

第333回 昭和大学学士会例会（薬学部会主催）

第1会場

日 時 平成28年12月10日（土） 10時～12時
場 所 昭和大学4号館401講義室
担 当 昭和大学薬学研究科運営委員会

第2会場

日 時 平成28年12月10日（土） 10時～10時40分
場 所 昭和大学1号館2階カンファレンスルーム
担 当 昭和大学学士会運営委員会学術部

第1会場

1. がん化学療法の有害事象に対する新たなエビデンスの構築（学位甲）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬物動態学
青 山 剛^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬剤情報学講座薬物動態学部門

²⁾ がん研有明病院薬剤部

がん化学療法の有害事象が重篤化すると、患者のQOLが低下し、抗がん剤の減量・延期・中止が検討される。中でも悪心・嘔吐・肝障害の制御が、がん化学療法の継続のために重要である。本研究では、小細胞肺癌に対するアムルピシン単剤療法の制吐療法に関する評価を行い、さらに、悪性軟部肉腫・腎癌に対するパゾパニブ療法の肝障害について薬物動態学的検討を行った。

制吐薬適正使用ガイドラインでは、アムルピシンの制吐対策として5HT₃受容体拮抗剤+デキサメタゾンが推奨されている。がん研有明病院では新たな制吐療法として、グラニセトロン3mgまたはメトクロプラミド20mg単剤を使用している。そこで、これら単剤制吐療法の有効性の評価を行った。その結果、これら薬剤でアムルピシンの悪心・嘔吐は制御可能であった。アムルピシンの悪心・嘔吐リスクは、ガイドラインより低いことが示唆された。

パゾパニブによるALT上昇は、肉腫より腎癌で

発現率が高い報告がある。そこで両がん種で、肝障害とトラフ値の関連性について検討した。その結果、腎癌では、肉腫よりトラフ値が高い傾向にあり減量や中止が多かった。両がん種でトラフ値と肝障害との関連性が示唆された。したがって、腎癌に対しては、通常開始用量より減量できることが示唆された。

以上より、アムルピシンの制吐療法およびパゾパニブの肝障害について、新たなエビデンスが構築できた。

2. 日本における大腸がん術後補助化学療法のレジメン別費用最小化分析（学位甲）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬品評価薬学
高 田 昂輔¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門

²⁾ 昭和大学腫瘍分子生物学研究所

³⁾ 昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門

藤田 健一²⁾, 滝 伊 織¹⁾

亀井 大輔¹⁾, 佐々木康綱^{2,3)}

岩井 信市¹⁾

【目的】大腸がん術後補助化学療法の選択肢は6レジメンあるが、臨床現場の費用情報に基づく各レジメンの医療経済評価はなされていない。本研究では医療経済性も考慮したレジメン選択の一助となることを目的に、6レジメンの臨床現場での費用を明らかにし、医療経済評価を実施した。

【方法】2012年4月から2015年5月に昭和大学関連4病院にて大腸がん術後補助化学療法を施行した患者154名を対象に、臨床情報と総費用(薬剤費、入院費、検査費、副作用に対する薬剤費など)を治療期間の約6か月間後方視的に調査した。第Ⅲ相臨床試験の結果から有効性を同等と判断したCapeOX療法とmFOLFOX6療法(オキサリプラチン(1-OHP)含有群)および、5-FU/LV療法、UFT/LV療法、capecitabine療法、およびS-1療法(1-OHP非含有群)の2群に分け、それぞれ費用最小化分析を実施した。

【結果】1-OHP含有群が非含有群と比較して有意に高額であり、これは1-OHPによる副作用に対する薬剤費よりも1-OHPの薬剤費に起因することを明らかにした。費用最小化分析の結果1-OHP含有群の2療法は同等であり、1-OHP非含有群ではS-1療法およびcapecitabine療法がUFT/LV療法より優れていた。

【考察】本研究の結果より、われわれは大腸がん術後補助化学療法のレジメン選択に医療経済性も加味されると考える。

3. 経口抗悪性腫瘍薬 S-1 投与患者における眼障害に関する検討 (学位甲)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬情報解析学
守屋賀奈絵

昭和大学薬学部薬剤情報学講座医薬情報解析学部門
加藤 裕久

S-1はテガフル(FT)、ギメラシル(CDHP)、オテラシルカリウム(Oxo)の3剤を配合した内服の抗悪性腫瘍薬である。近年、流涙をはじめとする眼障害が報告されているが、その認知度は十分でない。本研究では、2012年1月から2015年8月までに昭和大学病院においてS-1を含む治療レジメンにより治療された患者を対象として、眼障害発現について後方視的検討を行った。眼障害は261例中28例(10.7%)に認められた。内服開始から眼障害発現までの期間中央値は3.0か月(1.5~4.5か月)、S-1累積投与量の中央値は4.2g(2.2~9.5g)であった。患者背景およびS-1投与状況を比較した単変量解析において両群間で有意差を示した項目は、「性別」、「S-1総投与量」および「総投与期間」であっ

た。眼障害発現群では非発現群に比べ男性の割合が高く、S-1総投与量の中央値は非発現群6.3gに対し発現群では12.4g、総投与期間の中央値4.4か月にに対し8.6か月と眼障害発現群でより長期に投与されていた。多変量解析より眼障害発現の関連因子として、「性別」、「S-1総投与期間」が抽出された。S-1投与患者においては眼障害の十分な周知と慎重なモニタリングが必要である。

また、ヒト角膜上皮細胞を用いて、フルオロウラシル(5-FU)およびS-1に含まれるFT、CDHP、Oxoの直接的な細胞障害性について検討した。5-FUおよびFT添加群において生細胞数の減少を認めたと、CDHPおよびOxo添加群では認めなかった。S-1投与による眼障害は涙液中の5-FU濃度に依存することが示唆された。

4. 各種緩衝液とガラスバイアルとの適合性に関する研究 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻地域医療薬学
小川 徹^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座地域医療薬学部門

²⁾ 第一三共株式会社製剤技術研究所

注射剤医薬品に代表される無菌医薬品の一次容器はその有効期間を通して、その内容物を外部からの汚染がないように保護する必要がある。特にその注射剤医薬品が液体である場合、内容物は常に一次容器の表面と接触することから、それらの医薬品の開発に際し、適切な一次容器を選定するためには、薬液が接触する一次容器の適合性を十分に評価することが必要である。医薬品に適した一次容器としてガラス容器は極めて広く使用されている一方で、これらガラス容器は、その内容液と接触することで想定外の作用が生じ、時に注射剤医薬品としては製品回収にもつながる致命的な不良となる不溶性異物を発生することも知られている。医薬品の保存中に起こりうる不溶性異物の発生といった事態を避けるため、これまで多くの研究者がガラス表面に関する研究を行ってきた。しかし、不溶性異物の発生機構の究明が不十分であるため、完全に不溶性異物の発生を防止することはできていない。本論文では、医薬品の処方想定したリン酸緩衝液から不溶性異物

が発生した経験を基に、この不溶性異物の発生原因を調査し、ホウケイ酸ガラスからなるガラスバイアルに各種緩衝液を保存した際の不溶性異物発生に関して、ガラスからの溶出物、緩衝液の種類およびガラス表面加工の差異に着目し、緩衝液によって溶出されるガラス内成分とその緩衝液とで発生する不溶性異物の発生傾向について評価を行った。

5. 固形剤製造プロセスの定量化とスケールアップ法開発に関する研究 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻地域医療薬学
鈴木 康弘^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻地域医療薬学

²⁾ 第一三共株式会社製剤技術研究所

医薬品は、臨床試験で確認された有効性および安全性を保証するため、開発段階から商用生産に至るまで一貫した品質が求められる。医薬品製造では、開発段階が進むにつれて製造機器も大きくなるため、大スケールでの製造において小スケール製造と同等の品質を得るためには、スケールアップ検討による条件設定を行う必要がある。このスケールアップ検討を試行錯誤的あるいは研究者の過去の経験に頼って行うと、多くの実験数が必要となるだけでなく、研究段階では顕在化していなかったトラブルが突如として発生することも多々ある。そのため、原因究明や課題解決のために費用と時間が必要となることなどから、医薬品の製剤設計における大きな課題の1つである。

本研究では、少ない費用や短い期間でスケール変更や製造機種変更後の製造条件設定が可能となるような、汎用的なスケールアップ則の開発を目的として研究を行った。滑沢剤混合工程では、混合性能指数と呼ばれるスケールアップ則の開発を行った。また、フィルムコーティング工程のスプレー条件設定のための排気湿度予測に基づく新規な条件予測式を開発した。さらにコーティングパン内での錠剤の動きを定量化し予測する方法を開発した。一連の検討において、複数の機種を用いたラボスケールから商用スケールまでの実験データを解析することで、幅広いスケールや機種に対応した汎用的なスケールアップ則および条件予測式を構築した。

6. 遺伝毒性の閾値形成における DNA ポリメラーゼ κ の役割に関する研究 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻毒物学
兼丸 祐紀^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座毒物学部門

²⁾ 日本たばこ産業株式会社製品評価センター

遺伝毒性発がん物質の作用には閾値がなく、如何に低用量であってもヒトに発がんリスクを及ぼすものとして各種行政的規制がなされてきた。一方、ヒトは DNA 修復やアポトーシス等多様な生体防御機構を具備しており、これらが実質的な閾値を形成している可能性が考えられる。本研究ではこれら防御機構の1つ、損傷塩基を鋳型に DNA 複製を強行する機構である DNA 損傷乗り越え合成に関わる DNA ポリメラーゼ κ (POLK) を遺伝的に改変した実験系により、POLK による遺伝毒性の閾値形成機構を検討することを目的とした。まず、POLK 欠損およびポリメラーゼ活性のみ不活化したヒト細胞株を樹立し、種々の遺伝毒性物質に対する致死感受性を検討した。結果、POLK はそのポリメラーゼ活性により、グアニン塩基への嵩高い付加体、DNA 鎖間架橋、DNA 鎖切断を誘発する遺伝毒性物質に対してその致死作用を抑制すること、および、酸化的 DNA 損傷に対して POLK のポリメラーゼ活性以外のドメインが細胞を保護する可能性が示された。次に、マイトマイシン C (MMC) を被験物質として、POLK による損傷乗り越え DNA 合成がゲノム情報に与える影響を各種遺伝毒性評価系により検討した。結果、POLK は MMC が誘発する DNA 鎖間架橋を error-free に乗り越えることで遺伝毒性を抑制し、細胞死および染色体不安定性の回避に貢献していることが示された。以上の結果から、MMC モデルにおいて、POLK は error-free な損傷乗り越えを介して遺伝毒性に対する実質的な閾値形成に重要な役割を果たしているものと結論した。

第 2 会場

7. 日本外傷データバンク (JTDB) データ 2012 を用いた救急搬送中の急変例の検討

—79576 症例より— (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科外科系救急医学専攻
門馬 秀介¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部救急医学講座

²⁾ 昭和大学名誉教授

樋口 遼¹⁾, 福田賢一郎¹⁾

有賀 徹²⁾, 土肥 謙二¹⁾

日本外傷診療機構 (JTICR) による外傷登録制度 (日本外傷データバンク JTDB) を利用し, 2007 年から 2011 年までの 5 年間に全国の救命救急センターに搬送された交通外傷症例 30,518 例のうち, 現場 RTS (Revised Trauma Score) が正常で ISS (Injury Severity Score) による最終的な解剖学的損傷が軽症にもかかわらず, 病着時に悪化を認めていた症例の分析を行った。

現場 RTS が正常で, ISS ≤ 15 の症例が 6,685 例あり, 来院時 RTS の悪化のない症例が 6,427 例 (96.1%), 1 点の低下が 218 例で, 悪化していない症例を合わせると 99.4%であった。2 点の低下が 30 例, 3 点が 9 例, 4 点が 1 例で, それ以上の低下例はなかった。内訳は, 大脳損傷 19, 頭蓋底骨折 5, 開放性円蓋部骨折 1 で, 直達外力によらない脳損傷の可能性を受傷機転から推測する必要がある。また四肢・骨盤損傷では, 重症例が 10 例あり, どの症例も病着前の早期の止血や骨折部安定化による出血制御が特に重要であった。

この結果は 4 年前の検討とほぼ同等であり, 症例数・施設の増加, データ登録技術の向上, 道交法の改正と無関係に, 受傷機転の項目が, 結果的に軽症外傷症例の三次施設搬送例を増やす結果につながっており, 受傷機転による搬送基準の改正, 初療後の二次医療機関への早期転送の確立などが重要である。

8. より高いアディポネクチンの発現は血管内皮障害部位での炎症反応を減弱させ内皮化の促進させることで新生内膜の増生を抑制する (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

大森 康歳¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (循環器内科学部門)

²⁾ 昭和大学藤が丘病院循環器内科

³⁾ 昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座生理・病態学部門

⁴⁾ 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院

⁵⁾ 帝京平成大学薬学部薬理学ユニット

⁶⁾ 横浜薬科大学臨床薬学科薬物治療学

鈴木 洋²⁾, 齊藤 清美³⁾

正司 真¹⁾, 磯 良崇⁴⁾

根来 孝治⁵⁾, 木庭 新治¹⁾

中野 泰子⁶⁾, 小林 洋一¹⁾

【背景】アディポネクチンは炎症および動脈硬化を抑制するが, 高発現アディポネクチンの血管保護については明らかではない。われわれはアディポネクチン高発現マウス (TG) を用いてアディポネクチンの機械的血管障害後の修復促進について評価した。

【方法】対象は 7~8 週齢の C57/BL6 野生型マウス (WT) (n = 50) およびアディポネクチン高発現マウス (TG) (n = 47) で, マウスの大腿動脈にワイヤーを挿入し動脈内皮障害モデルを作成した。組織のアディポネクチン濃度, TNF α 濃度および mRNA の発現をそれぞれ ELISA と Real-time PCR で測定し, Intima/Media ratio (I/M) の測定と免疫染色を行った。

【結果】vWF の発現は TG では障害後 1 週間で確認できたが, WT では 2 週目まで確認出来なかった。障害後 1 週モデルまで α SMemb および ICAM の発現が WT のみで確認することができた。I/M は TG で WT に比べて有意差をもって小値であった。また, 腸間膜脂肪および血清は TG において有意差を持って WT よりもアディポネクチン濃度は高値であった。アディポネクチンおよび TNF α の mRNA の発現は, 障害を加えていない状態では TG および WT の両方で確認でき, 加えて TG では野生型に比

較してアディポネクチン mRNA は高値であったが、TNF α の mRNA は低値であった。

【結語】 遺伝子導入によるアディポネクチン高発現と低い TNF α 値では、血管障害部位の炎症反応の減弱によりもたらされる内皮化の促進により、新生内膜の増殖は抑制されると考えられる。

9. ヒト急性心筋梗塞のプラーク不安定化に対する Hecpudin- マクロファージ基軸の潜在的関与 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生化学専攻
笹井 正宏^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部生化学講座

²⁾ 昭和大学藤が丘病院循環器内科

【背景】 Hecpudin-25 (Hep) は鉄代謝制御とともに慢性炎症の病態にも深く関与することが知られているが、動脈硬化性疾患との関連は明らかでない。本研究では冠動脈プラーク不安定化への Hep の影響を検討した。

【方法と結果】 急性心筋梗塞症例 (n = 33) の末梢血 Hep, IL-6 および CRP 濃度は安定狭心症症例 (n = 19) より有意に高値を示した。急性心筋梗塞群 16 名の検討では、冠動脈血 Hep, IL-6 濃度は末梢血濃度より有意に高値を示した。冠動脈プラーク吸引検体の免疫組織染色では、プラーク内マクロファージ (Mac) に Hep 発現を認めた。この結果から冠動脈血中 Hep の一部は不安定プラークの Mac に由来することが示唆されたため、以下の培養実験を行った。ヒト単球性 THP-1 細胞には Hep mRNA の有意な発現がみられ、IL-6 刺激により増強した。一方ヒト冠動脈内皮細胞 (HCAECs) には Hep の有意な発現を認めなかった。THP-1 由来マクロファージならびに HCAECs を Hep 処理すると、いずれも細胞膜鉄トランスポーター (Ferroportin) のタンパク発現が減少し、HCAECs では細胞数減少と生存率低下がみられた。

【結語】 冠動脈プラーク内 Mac に由来する Hep は、冠動脈内皮細胞死を誘導することによりプラークの不安定化を促進している可能性が示唆された。

10. 膵管癌の EUS-FNA 生検における p53 免疫染色の有用性と臨床病理学的意義 (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

鈴木 怜佳¹⁾

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院臨床病理診断科

²⁾ 昭和大学藤が丘病院消化器内科

³⁾ 昭和大学医学部臨床病理診断学講座

大池 信之¹⁾, 長濱 正亞²⁾

瀧本 雅文³⁾

【目的】 膵腫瘍の質的診断のために超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration : EUS-FNA) が急速に普及しているが、播種の問題もあり最小回数での正診率の向上が望まれる。今回われわれは、膵管癌 EUS-FNA 生検材料における p53 免疫染色像を解析し、悪性判定の有用性や臨床病理学的意義を検討した。

【材料・方法】 昭和大学藤が丘病院において 2014 年～2016 年の期間に EUS-FNA された膵疾患 90 症例のうち、膵管癌と最終診断された 50 例のパラフィン包埋生検組織片を材料に p53 の免疫染色を行った。全腫瘍細胞に対する p53 陽性細胞の割合を百分率で算出し、10% 以上の症例を p53 陽性群とし、p53 陰性群との間で臨床病理学的因子について比較した。

【結果】 p53 陽性細胞の割合や分布は不均一であったが、50 例中 42 例 (84%) に p53 変異を示唆する明瞭な陽性所見 (p53 蛋白過剰発現) がみられた。39 例は p53 陽性群、11 例は p53 陰性群に分類された。この順で、性別 (男 : 女) は 20 : 19, 5 : 6, 平均年齢 72 歳, 69 歳, 平均腫瘍径 31 cm, 29 cm, 局在 (膵頭部 : 膵体尾部) は 24 例 : 15 例, 4 例 : 7 例, 組織分化 (高・中分化 : 低分化) は 28 例 : 11 例, 6 例 : 5 例で、血清腫瘍マーカー (CA19-9 : CEA : DUPAN-2) の平均値は 2,620 U/ml : 4 ng/ml : 7,351 U/ml, 455 U/ml : 2 ng/ml : 668 U/ml, リンパ節転移率は 44%, 36%, 病期 (stage I : II : III : IV) は 4 : 4 : 15 : 16, 1 : 1 : 5 : 4 であった。いずれも統計学的に有意差はみられなかったが、p53 陰性群では膵体尾部の発生が多く、低分化型が多く、腫瘍マーカーが低値である傾向が認められた。なお、p53 陰性群のうち

の 7 例に対して KRAS 遺伝子検査を行ったところ全例で codon12 変異が認められた。

【結論】EUS-FNA 検体でも p53 陽性所見が高頻度に同定され、悪性診断に極めて有用であると考えられた。また、p53 陰性例では KRAS 解析が補完的な役割を担い得るものと考えられた。p53 発現の多寡と相関関係にある臨床病理学的因子は見出せなかったが、症例数を増やして検討する必要性が考慮された。