

## 第318回 昭和大学学士会例会（医学部会主催）

日 時 平成26年8月30日（土） 午後1時  
場 所 昭和大学1号館7階講堂  
担 当 薬理学講座（医科薬理学部門）  
耳鼻咽喉科学講座

### 1. 咽頭食道領域におけるNBI拡大を用いた血管間色調変化所見の有用性（学位乙）

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

南 ひとみ

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

井上 晴洋, 工藤 進英

【はじめに】咽頭食道領域の早期癌診断において、拡大内視鏡や狭帯域観察（Narrow band imaging; NBI）の有用性が報告されている。咽頭食道領域の早期病変は、NBI観察時において茶色の領域として認識される。同部を拡大観察すると、拡張・蛇行し増生した上皮乳頭内血管（Intra-papillary capillary loop; IPCL）が認められ、茶色変化の成因となっている。さらに、癌の領域では拡張したIPCL間の上皮が、淡い茶色に変化している。われわれはこの色調変化をBackground coloration (BC)とし、癌と非癌の鑑別における有用性を検討した。

【対象と方法】2004年4月から2010年3月までに当院で経験された370病変のうち、NBI拡大観察と病理との対比が可能であった222症例294病変（EMR/ESD：230病変，生検：64病変）を対象とした。

茶色領域のNBI拡大観察を行い、IPCL分類を用いた内視鏡診断およびBCの有無を判定した。切除標本は、病理学的に浸潤癌、高異型度上皮内腫瘍、低異型度上皮内腫瘍、非腫瘍へ分類された。

【結果】294病変のうち、BC陽性は209病変（71.1%）、85病変（28.9%）は陰性であった。また、浸潤癌の99.1%および上皮内癌の82.2%でBC陽性であった。一方BC陰性例の80.2%は炎症性変化や

低異型度上皮内腫瘍を含む非癌であった。癌の診断におけるBCの正診率は87.3%で、感度、特異度、陽性・陰性的中率はそれぞれ91.9%、76.7%、90.1%、80.2%であった。病変の異型度、深達度とBC陽性率は相関していた。

IPCL分類において、IPCL type I～Ⅲは非癌に対応し、type Vは扁平上皮癌を強く示唆する所見である。ここで、type IVの正診率は約50%であったが、IPCL type IVにBCの有無を加味すると、正診率は85.3%へ上昇した。

【考察】食道癌の拾い上げ診断にはヨード染色が汎用されているが、特異度が低く、アレルギーや高い刺激性などの問題がある。他方、NBIはボタン操作のみで使用可能であり、特殊な染色液を必要としない。InoueらはIPCL分類の有用性を報告してきたが、BCを加味することによって過大治療を防ぎかつIPCL分類の有用性を向上させると考えられた。

BCの成因は不明であるが、組織所見の比較では細胞密度、N/C比、炎症細胞浸潤、角層の厚みに差が見られ、また癌領域の高い血管密度が色調の変化と関連している可能性がある。また、NBIはHbの波長を反映するものであり、癌組織がHbあるいは類似の物質を含有している可能性がある。

【結論】BCは咽頭食道領域における扁平上皮癌の診断において有用な指標となる可能性がある。また、IPCL分類と併用することで表在型食道癌の診断能が向上した。

## 2. アルドステロンは実験的メサングウム増殖性腎炎の糸球体炎症に関与する (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻

覃 丹平<sup>1,3)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

<sup>2)</sup> 愛知医科大学内内分泌内科

<sup>3)</sup> 中国広州紅十字医院腎臓内科

森田 博之<sup>2)</sup>, 乾 聖子<sup>1)</sup>

田山 宏典<sup>1)</sup>, 井上 嘉彦<sup>1)</sup>

吉村吾志夫<sup>1)</sup>

実験的糸球体障害モデルの炎症性変化にアルドステロンが関与する可能性を検証した。増殖性糸球体腎炎モデルとしてラット抗 Thy1.1 糸球体腎炎 (Thy-1 腎炎) を用いた。Thy-1 腎炎惹起 7 日前から抗アルドステロン薬の eplerenone (EPL) の投与を開始し、腎摘まで継続した (n = 35)。対照群として vehicle を同量、同様な方法で投与した (n = 35)。抗 Thy-1 抗体投与前 (day0) と投与後 2, 16 時間後, 2 日, 4 日, 7 日, 12 日後に腎摘と採尿, 採血を施行した (各 n = 5)。2, 16 時間後の腎組織のメサングウム融解像は両群に差はなかった。EPL 投与群は対照群に比し day2 から day12 まで有意に糸球体細胞増殖およびマクロファージ浸潤が抑制された。EPL 投与群では day2 から day12 までメサングウム細胞の活性化・形質転換の指標である  $\alpha$ -平滑筋アクチンの発現が、有意に抑制された。MCP-1 は EPL 投与群で day2 での発現が有意に抑制された。血液検査においてカリウム値とクレアチニン値は両群で差を認めなかった。酸化ストレスマーカーの 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) は、EPL 投与によって day4, 7 で尿中排出量の有意な抑制が認められた。以上より EPL は対照群と比し、Thy-1 腎炎の早期から糸球体へのマクロファージ浸潤、メサングウム細胞の増殖、活性化を抑制したが、この要因に酸化ストレスの抑制作用も関与していると考えられた。従来からの EPL の抗線維化作用に加え、その抗炎症作用によって糸球体の炎症性病変を制御しうる事が明らかとなった。この作用は EPL による糸球体病変治療の新たな可能性を示唆するものである。

## 3. ポドサイトにおける Gp130 依存性シグナル (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻

永山 嘉恭

昭和大学藤が丘病院腎臓内科

吉村吾志夫

【背景】 Glycoprotein 130 (Gp130) は IL-6 family サイトカインのシグナル共受容体で、Gp130 はユビキタスに細胞膜に発現している。今回、糸球体、特にポドサイト (podo) における gp130 シグナルの役割を調べた。

【方法】 cre-loxp システムにより、podo 特異的 gp130 KO (gp130 $\Delta$ podo) マウスを作製し、そのフェノタイプを解析した。また LPS (10mg/kg) による急性腎障害モデルと nephrotoxic serum (NTS) (2.5mg/g) による半月体形成性腎炎モデルを作製し、病態を解析した。

【結果】 正常マウスの糸球体では、gp130 は主に podo に発現し、IL-6 または LPS により、podo-gp130 シグナルが活性化した。Gp130 $\Delta$ podo マウスは正常フェノタイプを示した。

LPS により、用量依存性の血清 Cre 及び IL-6 の上昇、蛋白尿、podo 関連分子の減少を認め、gp130  $\Delta$ podo マウスと control マウスで有意差はなかった。NTS により半月体形成性腎炎が誘導されたが、これも両マウスで疾患の有意差はなかった。

【結論】 podo には gp130 が発現し、gp130 シグナルを行うことが *in vivo* で示された。LPS または NTS による 2 つの腎疾患モデルにおいて、podo gp130 は大きな役割を果たしていなかった。

#### 4. NBI 拡大観察による早期大腸癌の表面構造の観察 (学位乙)

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

三澤 将史<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学横浜市北部病院消化器センター

<sup>2)</sup> 東京医科歯科大学光学医療診療部

<sup>3)</sup> 昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

工藤 進英<sup>1)</sup>, 和田 祥城<sup>1,2)</sup>

森 悠一<sup>1)</sup>, 工藤 豊樹<sup>1)</sup>

林 武雅<sup>1)</sup>, 若村 邦彦<sup>1)</sup>

宮地 英行<sup>1)</sup>, 山村 冬彦<sup>3)</sup>

石田 文生<sup>1)</sup>

Narrow-band imaging (NBI) は消化管表層の血管を強調して観察できる観察法であり, 大腸病変の微細血管観察は診断に有用であることはこれまでに多く報告されている. しかし微細血管の評価は色素観察による pit pattern 診断より精度が劣ることがしられ, 現在でも色素拡大内視鏡による pit pattern 診断が大腸癌診断の gold standard である. 一方で NBI 拡大観察によって観察される表面構造は日本では surface pattern と呼称され近年深達度診断に有用であると報告されている. 今回の検討は surface pattern が大腸癌の深達度診断に有用であるか肉眼形態ごとに検討を行った. 対象は昭和大学横浜市北部病院消化器センターで 2010 年 1 月から 2011 年 3 月までの期間に NBI 拡大観察後に切除された連続した早期大腸癌 378 症例である. Surface pattern は以下の 3 群に分類した, type I : 表面構造が明瞭に観察され配列や形状が均一, type II : 表面構造は不明瞭で配列や形状が不均一, type III : 表面構造が視認できない. また肉眼形態は発育形態分類に基づき隆起型, 平坦型, 陥凹型の 3 群に分類した. Type III を粘膜下層深部浸潤癌 (SMm) の指標とした場合, 感度 56.9%, 特異度 91.7%, 正診率 85.7% であった. Type III の各肉眼形態における診断精度は隆起型 : 感度 34.8%, 特異度 96.4%, 正診率 90.0%, 平坦型 : 感度 54.2%, 特異度 92.7%, 正診率 85.0%, 陥凹型 : 感度 88.9%, 特異度 40.0%, 正診率 63.2% であった. Surface pattern のみの診断精度は日常臨床において不十分であり特に陥凹型病変で精度が低い傾向がみられた.

#### 5. 重症急性膵炎に対する doripenem の 2 経路膵局所動注療法の有用性 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科学系内科学 (消化器内科学分野) 専攻

山宮 知

昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

北村 勝哉, 石井 優

佐藤 悦基, 岩田 朋之

野本 朋宏, 本間 直

吉田 仁

【目的】当施設の重症急性膵炎 (SAP) に対する doripenem (DRPM) の 2 経路膵局所動注療法 (CRAI) の有用性を検討する.

【方法】2002 年 11 月から 2013 年 6 月まで当施設で診療した厚労省判定基準による SAP 242 例のうちカルバペネム系抗菌薬と nafamostat mesilate (NM) の 2 経路 CRAI を施行した 53 例を対象とした. DRPM 投与 34 例と DRPM 非投与 19 例 (meropenem : MEPM 11, imipenem : IPM 6, biapenem : BIPM 2 例) の治療成績を retrospective に検討した. CRAI の適応は造影 CT による膵造影不良域併発例とした. 2 経路から抗菌薬として DRPM を 8 時間毎に 1 回 0.5g (1.5g/日), 12 時間毎に MEPM および IPM を 1 回 1g (2g/日), BIPM を 1 回 0.6g (1.2g/日) で投与し, NM を 240mg/日で持続投与した. 中央 (最小~最大) 値表記.

【結果】53 例の年齢 49 (15~85) 歳, 男性 41, 女性 12 例. 成因はアルコール性 34, 胆石性 2, 特発性 13, その他 4 例. 入院 48 時間以内の予後因子 4 (0~8) 点, 造影 CT Grade 1 : 2 : 3 = 0 : 30 : 23 例. CRAI 開始時期は入院 1 (1~4) 病日, 施行期間 5 (3~7) 日, 致死率は 9.4% (5/53) であった. DRPM 群と非 DRPM 群の患者背景に有意差なし. 両群間で腹痛消失時期, 抗菌薬投与期間, 重症感染症併発率, 手術施行率, 入院期間, 致死率に有意差を認めなかったが, DRPM 群は非 DRPM 群と比較して経口摂取開始時期が有意に短縮し (9 vs. 14 日,  $p < 0.005$ ), walled-off necrosis 併発率が低い傾向にあった (37.5 vs. 64.7%.  $p = 0.069$ ).

【結論】SAP に対する DRPM の 2 経路 CRAI は既報のカルバペネム抗菌薬による CRAI と比較し同等以上の治療効果が得られる可能性が示唆される.

## 6. 肝細胞癌に対する樹状細胞と抗体治療を併用した免疫療法の検討 (学位甲)

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

林 栄一

昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

江口 潤一, 坂木 理

土肥 弘義, 大森 里紗

梶原 敦, 吉田 仁

**【目的】** 肝硬変を高率に合併している肝細胞癌患者では、副作用の少ない有効な治療法の開発が急務であり、免疫療法は治療法の一つとして期待されている。しかし、肝細胞癌は免疫原性が低く、従来の免疫療法では十分な抗腫瘍効果を得られない。TIM3 はリンパ球の表面に発現する分子で、リガンドと結合する事で抗腫瘍効果を抑制させる。TIM3 を阻害することは従来の抗腫瘍効果を上乘せする可能性がある。本研究では、樹状細胞に抗 TIM3 抗体を併用した免疫療法の効果と機序解明を目的とした。

**【方法】** 予防モデルとして、抗 TIM3 抗体と樹状細胞を投与したマウスに肝細胞癌 (BNL) を接種し腫瘍の発現を観察した。治療モデルは BNL 接種後、腫瘍を形成したマウスに樹状細胞と抗 TIM3 抗体を投与し腫瘍の大きさを観察した。機序の解析のため、腫瘍内免疫細胞を免疫染色にて観察した。また、免疫誘導したリンパ球の、腫瘍特異的細胞障害活性の測定と表面マーカーの解析を行った。

**【結果】** 樹状細胞と抗 TIM3 抗体の予防投与により、それぞれ単独で投与したものに比べて癌の発現が予防された。治療モデルにおいては、樹状細胞と抗 TIM3 抗体を併用して腫瘍増殖が抑制された。

**【考察】** 抗原提示細胞として免疫反応を調節、制御する中心的役割を担う細胞である樹状細胞と抗 TIM3 抗体の併用により抗腫瘍効果が強くなる事が示された。臨床への応用にはさらなる作用機序の解明が必要である。

## 7. 一過性全健忘 (TGA) 12 例の検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (神経内科学分野) 専攻

水間 啓太<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部内科学講座 (神経内科学部門)

<sup>2)</sup> 昭和大学江東豊洲病院脳神経内科

矢野 怜<sup>1)</sup>, 山岸 慶子<sup>2)</sup>

栗城 綾子<sup>2)</sup>, 村上 秀友<sup>1)</sup>

河村 満<sup>1)</sup>

**【目的】** 一過性全健忘 (transient global amnesia: TGA) は急性発症の前向き健忘を主徴とし、見当識や自己認識は保たれる疾患である。TGA の発症機序として様々な説が推定されてきたが不明な点が多い。近年 MRI 所見にて海馬 CA1 領域の異常信号が報告されるようになった。今回われわれは TGA 患者 12 症例の画像所見、患者背景を検討した。

**【方法】** 2009 年～2014 年の期間で、昭和大学病院神経内科及び関連病院に一過性の健忘発作で入院した患者を対象とした。頭部 MRI 拡散強調画像を発症 24 時間以内、24 時間～72 時間、72 時間以降で撮像し経時的変化を評価した。同時に、患者背景との関連についても評価を行った。

**【結果】** 一過性の健忘発作で入院した 36 症例のうち頭部外傷による 2 例と一過性てんかん性健忘と診断された 1 例を除外した。残る 33 症例のうち、頭部 MRI での検討を行えた 13 症例について検討を行った。頭部 MRI 拡散強調画像の経時的な変化として 24 時間以内に 1 症例、発症 24 時間～72 時間後にさらに 9 症例で海馬 CA1 領域に高信号所見を認めた。

**【結論】** TGA は海馬 CA1 領域が発症及び一連の症状に関与しており、左右どちらの病変でも同様に発症しうると考えられた。画像検査は 24 時間～72 時間の間での評価が特に有用であり、画像所見からは局所の細胞障害性浮腫が一過性に生じていることが示唆された。発症の要因として皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression: CSD) や静脈性虚血の関与が多く報告されているが、今後より多くの症例でさらに詳細な画像での検討が必要である。

## 8. 極低出生体重児の予定日周囲の体格と MRI による脳容積の検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系小児科学専攻

渡邊 佳孝

昭和大学医学部小児科学講座

滝 元宏, 中野 有也

宮沢 篤生, 板橋家頭夫

【背景】極低出生体重児の NICU 入院中の成長は神経学的予後に影響する。しかし、近年、頭囲の計測だけではなく、MRI による脳容量の評価の報告が見られ、新たな指標として注目されている。本研究では、極低出生体重児の予定日周囲の身体計測値と、NICU の栄養状態や MRI による脳容量を含めた臨床背景との関連について検討した。

【対象】2012 年 4 月から 2013 年 8 月に当院 NICU に入院した出生体重 1500g 未満、在胎週数 34 週未満の早産児を対象とした。そのうち、予定日周囲に頭部 MRI で脳容積を計測できた 27 例を対象とした。

【方法】頭部 MRI は予定日周囲で撮影した。頭部 MRI 画像を Statistical Parametric Mapping8 (SPM8) を用いて Matlab 上で解析を行い、白質容量・灰白質容量を測定した。臨床背景について、診療録をもとに後方視的に検討した。

【結果】予定日周囲の体重、身長、頭囲の SD スコア (SDS) をそれぞれ従属変数とし、性別、在胎週数、出生体重の SDS、1 日あたり体重あたりの摂取蛋白質量・熱量、MRI 撮影時の修正週数、各脳容積 (灰白質容量、白質容量) を調整変数として Stepwise 法を行った。白質容量を含めた検討では、MRI 撮影時の体重 SDS は、出生体重の SDS、1 日あたり体重あたりの摂取熱量、白質容量に有意に関連し、身長 SDS は出生体重の SD スコア、白質容量に相関し、頭囲 SDS は白質容量のみに関連した。

【結論】予定日周囲の身体計測値は、いずれも白質容量と有意に関連した。特に頭囲は他の要因に関わらず、白質容積に関連した。

## 9. 当院における極低出生体重児に対する early aggressive nutrition が生後 2 週間の成長と IGF-I に与える効果 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系小児科学専攻

佐々木 寛<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部小児科学講座

<sup>2)</sup> 昭和大学江東豊洲病院小児内科

滝 元宏<sup>1)</sup>, 宮沢 篤生<sup>1)</sup>

中野 有也<sup>1)</sup>, 櫻井基一郎<sup>1)</sup>

三浦 文宏<sup>1)</sup>, 水野 克己<sup>2)</sup>

板橋家頭夫<sup>1)</sup>

【背景】IGF-I は胎児・新生児の成長や中枢神経系の発達に重要な役割を果たすとともに、栄養状態の指標としても用いられる。当院では極低出生体重児に対し成長と発達予後の向上を目的に early aggressive nutrition (EAN) という栄養管理を行っているが、EAN と生後早期の成長や IGF-I との関連性は不明な点が多い。

【目的】EAN と生後早期の成長、IGF-I に対する効果を明らかにする。

【方法】2008 年 8 月から 2010 年 3 月までに当院に入院した極低出生体重児で臍帯血および生後 2 週の IGF-I 測定が可能であった 25 例を対象に生後 2 週間の栄養摂取量と成長、IGF-I の関連について検討した。

【結果】1) 生後 2 週の体重 SD スコアは出生時に比べて  $-1.0SD$  (95% CI:  $-1.2 \sim 0.8SD$ ,  $P < 0.001$ ) 低下したが、この間の IGF-I には有意な変化はなかった。2) 生後 2 週の IGF-I を従属変数とし、在胎週数、出生体重、性別、生後 2 週間の累積蛋白質摂取量、累積エネルギー摂取量、最低体重から生後 2 週までの体重増加率を独立変数として重回帰分析を行ったところ、有意に関連する因子は出生体重 ( $\beta = 0.672$ ,  $P = 0.008$ ) と体重増加率 ( $\beta = 0.366$ ,  $P = 0.036$ ) であった。

【結論】EAN を行うことで生理的体重減少後の体重増加につながり、IGF-I を維持している可能性がある。

10. キノロン耐性インフルエンザ菌の分子学的解析：キノロン耐性決定領域の検証 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科病理系微生物学専攻

小司 久志<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部内科学講座 (臨床感染症学部門)

<sup>2)</sup> 昭和大学医学部微生物学講座

<sup>3)</sup> 昭和大学医学部病理学講座 (臨床病理診断学部門)

白倉 哲郎<sup>2)</sup>, 福地 邦彦<sup>3)</sup>

詫間 隆博<sup>1)</sup>, 田中 和生<sup>2)</sup>

二木 芳人<sup>1)</sup>

【背景・目的】キノロン薬はQuinolone Resistance-Determining Regions (QRDRs) と呼ばれる部位のアミノ酸変異が耐性化に関与している。今回われわれは本邦で分離されたインフルエンザ菌を用いて QRDRs のアミノ酸変異とキノロン感受性との関係を解析した。

【方法】菌株は全国サーベイランスで得られたキノロン薬に耐性を示す 11 株とキノロン感受性の 18 株を用いた。耐性株および感受性株の GyrA, GyrB, ParC, ParE それぞれの QRDRs の塩基配列を解析し、アミノ酸変異と Moxifloxacin Minimum Inhibitory Concentration (MFLX MIC) との関連を調査した。また感受性株をキノロン薬で耐性誘導し、耐性株と同様のアミノ酸変異が出現するか評価した。

【結果】本邦のキノロン耐性インフルエンザ菌の分離頻度は 1.3% であり、年次推移に変化はなかった。GyrA の Ser84, Asp88 と ParC の Gly82, Ser84 および Glu88 にアミノ変異を有する株は高い MIC を示していた。これらの変異がなければ、MFLX MIC が 0.06 $\mu$ g/ml 以下であり、変異が 1 つでは MFLX MIC は 0.125-1 $\mu$ g/ml, 2 つでは 2-4 $\mu$ g/ml, 3 つ以上では 8 $\mu$ g/ml 以上であった。また 3 株の耐性誘導株でも同様の変異を認めた。

【考察】耐性誘導株でも耐性株と同様のアミノ変異を認めたことから、これらがキノロン耐性に密接に関係していることが示唆された。感受性株 18 株のうち、3 株 (16.7%) に 1 つのアミノ酸変異を認め、MFLX MIC が 0.125-0.5 $\mu$ g/ml と上昇していた。これらは耐性初期株と考えられる。現在はまだキノロン耐性株は低率であるが、キノロン薬の使用量が増

加すればキノロン耐性株を助長する可能性が示唆された。

11. 頭頂葉に経頭蓋磁気刺激 (TMS) を施行することによる空間ワーキングメモリの向上 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) による前頭葉脳活動の検討 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系精神医学専攻

山中佳保里<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部精神医学講座

<sup>2)</sup> 慶應義塾大学精神神経科学教室

<sup>3)</sup> 日立メディコ株式会社

山 縣 文<sup>2)</sup>, 富岡 大<sup>1)</sup>

川崎 真護<sup>3)</sup>, 野田由美子<sup>1)</sup>

三村 将<sup>2)</sup>, 岩波 明<sup>1)</sup>

TMS は脳内で電流を誘起することで脳皮質を非侵襲的に刺激する方法である。一般に TMS は刺激部位の神経活性を障害するだけでなく、遠隔領域の神経活性を変化させることも可能である。本研究では、遠隔 TMS によって若年健常者の空間ワーキングメモリの向上を目指し、そのメカニズムを、NIRS を用いて検討した。左右どちらの頭頂葉に TMS を施行するか無作為に選ばれた被験者は、空間ワーキングメモリ課題 (WM) と対象課題 (Cont) を行い、各々の課題中頭頂葉にそれぞれ 5Hz100% 出力の実刺激 (Real) と偽刺激 TMS (Sham) を施行した。(WM-Real, MW-Sham, Cont-Real, Cont-Sham)。また、併行して被験者の全前頭葉を NIRS で測定し、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の動態を追った。課題の成績について反復測定二元配置分散分析を行った結果、WM の反応時間が、右頭頂葉に実刺激を施行したときのみ有意に向上した。Oxy-Hb 動態は、WM において右頭頂葉に実刺激を施行したときに前頭葉の oxy-Hb はより活性化され、Cont においては抑制されていた。一方左頭頂葉の実刺激においては右頭頂葉の場合と逆の現象が起きていた。前頭葉の活性を経時的空間的に検討した結果、反応時間の向上の仕組みには、大脳半球の非対称性と、脳機能の前頭-頭頂ネットワークが関係していると考えられた。

12. 身体活動中心臓突然死防止に向けての法医学的検討

—身体活動中突然死剖検例と安静時突然死剖検例との比較をもとに— (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科社会医学系法医学専攻  
廣渡 崇郎

昭和大学医学部法医学講座

入戸野 晋, 藤城 雅也  
李 曉 鵬, 佐藤 啓造

身体活動中突然死の報告は散見されるが、身体活動中の心臓突然死剖検例と安静時心臓突然死剖検例を比較・検討した報告はない。本研究では昭和大学医学部法医学講座における身体活動中心臓突然死 15 例と安静時心臓突然死 15 例について司法解剖鑑定書または行政解剖報告書をもとに検討し、身体活動中突然死予防の観点から考察した。結果、身体活動中心臓突然死で最も頻度が高いのは心筋梗塞等の虚血性心疾患であった。そのため、従来のスポーツイベント前のメディカルチェック検査項目の他、運動負荷心電図、超音波検査、CT、眼底検査の追加を提言する。負荷心電図で虚血所見がみられる場合には冠状動脈動画撮影もしくは冠状動脈血管造影による精査が必要と考えられる。また、身体活動中心臓突然死解剖例で副腎の菲薄化、および胸腺リンパ体質の所見が多くみられるため、CT や超音波検査による副腎の厚さや胸腺腫大の有無、ならびに大動脈径の確認や、飲酒の有無をメディカルチェック項目に加えることを提言する。メディカルチェックシートに関しても、本研究の知見から複数の項目で新たな提言を行いたい。さらに、スポーツ前日における医師の診察や、負荷心電図異常所見者に対する適切な運動指導等が必要と考えられる。また、内科系疾患以外での症状においても、原疾患が内科系疾患である場合があることを見逃さないことや、外科手術後の経過観察の重要性も示唆された。

13. 変形性膝関節由来滑膜細胞の一酸化窒素 (NO) 産生に及ぼすグルコサミンの効果 (学位甲)

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

吉田 宜生

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

石川慎太郎, 浅野 和仁  
久 光 正

【目的】オステオポンチン (OPN) は骨組織に豊富に含まれる細胞外基質で、骨代謝を調節している物質の 1 つである。関節リウマチの活動期に血中 OPN 濃度が著増することが報告され、骨変化を伴う疾患に関与すると考えられている。サプリメントとして頻用されるグルコサミン (GH) は膝 OA の進行を抑制すると報告されているが、その作用機序については不明な点も多い。そこで今回、膝 OA 患者由来関節滑膜における OPN 依存性 NO 産生に及ぼす GH の効果を観察した。

【方法】OPN と GH の作用機序の検討では、変形性関節症患者由来の滑膜細胞 (HFLS-OA) を GH および OPN で刺激培養し、上清中の NO レベルを測定した。また同細胞における NF- $\kappa$ B 活性化および iNOS mRNA 発現を測定した。

【結果】HFLS-OA への GH の添加により OPN 誘導性 NO 産生を抑制した。また GH は同細胞の OPN 刺激により増加する NF- $\kappa$ B および iNOS mRNA 発現を抑制した。

【考察】NO はスーパーオキシドと反応し毒性の高いパーオキシナイトライトに変化し組織を破壊する。GH は経口摂取されると直ちに関節へ移行し膝 OA の疼痛を抑制すると言われている。今回の結果から GH の膝 OA 進展抑制作用機序の 1 つとして関節滑膜細胞からの NO 産生抑制作用を有することが示唆された。

14.  $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬 dexmedetomidine の newborn rat 呼吸中枢に対する効果 (学位甲)

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

津澤 佳代<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部整形外科学講座

<sup>2)</sup> 昭和大学医学部生理学講座 (生体調節機能学部門)

鬼丸 洋<sup>2)</sup>, 稲垣 克記<sup>1)</sup>

$\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬である dexmedetomidine は呼吸に対する副作用が少ない鎮痛鎮静薬として臨床的に使われている。Dexmedetomidine の呼吸中枢に対する効果はあまり知られていないが、 $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬である dexmedetomidine や clonidine がマウスの呼吸リズムを促進し、その効果は $\alpha 2$  アドレナリン受容体拮抗薬である yohimbine で抑制されなかったという実験結果が報告されている。しかし、今回我々が行った実験では、dexmedetomidine の呼吸リズム抑制効果が観察された。0-2 日齢の Wistar 系ラットを用いて、isoflurane による深麻酔下に脳幹-脊髄標本作成し、2.5 ~ 3.0ml/min の速度で持続的に灌流した。第 4 あるいは第 5 頸髄神経腹側根 (C4 あるいは C5) を小ガラス管で吸引し、呼吸性活動を記録した。また、第 7 頸髄~第 1 胸髄神経背側根 (C7 ~ Th1) のいずれかを小ガラス管で吸引し、電気刺激を 10 秒毎に加えて得られる反射を C4 あるいは C5 より記録した。Dexmedetomidine (0.001 ~ 10 $\mu$ M) を投与し、呼吸性活動を記録したところ、濃度依存性に呼吸リズムは抑制され、その効果は $\alpha 2$  アドレナリン受容体拮抗薬である atipamezole により拮抗された。また、C7 ~ Th1 より刺激を加えた際、dexmedetomidine の投与時には、呼吸を抑制しない濃度での反射抑制が観察され、その効果は atipamezole により拮抗された。この反射は侵害受容性の反射を反映すると考えられる。Dexmedetomidine の抗侵害受容作用を証明するためにはさらなる実験が必要であるが、われわれの実験は副作用の少ない dexmedetomidine の臨床使用を支持するものであると考えられる。

15. ダブル (術者 - 患者) ブラインド用接触プラセボ鍼および非接触プラセボ鍼を用いた鍼治療の臨床試験におけるブラインド効果の検討 (学位甲)

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

高山 美歩<sup>1-4)</sup>

<sup>1)</sup> 昭和大学医学部生理学講座 (生体調節機能学部門)

<sup>2)</sup> 東京有明医療大学保健医療学部鍼灸学科

<sup>3)</sup> 日本鍼灸治療専門学校

<sup>4)</sup> 東洋医学研究所

<sup>5)</sup> 東京有明医療大学看護学部看護学科

矢瀧 裕義<sup>1-4)</sup>, 川瀬 明子<sup>1,3,4)</sup>

本間 生夫<sup>1,4,5)</sup>, 泉崎 雅彦<sup>1)</sup>

高倉 伸有<sup>1-4)</sup>

【背景】 現在、鍼治療の臨床試験ではシングル (患者) ブラインド鍼が用いられているが、この方法は術者バイアスを除去できない上に、鍼尖が皮膚を強く圧迫するため、鍼の特異的効果の厳密な評価には不十分である。本研究は、ダブル (術者 - 患者) ブラインド用に開発した鍼尖が皮膚に 1) 刺さる刺入鍼、2) 触れるだけの接触鍼に加え、3) 触れない非接触鍼の 3 種類を用いた鍼治療のランダム化比較試験において、そのブラインド効果を検討した初めての研究である。

【方法】 対象は機能的頸肩こりを持つ患者 120 名および鍼師 6 名とした。患者はランダムに 3 種類の鍼治療に振り分けられ、頸肩部 4 経穴に各 1 本、単刺の治療を受け、鍼の痛み強度を記録した。また予め 3 種類の治療の説明を受けた患者と鍼師は、各治療直後にどの治療だったかを推測し、推測が正しいと思う自信度について回答した。

【結果・考察】 鍼師の推測の自信度 (平均値) は 43.8% と低く、正しく推測したのは、1/3 の確率に一致した 46 治療だったことから、術者ブラインドは成功したと言える。鍼の痛み強度は各治療間で差があり、患者は 75 治療を正しく推測したもののその自信度は 74.2% だったことから、確証を得て治療を判別したとは言い難い。以上より、3 種類の鍼を用いたランダム化比較試験は可能であることが示唆されたが、患者の自信度は鍼師のそれよりも高く、各鍼がもたらす皮膚感覚による患者ブラインドへの影響は否めないことから、患者の推測と自信度を考



慮した治療効果の評価も必要だと考える。

## 16. 保存期慢性腎不全に対する低たんぱく食の 10 年以上の長期実施による栄養状態への影響 (一般)

- 1) 昭和大学大学院保健医療学研究科臨床栄養学領域
- 2) 昭和大学横浜市北部病院栄養科
- 3) 昭和大学病院栄養科
- 4) 昭和大学藤が丘病院腎臓内科  
島居 美幸<sup>1,2)</sup>, 山崎 卓磨<sup>1,3)</sup>  
菅野 丈夫<sup>3)</sup>, 出浦 照國<sup>4)</sup>  
吉村吾志夫<sup>4)</sup>

【目的】一般に保存期慢性腎不全では異化作用が亢進し、栄養障害に陥る危険性が高いと考えられ、厳しい低たんぱく食 (LPD) の適用には消極的である。しかし、LPD の長期継続による栄養状態への影響について、その実態は明らかにされていない。そこで今回、10 年以上という長期にわたって実施された LPD の、栄養状態への影響について検討した。

【方法】Cr4.0±0.6mg/dL の時点から必須アミノ酸製剤やケト酸を補充せずに 0.5g/kg/day 以下の LPD を 10 年以上実施した 19 例 (男 14 例, 女 5 例, 年齢 32~75 歳 (平均年齢 56.5±2.5 歳) について、血液生化学データ、血液学的データ、栄養状態について LPD 開始時および 10 年後の時点で比較検討した。さらに多周波インピーダンス法により体重、body mass index、筋肉量、除脂肪量、体脂肪量について LPD 実施 10 年後および 11 年後の時点で比較検討した。

【結果】LPD 実施 10 年後の Cr は 6.2±0.8mg/dL, SUN は 28.4±3.4mg/dL, HCO<sub>3</sub> は 25.2±0.7mEq/L であり、腎機能障害の進行、高窒素血症、アシドーシスは著明に抑制された。Alb は 4.2±0.1g/dL, リンパ球数は 1438±90/mm<sup>3</sup> と良好な値を維持していた。多周波インピーダンス法による LPD 実施 10 年後および 11 年後の比較では、体重、筋肉量および除脂肪量の減少を認めなかった。

【結論】保存期慢性腎不全において必須アミノ酸製剤やケト酸を補充せずに 0.5g/kg/day 以下の LPD を 10 年以上実施しても、腎機能障害の進行、高窒素血症、アシドーシス、異化作用の亢進は著明に抑制され、良好な栄養状態を維持できる安全かつ有効な治療法であることが確認できた。

## 17. 低たんぱく食 (LPD) を 10 年以上実施中の慢性腎臓病 (CKD) 患者における LPD 継続を可能にしている要因 (一般)

- 1) 昭和大学大学院保健医療学研究科臨床栄養学領域
- 2) 昭和大学病院栄養科
- 3) 昭和大学横浜市北部病院栄養科
- 4) 昭和大学藤が丘病院腎臓内科  
山崎 卓磨<sup>1,2)</sup>, 島居 美幸<sup>1,3)</sup>  
菅野 丈夫<sup>2)</sup>, 出浦 照國<sup>4)</sup>  
吉村吾志夫<sup>4)</sup>

【目的】CKD に対する LPD は透析療法導入を長期間遅延させうる治療法として積極的な適用が望まれる。しかし、0.5g/kg/day 以下の LPD は技法上の厳しさや味覚への順応の難しさを伴うことから、QOL を低下させると考えられ、今なお広く普及するに至っていない。そこで今回、LPD を長期間実施した例についてアドヒアランスの実態や問題点を検討した。

【方法】LPD を 10 年以上実施中の CKD 患者 17 名を対象に、LPD 実施状況を検討した。蓄尿より求めたたんぱく質摂取量が指示量の +10% 未満であった例をアドヒアランス良好とした。

【結果】LPD 実施期間は 12.4 ± 0.7 年であった。LPD に対するアドヒアランス良好例は 13 名、77% であった。たんぱく質摂取量は 22.9 ± 1.4g (0.40 ± 0.02g/kg/day) 指示量の -5.7 ± 2.3% であった。良好例では食事記録、食品計量、栄養素計算を毎日実施している割合はそれぞれ 92%, 77%, 77% であった。調理、食事記録、食品計量、栄養計算を患者自身が実施している割合はそれぞれ 85%, 85%, 92%, 85% であった。良好例の低たんぱくの治療用特殊食品使用状況をみると、でんぷん製品を主食に 1 日 2~3 食使用している割合は 54% であった。食事がおいしい、食事が楽しいと答えた割合はそれぞれ 85%, 77%, やりがいを感じている割合は 62% であった。

【結論】食事記録、食品計量、栄養計算を毎日自分で実施することが良好なアドヒアランスと密接に関連していた。また、でんぷん製品の活用が LPD に対するアドヒアランスを長期にわたって向上させる、技法上の要因であると思われる。