

第324回 昭和大学学士会例会（医学部会主催）

日 時 平成27年8月29日（土） 午後1時
場 所 昭和大学1号館7階講堂
担 当 内科学講座（血液内科学部門）
形成外科学講座

1. 便中カルプロテクチンは寛解期腫瘍性大腸炎患者における粘膜治癒の有用なマーカーである（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

山口 明香¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座（消化器内科学部門）

²⁾ 昭和大学藤が丘病院消化器内科

竹内 義明¹⁾, 新井 勝人¹⁾

黒木優一郎²⁾, 阿曾沼邦央²⁾

高橋 寛²⁾, 吉田 仁¹⁾

カルプロテクチン（fecal calprotectin：FC）は、好中球の細胞質に含まれるタンパク質で、好中球が粘膜に浸潤する活動性炎症などの際に便中で上昇する。FCは、潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis：UC）の疾患活動性を反映することが報告されており、内視鏡的に炎症が消失した状態（粘膜治癒）を予測できる可能性がある。そこで、われわれは寛解期UCの患者112例を対象とし、FCによる粘膜治癒の予測能を検討する前向き研究を行った。血液と便検体を採取した後、大腸内視鏡検査を施行し、Mayoスコアにて評価した。Mayoスコア0および1または0を粘膜治癒と定義して、FCの有用性を評価した。また、C反応性タンパク、ヘモグロビン濃度、赤沈一時間値、血清アルブミン濃度についても予測能を同様に検討した。FCの全症例の中央値は、115 $\mu\text{g/g}$ であった。Mayoスコア0および1の場合、FCのAUCは0.869で、カットオフ値を200 $\mu\text{g/g}$ における感度は67%、特異度は91%であり、他のいずれのマーカーよりも予測能は高かった。Mayoスコア0の場合、FCのAUCは、0.639で、

カットオフ値を194 $\mu\text{g/g}$ にすると、感度が71%、特異度が53%であり、他のマーカーとの有意差は認めなかった。Mayoスコア0および1を粘膜治癒と定義すれば、FCは信頼できる予測マーカーであった。

2. 慢性心不全後期高齢患者における入院中の心臓リハビリテーションによる再入院回避効果（学位乙）

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

大久保圭子¹⁾

¹⁾ 昭和大学病院リハビリテーションセンター

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座（循環器内科学部門）

³⁾ 昭和大学医学部リハビリテーション医学講座

木庭 新治²⁾, 正 司 真²⁾

横田 裕哉²⁾, 角田 史敬²⁾

三好 史人²⁾, 小林 洋一²⁾

川手 信行³⁾, 水間 正澄³⁾

【目的】入院を繰り返す高齢慢性心不全患者に対して、入院中の心臓リハビリテーション（心リハ）の介入により、日常生活活動能力が向上し入院日数短縮と再入院の回避が得られるかを検討した。

【方法】2011年1月1日～2012年12月31日に当院循環器内科に複数回入院し、心リハ介入の有無を認めた75歳以上の慢性心不全高齢患者31例を対象とした。入院時身体所見、血液検査値、心エコー所見、退院時Barthel Index (BI)、入院日数、BNP低下率、退院後の再入院または死亡までの時間について検討した。

【結果】退院時BIは心リハ介入時が有意に高値であった。心リハ介入により、退院後30日、60日、

90 日, 240 日における心不全再入院および内科疾患によるすべての再入院が有意に回避できた。

【結論】高齢慢性心不全患者において, 入院中の心リハ導入は日常生活動作の低下を防ぎ, 再入院を回避させる有益な治療である。

3. 腹部内臓仮性動脈瘤の診断における MDCT の有用性についての検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系放射線医学専攻
保坂 憲史

昭和大学医学部放射線医学講座
後閑 武彦, 池田 真也
笹森 寛人, 崔 翔 榮
清野 哲孝

【目的】腹部内臓仮性動脈瘤は動脈損傷の一形態であり, 診断は通常, 画像診断により行われる。致死率の高い非常に重篤な病態であり, 迅速な診断および治療が重要である。血管造影上, 仮性動脈瘤と診断された症例において, 後方視点的に MDCT での仮性動脈瘤の存在診断および責任血管の同定について検討した。

【対象および方法】2008 年 1 月から 2014 年 10 月までの 7 年間に昭和大学病院で血管造影にて腹部内臓仮性動脈瘤を認めた症例のうち, 術前に MDCT を撮影した 35 症例, 年齢は 22 ~ 84 歳 (中央値: 67 歳), 男性 28 例, 女性 7 例を対象とした。使用した装置は 64 列 MDCT (SOMATOM Sensation 64 SIEMENS Germany) および 128 列 MDCT (Definition AS + SIEMENS Germany) の MDCT を用いた。血管造影所見を Gold standard とし, 術前に撮影した MDCT 所見と比較, 検討した。診断には, 放射線科医 2 名以上の一致を用いた。

【結果】血管造影前に仮性動脈瘤の存在を MDCT で診断できた症例は, 88.6% (31/35 例) であり, 更に責任血管まで同定できた症例が 71% (25/35 例) であった。全例で血腫などの出血を示唆する所見が確認され, 出血源の位置を推測できた。

【結論】腹部内臓仮性動脈瘤の存在診断および責任血管の同定, 引いては出血源の同定について MDCT の有用性が示唆された。

4. 当院での過去 10 年間における原発不明癌の臨床病理学的検討 (一般)

昭和大学医学部臨床病理診断学講座

竹原 雄介, 塩沢 英輔
沖野 和磨, 田澤 咲子
本間まゆみ, 矢持 淑子
楯 玄 秀, 瀧本 雅文

【はじめに】原発不明癌の頻度は全悪性腫瘍中 1 ~ 5% 程度とされている。近年, 免疫組織化学的染色 (以下, 免疫染色) の進歩により, 転移巣から原発巣の類推が可能になってきた。

【目的】従来 H.E. 染色で原発不明癌とされた病変を, 免疫染色により原発巣の類推がどの程度可能になるかを検討することである。

【対象】2004 年 4 月から 2014 年 5 月までに, 原発巣が不明で転移巣からの組織学的検索により癌の診断が得られた 84 例を対象とした。検体の詳細は, リンパ節 34 例, 腫瘍生検 17 例, 骨・骨髄 13 例, 胸腹水セルブロック 6 例, 胸腹膜生検 5 例, 皮膚 4 例, 子宮・卵巣 3 例, 脳および肺が 1 例ずつであった。

【結果】H.E. 染色で原発巣類推が可能であったのは, 甲状腺癌 1 例, 前立腺癌 1 例, 胆管細胞癌 1 例, 尿路上皮癌 1 例の 4 例 (4.7%) のみであった。免疫染色を追加したところ, 病理学的診断は 51 例 (60.7%) に増加した。

【結語】適切な臨床情報のもとに H.E. 染色に加え適切な免疫染色を追加することは, 原発巣の類推に有用である。

5. 当センターにおける Stage II 大腸癌の再発危険因子の検討 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科外科系外科学 (消化器一般外科学分野) 専攻

前田 知世

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

日高 英二, 森 悠 一
向井 俊平, 宮地 英行
澤田 成彦, 石田 文生
工藤 進英

【緒言・目的】Stage II 大腸癌症例を後方視的に検討し, 再発危険因子を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】対象は 2001～2011 年に当センターにて根治手術を施行した stage II 結腸癌 432 例，直腸癌 96 例である。これらを再発群，無再発群に分け，性別，年齢 (< 60/ ≥ 60)，術前 CEA 値 (< 5.0/ ≥ 5.0 ng/ml)，肉眼型，腫瘍径 (結腸癌は < 40 mm/ ≥ 40 mm，直腸癌は < 50 mm/ ≥ 50 mm)，深達度 (T3/T4)，リンパ管侵襲度 (-/+)，静脈侵襲度 (-/+)，組織型 (muc, por/ その他)，郭清リンパ節個数 (≤ 12/> 12)，術後補助化学療法などの因子に関して，検討した。

【結果】多変量解析にて，結腸癌では，腫瘍径 (≥ 40 mm) が有意な再発危険因子であった (p = 0.039)。直腸癌では，腫瘍径 (≥ 50 mm) と郭清リンパ節個数 (≤ 12) が有意な再発の危険因子であった (p = 0.001, 0.021)。また，腫瘍径が 50 mm 以上の直腸癌は 50 mm 未満の直腸癌と比べ，disease free survival が有意に悪かった (p = 0.026)。

【結語】Stage II 大腸癌では，腫瘍径が再発危険因子と考えられ，40 mm 以上の結腸癌，50 mm 以上の直腸癌に対しては術後補助化学療法を考慮すべきである (この論旨は Digestive Surgery 誌に投稿し，accept された)。

6. 口蓋裂言語検査による鼻咽腔閉鎖機能の評価

—内視鏡検査，側方頭部 X 線規格写真との関連— (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科外科系形成外科学専攻
佐藤亜紀子

【はじめに】昭和大学口唇裂口蓋裂診療班では，鼻咽腔閉鎖機能 (VPC) の評価に口蓋裂言語検査 (言語検査) を全例に行い，必要に応じて機器を用いた検査を追加している。本研究では言語検査の VPC 判定と，内視鏡，[a] [i] 発声時の側方頭部 X 線規格写真 (セファログラム) による軟口蓋，咽頭間の間隙の大きさ (鼻咽腔間隙) との関連を調査した。

【対象】当診療班で 2007～2013 年に VPC 評価を行った 48 例。裂型は唇顎口蓋裂 40 例，口蓋裂単独 8 例。

【方法】言語検査の VPC 判定は「良好」「ごく軽度不全」「軽度不全」「不全」の 4 段階と「判定保留」，

鼻咽腔間隙は「間隙なし」「間隙小」「間隙中」「間隙大」の 4 段階とした。言語検査の判定と鼻咽腔間隙の一致度の検討に重み付きカッパ値を用い，一致度を「不良」「やや不良」「中等度」「良好」「きわめて良好」の 5 段階で判定した。

【結果】48 例中 29 例 (60.4%) は言語検査での判定が可能で，「良好」6 例，「ごく軽度不全」12 例，「軽度不全」3 例，「不全」8 例だった。判定保留 19 例は全例顎裂の未閉鎖裂隙がある症例だった。言語検査と内視鏡の一致度はカッパ値 0.76 で「良好」，セファログラムは [a] が 0.44，[i] が 0.57 で「中等度」だった。

【考察】言語検査と鼻咽腔間隙の一致度は中等度～良好で，言語検査の VPC 判定の妥当性が示唆された。言語検査の判定保留の原因として顎裂部未閉鎖裂隙の影響が考えられた。顎裂のある症例は顎裂部骨移植術後に再評価を行うことが望ましい。

7. 腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対する術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の検討 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科外科系外科学 (乳腺外科学分野) 専攻

榎戸 克年¹⁾

¹⁾ 昭和大学江東豊洲病院乳腺外科

²⁾ 昭和大学医学部外科学講座 (乳腺外科学部門)

渡邊 知映²⁾，橋本梨佳子²⁾

吉田 玲子²⁾，桑山 隆志²⁾

沢田 晃暢²⁾，明石 定子²⁾

中村 清吾²⁾

【背景】乳癌に対するセンチネルリンパ節生検 (SNB) は，腋窩リンパ節の転移状況を正確に診断する方法として標準治療であるが，リンパ節転移陽性乳癌に対する術前化学療法 (NAC) 後の SNB の妥当性は明らかではない。リンパ節転移陽性乳癌に対する NAC 後の SNB の同定率と偽陰性率 (センチネルリンパ節は転移陰性であるがリンパ節郭清術 (ALND) で得られた非センチネルリンパ節に転移が残存) を検討した。

【方法】2011 年 9 月～2013 年 4 月多施設共同臨床試験が行われた。原発性乳癌 (T1-3, N1, M0) に対して NAC を行い，画像上リンパ節転移が陰転

化した症例に対して SNB と ALND を施行した。

【結果】143 例が登録され、平均年齢は 51 歳、NAC 前の平均腫瘍径は 34 mm であった。センチネルリンパ節の同定率 90.9% (130/143)、偽陰性率 16.0% (13/81) であった。サブタイプ別の偽陰性率は、Luminal 42.1% (8/19)、Luminal-HER2 16.7% (2/12)、HER2-enriched 3.2% (1/31)、TNBC 10.5% (2/19) で、Luminal タイプは他のサブタイプと比較し有意に偽陰性率が高かった。

【まとめ】NAC 後の SNB はサブタイプを考慮した個別化が必要であり、Luminal-HER2、HER2-enriched、TNBC タイプでは施行可能であると考ええる。

8. 強力集束超音波 (HIFU) による胎児鏡下気管閉塞術のバルーン解除の検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科外科系外科学 (小児外科学分野) 専攻

大澤 俊亮¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部外科学講座 (小児外科学部門)

²⁾ 日本大学総合科学研究所

千葉 敏雄²⁾, 土岐 彰¹⁾

【目的】近年、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術の有用性が報告されている。しかし、バルーンの閉塞を解除するには侵襲の高い観血的治療が必要となる。本研究では、簡潔で低侵襲な気管閉塞解除の手段として、強力集束超音波 (High Intensity Focused Ultrasound; HIFU) を用い、その有用性を検討した。

【方法】1) 犠死させたウサギを水槽内に沈め、胎児鏡を用いて、バルーン内にナノ液滴とソナゾイドの混合溶液 1.0 ml を注入してバルーンを気管内に留置した。次に超音波ガイド下に HIFU を 30 秒間照射した。HIFU 照射後、超音波でバルーン破裂を確認し、ウサギを解剖して、気管およびその周囲組織を観察した。2) 1) と同様にして、バルーンの注入量を 0.5 ~ 0.6 ml に減量して気管内に留置した。HIFU を間歇的照射に変更し、照射時間を 15 秒に短縮して照射した。

【結果】1) 気管内のバルーンは全例で破裂していた。5 例中 3 例で気管膜様部の損傷を認め、2 例で

皮膚熱傷を認めた。2) バルーンは 6 例中 1 例が破裂し、5 例は破裂していなかった。未破裂のバルーンを 12 ~ 24 時間放置すると、内容液が漏出し、バルーンが縮小した。

【考察】胎児鏡下気管閉塞術の有用性は報告されてきているが、その閉塞解除の手段についてはいまだ議論が少ない。本研究では閉塞解除をより低侵襲に行うことが可能であり、さらに多くの施設で胎児治療が導入可能となるために期待される技術と考える。今後も評価・検討を加え、HIFU の新たな臨床応用を目指していく。

9. 内向きまたは外向きの肋骨横隔膜角の検討 —メタボリックシンドロームの簡便なスクリーニングツールとして— (学位乙)

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

薬師寺忠幸

昭和大学横浜市北部病院心臓血管カテーテル室

大山 祐司, 荏原誠太郎

岡部 俊孝, 山下賢之介

山本 明和, 斎藤 重男

星 剛一, 雨宮 妃

磯村 直栄, 荒木 浩

落合 正彦

【目的】われわれはメタボリックシンドローム患者のスクリーニングに胸部 X 線を用いることができるかどうかを検証した。

【方法】2014 年 3 月から 2014 年 8 月までの間、当院の循環器内科外来を受診した 200 症例を対象とした。慢性閉塞性肺疾患、急性冠症候群、末期腎不全、立位保持困難の患者は除外した。患者の病歴、内服歴、検査データ、体重、身長、腹囲を集計した。受診時に撮影した胸部 X 線について、A) 右の横隔膜ドームレベルでの肺野の幅と B) 両側肋骨横隔膜角 (CP アングル) 間の距離を計測し、 $A \geq B$ の場合を内向き CP アングル、 $A < B$ の場合を外向き CP アングルと定義した。腹囲増加の基準を男性で 85 cm 以上、女性で 90 cm 以上を陽性と定義した。

【結果】外向き CP アングルに分類された患者は内向き CP アングルの患者に比べ、有意に腹囲が大

きかった (92.3 ± 8.9 vs. 80.5 ± 7.8 cm, $p < 0.001$). 男性のみを抽出した場合, 外向き CP アングルの患者は内向きの患者に比べ, 腹囲基準陽性 (≥ 85 cm) の率が有意に高かった (89.2% vs. 41.3% , $p < 0.001$). 外向き CP アングルの患者は有意に体重が重く, BMI も高かった. また, 外向き CP アングル群の方が内向き群に比べ高血圧, 脂質異常, 糖尿病の有病率が高く, 検査値も不良であった.

【結論】内向きまたは外向き CP アングルはメタボリックシンドロームの候補を特に男性において良好に検出した. 胸部 X 線は増加した腹囲や冠動脈リスクのスクリーニングツールとして有用である可能性がある.

10. CIA マウスの滑膜線維芽細胞における炎症性サイトカインに対する Triptolide の影響 (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

高島 将

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

久光 正

【目的】中国では関節リウマチ (RA) を含む自己免疫性疾患に対し雷公藤が使われている. 近年, 雷公藤からの抽出物である triptolide に抗炎症作用, 免疫抑制作用があることが報告された. しかしながらその薬理作用についての検討は十分とはいえない. そこで本研究では RA の関節炎モデルである CIA マウス由来の滑膜線維芽細胞を用い, 炎症性サイトカインおよびその上流に位置する炎症性サイトカイン関連性転写因子に対する triptolide の影響を検討した.

【方法】7 週齢の雄性 BALB/c マウスに関節炎惹起用モノクローナル抗体カクテルを投与して関節炎を惹起した. 実験開始から 10 日目に両膝関節の関節軟骨から滑膜線維芽細胞を採取し, その 4-9 継代細胞を用いた. 当該細胞を triptolide と LPS を含む培地で培養し, 炎症性サイトカインと転写因子の測定を行った.

【結果】線維芽細胞への LPS の添加で炎症性サイトカインである TNF- α , IL-1 β , IL-6 が有意に増加するのに対し, いずれのサイトカイン分泌も

triptolide 濃度依存性に抑制された. また炎症性サイトカイン関連性転写因子である NF- κ B, リン酸化 I κ B は, LPS の添加で有意に増加するが, triptolide 濃度依存性に発現が減少した.

【結論】本研究の結果, triptolide が CIA マウス線維芽細胞に直接作用して, 炎症性サイトカインのパラクラインを抑制し, 抗炎症性作用を示すことが判明し, RA による関節破壊を防ぐ bDMARD として有効である可能性が示唆された.

11. ヒト Astrocytoma cell line 間における PACAP とその受容体の発現と, 増殖効果の比較 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生化学専攻

杉山 公一

【目的】PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) は脳や脊髄に分布する, 神経幹細胞から astrocyte やニューロンへの分化の促進因子等として働くペプチドである. PACAP には, astrocyte 由来の悪性腫瘍である astrocytoma の増殖効果もあるとされており, astrocytoma の悪性度と, PACAP とその受容体 (PAC1-R, VPAC1-R) の発現の関係について検討した.

【方法】悪性度が未記載の KNS-81, Grade3 の KINGS-1, Grade4 の SF-126 と YH-13 の, 悪性度の異なる 4 種類の astrocytoma の cell line を用い, 免疫染色, RT-PCR での PACAP と受容体の mRNA の発現量, PACAP 添加後の細胞数のカウントを行い, cell line 間での違いを調べた.

【結果】免疫染色では, 悪性度の高い YH-13 で強い PAC1-R のシグナルがみられた. PACAP mRNA 発現には差はみられなかったが, PACAP 受容体の mRNA 発現量は, 悪性度の高い YH-13 で多かった. また, PACP 添加による細胞数の有意な増加がみられた.

【結論】これらより, PACAP 受容体の発現量は astrocytoma 細胞株の悪性度並びに増殖活性と関連する可能性が示唆された.

12. 肝細胞癌 chemoembolization 後の化学シフト画像 MRI

—油性造影剤の信号評価— (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系放射線医学専攻
宮上 修

昭和大学医学部放射線医学講座
扇谷 芳光, 後閑 武彦

【目的】抗癌剤混入リピオドール (油性造影剤) を併用した transcatheter arterial chemoembolization (TACE) (Lp-TACE) 後に hepatocellular carcinoma (HCC) に集積したリピオドールの信号を化学シフト MRI で評価できるかどうかを検討した。

【方法】2000 年 4 月から 2012 年 3 月に Lp-TACE が行われた HCC で、腹部 MRI の化学シフト画像が撮像されている 25 症例 (45 腫瘍) を対象とした。CT ではリピオドール集積部、MRI では Double echo FLASH の自動減算処理された画像における高信号部分を含む腫瘍内部に ROI を可能な限り大きく設定し、各々 CT 値、信号強度を測定した。MRI の信号強度は測定された値から Background の信号強度を減じた値で表現した。

【結果】25 症例 45 結節の CT 値は 139 ~ 3,062 HU (平均 710 HU)、MRI 信号強度は 0 ~ 212 (平均 43.5) であり、両者は正の相関関係を示した。2cm 未満に比べ、2cm 以上の腫瘍でリピオドールの CT 値と MRI の信号強度に高い相関がみられた。Lp-TACE から 1 週間未満では、1 週間以上に比べリピオドールの CT 値と MRI の信号強度の相関は低かった。

【結論】MRI の化学シフト画像はリピオドールの HCC への集積を捉え、その評価に役立つ可能性が示唆された。

13. 甲状腺乳頭癌における BRAF 発現の臨床病理学的検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

沖野 和磨

昭和大学医学部臨床病理診断学講座

塩沢 英輔, 矢持 淑子

瀧本 雅文

【背景】BRAF (V600E) については様々な報告があり、甲状腺乳頭癌において予後因子であるという報告がある。甲状腺腫瘍における免疫組織化学での BRAF, ER, PgR の発現について検討した。

【対象】2004 ~ 2014 年において昭和大学病院で外科的切除された甲状腺乳頭癌 59 例を後方視的に検討した。非腫瘍性病変として、腺腫様甲状腺腫 46 例を用いた。

【方法】BRAF, ER, PgR で、それぞれ免疫組織化学を施行した。陽性群は BRAF 染色では、2 点以上を陽性とし、ER, PgR では Allred score を用い 3 点以上を陽性とした。

【結果】甲状腺乳頭癌 59 例は、年齢の中央値が 58.0 歳 (22 ~ 87)、男性 14 例、女性 45 例だった。甲状腺乳頭癌では、陽性例は BRAF 40 例 (68%)、ER 2 例 (3%)、PgR 32 例 (54%) だった。腺腫様甲状腺腫では BRAF 0 例 (0%)、ER 1 例 (2%)、PgR 12 例 (26%) だった。甲状腺乳頭癌において、性別と腫瘍径は BRAF 陽性群と陰性群で有意な差はなかったが、45 歳以上の群において有意に多かった ($p = 0.016$)。

【結語】腺腫様甲状腺腫で BRAF 陽性例を認めないことから、甲状腺乳頭癌に BRAF 発現は特異的な所見だと考えられる。甲状腺乳頭癌における BRAF 変異に基づく異常蛋白発現は将来の分子標的療法の基礎的研究として有用であり、さらなる研究の蓄積が必要である。

14. 無症状患者における免疫学的便潜血反応陰性大腸腫瘍の特徴 (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

若村 邦彦

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

工藤 進英, 宮地 英行

林 武雅, 森 悠一

三澤 将史, 石田 文生

免疫学的便潜血反応検査 (iFOBT) は, 簡単で侵襲のない検査で, 大腸癌のスクリーニングとして広く用いられている. しかし, iFOBT が陰性なら, 大腸内視鏡を受ける機会が少ないため, iFOBT に反応しない大腸病変の特徴についての報告は少ない. そこで, 無症状患者における iFOBT 陰性の大腸腫瘍性病変の発生率と特徴を調査することにした.

2001 年 12 月から 2012 年 8 月までの間に, 昭和大学横浜市北部病院の人間ドックで iFOBT をうけた 11,044 名の被験者を対象とした. そのうち, 2 年以内に大腸内視鏡検査を受けた 919 名を iFOBT 陽性群と iFOBT 陰性群のグループに分け, 両群の内視鏡検査所見や病理組織所見を比較検討した.

iFOBT 陽性群は 276 名, iFOBT 陰性群は 643 名であった. 腫瘍性病変は, iFOBT 陰性群の 318 名 (49.3%) および iFOBT 陽性群の 213 名 (77.2%) で観察された. 平均腫瘍径は iFOBT 陽性群 (5.81 ± 6.54 mm) よりも iFOBT 陰性群 (4.36 ± 3.96 mm) で有意に小さかった ($P < 0.001$). Advanced neoplasia (10 mm 以上, 粘膜内癌, 管状絨毛腺腫のうち 1 項目でも該当するもの: AN) は, iFOBT 陰性群の 40 名 (6.22%) および iFOBT 陽性群の 52 名 (18.8%) で観察された. 浸潤癌は iFOBT 陰性群の 1 名 (0.16%) および iFOBT 群の 10 名 (3.62%) で観察された. 病変発見率は, 全腫瘍, 粘膜内癌, および浸潤癌のいずれも iFOBT 陽性群より iFOBT 陰性で有意に低かった ($P < 0.001$). AN の数は iFOBT 陰性群では 43 個 (浸潤癌: 1 個, 粘膜内癌: 6 個, 10 mm 以上の腺腫: 21 個, 腺管絨毛腺腫: 15 個) で, iFOBT 陽性群では 72 個 (浸潤癌: 11 個, 粘膜内癌: 19 個, 10 mm 以上の腺腫: 31 個, 腺管絨毛腺腫: 11 個) であった. 浸潤癌の割合と AN の割合は, iFOBT 陽性群よりも iFOBT 陰性群で有

意に低かった ($P < 0.001$).

iFOBT による大腸癌スクリーニングは, 臨床的に重要である. しかし, 大腸内視鏡検査は大腸癌の死亡率および罹患率を減少させるために不可欠である.

15. TNBC non-basal type は Eribulin 添加後に miR-195 発現が増加し Wnt3a が低下する (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻

古屋 貫治

昭和大学医学部薬理学講座 (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

土屋 洋道, 小口 勝司

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) はホルモン感受性がなく, 標的治療法が確立されていない予後不良な疾患である. 近年, TNBC が basal like type と non-basal like type に亜分類されたことから, 各サブタイプにおける標的ターゲットを確定することが望まれている. また, microRNA (miRNA) は 21 ~ 25 塩基の non-coding RNA で, 遺伝子の発現調節に関与することがわかっている.

今回われわれは, TNBC cell lines の basal type である HCC1143 細胞と, non-basal type である MDA-MB-231 細胞を用いて, Eribulin 添加後の miRNA について検討した. MDA-MB-231 細胞では, Caspase-3 はコントロールに比べて有意に発現が増加していたが, HCC1143 細胞では有意差が認められなかった. Eribulin 添加後の MDA-MB-231 細胞では, 21 の miRNA がコントロールと比べて 20 倍以上の有意差を認めた. また, HCC1143 細胞では 6 の miRNA で 20 倍以上の有意差を認めた. 2 つの細胞で共通に発現したのは, miR-125b-1 と miR-195 で, miR-125b-1 は共に発現低下したが, miR-195 は MDA-MB-231 細胞で発現が上昇し, HCC1143 細胞では発現が低下していた. miR-195 は Wnt3a をターゲットとし, MDA-MB-231 細胞ではコントロールと比較して有意に発現が低下しており, HCC1143 細胞では有意に発現が上昇していた.

以上より, TNBC non-basal like では, Eribulin 添加により miR-195 が高発現し Wnt3a が低下して

いた。いくつかの miRNA は Wnt 経路を調節することによりヒトの病因に関与する他のシグナル伝達経路を調節することがわかっており、miRNA がいずれかの腫瘍抑制遺伝子として機能しうることから、TNBC non-basal like では miR-195 が治療標的となりうることが示唆された。

16. 原発性乳癌術前化学療法後症例における有用な評価方法について (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

初鹿野誠也¹⁾

- ¹⁾ 昭和大学病院臨床病理診断科
- ²⁾ 昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科
- ³⁾ 昭和大学藤が丘病院臨床病理診断科
- ⁴⁾ 昭和大学病院乳腺外科
- ⁵⁾ 昭和大学江東豊洲病院消化器センター
 広田 由子²⁾, 司馬 信一¹⁾
 鈴木 怜佳³⁾, 沢田 晃暢⁴⁾
 中村 清吾⁴⁾, 大池 信之³⁾
 井上 晴洋⁵⁾, 瀧本 雅文¹⁾

原発性乳癌で術前化学療法 (NAC) 後に癌が消失した症例は予後良好であることがわかっている。現行の乳癌取り扱い規約 (第 17 版) では、原発巣における癌の残存状態により組織学的治療効果を Grade0 から Grade3 までの 6 段階で評価しているが、リンパ節転移巣の存在など予後に影響があると思われる因子についての評価は反映されていない。そこで今回我々は、NAC に対する組織学的治療効果の評価方法の 1 つで、NAC 後に残存する原発巣の腫瘍径と細胞密度、リンパ節転移の状態 (個数と転移巣径) をもとに数値化した RCB (residual cancer burden) index を用いて再発・予後との関連について調べることにした。

2005 年から 2014 年にかけて当院で手術を施行された術前化学療法後症例 244 例を対象とした。対象症例の平均年齢は 51.6 歳、術後の組織学的治療効果は Grade0 8 例, Grade1a 122 例, Grade1b 22 例, Grade2a 39 例, Grade2b 8 例, Grade3 44 例だった。全症例を対象とした RCB index と再発・予後との検討では、RCB index が 0 の症例において予後良好であることがわかったが、腫瘍の遺残がある

症例については化療前の stage を加味する必要があると考えられた。また、腫瘍の消失程度が無〜軽度にとどまる症例に関しては RCB index と再発・予後との間に有意な相関関係がみられた。文献的考察を加え報告する。

17. リウマチ関連肺疾患とその予後について (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (呼吸器・アレルギー内科学分野) 専攻

土屋 裕¹⁾

- ¹⁾ 昭和大学江東豊洲病院呼吸器アレルギー内科
- ²⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (呼吸器アレルギー内科学部門)
相楽 博典²⁾

【目的】これまでリウマチ関連肺疾患 (RA-LD) の死因とその予後についての大規模な検討は少ない。各種 RA-LD の死因および予後を比較検討する。

【方法】呼吸器症状にて受診した 144 例の RA-LD について、背景、血液データ、肺機能、治療、死因および予後について後ろ向きに調査した。

【結果】内訳は usual interstitial pneumonia (UIP) 57 例, 気管支拡張症 31 例, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 16 例, 細気管支炎 11 例, organizing pneumonia (OP) および diffuse alveolar damage (DAD) 各 5 例と、重複疾患 19 例だった。各 5 年生存率は、UIP 36.6%, 気管支拡張症 87.1%, NSIP 93.8%, 細気管支炎 88.9%, OP 60.0%, DAD 20.0% だった。DAD の予後は UIP より悪かった (Hazard ratio (HR) 2.892, $p=0.026$)。また UIP の予後は気管支拡張症, NSIP, 細気管支炎より悪かった (HR 0.158, $p<0.001$, HR 0.116, $p=0.003$, HR 0.247, $p=0.020$)。144 例のうち 71 例 (49.3%) が死亡し、うち 58 例 (81.7%) は呼吸器疾患が死因だった。

【結論】RA-LD は DAD を有する患者の予後が最も悪く、UIP 患者の予後は NSIP に比べ悪い。

18. TRPA1 アゴニスト, シンナムアルデヒドによる呼吸リズムの長期促進 (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

谷 まりほ

昭和大学医学部生理学講座 (生体調節機能学部門)

鬼丸 洋

【背景】TRP チャンネルファミリーは末梢神経系および中枢神経系に広く分布するが, 延髄呼吸中枢における役割は良く分かっていない。中でも TRPA1 チャンネルは酸素分圧の変化に反応することが知られており, 特に呼吸調節においてはその働きが興味を持たれている。そこでわれわれは新生ラット脳幹の呼吸リズム形成に対する TRPA1 アゴニスト, シンナムアルデヒド及びア ril イソチオシアネート (AITC) の影響を調べた。

【方法】0~3 日齢ラットの脳幹-脊髄を単離し人

工脳脊髄液灌流下にて第 4 頸神経腹側根 (C4) の活動を記録した。また TRPA1, Phox2b 両タンパク質を免疫染色し観察した。【結果】シンナムアルデヒド (0.5 mM) を投与すると, 呼吸リズムの一時的な促進とそれに続く抑制, そして徐々に回復するという応答がみられた。洗い流した後, 呼吸リズムはさらに促進し, コントロールのおよそ 2 倍のリズムが 120 分以上持続するという「長期促進」を示した。AITC も同様の反応を示した。呼吸リズムの「長期促進」は TRPA1 アンタゴニスト, HC-030031 (10 μ M) により部分的に阻害された。さらに延髄吻側の切断実験や傍顔面神経領域の呼吸先行型ニューロンの膜電位記録の結果より, 吻側延髄が「長期促進」を引き起こすのに重要な場所であることがわかった。TRPA1 は免疫染色により傍顔面神経領域を含む網様体に広く分布することが確認された。

【結論】以上より, TRPA1 の活性化は呼吸リズムの「長期促進」を誘発することが示唆された。