155KとR163CはWTに比べて低濃度のカフェイン(0.1 mM)でCa²⁺濃度上昇を引き起こしたが、それ以外のMH変異はWTと有意な差がなかった。また、Q155KとR163CはWTに比べて静止時のCa²⁺濃度が上昇していた。一方最大反応を示す10 mM カフェインによるピークの大きさはWTに比べて小さかった。

結論：MH変異にはCICR活性が亢進する機能的変異(Q155KとR163C)とCICR活性には影響を与えない変異があることが明らかになった。Q155KとR163Cの静止時のCa²⁺濃度が上昇したことより、RyR1のCICR活性の亢進はチャネルの構造に影響を与え小胞体からCa²⁺が漏れやすくなっている可能性が示唆された。このようにCICR活性の異常亢進に関与しているRyR1の機能的変異が同定されていけば、悪性高熱発症を予測する低侵襲な検査の開発に繋がる可能性が期待される。

36. 東京慈恵会医科大学附属病院集中治療室における過去5年間のデータベース解析

東京慈恵会医科大学附属病院麻酔科・集中治療部

○福島 東浩・内野 滋彦

瀧浪 将典

36. Analysis of the database from the past 5 years in the intensive care unit of The Jikei University Hospital. Toko FUKUSHIMA, Shigehiko UCHINO, Masanori TAKINAMI

目的：東京慈恵会医科大学附属病院ICUは、2006年3月までは麻酔科がICUのベッドコントロールおよびコンサルテーションを行うのみで、患者管理は主治医が行うopen ICU体制をとっていた。2006年4月より集中治療部が設置され、2007年度からは集中治療部スタッフによる毎日の回診を開始し、各科との協力体制にて診療を行う、いわゆるsemi-closed ICUとなり、現在に至っている。また、2007年度よりICU専属臨床工学技士、2009年度より薬剤師も常駐するようになり、チーム医療の実践を心がけている。さらに、2009年9月からは病床数が12床から20床に増床された。今回、2007年1月より我々が作成している、重症度スコアを含む詳細なデータベースを用

い、過去5年間の変化を解析したので報告する。

方法：ICUにて構築している患者データベースより、患者背景、治療内容、およびICU退室時転帰を抽出し、解析した。観察期間は2007年1月から2011年12月までとした。

結果：過去5年間でICU入室症例数は年々増加傾向を認めた（2007年：1198例，2008年：1327例，2009年：1574例，2010年：1829例，2011年：1888例）。とくに、20床への増床後の増加が顕著であった。おもな増加要因は定時手術症例であり、2007年では893例（全体の74.5%）であったものが2011年には1509例（79.9%）と、著明な増加が認められた。しかし、非手術患者数も増加傾向にあった（2007年：181例，2011年：236例）。また、当ICUのおもな機能の一つは術後症例のモニタリングであり、滞在期間が24時間未満の症例が全体の約7割を占めているが、24時間以上滞在する患者の数も年々増加していた（2007年：394例，2011年：573例）。24時間以上滞在した症例の重症度スコアには変化は認められず（2007年：APACHE II 27.5，2011年：APACHE II 26.5），重症患者の管理症例数が増加していることが判明した。また、増床後の特徴として、もともと維持透析を行っている症例が2010年以降、症例数・割合ともに急増していた（2007年：34例，2.8%，2011年：113例，6.0%）。ICU死亡率は毎年2.3-2.8%で、年度による変化は認められなかった。

考察：2006年以降、総症例数および重症患者数が年々増加しており、当ICUは多忙となっているが、それによる患者予後の悪化は認められず、集中治療部による患者管理体制の有効性を示しているものと考えられる。

37. 皮膚・膿検体から分離されたPVL産生黄色ブドウ球菌について

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附属第三病院中央検査部

³東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科

河野 緑¹・小田 裕子²

石井 健二²・水野 悠子³

上出 良一³・大西 明弘^{1,2}

37. Identification and characterization of Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* isolated from skin and pus specimens. Midori KONO, Yasuko ODA, Kenji ISHII, Yuko MIZUNO, Ryoichi KAMIDE, Akihiro OHNISHI

目的：Pantone-Valentine leukocidin (PVL) は白血球破壊毒素として皮膚感染、時に重篤な壊死性肺炎と関連性が強いとされている。我々は、PVLを保有する黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の実態を把握するために、皮膚・膿の検体から分離された *S. aureus* を対象にPVL陽性株の検出率と検出された株の遺伝的特徴を調べた。

材料・方法：2011年9月から2012年5月に東京慈恵会医科大学附属第三病院において、皮膚・膿検体から分離された異なる患者由来の *S. aureus* 86株を対象菌株とした。染色体DNAを抽出後、PVL遺伝子および *mec A* 遺伝子の検出をPCR法にて行った。 *mec A* 遺伝子が検出された株 (MRSA) についてはSCC*mec* typeを調べた。PVL遺伝子陽性株についてはPVL検出用キットPVL-RPLA「生研」(デンカ生研)を用いてPVL(毒素)の検出確認を行った。また分子疫学的検討を行うためにmultilocus sequence typing (MLST) 解析と *agr* 遺伝子型別を行った。

結果：皮膚・膿検体から分離された *S. aureus* 86株のうち6株のPVL産生株が検出された。いずれの症例も感染部位に膿瘍の形成がみられていた。6株のうち3株はMSSAで、3株がMRSAであった。PVL産生MRSA3株のSCC*mec* typeはtype Vが2株、type IVが1株であった。PVL産生株のMLST解析結果は、株ごとに異なりMRSA株はST-1, ST-30, ST-772であり、MSSA株はST-88, ST-188, ST-398であった。 *agr* 型別結果はI型が2株、II型が1株、III型が3株であった。PVL検出用キットによる毒素検出では6株とも陽性であったが、株によって毒素産生量に差が生じ

た。

結論：今回検出されたPVL産生MRSA株はいずれもSCC *mec* type IVまたはVを示し、典型的な市中感染型MRSAであることが示された。PVL産生MRSA3株のMLST型はいずれも諸外国においてPVL産生MRSAとして報告されている株の型であり、本邦でのPVL産生MRSA株の拡がりが見られているのではないかと考えられた。

38. ウリカーゼ融合タンパク質を用いた尿酸トランスporter機能解析法の開発

¹東京薬科大学薬学部病態生理学

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・細野 彩奈¹

市田 公美^{1,2}

38. Development of fluorescent uricase fusion proteins to characterize urate transporters. Makiko NAKAMURA, Ayana HOSONO, Kimiyoshi Ichida

背景：尿酸は、核酸を構成する成分の一つであるプリンヌクレオチドの最終代謝産物であり、恒常的に生成、排泄されているため、血清尿酸値は常に一定に保たれている。近年同定された腎臓に存在する尿酸トランスporterは尿酸の分泌・再吸収に関係することから、血清尿酸値を規定する存在として注目されているが、その詳細な働きはまだ解明されていない。既存のトランスporter評価法には [¹⁴C] 標識尿酸を用いた方法があるが、細胞を破碎した試料を使用するため、動態観察などは不可能である。そこで本研究では、生細胞における尿酸トランスporterを介した尿酸動態解析を目的として、ウリカーゼ・HyPer融合タンパク質を開発した。ここでは、尿酸がウリカーゼにより酸化される際の副生成物である過酸化水素に着目した。過酸化水素と反応し蛍光を変化させるタンパク質HyPerとウリカーゼを融合させることにより、ウリカーゼによる尿酸の酸化時にHyPerが発する蛍光によって尿酸を検出することが可能なツールを構築した。

方法：サル腎上皮由来COS-7細胞を用い、尿酸トランスporter Organic Anion Transporter 1 (OAT1), Urate Transporter 1 (URAT1) の恒常発現株を作製した。加えてウリカーゼ・HyPer融合

タンパク質をトランスフェクションし一過性発現させた。その細胞に尿酸またはコントロール物質アデニンを添加し、添加後30分間蛍光測定を行った。結果は励起波長420 nmと500 nmでの520 nmにおける蛍光強度比により評価した。さらにURAT1阻害剤であるベンズプロマロンを尿酸と共に系に添加した際の蛍光も同様に評価を行った。

結果・考察：OAT1またはURAT1を恒常的に発現するCOS-7細胞に、ウリカーゼ・HyPer融合タンパク質を強制発現できた。その細胞に尿酸を添加したところ、尿酸添加に伴い蛍光強度比が上昇した。その蛍光をアデニン添加のサンプルと比較すると、有意に高い蛍光強度比を示した。さらに尿酸とともにトランスporter阻害剤ベンズプロマロンを添加すると、その蛍光強度比はバックグラウンドレベルまで低下した。これらのことから、ウリカーゼ・HyPer融合タンパク質によって尿酸トランスporterを介した尿酸取り込みの蛍光検出が可能であることが示され、生細胞に応用可能なトランスporter機能評価法として有用である可能性が示唆された。

39. 腎機能の指標として期待される血清シスタチンC濃度におよぼす諸因子の検討

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²神奈川県立汐見台病院内科

○眞船 華¹・川口 良人²

西尾信一郎²・中田 泰之¹

伊藤 秀之²・下条 正子²

岡田 秀雄²・長谷川俊男²

細谷 龍男¹

39. Evaluation of factors affecting the concentration of serum cystatin C as a marker of renal function. Aki MAFUNE, Yoshindo KAWAGUCHI, Shinichiro NISHIO, Yasuyuki NAKADA, Hideyuki ITO, Masako SHIMOJO, Hideo OKADA, Toshio HASEGAWA, Tatsuo HOSOYA

目的：従来より腎機能評価として血清クレアチニン (S-Cr) が使用されてきたが、近年S-Crに変わり筋肉量や年齢等の影響を受けにくく、測定精度の高いとされる血清シスタチンC濃度 (Cys C) が腎機能評価に用いられつつある。しかし海外の報告では人種、性別、筋肉量、脂肪、年齢等

によりCys Cは影響を受けるとの報告があり、我が国ではその検討がなされていない。

方法：S-Cr/Cys Cは低い値では直線関係にあるが、Cys Cが4を超えると分散してしまうためCys Cの濃度からGFRを類推するにあたり、CKDのステージが進むにつれて不正確となるため基準値内のCys Cを腎機能の指標とした。2009年4月から2011年3月までのCys Cが東京慈恵会医科大学附属病院（当院）基準値内（0.68～1.15 mg/L）の患者合計1947名を対象に男女差、年齢（60歳未満、60歳以上）、内臓脂肪量（100 cm²未満、100 cm²以上）、高感度C反応性蛋白（hs-CRP）という4つの諸因子によって影響を受けるか検討を行った。

結果：hs-CRPが当院基準値範囲内において性別、年齢は $p < 0.01$ で有意差を認めた。内臓脂肪量に関しては女性群においてのみ $p < 0.01$ で有意差を認めた。hs-CRPを3分画（0.3 mg/dL以下、0.3-1.0 mg/dL未満、1.0 mg/dL以上）にすると $p < 0.01$ で有意差を認めた。

結語：血清シスタチンC濃度は、年齢、性別、内臓脂肪量、炎症による影響を受けることから、測定値の判断にはそれらを考慮することが必要である。日本腎臓学会では男女別の血清シスタチンCに基づくGFR推定式が提示されているが、年齢、性差以外の因子に関しても考慮する必要がある。

40. 本邦における肥満関連糸球体症の臨床像および長期腎予後に関する検討

東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科
坪井 伸夫・小池健太郎
平野 景太・宇都宮保典
川村 哲也・細谷 龍男

40. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. Nobuo TSUBOI, Kentaro KOIKE, Keita HIRANO, Yasunori UTSUNOMIYA, Tetsuya KAWAMURA, Tatsuo HOSOYA

背景・目的：肥満関連糸球体症（Obesity-Related Glomerulopathy：ORG）は高度肥満と関連して発症する二次性糸球体疾患であり、近年では、進行し末期腎不全に至る腎疾患として国際的にその病態が注目されている。しかし、本邦における

ORG患者の臨床像や腎予後に関する報告はこれまでほとんどなされていない。本研究では、これらを明らかにすることを目的とした。

方法：東京慈恵会医科大学附属病院および附属第三病院において99年から08年までに施行した腎生検例のうち、ORGと診断された28例（平均43歳、男22女6）の臨床像について、このうち、2年以上の経過観察が可能であった20例の長期腎予後について、それぞれ、他国からの既報告コホートと比較検討した。

結果：診断時の平均値はBMI32.0 kg/m²、血清Cr 1.14 mg/dl、eGFR 65 ml/min/1.73 m²、尿蛋白1.7 g/日で、これらの臨床所見は、いずれも米国コホート（n=71）およびスペインコホート（n=15）より軽度で、中国コホート（n=46）と同程度であった。2年以上の経過観察が可能であった20例の検討では、経過中平均BMI29.7 kg/m²（-7% vs. 診断時）、平均尿蛋白1.6 g/日（-20% vs. 診断時）、eGFRの傾き（ Δ eGFR）-5.4%/年、最終観察時7例（37%）が血清Cr 50%増、うち2例（10%）が血清Cr倍化またはESRD（end-point）に至った。腎機能安定群（n=13）と悪化群（n=7）の比較では、悪化群は診断時高齢で、腎機能が悪く、診断時および経過中の尿蛋白が多かったが、診断時および経過中のBMIには差がなかった。これらの因子のうち経過中の平均尿蛋白は Δ eGFRと関連する独立因子であった。米国コホート（n=56）は平均観察2.1年でend-point到達8例（14%）、スペインコホート（n=15）は平均観察6.8年でend-point到達7例（47%）に対して、本コホートは平均観察6.2年でend-point到達2例（10%）であった。

結論：欧米の症例と比較し、本邦のORGは軽症例が多く長期腎予後は良好と考えられた。しかし、比較的低頻度ではあるが末期腎不全に至る症例もあり、早期に診断し治療的介入をすることが重要と考えられた。

41. 経角膜硝子体手術を併用した前房灌流による落下水晶体処理法

東京慈恵会医科大学眼科学講座

○月花 環・渡邊 朗

渡邊 友之・郡司 久人

岩崙 茜・常岡 寛

41. Treatment of a dropped lens nucleus with transcorneal vitrectomy and anterior chamber irrigation. Tamaki GEKKA, Akira WATANABE, Tomoyuki WATANABE, Hisato GUNJI, Akane IWASAKI, Hiroshi TSUNEOKA

目的：白内障手術中に核落下した症例に対し、経毛様体扁平部硝子体切除術（PPV）を用いず角膜創より硝子体を切除し、パーフルオロカーボン（PFC）にて落下水晶体核を浮上させ前房灌流のまま超音波乳化吸引を行い、非常に硬い核の処理を効率よく行うことができたので報告する。

症例：80歳女性。左眼矯正0.02であった。左眼に核硬度Grade4の白内障を認めたため左白内障手術を施行。超音波乳化吸引術中に後嚢が破損し硝子体腔内に水晶体核が落下した。角膜輪部4時に1ポートを作成して前房メインテナーで灌流を行い、白内障手術用の2時と10時の角膜創より硝子体カッターとライトパイプを挿入し硝子体手術を施行した。硝子体切除後、水晶体核をPFCにて浮上させ、そのまま前房灌流を用い灌流と吸引を分け落下水晶体核をPFC上で超音波乳化吸引した。PFC上の落下水晶体は吸引と灌流を分けることでペリスタルティックポンプの超音波乳化吸引装置で効率よく核処理を行うことができた。角膜3ポートを使用する本方法では、PPVと同様に安全で効率よい硝子体処理ができた。

考按：本法では、硝子体カッター挿入部位が角膜創であるため、ポートの硝子体陥頓の有無が確認し易くなり合併症の発生を減少させることができる。PPVを用いない本方法は、落下水晶体の処理をより安全に行うことができると考えられた。

42. ミオスタチンによる骨格筋代謝調節：発育－運動モデルからの検証

東京慈恵会医科大学分子生理学講座体力医学研究室

○山内 秀樹・竹森 重

42. Regulatory effect of myostatin on metabolic capacity in skeletal muscle: verification with a physiological growth and exercise model. Hideki YAMAUCHI, Shigeru TAKEMORI

目的：TGF- β スーパーファミリーのミオスタチンは骨格筋の分化、成長抑制因子として知られるが、糖・脂質代謝の調節因子としても作用することがミオスタチンノックアウトマウスにおいて近年示唆された。本研究ではラットの「発育に伴うミオスタチンの生理的発現がAMPK-PGC代謝活性化経路の抑制を介して骨格筋の糖・脂質代謝を抑制する」という作業仮説を立て、運動負荷による生理的ミオスタチン発現抑制の効果をj利用してこれを検証した（発育－運動モデル）。

方法：生後6週齢のF344系雌ラット25匹を実験前対照群（n=8）、実験終了後対照群（n=10）、運動群（n=7）の3群に分けた。運動は6週齢からの8週間、飼育ケージに隣接した回転車輪での自由走行運動とした。回転車輪には体重の30%のトルク負荷を加えた。実験期間中の固形飼料と水は自由摂取とした。実験期間終了後（実験前対照群は6週齢、他の群は14週齢）足底筋を摘出し、生化学的分析を後日行った。

結果：実験終了後対照群（14週齢）では、実験前対照群（6週齢）からの8週間の発育でミオスタチンタンパク量が増加傾向を示し、同じ14週齢の運動群ではこのミオスタチンの増加が抑制されていた。ミオスタチンがAMPK-PGC経路を介して代謝を抑制するという作業仮説から期待されるように、AMPK α リン酸化（Thr172）タンパク量やPGC-1 α タンパク量は実験終了後対照群で、実験前対照群と運動群より低値を示した。

代謝活性を見ると、糖代謝活性を表すクエン酸縮合酵素（CS）と脂肪酸代謝活性を表す β -ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素（ β -HAD）の活性、電子伝達系の酵素であるcytochrome c oxidase（COX）-IVタンパク量が、対照群では発育によって減少したが、運動群ではその減少がみられなかった。グルコーストランスポーター（GLUT4）

タンパク量には対照群で発育による変化はみられなかったが、運動群では増加していた。脂肪酸の細胞内取り込みと代謝を促進するFAT/CD36タンパク量は対照群では発育によって減少したが、運動群では減少していなかった。

結論：ミオスタチンはAMPK-PGCシグナル経路の上流因子として、骨格筋の糖・脂質代謝を抑制するという仮説が発育-運動モデルで支持された。

43. 膝前十字靭帯再建術後における筋放電休止期の術側・非術側の比較

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
丸毛 啓史

43. Comparison between the operative and nonoperative sides of the silent period after reconstruction of the anterior cruciate ligament. Sakiko ITO, Hiroki FUNASAKI, Hiroteru HAYASHI, Kentaro KAWAI, Keishi MARUMO

目的：膝前十字靭帯（ACL）再建術後の競技復帰に際しては、筋力のみならず、神経-筋機能の回復などが重要である。今回、ACL術後患者に光反応によるジャンプ動作を行わせ際の膝屈曲筋と伸張筋の筋放電休止期（Silent period：SP）の出現と健、患側におけるSPの相違について筋電図を用いて検討した。

方法：対象は、ACL再建術（ST-G法）後8～12ヵ月の男4例、女2例の計6例（平均年齢28歳）である。大腿直筋（Quad）と大腿二頭筋長頭（Ham）を導出筋とし、まず、これらの筋電位の基準値を設定するために、臥位、ならびに両膝30°屈曲立位での両筋の平均と最大電位を測定した。つぎに、片脚膝30°屈曲立位で、光刺激を合図に可能な限り早く高くジャンプする試技を健、患側で行った。光刺激から筋活動開始までの間、主動作筋であるQuadの電位が臥位での同筋の平均電位以下になった時点をQuad-offとし、また、Quad、Ham電位が立位両膝30°屈曲時における各筋の最大電位以上になった時点をそれぞれQuad-on、Ham-onとした。Quad-offからQuad-onまでの時間を動作前SP（PMSP）、Quad-offからHam-onまでの時

間をHamの切り換え動作SP（SSP）、さらに、光刺激からQuad-onまでの時間を反応潜時（PMT）として算出した。

結果：QuadのPMSPは、健、患側ともに全例に観察された。その平均値は健側75±38 msec、患側100±41 msecであり、有意に患側が延長していた。拮抗筋であるHamのSSPの出現率は、健側で58%、患側で67%であったが、その平均値は、それぞれ9±4 msec、21±11 msecと患側で有意に延長していた。一方、PMTは健側255±55msec、患側271±83 msecであり、有意差を認めなかった。

考察：ACL再建術後は、反応性動作時の筋収縮において、患側は健側に比べて、反応潜時に差はないが、SPが延長していることが判明した。SPは、競技復帰に向けた神経-筋機能のより詳細な評価のための一つの重要な指標になるものと考えた。

44. 自然発症高血圧ラット（SHR）中大脳動脈持続閉塞状態において低周波数超音波の安全性

¹東京慈恵会医科大学医用エンジニアリング研究室

²東京慈恵会医科大学病理学講座神経病理学研究室

³東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

王 作軍¹・福田 隆浩²
東 隆³・古幡 博¹

44. Safety of low-frequency transcranial ultrasound for permanent occlusion of the middle cerebral artery in spontaneously hypertensive rats. Zuojun WANG, Takahiro FUKUDA, Takashi AZUMA, Hiroshi FURUHATA

目的：低周波数経頭蓋超音波（LFTUS）は一部の研究で血栓溶解を加速すると示唆したが、他の研究で頭蓋内組織に対して副作用がある可能性も示唆した。我々はすでに正常血圧ラット血栓性中大脳動脈閉塞（MCAO）モデルにおいて適当なパラメーターのLFTUSならば有効かつ安全という研究成果を報告した。本研究の目的は自然発症高血圧ラット（SHR）MCAOモデルにおいて低周波数超音波の安全性を検証する。

方法：血管内ナイロン糸を用いて雄性SHRに右MCAOを作成した。左片麻痺を示したラットを4群に分けた：1) 生食 [NS] 群 (n=8)：MCAO後

3時間にプラセボとして生食を静注した；2) NS + LFTUS群 (n=10)：生食を投与と同時にLFTUS (480.4 kHz, 連続波, 強度0.3 W/cm²) を1時間照射した；3) tPA群 (n=11)：生食の代わりに, tPA (10 mg/kg) を1時間かけて静注した；4) tPA + LFTUS群 (n=11)：tPA投与とLFTUS照射した。治療後24時間, 神経学変化を評価した後, 脳を取り出し, 組織検査を行った。

結果：神経学状態, 体重, 梗塞率, 浮腫率および出血性変化は4群間にいずれも有意な差がなかった。

結論：適切なパラメーターのLFTUSを用いた超音波血栓溶解治療は高血圧ラットにおいて再開通に失敗した持続MCAO状態でも安全ということを示唆した。

45. 3D-fast spin echo MRIを用いた頸動脈狭窄患者の狭窄率評価の検討：3DCTAとの比較検討

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附属第三病院放射線部

○菅 一成¹・渋谷 一敬²

北川 久²・海渡 信義¹

石橋 敏寛¹・村山 雄一¹

阿部 俊昭¹

45. Evaluation of the degree of carotid stenosis with 3-dimensional fast spin-echo magnetic resonance imaging: Comparative study with computed tomographic angiography. Issei KAN, Kazunori SHIBUYA, Hisashi KITAGAWA, Nobuyoshi KAITO, Toshihiro ISHIBASHI, Yuichi MURAYAMA, Toshiaki ABE

目的：頸動脈狭窄症の診断において, 頸動脈エコー, MRI (主としてプラーク診断), 造影剤を使用したCT angiography (CTA), 血管撮影が用いられている。しかし頸動脈エコーによる評価が難しい高位病変の患者や, 造影剤の検査が制限される腎機能障害患者などに遭遇する。非造影のMRIで狭窄率の変化を推測出来ればと考え, 3D-fast spin echo MRI (CUBE) を改良した新しいシークエンスを活用している。頸動脈狭窄症診断におけるCUBEの有用性について報告する。

対象および方法：東京慈恵会医科大学附属病院外来経過観察中の頸動脈狭窄症の患者3名で, CUBEとCTAの両者を施行した。シークエンスは,

血管内腔が可能な限り黒く描出されるよう最適化した。両モダリティで撮影された画像は3D workstation (Ziostation, Amin, Japan) 上で処理を行いNASCET法にて狭窄率の測定を行った。

結果：CUBEを用いた最適化されたシークエンスは以下の通りである (TR 600 msec, eTE 13.9 msec, BW 62.5 kHz, ETL 10, NEX 0.5, matrix 256 × 256, slice thickness 0.8 mm, scan time 8 : 29, FOV 21 × 21cm)。CTAで測定された狭窄率はそれぞれ42.2%, 37.5%, 27.3%であった。CUBEで測定された結果はそれぞれ43.5%, 40.8%, 23.6%で, 3例の平均誤差は2.7% (誤差幅1.3-3.7) であった。

考察および結語：CUBEでの狭窄率の測定はCTAの結果と比較し近似した結果を示した。それに加えCUBEでは, 非造影の検査でありながら, 金属, 石灰化によるアーチファクトの影響を受けず血管内腔の描出が良好であった。CUBEは従来のモダリティに加え, 頸動脈狭窄症患者の狭窄率評価方法の1つとして有用な検査法となると示唆された。

46. 手指運動領域への低頻度rTMSが下肢運動機能に与える影響：慢性期脳卒中患者への短期理学療法介入効果

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

○中村 高良¹・佐藤 信一¹

安保 雅博²

46. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the finger motor area on lower limb motor function: The effect of short-term physical-therapy in the chronic phase of stroke. Takayoshi NAKAMURA, Shinichi SATO, Masahiro ABO

目的：脳卒中後上肢片麻痺患者に対する, 低頻度反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, 以下rTMS) は, 脳卒中後の機能回復が発症後6ヵ月以内という定説を覆す一つの方法として, 近年報告が増加している。東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) においても集中的作業療法を併用したプログラムを考案し, 上肢機能が有意に改善することが示され, 現在まで多くの患者に提供している。しかしrTMSの下肢機

能への報告は少なく、今回当院のプロトコールにおいて下肢機能におよぼす影響を検討する。

対象と方法：対象は当院でrTMS治療の適応と判断され入院加療された脳卒中後片麻痺患者76名（男性59名，女性17名）である。平均年齢は66±12.3歳で，診断名は脳梗塞43例，脳出血29例，その他4例であり，治療開始までの罹患期間は76±151.5ヵ月であった。方法は，当院プロトコールに沿って，13日間の入院中，休日を除いた日にrTMS照射と午前午後の作業療法および理学療法を行い，患者のニーズに合わせ歩行や下肢機能向上へ向けた介入を行った。評価方法は，入院時と退院時に下肢のBrunnstrom stage test（以下BRST），麻痺側，非麻痺側の足関節背屈関節可動域（以下ROMT），modified Ashworth scale（以下mAs），Functional Reach Test（以下FRT），10 M最大歩行速度（以下MWS）と歩数，timed up & go test（以下TUG）を測定し，各項目について統計学的な有意差の有無を検討した。

結果：今回の治療的介入ですべての項目において改善がみられ，とくに麻痺側ROMT，mAs，FRT，MWS，歩数，TUGは統計学的に有意なものであった。（ $p < 0.01$ ）

結論：先行研究では，当院と同様のプロトコールにおいてMWSと歩数においての有意な差は見られないとの報告があるが，MSW，歩数を含むすべての評価結果で改善が見られ，統計学的に有意なものとなった。脳卒中後の機能回復が発症後6ヵ月以内といわれる中，今回の13日間のrTMSと短期集中的理学療法は，機能および能力において変化が見られことにより，慢性期脳卒中患者への有効なものであると考える。今後は更なるrTMSと理学療法介入における検証と，慢性期脳卒中患者に対するアプローチの再考の必要性を感じた。今後の課題は，今回はrTMSの刺激部位が健側大脳運動野の手指部位であるため，下肢部位への刺激および未刺激患者との比較検討の課題が残る。症例数を増やし，更なる検討，分析を進めていきたい。

47. 東京都における高次脳機能障害者の実態と東京慈恵会医科大学附属第三病院リハビリテーション科の支援体制

東京慈恵会医科大学附属第三病院リハビリテーション科

渡邊 修・角田 亘

百崎 良・新見 昌央

橋本弦太郎・安保 雅博

47. Prevalence of higher brain dysfunction in Tokyo and its support system in the Department of Rehabilitation, The Jikei University Daisan Hospital. Shu WATANABE, Wataru KAKUDA, Ryo MOMOSAKI, Masachika NIIMI, Gentaro HASHIMOTO, Masahiro ABO

目的：①東京都における高次脳機能障害者の実態（疾患別実数，年齢分布，障害の内容，生活状況，ニーズ，リハビリテーションの実態）を明らかにする。②東京慈恵会医科大学附属第三病院（当院）は，平成24年度より3か年，東京都より高次脳機能障害者支援に関する「専門的リハビリテーション充実モデル事業」の委託を受けた。そこで平成24年度4月から開始した高次脳機能障害者に対する支援体制について報告する。

方法：高次脳機能障害とは脳の損傷に起因する，注意障害，遂行機能障害，記憶障害，失語症，半側空間無視，失行症，地誌的障害，失認症，半側身体失認，社会的行動障害などを指す。まず，年間の高次脳機能障害者発生数を推定するために都内全病院（651病院）に対し調査票を配布し，調査期間中に退院した都内在住の脳損傷者を調査し，性別年齢別に年間の高次脳機能障害者の発生数を推計する。その後，高次脳機能障害有病者数を推計する。また，都内医療機関（98病院，177診療所），32通所機関，作業所等212事業所へのアンケート調査および26の訪問調査を実施し，高次脳機能障害に対するリハビリテーションの実態を把握する。

結果：①東京都内の1年間の高次脳機能障害者の推計発生数は3,010人，都内の推定高次脳機能障害者総数は49,508人（男性33,936人，女性15,572人）であった。高次脳機能障害を引き起こすおもな原因疾患は脳血管障害および頭部外傷であった。頻度の高い障害は注意障害，遂行機能障害，記憶障害，失語症および社会的行動障害であっ

た。急性期治療を行う総合病院は、急性期から身体障害に対するリハビリテーションのみならず、認知リハビリテーションにも、理学療法、作業療法、言語聴覚療法、病棟生活リハビリテーションが関与していた。中等度から重度例は、併設していれば回復期病棟へ、あるいは連携バスなどのネットワークを利用して他施設にさらにリハビリテーションの場を提供していた。ヒアリングの範囲内では、こうした連携は滞ることなく機能していたが、需要にみあう後方施設の現状についてはさらに調査が必要であった。当院は、北多摩南部医療圏における高次脳機能障害者支援のために、調布市（社会福祉協議会）、府中市（地域生活支援センターあけぼの）、武蔵野市（高次脳機能障害相談室ゆいっと）および三鷹市、小金井市、狛江市と密接な連携体制を構築し、Emailによるアドバイザー機能、高次脳機能障害の診断、病態の説明、評価入院を進めた。また、関連専門職に対する研修会、事例検討会およびNPO法人東京高次脳機能障害協議会を支援するために定期的な医療及び家族相談交流会を行っている。

48. Cytokeratin陰性Growth hormone産生下垂体腺腫の病理組織像

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脳神経外科学講座

³虎の門病院病理部

⁴虎の門病院間脳下垂体外科

⁵がん研究所病理部

井下 尚子^{1,3,5}・藤ヶ崎純子¹

森 良介²・常喜 達裕²

阿部 俊昭²・藤井 丈士³

西岡 宏⁴・山田 正三⁴

48. Pathological findings of growth hormone-producing pituitary adenomas lacking cytokeratin immunoreactivity. Naoko INOSHITA, Junko FUJIGASAKI, Ryosuke MORI, Tatsuhiko JOKI, Toshiaki ABE, Takeshi FUJII, Hiroshi NISHIOKA, Syozo YAMADA

目的：アクロメガリーのおもな原因はGrowth hormone (GH) 産生下垂体腺腫である。GH産生下垂体腺腫には、GHを単独に産生する腺腫だけではなく、prolactin (PRL) やthyroid stimulating hormone (TSH) を同時に産生する腺腫も含まれる。

GH産生腫瘍は細胞質内の分泌顆粒の量、cytokeratin (CK) の分布のパターンによって、大きく2つの亜型、Densely granulated (DG) adenomaとSparsely granulated (SG) adenomaに分けられる。既知の研究や、我々のこれまでの検討によって、SG adenomaは他の組織亜型群とは異なった臨床像を示すことが確認されている。GH産生性腺腫でのCKの細胞内分布は、腫瘍の増殖性を推察するために評価すべき重要な所見で、CK抗体を用いた免疫染色によって簡便に評価できるが、GH産生腺腫の中にはCKの有意な染色性を持たない症例が存在する。今回の研究では、これらの症例を電子顕微鏡にて観察し、臨床病理学的な特徴を検討した。

対象、方法：虎の門病院において摘出術を受けたアクロメガリー 242症例の下垂体腺腫について検討した。下垂体ホルモン (ACTH, GH, PRL, TSH, FSH, LH)、ならびにCK (CAM5.2) 抗体を用いた免疫染色によってCK陰性群を抽出し (Mori et al. in preparation)、電顕による検討を行った。

結果：CK陰性症例は242例中13例 (5.4%) で、GH産生腫瘍は4例 (1.7%)、GH-PRL産生腫瘍は7例 (2.9%)、GH-TSH産生腺腫は2例 (0.8%)、GH-PRL-TSH産生腺腫は0例 (0%) であった。これらの症例の多くはsilent subtype 3 adenomaに類似した電顕像を示していた。

考察と展望：臨床的にアクロメガリーを呈するGH産生腫瘍の中にCK陽性像が認められない症例が存在する。これらの症例は、silent subtype 3 adenomaと呼ばれている組織型を示す症例を含むが、この組織型自体の定義も明確でない。このような腫瘍は、通常のGH産生腫瘍とは異なった性質を持つ可能性があることから、臨床学的特徴を含め、腫瘍の性質をさらに明らかにしていく必要がある。

49. 脳室内酵素補充療法を用いたハンター病モデルマウスの治療

¹東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座

²早稲田大学理工学術院木下研究室

³東京慈恵会医科大学病理学講座神経病理学研究室

⁴東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部

⁵東京慈恵会医科大学小児科学講座

⁶日本ケミカルリサーチ研究所

樋口 孝¹・清水 博美^{1,2}

福田 隆浩³・河越 しほ¹

松本 朱里¹・嶋田 洋太⁴

小林 博司^{1,4,5}・井田 博幸^{1,4,5}

大橋 十也^{1,4,5}・森本 秀人⁶

平戸 徹⁶・西野 勝也⁶

衛藤 義勝¹

49. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis (MPS) type II via intraventricular administration in murine MPS type II. Takashi HIGUCHI, Hiromi SHIMIZU, Takahiro FUKUDA, Shihoh KAWAGOE, Juri MATSUMOTO, Yohta SHIMADA, Hiroshi KOBAYASHI, Hiroyuki IDA, Toya OHASHI, Hideto MORIMOTO, Toru HIRATO, Katsuya NISHINO, Yoshikatsu ETO

目的：ハンター病（ムコ多糖症Ⅱ型）はライソゾーム病の一つで、イズロン酸2スルファターゼ（IDS）の機能異常により生じる病気である。IDSの欠損により生体内にグリコサミノグリカン類（GAGs）が蓄積し細胞や組織が障害される。おもな臨床症状は疎な顔貌、骨関節異常、肝脾腫大、心臓弁膜症、中枢神経症状である。治療方法は骨髄幹細胞移植とIDSの酵素補充療法があり、肝脾腫大などには一定の治療効果が得られるものの、中枢神経症状には効果が少ないと言われている。その理由の一つはIDSが血液脳関門を通過できないためではないかと推測されている。そこでハンター病の中枢神経症状の治療を目指して、ハンター病モデルマウスを用いてIDSの脳室内酵素補充療法の有効性を検討した。

方法：マウスの脳室内にIDSを20 μ g/mouse/3 weeks連続投与した。マウスの脳や肝臓などを摘出しIDS酵素活性の測定とGAGsの定量を行った。Y字迷路試験を行いマウスの行動解析を行った。組織の病理組織学的解析を行った。

結果：IDS投与群の脳ではIDS酵素活性の上昇とGAGs蓄積の抑制がみられた。肝臓などの脳以

外の臓器においてもIDS酵素活性が上昇していた。ハンター病モデルマウスは正常マウスと比較して短期記憶能力の低下を示したが、IDS投与により正常マウスと同程度まで回復していた。ハンター病モデルマウスは正常マウスよりも過活動であったが、IDS投与により活動量が抑制された。IDS投与により小脳プルキンエ細胞の空胞化が抑制され、肝臓や精巣の細胞の空胞化も抑制された。

結論：IDSの脳室内酵素補充療法により、ハンター病モデルマウスの脳および他の全身組織のIDS酵素活性が増加しており、脳ではGAGsの蓄積の抑制がみられた。Y字迷路試験の解析結果からIDSの脳室内投与がハンター病モデルマウスの脳機能の回復に有効である可能性がある。

50. 小核試験法を用いたⅠ型糖尿病モデルラットにおける染色体異常の評価

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

池畑 政輝・柳澤 裕之

50. Micronucleus frequency of peripheral red blood cells in a rat model of type I diabetes. Masateru IKEHATA, Hiroyuki YANAGISAWA

目的：高血糖の病態における発がんリスク評価の基礎的な検討を目的とし、ストレプトゾトシン（STZ）を用いたⅠ型糖尿病モデルラットにおいて、染色体異常の指標である小核の出現頻度について末梢血中の幼若赤血球ならびに成熟赤血球を用いて検討することを目的とした。

方法：SDラット（8週令，雄）に糖尿病を誘発するため、麻酔下でSTZを腹腔投与した。STZ投与量は、文献を参考に65 mg/kgとし、血糖値が300 mg/dlを超えたラットを糖尿病発症群とした。1日後より、経時的に末梢血を尾静脈より採取し、血糖値および体重の測定を行うとともに、一部を小核測定用に保存した。血糖の測定は、富士ドライケムシステムを用い、全血でのグルコース測定用スライド（GLU-WⅢ）を使用して測定した。小核の測定は、保存した全血に対し、CD71（transferrin receptor）およびCD42d（platelet）の抗体を用いてラベルを行い、さらにPropidium Iodide（PI：核酸染色）を行った後にフローサイトメーターを用いて最大20,000個当たりの幼若赤血球ならびに成熟赤血球をカウントし、CD71

およびCD42d陽性で、かつPIの傾向が認められる細胞を小核保持細胞として、その出現頻度を評価した。

結果：STZ投与後2日目の解析では、急激な小核増加と幼若赤血球数の減少が認められ、STZの作用による骨髄抑制が起こっていることが示唆された。その後、3日目には幼若赤血球数が回復すると共に、小核出現頻度も減少したが、糖尿病発症ラット群では対照群と比較して小核出現頻度が高い傾向が認められた。とくに成熟赤血球においては、投与後4週の間、核頻度がわずかに増加する傾向が認められた。これらのことから、高血糖負荷により、小核の形成頻度が上昇する可能性が示唆された。

考察：本研究では、小核を染色体異常の指標として用いたが、小核を形成する要因の一つとして酸化ストレスが知られている。一方、糖尿病の罹患により、酸化ストレスが上昇することも知られている。今後、酸化ストレスの関与の有無と具体的なメカニズムについて、本試験系を用いて検討を進めたい。

51. 糖尿病神経障害性痛覚過敏は下行性ノルアドレナリン作動性制御系の機能不全を伴う

¹東京慈恵会医科大学神経生理学研究室

²東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

○木下 淳^{1,2}・高橋由香里¹

渡部 文子¹・横田 太持²

宇都宮一典²・加藤 総夫¹

51. Dysfunction of the noradrenergic descending nociception regulatory system in rats with painful diabetic neuropathy. Jun KINOSHITA, Yukari TAKAHASHI, Ayako WATABE, Tamotsu YOKOTA, Kazunori UTSUNOMIYA, Fusao KATO

目的：慢性疼痛が中枢神経系の機能を可塑的に変化させ、その結果、下行性疼痛制御系を介して疼痛閾値をさらに変化させる可能性が提唱されている。このような下行性疼痛制御の代表的な系として、青斑核ノルアドレナリン（NA）系、縫線核セロトニン（5-HT）系などが知られている。疼痛性糖尿病神経障害（PDN）を対象とした臨床試験において、選択的5-HT再取り込み阻害薬は有意な鎮痛効果を示さない一方、5-HT・NA再取

り込み阻害薬である duloxetine は鎮痛効果を示す。PDNの痛覚過敏発現におけるNA下行性疼痛制御系の意義の解明を目的とした。

方法：東京慈恵会医科大学動物実験委員会の審査・承認を得て実験を行い、使用する動物数をできるだけ減らすよう実験計画を立て、動物に不要な苦痛を与えないよう留意して研究を進めた。Wistar系ラットを用い、streptozocin (STZ) を50 mg/kg, i. v. 1回投与し、高血糖 (HG) 群および vehicle 投与正常血糖 (NG) 群を作製した。4週後、N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4) を50 mg/kg, i. p. 投与することで青斑核由来NA作動性神経を選択的に破壊し、さらに2週後、duloxetineの鎮痛効果をDSP-4投与群および非投与群間で比較した。

結果：Duloxetineは、HG群で低下した疼痛閾値を有意に改善したが、この効果は、DSP-4前処置によってほぼ完全に消失した。DSP-4前処置そのものはHG群においてすでに低下している疼痛閾値に有意な影響を及ぼさなかった。一方、NG群において、DSP-4前処置は、HG群とほぼ同程度までの有意な疼痛閾値低下を生じた。これに対し duloxetine は有意な改善効果を及ぼさなかった。

結論：PDNでは、何らかの中枢性機構を介して脊髄後角でのNA放出が抑制され、その結果、侵害受容閾値の低下が生じている可能性がある。選択的なNA再取り込み阻害は、この低下したNA量をシナプス周囲で増加することによりPDNにおける痛覚過敏を改善する可能性が示唆された。