

1. 甘草由来フラボノイドおよびエストロゲンによる カルシウム活性化クロライドチャネル阻害 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻
- 2) 昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)
加藤 真未¹⁾, 高山 靖規²⁾, 砂川 正隆²⁾

Transmembrane 16A (TMEM16A) は一次感覚神経や膵β細胞に発現するカルシウム活性化クロライドチャネルであり, その活性化は疼痛やインスリン分泌を齎す. 甘草由来フラボノイドであるリクイリチゲニンは多くの薬理作用を有するが, 鎮痛作用における分子メカニズムは明らかにされておらず, TMEM16A に対する作用は不明であった. 我々はホールセルパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析から, リクイリチゲニンが細胞内遊離カルシウムによって惹起された TMEM16A 電流を阻害することを発見した. 一方, 一次感覚神経において TMEM16A とともに疼痛惹起に関与するカプサイシン受容体 TRPV1 やワサビ受容体 TRPA1 には阻害作用を示さなかった. 以上の結果から, リクイリチゲニンによる TMEM16A 阻害が鎮痛作用の分子機序の一つである可能性が示された. さらに, リクイリチゲニンはエストロゲン受容体βに結合し, エストロゲン様作用を示すことが報告されている. そこでエストロゲンの TMEM16A 阻害作用について検討を行った. 生体で産生されるエストロゲンはエストロン, エストラジオール, エストリオール, エステトロールの 4 種があり, 妊娠期に産生されるエストリオールが最も強い TMEM16A 阻害を示すことが明らかになった. エストロゲンによる TMEM16A 阻害は妊娠時の生理機能および病態に関与し得る可能性がある.

2. 小児期発症ネフローゼ症候群におけるアディポネクチンの分泌調節機構と その役割の解明 (昭和大学学術研究奨励金成果発表)

昭和大学医学部小児科学講座

上條 香織, 阿部 祥英

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の発症時に血清アディポネクチン (ADPN) が増加する。しかし、その機序や ADPN が増加する誘因は不明である。今回、ADPN と同じく脂肪細胞から分泌され、脂肪代謝や免疫調整を担う血清レプチン (Lp) の各病期での変動を検討した。対象は、初発のステロイド感受性ネフローゼ症候群患児 29 例 (NS 群, 男女比 23:6, 4.1±3.5 歳) で、発症時・寛解直後・寛解期の 3 つの病期に分け、血清 ADPN と Lp を測定し、推移を解析した。統計学的検討には ANOVA を用いた。発症時の血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪はそれぞれ 1.2±0.3 g/dL, 420±96 mg/dL, 244±143 mg/dL であった。発症時、寛解直後、寛解期の ADPN 値 (µg/mL) はそれぞれ 40.6 ± 16.3, 41.7 ± 19.0, 25.4 ± 17.2 で、寛解期に比較して発症時 (p<0.0001) と寛解直後 (p<0.001) に高値だった。三病期の Lp 値 (ng/mL) はそれぞれ 4.7±2.4, 5.7±2.9, 7.4±4.6 で寛解期に比較して、発症時 (p<0.001) に低値だった。ネフローゼ症候群の発症時には、著明な蛋白尿があり、血清 Lp 値の低下は尿中への排泄が関与している可能性がある。ネフローゼ症候群では病期によって血清 ADPN だけでなく、血清 Lp も変動することが示唆された。

3. 慢性脳卒中患者の歩行活動に及ぼす定期介入型在宅リハビリテーション プログラム「身近でリハビリテーション」の効果 (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科内科系リハビリテーション医学専攻
- 2) 昭和大学医学部リハビリテーション医学講座
- 3) 藤田医科大学医学部リハビリテーション医学 I 講座

竹島 慎一^{1,2)}, 野尻 恵里²⁾, 和田 義敬^{2,3)}, 川手 信行²⁾

歩行機能の長期的な維持は脳卒中リハビリテーションにおいて重要な課題である。本研究では、定期介入型在宅リハビリテーションプログラムを実施し、慢性脳卒中患者の歩行活動におよぼす有効性を検討した。2009年9月から2010年8月にかけて昭和大学病院リハビリテーション科の外来に通院した慢性脳卒中患者16名を対象とし、プログラム群と対照群に割り付けた。プログラム群には定期の外来診療に加えて、個別にトレーニングを割り当て、2週間ごとに療法士とのミーティングでトレーニングの内容と実施方法について確認・調整を行った。一方で対照群は外来診療のみを行った。歩行活動の指標として小型の歩数計・加速度計を用いて、活動1時間あたりの運動消費カロリーを計測し、歩行活動量とした。プログラム開始3ヶ月前からの予備測定と、その後1年間の測定を実施した。測定期間は3か月ごとの4期間に区分し、予備測定からの変化率を両群間で比較した。参加者の平均年齢は61.6歳であった。両群間に、年齢、発症からの期間、歩行能力などに有意差はみられなかった。3か月ごと変化率では、第4四半期のみ有意差をみとめた(プログラム群130.6% [127.4-160.4], 対照群92.2% [76.1-128.3], $p=0.027$)。定期介入型在宅リハビリテーションプログラムは、1年後の慢性脳卒中患者の歩行活動に影響を与え、長期的な身体機能維持につながる可能性を示した。

4. 両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器植え込み患者における 無症候性心房細動と心不全発症リスクの関係 (学位甲)

1) 昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (循環器内科学分野) 専攻

2) 昭和大学医学部内科学講座 (循環器内科学部門)

新井 脩平^{1,2)}, 河村 光晴²⁾, 後閑 俊彦²⁾, 吉川 浩介²⁾,

小川 洸²⁾, 新家 俊郎²⁾

【背景・目的】低左心機能に対して両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器 (CRTD) を植え込んだ患者において、無症候性心房細動 (S-AF) と心不全入院との関連性は不明確であり、日常臨床において適切な治療介入がなされていない可能性がある。本研究では CRTD 植え込み患者における S-AF と心不全発症リスクの関係について検討した。

【方法】対象は 2006 年から 2016 年の間に当院で CRTD が植え込まれた左室駆出率 35% 以下の患者 153 例であり、S-AF 群 (N=30)、有症候性心房細動を認めた C-AF 群 (N=45)、心房細動を認めなかった非 AF 群 (N=78) に分類した。観察期間は 50 ヶ月とし、評価項目は経過中の死亡、脳梗塞、心不全入院、デバイスの適切作動と不適切作動とした。

【結果】平均年齢は 66±15 歳、平均左室駆出率は 26±8%。S-AF 群は他群と比較し有意に年齢が高く、不適切作動率が高く、両室ペーシング率が低かった (不適切作動: S-AF 13% vs C-AF 8.9% vs 非 AF 7.7%, P=0.04, ペーシング率: S-AF 81% vs C-AF 85% vs 非 AF 94%, P=0.001)。

Kaplan-Meier 法では、S-AF 群は心不全入院率が有意に高く (S-AF 70% vs C-AF 49% vs 非-AF 38%, P=0.03)、心不全入院群と非心不全入院群における多変量解析では、S-AF は心不全入院の独立した予測因子であった。

【考察】CRTD 植え込み患者において S-AF は心不全入院および不適切作動を有意に増加させた。CRTD 植え込み患者において心房細動の早期発見および症状の有無によらず治療介入をすることで臨床転帰を改善する可能性が示唆された。

5. 花粉飛散状況がスギ花粉症患者の呼気中一酸化窒素に与える影響 (学位乙)

1) 昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (臨床薬理学分野) 専攻

1) 昭和大学附属烏山病院臨床病理検査室

2) 昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)

3) 昭和大学臨床薬理研究所

阿部 光香^{1,2,3)}, 恩地 由美²⁾, 町野 英弥³⁾, 龍 家圭^{3,4)},

三邊 武彦^{3,4)}, 肥田 典子^{3,4)}, 内田 直樹^{3,4)}

【背景・目的】呼気中一酸化窒素 (Fractional exhaled nitric oxide ; FeNO) は気管支喘息の非侵襲的な気道炎症のマーカーとして有用である。FeNO は喀痰や気管支洗浄液中の好酸球数と正の相関を示す。アレルギー性鼻炎においても、患者の鼻汁中に好酸球が出現する。今回、我々はスギ花粉症の存在が FeNO の解釈にどのように影響を及ぼすのか調査を行った。

【方法】2016 年 2 月から 9 月の花粉飛散時期と非飛散時期に、健康成人 14 名、スギ花粉症患者 33 名を対象に FeNO 測定を行った。同時に血液検査によるアレルギー素因の評価、TNSS を用い鼻炎症状の評価も行った。

【結果】花粉非飛散期ではスギ花粉症患者の FeNO は健康成人と比較して 22.6%上昇しており、先行研究と同様の結果であった。スギ花粉症患者を罹病期間別にみると、罹病期間が 11 年以上の患者において FeNO の変化率が大きかった。スギ花粉症患者の特異的アレルゲン検査ではスギは 100%陽性を示し、その他 5 項目で平均値がクラス 2 以上の陽性であった。

【考察】いわゆるスギ花粉症患者は、通年性アレルギーを保有するものも多い。スギ花粉症患者の気道炎症の評価として FeNO を用いる場合は特異的アレルゲン検査などの採血検査を併用することが望ましいと考える。FeNO は検査時の気道炎症の状態を鋭敏に反映するため、今後さらなる検討が必要である。

6. 外気温と相対湿度を考慮した新しいマウス熱中症モデルの作成 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科生理系解剖学 (顕微解剖学分野) 専攻
- 2) 昭和大学医学部解剖学講座 (顕微解剖学部門)
- 3) 昭和大学医学部救急・災害医学講座

鈴木 恵輔^{1,2,3)}, 宮本 和幸³⁾, 大滝 博和²⁾, 中村 元保^{2,3)},
山荷 大貴^{2,3)}, 八木 正晴³⁾, 林 宗貴³⁾, 土肥 謙二³⁾,
本田 一穂²⁾

【背景】熱中症患者は近年の温暖化により年々増加している。熱中症は外気温 (AT) と相対湿度 (RH) により算出される暑さ指数 (WBGT) により示される。我々は、高温多湿の本邦の夏季に近い熱中症を再現するための高 WBGT の熱中症モデルの構築を行った。

【方法】雄性 C57BL6 マウスを、軽度脱水状態にし、RH>99%で異なる AT 条件 (37, 41, 43°C) に 1 時間曝した。そして生存率、体重、体温、血液成分、各種組織を比較し新しい熱中症モデルを確立した。さらに、本モデルを用い熱中症の予防が期待される経口補水液 (ORS) を投与し、モデルの汎用性を調べた。

【結果】AT41 と 37 は 96 時間までの生存率が 83.8, 100%となった。AT43 のマウスは熱暴露 3 時間以内に全例死亡したため、その後の検討は AT41 と 37 で行った。AT41 群の WBGT は 44°C 以上で、深部温は暑熱暴露中に 41.3°C まで上昇し、その後 34.0°C まで低下する二相性を示した。AT41 群は、AT37 群に比べて、血清生化学および組織学的検討から肝機能、腎機能、筋骨格系の損傷が大きかった。AT41 において補水なし、ORS および水投与の影響を調べると両投与群共に改善を認めるが、ORS は水に比べて有意であった。更に ORS 投与マウスは小腸における Na⁺/glucose および glucose 共輸送体の遺伝子発現が増加し腸管機能の維持が示唆された。

7. 鍼灸有害事象に対する患者および施術者のリスク因子の検討

— 鍼灸師養成学校附属施術所での多施設共同調査 — (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科社会医学系衛生学公衆衛生学専攻
- 2) 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座
- 3) 呉竹学園東洋医学臨床研究所

上原 明仁^{1,3)}, 吉本 隆彦²⁾, 落合 裕隆²⁾, 白澤 貴子²⁾,
箕浦 明²⁾, 田 啓樹²⁾, 小風 暁²⁾

【目的】患者と施術者に関する鍼灸の Adverse events (AEs) の発生因子を調査すること。

【方法】本研究は診療録からデータを取得した Retrospective study である。対象は 6 ヶ月間に鍼灸施術所 4 施設で鍼灸治療を受けた全ての患者と、治療を担当した全施術者とした。調査項目は人数、年齢、性別、治療回数、AEs の数・内容、患者の基礎疾患、施術者の臨床年数とした。各群間の比較にはカイ二乗検定を用いた。治療回数と AEs 数の相関分析は Spearman の順位相関係数を用いた。各項目と AEs の関連を調べるために、AEs の有無を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。

【結果】患者は 615 名、施術者は 113 名であった。総治療回数 4369 回中に AEs の発生は 421 回 (9.6%) であった。AEs 数には患者性別間で有意差が認められた ($p < 0.001$)。施術者の治療回数は男性 2141、女性 2228 回であり、AEs 数は男性 163、女性 258 回であった。AEs の発生数は男女の施術者間で有意差が認められた ($p < 0.001$)。治療回数と AEs 数の関係は患者が $r = 0.47$ ($p < 0.001$)、施術者が $r = 0.65$ ($P < 0.001$) で、いずれも有意な正の相関が認められた。ロジスティック解析では、患者性別 (調整オッズ比 : 1.78, [95%CI : 1.39-2.30]) と肝疾患を有する患者 (0.40, [0.19-0.84])、臨床年数 (2 年以内と基準として、2-4 年 0.65, [0.48-0.88], 5-9 年 0.62, [0.44-0.87], 10 年以上 0.50, [0.37-0.68]) が有意な変数として選択された。

【結論】AEs の発生リスクを上昇させる要因として女性患者、臨床年数の少ない施術者が示され、低下させる要因として基礎疾患の肝疾患が示された。

8. 酸分泌抑制薬 (PPI) 抵抗性難治性胃食道逆流症に対する 内視鏡的噴門形成術 (Anti-reflux mucosectomy: ARMS) による 109 例の検討 (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻
- 2) 昭和大学江東豊洲病院消化器センター
- 3) 自治医科大学消化器内科
- 4) 信州大学消化器内科

角 一弥^{1,2)}, 井上 晴洋²⁾, 小林 泰俊³⁾, 岩谷 勇吾⁴⁾,
Mary Raina Angeli Abad²⁾, 藤吉 祐輔²⁾, 島村 勇人²⁾,
池田 晴夫²⁾, 鬼丸 学²⁾

【背景・目的】欧米だけでなく本邦でも common disease である胃食道逆流症患者 (GERD) の増加が指摘されている。標準治療はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) による酸抑制が主体であるが、難治例が存在し治療の課題となっている。難治例に対する次の選択肢は外科的噴門形成術であるが、一定の侵襲や術後合併症を有する。そこで低侵襲に逆流予防することを目的として内視鏡的噴門形成術 (ARMS) を考案し、PPI 抵抗性難治性 GERD 患者に対し行ってきた。その結果を報告する。

【方法】PPI 抵抗性難治性 GERD 患者 109 例を対象とし後方視的に検討した。ARMS は内視鏡的粘膜切除術を応用し、数回繰り返すことにより噴門周囲の粘膜を約 2/3~4/5 周性に切除し (小弯に少量の残存正常粘膜を設定する)、粘膜の治癒過程の癒痕化により噴門唇の再形成を行う。

術前後の自覚症状スコア、酸逆流時間、DeMeester score、PPI の中止率などにより治療効果を評価した。

【結果】ARMS により自覚症状は有意に改善し ($p < 0.01$)、約 40~50% の患者で PPI が中止可能であった。3 年以上の経過をおえた患者の自覚症状において、術直後に得られた治療効果は維持できていた。他覚的評価として酸逆流時間・DeMeester score は有意に改善していた ($p < 0.01$)。

【考察】ARMS は PPI 抵抗性難治性 GERD 患者に対し簡便かつ安全に行える手技であり、自覚症状・他覚所見ともに改善が得られる低侵襲内視鏡治療である。外科手術と内科的治療の溝を埋める治療となりうると考えられた。

9. 睡眠中のラベンダー精油によるアロマセラピーの効果

～ストレス反応に対する影響の検討～ (学位甲)

1) 昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

2) 昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

與儀和香子¹⁾, 塚田 愛²⁾, 久光 正²⁾, 砂川 正隆²⁾

【序論】エッセンシャルオイルを用いたアロマセラピーは生体の生理活性に影響を与え、生活に豊かさを与え、時に病態の改善効果も期待できる。ラベンダーオイル(Lo)は睡眠の質を改善することが報告されているが、本研究では、短時間の睡眠中のラベンダー精油によるアロマセラピーが、ストレス反応に与える影響を検討した。

【方法】本研究は、基礎疾患のない健常者を対象に行った。脳波上で睡眠に入ったことを確認してから、被験者にはアロマディフューザーで Lo を噴霧し吸入させた。90 分間の睡眠の前後で、客観的なストレスの指標として、唾液中の α -アミラーゼ、クロモグラニン A(CgA)、コルチゾールを、主観的な指標として気分試験(JUMACL)を用いて検証した。

【結果】睡眠前後の各ストレスマーカーを ELISA 法にて測定し、Lo の有無で比較したところ、コルチゾールの値は有意な変化は見られなかったが($p = 0.13$)、 α -アミラーゼ($p < 0.05$)、CgA ($p < 0.01$) は Lo にて有意な低下が認められた。気分試験については睡眠の前後、Lo の有無で変化はみられなかった。

【考察】 α -アミラーゼならびに CgA は交感神経系の反応を反映していることから、短時間の睡眠中の Lo のアロマセラピーは、ストレス反応、特に交感神経の反応を抑制することが示唆された。

10. 簡易懸濁法及び粉碎法が薬物動態に及ぼす影響

～テモカプリルと酸化マグネシウム併用において～ (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (臨床薬理学分野) 専攻
- 2) 昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)
- 3) 昭和大学臨床薬理研究所
- 4) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門
- 5) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬理学部門
- 6) 昭和大学薬理科学研究センター
- 7) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部門
- 8) 昭和大学統括研究推進センター
- 9) 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)
- 10) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬理学

町野 英弥¹⁾, 肥田 典子^{2,3)}, 原田 努⁴⁾, 柴田 佳太^{5,6)},
三邊 武彦^{2,3)}, 龍 家圭^{2,3)}, 水上 拓也^{2,3)}, 山崎 太義^{2,3)},
諸星 北人^{2,3)}, 村山 信浩⁴⁾, 熊木 良太⁷⁾, 竹ノ下祥子^{2,3)},
井上 永介⁸⁾, 小口 達敬⁹⁾, 五位渕佐紀¹⁰⁾, 内田 直樹^{2,3)},
倉田なおみ⁷⁾

エステル結合を持つプロドラッグであるテモカプリルは、アルカリ性薬物である酸化マグネシウムと同時に簡易懸濁すると、テモカプリルのエステル結合が加水分解され、その吸収を低下させる可能性があると報告されている。しかし、高齢者は多彩な合併症のため、テモカプリルと酸化マグネシウムを簡易懸濁法や粉碎法を用いて同時に経管投与する例がある。本研究では、投与方法がテモカプリルの薬物動態に影響を及ぼすか検討した。

健康成人男性を対象にテモカプリル塩酸塩錠 2mg と酸化マグネシウム 330mg を投与し、3 群 3 期の薬物動態比較試験 (1 期: 錠剤群, 2 期: 簡易懸濁法群, 3 期: 粉碎法+混合群) を行った。

薬物動態はテモカプリラートの AUC_{0-24} , C_{max} で検討した。粉碎法+混合群では、錠剤群と比較して AUC_{0-24} , C_{max} は 73.0%, 78.9% に減少した。一方、簡易懸濁法群では、錠剤群と比較し AUC_{0-24} , C_{max} は 89.3%, 86.1% の減少にとどまった。粉碎法では配合変化が

生じ、血中濃度が低下した可能性が示唆された。

経管投与時に錠剤を粉砕することは、高齢者や嚥下困難者において一般的となっているが、本研究の結果から、粉砕法では AUC_{0-24} 、 C_{max} が低下し、想定する薬効が得られない可能性ある。エステル結合をもつプロドラッグでは、粉砕法を行うよりも簡易懸濁法を行うことが推奨される。

11. レチノイドによる ADAM9 酵素活性阻害による肝癌治療戦略 (学位甲)

1) 昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻

2) 昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

音山 裕美^{1,2)}, 荒井 潤²⁾, 杉浦 育也²⁾, 中島 陽子²⁾,
梶原 敦²⁾, 市川 雪²⁾, 魚住祥二郎²⁾, 下間 祐²⁾,
打越 学²⁾, 坂木 理²⁾, 吉田 仁²⁾

【目的】慢性肝炎患者において MICA の腫瘍細胞膜上の増加が NK 細胞による癌免疫療法として期待できる。肝細胞癌において MICA を切断する酵素として ADAM9 が同定され、高発現が予後不良に関与すると報告されている。今回 ADAM9 の酵素活性を抑制する薬剤の探索と MICA への影響を検証した。

【方法】In Vitro ADAM 酵素活性測定には蛍光ペプチドを用い、FDA 承認薬で候補薬の探索を実施した。ヒト肝癌細胞株に対し、候補薬を投与し、48 時間後の細胞増殖性を CCK8 アッセイにより評価、さらに可溶性 MICA の発現レベルを ELISA により測定した。またレチノイドが結合する核内受容体である RXR α を siRNA でノックダウンした。

【成績】候補薬として ATRA, Bexaroten を検出し、類縁体である AM580, ペレチノイン, 11-cis RA, 9, 13-di-cis RA が濃度依存的に ADAM9 の酵素活性を抑制した。さらに RXR α ノックダウンにより ATRA および 9, 13-di-cis RA の MICA 切断酵素阻害効果が消失することが確認された。

【結語】複数のレチノイド類縁体が ADMA9 酵素活性を抑制し MICA の切断阻害に寄与することが確認された。レチノイドが MICA-NK 軸を介してがん治療戦略において有用である可能性が示された。

12. 外科的母血管閉塞によって治療を行なった大型・巨大未破裂脳動脈瘤の サイズ変化の推移及び転帰の長期フォロー (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科外科系脳神経外科学専攻
- 2) 昭和大学医学部脳神経外科学講座

新井晋太郎^{1,2)}, 水谷 徹²⁾, 杉山 達也²⁾, 鷲見 賢司²⁾,
中條 敬人²⁾, 松本 政輝²⁾

【背景】大型・巨大未破裂脳動脈瘤の手術では、根治的な clipping や trapping が困難で、母血管閉塞 (parent artery occlusion: PAO) が必要となる場合が多い。このような flow alteration による治療で本当に治癒が得られるかどうかは、動脈瘤の長期的なサイズ縮小を見極めることが必要である。直達手術による PAO を行なった症例について、術後の動脈瘤の経時的サイズ変化を長期フォローし、推移の特徴や治療の有用性・安全性について検討した。

【方法】2012~2017 年に PAO にて治療を行なった 20 名 21 例を対象とした。動脈瘤周囲の穿通枝を観察した上で、穿通枝の温存・動脈瘤の盲端化を目指し、虚血耐性の評価結果によってバイパス術を併用した。治療前後の動脈瘤のサイズ測定し、経時的推移を評価した。

【結果】動脈瘤の平均サイズは 22.7mm (10-40.3mm) であった。治療後平均観察期間 20 ヶ月 (1-42 ヶ月) で、20 例 (95.2%) は動脈瘤の縮小を認め、平均縮小率は 68.5% (28-123%) , 術後の mRS0-2 は 20 例 (95.5%) であった。血栓化動脈瘤でも早期に縮小する例、縮小前に一時的な増大を示す例など、特徴的な推移を示す症例が認められた。

【結論】大型・巨大未破裂脳動脈瘤の PAO では、症例毎に穿通枝を含めた動脈瘤周囲血管への flow out 及び動脈瘤を可能な限り盲端化させるデザインを考慮して治療を行うことで、最終的な動脈瘤縮小及び良好な転帰を得ることが出来た。

13. 大腸粘膜下層深部浸潤癌に対する

内視鏡治療の選択に影響を与える因子の検討 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻
- 2) 昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)
- 3) 昭和大学病院内視鏡センター
- 4) こにしクリニック
- 5) 昭和大学統括研究推進センター

中谷 真也^{1,2)}, 片桐 敦²⁾, 野口 敏宏²⁾, 中山 顕皓²⁾,
樋口 健佑²⁾, 及川 脩²⁾, 鈴木 統大²⁾, 菊池 一生²⁾,
牛腸 俊彦²⁾, 柳澤 文人²⁾, 居軒 和也²⁾, 紺田 健一²⁾,
東條 正幸²⁾, 久保田祐太郎²⁾, 山村 冬彦³⁾, 小西 一男⁴⁾,
井上 永介⁵⁾, 吉田 仁²⁾

【目的】大腸粘膜下層深部浸潤 (T1b) 癌はリンパ節転移リスクを有するため, 所属リンパ節郭清を含めた外科的手術が推奨されている. しかし, 一般臨床ではこれらに対する内視鏡的切除が行われる場合があり, その治療選択に影響する因子は明らかになっていない.

今回我々は T1b 以深癌の内視鏡治療選択に影響を与える因子について検討した.

【方法】昭和大学病院で 2018 年 4 月から 2019 年 9 月までに内視鏡にて早期大腸癌と診断し, 内視鏡治療もしくは外科的治療を施行された T1b 以深癌 18 病変を用い検討した.

83 病変について静止画および年齢, 背景疾患の臨床情報を含む case series を作成した. 8 人の内視鏡医がその case series をそれぞれ review し, 深達度診断とその確信度, 内視鏡治療難易度, 選択されるべき治療法について回答した. 83 症例のうち T1b 以深癌 18 病変を抽出し, 治療選択に関連する因子について多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した.

【結果】18 例は T1b:16 例, T2:2 例であった. 多変量解析では, 内視鏡治療選択に影響する独立因子として内視鏡診断確信度と内視鏡治療難易度が有意因子として抽出された. 内視鏡診断確信度が低い場合と内視鏡治療難易度が低い場合に内視鏡治療が選択された.

【結論】T1b 以深癌に対する内視鏡治療選択に影響を及ぼす主な因子は, 内視鏡診断確信性と内視鏡治療難易度であった.

14. Ultra-performance liquid chromatography to quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-Tof-MS) を用いたヒト血漿中アミノグリコシド系抗菌薬の高感度・高精度分析の検討 (学位甲)

1) 昭和大学大学院医学研究科社会医学系法医学専攻

2) 昭和大学医学部法医学講座

3) 昭和大学医学部形成外科学講座

簗原 沙和^{1,2,3)}, 藤城 雅也²⁾, 李 曉鵬²⁾, 橋本 茉莉²⁾,
柿 佑樹²⁾, 黒木 知明³⁾, 門松 香一³⁾, 松山 高明²⁾

【目的】アミノグリコシド系抗菌薬(Amg)は広域スペクトラムを持ち濃度依存的殺菌作用を示す。近年、カルバペネム耐性菌等の拡大で Amg 使用は増加している一方、腎毒性や聴神経障害等の副作用から TDM が必要である。本研究では、ヒト血漿中 Amg について液-液抽出と UPLC-Q-Tof-MS による高感度・高精度分析を検討した。

【方法】本システムは UPLC-Q-Tof-MS 装置を用いた。試料調製はヒト血漿 100 μ L に Amg 5 種類と IS を添加後、0.1%ギ酸とアセトニトリルで混和し、上清を乾固後、再溶解し分析に供した。分析カラムは Scherzo SM-C18 MF を用いた。

【結果】Amg 5 種類と IS は、ESI 法による UPLC-Q-Tof-MS 測定で 3 分以内に感度良く検出された。1-100 μ g/mL の範囲で良好な直線性を示し、検出限界は約 0.5-2 μ g/mL であった。各薬物の精密質量同位体マススペクトルによる元素組成解析では、一致度も良好であった。ストレプトマイシン(SM)とゲンタマイシン(GM)を健常人 3 名で検討したところ、各々の血漿で SM は投与後 24 時間まで、GM は投与後 8 時間まで TDM が可能であった。

【考察】本法は、保持分離が困難な Amg について、簡便な液-液抽出前処理と新しいマルチモード ODS カラムを組合せた UPLC-Q-Tof-MS システムによる TDM 検証を実際例で試みた。どの薬物も保持良好で、実用性と信頼性の高い TDM が得られ、ヒト血中 Amg の簡便で高精度・高感度な分析が可能であった。本法は臨床と法中毒領域において有用である。

15. 舌下神経と C4 神経の活動におけるアセチルコリンの効果 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体調節機能学分野) 専攻
- 2) 昭和大学医学部生理学講座 (生体調節機能学部門)
- 3) 昭和大学歯学部口腔生理学講座
- 4) 昭和大学医学部救急・災害医学講座

香月 姿乃^{1,2,4)}, 池田 啓子^{2,3)}, 鬼丸 洋²⁾, 土肥 謙二⁴⁾,
泉崎 雅彦²⁾

アセチルコリン(ACh)は中枢神経において神経修飾物質として働く。その作用はニコチン受容体とムスカリン受容体を介し、主に興奮性である。ACh の呼吸活動への影響は、特に中枢性化学受容や舌下神経活動の制御との関連で興味深いテーマである。我々は新生ラットの摘出脳幹-脊髄標本において、舌下神経と第 4 頸髄前根神経(C4)活動、また傍顔面呼吸グループ(parafacial respiratory group: pFRG)を含む吻側腹外側延髄の吸息性・前吸息性ニューロンに対する ACh の作用を調べた。ACh を投与すると呼吸リズムが増加し、舌下神経と C4 のバースト振幅が減少し、舌下神経の前吸息性活動が亢進した。ACh は pFRG の前吸息性ニューロンの膜脱分極を引き起こした。舌下神経と C4 活動に対する ACh の作用はニコチン遮断薬であるメカミラミンにより部分的にブロックされた。また、ムスカリン受容体アンタゴニストであるオキシブチニンを投与すると、舌下神経のバースト振幅は有意に増加したが、C4 活動には有意な変化は見られなかった。これらの結果から、ACh による呼吸リズムの促進及び舌下神経活動への作用には、pFRG の前吸息性ニューロンが関与することが示唆された。さらに、ACh は脳幹-脊髄標本において舌下神経と C4 活動に異なる作用をもたらすことがわかった。

16. B 型大動脈解離に対する胸部ステントグラフト内挿術の治療成績 (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科外科系外科学 (心臓血管外科学分野) 専攻
- 2) 昭和大学藤が丘病院心臓血管外科
- 3) 昭和大学藤が丘病院放射線科

片岡 紘士^{1,2)}, 田中 弘之²⁾, 堀 祐郎³⁾

【目的】 StanfordB 型大動脈解離(DeBakey IIIb)に対する胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR)の至適手術時期を明らかにするためにその治療成績と大動脈の remodeling を検討した.

【対象と方法】 2014 年 4 月から 2019 年 10 月に StanfordB 型大動脈解離に対して TEVAR を施行した 40 例のうち DeBakey IIIb の偽腔開存型 17 例を手術時期が発症 3 カ月以内の早期群 10 症例 (46 日 \pm 25 日) と発症 3 カ月以降の慢性期群 7 症例 (7.0 年 \pm 5.3 年) に分けて retrospective に比較検討した. 手術前後で施行した造影 CT 検査において, A: 左鎖骨下動脈分枝直後, B: 気管分岐部レベル, C: 大動脈弁輪部レベル, D: 横隔膜部レベルでの胸部下行大動脈断面図の真腔面積・偽腔面積を測定した.

【結果】 両群ともに術後対麻痺, 脳梗塞, 在院死亡を認めず, 全例で entry 閉鎖を認め, 遠位弓部大動脈偽腔の血栓化を認めた. 早期群で retrograde type A aortic dissection (RTAD) を 1 例認めた. 早期群において真腔面積は A 以外の全ての断面で拡大し, 偽腔面積においても全ての断面で縮小を認めた(P <0.05). 慢性期群においては B の真腔面積が拡大を示す以外の傾向は見られなかった. 早期群の方が慢性期群より, 真腔面積の拡大と偽腔面積の縮小が顕著であり大動脈の early remodeling に差が見られた.

【結語】 発症から 3 カ月以内では aortic remodeling が早期に見られ, 発症早期における TEVAR は有用な治療戦略と考える.

17. 日本のもの忘れ外来における血中ビタミン B1 および B12 濃度と認知症との関連の性差 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院医学研究科社会医学系衛生学公衆衛生学専攻
- 2) 昭和大学医学部内科学講座 (脳神経内科学部門)
- 3) 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座

三木 綾子^{1,2,3)}, 金野 竜太²⁾, 落合 裕隆³⁾, 久保田怜美²⁾,
森 友紀子²⁾, 二村 明德²⁾, 杉本あずさ²⁾, 黒田 岳志²⁾,
笠井 英世²⁾, 矢野 怜²⁾, 稗田宗太郎²⁾, 小風 暁³⁾,
小野賢二郎²⁾

認知症や認知機能障害は、近年社会的および医学的に最も重大な問題の一つと考えられている。ビタミン B と認知症との関連は知られているが、その性差についてはいまだ十分に検討されていない。本研究では、ビタミン B1 および B12 と認知機能障害との関連について、昭和大学病院を受診した 188 人の患者を対象に男女別に検討した。

認知機能の評価には日本語版 Mini-Mental State Examination (MMSE) と改訂長谷川式認知症スケール (Hasegawa Dementia Scale-Revised:HDS-R) を使用し、それぞれ 23 点以下と 20 点以下を認知機能障害と定義した。ロジスティック回帰分析を用いて、認知機能障害に対するオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。血中ビタミン濃度を三分位で 3 群に分け、ビタミン濃度が最も高い群を third tertile (T3)、最も低い群を first tertile (T1) と定義した。

MMSE を用いて認知機能の評価した場合、女性では、T3 と比べて T1 の OR はビタミン B1 (OR:3.73, 95% CI:1.52-9.16) と B12 (2.97, 1.22-7.28) のいずれにおいても有意な上昇を認めた。一方、男性ではこのような統計学的に有意な OR の上昇は認められなかった。認知機能評価を HDS-R で行った場合にも、同様の結果がみられた。年齢、ビタミン B12 を調整しても、ビタミン B1 の T1 は女性において有意な OR の上昇を示した。

認知症の発症や進行には、ホルモンやアポリポタンパク E などの因子により性差が生じると考えられている。女性において、その機序にビタミン B1 が関連している可能性が示唆された。

18. 新たな歯科所見による個人識別法開発のための基礎研究 (一般)

- 1) 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座口腔衛生学部門
- 2) 昭和大学歯学部歯科保存学講座歯科理工学部門
- 3) 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座地域連携歯科学部門
- 4) 昭和大学臨床薬理研究所
- 5) 昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)

伊澤 光¹⁾, 片岡 有²⁾, 磨田友里子¹⁾, 浅井 英之³⁾,
龍 家圭⁴⁾, 三邊 武彦⁵⁾, 弘中 祥司¹⁾

2011 年に大規模災害が発生したことは誰もの記憶に残っていることであろう。2021 年 3 月現在, 身元確認が終了した遺体は 15,843 体, そのうち歯科所見のみによる身元確認数は 1,250 (約 8%) 体である。歯科医師による身元確認作業が非常に役立ったといえる結果である。

歯科所見による身元確認は, 1985 年に発生した日本航空 123 便墜落事故当時のやり方とほぼ変化がない。歯科所見による身元確認は, 大規模災害に限らず個別案件においても, 歯科医師および警察官を使った人海戦術である。約 30 年間, 歯科所見による身元確認に新たな方法が確立されていないことは, 学問的にも問題である。今後の大規模災害, 事故および認知症による徘徊などによる身元不明者の特定に対し, 限られた人的資源での作業効率, 安全性および確実性を向上させることが喫緊の課題である。

近年, 歯科医療で頻用される光学印象採得を活用し, デジタルデータを活用した新たな身元確認法を確立させることができると考えている。しかし, 光学印象採得されたデジタルデータのスーパーインポーズによる個人識別を行うことは, 非常に困難である。スーパーインポーズによる個人識別を簡便に行うために, 基準点および基準平面を決定させる実験をおこなった。

今回, 2 法による基準平面を考察し, どちらも個人識別が可能であった。今後, より精度の高い個人識別を行うことができる基準平面を検討する。

19. 上部尿路感染症患児から分離された基質拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の非カルバペネム系抗菌薬感受性と酵素型に関する検討

(昭和大学学術研究奨励金成果発表)

1) 昭和大学江東豊洲病院こどもセンター

2) 昭和大学医学部小児科学講座

3) 昭和大学病院臨床病理診断科

金澤 建¹⁾, 阿部 祥英¹⁾, 涌嶋 理那²⁾, 佐藤 義剛²⁾,
上條 香織¹⁾, 松橋 一彦¹⁾, 三川 武志¹⁾, 福地 邦彦³⁾

【目的】 上部尿路感染症患児から分離された基質拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌に対する非カルバペネム系抗菌薬の有用性と ESBL 酵素型の解析.

【方法】 対象は当院で診療した ESBL 産生大腸菌による上部尿路感染症 (UUTI) 患児 6 例である. 発熱を認め, 尿培養検査で陽性だった場合を上部尿路感染症と診断した. 抗菌薬感受性は米国臨床検査標準化委員会 (CLSI) に準拠した. CTX-M 型 ESBL 遺伝子 *bla*_{CTX-M} は PCR で検出して塩基配列を決定し, CTX-M 型の頻度を既報と比較した.

【結果】 男女比は 1:1 で, 平均月齢は 6.8 ± 6.1 であった. 菌血症やカルバペネム系抗菌薬の投与を要した例は無かった. 分離された菌株は全株ともセフメタゾール (CMZ), フロモキシセフ (FMOX), アミカシン (AMK) に感性的で, 4 株 (67%) はホスホマイシン (FOM) にも感性的であった. 分離菌の CTX-M 型 ESBL 遺伝子は, M-3, M-14 がそれぞれ 1 株, M-14 が 5 株で最多 (83%) であり, 世界的に M-15 が多いとする既報と相違を認めた.

【結論】 小児の菌血症を伴わない ESBL 産生大腸菌による UUTI では非カルバペネム系抗菌薬で治療でき, カルバペネム系抗菌薬への変更は必ずしも要さない. ESBL 産生大腸菌の酵素型は地域により検出頻度が異なり, 酵素型と抗菌薬感受性との関連があるかは今後の継続的な研究が求められる.

20. 血液透析患者におけるトランスフェリンと

筋肉量及び鉄代謝の関連性について (昭和大学学術研究奨励金成果発表)

- 1) 昭和大学医学部内科学講座 (腎臓内科学部門)
- 2) 前田記念新横浜クリニック
- 3) 柴垣医院戸越
- 4) 柴垣医院自由が丘
- 5) 川崎クリニック

池田 美紗¹⁾, 高橋 恵子²⁾, 平尾 圭一³⁾, 柴垣 圭吾⁴⁾,
宍戸 寛治⁵⁾, 本田 浩一¹⁾

【背景・目的】血液透析(HD)患者は、骨格筋の減少及び血清蛋白の減少を特徴とする栄養障害(protein-energy wasting(PEW))を呈する。最近、筋萎縮は鉄欠乏に関係することが非腎不全患者で示されている。トランスフェリン(Tf)は鉄輸送蛋白である一方で、栄養指標でもある。また、PEW 発症に関係する炎症因子や低栄養、うつ血は、機能性鉄欠乏の原因となる。以上より栄養障害と鉄欠乏は密接に関係しており、Tf の低下は筋肉量減少と関連する可能性が予測される。本研究の目的は、筋肉量と鉄動態の関連性を炎症因子や栄養指標、体液量を含めて検討することである。

【方法】維持透析クリニック 3 施設で HD 中の患者 126 名を対象に前向きコホート研究を 12 ヶ月間行った。透析前採血にて鉄代謝マーカー(Fe, TIBC, フェリチン, ヘプシジン 25), C 反応性蛋白(CRP), ミオグロビン, N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)を測定した。栄養状態はアルブミン値を用い、筋肉量はクレアチニンインデックスで評価した。体液量は細胞外液量/体液量比(ECW/TBW)を用いた。

【結果】Tf 低値群では CI は 4 ポイントで有意に低値を示した。多変量解析の結果では、Tf の減少にはヘプシジン 25 と Alb が有意に関係し、CRP やフェリチン、ミオグロビンとの関連性は認めなかった。また、Tf, ECW/TBW, NT-proBNP が CI 減少の独立した関連因子であった。

【結論】HD 患者では低栄養やヘプシジン 25 が Tf の低下と関係する。Tf は ECW/TBW や NT-proBNP とともに HD 患者の筋肉量減少の予測因子であることが示唆された。

21. 変形性膝関節症ラットモデルに対する防己黄耆湯の疾患修飾作用の検討

(昭和大学学術研究奨励金成果発表)

- 1) 昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)
- 2) 昭和大学藤が丘病院整形外科

奥茂 敬恭^{1,2)}, 池本 英志¹⁾, 大池 潤²⁾, 國枝 祐介²⁾,
砂川 正隆¹⁾

【はじめに】変形性膝関節症 (KOA) の進行に伴う歩行能力の低下や疼痛の慢性化は健康寿命の低下に関わる主要な要因であり, KOA の進行抑制や鎮痛に寄与する薬剤の普及は喫緊の課題である. 東洋医学では関節の腫れや痛みに対して防己黄耆湯 (BO) が処方される. 我々は KOA ラットモデルに対する BO の治療効果を検討した.

【方法】12 週齢の Wistar 系雄ラットに半月板不安定化 (DMM) 処置を施すことで KOA を誘導した. Control 群, Sham 群, DMM 群, DMM ラットに BO を 3 %混合した餌を与えた DMM+BO 群の 4 群を 4 週間飼育した (n = 6). 疼痛や運動機能評価は Rotarod test を行った. 膝関節の組織学的評価は Toluidine blue 染色や TRAP 染色を行った. 後角神経細胞やグリア細胞の活性化の評価として脊髄後角における pERK の発現量を調べた.

【結果】DMM 群において Rotarod test の成績は術後早期と術後 2 週以降に増悪していた. 組織学的には KOA の進行度が増悪し, 軟骨下骨中の破骨細胞数も増加していた. さらに脊髄後角における pERK の発現量も増加していた. これらの変化は DMM+BO 群において有意に改善効果を認めた.

【考察】BO は KOA の進行抑制効ならびに鎮痛効果を有することが明らかになった. BO には KOA の疾患修飾薬としての効能を持っていることが示唆された.