

第314回 昭和大学学会例会

日 時 9月28日(土) 午後1時
場 所 1号館7階講堂(総合校舎)

陳旧性眼窩骨折患者に対する手術適応の決定に用いる眼窩シネモードMRIの基準値作成とその応用(学位乙)

外科系形成外科学専攻
丸山 直樹
昭和大学藤が丘病院形成外科
角谷 徳芳

陳旧性眼窩骨折患者の手術適応を決定する際、当科では眼窩シネモードMRI検査を実施している。眼窩シネモードMRIは、眼窩MRIの静止画像を連続表示させることで、眼球運動や外眼筋の運動を動画として捉える検査方法であるが、現時点で読影基準は統一されておらず、読影は治療者の主観にまかされているのが現状である。そこでわれわれは、眼窩シネモードMRIの基準値を作成し、その応用について検討した。

まず、20代から50代の健常ボランティアを各年代で男女5人ずつ募り、矢状断上下運動、冠状断上下運動、水平断左右運動、冠状断左右運動、計4種類の眼窩シネモードMRIを撮像した。そして各画像を計測し、眼窩シネモードMRIの基準値を作成した。矢状断上下運動では、下直筋の伸展率、収縮率、菲薄化率、肥厚率、視神経の振幅を求めた。冠状断上下運動では、下壁下直筋距離、下直筋内直筋距離等を求めた。正常例では、最上方視時から最下方視時になるに従って段階的に眼窩底と下直筋間に間隙が出ていく現象が全例に見られた。この現象は、下直筋と眼窩底間の癒着の有無を評価するのに有用なサインであると考えられ、陳旧性眼窩底骨折の際の眼球運動障害の評価に使用した。水平断左右運動では、矢状断上下運動と同様に内直筋の収縮率や伸展率を求め、冠状断左右運動とともに陳旧性眼窩内壁骨折の評価に使用した。冠状断左右運動で、眼球の最外転時に視神経に押されて内直筋が三日月

型に窪む現象が正常ボランティアの97.5%に見られた。このサインが見られれば、内直筋に癒着がなく柔らかい状態であることが示唆された。

主観的、直感的に眼窩内の病態を捉えられるということが眼窩シネモードMRIの利点であるが、今回われわれが求めた基準値を適用することで客観的な評価も出きるようになった。それにより、眼窩シネモードMRIは、陳旧性眼窩骨折の手術適応の決定あるいは、術後評価において有用な検査方法になると考えられた。

タニケットを使用した四肢整形外科手術におけるレミフェンタニルの手術侵襲ストレス抑制効果(学位乙)

外科系麻酔科学専攻
篠田 威人
藤が丘病院麻酔科
村上和歌子, 奥 和 典, 長谷川優子
田中 雅輝, 桑迫 勇登

現在、手術侵襲を評価する指標および鎮痛をモニタリングする機材や方法が確立されていないため、循環動態の変動を鎮痛の指標とした麻酔管理が行われている。鎮痛の指標としては、各種ストレスホルモンの測定が有用と考えられるが、測定にかかる時間やコストの点から実際に用いられることはない。それに比べて術中に簡便に測定が可能な血糖値、尿量などは鎮痛の指標となりうる可能性がある。

またタニケットを使用する整形外科手術では手術時間の経過と共に阻血痛が強くなり(手術侵襲が大きくなり)、術中の血圧上昇など循環動態の管理に難渋することがある。全身麻酔における鎮痛目的で広く用いられているレミフェンタニルは、調節性に優れ蓄積性がないため、手術中に十分な鎮痛用量を安全に投与することが可能である。そこで今回、レ

ミフェンタニルのストレス抑制効果について比較検討を行った。

タニケットを使用する整形外科手術患者において、術中鎮痛をレミフェンタニル 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (A 群, 10 名) または 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (B 群, 10 名) により全身麻酔を行った患者を対象に、タニケット実施前後のストレスホルモン、インスリン、血糖値を測定した。副腎皮質ホルモン、コルチゾール、抗利尿ホルモン、アドレナリン、ノルアドレナリンは B 群が A 群より有意に低値を示した。またドパミン、インスリン、血糖値は両群間に有意な差は認められなかった。

変形性膝関節症患者線維芽細胞の細胞外マトリックス分解酵素産生に及ぼすグルコサミンの効果 (学位甲)

生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

五味 範浩

生理学講座 (生体制御学部門)

吉田 宜生, 高島 将, 石川慎太郎

久光 正

生理学講座 (生体制御学部門)

保健医療学部作業療法学科

浅野 和仁

変形性膝関節症 (以下膝 OA) は整形外科領域では重要な疾患の 1 つである。近年、膝 OA に対し良好な効果を認めるとしてグルコサミンが取り上げられ健康補助食品としての使用量が著増している。関節軟骨基質の変性には炎症性細胞、滑膜細胞、軟骨細胞などから産生される細胞外マトリックス分解酵素 (MMP) 等の酵素が重要な役割を果たしており、今回、膝 OA 関節由来線維芽細胞を対象にグルコサミン塩酸塩 (以下 GH) の MMP 産生に及ぼす効果を細胞培養実験によって検討し、GH の膝 OA に及ぼす効果について考察を加えた。本研究の対象者は昭和大学藤が丘病院整形外科、同関連病院を関節全置換術のために受診した膝 OA 患者 5 例の手術時に採取した関節滑膜組織から細胞を分離・培養した。

上記細胞の刺激に使用する TNF- α の至適濃度を調べ、誘導される線維芽細胞からの MMP 産生に及ぼす GH の効果、TNF- α 依存性 MMP mRNA 発現

に及ぼす GH の効果を検討し、TNF- α 依存性転写因子の活性化に及ぼす GH の効果を NF- κB を対象に検討した。TNF- α 添加群の MMP-2 濃度は TNF- α 非添加群と比べ有意に高かった。添加する TNF- α の濃度を増加させたところ、線維芽細胞の MMP-2 産生能はさらに増強した。GH 添加を行うことで TNF- α 依存性 MMP-2 産生は有意に抑制された。また、GH が MMP-3, MMP-13 の産生を有意に抑制した線維芽細胞を 2.5 ng/ml の TNF- α で刺激したところ、MMP mRNA の有意な増加が観察され、この TNF- α 依存性 mRNA の増加は、1.0 mg/ml 以上の GH 添加により有意に抑制された。次に、線維芽細胞を 2.5 ng/ml の TNF- α で刺激したところ、核内 NF- κB 濃度は非刺激細胞と比較し、有意に増加した。0.5 mg/ml の GH を細胞培養系に添加したところ核内 NF- κB の濃度に著明な変化は観察されなかったが、1.0 mg/ml 以上の GH で細胞を処理すると、TNF- α 刺激によって誘導される核内 NF- κB 濃度の増加が有意に抑制された。GH は関節軟骨変性に関する MMP の産生抑制作用を示した。膝 OA 患者の自宅での生活指導の一環に GH 摂取を組み入れることが有用と考えられる。

青色 LED 光照射はウシ網膜色素上皮細胞において活性酸素種と過酸化脂質を生成し、細胞傷害を引き起こす (学位甲)

生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

渡邊 一恵

生理学講座 (生体制御学部門)

中西 孝子, 久光 正

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

腫瘍学講座顎顔面放射線学分野

馬嶋 秀行, 犬童 寛子, 末永 重明

眼科学講座

植田 俊彦

横浜薬科大学

小澤 俊彦

昭和大学

安原 一, 小出 良平

【目的】可視光のなかでも短波長の光は長波長に比べ網膜傷害を引き起こす危険性の高いことが一般的に知られている。視細胞あるいは網膜色素上皮

(RPE) 細胞に吸収された光は光化学反応による酸化ストレスを介して細胞傷害を引き起こすと考えられている。本研究では青色 LED 光による RPE 細胞内活性酸素種 (ROS) と過酸化脂質生成、これに続く細胞傷害について実証した。

【方法】牛の眼球より採取した RPE を DMEM で継代培養し、3 または 4 代目を実験に使用した。青色 LED の照射密度は 4.8 mW/cm^2 に固定し、照射時間を変え照射量を調整した。青色 LED 照射 24 時間後の RPE 細胞生存率は XTT 法にて、細胞傷害は培地に放出された LDH 活性を測定し評価した。RPE 細胞の生存率および傷害はコントロール (非照射) 群に対する百分率を用いた。一方、照射直後の RPE 細胞内 ROS 産生量は、酸化感応性脂溶性色素である dihydrorhodamine 123 (DHR) の蛍光強度 (intensity/cell) を、過酸化脂質は主な生成物である 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) の蛍光免疫染色による蛍光強度 (intensity/cell) を共焦点レーザー顕微鏡画像解析により測定した。

【結果】青色 LED 光 50 J/cm^2 照射 24 時間後、RPE 細胞生存率は 74% に有意に低下し、細胞傷害は 365% と有意に増加した。青色 LED 光 1, 10, 50 J/cm^2 照射直後、ROS 産生はそれぞれ 154%, 177%, 395% に、HNE intensity は 211%, 359%, 746% と有意に増加した。

【結論】青色 LED 光照射直後の酸化ストレスが細胞傷害の引き金になること、そして、細胞の酸化ストレスは 1 または 10 J/cm^2 という少ない照射でも起こることが明らかとなった。

移植腱に骨膜を使用した半月板再建術における組織学的検討 (学位乙)

生理系解剖学 (顕微解剖学分野) 専攻

谷川 直昭

解剖学講座 (顕微解剖学部門)

前田慎太郎, 中山 博喜, 福原 大祐

平田 裕也, 塩田 清二

社団育成社佐々木病院

横浜鶴見スポーツ&膝関節センター整形外科

石川 大樹

【目的】自家腱を用いた半月板再建術に関する報告は散見されるが、その成績は必ずしも良好ではな

い。われわれは半腱様筋腱に骨膜を被覆した移植腱を作製して半月板再建術を行い、比較的良好な臨床成績を得ている。しかし、その組織学的効果は不明なため、日本白色家兎を用いた実験系を作製し、骨膜が移植腱に及ぼす影響を検討した。

【材料と方法】日本白色家兎 12 羽の両後肢 (24 肢) を用いた。両膝とも内側半月板を切除し、同部位に長趾伸筋腱を移植して半月板を再建した。右膝には長趾伸筋腱をそのまま移植し (非骨膜群)、左膝には長趾伸筋腱に両脛骨から採取した骨膜を巻き付けて移植した (骨膜群)。術後 2, 4, 8, 12 週で各 3 羽ずつ屠殺し、腹大動脈より朱色墨汁とゼラチンを混ぜた溶液を注入して血管鑄型を作製。肉眼的観察をした後、放射状に矢状断連続切片標本 (masson-trichrome 染色) を作製し、光学顕微鏡にて観察した。

【結果】移植腱の肉眼的観察では、全ての週において骨膜群の方が非骨膜群に比べて血管像が鮮明に見られ、経時的に血管像の範囲は広がっていた。形状も半月板様に変化し先端の先細り現象が見られ、骨膜群の方が早期から半月板に近い形状となっていた。組織像は、骨膜群では 2 週で先細り部位と内部領域に膠原繊維、未分化細胞の浸潤がみられた。4 週で全領域に膠原繊維、先細り部位に滑膜様細胞と内部に肥満軟骨細胞がみられ、内軟骨性骨化所見を認めた。8 週で先細り部位に滑膜様細胞が集簇していた。12 週で軟骨細胞・肥満軟骨様細胞が縦列化しており、先細り部位には滑膜化成化像がみられた。非骨膜群では 2 週で移植腱の変性像が目立った。その後、概ね骨膜群と同様の組織変化を示したが、腱組織が吸収・置換されていく過程の遅れや不全が生じていた。

【考察】移植腱に骨膜を被覆することにより、移植腱内に血管新生を誘導し、早期に半月板様組織へ変化することが示唆された。

高齢者小細胞肺癌に対する carboplatin, irinotecan 併用第Ⅱ相試験 (学位乙)

内科系内科学 (呼吸器・アレルギー内科学分野) 専攻

村田 泰規

内科学講座 (呼吸器・アレルギー内科学部門)

大木 康成, 杉山 智英, 楠本壮二郎

白井 崇生, 山岡 利光, 奥田健太郎

大西 司, 足立 満, 相良 博典

腫瘍分子学講座

大森 亨

【背景と目的】小細胞肺癌の約 30% が 70 歳以上の高齢者であり, 現在のところ高齢者小細胞肺癌に対する標準治療はない. Irinotecan 単剤で再発小細胞肺癌に対して 47% の奏成功率を示し 70 歳以下の未治療 ED 小細胞癌で Cisplatin + Irinotecan は標準治療の一つとなっている. Carboplatin は Cisplatin より腎毒性や消化器毒性が軽減されているため, 高齢者に投与しやすい. また Carboplatin と Irinotecan は相乗効果を示すことが報告されている. そこでわれわれは高齢者小細胞肺癌症例に対する Carboplatin と Irinotecan 併用療法の有効性と安全性を検討することを目的とした.

【対象と方法】2005 年 10 月から 2009 年 11 月までに当院において Carboplatin と Irinotecan を投与した前治療歴のない 70 歳以上の小細胞肺癌患者 30 例を対象とした. 年齢中央値は 76 歳 (70 ~ 86). 臨床病期は ED が 21 例, LD が 9 例. PS (performance status) は 0 が 2 例, 1 が 25 例, 2 が 3 例であった. 全体の 86% が何らかの合併症を有していた.

【結果】効果は CR が 6 例, PR が 19 例, SD が 0 例, PD が 3 例であった. 奏成功率は 83% で生存期間中央値は 16.3 か月, 無増悪期間中央値 8.3 か月であった. Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症が 83.3%, 血小板減少が 46.7%, 貧血が 60.0%, 感染が 23.3%, 下痢が 20.0%, 吐き気が 3.3% であった. 薬剤性肺炎および治療関連死は認めなかった. 高齢者に対して認容性は十分であり, かつ効果も高齢者を対象とした他の臨床試験と比べても遜色ない結果であった.

【結語】高齢者小細胞肺癌に対して Irinotecan, Carboplatin 併用療法は有効であり, かつ安全に投与することができた.

注入前後の母乳中脂肪濃度の変化 (学位甲)

内科系小児科学専攻

井川 三緒

小児科学講座

村瀬 正彦, 水野 克己, 板橋家頭夫

【はじめに】早産児にとって母乳栄養は成長発達のみならず合併症の軽減など多くのメリットがある. 経口摂取できない早産児は経管栄養が必要となるが, これまでに注入後に母乳中脂肪濃度が低下するという報告が散見され, 児の摂取カロリーの低下が懸念される. 今回われわれは注入後の脂肪濃度低下について, 冷蔵母乳, 冷凍母乳, 人工乳で違いがあるか, また冷凍母乳において栄養カテーテルの材質, 太さ, 注入速度の違いによって脂肪濃度低下に変化が出るか検討を行った.

【方法】同意を得た 10 人の母親から提供された母乳のうち冷蔵母乳 15 検体, 冷凍母乳 10 検体の母乳中脂肪濃度を, Human Milk Analyzer (Miris 社) を用いて注入前後で測定した. また人工乳 6 検体の脂肪濃度を注入前後で測定した. 次に冷凍母乳 160 検体を, PVC フリーおよび DEHP フリーの 2 種類のカテーテルについて 3 ~ 6 Fr の 4 種類の太さのものを用い, 30 分または 60 分間で注入し, それぞれ 10 検体ずつ測定した. 脂肪濃度の変化の評価には, 低下率 (注入後/注入前の脂肪濃度比) を用いた. 統計は, ウィルコクソン符号付き順位和検定, クラスカルワリス検定, マンホイットニー検定を用いた.

【結果】冷蔵母乳 (-5%), 冷凍母乳 (-19%) とともに注入後で統計学的明らかに脂肪濃度低下が認められた. 一方で人工乳は脂肪濃度の低下は認めなかった. また冷凍母乳の脂肪濃度低下率は, 栄養カテーテルの材質, 注入速度の違いの間で有意差は認めず, 太さとの相関関係もなかった.

【結論】今回の検討により, どのような条件下でも注入後に母乳中脂肪濃度の低下がみられるが, 冷蔵に比べ冷凍母乳の方が低下率が大きかった. 冷凍母乳を使用するには以上を考慮し, 栄養計画を立てていく必要がある.

らせん腺腫における非上皮系細胞の免疫組織学的解析 (学位甲)

内科系皮膚科学専攻

飯田 剛士

皮膚科学講座

岩井 信策, 北見 由季, 秋山 正基

末木 博彦

藤が丘病院皮膚科

保坂 浩臣

【背景】らせん腺腫は腫瘍実質内に非上皮系細胞が分布することが報告されている。実質内にランゲルハンス細胞の存在が指摘されているが、その他の非上皮系細胞の本態は不明な点が多い。

【目的】腫瘍実質と間質の非上皮系細胞を免疫組織学的に解析し、その意義を検討する。

【対象と方法】過去 10 年間に経験したらせん腺腫 5 例の手術標本を対象とした。S100 と CD1a および CD3 と CD1a の二重免疫蛍光抗体法ならびに CD1a, CD3, CD4, CD8, CD79a, CD68, CD56, ICAM-1, HLA-DR の免疫組織化学的検討を行った。

【結果】CD1a と CD3 は腫瘍の実質に均等に分布していた。CD4 と CD8 はいずれも実質に分布し、CD8 が優位であった。ICAM-1 は実質の非上皮系細胞と一部の上皮系細胞に分布していた。CD79a は実質と間質に少数分布していた。CD68 は間質にのみ少数分布していた。CD56 陽性細胞は見られなかった。HLA-DR はランゲルハンス細胞と上皮系細胞の一部に陽性であった。蛍光抗体二重染色では実質内の S100 陽性細胞の大部分は CD1a も陽性であった。CD1a 陽性細胞のほぼ半数に CD3 陽性細胞と接触する像がみられた。

【結論】らせん腺腫の実質内には樹状突起を有する CD1a 陽性のランゲルハンス細胞が、ほぼ均等に分布している点の特異であった。実質内の非上皮系細胞は CD8 優位の T 細胞が大部分を占めていた。ランゲルハンス細胞と T 細胞の接触像が見られたことから何らかの腫瘍免疫機序が働いている可能性が示唆された。

中皮腫と反応性中皮の細胞学的鑑別—細胞質内空胞含有細胞の出現率について— (学位乙)

病理系病理学 (臨床病理診断学分野) 専攻

磯崎 岳夫

病理学講座 (臨床病理診断学部門)

瀧本 雅文, 太田 秀一

横浜市北部病院臨床病理診断科

北村 隆司

臨床病理診断科

津田 祥子

藤が丘病院臨床病理診断科

楯 玄 秀, 光谷 俊幸

【背景】中皮腫は近年、発症数が増加している疾患である。その細胞像は非常に多彩であり、腺癌や反応性中皮との鑑別が困難であることから細胞診での診断率は高くはない。

【目的】体腔液標本での細胞質内空胞含有細胞の出現率が中皮腫と反応性中皮の鑑別に有用であるか検討した。

【方法】対象は上皮型中皮腫 17 例と反応性中皮 10 例の体腔液標本を用いた。細胞質内空胞含有細胞を①全周性辺縁空胞様細胞 (peripheral vacuole-like cell: 以下 PV 細胞), ②中心部空胞細胞 (central vacuole cell: 以下 CV 細胞), ③ PV 細胞と CV 細胞の条件を満たさない空胞含有細胞である空胞細胞 (vacuole cell: 以下 V 細胞) の 3 型に分類し、それぞれの出現率を中皮腫群, 反応性中皮群で比較検討した。また、中皮腫群を出現形態により立体的集塊出現群 (中皮腫 A 群) と平面的集塊や孤在性の出現を主体とする立体的集塊非出現群 (中皮腫 B 群) に分類し、同様に検討した。

【結果】中皮腫群での PV 細胞の出現率は反応性中皮群と比較して有意に高かった ($p < 0.01$)。中皮腫 A 群と中皮腫 B 群, 中皮腫 B 群と反応性中皮群における比較検討では PV 細胞, CV 細胞の出現率が中皮腫 B 群で有意に高かった (PV 細胞: $p < 0.01$, CV 細胞: $p < 0.05$)。

【結語】中皮腫と反応性中皮の鑑別, 特に反応性中皮との鑑別を要する平面的集塊, 孤在性出現を示す中皮腫症例においては PV 細胞, CV 細胞の出現は有用な鑑別所見になり得ると考えられた。よって

PV 細胞, CV 細胞が認められた場合は中皮腫の可能性を考え, 積極的な臨床的精査が望ましい. また, 細胞診検査において反応性中皮と診断され易い中皮腫症例の誤判定を防ぐことが可能になると考えられた.

小型生体情報センサの開発 (学位甲)

外科学系外科学 (小児外科分野) 専攻

田山 愛

外科学講座 (小児外科学部門)

土岐 彰

国立成育医療研究センター・臨床研究センター

山下 紘正, 北角権太郎, 千葉 敏雄

【はじめに】災害現場において人の生体情報を確認するべく, 小型で少ない体表面積でも測定できる医療機器の重要性が高まりつつある. これまでわれわれは, それを可能とする生体情報モニターとして, 人の頸から頭側に着目し, イヤホン式の生体情報モニターの開発に取り組んできた. その結果, 重要なバイタルサインである心拍数の計測結果は, 既存のモニター機器によるものとほぼ同様であることを確認した. 耳本来の機能は外部環境から音を聞くことにあるが, このように, 外耳道を通じて圧力・振動を測定することで生体情報を取得することも可能で

ある. すなわち, 人の外耳道を密閉し鼓膜および外耳道から発生する微小な圧力変化を測定することにより, 約 2Hz ~ 20Hz の範囲の心圧信号 (外耳道内) として心拍圧を取得することが可能である. われわれは, このようにして取得された心圧信号を, データ処理プログラムを用いて解析することで心拍数が測定出来る, 新しいイヤホンセンサを開発することができた. 開発されたイヤホンセンサと既存の生体情報センサの双方をウサギに用いることで, 動物実験によるデータの相関性確認を行った.

【方法】ウサギは体重約 3 kg の日本白色雑雌を用いた. 全身麻酔下に, 既存の生体情報センサと, われわれの開発したイヤホンセンサをウサギに装着し, 酸素濃度を 10 分毎に 5% ずつ低下させることにより進行性の低酸素環境を作成し, 双方のセンサによる心拍数測定の結果を比較した.

【結果】既存の生体情報センサとわれわれが開発したイヤホン式のセンサ使用にて, ほぼ同一の結果が得られた.

【考察】われわれはイヤホン式の生体情報センサを開発し, 人での心拍数計測も出来ている. この技術は, 小型・簡便で誰にでも装着でき, また無侵襲であるという利点をも有していることから, 安全性, 確実性を高めることにより, 生体情報の新しい取得手段として有用なものになると期待される.