

## 一般演題

### 1. ヒノキ花粉アレルゲンCha o 2の精製

東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子免疫学研究所

名竹 洋子・津田真由美

秋山 暢丈・齋藤 三郎

1. Purification of Cha o 2 allergen from Japanese cypress pollen. Yoko NATAKE, Mayumi TSUDA, Nobutake AKIYAMA, Saburo SAITO

目的：ヒノキ花粉の主要なアレルゲンとしてCha o 1とCha o 2の2つが同定されている。スギ花粉アレルゲンとヒノキ花粉アレルゲンはアミノ酸配列が類似していることから、それぞれを認識する抗体は交叉反応することが知られている。今回我々は、スギ花粉アレルゲンCry j 2に対する抗体がCha o 2と交差反応することを利用してヒノキ花粉からCha o 2アレルゲンの精製を試みたので報告する。

方法：Cry j 2に対するポリクローナル抗体は、Cry j 2とアジュバントをウサギに繰り返し免疫して誘導した。抗体価の上昇を確認後、血清からCry j 2特異的ポリクローナル抗体を精製して抗Cry j 2アフィニティカラムを作成した。一方、ヒノキ花粉アレルゲンの抽出は0.1 M Tris-HClバッファーを用いた。抽出液はイオン交換カラムを通した後、抗Cry j 2アフィニティカラムにかけ、結合するアレルゲンを溶出した。

結果：抗Cry j 2アフィニティカラムにより、ヒノキ花粉抽出液から分子量が約44 KDaの位置に、Cha o 2と予想される単一のバンドが溶出された。このバンドは、抗Cry j 2抗体で認識することが判明した。さらに、精製したCha o 2を用いてモノクローナル抗体 (mAb) の作成を試みた。その結果、Cha o 2を認識するmAbを分泌するハイブリドーマを7種類樹立できた。今後、これらのmAbを精製して抗Cha o 2アフィニティカラムを作成してCha o 2を精製する予定である。

結論：ヒノキ花粉アレルゲンCha o 2は、抗Cry j 2ポリクローナル抗体を用いて、ヒノキ花粉5gから約100  $\mu$ gと微量ではあるが、精製できることを明らかにした。さらに、精製したCha o 2を用いてCha o 2に対するポリクローナルあるいはモノクローナル抗体を作成することが可能になった。

### 2. フルクトース経口投与がラットの血漿尿酸値に及ぼす影響

<sup>1</sup>東京薬科大学薬学部医療薬学科病態生理学教室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

吉岡 亘<sup>1</sup>・長村茉莉子<sup>1</sup>

島田 晃成<sup>1</sup>・市田 公美<sup>1,2</sup>

2. Transient increase in plasma urate levels induced by oral administration of fructose in rats. Wataru YOSHIOKA, Mayuko NAGAMURA, Akinari SHIMADA, Kimiyoshi ICHIDA

我が国の2004年の痛風患者数は1995年の約2倍、1986年の約3.4倍であり、年々増加する傾向にある。この背景に食生活の欧米化があると考えられている。痛風の基礎病態である高尿酸血症に関与する可能性が指摘されている食品の1つにフルクトース添加飲料がある。しかしながら、フルクトース摂取が血漿尿酸値のリスク因子として検出されなかったという疫学調査が存在し、フルクトースが高尿酸血症の危険因子であるか不明である。そこで、フルクトースが血漿尿酸値を上昇させる条件を解明することを目的とした実験研究を行った。

SD系統の雄性ラットにフルクトース (7.5 g/kg体重) を経口投与して血漿尿酸濃度の経時的变化を解析した。対照としてグルコースならびに水を用いた。つぎに、0, 0.8, 2.5, 7.5 g/kg体重の用量の投与を行い血漿尿酸値との用量反応関係を解析した。つぎに、代謝ケージを用いて投与後4時間における尿中尿酸排泄を解析した。最後に、投与後4時間における回腸への尿酸排泄の解析を行った。

24時間まで2時間毎のタイムコース実験において、フルクトースは血漿尿酸値に影響を及ぼさなかった。0, 15, 30, 60, 120, 240分のタイムコース実験においては、15-30分にかけて血漿尿酸値の上昇をみとめた。しかしながら、4時間での尿酸増加積算値は有意な差がなかった。投与15分後の血漿尿酸値の用量反応関係実験においては、最高用量である7.5 g/kg体重のみで血漿尿酸値の上昇がみられた。尿酸動態実験においては、4時間での尿中尿酸排泄量に有意な変化はなく、フルクトース投与による若干の減少傾向がみられた。回腸への尿酸排泄量は、3群で差がみられなかった。

SD系統ラットにおいては、7.5 g/kgという高用量であっても果糖の経口摂取が引き起こす血漿尿酸値上昇効果は15-30分という短時間に限られ、影響が軽微であった。血漿尿酸値上昇の原因としては、尿酸合成の亢進と尿酸排泄の低下が考えられるが、本研究では判別できなかった。

### 3. マウス恐怖記憶形成における外側腕傍核の関与

東京慈恵会医科大学神経生理学研究室

○佐藤 優・渡部 文子  
高橋由香里・加藤 総夫

3. The lateral parabrachial nucleus is involved in the acquisition of fear memory in mice. Masaru SATO, Ayako M. WATABE, Yukari TAKAHASHI, Fusao KATO

交通事故や労働災害などによる受傷は強い疼痛を伴い、記憶されたその痛みの苦痛は、身体的のみならず精神的にも影響を残し患者の生活の質に大きな長期的影響を及ぼす。とくに、受傷状況の想起によって強い情動的応答が喚起される「恐怖記憶」はしばしば心的外傷後ストレス障害などの機転をとり、災害のみならず、家庭内暴力、虐待、あるいは国外では戦場体験などにおいても生じ、その精神的苦痛に苦しむ患者の数は膨大である。しかし、一過性の身体の痛みが心的外傷の固定化を促して長期的に記憶される脳内機構は十分に解明されていない。大脳辺縁系の扁桃体はさまざまな情動応答の中心的役割を担う神経核であり、恐怖記憶の獲得と発現に関与している。脊髄後角に投射した侵害受容情報は、脊髄腕傍核扁桃体路(直接路)および脊髄視床皮質路(間接路)を介して扁桃体の、それぞれ、中心核および外側基底核に伝えられる。本研究では恐怖記憶獲得における直接路の意義の同定を試みた。動物実験は東京慈恵会医科大学動物実験規程に従い動物実験委員会の審査の後学長の承認を得て行った。雄性マウス両側腕傍核にGABA<sub>A</sub>受容体作動薬ムシモール(MUS)を注入し、15分後に音(条件刺激:CS1)と電気ショック(無条件刺激)を用いた恐怖条件付けを行った。24時間後にCS1を用いた想起実験を行い、すくみ行動を評価した。さらに、同マウスに対し異なる音刺激(CS2)を用いた恐怖条件付けと想起実験をMUS非投与下に行った。

MUS両側腕傍核注入群、腕傍核外注入群、および、薬物対照(PBS)群のすくみ行動を比較した。各群においてCS1およびCS2で有意かつ著明なすくみ時間の延長が観察されたが、その延長は、CS1想起実験のMUS群のみ、他群に比し有意に低値であった。以上の結果は、腕傍核ニューロンの興奮が恐怖記憶の形成に重要な役割を担う可能性を示す。侵害受容によって形成される恐怖記憶のメカニズムの解明を通じて、外傷の予後に生じうる精神的な合併症にも留意した全人的疼痛管理法の開発が期待される。

### 4. Nuclear factor kappa B経路はラット動脈管機能的閉鎖を促進する

東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

○梶村いちげ・赤池 徹  
南沢 享

4. Activation of the nuclear factor kappa B pathway promotes functional closure of the rat ductus arteriosus. Ichige KAJIMURA, Toru AKAIKE, Susumu MINAMISAWA

背景:動脈管(DA)は、肺動脈から大動脈への短絡血管として存在し、出生とともに閉鎖を始める。出生後は、DA開存が問題となる病態と、ある種の先天性心疾患においてDA開存依存性に循環が維持される病態が存在する。DA閉鎖機序は完全に解明されておらず、この閉鎖機序を解明する事は新たな治療薬の開発へつながる可能性がある。DA閉鎖は、平滑筋収縮による機能的閉鎖と、それに引き続き起こる内膜肥厚を伴う解剖学的閉鎖に分けられる。我々の先行研究ではProstaglandin(PG)E<sub>2</sub>受容体であるEP4の慢性刺激により、cAMP-protein kinase A(PKA)経路を介しヒアルロン酸(HA)産生増加によって内膜肥厚が促進されることを報告し、さらにEP4刺激によるcAMPを介さない閉鎖機序としてNuclear factor kappa B(NFκB)経路の可能性を示唆してきた。

目的:PGE<sub>2</sub>を介したNFκB経路の活性化のDAに与える影響を検討する。

方法:ラットDA培養平滑筋細胞(SMC)を用い、遺伝子発現プロファイルを比較検討することにより、PGE<sub>2</sub>-NFκB経路のDA閉鎖への関与の

可能性が示唆された。NFκBのDAへの作用を確認するため、NFκB阻害剤 (iNFκB) を用い、HA定量、組織培養、胎児投薬、血管張力測定を行った。

結果：SMCにおいてiNFκBによりEP4刺激で増加するHA産生は抑制された。DA組織をiNFκB存在下で48時間培養を行った所、DAの閉鎖を認めた。胎生21日胎児へのiNFκBの腹腔内投与によりDA収縮を認めた。DAリング標本により血管張力測定を施行し、iNFκB刺激にてDA収縮の促進を確認した。

結論：DAにおいてはNFκB活性を阻害することにより、HA産生は抑制されており、内膜肥厚を引き起こす解剖学的閉鎖ではなく、機能的閉鎖を促進する可能性が示唆された。

## 5. ヒト心筋ミオシンの分子動力学解析：ATP結合状態からADP結合／硬直状態への構造変化

<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分子生理学講座

°鈴木 隆之<sup>1</sup>・山口 真紀<sup>2</sup>

竹森 重<sup>2</sup>

5. Molecular dynamics study of the structural changes in human cardiac myosin induced by nucleotide binding. Takayuki SUZUKI, Maki YAMAGUCHI, Shigeru TAKEMORI

背景：Pループ型NTPアーゼ (nucleoside triphosphatases) の1つであるミオシン分子はレール状のアクチン分子と相互作用する「頭部」と、移送のための積荷を担う尾部とを可動的につなぐ「レバーアーム」からなるATP駆動性モータータンパク分子である。ATPの代わりに熱を与えても筋収縮は起こり得ないから、ミオシンATP加水分解部位の状態 (構造変化) が一方向性の力発生に決定的な意味を持つと考えられる。今日の通説である「レバーアーム説」によれば、ATP加水分解部位の状態の違いで、「頭部」と「レバーアーム」間に構造変化が起こるものと期待されるが、そのメカニズムは解明されていない。

目的と方法：本研究では、ヒト心筋ミオシンの結晶構造 (PDBID: 4db1A, Mn-AMPPNP結合型) を取得し、加水分解部位の状態をATP結合状態、ADP結合状態、硬直状態に置換したものをそれ

ぞれ初期構造とした。それらを基に、ミオシン頭部とレバーアームの間に惹起される構造変化を分子動力学シミュレーションによって調べた。

結果と考察：ADP結合／硬直状態ではATP結合状態に比べて、ミオシン頭部上の二箇所のアクチン結合部位と、レバーアーム断片のC末端との間に大きな角度ゆらぎが惹起された。これは、加水分解部位でのATPからADP／硬直状態への遷移が、ミオシン頭部とレバーアームの間の構造を不安定にし、自由度を高めたためと考えられる。この結果はX線回折法により観測された除アクチン筋線維内でのミオシン頭部の振る舞い (Yamaguchi et al., J Physiol Sci, 2012) と一致した。三状態で角度の平均値に変わらなかった。

結論：加水分解部位の状態の遷移により、ミオシン頭部とレバーアームの間に構造ゆらぎの自由度が高まった。ミオシンがATPを加水分解することによって得た自由エネルギーを、ミオシンはその構造のゆらぎに堰き止め、アクチンとの収縮反応に利用している可能性が考えられる。

ATP加水分解で得られる自由エネルギーの伝搬過程を同定することは、Pループ型NTPアーゼの動作原理の究極的な解明になり、医学的にはATP加水分解のアミノ酸変異による家族性筋症発症の分子機序を解く礎を築く。

## 6. Amyotrophic lateral sclerosisモデルマウス運動ニューロンにおけるTDP-43の細胞内動態

東京慈恵会医科大学再生医学研究部

°長谷川実奈美, 原 (宮内) 央子  
岡野ジェイムス洋尚

6. Role of TDP-43 in motoneurons of amyotrophic lateral sclerosis model mice. Minami HASEGAWA, Chikako HARA-MIYAUCHI, James Hiroataka OKANO

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) の原因遺伝子の1つとして知られるTAR DNA binding protein 43 (TDP-43) は、自己を含む種々のRNAスプライシングを調節するRNA結合タンパク質である。近年、TDP-43はALS患者運動ニューロンに見られるユビキチン陽性封入体の構成成分であることが発見された (Arai et al 2006)。また、TDP-43に変異のあるALSは、ALSの約90%を占める孤発

性ALSと病理像に近いことが示されており (Mackenzie et al. 2007), 運動ニューロン内TDP-43の分子機構を解明することは, ALS治療法開発において大きなインパクトを与えることが予想される。我々が所有するヒト変異型TDP-43 (mutant TDP-43, mTDP-43) ノックインマウスは, 生後7ヵ月までは正常に発育するが, その後体重増加不全に伴い進行性の運動機能障害が発症する。このような, 遅発性の運動神経障害というヒトALSの病態を反映したモデル動物を駆使し, ALS運動ニューロン死とTDP-43の関与を追う。

ALSモデルマウス由来初代培養運動ニューロンに発現するmTDP-43発現量をアストロサイトと経時的に比較したところ, 運動ニューロンにおいてその成熟と共にmTDP-43発現量が顕著に増加していることがわかった。さらに, 運動ニューロン, アストロサイトともに, 発現するmTDP-43は封入体を形成し, その形成は細胞へのストレス負荷により促進される可能性が示唆された。これらの現象とALS運動ニューロン死との関与を明らかとするため, ALSモデルマウス運動ニューロンを用いてストレス負荷実験を行い, タイムラプスイメージングによりTDP-43の細胞内動態とその後引き起こされる細胞死までの全容を追うことを試みた。

## 7. 非機能性下垂体腺腫の病理

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学病理学講座神経病理学研究室

<sup>2</sup>虎の門病院病理部

<sup>3</sup>がん研究会がん研究所病理部

<sup>4</sup>虎の門病院間脳下垂体外科

井下 尚子<sup>1,2,3</sup>・藤ヶ崎純子<sup>1</sup>

西岡 宏<sup>4</sup>・山田 正三<sup>4</sup>

7. Pathological features of nonfunctioning pituitary adenoma. Naoko INOSHITA, Junko FUJIGASAKI, Hiroshi NISHIOKA, Shozo YAMADA

非機能性下垂体腺腫とは, 臨床的に末梢血におけるホルモンの絶対的, 相対的増加が証明できない腺腫であるが, 臨床兆候を示さないゴナドトロピン産生腺腫やnull cell adenoma, silent adenomaなどがこの多くを占める。最近, null cell adenomaが, ホルモンあるいは下垂体細胞系譜にかかわる転写因子などの免疫染色がすべて陰性下垂体腺腫と

定義されたため, これらの検討を行った。

過去4年間の1,000症例中, 半数がACTH, GH, PRL, TSH (+) 機能性腺腫, 半数が臨床的非機能性下垂体腺腫であった。現在可能な染色により検討した結果, 非機能性下垂体腺腫の内訳はFSH, LH (+) のゴナドトロピン産生腺腫28%, FSH, LH (-), SF-1, ER (+) のゴナドトロピン腺腫, ホルモン, SF-1, ER, Pit-1 (-) のadenoma4%, silent ACTH産生腺腫5%, silent GH-PRL-TSH産生腺腫5%, ホルモン陰性Pit-1 (+) 腺腫0.2%, SF-1, ER, pit-1染色陰性ホルモン陰性T-pit陽性腺腫3.4%, SF-1, ER, pit-1, T-pit染色陰性ホルモン陰性腺腫0.5%であった。また, SF-1, ER, pit-1染色陰性ホルモン陰性腺腫については2例を除き女性 (37例), 全例電顕検索を行っているが, そのほとんどがHoneycomb-Golgi構造を持つfemale type ACTHomaで, 核周囲性のCAM5.2染色パターンを示した。

今回の定義によるnull cell adenomaは1%以下であり, 極めて稀であることが分かった。T-pitは現在国内では染色困難であるが, 非機能性腺腫のうちACTH系への分化を示す症例のほとんどはごく少数のACTH陽性細胞を探すこと, CAM5.2の染色パターンなどから抽出可能である。

## 8. アンチザイム1ノックアウトマウスにおける造血幹細胞機能低下

東京慈恵会医科大学分子生物学講座

大城戸真喜子・松藤 千弥

8. Hypofunction of hematopoietic stem cells in the antizyme 1 knockout mice. Makiko OHKIDO, Senya MATSUFUJI

目的: ポリアミン調節タンパク質であるアンチザイム (AZ) 1のノックアウトは, 全身のポリアミンの増加, 重篤な貧血, 部分胎仔致死をきたすこと, また造血組織である胎仔肝臓 (FL) 中の多能性造血前駆細胞 (MPP) 数が減少することを見いだしてきた。MPPは造血幹細胞 (HSC) の非対称分裂によって生じる。よってFL中のHSCの機能と数について解析を行い, MPPへの影響を検討した。

方法: 造血幹細胞活性の解析; 致死量の放射線を照射したレシピエントB6/Ly5.1マウスに, ドナー細胞 (B6/Ly5.2) として胎生 (E) 14.0の

*AZI*<sup>+</sup>もしくは同腹の野生型FL細胞 $2 \times 10^6$ 個を移植し、8ヵ月後に末梢血および骨髓細胞を採取し、HSCの多能性、長期再構築能について解析した。定量的に解析するために2 Repopulation unit (RU)に相当する競合細胞(B6/Ly5.1マウス由来骨髓細胞)を同時に移植し、Ly5.2陽性細胞のキメラ率よりドナー細胞の再構築率RUを算出した。

結果：移植8ヵ月後、末梢血のいずれの血球系においてもLy5.2陽性細胞が検出され、移植したFL中のHSCは多能性と長期再構築能を有することが分かった。移植した $2 \times 10^6$ 個の野生型FL細胞中には0.8 RUの活性を持つHSCが8個、*AZI*<sup>+</sup>FL細胞中には0.23 RUの活性を持つHSCが28個存在していたことが概算された。

結論：約1/4に低下した造血幹細胞活性がMPP数の減少をもたらしたと推察された。HSCの維持や分裂には周囲の微小環境(ニッチ)も重要であるが、本研究ではニッチは野生型であるにも拘わらずMPP数が減少していた。以上のことから、*AZI*ノックアウトマウスで見いだされてきたMPP数の減少はHSCに内在する性質によるものであることが明らかとなった。

## 9. 緩歩動物クマムシの放射線耐性に関する研究

東京慈恵会医科大学アイソトープ実験研究施設

◎箕輪はるか・吉沢 幸夫  
倉林 二郎

9. Radiation tolerance in tardigrades. Haruka MINOWA, Yukio YOSHIZAWA, Jiro KURABAYASHI

目的：クマムシは水中で生息する体長約0.5 mmの小動物である。緩歩動物門に分類され、土壌・陸水・海に広く分布し世界中で約1,000種が報告されている。多くの種が乾燥状態で“樽(tan)”と呼ばれる活動停止状態になり、高温・低温・高圧などの極限環境に耐えることができる。放射線に関しては $LD_{50/2}=4000 \sim 5000$  Gyとの報告があり(堀川ら2006)、強い放射線耐性を持つことが知られている。本研究ではクマムシの放射線耐性機構の解明のためガンマ線照射による影響を調べた。

試料：ゲスイクマムシ *Isohypisibius myrops*：汚水処理施設の活性汚泥より採取。(東京都下水道

局有明水再生センターにて入手) オニクマムシ *Milnesium tardigradum*：ギンゴケ *Bryum argenteum*より採取。(東京慈恵会医科大学西新橋校周辺より採取、あるいは苔栽培業者より購入)

方法：・SEM (JSM-5800LV, JEOL)により形態を観察した。

・クマムシのDNAを抽出し18S-rDNAシーケンス解析を行ない種を同定した。

・クマムシ10～60匹ずつを水中における活動状態でガンマ線照射した。日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所Co-60ガンマ線照射施設にて1時間照射し、総線量が1000 Gy, 2500 Gy, 5000 Gyとなるよう照射位置により調節した。照射後約25日間、実体顕微鏡でクマムシを観察し活動状況を記録した。

結果：ゲスイクマムシでは、未照射グループの80%の個体が5～8日で活動を停止したのに対し、1000 Gy, 2500 Gy照射グループは、照射後3日程度活動が鈍化したのち活発に活動するようになり、80%の個体はそれぞれ10日、20日以上活動した。5000 Gy照射グループは照射後の活動が確認できなかった。1000 Gy, 2500 Gy照射グループは照射後多くの卵を産んだが、それらの卵は孵化しなかった。同様の実験を行なったオニクマムシでは、5000 Gy照射グループも50%の個体が2～3日後から活発に活動した。

結論：ガンマ線照射したクマムシは、照射線量1000 Gy～2500 Gyでは線量が高い方が活動停止までの日数が長くなった。照射後一時的に活動が鈍化した後に活発になったことから、放射線によって受けた損傷を回復する機構が発達していると推定できる。

## 10. 東京慈恵会医科大学附属病院におけるPDコーディネーターの取り組み

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○田熊亜希子<sup>1,2</sup>・澁江 育子<sup>1</sup>

丹野 有道<sup>2</sup>・横山啓太郎<sup>2</sup>

横尾 隆<sup>2</sup>・細谷 龍男<sup>1</sup>

10. The role of the peritoneal dialysis coordinator at The Jikei University Hospital. Akiko TAKUMA, Ikuko SHIBUE, Yudo TANNO, Keitaro YOKOYAMA, Takashi YOKOO, Tatsuo HOSOYA

腹膜透析 (PD) は、患者が主体となり生活の一部として社会環境の中で行っていくことが求められる。しかし、患者はもとより家族への負担も大きく、それらをサポートする医療体制は十分とはいえない。東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) では、PD導入時には十分な時間を確保しての患者指導が可能である一方で、外来での指導や情報収集体制が不備であったため、指導前後の評価や在宅での実施状況の確認が十分出来ていないという問題があった。そこで、2007年7月よりPDコーディネーター (PDC) を新たなスタッフとして設け、さらに2009年10月より柏病院と葛飾医療センターでもPDCを導入した。

PDCの役割は、入院中のPD導入教育にかかわるとともに、退院後は各家庭を巡回して在宅でのPD実施状況を確認し、患者・家族のサポートならびに、これらの情報を当院の医療スタッフへ提示・共有することである。また、直接的なPD患者への在宅ケア支援に加えて、訪問看護ステーションとの連携強化や医療スタッフへの教育を担っている。安定したPD支援体制を整えるためには、医療・介護支援スタッフへの継続した働きかけが重要であり、PDCの担うべき役割は大きい。

自己管理を必要とするPD患者に対する、PDCによる家庭訪問指導の導入は、患者の抱えている問題の具体的な把握と、再訪問による介入前後の評価を可能とし、個別の教育・支援体制の構築に役立つものと考えられる。また、直接的な在宅支援には限界があるため、社会資源を活用すべく、訪問看護ステーションとの情報共有に努めている。PDCが患者宅へ訪問し、訪問看護ステーシ

ョンの担当者と直接治療法について相談することは、より良い医療サービスの提供に繋がっているものと考えられ、今後のさらなるPDサポート体制の強化にむけて、当院での現況を報告する。

## 11. RNA-guided Cas9 nucleaseを用いたゲノム編集法の効率およびoff-target効果の検討

<sup>1</sup>東京医薬専門学校

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学解剖学講座

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学医学部医学科2年

○後藤 花子<sup>1</sup>・鈴木 英明<sup>2</sup>

鷲原 丈諒<sup>3</sup>・岡部 正隆<sup>2</sup>

11. The efficiency and off-target effects of genome editing with RNA-guided Cas9 nucleases. Hanako GOTO, Hideaki SUZUKI, Tomoaki SAGIHARA, Masataka OKABE

ゲノム編集法 (genome editing) は、遺伝病の治療や病態解析、タンパク・非コードRNA・ゲノム機能の解析に重要な技術である。これまでにZinc Finger Nuclease (ZFN), Transcription activator-like effector nuclease (TALEN) などの方法が報告され、利用されてきた。両者とも、標的DNA配列認識ドメインとヌクレアーゼドメインからなるキメラタンパクを発現させ、標的配列近傍にゲノムDNA二本鎖断裂を起こさせる。この二本鎖断裂が修復されるときに、その修復機構を利用してゲノム塩基の欠失・挿入・置換などの編集を誘導することができる。しかし両者とも標的DNA配列認識ドメインの構築が煩雑であり、コスト的・時間的な面で汎用性がなかった。

本年になり、新しいゲノム編集技術として化膿レンサ球菌のCRISPR/Cas9システムを応用した方法が報告された。このシステムはZNFやTALENと同様にゲノム二本鎖断裂を誘導する技術であるが、ZNFやTALENと違い、標的DNA配列認識に相補的なRNAを用いるため、発現ベクターの構築が容易であり、安価に発現ベクターの構築が行える。また編集効率も非常に高く、培養細胞のみならず、これまで遺伝子組み換えが困難であった生物へ応用できると報告されている。

本発表では、ヒトNIPBL, ヒトHDAC8, マウスH3f3aの複数の標的箇所に対するゲノム編集用ベクターを作製し、培養細胞 (HEK293細胞,

C2C12細胞)に導入後,ゲノム二本鎖断裂効率(InDel挿入効率),塩基置換効率,off-target効果について検討したので報告する。

## 12. 肝細胞がんの発生におけるMTUS1タンパク質の発現減弱の意義

<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附属病院病理部

○鹿 智恵<sup>1</sup>・古里 文吾<sup>2</sup>

水上齊之助<sup>1</sup>・廣岡 信一<sup>2</sup>

柳沢 春華<sup>1</sup>・小池 裕人<sup>1</sup>

中村 麻予<sup>1</sup>・須藤 明美<sup>1</sup>

原田 徹<sup>1</sup>・千葉 論<sup>1</sup>

鈴木 正章<sup>1</sup>・鷹橋 浩幸<sup>2</sup>

池上 雅博<sup>1</sup>・羽野 寛<sup>2</sup>

12. Decreased expression of microtubule-associated tumor suppressor 1 is associated with the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. Tomoe LU, Bungo FURUSATO, Sainosuke MIZUKAMI, Shinichi HIROOKA, Haruka YANAGISAWA, Yujin KOIKE, Mayo NAKAMURA, Akemi SUDO, Tohru HARADA, Satoru CHIBA, Masafumi SUZUKI, Hiroyuki TAKAHASHI, Masahiro IKEGAMI, Hiroshi HANO

背景と目的: MTUS1 (microtubule-associated tumor suppressor gene 1) は, 8番染色体短腕領域8p21. 3-22に存在する新規のがん抑制遺伝子として, 2003年に初めて報告された。本研究は, 肝細胞がんの発生・転移過程におけるMTUS1タンパク質の役割を明らかにすることを目的とした。

材料と方法: 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, 64病変(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。ホルマリン固定・パラフィン包埋した肝細胞がん組織標本に対し, 抗MTUS1タンパクポリクロナール抗体を用い, 通常の免疫組織学的染色を行った。非がん部肝細胞, 原発巣および転移巣がん細胞におけるMTUS1タンパク質の発現を比較検討した。

結果と結論: すべての症例において, 非がん部肝細胞胞体内にMTUS1タンパク質の発現が認められた。そして, 非がん部に比べ, 原発巣肝がん細胞におけるMTUS1タンパク質の発現が変化しない症例は, 22例中6例(27%)であった。他の

16例(73%)に関して, がん化した肝細胞におけるMTUS1タンパク質の発現が50%以上の減弱(12例)または消失(4例)が認められた。この結果から, MTUS1タンパク質の発現低下は, 肝細胞がんの発生過程に関与する可能性が高いことが示唆された。一方, 転移巣のがん細胞におけるMTUS1タンパク質の発現は, それぞれの原発巣肝がん細胞と一致していることから, MTUS1は, 肝細胞がんの転移過程に直接的な因果関係はないと考えられる。

## 13. バクテリアの多細胞的形態“バイオフィーム”の微細構造に迫る: 革新的ナノテクノロジー

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学細菌学講座

<sup>2</sup>産業総合研究所バイオメディカル研究部門  
構造生理研究グループ

○杉本 真也<sup>1</sup>・奥田 賢一<sup>1</sup>

千葉 明生<sup>1</sup>・佐藤 主税<sup>2</sup>

水之江義充<sup>1</sup>

13. Observation of fine structures in a bacterial multicellular form “biofilm” through innovative nanotechnology. Shinya SUGIMOTO, Kenichi OKUDA, Akio CHIBA, Chikara SATO, Yoshimitsu MIZUNOE

目的: 大気圧走査電子顕微鏡(ASEM)は, 解放環境の水溶液中で細胞を直接観察できる顕微鏡である<sup>1)</sup>。電子線を透過する薄膜窓を底に備えた3.5 cm径のサンプルdishを特徴とし, この容器中で様々な細胞を培養装置内の通常の実験環境で培養し, 電顕ステージにのせることにより観察できる。分解能は8 nmである。ASEMでは, 液中環境のまま抗体ラベルと観察が行えるため, 抗原の保護に優れる<sup>2)</sup>。本研究では, ASEMを用いて黄色ブドウ球菌を含む病原細菌の多細胞的形態“バイオフィーム”内部の微細構造と, バイオフィーム形成において重要なタンパク質の局在を解析した。

方法・結果: オスミウム酸・酢酸ウラン・クエン酸鉛による多重染色により, バイオフィームを経時的に観察した。その結果, 通常の走査電顕や光学顕微鏡観察では観察されなかった分泌小胞や細胞同士を連結するナノチューブ様構造の時空間的動態を明らかにした。また, バイオフィーム内

部における水や栄養分の通り道だと考えられる水チャンネルを明確に可視化することに成功した。細胞外多糖を産生する株については、nanogoldでラベルしたWheat germ agglutininを用いることにより、細胞外マトリクス構造を観察することが可能であった。また、抗体ラベル法により、Eapなどのバイオフィーム関連タンパク質<sup>3)</sup>の局在を明らかにした。これまでの我々の実験では、免疫顕微鏡法で使用可能だった全ての抗体をほぼそのままのラベリング条件で使用でき、作業時間も大差なかった。さらに、本手法と分子生物学的・生化学的・細胞生物学的解析を統合することにより、細胞外へ排出された細胞質分子シャペロンがバイオフィーム形成において重要な役割を果たしていることや、その排出機構に関する新しい知見を得ることができた。

結論：バイオフィーム内部の微細構造の観察やタンパク質や多糖などの生体高分子の局在部位の解析において、ASEMの有効性を示すことが出来た。今後、ASEMは戦略的基盤形成事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」(代表：水之江義充教授)における革新的な研究ツールとして本学に導入される予定であり、幅広い分野の研究者の方々にも広く活用されることが期待される。

1) Nishiyama et al., J. Struct. Biol. 2010.

2) Sato et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012.

3) Sugimoto et al., J. Bacteriol. 2013. (selected as a cover illustration)

#### 14. 胆管細胞癌細胞株の3次元培養

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

°秋吉 宏平・鎌田美乃里

藤岡 宏樹・池田 恵一

渡邊美智子・馬目 佳信

14. Morphological study of the cholangiocarcinoma cell line TK with 3-dimensional cell culture. Kohei AKIYOSHI, Minoru KAMADA, Kouki FUJIOKA, Keiichi IKEDA, Michiko WATANABE, Yoshinobu MANOME

背景：胆管細胞癌は難治性の腫瘍であり、最近では日本の印刷工場でも患者が発生している。腫

瘍の発癌性や増殖機構を知る上で細胞生物学の技術は重要であり、我々は以前胆管癌の細胞株(TK細胞)を樹立して、腫瘍マーカーなどの生化学的性質について報告した。しかしこの細胞株が生体内の胆管細胞癌のモデルとして利用できるかについては、生化学的性質に加えて形態学的にも胆管細胞癌の性質を確認する必要がある。以前、我々はコラーゲンを使用した3次元培養を考案し、脳腫瘍における有用性を示した。これまでの研究では、胆管癌細胞株の生化学的性質について示されているが、3次元培養の報告はこれまでにない。

目的：3次元培養法を用いて、我々が本学で樹立した胆管癌細胞株(TK細胞)の形態学的特徴を検討した。

方法：TK細胞をRPMI-1640培地で培養した。足場は生体吸収性で分解可能なゼラチンを使用した。TK細胞を三次元メッシュの足場に撒き、5% CO<sub>2</sub>インキュベーター37°Cで4-6時間置き、足場に細胞が接着したのを確認した後、10 cmディッシュにメッシュを移し、10 mlの培地に浸してさらに3~20日培養した。出来上がった3次元培養標本を光学顕微鏡、位相差顕微鏡、透過型電子顕微鏡(TEM)、走査型電子顕微鏡(SEM)を使って形態を評価した。

結果：TK細胞は足場において3次元に増殖し、足場と接着した状態を保ちながら球状の構造となった。SEMにおいては、構造物の表面に特有の微絨毛やひだが認められた。光学顕微鏡やTEMにおいては、細胞同士または細胞と3次元メッシュの足場との接着が観察された。また微絨毛によって囲まれた管腔様構造も認めた。

結論：TK細胞の3次元培養を行い、2次元培養では認められない胆管細胞癌の形態的特徴を確認した。この細胞株ではCA19-9, CA50, CEAの高発現などの生化学的特徴がすでに示されている。本研究においてはそれに加え、胆管癌細胞株TKの形態的特徴が示され、この細胞株は実験モデルとして胆管癌細胞癌のさらなる研究に有用であることが示唆された。



## 15. ハエ類による病原細菌の摂食媒介メカニズム

東京慈恵会医科大学熱帯医学講座

岡戸 清・嘉糠 洋陸

15. Odor-based mechanical transmission of bacteria by fly feces. Kiyoshi OKADO, Hirota KANUKA

節足動物による感染症媒介において、その感覚器官が重要な役割を持つことが知られている。マラリア媒介蚊などの吸血性節足動物は、分泌物、温またはCO<sub>2</sub>濃度などを様々な付属肢により認識し、標的宿主を効率的に捉える。一方、イエバエのように、病原体を食品などに直接運ぶタイプの節足動物では、脚や体表などを介したシンプルな機械的伝播方式が主流であると考えられている。我々は、ハエ類による病原体の機械的伝播メカニズムを解析するために、新たな実験モデル系を構築した。平板寒天培地上にGFP発現大腸菌をスポット状に滴下し、その上でキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を自由行動下にて飼育した後、GFPの蛍光を追跡することにより、大腸菌の挙動を解析した。その結果、ショウジョウバエの腹部に大腸菌摂食の結果とみられる強いGFPの蛍光が認められた。さらに、寒天培地上のショウジョウバエ糞内にも大腸菌が観察されたことから、ショウジョウバエは細菌を直接摂食し、糞を介して効率的に感染拡大を引き起こすことが示された。この媒介は、触覚を切除したショウジョウバエではほぼ消失し、嗅覚受容体サブユニットをコードするORCO遺伝子 (odorant co-receptor) の変異体ショウジョウバエでもその効率は激減することから、ショウジョウバエは細菌由来の化学物質を触覚における嗅覚により認識することが予想された。そこで、ガスクロマトグラフ質量分析 (GC-MS) を用いて大腸菌培養液を解析し、ショウジョウバエ誘引物質の候補としてインドールを同定した。ショウジョウバエにおけるインドール受容体の相同分子は、性フェロモン受容体として知られるLUSHである。我々は、このLUSHの変異ショウジョウバエが媒介能力を失うことを示した。これらのことから、病原細菌はインドールを産生することによりハエ類の性フェロモン認識機構に作用して積極的に誘引し、媒介戦略として利用していると考えられる。

## 16. フッ素水投与による糸球体腎発症 (ICGN) マウスの尿中フッ素濃度とクレアチニンクリアランスの検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学環境保健医学講座<sup>2</sup>北里大学医学部衛生学木戸 尊将<sup>1,2</sup>・角田 正史<sup>2</sup>柳澤 裕之<sup>1</sup>・相澤 好治<sup>2</sup>

16. The creatinine clearance and fluoride concentrations in the urine of ICGN mice and ICR mice after subacute administration of fluorine via drinking water. Takamasa KIDO, Masashi TSUNODA, Hiroyuki YANAGISAWA, Yoshiharu AIZAWA

目的：環境汚染物質として知られているフッ素は、中国やインドなどで井戸水の汚染が問題となっている。フッ素は体内に蓄積されると、腎臓からおもに尿として排出される。しかし、腎機能が低下している場合にはその毒性が強まる。そこで、我々は糸球体腎炎を自然発症するICGNマウスおよび腎機能正常対照のICRマウスにフッ素を投与する研究を行い、基礎的なクレアチニンクリアランス (CCr) を算出しと尿中のフッ素濃度を測定することで腎機能低下動物におけるフッ素動態と腎機能の変化を検討した。

方法：ICGNマウス (BUN値 36 mg/dL以上) とICRマウスに対し、ICGNマウスについてはフッ素含有水を0, 50, 100, 150 ppmで、ICRマウスには0, 100, 150 ppmで1ヵ月間、曝露させた。週に2回の体重測定、代謝ケージによる採尿、採血を行い、また生死を観察した。尿についてはフッ素イオン電極を用いたフローインジェクション分析法でフッ素の定量を行い、またクレアチニン濃度を定量した。血中クレアチニン濃度結果と合わせてCCrを算出した。体重に関しては最終値の群間の比較を行い、尿中のフッ素濃度、CCrは代謝ケージ初日と最終日のデータを対応のあるt検定もしくはWilcoxon検定で比較した。

結果：ICGNマウスに関しては観察期間のうちで、0 ppm群1匹、100 ppm群および150 ppm群5匹全部が死亡した。体重の最終値については100 ppm群、150 ppm群の平均値が0 ppm群、50 ppm群に比べて有意に低かった。尿中のフッ素濃度とCCrについては、有意な変化は示さなかった。

CCr値は50.1～198.7 mlであった。ICRマウスに関しては観察期間中、死亡は起こらず、体重の最終値についても群間で有意性は見られなかった。尿中のフッ素濃度については、150 ppm群で初回に比べて最終日が有意な高値を示した。尿中のCCrについては、有意な変化は示さず値は308.0～488.4 mlであった。

考察：ICGNマウスにおいてフッ素濃度が100 ppm以上の場合、顕著な体重減少と群全体の死亡が観察され、腎機能低下動物に対するフッ素の強い毒性が示唆された。CCrについてはICGNマウスでは低値で推移しフッ素投与で必ずしも悪化はしなかった。尿中フッ素濃度においても有意差は示さなかったが、一方、ICRマウスの尿中フッ素濃度が増加したことから、ICGNマウスは腎不全の悪化によってフッ素が排出されずに体内に蓄積したものと考えられる。

## 17. 細胞性免疫を誘導する人工タンパク質ワクチンの開発

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部

<sup>2</sup>(公財)がん研究会がん研究所蛋白創製研究部

○伊藤 正紀<sup>1</sup>・林 和美<sup>1</sup>

本間 定<sup>1</sup>・芝 清隆<sup>2</sup>

17. Development of an artificial protein vaccine for cellular immunity. Masaki ITO, Kazumi HAYASHI, Sadamu HOMMA, Kiyotaka SHIBA

目的：現在の腫瘍免疫療法は、ショートペプチドとオイルアジュバントを用いるのが主流であるが、十分な細胞性免疫を誘導する事ができていない。我々は、タンパク質工学の技術を用い、腫瘍免疫の本体である細胞性免疫を強力に誘導できる人工タンパク質ワクチンの開発を目指している。

方法：モデル抗原としてOVA (ovalbumin) 用い、MHC class I, class II エピトープ、構造安定化配列などをコンビトナリアルに結合し、様々な数、様々な配列組み合わせでエピトープを持つ人工タンパク質ライブラリーを作製した。ライブラリータンパク質を抗原提示細胞に加え、OVA特異的T細胞からのサイトカイン産生能で抗原提示能を評価した。

結果：ライブラリータンパク質のスクリーニングの結果、天然OVAタンパク質よりも100倍強く

抗原提示する抗原F37Aを特定した。F37AとアジュバントMPL (monophosphoryl lipid A) を用いてマウスを免疫したところ、F37Aは、ショートペプチドやOVAタンパク質に較べて、強力にOVA特異的CTL (細胞障害性T細胞) を誘導した。

結論：MHC class I, class II エピトープをコンビトナリアルに結合した人工タンパク質を作製する事により、細胞性免疫を強力に誘導できる人工タンパク質が創製された。我々は、タンパク質の構造を制御する事により抗原の細胞性免疫誘導能を高める事ができるという概念証明実験に成功した。

## 18. Myotonic dystrophy type 1 (DM1) のCTGリピート長と筋力低下、後囊下白内障の関連

首都大学東京大学院人間健康科学研究科

○木下 正信・廣瀬 和彦

18. Relationship between CTG repeat length and the extent of muscle weakness and subcapsular cataract in myotonic dystrophy type 1. Masanobu KINOSHITA, Kazuhiko HIROSE

目的：Myotonic dystrophy type 1 (DM1) では、第19染色体長弯13.3に存在するDM protein kinase (DMPK) 遺伝子の3'非翻訳領域のCTGリピート((CTG)n)の異常増大が病因に深く関与し、臨床症状の重篤度と関連している。しかし、(CTG)n長と本症の有する筋力低下や白内障との関連の報告はなく、今回、この点に着目し検討した。

方法：対象はDM1 90例(年齢41.3±11.0 ys)で、その中の36例(年齢37.4±9.6 ys)で後囊下白内障の程度を検討した。

1) (CTG)n長：著者が以前に報告した通り白血球からgenomic DNAを抽出し制限酵素のEcoR Iで消化後、cDNA25プローブを用いてSouthern blotで解析した。

2) 筋力低下：Mathieuらにより報告されたmuscular disability rating scale (MDRS)を用いて筋力を評価した。MDRSは5段階で評価され、score 1はno clinical muscular involvementで、score 5はsevere proximal weaknessとscore 5に向かうほど筋力低下は重篤である。

3) 後囊下白内障は、細隙灯を用いてEmery-Little(E)分類で評価し、grade 0 (E 0) :は正常、grade 5 (E 5)

は細隙灯の所見では茶色、核の硬さは極めて硬いという所見でgrade 5 (E 5) に向かうほど重篤である。結果：1) 90例の筋力低下を示すMDRSと (CTG) nは有意な正相関 ( $p < 0.0001$ ) を示したが、36例の白内障の程度と (CTG) nとの有意な相関は見られなかった。

2) 後囊下白内障はE 0 10例, E 1 20例, E 2 6例で, E 3以上の重篤な症例はすでに手術が施行されており1例もいなかった。E 0, 1, 2のMDRSは各 $2.63 \pm 0.52$ ,  $3.15 \pm 0.67$ ,  $3.67 \pm 0.52$ を示し, E 0とE 1 ( $p = 0.032$ ), E 0とE 2 ( $p = 0.004$ ) およびE 1とE 2 ( $p < 0.001$ ) のMDRSはそれぞれ有意差を認めた。しかし, E 0, 1, 2の (CTG) nは, 各 $11.7 \pm 0.7$  (kb),  $12.3 \pm 1.1$ ,  $12.5 \pm 1.5$ を示しいずれも明らかな有意差は認めなかった。

結論：DM1の筋力低下は明らかに (CTG) nと関連し, 白内障と筋力低下も関連を有したが, 白内障と (CTG) nの関連は明らかではなかった。

## 19. グリチルリチンのC型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス作用の解析

<sup>1</sup>国立感染症研究所ウイルス第2部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

<sup>3</sup>東京医科歯科大学歯学研究支援センター

<sup>4</sup>ミノファージェン製薬

<sup>5</sup>浜松医科大学感染症学講座

<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

○松本 喜弘<sup>1,2</sup>・相崎 英樹

市ノ瀬志津子<sup>3</sup>・和氣健二郎<sup>3,4</sup>

鈴木 哲朗<sup>5</sup>・宮村 達男<sup>1</sup>

脇田 隆字<sup>1</sup>, 松浦 知和<sup>6</sup>

19. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. Yoshihiro MATSUMOTO, Hideki AIZAKI, Shizuko ICHINOSE, Kenjiro WAKE, Tetsuro SUZUKI, Tatsuo MIYAMURA, Takaji WAKITA, Tomokazu MATSUURA

目的：慢性C型肝炎に対する治療はペグインターフェロン・リバビリン併用療法が中心であるが, 同治療が無効な場合に肝臓保護作用目的 (血清トランスフェラーゼの低下や, 組織学的変化の抑制) にグリチルリチン (GL) は本邦において広く使用されている。これまで多くのウイルスに対する増殖抑制作用が知られているGLではあるがC型肝炎ウイルス (HCV) に対する抗HCV

作用は明らかにされていない。そこで, 我々はGLのHCVに対する抗ウイルス作用の検討を行った。

方法：東京慈恵会医科大学劇症肝炎症例からクローニングされたHCV JFH-1株 (遺伝子型2a) をHuh7細胞に感染させ (HCVcc), GLの抗ウイルス効果を検証した。また, GLのHCVの生活環 (細胞への感染から放出まで) の各過程における抗ウイルス作用を調べるために, 感染過程の評価にはHCVシュードウイルスを, 翻訳・複製の過程にはサブゲノムレプリコン細胞を使用した。さらに感染後細胞内でHCV粒子が形成され放出する過程を解析するために, 細胞内で増殖した感染性ウイルス量と細胞外に放出された感染性ウイルス量を比較すると共に, HCV持続感染細胞を共焦点免疫蛍光顕微鏡および透過型電子顕微鏡で観察した。

結果：HCVccをGLで3日間処理したところ, 培養上清中のコア抗原量およびウイルスの感染性の低下 ( $EC_{50} 16.5 \mu M$ ) を認めた。そこで, HCVシュードウイルスおよびサブゲノムレプリコンを用いて, GLの抗HCV作用の作用点を調べたところ, GLは感染過程と翻訳・複製過程では明らかな効果を認めなかった。さらに, 感染細胞内でのHCV粒子形成から放出の過程における抗HCV作用を調べるために, GLを添加したHCV感染細胞の細胞内および放出された培養上清中の感染性ウイルス量を調べた。GLは培養上清中のHCVの感染性を著明に減少させた一方, 細胞内HCV粒子の感染性を増加させた。また, 共焦点免疫蛍光顕微鏡と免疫電子顕微鏡では, GLを添加することでHCV粒子形成の場であると考えられている脂肪滴周辺膜にはHCV粒子と考えられる高密度沈着物が顕著に認められた。

考察：本研究により, GLはHCV生活環のうち, HCV感染性粒子の放出を強く抑制している可能性が示された。また, GLは未だ解明されていないHCV粒子放出過程の分子機構を研究する上で有用なツールとなりうると考えられた。

## 20. コラーゲン誘導性関節炎マウスに対する受容体型チロシンキナーゼ阻害薬 sunitinib の効果

東京慈恵会医科大学内科学講座リウマチ・膠原病内科  
 °古谷 和裕・胡 瑩  
 浮地 太郎・野田健太郎  
 吉田 健・黒坂大太郎

20. The therapeutic effect of the receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a mouse model of collagen-induced arthritis. Kazuhiro FURUYA, Ying KAKU, Taro UKICHI, Kentaro NODA, Ken YOSHIDA, Daitaro KUROSAKA

目的：血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor ; VEGFR) ファミリーや血小板由来成長因子受容体 (platelet-derived growth factor ; PDGFR) ファミリーの受容体型チロシンキナーゼに対する阻害剤 sunitinib の関節炎抑制効果を実験的関節炎モデルマウスで確かめるため。

方法：II型コラーゲン誘導性関節炎 (type II collagen induced arthritis ; CIA) を誘導した DBA / 1j 雄マウスに sunitinib を 0 mg/kg/day (陽性対照), 30 mg/kg/day (低用量), 60 mg/kg/day (高用量) を発症直前から 14 日間連日腹腔投与した。コントロール群と投与群間で関節炎の発症率と肉眼的、病理組織学的重症度の比較を行った。また、関節滑膜の微小血管密度や組織中の炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) の発現の比較も行った。

結果：Sunitinib は、関節炎の発症率を低下させ、かつ発症した関節炎の重症度も用量依存性に低下させた。病理組織学的重症度も、高用量投与群において、陽性対照群に比べ有意な低下がみられた。関節組織中の炎症性サイトカインの遺伝子発現は、IL-1 $\beta$  と IL-6 において用量依存性に低下がみられ、またこの 2 因子については発現量が関節炎スコアと相関していた。関節滑膜の血管密度は、低用量群、高用量群ともに陽性対照群に比べ著明に低かっただけでなく、陰性対照 (非関節炎) 群とほぼ変わらなかった。

考察：Sunitinib はマウス CIA モデルにおいて関節炎抑制効果を示した。この抗炎症機構として、VEGF 受容体阻害によるものと思われる抗血管新

生作用が重要な役割を担っていると考えられた。

## 21. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6, 7 による客観的疲労評価に関する検討

東京慈恵会医科大学ウイルス学講座  
 °小林 伸行・岡 直美  
 嶋田 和也・近藤 一博

21. Assessment of fatigue with reactivation of salivary human herpesvirus (HHV-) 6 and HHV-7 as a biomarker. Nobuyuki KOBAYASHI, Naomi OKA, Kazuya SHIMADA, Kazuhiro KONDO

目的と意義：ヘルペスウイルスは疲労・ストレスと再活性化との関連が指摘されている。我々は感染率がほぼ 100% であり、突発性発疹の原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6/7 に着目した。これらが疲労により唾液中に再活性化し、疲労の客観的バイオマーカーとして利用可能となるか検討した。

方法：一般労働を行っている健常者 29 名および激しい訓練を行っている自衛官 59 名を対象に、質問紙による自覚的疲労度の評価と唾液採取を行った。唾液中のウイルス核酸を精製し、real-time PCR 法にて唾液中 HHV-6/7 DNA 量を定量した。これらの値と労働時間との関連および訓練前、中、後での変化を検討した。

また、マウスに疲労負荷を与え、負荷前後の RNA を精製し、real-time RT-PCR 法にて、HHV-6/7 の再活性化にかかわると考えられる遺伝子の発現を定量した。

結果と考察：労働時間 40 時間/週を超える群では唾液中 HHV-6 DNA 量が有意に高かった ( $p < 0.05$ , Mann-Whitney の U 検定)。自衛官は激しい訓練により、自覚的疲労、唾液中 HHV-6/7 DNA 量が有意に上昇した ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.005$ , Wilcoxon 検定)。さらに、訓練後の休息により、唾液中 HHV-6/7 DNA 量は元の水準にまで低下した ( $p < 0.0005$ ,  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.0005$ , Wilcoxon 検定)。

また、マウスに疲労負荷を与えることにより、HHV-6/7 再活性化に関係すると考えられる炎症性サイトカインやマクロファージの分化マーカーが上昇した。

以上から、疲労により HHV-6/7 は唾液中に再活

性化することが明らかとなり、疲労の客観的バイオマーカーとなり得ることがわかった。また、疲労によるHHV-6/7再活性化の分子機構の一端を明らかにすることができた。

なお、本研究は総合医科学研究所，防衛医科大学校，自衛隊中央病院，部隊医学実験隊との共同研究である。

## 22. 持続血糖モニター（CGM）を用いた2型糖尿病患者におけるアログリプチンならびにシタグリプチン投与時の血糖変動の比較

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科

安藤 精貴・西村 理明  
辻野 大助・瀬尾 千頭  
坂本 昌也・宇都宮一典

22. Comparison of glycemic variability by means of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with alogliptin or sitagliptin. Kiyotaka ANDO, Rimei NISHIMURA, Daisuke TSUJINO, Chiaki SEO, Masaya SAKAMOTO, Kazunori UTSUNOMIYA

目的：持続血糖モニター（CGM）を用いて同じ1日1回服用するDPP-4阻害薬のアログリプチン（A）とシタグリプチン（S）投与下の血糖変動を比較検討する。

方法：対象は2型糖尿病患者13名。A25 mg/日又はS50 mg/日投与群に無作為に割付け，2ヵ月間投与した後に入院。退院時に両薬剤をクロスオーバーし，約2ヵ月後に再度入院して，計2回CGMを施行。両薬剤投与下の，1) 平均血糖値，2) SD，3) MAGE，4) 食後血糖上昇幅，5) 食後血糖ピーク値に至る時間をt検定を用いて比較し，ベースラインのいずれの因子が両薬剤の反応に影響を与えるかをロジスティック回帰を用いて解析した。

結果：対象患者は，年齢（以下すべて平均値±SD）54±8歳，HbA1c（NGSP値）7.0±0.5%，BMI 25.7±4.6 kg/m<sup>2</sup>であった。（以下A/Sとして平均値±SDを記載。）平均血糖値，SD，MAGEはともに両薬剤間で同等であった。各食前血糖値から食後血糖ピーク値までの血糖上昇幅（朝94.6±30.4/91.9±28.0，昼102.7±44.8/114.6±37.3，夕91.2±31.0/108.5±32.8分）と，各食前から食

後血糖ピーク値に至るまでの時間（朝69.6±18.1/67.9±32.7，昼59.1±28.8/55.4±22.0，夕78.3±33.3/74.3±37.1分）も，それぞれ両薬剤間で有意差を認めなかった。ロジスティック回帰分析では，尿中Cペプチドが低値である症例は，Aが有効である傾向を認めた。

結論：CGMを用いてAおよびS投与下の詳細な血糖変動を把握した。両薬剤投与下の血糖変動の指標はいずれも同等であったが，患者ごとに血糖変動をみると薬剤に対する反応に差がみられた。薬剤反応の予測因子を解析した結果，尿中Cペプチドが低値である症例は，Aに対する反応が良好である傾向を認めた。

## 23. SIRT6によるオートファジー制御と肺上皮細胞老化

<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

高坂 直樹<sup>1</sup>・荒屋 潤<sup>1</sup>  
原 弘道<sup>1</sup>・栗田 裕輔<sup>1</sup>  
小林 賢司<sup>1</sup>・伊藤 三郎<sup>1</sup>  
和久井 大<sup>1</sup>・吉井 悠<sup>1</sup>  
弓野 陽子<sup>1</sup>・皆川 俊介<sup>1</sup>  
小島 淳<sup>1</sup>・清水健一郎<sup>1</sup>  
沼田 尊功<sup>1</sup>・河石 真<sup>1</sup>  
金子 由美<sup>1</sup>・中山 勝敏<sup>1</sup>  
桑野 和善<sup>1</sup>・浅野 久敏<sup>2</sup>  
丸島 秀樹<sup>2</sup>・山下 誠<sup>2</sup>  
神谷 紀輝<sup>2</sup>・尾高 真<sup>2</sup>  
森川 利昭<sup>2</sup>

23. SIRT6-induced activation of autophagy inhibits bronchial epithelial cell senescence. Naoki TAKASAKA, Jun ARAYA, Hiromichi HARA, Yusuke KURITA, Kenji KOBAYASHI, Hiroshi WAKUI, Yutaka YOSHII, Yoko YUMINO, Shunsuke MINAGAWA, Jun KOJIMA, Kenichiro SHIMIZU, Takahiro NUMATA, Makoto KAWAISHI, Yumi KANEKO, Katsutoshi NAKAYAMA, Kazuyoshi KUWANO, Hisatoshi ASANO, Hideki MARUSHIMA, Makoto YAMASHITA, Noriki KAMIYA, Makoto ODAKA, Toshiaki MORIKAWA

目的：COPD（慢性閉塞性肺疾患）はタバコ煙の吸入暴露により引き起こされ，肺上皮細胞における細胞老化の亢進がその病態の一つとされている。オートファジーはリソソームを介した生理的

な分解機構であり，傷害蛋白や小器官の分解処理により細胞老化にも深く関与する．我々はclass IIIのHDACであるsirtuin familyのひとつで，老化との関連性が報告されているSIRT6に注目した．SIRT6がオートファジー活性を調節し，細胞老化を制御し，さらにはCOPDの病態に関与する可能性を明らかにすることを目的として検討を行なった．

方法：ヒト気道上皮細胞を分離培養し，検討に用いた．cigarette smoke extract (以下CSE) 刺激により，気道上皮細胞の細胞老化を誘導した．発現ベクター導入による過剰発現とsiRNAによるノックダウンにより，SIRT6の機能を評価した．オートファジー活性はwestern blotting法によるLC3蛋白およびp62の発現で評価した．細胞老化はsenescence-associated  $\beta$ -gal染色とp21の発現で評価した．

結果：CSE刺激はオートファジーを一過性に亢進させ，同時に細胞老化を誘導した．SIRT6の過剰発現は，IGF-Akt-mTORシグナル系を抑制し，オートファジーを亢進させ，CSEによる細胞老化を抑制した．一方SIRT6のノックダウンではIGF-Akt-mTORシグナル系が逆に亢進し，オートファジーが抑制され，細胞老化が亢進した．COPD患者由来の肺組織ホモジネートでは，SIRT6の発現が低下していた．

結論：SIRT6がIGF-Akt-mTORシグナルの制御により，オートファジーを亢進させ，CSEによる気道上皮細胞の細胞老化を抑制する可能性が確認された．さらにCOPD患者肺でのSIRT6の発現低下は，COPD病態の解明と治療法開発の上で重要な知見と考えている．

## 24. 褥瘡の向神経薬（バルプロ酸ナトリウム，チアプリド塩酸塩）による予防効果

ホームクリニックなかの  
○今泉 忠芳

24. Effects of sodium valproate / tiapride hydrochloride for preventing decubitus ulcers.  
Tadayoshi IMAIZUMI

はじめに：ねたきり例に時として褥瘡発生がみられる．その原因に栄養失調，局所状態が考えられ，予防対策が行われている．今回向神経薬（バルプロ酸ナトリウム，チアプリド塩酸塩）処方例に褥瘡発生が少ないと思われる観察が得られたので報告する．

症例と方法：寝たきり66例を対象とした（2010年～2012年）．対象：3Groupに分けて観察した．Group 1；褥瘡発生17，Group 2；褥瘡なし33，Group 3；褥瘡なし，向神経薬処方15，そのたの症例SA1例を観察した．

向神経薬：バルプロ酸ナトリウム（400-800 mg/日）9，チアプリド塩酸塩（75-100 mg/日）4，フェノバルビタール（30-100 mg/日）2．

症例の疾患：脳梗塞後遺症，パーキンソン症候群，レビー小体病，脳出血後遺症，認知症がみられた．

臨床検査：各Groupについてアルブミン，ヘモグロビン，総コレステロール，BMIを比較した．

結果：(1) Group 1 + Group 2のうち褥瘡発生は17/50 (34%) (2) Group 3では褥瘡発生は0/15 (0%) (3) アルブミン，ヘモグロビン，総コレステロール，BMI：Groupのあいだに有意差はみられなかった．(4) 症例SA：向神経薬服用中，発熱，痙攣発作を来し，その4日後褥瘡発生がみられた．

考察：栄養状態，局所状態が褥瘡発生に関連するものとして，注目されている．栄養状態の一つとしての臨床検査では本例ではGroupの間に有意差はみられなかった．本例の向神経薬は脳の過剰反応の抑制である．これと褥瘡発生にかかわりのあることが示唆された．

結論：向神経薬処方15例において褥瘡発生がみられなかった．これについてさらなる検討が必要とおもわれる．

## 25. 認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の認知度と意向についての質問紙調査：非医療従事者と医療従事者との比較調査

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学臨床疫学研究室

<sup>2</sup>慈生会野村病院

○川崎 彩子<sup>1,2</sup>・松島 雅人<sup>1</sup>

三浦 靖彦<sup>2</sup>・野村 幸史<sup>2</sup>

25. Recognition and intention of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding and ventilation in the care of elderly patients with advanced dementia: Differences among nonmedical persons and health care professionals in Japan. Ayako KAWASAKI, Masato MATSUSHIMA, Yasuhiko MIURA, Kouji NOMURA

目的：認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器（以下、呼吸器）の認知および意向について、非医療従事者と医療従事者間の比較検討を行った。

方法：自記式質問票を用いた横断研究。胃ろうと呼吸器について、①認知率（非医療従事者対象）、②各医療行為が延命治療かどうかの認識、③認知症高齢者のシナリオを提示し、判断対象が自分・家族・患者であった場合に各医療行為を実施するかどうかの意向（5段階）、④③において「無駄な延命治療はしない」という事前指示があった場合の各医療行実施についての意向を調査した。

結果：有効回答者数は非医療従事者266名／291名（91%）、医療従事者259名／556名（47%）。①認知率：胃ろうが34%で呼吸器62%と比較し有意に低かった。

②延命治療かどうかの認識：胃ろうを延命治療であると回答した人は、非医療従事者・医療従事者ともに59%で両群に有意差を認めなかった（ $p=0.99$ ）。一方、呼吸器を延命治療とした人は各々77%と88%で医療従事者のほうが有意に多かった（ $p<0.01$ ）。

③各医療行為の意向：胃ろうは両群で差がなかったが、呼吸器については医療従事者の方が実施しないほうを選択する人が多かった。胃ろう・呼吸器ともに、自分よりも家族に、さらに医療従事者では家族よりも患者に実施するほうを選択する傾向があった（ $p<0.01$ ）。

④事前指示があった場合の意向：事前指示があ

ると、胃ろうと呼吸器ともに実施を希望しないほうを選択する人が増え、「わからない」の回答が減る。

結論：非医療従事者の胃ろう認知率は低い。人工呼吸器は医療従事者のほうが延命治療としての認識が強い。一方で胃ろうについての回答は両群で差がなく、医療従事者においても胃ろうの延命治療としての認識は未だ低いといえる。また、医療に従事しているかどうかにかかわらず、自分には希望しない医療行為を、家族または患者には希望する傾向がみられた。事前指示があると、代理決定が本人の意向に近づき、かつ代理決定をする人の心理的負担を軽減しうる。

## 26. 在宅血液透析導入における看護師の役割についての検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院看護部6E病棟

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○清水 優子<sup>1</sup>・中村 恵<sup>1</sup>

大城戸一郎<sup>2</sup>・山本 泉<sup>2</sup>

横山啓太郎<sup>2</sup>・横尾 隆<sup>2</sup>

飯久保素子<sup>1</sup>

26. Role of nurses in home hemodialysis induction. Yuko SHIMIZU, Megumi NAKAMURA, Ichiro OHKIDO, Izumi YAMAMOTO, Keitaro YOKOYAMA, Takashi YOKOO, Motoko IKUBO

目的：平成24年8月より、東京慈恵会医科大学附属病院（当院）で2例目の在宅血液透析（HHD）導入を経験した。今回、患者教育（個別的指導）において看護師の果たす役割を検討したので報告する。

症例：58歳男性。2009年腹膜透析（PD）導入。2010年から併用療法（腹膜透析＋週1回血液透析）に移行した。その後、自己のライフスタイル維持の為、201X年6月よりHHD指導介入し、10月HHDへ移行した。

経過・考察：当院通院で併用療法を行っている患者であったため、シャント管理やドライウエイトなどの血液透析に関する基本的知識は理解している事と思い込んでいた。しかしながら指導を進めるにあたって、予想外に基礎知識が不足していた。本人の自己流の思い込みなどもあり、看護師と患者の認識に違いがあることを確認した。そ

ここで、再度患者・家族からの情報収集を行い、患者の全体像をとらえる事にした。それを元に患者に合わせたパンフレットを作成し、自宅訪問や家族指導を行なった。その結果、患者のQOLをふまえた個別的指導を提供することが出来た。

これらの経験により、患者情報を収集し看護目標と患者本人・家族との目標や認識を一致させることで、より良い患者指導を行なうことが可能となった。また、個別的指導への取り組みが患者の自己興味・自己管理能力の上昇へつながらと考えられる。

結論：患者全体像をとらえることで、患者のQOLまで考慮した患者指導を行うことが可能となり、看護師の役割が明確となった。

## 27. 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於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み（第6報）

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学疫学研究会（医学科4年）

<sup>2</sup>大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科

<sup>3</sup>中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター

<sup>4</sup>茨城県常陸大宮保健所

<sup>5</sup>茨城県常陸太田市保健福祉部健康づくり推進課

<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

○広川恵里沙<sup>1</sup>・柏原 一水<sup>1</sup>

太田 眞<sup>2</sup>・清水 英祐<sup>3</sup>

荒木 均<sup>4</sup>・佐藤 芳孝<sup>5</sup>

柳澤 裕之<sup>6</sup>

27. Health survey and improvement of lifestyle habits in Hitachiōta City, Ibaraki Prefecture (sixth edition). Erisa HIROKAWA, Kazumi KASHIWABARA, Makoto OTA, Hidesuke SHIMIZU, Hitoshi ARAKI, Yoshitaka SATO, 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とも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2012年度の活動内容について紹介する。

対象・活動方法：下宮河内町は、総世帯数約150世帯、人口350名余である。この町の住民の

うち、訪問を受入れた38世帯45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査結果を開示してもらい学生2、3名と同窓（医師・看護師）1、2名が家庭訪問をし、学生が主導的立場で健康診査結果の説明と健康相談活動を行った。

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、A) 高血圧は約25%（SBP 125.9±14.8 mmHg）、B) BMI値25以上が約31%（23.3±3.3）、C) HbA1c値5.2%以上が約60%（5.97±0.36%）存在した。またD) 脂質代謝異常は随時中性脂肪200 mg/dl以上が0%（91.3±34.6 mg/dl）、HDL-C 40 mg/dl以下は13%（52.7±12.4 mg/dl）存在した。

結論：一昨年度と昨年度の検診結果を比較すると脂質代謝は随時中性脂肪200 mg/dl以上は2%から0%、HDL-C 40 mg/dl以下は4%から13%になり、HbA1c値5.2%以上は60%を維持した。しかし高血圧は9%から25%に、BMI25以上は22%から31%へと増加した。これらの結果から、随時中性脂肪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、BMI値、SBPの異常は増加したため、今年度はこれらの改善を目指したい。また、健診受診者数が一昨年の45人から18人へと減少したため、検診を受けるようにも勧めたい。

## 28. 慢性腎臓病患者に対する薬剤師のかかわり

<sup>1</sup>神奈川県立汐見台病院薬剤科

<sup>2</sup>神奈川県立汐見台病院内科

<sup>3</sup>神奈川県立汐見台病院循環器科

○蛭田 剛俊<sup>1</sup>・齊藤 達郎<sup>1</sup>

森田 雅之<sup>1</sup>・吉岡 友基<sup>2</sup>

酒井 梨紗<sup>2</sup>・内山 威人<sup>2</sup>

伊藤 秀之<sup>2</sup>・下条 正子<sup>2</sup>

長谷川俊男<sup>2</sup>・川口 良人<sup>2</sup>

岡田 秀雄<sup>3</sup>

28. Relation of pharmacists to patients with chronic kidney disease. Taketoshi HIRUTA, Tatsuo SAITO, Masayuki MORITA, Yuuki YOSHIOKA, Risa SAKAI, Taketo UCHIYAMA, Hideyuki ITO, Masako SHIMOJO, Toshio HASEGAWA, Yoshindo KAWAGUCHI, Hideo OKADA

背景・目的：外来透析患者の服薬アドヒアランスが必ずしも良いとは言えないことは日常しばし



ば経験することである。しかし具体的な調査結果が示されたことはない。服薬アドヒアランスが不良であるという理由は患者の服薬実態を調査しないまま、機械的に定期処方を行なっている、全額無料のために残薬に対する患者の認識が乏しい、服薬の実態を医師に告げられない、など多くの要因が存在する。そこで、外来透析患者の服薬アドヒアランスの向上を目的とし、薬剤師が服用されていない薬剤（以下残薬）の種類・量を確認、患者との面談を行い、服薬アドヒアランスの問題点を明らかにする。

方法：外来透析患者を対象として、薬剤師が残薬の確認を行い、その結果から服薬アドヒアランスの評価を行った。服薬アドヒアランスが不良と判断された患者に対しては綿密に面談を実行し、問題点を見出し、改善策を提言し、必要があれば医師への提案や相談を行なった。また、一部の患者には、服薬確認シートを交付し、その結果も評価の対象とした。残薬の中から継続使用する薬剤は次回定時処方に利用し、その金額も算出した。

結果：今回の調査は25名の患者を対象とし、残薬がある理由として、服薬の必要性を感じていない、外へ出る際に忘れてしまう等が明らかになった。理解力不足の患者に対し服薬の必要性などの服薬指導を行ない、薬剤の服用が問題なく出来ているといった一定の効果が得られた。また、残薬で定時処方に利用した全薬剤の薬価は64,649円となった。

考察・結論：患者と面談することで、病態の説明を含め薬剤の重要性について改めて説明することができ、そこで患者が薬剤と向き合い、面談を重ねることで必要性を感じ取れていることが伝わった。薬剤師は維持透析患者に対し、服薬指導を行なうことで患者のアドヒアランス向上と薬剤費の削減が出来ると考えられる。

## 29. 超音波のヒト頭蓋骨片透過における直進性検証

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学医用エンジニアリング研究室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学救急医学講座

齋藤 理<sup>1</sup>・井口 保之<sup>2</sup>

小川 武希<sup>3</sup>・横山 昌幸<sup>1</sup>

29. Investigation of the straightness of the ultrasound beam passing through a human skull fragment. Osamu SAITO, Yasuyuki IGUCHI, Takeki OGAWA, Masayuki YOKOYAMA

目的：急性脳梗塞の非侵襲的な治療法として、血栓溶解剤tPAの投与に加えて、梗塞部位への経頭蓋超音波照射する方法が着目されている。超音波の血栓溶解促進効果は、音響強度に依存するため、梗塞部位における音響強度を必要な値以上に維持することが重要である。本研究の目的は、ヒト頭蓋骨透過による超音波の音響強度分布の変化測定を通して、照射超音波の直進性を検証することである。

方法：ヒトの側頭骨ウィンドウ部の骨片（大きさは約3.5 cm × 8 cm、厚さは約0.6 ~ 2.3 mm）を水中に固定し、骨表面から約5 mm離れた位置に直径24 mmの円形振動子を配置し、周波数500 kHzの正弦波駆動により超音波を放射させた（焦点の位置はおよそ45 mmとなる）。水は音響学的には軟組織に近いので、振動子と骨片の間の水は皮膚とみなせ、骨片を通った後の超音波は脳内を伝播しているものとみなせる。振動子表面の法線に直角な平面上をニードル型ハイドロフォンで走査し、頭蓋骨片を透過した超音波の2次元音響強度分布を測定した。振動子面と走査面との距離Zは20, 30, 40, 60, 80 mmとした。

結果：Z = 20, 30 mmにおいては音響強度の強いところと弱いところが斑に分布し、不均一となった。これは振動子面に近い近距離音場内であることに加え、骨の凹凸による透過の不均一性が現れた結果と考えられる。振動子面からの距離が離れるにつれて、強度分布の不均一性が解消されていき、Z = 40 mm以降では強度分布はほぼ円形となった。Z = 40 mm以降、距離が離れるにつれて、強度は小さくなり、円は広がった。円の中心位置は、振動子の中心軸から逸れており、Z = 80

mmにおいて約5 mm逸れることが観測された。これはビームの進行方向が頭蓋骨片透過の際に約4度変化したことに相当する。

結論：超音波ビームがヒト頭蓋骨片を透過した際の音響強度分布の不均一性と進行方向の変化が観測された。これらのことを考慮し、脳内の梗塞部位における超音波強度を血栓溶解促進に必要な値以上にするように治療器の設計・開発をおこなう必要がある。

### 30. 肝不全経口栄養剤治療中の非代償性肝硬変患者に対する服薬・栄養指導の効果の検討

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院栄養部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター栄養部

○小中原康子<sup>1</sup>・水野 雄介<sup>2</sup>

橋本 律子<sup>1</sup>・水谷真希子<sup>1</sup>

橋本 憲子<sup>1</sup>・島本友希子<sup>1</sup>

倉町 智<sup>1</sup>・小林 明美<sup>1</sup>

湯浅 愛<sup>3</sup>・濱 裕宣<sup>1</sup>

石田 仁也<sup>2</sup>・石川 智久<sup>2</sup>

30. A study of nutritional imbalance and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Yasuko KONAKAHARA, Yusuke MIZUNO, Ritsuko HASHIMOTO, Makiko MIZUTANI, Noriko HASHIMOTO, Yukiko SHIMAMOTO, Tomo KURAMACHI, Akemi KOBAYASHI, Ai YUASA, Hironobu HAMA, Zinya ISHIDA, Tomohisa ISHIKAWA

目的：肝硬変患者（LC）に対して、服薬・栄養指導を行うことにより、栄養摂取状況や潜在性肝性脳症、肝不全用経口栄養剤の服薬コンプライアンスが栄養状態の変化に関連するかを検討した。

方法：既往も含め顕在性肝性脳症がなく、late evening snack（LES）として経口分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA）1包（50 g/210 kcal，蛋白質13.5 g）を就寝前に服用している肝細胞癌非合併LC10例（男性2名，女性8名）を対象とした。栄養介入時に身体計測，血液生化学検査，Child-Pughスコア（CPS）の評価，食物摂取頻度調査（FFQg）実施，タブレット型電子端末による潜在性肝性脳症検査を実施，年齢別健常者90%値を基準値として判定した。

成績：対象例はALT35.3 ± 24.9 IU/L，T-Bil1.2

± 0.5 mg/dl，Alb3.5 ± 0.5 g/ml，PT（%）67.2 ± 11.9，CPS6.7 ± 0.8（GradeA：8例，B：2例），腹水貯留は1例のみであった。FFQgより，摂取熱量33.2 ± 9.1 kcal/kg，蛋白摂取量1.2 ± 0.4 g/kg，栄養素別熱量比（%）蛋白質14.8 ± 2.0 脂質27.8 ± 4.5 糖質57.3 ± 5.5であった。8例は脂質熱量比が25%を超えていた。食品群別では実摂取量/所要量比が砂糖類2.3 ± 1.2と多数例で過剰摂取であった。潜在性肝性脳症検査では3例でDST（digit symbol test）に健常者と異常な乖離が確認された。DST異常の2例では蛋白質摂取が過剰であった。

結論：LES導入している肝性脳症既往の無いLCにおいて，CPSと乖離して潜在性脳症を有する可能性が示唆された。過剰な熱量や蛋白質の摂取例は少数のみで，多数例に脂肪熱量比が高く砂糖類の過剰摂取があった。LESを導入されたLCにおいて栄養学的不均衡の評価は必要であると考えられた。

### 31. 手術業務プロセスの標準構築とその質保証

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター手術部

<sup>2</sup>東京大学大学院工学系研究科

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター麻酔科

<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター医療安全推進室

<sup>5</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター臨床工学部

<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学葛飾医療センター薬剤部

<sup>7</sup>東京慈恵会医科大学附属柏病院臨床工学部

<sup>8</sup>慈恵メディカルサービス

○黒田 徹<sup>1</sup>・水流 聡子<sup>2</sup>

下野 僚子<sup>2</sup>・湯本 正寿<sup>3</sup>

萩尾 陽子<sup>1</sup>・原 桂<sup>4</sup>

石井 宣大<sup>5</sup>・加藤潤一郎<sup>6</sup>

金子 昌治<sup>7</sup>・平田 房彦<sup>8</sup>

31. Standardization and visualization of surgery-related practices and their quality assurance. Toru KURODA, Satoko TSURU, Ryoko SHIMONO, Masatoshi YUMOTO, Youko HAGIO, Katsura HARA, Nobuhiro ISHII, Junichiro KATO, Masaharu KANEKO, Fusahiko HIRATA

背景：手術の決定から実施までの業務は外科系臨床医にとって日常の業務であるが，手術実施までの業務プロセスには外来／病棟看護師・外科系医師・麻酔科医師・手術部看護師・薬剤部・臨床工学部・病理部等多くの人的リソースと手術機器，医療材料，手術室等多くの物的リソースが投入さ

れて業務が遂行されている。したがって複雑な業務体系を持った手術にかかわる業務は体系化するのが難しかった。

目的：そこで品質管理工学の知見を基に、手術に関する多くの部署が有機的に連携したワーキンググループを結成し、質を保証するための手術業務プロセスを構築する慈恵標準プロジェクトが進められている。慈恵4病院の中で、病院の新築と電子化が同時進行した葛飾医療センターを、慈恵標準構築プロジェクトのモデル開発病院としてワーキンググループが結成され、慈恵標準プロセスの設計開発を行ってきた。本報告では当該活動で標準構築され、可視化された手術業務プロセスの有効性を述べる。

方法：医師の手術決定から入院・手術までを手術業務プロセスと定義し、旧青戸病院で行われていた手術にかかわるすべての部門の業務を聞き取り調査により洗い出した。東京大学医療社会システム学寄付講座が開発したモデルである標準手術モジュールを活用し、葛飾医療センターの手術プロセスを、最小業務単位であるモジュールの連結として業務フローに沿って記述した。この記述され、可視化された手術にかかわるすべての業務を、質を保証するために見直し、不足していたモジュールを加え、手術業務プロセスとして再構築した。手術プロセスは、手術に直接かわる手術業務プロセスとこれを支える支援プロセス（薬剤管理・医療機器管理・医療材料管理等）に分け、手術業務プロセスと支援プロセスの連携を可視化した。手術業務プロセスをプロセスフローにしたがって手術の決定と実行計画・手術準備・手術実施・評価の4フェーズに分けた。

結果：手術業務プロセスを可視化して標準構築することですべての手術が記述可能となった。この標準構築された手術業務プロセスの質を保証するためには、PDCA cycleをシステム内に内蔵し、問題点の抽出、分析、改善が行われるシステム構築の視点が重要であった。標準構築された手術業務プロセスは、実運用における各種不具合を改善する上で有効であった。

## 32. 東京慈恵会医科大学附属病院における腹腔鏡下腹壁癒痕ヘルニア修復術の工夫

東京慈恵会医科大学附属病院消化器外科

○中島紳太郎・宇野 能子  
北川 和男・阿南 匡  
小菅 誠・衛藤 謙  
小村 伸朗・矢永 勝彦

32. Improved technique of laparoscopic incisional hernia repair with Parietex<sup>TM</sup> composite mesh. Shintaro NAKAJIMA, Yoshiko UNO, Kazuo KITAGAWA, Tadashi ANAN, Makoto KOSUGE, Ken ETO, Nobuo OMURA, Katsuhiko YANAGA

背景・目的：腹腔鏡下腹壁ヘルニア修復術（以下、LVHR）は欧米を中心に低侵襲性や入院期間の短縮などのメリットが多数報告されている。東京慈恵会医科大学附属病院でも本邦における2012年の保険収載を待ってLVHRを導入したので、その工夫と治療成績を提示する。

対象：消化器外科（当科）で施行したLVHR 17例（平均年齢71±9歳，男5：女12）。

方法：手技の工夫を以下に述べる。ポートの位置は術前CT画像を参考に決定する。ファーストポートはヘルニア門の外縁から7cm以上の距離をとって出来るだけ外側から挿入する。基本は3ポートであるが必要に応じて追加する。慎重に癒着を剥離し、気腹圧を下げ透見法と触診法を併用しヘルニア門の計測とマーキングを行う。PCOメッシュは5 cm以上のマージンを確保するサイズを選択し、4方向に非吸収糸を固定、中心にマーキングを行い12 mmポートから腹腔内に挿入する。ラパヘルクロージャーで固定糸を牽引し皮下で緩く固定する。この際にマーキングがヘルニア門中央に位置するように調整する。透見法で確認しながらdouble crown法でタッキングを行う。

結果：開腹手術への移行は癒着による1例（5.9%）のみで、平均手術時間は108分（55～242分）、カメラポートを除いたポートの数は平均2.9本（単孔式手術1例を除く）であった。現在、全例再発を認めていない。

結語：LVHRは今後更なる普及が期待されるが、当科では観察期間が短いためその有用性の評価には引き続き症例の蓄積と検討が必要と考える。

### 33. 同種同系マウス臍帯血投与モデルを用いた新生児低酸素性虚血性脳症に対する再生医療の可能性の模索

<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DNA医学研究所遺伝子治療研究部

<sup>3</sup>ステムセル研究所

<sup>4</sup>埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科

○田辺 行敏<sup>1</sup>・佐藤 英明<sup>2,3</sup>

小林 正久<sup>1</sup>・清水 正樹<sup>4</sup>

大橋 十也<sup>2</sup>・井田 博幸<sup>1</sup>

33. Autologous umbilical cord blood-cell transplantation for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Yukitosh TANABE, Hideaki SATO, Masahisa KOBAYASHI, Masaki SHIMIZU, Toya OHASHI, Hiroyuki IDA

背景：臍帯血投与による脳性麻痺や新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）の予後改善が期待されている。ヒト臍帯血細胞のHIEモデル動物への効果は数多く報告されているが、同種動物細胞投与の効果の評価した報告は少ない。今回、HIEモデルマウスに対し同種同系の臍帯血細胞を投与しその効果を検討した。

方法：右総頸動脈結紮および低酸素暴露により、C57BL/6新生児マウスにHIEを発症させ、GFP改変C57BL/6マウスから得た臍帯血細胞 $2 \times 10^5$  cells/50 uLを静脈投与し、投与細胞の定着性を脳組織切片の観察およびPCRにより評価した。脳組織切片は各種グリア細胞の免疫染色も実施した。神経学的評価は自発的交替行動・運動協調機能・ボディバランステスト・受動的回避試験を行い、効果を検討した。

結果：共焦点顕微鏡像およびPCRでは、臍帯血由来細胞（GFP陽性細胞）の脳定着性は確認されなかった。各種グリア細胞における免疫染色では、臍帯血投与群の脳虚血壊死領域にレシピエント由来のアストロサイトの集積が観察された。運動協調機能では、正常群との比較において、臍帯血投与群に有意差は認めなかったが（ $p = 0.15$ ）、PBS投与群では有意な機能の低下が認められた（ $p = 0.03$ ）。

結語：自己臍帯血投与による神経学的予後改善の可能性が示唆されたが、投与細胞による直接的な障害神経細胞に対する作用は証明できず、何らかの液性因子の関与も想定された。投与細胞の脳

定着性、アストロサイトへの間接的作用および神経学的有効性についてはさらなる検討が必要である。現在、液性因子および投与細胞数、投与経路による影響も考慮し検討中である。

### 34. 東京慈恵会医科大学附属病院における多系統萎縮症の臨床像

東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

○宮川 晋治・仙石 鎌平

三村 秀毅・河野 優

井口 保之

34. Clinical characteristics of multiple system atrophy. Shinji MIYAGAWA, Renpei SENGOKU, Hideki MITSUMURA, Yu KONO, Yasuyuki IGUCHI

目的：多系統萎縮症（Multiple System Atrophy；MSA）は自律神経障害に加えて、運動障害（錐体外路症状または小脳症状）を認める疾患であり、その表現型によってパーキンソニズムが前景となるMSA-Pと小脳性運動失調が目立つMSA-Cに二分される。今回、東京慈恵会医科大学附属病院（当院）におけるMSAの臨床像と、心臓交感神経障害の指標となるMIBG心筋シンチグラフィーについて検討した。

方法：当院神経内科に入院したMSA連続例を対象に、診療録から後方視的に以下の項目について臨床像を検討した。検討した項目は以下の通り。性別、発症年齢、病型、初発症状、初発から診断までの期間、自律神経症状（起立性低血圧・便秘・尿失禁）、小脳症状、錐体外路症状、錐体路徴候、嚥下障害、喘鳴の有無、薬剤治療歴、MIBG心筋シンチグラフィー値（心縦隔比・洗い出し率）。MSA-PとMSA-Cの臨床像を比較した。

結果：対象は2008年4月1日から2013年3月31日までの6年間に当院神経内科に入院した22例中、MIBG心筋シンチグラフィーを実施し得た21例（男性14例、女性7例）。MSA-P 6例、MSA-C 15例、発症年齢（中央値）62歳（35-76歳）、初発症状は小脳症状が12例（57%）、自律神経症状が5例（24例）、パーキンソニズムが4例（19%）。初発から診断までの期間（中央値）31ヵ月（12-154ヵ月）、診断時年齢（中央値）64歳（44-79歳）、自律神経症状は21例全例に認め、内訳は起立性低血圧12例（57%）、便秘16例（76%）、排尿障

害17例(81%)と排尿障害がもっとも多かった。MIBG心筋シンチグラフィは、心縦隔比の早期像1.49-3.30(平均値1.94)、後期像1.38-3.76(平均値2.01)、洗い出し率14.2-42.0%(平均値28.85%)であった。心臓交感神経障害を認めたのはMSA-P1例とMSA-C2例の計3例(14%)であった。MSA-PとMSA-Cの比較では、起立性低血圧と排尿障害はMSA-Cで多く、便秘はMSA-Pで多い傾向にあった。

結論：当院の検討ではMSAの7割がMSA-Cであり、本邦における他の報告と同様であった。MSAの14%でMIBG心筋シンチグラフィの脱神経所見を認め、Lewy小体病理の合併が疑われた。

### 35. 血液浄化部におけるTeamSTEPPS推進の取り組み

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院臨床工学部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院看護部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

○遠藤 友哉<sup>1</sup>・岩谷理恵子<sup>1</sup>

遠藤 智久<sup>1</sup>・市川 善浩<sup>1</sup>

平塚 明倫<sup>1</sup>・飯久保素子<sup>2</sup>

山本 泉<sup>3</sup>・大城戸一郎

横山啓太郎<sup>3</sup>・横尾 隆<sup>3</sup>

35. A promotion focused on “TeamSTEPPS” in our dialysis unit. Yuya ENDO, Rieko IWAYA, Tomohisa ENDO, Yoshihiro ICHIKAWA, Akinori HIRATSUKA, Motoko IKUBO, Izumi YAMAMOTO, Ichiro OHKIDO, Keitaro YOKOYAMA, Takashi YOKOO

目的：TeamSTEPPSは医療従事者間のコミュニケーションツールである。医療事故原因の大部分にコミュニケーションエラーが関与しており、東京慈恵会医科大学附属病院（当院）では医療事故を未然に防ぐために、TeamSTEPPSを導入している。当院の血液浄化部の特徴として、患者の入退院や、急な指示変更などで情報が錯綜することが多い。今回我々は、TeamSTEPPSの構成要素で、情報伝達の正確性を高めるツールであるCheck-backについて、部署内での活用実態とその有効性について調査したので報告する。

対象・方法：血液浄化部スタッフ18名（医師6名、看護師7名、臨床工学技士5名）を対象に2

週間Check-backを実践した。評価項目は、Check-backにおける実施回数、2者間の相違が判明した回数／頻度、自己評価（5段階）、Check-back実践にて感じたこと（アンケート調査）とした。内容は血液浄化療法に関する情報のみとした。また、TeamSTEPPSにおけるCheck-backは本来送り手による情報伝達再確認を推奨しているが、今回はチームでの取り組みやすさを考慮し、受け手による情報受領と返答をカウントした。Check-backのカウントは自己申告にて行い、業務終了後に記載用紙に記入した。

結果：Check-backの総実施回数は358回であり、職種別に見ると、医師が39回、看護師が186回、臨床工学技士が133回であった。情報の相違が判明した回数は18回（5%）であった。取り組みに対する自己評価では8割弱のスタッフがCheck-backを意識的に行えたと回答した。また実践後のアンケートでは、血液浄化部内での情報伝達が確実に行われているのを実感できた意見がもっとも多く、医師の指示や申し送りの確認になったという意見がつぎに多かった。

結論：Check-backの実践により、血液浄化部スタッフ間での効果的な情報の伝達に繋がったと考えられた。

### 36. 弦楽器合奏と自律神経機能

<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医学部医学科2年

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

<sup>4</sup>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

○市原 巧介<sup>1</sup>・一森紫衣奈<sup>2</sup>

松本 尚樹<sup>1</sup>・富田伊都香<sup>1</sup>

南沢 享<sup>3</sup>・豊島 裕子<sup>4</sup>

36. A study of the relationship between a stringed-instrument ensemble and autonomic nerve function. Kosuke ICHIHARA, Shiina ICHIMORI, Naoki MATSUMOTO, Itsuka TOMITA, Susumu MINAMISAWA, Hiroko TOSHIMA

目的：音楽の生体効果は、すでに音楽療法などで臨床応用されているが、その機序は十分に解明されてはいない。そこで、我々は弦楽器合奏の自律神経系に及ぼす影響について検討した。

方法：対象；弦楽器を専攻する音大生20人と、音楽以外を専攻する一般大学生16人の計36人(男

性15人, 女性21人, 22.4±2.3歳)。演奏楽器は、バイオリン19人, ピオラ10人, チェロ6人, コントラバス1人。

方法; (1) 自律神経機能; 睡眠評価装置LS-300 (フクダ) で記録した心電図RR間隔をMemCalcで周波数解析し, スペクトログラムの高周波成分HFを副交感神経機能の指標, 低周波成分/高周波成分比LF/HFを交感神経指標とした。

(2) 呼吸数; LS-300で, 鼻呼吸・腹式呼吸数を測定した。(3) 血圧; 下腿にマンシェットを装着し, デジタルホルタ記録器FM-800 (フクダ) で2分ごとに測定した。(4) プロトコル; 4人1組で, 5分間の座位安静後, 2/4拍子の遅い曲, 2/4拍子の速い曲, 3/4拍子の普通の曲を3分間の休憩を挟み連続で4人で合奏した。この間, 上記(1)~(3)を持続的に記録した。

結果: 安静時, 脈拍83±15/分, 呼吸数13±4/分, 血圧124±15/62±27 mmHg, 副交感神経機能指標HF293±212ms<sup>2</sup>と, 著明な個体差を認めた。合奏中は, 2/4拍子曲の場合, その演奏速度の遅速にかかわらず, 呼吸数27±3/分, 副交感神経機能指標HFも67±40 ms<sup>2</sup>と一部機能の個体差が著しく少なくなった。

結論: 合奏中, 演奏者同士は呼吸数でリズムを合わせていることが示唆され, 呼吸リズムの変化が, 呼吸中枢から隣接する脳幹循環中枢に影響し, 心拍変動の速い成分に影響したと考えられた。呼吸は自律神経機能中, 随意的調節が可能な機能で, これを介して半随意的に循環リズムの調節が可能となることが示唆された。

### 37. 異なる運動強度・反復動作速度の膝伸展運動が大腿筋の活動に及ぼす影響: MRI T2値を用いた分析

<sup>1</sup>日本体育大学大学院体育科学研究科

<sup>2</sup>日本体育大学体育研究所

<sup>3</sup>東京大学大学院身体運動科学研究室

先場 瞬<sup>1</sup>・向本 敬洋<sup>2</sup>

田村 優樹<sup>3</sup>・大野 誠<sup>1</sup>

37. Effects of leg extension exercises of different intensities and repetitive movement speeds on activation patterns in the quadriceps femoris muscles: Analysis with magnetic resonance imaging T2 values. Shun SEMBA, Takahiro MUKAIMOTO, Yuki TAMURA, Makoto OHNO

目的: レジスタンス運動では, 低強度であっても, 筋張力の維持や反復動作速度を変化させるなどの工夫によって, 高強度運動と同等な筋の生理的応答を得られることが報告されているが, 筋深層部の動員様相を検討した研究は見当たらない。そこで異なる運動強度および反復動作速度による膝伸展運動が大腿四頭筋深層部の動員様相に及ぼす影響をMRI T2値で検討することを目的とした。

方法: 健常男性9名 (24.0±1.7歳) を対象に, 右脚のみの膝伸展運動を以下の条件で異なる日に, ランダム化して実施した。①高強度・通常速度反復条件 (反復10回, 3セット), ②低強度・通常速度反復条件 (反復20回, 3セット), ③低強度・低速度反復条件 (反復10回, 3セット)。運動強度は事前に測定した1RMをもとに, 高強度では80% 1RM, 低強度では40% 1RMに設定した。各運動条件の運動量 (% RM 負荷量×反復回数×セット数) は, 上記の①, ②の2条件では707.1±139.5 kg, ③の条件では353.6±69.7 kgであり, 前者2条件の運動量が③の条件の2倍の運動量であった。各運動条件の反復動作速度は, ①, ②の条件では挙上局面および降下局面ともに1秒とし, ③の条件では各局面とも3秒で反復させた。MRI T2値の測定は, 運動前後に大腿直筋, 内側広筋, 外側広筋, から行った。

結果: MRI T2値の絶対値は, すべての運動条件下で運動前に比べ運動後に有意に高値を示したが, 運動前後のMRI T2値の変化率は各運動条件間で有意な差はみられなかった。

結論：運動量が他の半分である低強度・低速度反復条件（反復10回，3セット）でも，他の運動条件と同等なMRI T2値が確認された。したがって，一過性の膝伸展運動では，低強度であっても反復動作速度を低速にすることによって，他の運動条件と同等な大腿四頭筋深層部の動員様相が得られる可能性が示唆された。

### 38. コイル塞栓後のMAR (Metal Artifact Reduction) の有用性

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院放射線部

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院脳神経外科脳血管内治療部

◦阿部由希子<sup>1</sup>・鈴木 宏明<sup>1</sup>

結城 一郎<sup>2</sup>・成田 浩人<sup>1</sup>

松尾 浩一<sup>1</sup>・村山 雄一<sup>2</sup>

38. Usefulness of metal artifact reduction after coil embolization. Yukiko ABE, Hiroaki SUZUKI, Ichiro YUKI, Hiroto NARITA, Kouichi MATSUO, Yuichi MURAYAMA

目的：ステント併用の脳動脈瘤コイル塞栓術において，留置された頭蓋内ステントの拡張状態の評価は，Cone Beam CT（以下「CBCT」という。）が有用であると報告されている。しかし，コイル留置後の画像は，近接するコイルからのメタルアーチファクトの影響が大きく，ステントの留置状況や内腔を評価できる範囲が限られていた。今回，MAR：Metal Artifact Reduction (prototype)という新しいアプリケーションを使用し画像改善を試み，その有用性を検討したので報告する。

方法：血管撮影装置は，Artis zee biplane（シーメンス社製），ワークステーションはXWP（シーメンス社製）を使用したコイルを充填した模擬血管ファントム内に希釈造影剤を満たし，それを水ファントム内に設置してCBCTを撮影した。撮影した画像に対して，ワークステーション上でMAR処理を行い，処理前後のメタルアーチファクトの変化，CT値の変化について検討した。また，ステント併用コイル塞栓術を施行した動物モデルを用いて，MARの臨床的評価を行った。

結果・考察：MAR処理を行うことにより，メタルアーチファクトは視覚的に減少していた。CT値は，アーチファクトの影響を受けていない部分では変化せず，影響を受けていた部分では上

昇傾向にあった。動物モデルに対してCBCTを撮影した画像にMAR処理を行った結果，コイルからのアーチファクトが低減し，母血管の評価を行うことができた。MAR処理は多段階あり，その方法により処理時間が変わってくるため，時間と画質の両方を考慮した上で状況に応じた画像を提供することが重要であると考ええる。

結論：MARを用いることによりメタルアーチファクトを低減することができた。コイル塞栓後の頭蓋内評価やステント内腔評価に有用であるといえる。

### 39. 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験による肝臓インスリン抵抗性診断法の開発：肥満2型糖尿病モデルラットを用いて

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

◦進藤 大典<sup>1</sup>・田中 賢<sup>2</sup>

永妻 啓介<sup>2</sup>・前橋はるか<sup>1</sup>

鈴木 政登<sup>1</sup>・松浦 知和<sup>1</sup>

39. Noninvasive assessment of insulin resistance in the liver with the fasting <sup>13</sup>C-glucose breath test: A study in obese type 2 diabetic model rats. Daisuke SHINDO, Ken TANAKA, Keisuke NAGATSUMA, Haruka MAEHASHI, Masato SUZUKI, Tomokazu MATSUURA

目的：肝臓インスリン抵抗性評価指標にはHOMA-IRやグルコースクランプ法が有用である。しかし，それぞれ，長所と短所があり，確立された検査法は存在しない。したがって，肝臓のインスリン抵抗性を早期に，簡便かつ非侵襲的に評価する検査法が求められている。そこで，空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験（Fasting glucose breath test：FGBT）を用いたヒトの肝臓インスリン抵抗性評価法を開発し，その有用性を明らかにしてきた。ところが，FGBTと肝臓インスリン抵抗性の直接的な関連を明らかにすることはヒトでの研究では困難であり，動物モデルを用いた研究が必要である。本研究では，肝臓インスリン抵抗性の進展とFGBTの関連を明らかにするため，ラットでのFGBT実験系を確立し，肥満2型糖尿病モデルOLETFラットを用いて検討した。

方法：実験1）20週齢時の正常Wistar雄ラット（n

=4), 雌ラット (n=4) を用い, 空腹時に<sup>13</sup>C-glucose (17 μg/kg) を胃管投与し, 生体ガス分析用質量分析装置で呼気<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>比), VO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>濃度の推移をおおむね6時間, 連続観察した. 呼気<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>排出速度の2時間値 (C<sub>2hr</sub>) や動態曲線下面積 (AUC<sub>6hr</sub>) などを算出した. 実験2) 16週齢時のOLETFラット (n=8) および正常対照LETOラット (n=8) を用いた. 空腹時に, 実験1) と同様の観察を行った. 2週間後に経口ブドウ糖 (2 g/kg) 負荷試験 (OGTT) を行い, 血糖値 (PG), インスリンおよびFFA濃度を測定した. また, PGのAUC (AUCPG) やHOMA-IRを算出した.

結果: 1) 雌ラットの<sup>13</sup>C排出速度のC<sub>2hr</sub>, AUC<sub>6hr</sub>は雄ラットに比較して有意な高値を示した. 2) ①16~18週齢のOLETFラットのPG, インスリンおよびFFAは糖負荷後も, LETOラットに比べて有意な高値で推移した. AUCPGおよびHOMA-IRもLETOラットに比べて有意に高かった. ②FGBTでは, 空腹時の糖代謝の動態に有意差は認めず, 肝臓インスリン抵抗性はこの時期には発症していない, と考えられた.

結論: ラットにおいてもFGBTで明確な肝臓糖代謝能の雌雄差を捉えることができ, FGBTによって糖尿病モデルラットでの肝臓糖代謝能の評価が可能と考えられた.

#### 40. アペールハンドの治療

東京慈恵会医科大学形成外科学講座

°西村 礼司・松浦慎太郎

宮脇 剛司・内田 満

40. Treatment of the Apert hand. Reiji NISHIMURA, Shintaro MATSUURA, Tsuyoshi MIYAWAKI, Mitsuru UCHIDA

アペール症候群は頭蓋骨早期癒合症と様々な程度の四肢先天異常を合併する症候群である. 比較的まれな疾患であり発生率は10万-20万出生に1人とわれ, 常染色体優性遺伝を示し, 原因遺伝子は10q25-q26上のFGFR2である.

アペール症候群の手では特徴的な変形が見られる. 様々な程度の合指を示し, 変形の程度によってUptonにより3型に分類されている. Type Iは母指と示指の分離している「spade hand」, Type

IIは母指と示指の合指があり, 示中環指が末梢で骨性に癒合している「spoon/mitten hand」, Type IIIは母指中環指が末梢で骨性に癒合する「rosebud hand」, である. 加えて, 指節癒合症と母指橈屈変形も伴うため, 手の機能は著しく制限されている.

このように複雑な変形を伴うため, 単純な皮膚性合指症と異なり, その手術術式には特別な配慮が必要である. 形成外科学講座 (当講座) では, 合指は指血流に配慮しつつ早期に分離することにより, 整容面の改善のみならず指機能の回復をはかるとともに, 隣接指との成長差によって生ずる骨変形を防止するよう努めてきた. また, 本症では頭蓋形成術, 顔面骨切り術, 口蓋裂手術など, 頭蓋顔面に対する複数回の手術を要し合指の分離手術と合わせると必然的に手術回数が多くなる. このため, 全体の手術回数をできるだけ少なくするよう手術計画を立ててきた.

手術治療により, 整容・機能ともに大きな改善が得られてはいるが, 指節間癒合や母指の変形など疾患固有の問題があるため十分な手の機能を得ることは難しい. 術後の経過を長期的に観察することを通して術式をさらに改善させていくことが, 国に先駆けてこの疾患の治療を行ってきた当講座の使命であると考え.



#### 41. 東京慈恵会医科大学歯科における周術期口腔機能管理の現状と課題

東京慈恵会医科大学歯科

°竹市 有里・林 勝彦  
 来間 恵里・高倉 育子  
 小泉 桃子・押岡 弘子  
 米澤 輝久・寺坂 泰彰  
 加藤友莉奈・佐久間寿美代  
 相原 美香・森田てるみ  
 中尾 恵・小笠原将士  
 志水 俊介・中村 麻美  
 杉崎 正志

41. Current state and issues of perioperative oral management at The Jikei University Hospital. Yuri TAKEICHI, Katsuhiko HAYASHI, Eri KURUMA, Ikuko TAKAKURA, Momoko KOIZUMI, Hiroko OSHIOKA, Teruhisa YONEZAWA, Yasuaki TERASAKA, Yurina KATO, Sumiyo SAKUMA, Mika AIHARA, Terumi MORITA, Megumi NAKAO, Masashi OGASAWARA, Shunsuke SHIMIZU, Asami NAKAMURA, Masashi SUGISAKI

平成24年度の診療報酬改定で「周術期口腔機能管理」、すなわち周術期における口腔に関連したトラブルを予防するために、チーム医療の一環として歯科医療が積極的に介入する項目が新設された。今回、東京慈恵会医科大学附属病院にて実施した周術期口腔機能管理の現状を把握し、課題を抽出することを目的に、後向きに調査したので報告する。

対象は、全身麻酔下での頭頸部、呼吸器、消化器等の悪性腫瘍の手術、臓器移植、骨髄移植、心臓外科手術、化学療法、放射線治療を受ける、あるいは受けている患者に対し、連結不可能匿名化したデータベースを作成し、歯科治療内容、依頼科、原疾患とその治療内容、依頼時期、歯科（当科）初診から原疾患の治療までの期間などについて調査を行った。

平成24年4月から平成25年3月までの1年間、当科で周術期口腔機能管理を行った患者数は294名であった。歯科治療内容は、歯周治療がもっとも多く90%以上の患者に対して行っていた。依頼科は耳鼻咽喉科、腫瘍血液内科、心臓外科が多く、全体の約80%を占めていた。しかし、歯科初診から原疾患の治療開始までの期間が短く、感

染源となり得る歯の処置が原疾患治療前にできなかった症例が34例（11%）、また、治療開始後に依頼された症例が54例（18%）あり、当科へ早期に依頼するよう各診療科への啓蒙について課題が明らかとなった。

そこで当科では、各科外来受診の段階で歯科への紹介をスムーズに行い、治療開始前に余裕をもって歯科を受診できるよう、周術期口腔機能管理専用の外来兼科依頼票と患者向けのリーフレットを作成した。今後、各診療科や看護部とのさらなる連携により受診率の向上と受診時期の早期化を図る必要があると考えた。さらに周術期口腔ケアの効果を評価する予定である。

#### 42. マルコフモデルを用いたC型肝炎スクリーニングのシミュレーション

<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環境保健医学講座

°高見沢重彰<sup>1</sup>・須賀 万智<sup>2</sup>

柳澤 裕之<sup>2</sup>

42. Effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population. Shigeaki TAKAMIZAWA, Machi SUKA, Hiroyuki YANAGISAWA

目的:C型肝炎ウイルス（HCV）感染について、スクリーニングを行い、早期に抗ウイルス療法を実施することによって、C型肝炎による死亡をどのくらい減らすことができるか、マルコフモデルを用いたシミュレーションにより評価した。

方法:2000年に40歳で肝疾患を持たない集団（150.1万人）について、スクリーニングと抗ウイルス療法を受ける割合を変化させるモデルを作成し、100歳までの動向をTree Ageを用いてシミュレーションした。スクリーニングによって感染が判明した患者は抗ウイルス療法で治療し、そうでない者は自然史に従うものとして、病態推移をマルコフモデルに表した。スクリーニングは抗体検査とコア抗原テストを行い、治療はペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行うとした。今回は再治療を考えず、治療で完治しない場合は自然史にしたがって進行していくとした。すべての段階でHCV感染以外の原因による死亡率は人口動態統計から算出した。アウトカムの評価指標

としてlife year, HCVによる死亡者数, 抗ウイルス療法を受けた人数を算出した。

結果: スクリーニングと抗ウイルス療法を100%実施した場合, life yearは31.0年から38.2年に伸び, HCVによる死亡者数も半数以下に抑えられると推計された。

考察: 本研究の推計結果より, 現在のスクリーニングを受ける割合を25%高めるごとに, 抗ウイルス療法を受ける者が約1,900人増え, HCVによる死亡者が約750人減り, Life yearが1.2年長くなると期待される。C型肝炎対策として, スクリーニングを受ける割合を高める取り組みが重要である。

#### 43. 東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科の生体肝移植グラフト選択基準の検討

東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科

◎春木孝一郎・柴 浩明  
脇山 茂樹・二川 康郎  
筒井 信浩・島田 淳一  
奥井 紀光・熊谷 祐  
松本 倫典・岩瀬 亮太  
宇和川 匡・石田 祐一  
三澤 健之・矢永 勝彦

43. Assessment of graft selection criteria in living-donor liver transplantation: The Jikei experience. Koichiro HARUKI, Hiroaki SHIBA, Shigeki WAKIYAMA, Yasuro FUTAGAWA, Nobuhiro TSUTSUI, Junichi SHIMADA, Norimitsu OKUI, Yu KUMAGAI, Michinori MATSUMOTO, Ryota IWASE, Tadashi UWAGAWA, Yuichi ISHIDA, Takeyuki MISAWA, Katsuhiko YANAGA

目的: 脳死肝移植の少ない本邦では, 生体肝移植が肝不全治療の重要な選択肢として確立されたが, グラフト選択は生体ドナーの安全性を確保しつつ, レシピエントにおいて良好な治療効果を得るためのもっとも重要なポイントである。東京慈恵会医科大学附属病院肝胆膵外科(当科)における当科のグラフト選択基準は①原則としてドナー年齢65歳以下②GV/SLVが35%以上③macrovesicular steatosis30%以下である。グラフト選択基準に関し妥当性を検討した。

方法: 2007年2月から2013年6月までに当科で施行した12名に対する計13回の生体肝移植(再

肝移植1例)を対象とし, 術前・移植時GV/SLV, ラフト増大率, 術後肝機能因子に関し解析を行った。

結果: グラフト選択基準からの逸脱例は2例で, ドナー年齢66歳, 術前GV/SLV=33%であった。症例の内訳はC型肝炎硬変2例, NBNC肝硬変1例, 原発性胆汁性肝硬変(PBC)7例, 原発性硬化性胆管炎(PSC)2例(うち再移植1例), 胆道閉鎖症1例で, 左葉系グラフト8例, 右葉グラフト4例であった。実際のGV/SLVでは35%を下回った症例が2例あった。術後経過については, 移植時GV/SLVが低値の方がグラフト増大率が高い傾向にあったが( $p=0.0219$ ), 移植時GV/SLVが高値の方がPOD5のグラフトサイズは大きく( $p<0.0001$ ), 一方グラフトサイズによる術後肝機能因子の差は認めなかった。ドナーは術後在院日数 $11.9 \pm 4.6$ 日で全例術前の状態に復帰しており, またレシピエントは術後在院日数 $31.2 \pm 13.1$ 日で全例軽快退院している。長期予後としては, C型肝炎硬変2例ともC型肝炎の再発を認め, うち1例を移植肝不全により術後3年で失ったが, 1例は抗ウイルス療法でSVRを得た。PSC例は術後10ヵ月で原疾患の再発を認め, 術後2年半で移植肝不全に対する再生体肝移植を要したが, 術後経過良好で職場復帰できた。

結論: 当科における生体肝移植では良好な治療結果が得られたことより, グラフト選択基準は適切であると考えられた。

#### 44. 心臓の三次元解剖教材としての“Hand-made heart”モデルの考案

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学解剖学講座

<sup>2</sup>東京女子医科大学麻酔科学教室

◎平崎 裕二<sup>1</sup>・清野 雄介<sup>2</sup>

岡部 正隆<sup>1</sup>

44. The “hand-made heart” model as an educational tool for learning 3-dimensional cardiac anatomy. Yuji HIRASAKI, Yusuke SEINO, Masataka OKABE

背景: 心臓の三次元構造を理解することは心臓病の診断および治療を行う上で必須である。しかしながら心臓は四つの心腔, 弁, 大血管, 冠血管などの構成要素が複雑に配置された構造を持って

いる。これらの構造物の立体的な位置関係を理解することはとくに初学者にとって容易ではない。そこで我々は心臓の立体構造の理解を促す教材として、両手を用いて簡便に心臓を再現する“Hand-made heartモデル”を考案した。

方法：本モデルの作成方法を以下に示す。

1. 左右の手で拳を作り、親指と人差し指を伸展させる。

2. 胸の前で左示指が右の母指と示指との間に位置するように両手を組み合わせる。この際、両母指が検者の顔を向くように手の傾きを調節する。

結果：検者は心臓を背側から、観察者は心臓を腹側から観察することになる。左右の手は各々左心、右心を表し、左右の母指、手掌、示指がそれぞれ左右心房、心室、大血管に相当する。左右の母指基関節がそれぞれ僧帽弁、三尖弁に相当し、その辺縁が房室間溝に相当する。左右示指の基関節はそれぞれ大動脈弁、肺動脈弁に相当する。左右の拳を合わせた部分が心室中隔に相当し、前後の境界がそれぞれ前室間溝、後室間溝を形成する。左冠動脈主幹部の位置は左示指基関節から末梢側の示指伸筋腱に相当する。左前下行枝は前述の前室間溝の走行と一致する。高位側壁枝、対角枝の走行は左示指、中指伸筋腱によって再現される。回旋枝は左手掌の橈側縁-左母指基関節を結ぶ線によって再現される。右冠動脈の走行は左示指基部に始まり右母指基関節を取り巻く線によって再現され、後室間溝を走行する後下行枝に移行する。

結論：本モデルは生体内の心臓の配置や心臓の構造物の相対的な位置関係、そして主要な冠分枝動脈の走行を正確に再現する。本モデルは簡便に作成できるため、自学自習や初学者教育を行う上で有用であると考えられる。

#### 45. グルココルチコイド全身投与によるラット・アキレス腱コラーゲンの量的・質的变化

東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

田口 哲也・斎藤 充  
窪田 誠・田邊 登崇  
服部 英和・木村 正  
皆川 和彦・坂本佳那子  
丸毛 啓史

45. Quantitative and qualitative changes of collagen of the Achilles tendons in rats by systemic administration of glucocorticoids. Tetsuya TAGUCHI, Mituru SAITO, Makoto KUBOTA, Nobutaka TANABE, Hidekazu HATTORI, Tadashi KIMURA, Kazuhiko MINAGAWA, Kanako SAKAMOTO, Keishi MARUMO

目的：グルココルチコイド（以下、GC）の全身投与が関与すると考えられる、アキレス腱断裂の報告は散見される。しかし、GC投与を必要とした基礎疾患も影響するため、GC自体が腱の脆弱化に影響を及ぼすか否かは明らかではない。整形外科科学講座は、これまでにGC投与ラットを用いて、骨コラーゲンの分子間架橋の異常が骨強度の低下をもたらすことを明らかにした。今回は同ラットを用いて、GCの全身投与によるアキレス腱の量的、質的变化を生化学的、形態学的に検討したので報告する。

方法：7週齢の雄性Wistarラット（20匹）を使用した。GC群として、10匹にプレドニゾロン10 mg/Kg/dayを8週間、連日皮下投与した。アキレス腱を摘出した後、以下の試験測定を行なった。1) 腱引っ張り強度試験、2) HPLC法によるコラーゲン量、生理的架橋量（未熟型、成熟型）、老化架橋量（終末糖化産物（AGEs）の総量、ペントシジン（Pen）量）の測定、3) 透化型電子顕微鏡による形態学的分析。

結果：1) 強度試験：GC群は対照群と比べて降伏点、ヤング率、最大荷重ともに有意に低値であった。2) コラーゲン分析：GC群ではコラーゲン量は減少しており、さらに未熟および成熟架橋の有意な低形成を認めた。これに対して、老化架橋である総AGEs量やPen量は両群間に差を認めなかった。3) 電子顕微鏡像：GC群では径の細いコラーゲン線維の割合が多かった。

考察：コラーゲンは、腱や靭帯、骨の主要な構

成分であり、その量や架橋形成は組織の強度規定因子である。またGCは、生理的架橋の形成に関わるリジロキシダーゼの抑制因子であることが知られている。今回の検討から、GCの全身投与は、老化架橋であるAGEsは誘導しないが、生理的な未熟および成熟架橋の低形成をもたらし、コラーゲン線維の径が細くなり、腱を脆弱化させることが示唆された。

#### 46. 厚生労働省・戦没者遺骨の返還事業への参画：DNA鑑定による戦没者遺骨の身元確認

東京慈恵会医科大学法医学講座

福井 謙二・菅藤 裕子  
戸田利津子・浅尾 康隆  
立松 依宙・岩楯 公晴

46. Participation in the war-dead remains return project of the Ministry of Health, Labour and Welfare: Identification of war-dead remains through DNA analysis. Kenji FUKUI, Yuko KANTO, Ritsuko TODA, Yasutaka ASAO, Isora TATEMATSU, Kimiharu IWADATE

背景：厚生労働省は、昭和27年度から旧軍人等の戦没者の遺骨収集を実施してきた。当初、これら収集された遺骨の身元確認は、遺留品や戦友の証言などを元に行われた。

平成3年、旧ソ連地域における遺骨収集からは埋葬地別の抑留中死亡者名簿と埋葬地図等の資料が提供された。さらに平成15年度からは身元確認にDNA分析による手法が導入され、一定の条件を満たす場合に、希望する遺族とのDNA鑑定を実施し、身元が判明した場合には遺族への遺骨の返還を行っている。

本講座での取り組み：東京慈恵会医科大学法医学講座では平成17年6月からこの戦没者遺骨の返還事業に参画し、旧ソ連地域におけるシベリア抑留者の戦没者を中心にDNA鑑定による身元確認を行っている。

試料：収集された遺骨については歯または骨を、一方、申し出のあった遺族については口腔粘膜スワブを試料とし、DNAを抽出した。なお、遺族については戦没者の子、兄弟姉妹、甥姪、孫などを対象としている。

方法：おもに常染色体Short Tandem Repeat

(STR)型、Y染色体STR型、あるいはミトコンドリアDNA型をGenetic markerとして親子鑑定の原理で矛盾が無いかを調べ、さらに肯定確率を算出するなどして科学的な血縁関係の有無を判定している。

身元判明数：DNA鑑定によって身元が判明した遺骨は本事業参画9大学・1施設全体で、平成24年度までに鑑定した1,647柱中868柱である。

参考Website：厚生労働省・戦没者遺族等への援護に関して以下のWebsiteで紹介されている。

・戦没者慰霊事業の実施

<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/senbotsusha/seido01/index.html>

・近年の御帰還遺骨数等

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/engo/seido01/ikotsu.html>

#### 47. 膝前十字靭帯断裂の保存的治療例における筋放電休止期：健・患側間、ならびに手術群との比較

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

47. Silent period in nonsurgically treated patients with the anterior cruciate ligament tear: Comparison between the affected and unaffected sides and comparison with surgically treated patients. Sakiko ITO, Hiroki FUNASAKI, Hiroteru HAYASHI, Kentaro KAWAI

目的：膝前十字靭帯（ACL）断裂に対して保存的治療を行い、スポーツ復帰した症例を対象とし、光反応によるジャンプ動作を行わせ、その際の筋電図から大腿直筋と大腿二頭筋の筋放電休止期（Silent period：SP）、反応潜時（PMT）を測定し、健、患側間で比較した。

方法：対象はACL損傷後スポーツ復帰した7例（男4、女3名、平均30歳）である。測定時期は受傷後平均6ヵ月であり、競技復帰は平均7ヵ月であった。筋電図の導出部位は大腿直筋（Quad）・大腿二頭筋長頭（Ham）とした。測定手順は、基準値設定のため、臥位、両膝30°屈曲立位での筋電図測定を行い、それぞれの筋の平均電位と最大電位を求めた。その後、片脚膝屈曲30°立位とな

り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、Quadの電位が臥床での同筋の平均電位以下になった時点Quad-offとし、また、Quad、Ham電位が両膝屈曲30°立位時における各筋の最大電位以上と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の切り替え動作SP (SSP)、さらに、光刺激からQuad-onまでの時間をPMTとして算出した。

結果：PMSPの出現率は、健、患側ともに86%で、その平均値は、健側73±26 ms、患側90±23msであった。また、SSPの出現率は健側64%、患側50%で、その平均値は健側33±17 ms、患側42±15 msであり、PMSP、SSPともに健、患側間で有意差は認めなかった。PMTは、健側260±61 ms、患側265±42 msであり、有意差はなかった。

考察：演者らの先行研究では、ACL再建術後平均13ヵ月の症例では、PMSP、SSPは患側で有意に延長していた。今回、受傷後平均6ヵ月の保存的治療群では、PMSP、SSP、PMTのいずれも健、患側間で有意差を認めなかったことから、スポーツ復帰が可能な保存的治療例では、ACL再建術例より早期に神経-筋機能の回復が得られている可能性が示唆された。

#### 48. 慢性腎臓病症例における自由行動下血圧と関連する腎組織病変の解析

東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

春原浩太郎・坪井 伸夫  
小池健太郎・福井 亮  
宮崎 陽一・小倉 誠  
川村 哲也・横尾 隆

48. Analysis of renal histological findings associated with ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. Kotaro HARUHARA, Nobuo Tsuboi, Kentaro Koike, Akira Fukui, Yoichi Miyazaki, Makoto Ogura, Tetsuya Kawamura, Takashi Yokoo

目的：自由行動下血圧測定 (ABPM) は、慢性腎臓病 (CKD) 患者の腎予後および心血管イベント発症の予測に有用であることが示されてい

る。CKD症例における高血圧は、塩分感受性、レニン・アルドステロン系亢進、交感神経系活性化など多様な因子が関与するとされるが、これまでに自由行動下血圧と腎疾患の評価指標として有用性が確立されている慢性腎組織病変との関連について検討した研究はない。今回、CKD症例において自由行動下血圧と関連する腎組織病変を明らかにすることを目的とした。

方法：腎生検時に自由行動下血圧を測定したCKD症例を対象とし、急性腎障害、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、腎移植症例は除外とした。腎組織病変として全節性糸球体硬化率 (GS)、尿細管間質障害度 (IF/TA)、弓状および小葉間動脈内膜肥厚 (AA)、細動脈硝子化 (AO) を3段階にスコア化した。昼間高血圧を135/85 mmHg以上、夜間高血圧を120/70 mmHg以上と定義し、関連因子について多変量解析を行った。

結果：対象は140例 (IgA腎症73例、良性腎硬化症16例、膜性腎症12例、その他39例)、平均年齢45歳、平均eGFR60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。昼間および夜間の血圧はIF/TA gradeと有意な関連を示し、IF/TA gradeが高くなると昼間および夜間高血圧の頻度が増加した。一方、GS、AAおよびAOとは有意な関連を示さなかった。また、降圧薬非内服71例や早期CKD (eGFR > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 71例でも同様の結果であった。多変量解析では、年齢、腎機能、降圧薬内服とは独立し、IF/TAおよび性別男性が昼間および夜間高血圧と有意に関連する因子であった。夜間-昼間血圧比に関しては、統計学的有意差は認めなかったが、IF/TA gradeが高くなるにつれ上昇する傾向を認めた。

結論：CKD症例において尿細管間質障害度が昼間および夜間高血圧と強い関連を示した。

#### 49. ALMS1 遺伝子変異を認めた Alström 症候群の臨床像

東京慈恵会医科大学眼科学講座

片桐 聡・林 孝彰  
常岡 寛

49. Clinical features of Alström syndrome with an *ALMS1* gene mutation. Satoshi KATAGIRI, Takaaki HAYASHI, Hiroshi TSUNEOKA

目的：Alström 症候群は、幼少時からの網膜機能障害に伴う視力障害に加え、肥満、2型糖尿病、肝機能障害、腎機能障害、心機能障害を主症状とする稀な遺伝性疾患で常染色体劣性遺伝形式をとる。先天性の視機能障害を含む多臓器疾患であり、Bardet-Biedle 症候群、Senior-Loken 症候群などの類似の症状を示す多臓器疾患との鑑別が必要となる。今回、我々は Alström 症候群と診断した兄弟例について、眼科所見を含む全身臨床所見と原因遺伝子検索結果、双方について報告する。

症例：兄；29歳男性。幼少時からの視力障害を認め7歳時に東京慈恵会医科大学附属病院眼科（当科）初診。矯正視力は右（0.04）、左（0.06）であった。9歳時に全視野刺激網膜電図（ERG）を施行し、杆体および錐体反応は消失していた。視野検査にて高度の視野狭窄をみとめ徐々に進行を認めた。29歳時、矯正視力は、右眼は光覚弁、左眼は光覚なしであった。両眼に強度の白内障を認め、眼底は透見不能であった。

弟；23歳男性。2歳時に当科初診。視力障害と羞明を認めた。3歳時、矯正視力は両眼（0.01）であった。7歳時、ERGを施行し、杆体および錐体反応は消失していた。高度の眼振と視力障害のため視野検査は施行できなかった。23歳時、矯正視力は両眼それぞれ光覚弁であった。前眼部に軽度の白内障を認め、眼底検査にて周辺視野に網膜の変性を認めた。光干渉断層撮影計にて著明な網膜の菲薄化を認めた。

全身所見として兄弟ともに、肝機能障害、低身長、扁平足、性腺機能低下症、高脂血症を認めた。兄では、2型糖尿病、肥満を認めた。弟は、高インスリン血症、無症候性甲状腺機能低下症を認めた。

遺伝子検索としてエクソームシークエンスを行い、*ALMS1* 遺伝子変異（p.Q2051X）をホモ接合

体変異で認めた。

結論：Alström 症候群は、世界的にみても稀で、本邦でも数例の報告しかない。先天性の重度視機能障害を伴う多臓器疾患の1つとして Alström 症候群は念頭におくべき疾患であると考えられる。

#### 50. 日本DMAT隊員養成研修を終えて

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学救急医学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院救急部

<sup>3</sup>東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

武田 聡<sup>1</sup>・奥野 憲司<sup>1</sup>

挾間しのぶ<sup>2</sup>・足立 晴美<sup>2</sup>

原田 大<sup>3</sup>・近藤 達弥<sup>1</sup>

徳中 芳美<sup>1</sup>・光永 敏哉<sup>1</sup>

坂本 早紀<sup>1</sup>・杉浦真理子<sup>1</sup>

及川沙耶佳<sup>1</sup>・大谷 圭<sup>1</sup>

印津羅雅彦<sup>1</sup>・小川 武希<sup>1</sup>

50. Training for Disaster Medical Assistance Team. Satoshi TAKEDA, Kenji OKUNO, Shinobu HAZAMA, Harumi ADACHI, Dai HARADA, Tatsuya KONDO, Yoshimi TOKUNAKA, Toshiya MITSUNAGA, Saki SAKAMOTO, Mariko SUGIURA, Sayaka OIKAWA, Kei OHTANI, Masahiko UZURA, Takeki OGAWA

始めに：DMAT（Disaster Medical Assistance Team）とは、災害の急性期（おもに48時間以内）に活動できる、機動性を持ちトレーニングを受けた医療チームのことで、医師、看護師、業務調整員で構成される。厚生労働省の通達により、災害拠点病院はDMATを持つことが必須となり、東京慈恵会医科大学会附属病院チームは慈恵DMATとして、平成25年7月11日から14日までの4日間、東京都立川市にある国立病院機構災害医療センターで開催されたDMAT研修会に参加したので報告する。

DMATとしての活動：DMATが活動する災害としては、1) 局地災害：例) 福知山線脱線事故、2) 広域災害：例) 新潟中越地震、3) 激甚広域災害：例) 東日本大震災、などが挙げられる。具体的な活動としては本部機能支援、現場活動（救護所、救助現場）、病院支援（災害拠点病院、救急病院）、病院避難、搬送介助（陸路、空路）、広域医療搬送（SCU、自衛隊機内の医療）などがある。

研修の内容：研修は、災害時のCSCATTTといった対応の原則を学んだ後、トランシーバーや衛星電話等の緊急時の連絡方法、災害現場での傷病者

観察手順とトリアージ方法, EMIS と呼ばれる広域災害救急医療情報システムの使用法, 災害拠点病院・SCU・搬送飛行機ヘリコプター内での診療, さらにはストレスケアなど, さまざまな内容の講義と実技が含まれていた。

今後必要な対策: DMAT 保有にむけた隊員養成の継続, 救命救急センター体制の整備, 病院救急車・ドクターカーの運用, 災害対策マニュアルの見直し等が考えられた。今後は大規模災害時に備えた体制強化に留まらず, 近隣の地域災害時の対応も必要であると考えられた。

## 51. 脳動脈瘤コイル塞栓術後の画像 follow-up における Time Resolved 3D MRA と Digital subtraction angiography との比較

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院放射線治療部

○池村 絢子<sup>1</sup>・結城 一郎<sup>1</sup>

鈴木 宏明<sup>2</sup>・神林 幸直<sup>1</sup>

村山 雄一<sup>1</sup>

51. Follow-up of intracranial aneurysms treated with coil embolization: Comparison of time-resolved 3-dimensional magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography. Ayako IKEMURA, Ichiro YUKI, Hiroaki SUZUKI, Yukinao KAMBAYASHI, Yuichi MURAYAMA

目的: 近年脳動脈瘤コイル塞栓術後の経過観察において, 低侵襲である MRI を使用した画像評価が行われている。しかしながら MRI での画像評価は従来の Digital Subtraction Angiography (DSA) に比べ, 残存瘤の評価における信頼性が劣ることが指摘されている。Time resolved 3D MRA (TR-MRA) は造影剤を使用した優れた時間分解能を持つシーケンスである。本研究では, コイル塞栓術後の患者に TR-MRA を施行し残存瘤の評価を行った。また同時期に施行した DSA 画像と比較することにより, 同シーケンスの有用性を検証した。

方法: 脳動脈瘤コイル塞栓術を施行された 24 人の患者 (計 25 個の動脈瘤) に対し TR-MRA を施行した。得られた画像は 3D 合成ワークステーション (Tera-ReconR) を用いて再構成を行い残存瘤の計測 (長径, 短径, ネック幅) を行った。

また同時期に施行した DSA 画像から得られた計測値との比較を行った。

結果: 経過観察 TR-MRA は治療後平均 11.6 ヶ月後 (±3.2) に施行され, DSA は平均 12.3 ヶ月後 (±1.8) に行われた。TR-MRA, DSA とともに 8 個の動脈瘤において再開通を認めた。残存瘤の測定値の平均は, TR-MRA 群では長径  $9.3 \pm 3.7$  mm, 短径  $5.2 \pm 0.7$  mm, ネック幅  $8.9 \pm 3.8$  mm だったのに対し, DSA 群では長径  $8.0 \pm 3.8$  mm, 短径  $3.0 \pm 0.7$  mm, ネック幅  $7.4 \pm 1.8$  mm であった。いずれのパラメータでも TR-MRA の計測値が大きくなる傾向にあった。

結語: 動脈瘤コイル塞栓術後の患者に TR-MRA を施行し残存瘤の評価を行った。TR-MRA で得られた計測値は残存瘤を軽度過大評価する傾向にあるものの, 同時期に施行された DSA 画像の計測値と近似していた。今後コイル塞栓術後の残存瘤評価には TR-MRA が有用となる可能性がある。

## 52. 院内がん登録 2011 年症例データからみる東京慈恵会医科大学附属病院の特徴

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍センターがん登録室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍センター

○五十嵐久美子<sup>1</sup>・佐藤 有里<sup>1</sup>

鈴木紀久代<sup>1</sup>・鈴木 敦子<sup>1</sup>

落合 和徳<sup>2</sup>

52. 2011 cancer statistics in The Jikei University Hospital based on the hospital cancer registry. Kumiko IGARASHI, Yuri SATO, Kikuyo SUZUKI, Athuko SUZUKI, Kazunori OCHIAI

背景・目的: 地域がん診療連携拠点病院は二次医療圏に 1 ヶ所程度, 都道府県が推薦し, 国が指定している。2013 年 4 月現在, 東京都には 22 ヶ所あり, 東京慈恵会医科大学附属病院 (当院) は 2012 年 4 月に指定を受けた。同じ二次医療圏 (区中央部) では他に, 順天堂大学医学部附属順天堂医院, 東京大学医学部附属病院, 日本医科大学付属病院, 聖路加国際病院, 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 (以下, 5 施設) が指定を受けている。院内がん登録は施設における診療支援とがん診療の機能評価を第一の目的として実施する, すべてのがん患者を対象とする登録であり, 指定

要件でもある。当院のがん登録データを、区中央部で指定を受けている5施設のデータと比較することにより、当院のがん診療の特徴を明らかにすることを本研究の目的とした。

方法：(1) 部位別登録数、(2) 来院経路別の割合、(3) 症例区分の割合を算出、国立がん研究センターがん対策情報センターより公表された「がん診療連携拠点病院院内がん登録2011年全国集計報告書」を用いて5施設と比較、検証を行った。

結果：(1) 部位別登録件数：当院における2011年症例登録数は2,738であり、主要5部位は、胃245 (8.9%)、大腸344 (12.6%)、肝81 (3.0%)、肺157 (5.7%)、乳房319 (11.7%)で、全体の41.8%を占めた。5施設と比較して多かったのは、大腸であった。全がん種では、前立腺465で全体の17.0%を占め、5施設の平均との比較では、272 (10.0%) 多いことが分かった。その他、子宮頸癌、子宮体癌も平均を上回る件数であった。(2) 来院経路：他院からの紹介が1,664 (60.8%)、他疾患で経過観察中が582 (21.3%)を占め、5施設とも同様の割合であった。(3) 症例区分：自施設診断・自施設治療、他施設診断・自施設治療、治療開始後、診断のみの順であるが、自施設診断・自施設治療の割合が65.6%と5施設に比べ10.2%高いことが分かった。

考察：前立腺は、全国の施設との比較でも、千葉県がんセンター、公益財団法人がん研究会有明病院につぐ登録件数で著しく多かった。治療内容を確認すると、腹腔鏡下手術 (126件)、小線源等の放射線治療 (203件) の件数が他施設に比べ多く、これらの治療を施行していることが要因であり、当院の特色と考えられた。来院経路の他院からの紹介の割合の高さからは、早期がん発見や、治療に関して信頼が得られていることが明らかになった。また、症例区分の自施設診断・自施設治療の割合が5施設よりも10%以上高かったことから、当院に対する患者からの信頼性や知名度の高さが示唆された。今後も登録データの精度向上に努めるとともに、上記データに臨床病期や治療区分のデータを組み合わせて分析し、より詳細な患者動向を把握したいと考えている。

### 53. Diagnosis Procedure Combination (DPC) データ、機能評価係数IIおよび経営指標による大学病院の評価について

東京慈恵会医科大学附属病院医療保険指導室

中島 尚登・長澤 薫子

小林 英史・島海弥寿雄

横田 邦信

53. Evaluation of the university hospital by Diagnosis Procedure Combination data, function evaluation coefficient II, and management indices. Hisato NAKAJIMA, Kaoko NAGASAWA, Eiji KOBAYASHI, Yasuo TORIUMI, Kuninobu YOKOTA

目的：学校法人27大学を対象とし機能評価係数II、DPCデータ、経営指標よりMahalanobis・Taguchi法でMahalanobisの距離(MD)を計算し総合評価を試みた。

方法：平成21年度のDPCデータ(一般病棟入院件数、移植手術件数、臨床治験件数、平均在院日数、手術件数、化学療法件数、放射線療法件数、救急車搬送件数、全身麻酔件数)、機能評価係数II、経営指標(帰属収支差額比率、人件費率、総負債率)を用い①DPCデータによるMDと機能評価係数IIの相関関係②DPCデータの各件数とDPCデータによるMD、機能評価係数II、経営指標との相関関係③DPCデータによるMDと機能評価係数II、経営指標との相関関係④機能評価係数IIによる順位、DPCデータによるMD、DPCデータ+機能評価係数IIによるMD、経営指標によるMD、DPCデータ+経営指標によるMD、DPCデータ+機能評価係数II+経営指標によるMD、それぞれのMD順位との検討⑤前項の順位各々の相関関係⑥項目選択でMDに寄与する項目、を検討した。

結果：①診療件数を反映するDPCデータによるMDと機能評価係数IIは相関関係を認めなかった。②DPCデータによるMDは一般病棟入院件数、移植手術件数、臨床治験件数、手術件数、全身麻酔件数と正の相関を示し、平均在院日数とは負の相関の傾向を示した。機能評価係数IIは化学療法件数と救急車搬送件数と正の相関を示した。③DPCデータによるMDと人件費率との間のみ正の相関を示した。機能評価係数IIは経営指標の3項目いずれとも相関関係を認めなかった。④



機能評価係数Ⅱの順位と、DPCデータ、DPCデータ+機能評価係数Ⅱ、経営指標、DPCデータ+経営指標、DPCデータ+機能評価係数Ⅱ+経営指標、それぞれで計算したMDの順位による順位は変動が大きく一定の傾向を認めなかった。⑤機能評価係数Ⅱの順位と、DPCデータ、DPCデータ+機能評価係数Ⅱ、経営指標、DPCデータ+経営指標、DPCデータ+機能評価係数Ⅱ+経営指標、それぞれで計算したMDの順位とは、いずれとも相関関係を認めず、機能評価係数Ⅱの順位にはDPCデータの件数や経営指標の関与が低いと思われた。⑥共通して項目選択で寄与する項目には、機能評価係数Ⅱの要素である効率性指数に関与する平均在院日数と救急医療指数に関与する救急車搬送件数が有効としてあげられた。

結論：機能評価係数Ⅱは経営指標は反映しないが、「DPC導入の影響評価に関する調査」9項目によるMDには経営の要素が加味され、組み合わせる事でより良い総合評価が可能である。

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

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科

宮澤 知行・浅野 久敏  
丸島 秀樹・山下 誠  
神谷 紀輝・尾高 真  
森川 利昭

54. Development of video assisted thoracic surgery by The Jikei University School of Medicine Department of Thoracic Surgery and its surgical outcome. Tomoyuki MIYAZAWA, Hisatoshi ASANO, Hideki MARUSHIMA, Makoto YAMASHITA, Noriki KAMIYA, 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胸腔鏡下手術を発展させるのが我々の使命である。

当科では2005年以降、この完全胸腔鏡下手術を導入し、症例を重ね、発展させてきた。

そこで我々は、当科における2005年以降の原発性肺癌に対する手術成績等についてまとめたため、その結果を供覧する。