

## 第313回 昭和大学学会例会

日 時 5月25日(土) 午後1時  
場 所 1号館7階講堂(総合校舎)

メトヘモグロビン測定のための血液試料保存：  
グッドの緩衝液による希釈溶血液としての凍  
結保存法の家畜血・先天性メトヘモグロビン  
血症患者血への応用(学位甲)

社会医学系法医学専攻

鬼頭 昌大

法医学講座

入戸野 晋, 藤城 雅也, 李 曉 鵬

佐藤 啓造

メトヘモグロビン(Met-Hb)は採血後、全血のまま保存すると、短時間で還元されてしまう。先行研究でグッドの緩衝液を用い、弱酸性の希釈溶血液として $-30^{\circ}\text{C}$ に保存すれば、健康成人の無処理血と亜硝酸処理血を30日間ほぼ一定のMet-Hb値を保ったまま保存できることを報告している。今回は、この方法の家畜血と先天性Met-Hb血症患者血への応用を試みた。まず健康成人、ウシ、ウマ、ヒツジ各2例の無処理血を12種類の弱酸性緩衝液(リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム-カリウム、ACES, ADA, BES, Bis-tris, HEPES, MES, MOPS, MOPSO, PIPES)により希釈溶血し、 $-30^{\circ}\text{C}$ に90日間保存した。その結果、Met-Hb値の変動の少なかった4種類の緩衝液により健康成人、ウシ、ウマ、ヒツジ各2例の亜硝酸塩処理血および先天性Met-Hb血症患者血を希釈溶血し、 $-30^{\circ}\text{C}$ に90日間保存した。健康成人およびウシ、ウマ、ヒツジから採取した無処理血で12種類の緩衝液による溶血液を $-30^{\circ}\text{C}$ に保存したところ、リン酸カリウム緩衝液(KPi)もしくはグッドの緩衝液のうちACES, ADA, PIPESによる溶血液では90日後まで、ほぼ一定のMet-Hb値を保ったまま保存できた。しかし、健康成人および家畜の血液で作製した亜硝酸塩処理血のACESによる溶血液を $-30^{\circ}\text{C}$ に保存すると、90日後までに若干のMet-Hb還元が認められた。一方、先天性

Met-Hb血症患者血のPIPESによる溶血液を $-30^{\circ}\text{C}$ に保存すると、Hbの自動酸化による顕著なMet-Hb産生が認められた。さらに、先行研究で亜硝酸塩投与ラット血をKPiで保存すると、若干のMet-Hb産生がみられることを報告している。これらの結果を総合して考えると、ADAによる希釈溶血液としての $-30^{\circ}\text{C}$ での凍結保存が健康成人、家畜、ラットの血液および先天性Met-Hb血症患者血のすべてにおいて90日後まで、ほぼ一定のMet-Hb値を保ったまま保存できることが示唆された。

昭和大学皮膚科において1990～2010年に施行された外用薬のパッチテスト結果の解析  
(学位乙)

内科学系皮膚科学専攻

長村 蔵人

皮膚科学講座

北見 由季, 末木 博彦

横浜市北部病院皮膚科

保坂 浩臣

藤が丘病院皮膚科

中田土起丈

【背景】本来、疾患の治療目的で用いられる外用薬であるが、それ自体が接触皮膚炎を生じることも少なくない。したがって、外用部の皮疹新生や原病変の増悪が認められた場合は、パッチテストを行って原因薬剤を同定する必要がある。こうしたパッチテスト結果について外用薬毎の症例集積はなされてきたが、1施設での長期間にわたるデータの検討結果は報告されていない。

【目的】外用薬による接触皮膚炎を検討する目的で、20年間のパッチテスト結果を検討した。

【方法】1990年4月より2010年3月までの20年間に昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し、外用

部位に増悪ないしは新生の皮疹を認め、外用薬のパッチテストを施行した 316 名（男 101 名，女 215 名，平均年齢 50.1 歳，SD±21.8 歳）を対象とした。対象者の疾患は湿疹・皮膚炎群が 277 名（87.7%）で，そのうち 242 名（76.6%）は接触皮膚炎であった。パッチテストは被疑薬剤を健常皮膚に貼付し 48 時間後に除去した。光接触皮膚炎が疑われた 3 名に対しては，2 系列の貼付を行い，一方を 24 時間後に除去，1/2 MED の UVA を照射した。判定は 72 時間後に ICDRG（International Contact Dermatitis Research Group）基準に基づいて + 以上を陽性とした。

【結果】陽性反応は 316 名中 107 名（33.9%）に認められ，陽性者は非ステロイド系消炎剤のブフェキサマク 15 例，消毒薬のポピドンヨード 13 例の順に多かった。

【考察】ブフェキサマクに限らず非ステロイド系消炎外用薬は risk の大きい薬剤群と考えられた。使用機会の増減により，接触皮膚炎を生じる外用薬にも変遷が認められた。

【結論】接触皮膚炎の原因物質は必ずしも主成分ではなく，基剤によって生じた例も認められており，原因物質の同定が望ましいと考えられた。

### 腎腫瘍診断における ADC 値の有用性：3.0 T MRI による評価（学位甲）

内科系放射線医学専攻

笹森 寛人

放射線医学講座

西城 誠，須山 淳平，扇谷 芳光

廣瀬 正典，後閑 武彦

【目的】腎腫瘍は超音波，CT や MRI で偶然に発見されることがあるが，治療方針を決めるためには良悪性を含む鑑別診断が重要であり，CT や MRI で行われる。鑑別診断は脂肪の有無，造影効果や信号強度の違いにより行われるが，これらの方法では鑑別が困難な例もある。近年，MRI の拡散強調像におけるみかけの拡散係数（ADC：apparent diffusion coefficient）値が鑑別に有用であるとの報告がされている。しかしいずれも用いられている MRI は 1.5 T であり，3.0 T による報告はほとんどない。今回われわれは 3.0 T MRI を用いて得られた ADC

値と病理組織とを比較し，良悪性の鑑別や組織型の診断における ADC 値の有用性について検討した。

【方法】組織診断がついている腎腫瘍で 2007 年 3 月から 2013 年 2 月の期間に 3.0 T MRI が行われた 32 例を対象とした。ADC map の腫瘍内に約 10 mm<sup>2</sup> の関心領域を置き，得られた ADC 値の内，最も低いものを試料とした。ADC 値の計測は 2 名で行った。多群間における ADC 値の差を統計学的に検討し，Tukey-Kramer method にて  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

【結果】ADC 値は，明細胞型腎細胞癌（20/32）と比較して腎浸潤性腎盂癌（4/32）で有意に低かった。明細胞型腎細胞癌と比較して腎血管筋脂肪腫（4/32）で有意に低かった。

【考察】腎腫瘍診断において，腎血管筋脂肪腫や腎浸潤性腎盂癌と明細胞型腎細胞癌の鑑別が困難な例もあり，3.0 T MRI を用いて得られた ADC 値は，明細胞型腎細胞癌と腎浸潤性腎盂癌および明細胞型腎細胞癌と腎血管筋脂肪腫との組織学的な鑑別において有用である可能性が示唆された。3.0 T MRI を用いて得られた今回の結果は，1.5 T MRI を用いた過去の報告と同様であった。しかし 3.0 T と 1.5 T における ADC 値には有意差があるとする報告とないとする報告があり，今後さらなる検討が必要であると思われる。

### 婦人科開腹手術における，レミフェンタニル（2用量群）を使用した全身麻酔による手術侵襲ストレス抑制作用，術後 QOL に与える影響の比較検討（学位甲）

外科系麻酔科学専攻

田中 典子

藤が丘病院麻酔科

田中 雅輝，桑迫 勇登

レミフェンタニルは強力な鎮痛作用をもつ長短時間作用性の麻薬性鎮痛薬である。今回われわれは婦人科開腹手術においてレミフェンタニル通常量（0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ：0.25  $\gamma$  群）または高用量（1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ：1  $\gamma$  群）を用いて全身麻酔管理を行い，術中の血中ストレス反応の推移および術後の QOL について検討を行った。

【方法】2012 年 7 月から 2013 年 3 月の期間に昭

和大学藤が丘病院にて硬膜外併用全身麻酔により管理を行った婦人科開腹手術症例 24 例を対象とした。書面による同意を得た後に患者を無作為に 0.25 $\gamma$ 群, 1 $\gamma$ 群に振り分けた。プロポフォール, ロクロニウムにて麻酔を導入し, 空気, 酸素, セボフルランおよびレミフェンタニル 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  または 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  にて麻酔を維持した。術後鎮痛には 0.25% レボピバカインの硬膜外持続注入を施行した。麻酔導入後, 手術開始 10 分後, 手術開始 30 分後, 閉創開始時におけるカテコラミン, コルチゾール, ACTH, 血糖, インスリンの値を測定し, 手術終了後には輸液量, 尿量を測定した。また術後の QOL についても調査を行い, それぞれの項目について比較検討を行った。

【結果】術中のカテコラミン, ACTH, コルチゾール, インスリンはすべて 1 $\gamma$ 群において放出が抑制される傾向を示し, とくにドーパミン値は術中を通して有意に低値を示した。術中の尿量は 1 $\gamma$ 群において多く産生される傾向にあったが, 有意差は見られなかった。術後 QOL に関しては両群間に差を認めなかった。

【考察】婦人科開腹手術では, レミフェンタニルを高用量にて投与することにより, 手術侵襲によるストレス反応をより抑制できることが示唆された。

### 年長児および成人口蓋裂初回手術における粘骨膜弁壊死の原因の検討 —解剖学的見地から— (学位甲)

外科系形成外科学専攻  
桑原 大樹  
形成外科学講座  
吉本 信也

海外の口蓋裂ボランティア手術において, 年長児や成人での初回口蓋後方移動術では, 乳幼児に比べて硬口蓋部の粘骨膜弁 (以下: flap) の壊死を起こす率が高いことを経験した。そのため, その理由を, 解剖学見地から検討した。

【症例】2010 年にネパールで口蓋裂の手術を行った 15 歳以上の患者のうちの 13 例で, 男性 10 例 (17 歳~31 歳), 女性 3 例 (15 歳~24 歳) であり, 術中に, 骨の形態や大口蓋神経血管束の走行位置, 骨膜の厚さなどについて肉眼的に検討した。

【結果】乳幼児と比べてこれらの症例では, 全例において, 1. 大口蓋神経血管束周囲や披裂部, その他で薄い骨が壁状に屹立しており, 口蓋溝がより深くなっている, 2. 骨膜が薄いため, 大口蓋神経血管束が相対的に細い, という変化が見られた。性差は特に認められなかった。今回の検索範囲内での年齢と解剖学的変化の程度は比例しなかった。

【考察】1. 口蓋溝が深くなることによって血管神経束の剥離が困難となり, 剥離操作中に神経血管束を傷つけてしまう可能性が大きくなる。また, 口蓋溝が深いことによって大口蓋孔の位置の同定が困難となり, 口蓋溝の骨の屹立部を大口蓋孔と誤ってしまうことにより flap の血管茎が短くなる。そのため, flap の移動時に, 神経血管束に緊張がかかる。さらに, 口蓋溝周囲の骨壁や口蓋披裂部の骨が屹立していることにより, flap の移動時に神経血管束は屹立した骨の壁を乗り越えることになり, ここで圧迫される。2. 骨膜が薄いと剥離時に神経血管束を傷つけやすく, また, 緊張, 圧迫の影響を受けやすい。

以上の理由により, 年長児や成人の初回口蓋裂手術では flap の血流の途絶が起りやすく, 壊死をきたしやすいものと思われた。

### 悪性脳腫瘍におけるサバイビンと癌幹細胞発現解析 (学位甲)

外科系脳神経外科学専攻  
小林 裕介  
脳神経外科学講座  
水谷 徹  
薬理学講座 (医科薬理学部門)  
佐々木晶子, 辻 まゆみ, 宇高 結子  
小山田英人

【目的】悪性脳腫瘍は再発率が高く抗癌剤や放射線に対する抵抗性を得るために, 予後不良で根治治療が困難である。抵抗性を示す因子としてアポトーシスを抑制するサバイビンや, 自己複製能を有し再発や転移に関与する癌幹細胞 (CSC) が報告されている。今回, 悪性脳腫瘍の手術検体を用いて癌組織に含まれるサバイビンと CSC 発現について解析をおこなった。

【方法】1987 年から 2000 年に手術摘出した悪性脳腫瘍 grade 2 の Astrocytoma 32 例と grade 3 の Ana-

plastic astrocytoma 4 例と grade 4 の Glioblastoma 34 例の合計 70 例を対象とした。検体はホルマリン固定後、標本をパラフィン包埋し CD133 を含む CSC の検出抗体 PROM と サバイビン抗体を用いた。各抗体を 1 時間反応させた後、FITC 標識 2 次抗体と DMSO 溶液で核染色を 30 分間行い、Meta Xpress Image Analysis (Image Xpress MICRO High content screening system) を用いて観察および解析をおこなった。

【結果】対象年齢は 13 歳から 71 歳 (中央値 53 歳)、PORM 染色陽性率平均は Astrocytoma で 0.94、Glioblastoma では 0.89。サバイビン染色陽性率平均は Astrocytoma で 2.00、Glioblastoma で 1.99 だった。Grade と PROM、サバイビン発現は関係しなかったことから、CSC は Grade に関係なく常に腫瘍組織のなかに、一定量の割合で含まれていることが明らかとなった。

【結論】悪性脳腫瘍治療において抗がん剤や放射線治療に抵抗性を示すサバイビン発現抑制と再発や転移の要因である癌幹細胞の分化誘導の必要性が示唆された。

### Kudo 人工肘関節の有限要素法による応力解析 —肘関節角度を変化させた場合の応力変化について— (学位甲)

外科系整形外科学専攻

新妻 学

整形外科学講座

池田 純, 西川 洋生, 稲垣 克記

【目的】本研究の目的は表面置換型人工肘関節である Kudo 型人工肘関節において、設置した total elbow prostheses が周囲の骨組織に与える負荷を生体力学的に評価することである。

【方法】人工肘関節を設置し、1 kg のものを把持した状態で、肘関節角度を 30° 50° 70° 90° 95° 115° 135° と伸展から屈曲へ準静的に動作する場合をコンピュータ上で想定した。各角度の肢位保持に必要な筋力を設定した。肘屈曲筋として上腕二頭筋を、肘伸展筋として上腕三頭筋、腕橈骨筋を設定し筋収縮の有無で分類を行った。そして、その際の人工肘関節褶動面の反力を計算した。次に、その結果を用いて 3D-CAD 有限要素モデルを作成し、上腕骨およ

び尺骨骨組織の応力分布を評価した。

【結果】上腕三頭筋や腕橈骨筋の有無に関わらず、尺骨側コンポーネント遠位の周囲骨組織に高い応力が生ずる事が明らかになった。特に、肘関節角度 30° では尺骨コンポーネント先端周囲の骨組織に 1.0 MPa 以上の高い応力が生じ、コンポーネントの loosening を生ずる可能性が示唆された。上腕三頭筋、腕橈骨筋を作用させた場合、コンポーネント周囲骨組織にかかる応力は全体的に高値となり、生理学的により生体に近い筋力設定が必要であることがわかった。

【考察】尺骨骨組織の応力集中部は、実際の臨床における人工肘関節挿入例で loosening が生じる部位と一致しており、本研究に矛盾がないと考えられた。

### Small Dense LDL コレステロール値と安定冠動脈疾患患者の長期予後の検討 (学位甲)

内科系内科学 (循環器内科学分野) 専攻

西蔵 天人

内科学講座 (循環器内科部門)

木庭 新治, 横田 裕哉, 角田 史敬  
正 司 真, 横田 裕之, 細川 哲  
近藤 誠太, 辻田 裕昭, 塚本 茂人  
武藤 光範, 櫻井 将之, 濱寄 裕司  
小林 洋一

内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科部門)

平野 勉

【背景】Small dense-LDL コレステロール (Sd-LDL コレステロール) は動脈硬化惹起性が高いと考えられているが、冠動脈疾患の長期予後とどの程度相関しているかは明確になっていない。今回、脂質低下薬を内服していない安定冠動脈疾患の患者において Sd-LDL コレステロールや LDL コレステロールの値が安定冠動脈疾患患者の長期の予後にどの程度影響するか調べた。

【方法】対象は 2003 年 2 月から 2004 年 12 月の期間に当院で冠動脈造影を施行した、脂質低下薬を内服していなかった安定冠動脈疾患の患者連続 125 症例 (男性 105 名, 女性 20 名)。除外基準は 90 歳以上、3 か月以内の ACS、重症心不全、重度の腎障害、肝障害、エンタリー後 2 か月以内の死亡例。エンドポイントは心臓死、急性冠症候群、心不全入院、冠

動脈・末梢動脈の血行再建，脳梗塞で 2010 年 8 月まで追跡した。

【結果】イベントを起こしたのは 50 症例でそのうち死亡例は 9 例で全て心不全によるものであった。非致死性イベントは ACS が 8 例，心不全が 7 例，冠動脈・血行再建が 25 例，脳梗塞が 1 例であった。各種検査値を対象の中央値で 2 群にわけイベント発生率を比較したところ，LDL コレステロールでは両群間でイベント発生率の差を認めなかった。Sd-LDL コレステロール，HDL コレステロールでは 2 群間でイベント発生率に有意差を認め，Sd-LDL コレステロールは高値群で，HDL コレステロールは低値群でより高いイベント発生率を認めた。

【結論】ベースラインでは脂質低下薬を内服していない安定冠動脈疾患患者を約 5 年間追跡したが，ベースラインでの Sd-LDL，コレステロールの高値が心血管イベントの発生率を上昇させることがわかった。安定冠動脈疾患患者において，LDL-コレステロールより Sd-LDL コレステロールの上昇が心血管イベントに強く関係していた。

#### 麻酔器用人工呼吸器におけるコンプレッションボリューム補正機能（学位甲）

外科系麻酔科学専攻

盛 直 博

麻酔科学講座

桑 迫 勇 登

薬学部社会健康薬学講座（医薬品評価薬学部門）

岩 井 信 市

【目的】呼吸不全に用いる人工呼吸器の性能は多機能であるが，麻酔器用人工呼吸器の機能は従来極めて単純であった。従量式換気モードでは弾性のある人工呼吸器回路が吸気時に拡張するため，コンプレッションボリュームによる回路内喪失分が存在する。全身麻酔中の呼吸系コンプライアンスの低下に伴いコンプレッションボリュームは増加するため，設定通りの一回換気量が患者に供給されない可能性がある。近年コンプレッションボリュームの影響を是正した新世代の麻酔器用人工呼吸器が市販されているが，その補正機能は機種により異なる。

【方法】今回 SAI<sup>TM</sup>（ドレーゲル社）Cato<sup>TM</sup>（ドレーゲル社），CanopusF3<sup>TM</sup>（泉工医科工業社）の

3 機種種の麻酔器用人工呼吸器の精度を検討した。麻酔器の新鮮ガス流量を 6 L/分に設定し，一回換気量を 600 ml に設定した。TTL テスト肺の気道抵抗を 20 cmH<sub>2</sub>O/L/分に設定し，コンプライアンスを 45，35，27，18 ml/cmH<sub>2</sub>O に変化させた際のテスト肺に到達する一回換気量を換気量計で測定した。

【結果】各麻酔器の人工呼吸器におけるテスト肺のコンプライアンスが 45 ml/cmH<sub>2</sub>O の時は設定に近い一回換気量が得られた。しかしコンプレッションボリューム補正機能を有しない SAI<sup>TM</sup> では肺コンプライアンスの低下に伴い実測一回換気量は減少し，コンプライアンスが 18 ml/cmH<sub>2</sub>O 時には設定値の 85% しかテスト肺に流入しなかった。一方コンプレッションボリューム補正機能を有する Cato<sup>TM</sup> と CanopusF3<sup>TM</sup> では肺コンプライアンスの低下に伴い実測一回換気量は軽度減少したが，設定一回換気量との較差は 4% 以内であった。

【結論】駆動方式は異なるが，Cato<sup>TM</sup> と CanopusF3<sup>TM</sup> のコンプレッションボリューム補正機能は成人症例に対しては十分に有用であると思われる。

#### 胆嚢 intracystic papillary neoplasm (ICPN) の臨床病理学的検討（学位甲）

病理系病理学（病理学分野）専攻

磯 崎 正 典

病理学講座（病理学部門）

大 池 信 之

豊洲病院外科

熊 谷 一 秀

東海大学附属八王子病院病理診断科

田 尻 琢 磨

胆嚢癌切除材料 57 例を対象に，膵・胆管の intraductal papillary neoplasm の概念に含まれる腫瘍 (ICPN) —ここでは胆嚢内腔に乳頭状ないしポリープ状の限局的非浸潤性腫瘍 (≥ 1 cm) を形成するものと定義する—とそれ以外の腫瘍 (non-ICPN) に分類し，臨床病理学的な比較検討を行った。

【結果】23 例が ICPN，残りの 34 例が non-ICPN に分類された。多くの ICPN は組織形態学的に heterogeneous であったが，優勢像で評価すると，増殖形態は papillary 優位が 16 例，tubular 優位が 7 例，細胞系統は gastric-pancreatobiliary type 優

位が 21 例, intestinal type 優位は 2 例みられ, 最も多い形態は papillary な pancreatobiliary type であった (12/23 例). また, ICPN 例と non-ICPN 例の比較において, 深達度 (Tis+T1/T2+T3) は ICPN 例が 14/9 例, non-ICPN 例は 13/21 例, リンパ節転移有りは 6%, 43%, 遠隔転移有りは 0%, 6% と ICPN 例の方の進行度が低い傾向にあり, リンパ節転移に関しては有意差 ( $p=0.01$ ) が得られた. 術後の予後に関して 3 年生存率は ICPN 例が 91%,

non-ICPN 例は 52% で有意差がみられた ( $p=0.03$ ) が, 5 年生存率 (67%, 31%) および Log rank 検定では有意差は得られなかった.

【まとめ】 ICPN は病理学的に膵 IPMN/ITPN や胆管 IPN に類似し, これらの counterpart と考えられた. また, 通常の胆嚢癌に比べ進行が比較的緩徐である点も共通の特徴と思われた. 一方で, 膵や胆管と異なり, 組織形態的に pancreatobiliary type や tubular growth を示す頻度が高く, 興味もたれた.