

第315回 昭和大学学士会例会（医学部会）

日 時 平成26年2月15日（土） 午後1時
場 所 1号館7階講堂（総合校舎）
担 当 内科学講座（神経内科学部門）・
外科学講座（乳腺外科学部門）

1. 3種類のビデオ喉頭鏡 Glidescope[®], Kingvision[®] スタンダードブレード, McGRATH[®]による気管挿管時間と喉頭視野の比較検討（学位甲）

外科系麻酔科学専攻

盛 直博¹⁾

¹⁾ 豊洲病院麻酔科

²⁾ 藤が丘病院麻酔科

³⁾ 麻酔科学講座

奥 和典²⁾, 丸井 輝美²⁾

桑迫 勇登²⁾, 大嶽 浩司³⁾

【目的】近年ビデオモニターを装備した間接視型喉頭鏡が開発され、その操作性に注目が集まっている。ビデオ喉頭鏡のMacintosh喉頭鏡に対する優位性を示す報告はこれまで多くみられるが、各ビデオ喉頭鏡の間での操作性の比較においては一定の見解が得られていない。今回チューブガイドのないビデオ喉頭鏡であるGlidescope[®]（G群）、Kingvision[®] スタンダードブレード（K群）、McGRATH[®]（M群）を全身麻酔の気管挿管の際に用い、挿管時間、喉頭視野を比較検討した。

【方法】気管挿管を用いた全身麻酔を施行する定期手術患者でASA 1から3の患者、各群30名ずつ計90名が対象となった。どのデバイスを用いるかは入室時に無作為に決定された。全身麻酔を導入し、マスクによる酸素化ののち気管挿管が施行された。気管挿管は麻酔科専門医以上が担当した。主要評価項目は挿管時間、喉頭視野の尺度であるCormack/Lehane分類であり、挿管施行者とは独立した評価者が計測を行った。ここで挿管時間とは、デバイスを手に持った時点から挿管後呼吸バッグを押して胸郭の上がりを確認した時点までの時間

とする。

【結果】気管挿管はすべての群において全例1回目で成功し、有害事象の発生はなかった。挿管時間はG群で32.24 ± 7.07秒、K群で32.07 ± 6.17秒、M群で28.65 ± 5.78秒となり、G群・K群に比較してM群で有意に挿管時間が短くなった（ $p < 0.05$ ）。喉頭視野はG群・M群に比較してK群で有意にCormackグレードが低くなり、M群はG群に比較してCormackグレードが有意に低下した。M群では喉頭展開から挿管終了までの時間が他群に比較して有意に短かったことから挿管時間全体の短縮に寄与したと思われる。

【結論】3種類のチューブガイドのないビデオ喉頭鏡のうちMcGRATH[®]は有意に短い時間で挿管可能であった。

2. 3種類のビデオ喉頭鏡 Airtraq[®], Kingvision[®], Airwayscope[®]の気管挿管の操作性の比較検討（学位甲）

外科系麻酔科学専攻

丸井 輝美¹⁾

¹⁾ 藤が丘病院麻酔科

²⁾ 豊洲病院麻酔科

³⁾ 麻酔科学講座

桑迫 勇登¹⁾, 篠田 威人¹⁾

盛 直博²⁾, 大嶽 浩司³⁾

近年多くの間接視型喉頭鏡が発売され、臨床現場で用いられるようになり、その操作性が注目されている。各機種ごとに直接型喉頭鏡との比較研究が行われ、高い挿管成功率や挿管時間の短縮など有用性が報告されている。一方で間接視型喉頭鏡間で操作性を比較した報告は少ない。今回、3種類のチュー

ブ誘導機能付き間接視型喉頭鏡 Airtraq[®] (ATQ), Kingvision[®] (KV), Airwayscope[®] (AWS) を全身麻酔の導入時に気管挿管に使用し, 挿管時間と声門の視野 (Cormack/Lehane 分類) を比較検討した. 本研究は昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認を受けて行われた. 気管挿管を用いた全身麻酔下で定期手術が予定された患者のうち, 文書による同意を得た患者, 各群 30 人計 90 人を対象とした. 20 歳未満, ASA 分類 4 以上, 挿管困難が予想される者は除外した. 全身麻酔導入後, 十分な酸素化の後に気管挿管を行った. 気管挿管は麻酔科認定医以上のものを行い, 挿管施行者と別の評価者により, 挿管時間, 声門の視野が計測, 記録された. 挿管時間は開口から声帯視認までと声帯視認から挿管までと挿管から換気までに細分して計測した. 気管挿管は 90 人とも 1 回目で成功し, 合併症の発生はなかった. 挿管時間は ATQ 群で 40.0 ± 11.4 秒, KV 群で 28.3 ± 6.1 秒, AWS 群で 28.4 ± 7.2 秒であり, ATQ 群で有意に長くなった ($p < 0.0001$). 声門の視野は AWS 群では全例 Cormack 分類 I 度であったのと比較して ATQ 群では Cormack 分類 II とグレードが低くなった症例が 8 例あった ($p < 0.005$). KV と AWS は, 口腔内から声門までを連続して観察することができるため, より迅速に挿管できたと考えた. また, AWS は喉頭蓋を直接持ち上げるためより良い視野となったと思われる. チューブ誘導機能付きの間接視型喉頭鏡である Airtraq[®], Kingvision[®], Airwayscope[®] の 3 種類の操作性について比較した. Kingvision[®], Airwayscope[®] で Airtraq[®] よりも有意に短い時間で挿管が可能であり, Airwayscope[®] で Airtraq[®] よりも良い声門の視野が得られた.

3. 周術期における短時間作用型 β 遮断薬の効果について

—ランジオロール群と対照群でのホルター心電計を用いた比較検討— (学位乙)

外科系麻酔科学専攻

中川 元文

麻酔科学講座

染井 将行, 天野 瑞英, 藤田 詠子

大村 梓, 金田 有理, 小幡 輝之

樋口 慧, 善山 栄俊, 丸井 輝美

竹本真理子, 信太 賢治, 大嶽 浩司

β 遮断薬の周術期心血管系合併症に対する予防効果について, かねてより議論されてきたが, 未だに結論が出ていない. 本研究では, 中等度以上の心血管系リスクがある手術患者を対象に, 周術期心血管系合併症の発生状況について調査し, β 遮断薬を周術期に投与した場合の心血管系合併症の発生予防効果について検討した. 消化器外科疾患に対し手術が予定された 40 歳以上の患者で, 虚血性心疾患や高血圧などの心血管系リスクがあるものを対象とし, 全身麻酔導入後から術後 24 時間まで, 静注用 β 遮断薬であるランジオロールを予防的に投与する群と, 対照群とに無作為に割りつけた. 手術直後から術後 5 日目までホルター心電計を装着した. 術直後, 術後 1 日, 3 日, 5 日にトロポニン T を測定した. 心拍数, 頻脈性不整脈の発生, 心血管系合併症の発生などを記録した. ランジオロール群 14 例, コントロール群 16 例で解析を行った. 両群すべての患者で心血管系合併症の発生を認めなかった. 麻酔覚醒時の心拍数の増加率がランジオロール群において有意に少なかった. その他の観察項目では両群で有意な差を認めなかった. トロポニン T の値においても有意な上昇は認めず, 両群間でも差を認めなかった. 周術期の β 遮断薬投与によって, 麻酔覚醒時の心拍数増加を抑制することが示唆された. 麻酔中の心筋虚血は頻脈に伴って起こることが報告されており, また心拍数の増加は周術期心筋梗塞のリスクを増加させると報告されている. 周術期心血管系リスクのより高い患者において, β 遮断薬により麻酔覚醒時の心拍数増加を抑制することは, 心筋虚血予防に寄与する可能性が考えられる.

中等度以上の心血管リスクを有する予定手術患者

において、 β 遮断薬の予防的投与と心血管系合併症との関連は認められなかったが、麻酔覚醒時の心拍数増加を抑制することが示された。心血管系リスクのより高い症例では、 β 遮断薬投与が有用な可能性がある。

4. 血管平滑筋細胞の石灰化に対する 25-ヒドロキシビタミン D₃ の影響 (学位甲)

内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻
荒井 典子¹⁾

¹⁾ 内科学講座 (腎臓内科学部門)

²⁾ 横浜市北部病院内科

³⁾ 藤が丘病院内科 (腎臓内科)

⁴⁾ 東京腎疾患研究・情報センター

溝渕 正英¹⁾, 緒方 浩顕²⁾

小岩 文彦³⁾, 衣笠えり子²⁾

柴田 孝則¹⁾, 秋澤 忠男^{1,4)}

【背景】慢性腎臓病は、血管石灰化の発症・進展を促進する病態である。血管石灰化が促進する背景には、高リン (P) 血症をはじめとするミネラル代謝異常、炎症および酸化ストレスなどの石灰化促進因子の上昇と石灰化抑制機構の障害などが関与している。

血管石灰化は、血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cell: VSMC) の骨芽細胞様細胞への形質転換という能動的プロセスによって制御される。炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor- α : TNF- α) は血管の石灰化を促進する因子である。

ビタミン D は、ミネラル代謝を調節する全身性ホルモンとしての作用のみならず、あらゆる組織に発現しているビタミン D 受容体 (vitamin D receptor: VDR) を介し、局所で様々な生理機能を有している。慢性腎臓病患者の生命予後とビタミン D 代謝異常の間に密接な関連性が示唆されている。

VDR アクティベーターが高 P および炎症性サイトカインによる血管石灰化を抑制することが明らかにされているが、25-ヒドロキシビタミン D₃ [25(OH)D₃] の血管組織での作用は不明である。われわれは、25(OH)D₃ の、高 P および TNF- α により惹起される石灰化や細胞増殖などへの役割に着目し、VSMC の形質転換と、ビタミン D 代謝への影

響について検討した。

【方法】高 P および TNF- α による VSMC 培養系に 25(OH)D₃ (10^{-6} ~ 10^{-8} M) を添加し 6 日間培養した後に、細胞を脱灰させ、カルシウム含量を定量比較した。さらに、Cbfa1/Runx2, オステオカルシン (OC), VDR, 1 α -hydroxylase の遺伝子発現を、リアルタイム RT-PCR 法を用いて検討した。

【結果】高 P および TNF- α により VSMC の石灰化は促進し、25(OH)D₃ は石灰化を抑制した。25(OH)D₃ により VDR mRNA と 1 α -hydroxylase mRNA 発現の上昇や Cbfa1/Runx2 mRNA と OC mRNA 発現低下が認められた。

【結語】25(OH)D₃ は、P および TNF- α により誘導された VSMC の骨芽細胞様細胞への形質転換を抑制し、石灰化に伴い低下した VDR や 1 α -hydroxylase の mRNA 発現を回復させる傾向を示した。P および TNF- α 刺激により障害された VSMC 内のビタミン D 代謝系を 25(OH)D₃ が調節して、石灰化プロセスを抑制することが示唆された。

5. 日本人女性における BRCA1/2 遺伝子変異予測モデルの検討 (学位乙)

外科系外科学 (乳腺外科学分野) 専攻
吉田 玲子

外科学講座 (乳腺外科学部門)

中村 清吾, 渡邊 知, 明石 定子

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) は近年急速に注目されている疾患であり、BRCA1/2 遺伝子に変異を認める場合、一般の乳がん・卵巣がんより罹患リスクが上昇すると報告されている。BRCA1/2 の変異は遺伝学的検査で判定可能だが、検査を受ける前に欧米や韓国のデータから遺伝子変異を予測してカウンセリングで提示する事が多い。しかし、これらの変異予測モデルが日本人女性の変異予測として妥当かの報告はまだない。今回われわれは各変異予測モデルを用いて遺伝子変異保有確率を算出し、遺伝子検査結果と比べることで予測モデルとしての有用性・限界点などを検討した。

【対象】20011 年 7 月 ~ 2013 年 10 月遺伝学的検査を行い当院で follow している乳がん発端者 101 人、このうち BRCA1 変異陽性者 17 人、BRCA2 変異陽性者 8 人、BRCA1 + BRCA2 同時変異陽性者

1 人であった。

【方法】 遺伝カウンセリング時に行った発端者の病歴と家族歴より, ① Myriad table, ② BRCAPRO, ③ KOHBRA study, ④ 菅野 Group Study の 4 つの変異予測モデルから遺伝子変異保有率を計算し比較した。

【結果】 10% cut off 値の感度は① 71.4%, ② 73.1%, ③ 84.6%, ④ 90.5% であり, アジアのモデルの方が高値であった。ROC 曲線による AUC 値は① 0.78, ② 0.87, ③ 0.78, ④ 0.67 であり, ② の BRCAPRO が最も高い値であった。

【考察】 各変異予測モデルの限界として, non-familial 乳がん, 両側乳がん・多重がん, 乳がん subtype status (triple negative) などの背景因子の対応が異なることや, 日本人の創始者変異の問題などが挙げられる。わが国における HBOC データベースの確立による日本人女性の変異予測モデルの構築とカウンセリングへの導入が期待される。

6. 感染部位に移動した CD8 陽性 T 細胞はメモリー T 細胞としてリンパ組織で維持される (学位甲)

病理系微生物学専攻

畑 明 宏¹⁾

¹⁾ 微生物学講座

²⁾ 京都大学大学院医学研究科次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点

田中 和生¹⁾, 戸村 道夫²⁾

メモリー T 細胞への分化・維持には抗原やサイトカインが重要であることが分かっているが, 全身を移動している T 細胞が何時何処でこのような刺激を受けているかほとんど分かっていない。そこでわれわれは, ウイルス感染後の抗原と炎症性サイトカインの豊富な感染部位が CD8 陽性 T 細胞の分化に与える影響とメモリー T 細胞維持期における所属リンパ節のメモリー T 細胞の動きについて調べた。

実験には紫色の光照射によって緑色から赤色に光変換する蛍光タンパク質「Kaede」を発現する Kaede マウス, OVA 特異的 TCR を持つ OT-I 細胞と OVA を感染細胞で発現する遺伝子組み替えワクチニアウイルスの皮膚感染モデルを用いた。

感染から 7 日目に感染部位に浸潤していた OT-I 細胞は 24 時間後に所属リンパ節をはじめ全身の組織内で観察された。また, 感染 7 日目に感染部位から所属リンパ節に移動した OT-I 細胞は所属リンパ節に存在する他の OT-I 細胞よりも CD127 や IL-15R α の発現が高かった。感染 6 日目から 8 日目に感染部位を経由する OT-I 細胞は所属リンパ節, 脾臓, 肝臓と肺組織内に存在する OT-I 細胞の約 10% を占め, 感染 22 日目においても各組織で観察することができた。そして, メモリー T 細胞維持期において, 所属リンパ節内の OT-I 細胞は 24 時間で約 75% が入れ替わり, 全身のリンパ節や骨髄に移動する事が分かった。

これらの結果から, メモリー T 細胞の形成過程において, 感染部位は T 細胞にメモリー T 細胞としての維持に必要なサイトカイン受容体の発現を誘発させている事が示唆された。また, 感染部位を経由したウイルス特異的な CD8 陽性 T 細胞はメモリー T 細胞として全身を巡回しながら長期間維持されている事が示唆された。

7. B 型慢性肝炎患者におけるウイルス増殖とリウマチ因子産生異常との関連 (学位甲)

内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻

荒 井 潤

内科学講座 (消化器内科学部門)

伊藤 敬義, 宮下みゆき, 下 間 祐
打 越 学, 森川 賢一, 江口 潤一
林 栄 一, 野沢妃佐子, 吉 田 仁

【目的】 肝炎ウイルス感染は多彩な肝外病変を高頻度に合併し, 多くは免疫異常に起因する。我々はこれまで肝炎ウイルス, 特に HCV 感染者とリンパ増殖性疾患 (LPD) や B 細胞異常との関連を検討してきたが CH-B 患者においても 40% を超える頻度で LPD 関連マーカーである血清リウマチ因子 (RF) が高値を示すことを報告した。本研究では, HBV 感染者における RF 産生に関連する因子について検討した。

【方法】 HBs 抗原陽性の CH-B 84 例を対象にした。核酸アナログ療法の有無, 年齢, 性別, ALT 値, γ GTP 値, 血小板数, LPD 関連マーカーとしてクリオグロブリン血症 (Cg), 低補体血症, IgG, A,

M, HBV DNA 量, HBV ジェノタイプと RF 異常 (RF > 10 IU/ml) との関連について検討した。

【結果】CH-B 84 例において Cg 血症 3.6%, RF 高値 39.0%, 低 C3 10.3%, 低 C4 1.3%, 低 CH50 14.1%と LPD 関連マーカーでは RF 高値が高頻度の異常を示した。RF 高値群 (32 例) と正常群 (49 例) について他 LPD 関連マーカー異常との相関を検討し両群に差はなかった。ALT 値, γ GTP 値, 血小板数, IgG, A, M についても差はなかったが, RF 高値群で HBV DNA 量が有意に高かった (RF 正常: 3.31 ± 0.29 , RF 高値: 4.66 ± 0.29 log copies/ml, $p = 0.0045$)。核酸アナログ投与群では RF 正常が有意に高率であった [RF 正常: 18/49 (36.7%), RF 高値: 2/32 (6.3%), $p = 0.0016$]。更に HBV DNA < 3.0 log copies/ml では RF 正常が有意に高頻度だった [RF 正常: 28/49 (57.1%), RF 高値: 5/32 (15.6%), $p = 0.0002$]。この結果より HBV DNA 量高値の患者では RF 産生が高頻度に検出され, 核酸アナログ治療を行っている患者群では RF 産生がほとんど見られないことが示された。RF 値が高値を示した患者のうち核酸アナログ療法前後の HBV DNA の変化と RF 値の推移を観察し得た 2 例において, HBV DNA 減少に伴い RF 値の正常化が確認された。

【考案・結語】HBV ウイルス増殖能の高い患者で RF 産生異常が高頻度に確認された。RF は自己 IgG の Fc 部分に結合する自己抗体であり, HBV 感染における B 細胞の RF 産生異常は免疫複合体形成, B 細胞の異常活性化など液性免疫能に影響する可能性が示唆された。

8. 抑肝散はモルヒネ耐性形成を抑制する — 脊髄ミクログリア・アストロサイト活性化抑制作用の関与 — (学位甲)

生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

竹本真理子^{1,2)}

¹⁾ 生理学講座 (生体制御学部門)

²⁾ 麻酔科学講座

砂川 正隆¹⁾, 須賀 大樹¹⁾

岡田まゆみ²⁾, 久 光 正¹⁾

モルヒネは強力なオピオイド鎮痛薬だが, 長期投与では耐性形成が重要な問題となる。モルヒネ耐性

形成の機序については, いまだ結論には至っていないが, 近年, 動物モデルを用いた研究で脊髄ミクログリアやアストロサイトの活性化の関与が報告されている。慢性疼痛の発現にも脊髄ミクログリアの活性化が関与していることが知られている。これまでに我々は, ラット慢性炎症性疼痛モデルや神経障害性疼痛モデルを用い, 漢方薬・抑肝散の鎮痛効果ならびその作用機序として, 脊髄グリア細胞の活性化抑制作用を報告してきた。そこで本研究では, モルヒネの耐性形成に対する抑肝散の効果を検討した。

1) 急性実験 7 週齢の Wistar 系雄性ラットを使用し, 塩酸モルヒネ (10 mg/kg) を 1 回皮下注射した。その後 30 分毎 180 分までホットプレートテストにて疼痛閾値を測定した。抑肝散投与群, 非投与群ともに疼痛閾値の上昇を認めたが, 両群間の疼痛閾値やモルヒネの作用時間に差は認められなかった。

2) 慢性実験 同種の動物に, 1 日 1 回, 7 日間連続してモルヒネ (10 mg/kg) を投与し, 毎回 30 分後にホットプレートテストを行った。抑肝散非投与群の疼痛閾値はモルヒネ投与開始 2 日目から低下し, 4 日目には鎮痛効果は消失した。一方抑肝散投与群では, モルヒネ投与 7 日目まで有意な疼痛閾値の上昇が認められた。次に脊髄を摘出し, Iba1 抗体 (ミクログリアのマーカー) と GFAP 抗体 (アストロサイトのマーカー) を用いて免疫組織学的にグリア細胞の変化を検討した。抑肝散非投与群では脊髄ミクログリアとアストロサイトの活性化を認めしたが, 抑肝散投与群ではこれらの活性化は有意に抑制された。

本研究より, 抑肝散はモルヒネの長期投与により生じる耐性を抑制することが明らかとなった。その作用機序として, 脊髄ミクログリアならびアストロサイトの活性化抑制作用が関与していることが示唆された。

9. 大腸側方発育型腫瘍 (Laterally spreading tumor, LST) における臨床病理学的・分子生物学的特徴 (学位甲)

内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻

紺田 健一

内科学講座 (消化器内科学部門)

小西 一男, 吉田 仁

【背景】大腸隆起型腺腫から発癌する腺腫・癌化説は広く知られており, 分子生物学的解析からこの過程には APC/b-catenin の不活化, KRAS 変異, p53 変異の関与が報告されている. 一方, 表面型腺腫異なる発育進展過程を示し, その分子生物学的特徴も隆起型腺腫と異なることが知られている. さらに, 大腸表面隆起型腺腫では, 腺腫径 10 mm 以上の病変を側方発育型腺腫 (laterally spreading tumor, LST) と定義され, 顆粒型 LST (LST-G) と非顆粒型 LST (LST-NG) との亜分類される. LST-G と LST-NG では異なる臨床病理学的特徴を示すことが報告されている.

【方法】われわれは, LST 81 例を LST-G 24 例と LST-NG 57 例に分類し, 臨床病理学・分子生物学所見について比較検討した. KRAS・BRAF 変異については PCR-based pyrosequencing 法を用いて解析した.

【結果】LST-G は LST-NG に比べ腫瘍径が大きく (30 mm vs. 15 mm, $P < 0.0001$), 高頻度に KRAS 変異を認めた (75%, 18/24 vs. 5%, 3/57, $P < 0.0001$). しかし, BRAF 変異については両群とも変異症例を認めなかった. また, LST-NG では腫瘍径が大きくなるに伴い粘膜下層浸潤癌の頻度が高くなる傾向を認めたのに対し ($P < 0.05$), LST-G ではその傾向は認められなかった. 一方, KRAS 変異については LST-NG・LST-G とも腫瘍径との間に相関は認められなかった.

【結論】LST-G と LST-NG において異なる臨床病理学的・分子生物学的特徴を認め, 異なる大腸発育進展過程の存在する可能性が推定された.

10. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cells in Wistar-Kyoto Rats with Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis

(ラット抗 GBM 抗体腎炎における骨髄由来間葉系幹細胞の治療効果) (学位甲)

内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻

鈴木 泰平

内科学講座 (腎臓内科学部門)

伊與田雅之, 柴田 孝則

【背景】様々な疾患に骨髄由来間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) を用いた再生療法が検討されている. 本研究においてわれわれは, ラット抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane: GBM) 抗体腎炎における MSC の治療効果とそのメカニズムを検討した.

【方法】45 匹の Wistar-Kyoto (WKY) ラットにラビット抗ラット GBM 抗血清を静注し (Day0), MSC 治療群とコントロール群に分けた. 治療は Day4 に MSC (human MSC, 3×10^6 個/ラット) を単回静注し, Day7 と Day13 における腎炎抑制効果を検討した.

【結果】Day7 では MSC 投与群において, 有意に 1) 尿蛋白減少, 2) 腎重量軽減, 3) 糸球体腫大軽減, 4) 糸球体内 ED1 陽性細胞 (マクロファージ), CD8 陽性細胞, TUNEL 陽性アポトーシス細胞減少, 5) 腎皮質内 TNF- α , IL-1 β mRNA 発現低下, 6) 血清 IL-17 値低下, 腎皮質内 IL-17 mRNA 発現低下, 血清 IL-10 値上昇, 腎皮質内 IL-4, Foxp3 mRNA 発現上昇を認めた. ED1 と IL-1 β の免疫組織二重染色では局在を同じくし, ED1 とともに IL-1 β 染色性の低下を認めた. Day13 では血清 Cr 値, 半月体スコア, 腎皮質内線維化マーカー (collagen type I, III, TGF- β) mRNA 発現低下を認めた. また, 蛍光色素標識 MSC を用いた MSC の動態の解析では投与 5 時間後に糸球体内, 間質に局在を認め, それは 48 時間後まで同様に持続した. 肺, 肝臓, 脾臓では MSC 投与 13 日後までその局在を認めた.

【結論】ラット抗 GBM 抗体腎炎における MSC の治療効果が示された. そのメカニズムに抗炎症作用に加え免疫調節作用 (Th1/Th2 および Th17/Treg バランスの是正) の関与が示唆された.

11. 医療過誤の予防に向けての法医学的検討
—判例と医療関連死解剖例の分析をもとに—
(学位甲)

社会医学系法医学専攻

岡部 万喜

法医学講座

入戸野 晋, 藤城 雅也, 李 曉 鵬

佐藤 啓造

近年、医療裁判が絶対数の増加にとどまらず、相対的にも増加している。とりわけ、医療死亡事故や医療事故で重い後遺障害が残った事例で医療訴訟が提起される確率が高い。本研究では医療死亡事故や重い後遺障害が残った事例の判例を分析するとともに、佐藤が経験した、これまでの医療関連死解剖例を分析することにより、どのような事例で刑事罰を問われるか、あるいは高額な損害賠償を命じられるか、もしくは低額の慰謝料の支払いにとどまるか、さらに、まったく責任を問われないか、実際例をもとに同種の事故の発生を予防することに重点を置いて検討した。その結果、診療拒否をすると民事責任を問われる可能性があること、患者本人に病状を説明することが困難な場合、家族への説明努力義務を果たす必要があること、昭和末期から平成 10 年代にかけ癌の告知が家族から本人へ行われるようになったこと、治療に際し、患者は医師に協力する債務があること、医療行為と患者の死亡との間の因果関係の存在が証明されなくても、医療水準に適った医療が行われていれば患者がその死亡の時点で、なお生存していた可能性が証明されるときは医師が不法行為による損害を賠償する責任を負うこと、医療過誤刑事裁判においては「疑わしきは罰せず」が適用されず、被告の過失というより医療システムの問題が原因の場合でも直接、医療行為に当たった医師、看護師はもちろん診療科長まで刑事処罰される可能性があること、看護師の薬物誤認が原因の過誤であっても指示した医師まで民事責任を問われる可能性のあること、医師の指示自体が誤っていても、それを指摘せず、そのまま処置をした看護師にも民事責任が問われることなどが明らかとなった。医療過誤の予防対策として、医師、同僚医師、指導医、看護師、薬剤師などが 1 つの医療チームとして遠慮なく疑問点を指摘し、ダブルチェック、トリプル

チェックを行うことが重要であると考えられる。

12. 2 型糖尿病におけるエゼチミブの小型高密度低比重リポ蛋白低下作用；トリグリセリド-リッチリポ蛋白との関係 (学位乙)

内科系内科学 (糖尿病・代謝・内分泌内科学分野)
専攻

原 賀子

内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

林 俊行, 大野香代子, 友安 雅子

福井 智康, 平野 勉

【目的】小腸のコレステロール (C) トランスポーターである Niemann-Pick C1 Like1 (NPC1L1) を阻害するエゼチミブ (EZ) は、小腸のコレステロール吸収を阻害することで LDL-C を低下させるが、近年空腹時 TG 低下作用や食後高脂血症改善作用も報告されている。しかし、これまで食後高脂血症と動脈硬化惹起性リポ蛋白の small dense LDL (sdLDL) の増加を高頻度に認める 2 型糖尿病患者を対象に、EZ による TG リッチリポ蛋白 (TRL) の低下効果と LDL 重分画の変化を同時に観察した研究はない。われわれは、テストミール A を用いた負荷試験 (MTT) を施行し、EZ による影響を検討した。

【方法】脂質異常を合併した 2 型糖尿病患者 28 名を対象とした。対象患者は過去 12 週間以上スタチンの投与歴がない、もしくは同一のスタチンによる治療を継続しているものとした。EZ を 12 週間投与し、投与前後で空腹時採血を行った。うち 20 例に MTT を施行し、摂取前、120 分後、240 分後に採血した。血糖値、血清脂質、sdLDL-C (ホモジニアス法)、アポ蛋白 B48 (B48)、Remnant Like Lipoprotein-C (RemL-C)、リポ蛋白リパーゼを測定した。large LDL-C は LDL-C より sdLDL-C を引いて計算した。

【結果】EZ 投与で血糖値、HbA1c は変化しなかった。TG、B48、RemL-C は 24、29、37% 低下し、LDL-C、large LDL-C、sdLDL-C は 19、15、28% 低下した。投与前の TG 値により正 TG 群 (TG < 150 mg/dl)、高 TG 群 (TG ≥ 150 mg/dl) に分けた。両群の EZ による LDL-C 低下率は同等だったが、正 TG 群では large LDL-C が優先的に低下し (p < 0.001)、高 TG 群では sdLDL-C が優先的に低下し

た ($p < 0.001$). MTT による経時的変化では, B48 は有意な変化を認めず, RemL-C はすべての時点で有意に低下し ($p < 0.05$), 曲線下面積 (AUC) も有意に低下した ($p < 0.05$). sdLDL-C の変化量は TG, RemL-C の前値, 120 分値, 240 分値の変化量と相関したが, B48 の各点の変化量とは相関しなかった.

【結論】EZ は脂質異常を合併した 2 型糖尿病患者において, 高 TG 血症患者では sdLDL を優先的に低下させる. この sdLDL 低下は RemL-C の主要分画である肝臓由来の超低比重リポ蛋白 (VLDL) とそのレムナントの低下によるものと考えられ, 腸管由来の CM とそのレムナントの関与は少ない.

13. 在宅高齢者の主観的睡眠感とコーピングの関係 (学位乙)

社会医学系法医学専攻

石津みゑ子

法医学講座

米澤 弘恵, 岡部 万喜, 根本 紀子

佐藤 啓造

高齢になると睡眠に対する問題を抱える人が多くなり, たまたま一晩眠れなかっただけで主観的睡眠感を悪くし, 睡眠に対する不安や緊張を高めストレス反応が惹起される. 対処の仕方によっては, 心身両面で健康を害することにつながる. 本研究の目的は, 高齢者のより良い睡眠援助を考えるために, 在宅高齢者の主観的睡眠感とコーピングとの関係を明らかにすることである. 調査は, 65 歳以上の高齢者に基本属性, 社会的活動, 社会的支援, 主観的睡眠感, コーピングについて行い, 648 名 (有効回答率 88.9%) を分析した. 分析方法は, 主観的睡眠感得点を中央値分割し, 中央値 (61 点) 以上を主観的睡眠感高群, 中央値未満を低群とした. 2 群間比較には χ^2 検定, Mann-Whitney U 検定を行い, 有意水準は 5% 未満とした. その結果, 年齢は平均 74.5 ± 6.5 歳であり, 女性が 336 名 (51.9%) で男性よりも多かった. 主観的睡眠感得点は, 33 ~ 66 点に分布し平均得点は, 高群 58.0 ± 2.8 点, 低群 47.3 ± 4.9 点であった. 不眠は, 高群では, ほぼ毎日が 5 名 (1.4%), 低群 41 名 (13.5%) で, 高群の方が有意に不眠は少なかった. 友人・近隣の訪問は

2 回以上 / 週が最も多く, 高群 122 名 (35.4%), 低群 70 名 (23.1%) であり, 社会的活動は, 2 回以上 / 週が高群 57 名 (16.5%), 低群 28 名 (9.2%) で, 高群の方が有意に社会的接触をしていた. 社会的支援の情緒因子および手段因子は, 高群の方が有意に支援されていた. ネガティブ因子は, 高群 1.7 ± 0.8 点, 低群 1.8 ± 0.9 点で, 低群の方が有意にネガティブな支援を受けていた. 情動中心コーピング得点は, 高群 27.2 ± 5.3 点, 低群 28.5 ± 5.6 点で, 低群の方が有意に情動中心コーピングを用いていた. 問題中心コーピング得点は, 高群 14.6 ± 4.0 点, 低群 14.9 ± 3.6 点で 2 群間に差が見られなかった. 主観的睡眠感が悪い高齢者は, 情動中心コーピングを用いて不眠によるストレスを和らげ, 安定させていることから, 情動中心コーピングは, 眠れないことによる苦痛緩和の仲介的役割を担うことが示唆された.

14. 細胞接着斑分子 Hic-5 による動脈硬化性疾患の制御 (学位甲)

社会医学系衛生学公衆衛生学 (衛生学分野) 専攻
有田 茂子¹⁾

¹⁾ 衛生学公衆衛生学講座 (衛生学部門)

²⁾ 生化学講座

金山 朱里²⁾, 雷 小峰²⁾

宮崎 拓郎²⁾, 中館 俊夫¹⁾

宮崎 章²⁾

【目的】動脈硬化症は, 血管壁細胞成分により血管が閉塞することを特徴とした疾患である. その発症過程における単球の血管内皮細胞への接着は動脈硬化病変形成に必須のイベントである. 本研究では内皮細胞に発現している細胞接着斑分子 Hic-5 (Hydrogen peroxide inducible clone 5) の動脈硬化病変形成への関与を検討した.

【方法】動脈硬化モデルマウスである ApoE KO マウスと Hic-5 KO マウスを交配させ DKO マウスを作成し, 動脈硬化病変形成度および病変内のマクロファージ量を比較した. さらに血管内皮細胞への単球 (THP-1) の接着を ApoE KO マウスと DKO マウス大動脈を用いて *ex vivo* で比較検討した. さらに LDLR KO マウスと Hic-5 KO の DKO マウスを作成し同様の検討を行った. また内皮細胞への単

球接着のメカニズム解析として内皮細胞に存在する微絨毛 microvilli に着目し、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて Hic-5 の microvilli 形成への関与を検討した。

【結果】 Hic-5 欠損によりマウス大動脈において動脈硬化病変形成および病変内の単球マクロファージ量が有意に抑制された。また *ex vivo* において、内皮細胞内の Hic-5 欠損により単球の接着が有意に抑制された。内皮細胞側での変化として、Hic-5 欠損により内皮細胞表面の microvilli 形成が抑制されていた。

【まとめ】 Hic-5 欠損により動脈硬化病変形成が抑制された。そのメカニズムとして Hic-5 欠損による血管内皮細胞表面の microvilli 形成抑制を介した単球の接着減少が考えられた。

15. NADPH oxidase 2 欠損はマクロファージの活性化を介してマウス腹部大動脈瘤形成を促進する (学位甲)

生理系生化学専攻

黄川 恵慈^{1,2)}

¹⁾ 生化学講座

²⁾ 藤が丘病院内科 (内分泌代謝科)

宮崎 拓郎¹⁾, 谷山 松雄²⁾

宮崎 章¹⁾

【目的】 腹部大動脈瘤 (AAA) は動脈硬化症をリスクファクターとする慢性炎症性疾患であり、AAA の破裂はしばしば致命的となる。NADPH oxidase (NOX) は活性酸素種 (ROS) を産生する酵素であり、その食細胞型 NOX2 は動脈硬化症や動脈瘤形成への関与が示唆されている。本研究では NOX 2 が AAA に関与するか、NOX 2 欠損マウスを用いて検証した。

【方法】 実験には全て LDL 受容体欠損 (LDLR^{-/-}) 背景の雄性マウスを用いた。NOX 2 (gp91) 野生型 (gp91^{+/y}) および、NOX 2(gp91) 欠損型 (gp91^{-/y}) マウスに、高コレステロール食を 2 週間与えた後、4 週間 Angiotensin II を持続投与する事で AAA を惹起した。マクロファージの病態への寄与を検討するため、放射線照射をしたマウスに骨髓細胞を移植し、上記と同様の実験を行った。

【結果】 NOX 2 を欠損させることで動脈瘤重量、

最大動脈径は増加した。NOX 2 欠損マウス群では組織中の FGF 2, type 4 collagen が減少し、MMP 9, 12, IL-1 β が増加していた。組織中の単球/マクロファージのマーカーである CD 68 に変化は認めなかった。単離した骨髓マクロファージを用いた検証では、NOX 2 欠損マウス群にて INF- γ 刺激による NOS 2 および IL-1 β の発現が亢進していた。NOX 2 欠損マウスの骨髓を KO 群に移植する実験では、対照群と比較し死亡率の増加を認めた。

【結論】 マウス AAA モデルでは NOX 2 欠損により、マクロファージの活性化が引き起こされ、AAA の病態は促進する。

16. Lobular carcinoma in situ (LCIS) in fibroadenoma (FA) の一例 (一般)

外科学講座 (乳腺外科学部門)

金田 陽子, 桑山 隆志, 池田 紫
中島 恵, 橋本梨佳子, 大山 宗士
高丸 智子, 吉田 玲子, 森 美樹
榎戸 克年, 澤田 晃暢, 明石 定子
中村 清吾

症例は 30 歳女性。左乳房腫瘍にて他院より紹介。マンモグラフィーでは左に FAD を認めカテゴリー 3 と判定した。超音波検査では左 CD 領域に 2.6 × 1.5 cm の分葉状腫瘍を認め、境界は一部不明瞭で縦横比も高く悪性が疑われた。MRI では左乳房外側に約 25 mm 程度の早期濃染、後期で僅かに wash out する腫瘍で、fibroadenoma (FA) に矛盾しない所見だった。針生検では mastopathic FA が最も考えられるが、low grade DCIS の可能性もあり、wide excision を施行した。病理結果は Lobular carcinoma in situ (LCIS) が FA 内に内在するとの診断だった。

FA は日常高頻度に遭遇する良性腫瘍だが、FA 内に癌を合併することは 0.02 ~ 0.3% と非常に稀で、中年層に多いとされる。本症例は比較的若年で更に稀な症例だが、超音波検査で悪性を否定できず、切除により確定診断を得た。FA は経過観察となる場合がほとんどだが、今回の稀な症例を通じて、良性腫瘍の経過観察方法および FA に合併した乳癌の診断や治療につき、若干の文献的考察を加えて報告する。

17. BRCA1 変異陽性トリプルネガティブ乳癌に対するゲムシタビン・カルボプラチン併用による術前化学療法の第Ⅱ相試験 (一般)

外科学講座 (乳腺外科学部門)

池田 紫, 明石 定子, 中島 恵
金田 陽子, 橋本梨佳子, 大山 宗士
高丸 智子, 吉田 玲子, 森 美樹
桑山 隆志, 榎戸 克年, 澤田 晃暢
中村 清吾

乳癌関連遺伝子である BRCA の変異乳癌の多くはトリプルネガティブ乳癌 (TN 乳癌) であり, 割合は 75% と言われている. 一般的に TN 乳癌の化学療法への反応性は良好でアンスラサイクリン系およびタキサン系薬剤による補助化学療法が標準的だが, 一方ドセタキセルに抵抗性の転移性乳癌の中で 26.5% と高率に BRCA1 遺伝子変異が検出されたという報告がある. BRCA1 は RAD1 などの DNA 修復蛋白と協調して DNA 損傷を修復する役割を持つ. 理論上, DNA 二重鎖に架橋を形成し DNA 損傷を引き起こす白金製剤が BRCA1 変異乳癌に感受性が高い可能性が推測され, 基礎研究, 臨床試験の両方でシスプラチンまたはカルボプラチンおよびゲムシタビンの BRCA 変異乳癌の効果が高く, 相乗効果の報告もある. しかし本邦での併用療法の安全性および有効性は確立しておらず, その評価を今回の試験の目的とする. エンドポイントは有害事象の頻度と程度, 臨床的奏功率, 温存術の割合, 病理学的完全奏功率, 無再発生存期間, 生存期間とし総期間 7 年とする.

18. アンドロゲン受容体陽性の triple negative 乳癌に対し抗アンドロゲン療法が有効であった症例 (一般)

¹⁾ 外科学講座 (乳腺外科学部門)

²⁾ 病理学講座

中島 恵¹⁾, 明石 定子¹⁾
広田 由子²⁾, 池田 紫¹⁾
金田 陽子¹⁾, 橋本梨佳子¹⁾
高丸 智子¹⁾, 大山 宗士¹⁾
吉田 玲子¹⁾, 森 美樹¹⁾
桑山 隆志¹⁾, 榎戸 克年¹⁾
澤田 晃暢¹⁾, 中村 清吾¹⁾

近年, triple negative 乳癌は遺伝子パターンによる細分類が提唱され, 亜型毎に有効な治療法が検討されている. アンドロゲン受容体陽性例では抗アンドロゲン療法の効果が期待されており, 海外では幾つかの臨床試験が進行中である. われわれの施設でも有効であった症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症例は 91 歳女性, 認知症のため高齢者施設に入所中の原発性乳癌患者である. 高齢者であり, 全身状況より全身麻酔下の手術は困難と判断した. また, 針生検時も身体抑制をしてようやく施行したため, 局所麻酔科での腫瘍摘出術は困難と判断した. triple negative 乳癌であり, 非手術でホルモン剤内服の選択肢はない. アンドロゲン受容体陽性であったため, 抗アンドロゲン薬にて QOL を著しく損なうことなく病勢がコントロールできる可能性があり, 本患者には有効な選択肢と考えられた. 倫理委員会にて患者限定で承認を得た上で, 抗アンドロゲン薬内服を開始し, 順調に縮小している.