

第342回 昭和大学学士会例会（薬学部会主催）

第1会場

日 時 2017年12月9日（土） 10時～13時
場 所 昭和大学4号館302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 2017年12月9日（土） 10時～11時40分
場 所 昭和大学4号館401講義室
担 当 昭和大学学士会運営委員会学術部

第1会場

1. フェンタニル貼付剤のオピオイドスイッチングに関する研究（学位甲）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬物動態学
島本 一志^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院薬局

²⁾ 昭和大学薬学部薬剤情報学講座薬物動態学部門
田島 正教²⁾, 杉山恵理花²⁾
佐藤 均²⁾

がん性疼痛の治療においてオピオイド鎮痛薬は中心的な役割を担っている。特定のオピオイド製剤で疼痛コントロールが得られない場合にオピオイドスイッチング（OpSw）が有用な場合がある。特にオキシコドン徐放錠導入後、早期にフェンタニル貼付剤（FP）へOpSwとなる患者が少なくないが、早期OpSwの要因は明らかとなっていない。また、FPの吸収に影響する要因がいくつか報告されているが、実際の患者において皮膚の乾燥が及ぼす影響は明らかとなっていない。そこで、早期OpSwとなる要因解析および角層水分量がFPのフェンタニル残存率に及ぼす影響について検討を行った。昭和大学藤が丘病院に入院中にオキシコドン徐放錠を導入し、FPにOpSwとなったbest supportive care（BSC）患者96名を対象に診療録を用いて後方視的に調査を行い、早期OpSwとなる要因を解析した。

その結果「CRP 1.0 mg/dL以上」が有意に早期OpSwに影響を及ぼすことが明らかとなった（ $p = 0.009$ ）。また、入院患者4名を対象にFP貼付前に角層水分量を測定し、翌日剥離したFP中のフェンタニル残存率をHPLC-UV法にて測定した。角層水分量とフェンタニル残存率は負の相関傾向を示した。また、Alb値も負の相関を示すことが確認できた。BSC患者にオピオイドを導入する際は早期OpSwとなるリスクを考慮し、オピオイド導入時に適切なオピオイド製剤の選択を行うことが望ましい。また、FPへOpSwとなる際は角層水分量や検査値に基づいて実施を考慮することが望ましい。

2. 診療所医師と薬剤師の連携に向けた処方せん様式変更に伴う残薬管理に関する調査研究（学位甲）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬物治療学
瀬戸小百合¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門

²⁾ 品川薬剤師会

³⁾ 新潟薬科大学

⁴⁾ 昭和大学

加藤 肇²⁾, 神山 紀子¹⁾

小林 靖奈³⁾, 山元 俊憲⁴⁾

向後 麻里¹⁾

【目的】2016年度の診療報酬改定で、残薬を確認

した場合の対応を記すチェック欄が処方せんに設けられた。これは、医師と薬剤師が連携して患者の残薬を管理するためのものである。そこで、医師と薬剤師の考えや経験を明らかにすることで、連携による残薬管理を推進するための問題点を見出すことを目的とした。

【方法】2016年11月に品川、大田、目黒区の診療所医師を対象に、2017年10月に品川薬剤師会の薬剤師を対象に、郵送によるアンケート調査を実施した。

【結果と考察】チェック欄を利用した経験のある医師は3割であった。利用経験者の7割が処方内容を変更していたことから、チェック欄を通して薬剤師が医師に提供した情報が、残薬管理につながっていたと考えられた。チェック欄の利用経験に関わらず、医師がチェック欄を通して薬剤師から入手した情報は、残薬の情報や服薬不遵守の理由であった。また、患者が服用できていない薬を把握できることが、薬剤師から情報を得ることの利点と考えていた。これらより、医師は薬剤師からの情報が、患者の残薬管理に有益であると認識していると考えられた。7割の薬剤師が、医師のチェック欄の使用は、残薬が気になる患者の割合に比べ少ないと思っていたことより、チェック欄の利用機会は潜在的にあると推察された。

3. ドセタキセル注射製剤間での安全性の比較評価に関する検討 (学位甲)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬物動態学

田川 菜緒

昭和大学薬学部薬剤情報学講座薬物動態学部門

杉山恵理花, 田島 正教

佐藤 均

内服の後発医薬品は生物学的同等性試験により同等性が担保される一方、静脈注射製剤の後発医薬品の承認申請では、同試験の実施が免除されている。難溶性物質が主成分の場合、注射製剤に多量の溶解補助剤が用いられることがある。近年では添加剤が主薬のタンパク結合に影響を与えるという報告がなされており、添加剤が主薬成分の動態に影響を及ぼす可能性が示唆されている。本研究ではドセタキセル (DTX) 点滴静注用製剤5剤を取り上げ、そこ

に含まれる添加剤の種類 (ポリソルベート (PS) 80, マクロゴール, エチルアルコール) および含量の違いによる薬物の副作用プロファイルの後方視的評価を行なった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、溶解補助剤であるPS80含有量がDTXの非血液学的副作用に有意に影響を与えていることが示された。そこで生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築し、PS80含量の異なる2製剤について *in silico* 予測を行った。α1-酸性糖タンパク質およびPS80濃度に基づくタンパク結合率の変動が、その体内動態に影響を与えることが示された。さらに、本モデルを用いて薬動学的 (PK/PD) シミュレーションを行い、PS80含量がDTXの骨髄抑制プロファイルに与える影響を定量的に検討することに成功した。これらより、DTX製剤では添加剤の違いが体内動態および副作用発現に影響を与えることが示唆された。

4. 乳癌高度催吐性化学療法における制吐療法とQOLに関する研究 (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
徳丸 隼平^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部薬剤情報学講座医薬情報解析学部門

²⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター薬剤部
半田 智子¹⁾, 加藤 裕久¹⁾

NK1受容体拮抗薬や5HT₃受容体拮抗薬の開発によって抗癌剤による悪心嘔吐 (Chemotherapy induced nausea and vomiting ; CINV) の治療成績は向上したがCINVのコントロールは未だに課題である。外来化学療法の増加により、嘔吐完全抑制 (Complete Response ; CR) といった客観的指標のみではなく、生活の質 (Quality of life ; QOL) の評価が重要視されてきている。本研究は、乳癌高度催吐性化学療法初回施行患者を対象に、日本癌治療学会制吐薬適正使用ガイドライン推奨制吐療法によるQOLの実態と、既知のCINVリスク因子によるQOLへの影響を明らかにすることを目的とした。単施設前向き観察研究を行い、主要評価項目は化学療法開始後0~120時間 (全期間) におけるCINVによるQOLへの影響なし (No Impact on Daily Living ; NIDL) の割合とした。CINVによるQOL

への影響については FLIE (Functional Living Index Emesis) 日本語版を用いて評価した。その結果、ガイドライン推奨制吐療法を実施しても全期間における NIDL 率は約 45%、CR 率は約 60%にとどまり、より効果的な支持療法の必要性が示唆された。CR 率は制吐療法の QOL を示す指標として不十分であり、NIDL 率の向上を目指すべきである。また既知のリスク因子の保有数と NIDL 率の傾向をみた結果、既知のリスク因子の保有数が増えると NIDL 率が低下する傾向がみられた。そこで、既知のリスク因子を有する症例に対してガイドライン推奨制吐療法に olanzapine を併用した場合の NIDL 率について後ろ向きに調査した。その結果、リスク因子を有する症例では遅発期の NIDL 率に改善がみられた。

5. 男性における、酸化ストレスと抗酸化能の重要性 (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
東風平秀博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⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

³⁾ 昭和大学豊洲クリニック予防医学センター

⁴⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁵⁾ 昭和大学富士吉田教育部 (化学)

川上 知子²⁾, 由良 明彦^{2,3)}

高田 昂輔⁴⁾, 小川 勝利²⁾

稲垣 昌博^{2,5)}, 木内 祐二²⁾

岩井 信市¹⁾

【目的】酸化低比重リポ蛋白 (LDL) は、生活習慣病により生じるアテローム性動脈硬化症の要因とされ、男性に多いとされる。そこで、われわれは、酸化ストレスと血中脂質における男女差を明らかにする目的で行った。

【方法】成人男女集団検診受診者を対象とし、50 歳以下の男性 57 名、女性 27 名、51 歳以上男性 41 名、女性 24 名に分けた。酸化ストレス度は、Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) テスト、抗酸化力は、antioxidant potential using Biological Antioxidant Potential (BAP) テストを用いた。

【結果】酸化ストレス度と酸化 LDL では、男性で

は、年齢に関わらず強い正の相関があるが、女性では、51 歳以上でのみ正の相関が認められた。酸化ストレス度と小粒子 LDL の指標となる LDL/ApoB では、50 歳以下の女性と 51 歳以上の男性は、負の相関が認められた。また、抗酸化力と TG は、男性では、年齢に関わらず強い負の相関関係が認められた。

【考察】男性は、女性と比べ、酸化ストレスと血中脂質に強い関連性があることが解った。特に男性においては、酸化ストレスおよび抗酸化能をコントロールして、酸化 LDL、小粒子 LDL の増加を防ぐことが、動脈硬化の予防に繋がることが示唆された。

6. バンコマイシン耐性腸球菌感染症に対するリネゾリドとキヌプリスチン-ダルホプリスチンの効果と安全性：メタ解析 (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
渡部 智貴^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部薬剤情報学講座医薬情報解析学部門

²⁾ 国立病院機構千葉医療センター薬剤部
半田 智子¹⁾, 加藤 裕久¹⁾

【背景】バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は敗血症や心内膜炎の起炎菌となりうる重要な院内感染菌の一つである。今回、VRE 感染症に対するリネゾリド (LZD) とキヌプリスチン-ダルホプリスチン (Q-D) の治療効果をメタ解析により比較検討したので報告する。

【方法】PubMed および EMBASE から、“linezolid”, “quinupristin-dalfopristin”, “*Enterococcus*”, “human” をキーワード (統制語) として、言語は限定せずに該当文献を網羅的に検索 (2017 年 4 月 5 日) した。文献の収集および選択は 2 名の研究者が独立して行い、収集した文献からオッズ比 (ORs) および 95% 信頼区間 (CI) を抽出、欠如データは著者に問い合わせた。統計解析には RevMan 5.3 を使用して、変量効果モデルを用いた効果量の重みづけ平均による解析を行い、異質性および出版バイアスの統計学的評価も併せて実施した。

【結果・考察】検索した 674 報のうち、適格基準に該当する 5 報 (1 RCT and 4 Retro) が選定された。LZD 群 (n = 208) と比較して Q-D 群 (n = 125)

は優位に死亡率が高い (OR, 0.47 ; 95% CI, 0.23 to 0.97 ; heterogeneity $P = 0.13$, $Z = 2.05$, $P = 0.04$, $I^2 = 44\%$; Begg's test, $P = 0.33$; Egger's test, $P = 0.78$) ことが示されたが, 臨床的および細菌学的治癒に有意差は認められなかった (58 and 43%, respectively, $P = 0.6$; OR, 1.51 ; 95% CI, 0.75 to 3.04 ; heterogeneity $P = 0.32$; $Z = 1.15$, $P = 0.25$; $I^2 = 0\%$). また, 治療に伴う有害事象は, 両群で異なるプロファイルを示した. 本成果は VRE 感染症に対する有効な薬剤選択を示唆するものであるが, 患者への適応にあたっては, 本研究の制限や薬剤特性, 病態, 微生物学的情報などを考慮する必要があり, 今後の検討が必要と考える.

7. 循環器領域における薬剤師主導による医薬品情報の活用に関する研究 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬情報解析学
鈴木 正論^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部薬剤情報学講座医薬情報解析学部門

²⁾ 医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部
加藤 裕久¹⁾

近年, さまざまな医薬品情報が容易に入手できるようになっているが, 薬剤師が医薬品の適正使用を実践するために十分に吟味・評価をし, 積極的に処方提案をすることは必要不可欠である. われわれは心不全患者に対して入院後から退院までに薬剤師が主導的に薬物治療への介入を行うことで薬物治療の遵守率に影響を与えるかについて最新のガイドラインに基づき, 薬物治療の適正化に貢献するかを検討した. その結果, 入院直後に薬剤師が薬に関連した患者情報を収集し, 薬物治療の提案を実施することで, 必要な薬が処方され, 不必要な薬が中止できることを明らかにした. 薬剤師が医薬品情報を活用し, 入院後早期から積極的に処方提案を行うことが薬物治療の適正化に貢献できることが示唆された. 薬剤師は, 医薬品の適正使用に貢献するとともに新たな情報発信をしていく必要がある. そこで脂質異常症治療薬であるプラバスタチン Na に着目し, 後発医薬品切り替え後の医薬品評価を実施した. その結果, 長期使用時において安全に使用できることが示唆された. 医薬品情報を活用して薬剤師が主導的

に薬物治療に介入し, さらに新たな医薬品情報を発信していくことが安心・安全な薬物治療に重要であると考えられる.

8. 冠元顆粒による糖尿病性腎症進展への抑制作用 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻天然医薬治療学
岡本 拓也¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部臨床薬理学講座天然医薬治療学部門

²⁾ 富山大学大学院理工学研究部

³⁾ 国立釜山大学

川添 和義¹⁾, 横澤 隆子^{2,3)}

冠元顆粒 (丹参, 芍薬, 川芎, 紅花, 木香, 香附子からなる漢方方剤) は, その多彩な生理活性を有することから注目されてきたが, われわれの研究成果より, 腎尿細管上皮細胞を用いた実験で, 冠元顆粒が高グルコース誘発酸化ストレスに対して, 細胞を保護する作用を明らかにしてきた. このことは冠元顆粒に, 高血糖誘発酸化ストレスに対する治療薬としての可能性が期待され, 本研究では, 2型糖尿病モデルとして C57BLKS/J *db/db* マウス (6週齢, 雄性) を用い, 冠元顆粒エキスを 100 あるいは 200 mg/kg 体重を胃ゾンデで 18 週間連日経口投与し, その作用を検討した.

その結果, 冠元顆粒投与群では, 血清グルコース濃度と血清, 腎組織中の酸化ストレス関連因子が有意に低下し, 腎機能パラメーターの血清クレアチニン, 尿素窒素, そして腎糸球体の肥大を改善した. また 2型糖尿病マウスの腎では, NADPH サブユニット, NF- κ B, COX-2, iNOS の発現レベルが増加していたが, 冠元顆粒投与群では有意に低下し, さらにアポトーシス関連蛋白の cytochrome c や Bax も低下していた. 一方, *db/db* コントロール群で増加した腎組織中の RAGE, CEL, CML, GA-ピリジンがいずれも抑制し, TGF- β 1, フィブロネクチン, IV型コラーゲンも冠元顆粒投与群で抑制していた.

これら知見より, 冠元顆粒は 2型糖尿病によって引き起こされる糖尿病性腎症の進展を, 抗酸化能を介して腎組織を保護していることが示された.

9. 研究者を含む医療関係従事者の良心とは何か (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻毒物学

城 祐一郎¹⁾

¹⁾ 最高検察庁

²⁾ 昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座毒物学部門

沼澤 聡²⁾

医療関係従事者による不正や犯罪等がしばしば問題になり、これが報道されることによって、医療全般に対する国民からの厳しい視線にさらされることがある。ここでは、3件の事案を挙げて、医療関係従事者による良心とは何かを考えてみたい。まず、1件目は、いわゆるノバルティス事件であり、同社社員による実験データの提造事件で薬事法違反事件である。2件目は、いわゆるマジンドール事件であり、医師による無診察でのマジンドール投与事件で医師法違反事件である。3件目は、いわゆる筋弛緩剤事件であり、准看護師による殺人事件である。これらの事件がなぜ引き起こされたか分析するに、そこにはリスク・ファクターとプロテクティブ・ファクターがあり、それぞれの要素としては様々なものが認められたが、結局のところ、前者の強い影響により、上記各犯罪に至っている。そこで、その防止策として、何が効果的であるのか検討するに、臨床研究法の成立による癒着の切断が一定の効果をもたらすものと思われるが、やはり教育しか効果的な方法はなく、学生に対する教育を基礎とし、卒業後も同様に実施するなどの継続的な倫理教育が必要である。さらに、裁判科学の分野における鑑定等においては、鑑定人たる研究者等の良心に関し、その実験経過を録画等により適正になされていることを客観的に担保する方策等を探ることが、研究者等の良心の維持・向上のために望ましいと考える。

第 2 会場

10. 健やか親子 21 における指標の assimilation と指標枠組みの分析 (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

金 成 彌

¹⁾ 昭和大学医学部法医学講座

²⁾ 厚生労働省国立保健医療科学院

澤口 聡子^{1,2)}, 藤城 雅也¹⁾

中内 暁博¹⁾, 佐藤 啓造¹⁾

【背景】健やか親子 21 は数値目標を掲げた日本で初めての国民健康運動であり、現在第 2 次が進行している。多くの指標が、複数かつ階層性を有する枠組みを持つ形である。平成 25 年健やか親子 21 (第 1 次) 最終報告書によると約 8 割が改善された一方、政策効果に実感がないという声もある。

【目的】健やか親子 21 の指標の現実との assimilation の検討と、政策効果に寄与した指標枠組みの分析を行う。

【方法】健やか親子 21 (第 1 次) 最終報告書内の児童虐待を直接的に反映する指標と他の公表指標との乖離の有無について assimilation の評価を行った。政策効果に寄与した指標枠組み分析として 5 段階総合評価に寄与する指標枠組を従属変数、指標の推移を量的変数、4 つの基盤課題をグループ変数として多値多重多項 (順序) logistic 回帰分析を行った (SAS9.4EG7.2)。

【結果】児童虐待の直接的指標のうち児童虐待による死亡数は、健やか親子 21 の最終評価と他公表指標との乖離を認めた。指標内乖離を認める指標も存在した。政策効果に寄与した指標枠組みの関与は基盤課題によって異なった。「健やか親子 21 (第 1 次)」の 4 つの主要課題①思春期の保健対策の強化と健康教育の推進において、保健指標の枠組みの行政関係団体等の取り組みへの odds 比 [95% CI] = 0.041 [0.002-0.703] となった。本結果が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (A-MED) に思春期の health promotion に関連する公募に反映された。

【考察】枠組みを整備し指標を活用して統一的なモデルを組むことにより、国民健康運動を評価し、将来の方向性を把握することが可能であった。

11. 体外・動物におけるステントの展開についての研究 (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

藤本 一途

昭和大学横浜市北部病院循環器センター

藤井 隆成, 石野 幸三

富田 英

【背景】ステントの最大拡張径に対して過大な直径の血管拡張用のバルーンで拡大することにより、ステントの長軸に沿って亀裂が入り意図的にステントを長軸に沿って展開 (unzipping) できることが報告されている。Unzipping はステント留置後の小児先天性心疾患患者の再手術回避に対する有用性が期待されているが高耐圧バルーンを用いた場合、ステントの最大拡張径の 2 倍以上の直径のバルーンを使用しないとステントの unzipping は発生しない。

【目的】超高耐圧バルーン (UHB) を用いて最小の拡張径で体外・豚の小血管でステントの unzipping を来す手法について検討する。

【方法】冠動脈用ステント Liberte (LS)・末梢血管用ステント Genesis renal (GS) と Express vascular SD (ES) を対象に 11 個を体外で、8 個をミニブタの中小血管で unzipping する拡張径を検討した。

【結果】LS, GS, ES は体外ではそれぞれ最大拡張径の 1.5, 2.18, 1.66 倍で、ブタ中小動脈では 1.5, 1.81, 1.66 倍で unzipping 可能であった。周囲組織は弾性繊維の断裂を含めて損傷無く拡張可能であった。

【結語】UHB を用いた unzipping はブタ中小動脈で最大拡張径の 1.81 倍未満で周囲組織への損傷なく可能であり、将来的に小児先天性心疾患患者への応用が期待される。

12. 薬剤溶出性ステントを用いて治療した慢性完全閉塞病変における血管内超音波による形態的变化の研究 (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

斎藤 重男

昭和大学横浜市北部病院心臓血管カテーテル室

薬師寺忠幸, 荏原誠太郎

岡部 俊孝, 山下賢之介

山本 明和, 磯村 直栄

落合 正彦

虚血性心疾患の慢性完全閉塞 (Chronic Total Occlusion ; CTO) に対して、薬剤溶出性ステント (Drug-Eluting Stent ; DES) を留置した後の形態的变化については十分に評価されていない。われわれの研究目的は、治療後と慢性期に血管内超音波を用いて冠動脈の形態的变化、特に病変遠位部の血管径や CTO の偽腔に DES を留置することの影響を評価することである。40 症例に対して治療後と慢性期 (平均 9 か月) に血管内超音波を施行し解析を行った。Minimum Lumen Area (MLA) は治療後から慢性期で小さくなる傾向があった (4.8 ± 1.7 vs $4.5 \pm 1.7 \text{ mm}^2$, $p = 0.10$)。しかし Minimum Stent Area (MSA) は変化なかった (4.8 ± 1.7 vs $4.9 \pm 1.7 \text{ mm}^2$, $p = 0.26$)。Proximal Reference に変化を認めなかったものの、Distal Reference では慢性期に有意に増加した (3.8 ± 2.0 vs $5.1 \pm 2.3 \text{ mm}^2$, $p = 0.0004$)。8 症例はステントが一部偽腔に留置されていたが、プラーク内に留置された病変と比べて新生内膜増殖の程度や MLA に有意差は認めなかった。結論として DES を用いた CTO の治療後は末梢の血管拡大を認めた。偽腔にステント留置した時の長期的な形態的影響は、そうでない時と比較して劣っていなかった。

13. 三自治体における地理的情報システムを用いた交通事故後救命率およびアクセシビリティの検討 (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

福地 麗¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部法医学講座

²⁾ 国立保健医療科学院

澤口 聡子^{1,2)}, 中内 暁博¹⁾

松山 高明¹⁾, 藤城 雅也¹⁾

佐藤 恵三¹⁾

【目的】 少子高齢化社会における, 適切な交通・救急医療施策の具体的提言を目指す。

【方法】 交通事故の死者・負傷者数や, 救急医療資源不足を要因とする交通事故後の医療体制, 三次救急体制には地域差がある。福岡県・千葉県・東京都の3つの地方自治体で, ITARDA で公表された2006年の交通事故による年齢層別死者数・負傷者数・事故件数・死亡事故件数を抽出し, 救命救急率を算出した。また, 地理情報システムを用いて市町村別の年齢層別救急救命率の可視化を行った。“アクセシビリティが高いほど, 交通事故後救命率が高い”を仮説として, 三地方自治体のアクセシビリティ(救急搬送時間と救急搬送距離)を従属変数に, 救急救命率を独立変数(説明変数)に用いて回帰分析を行い検討した。同時に死亡者数の年齢層間の救急救命率を, 二次医療圏間の一元配置分散分析・多重比較(Scheffe & Bonferroni)を行い比較検討した。

【結果】 都市性が最も小さい福岡県では, アクセシビリティが低い(搬送時間が長い)ほど救急救命率は低く, 都市性がやや高い千葉県では搬送距離が長いほど死亡事故率が高くなった。しかし都市性が最も高い東京都ではアクセシビリティと救急救命率に回帰性は消失した。年齢層別二次医療圏別検討では, 小児層の交通事故後救急救命率が広範に高いことが非都市性の指標となり, 高齢者層交通事故後救急救命率の低いことが都市性の指標となりうる。

14. フローサイトメトリーによるパストツール化したドナーミルク中の残存細胞の解析 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系小児科学専攻

鈴木 学

昭和大学医学部小児科学講座

池田 裕一, 水野 克己

磯山 恵一

新生児において, パストツール化したドナーミルク(DM)の使用は人工乳に比較して壊死性腸炎(NEC)の罹患率を低下させると報告されている。これは母乳に含まれる免疫物質がDM精製に必要な熱処理後も存在していることが理由のひとつと考えられている。新鮮母乳における総細胞数やCD45+細胞数, 細胞表面マーカーの解析の検討は数多く行われているが, 熱処理後の母乳, すなわちDM中に含まれる白血球数(CD45+細胞数)・生細胞率の報告や, 残存細胞の表面マーカーを解析した報告はない。今回, DM中の残存細胞数と細胞の特徴を明らかにする目的で, フローサイトメトリー(FCM)を用いて熱処理後の母乳中細胞の解析を行った。DM中のCD45+細胞数は $2.2 \pm 0.21 \times 10^5/\text{ml}$, 生細胞数は $4.7 \pm 0.32 \times 10^4/\text{ml}$ であった。CD45+細胞のうちCD3, CD4(T細胞), CD19, CD20(B細胞), CD56(NK細胞)は全て0.5%未満で, CD163(マクロファージ)は $83.7 \pm 7.4\%$, 樹状細胞(CD11c+CD11b-)は $62.8 \pm 26.1\%$ であった。母乳中の樹状細胞は児の免疫系に働きかけ, 腸管粘膜で児のT細胞, B細胞を膺活化するとされており, 樹状細胞の残存がDMによるNEC発症率低下の一因になっている可能性が示唆された。

15. 関節リウマチにおける ADAM-15 と血管新生の検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (リウマチ・膠原病内科学分野) 専攻

西見慎一郎¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (リウマチ・膠原病内科学部門)

²⁾ 昭和大学医学部整形外科学講座

磯崎 健男¹⁾, 稲垣 克記²⁾

笠間 毅¹⁾

【目的】われわれは関節リウマチ (RA) における ADAM-15 の役割について、特に血管新生との関連について検討を行った。

【方法】① RA と正常 (NL) 血清中および RA と変形性関節症関節液中 (OA) の ADAM-15 の濃度を ELISA 法にて測定した。② RA 患者の関節組織における ADAM-15 の発現を免疫染色法にて検討した。③ siRNA 法を用いて血管内皮細胞中の ADAM-15 を抑制し、上清中の炎症性サイトカインを ELISA 法を用いて測定した。④ Matrigel assay を用いて RA 関節液に対する管腔形成を測定した。⑤ ADAM-15 siRNA を組み込んだ血管内皮細胞を用いて THP-1 の Adhesion assay を行った。

【結果】① RA における血清中 ADAM-15 の濃度は NL に比較し、また RA における関節液中 ADAM-15 の濃度は OA に比較して有意に高値であった。② RA 患者滑膜組織において血管内皮細胞に ADAM-15 の発現を認めた。③ ENA-78/CXCL5, ICAM-1 の産生能は低下していた。④ RA 関節液による細胞間橋数、管腔形成数は有意に低下していた。⑤ THP-1 の接着能は control siRNA に比較し有意に低下していた。

【結語】ADAM-15 は炎症性サイトカインの調整を介して RA の血管新生に関与している可能性が示唆された。

16. 日本語版嚥下障害ハンディキャップ指標の信頼性と妥当性 (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

織田 千尋

国立精神・神経医療研究センター病院身体リハビリテーション部

【緒言】Dysphagia Handicap Index (DHI) は摂食嚥下の生活の質 (QOL) を測る自己回答式質問紙で、得点が高いほど QOL が低い。われわれは DHI の日本語版を作成し、信頼性と妥当性を検討した。

【対象と方法】2013 年 1 月から 12 月までの間に当院で嚥下造影検査 (VF) を施行した患者 229 人 (年齢中央値 66 歳) と、健常対照 65 人 (年齢中央値 44 歳) を対象とした。DHI を日本語に翻訳し、その逆翻訳を原著者と協議し、原著者が内容を承認した。対象が DHI-J と自覚的嚥下障害重症度尺度に回答し、うち 23 人が 1 週間後に同じものに再回答した。DHI-J の信頼性と妥当性を検討した。VF から嚥下機能を正常、中等度障害、重度障害に分類し、重症度別に DHI-J の総点を比較した。

【結果】DHI-J の Cronbach's α は 0.95 で、内的整合性は高かった。再評価した 23 人の再現性は高かった。DHI-J の総点は、患者が健常対照よりも有意に高かった。DHI-J の総点と自覚的嚥下障害重症度尺度とは、Spearman's $\rho = 0.85$ で、有意な相関を認めた。VF で分類した 3 つの重症度に対する DHI-J の総点は、正常群と中等度障害群、正常群と重度障害群では有意差が認められた。中等度障害群と重度障害群には有意差はなかった。

【考察】DHI-J は信頼性と妥当性のある QOL 質問紙であると考えた。

17. Dual Energy 解析による仮想単色 X 線画像 (single-source dual-energy CT) を用いた深部静脈血栓症の評価 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系放射線医学専攻

山名 啓太

昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線科学部門)

後閑 武彦, 扇谷 芳光

田代 祐基, 黒田春菜子

豊福 康介

下肢深部静脈血栓症 (DVT) に続発する肺塞栓症 (PE) はよく知られた合併症であり, 死亡の原因にもなりうる. 未治療の PE は 30% の死亡率を有する. しかし, PE を治療すると, 死亡率は 5% ~ 8% に低下する. DVT 患者の症状は多様であり, 診断は臨床所見だけに基づいて行うことは困難なことが多い. そのため, 画像的評価は確定診断に有用であると考えられる. 静脈相の良好な描出を得るためには適切なスキャンパラメータおよび撮影タイミングが重要であるが, 3.1% ~ 15.2% の症例において DVT の存在を評価するために追加の画像検査を必要とする場合がある. Dual energy CT は 2 つの異なる管電圧を利用し, 任意のエネルギーの仮想単色 X 線画像の作成が可能である. 高エネルギー画像によるアーチファクトの低減や, 低エネルギー画像を利用した造影剤量の減量, 被ばく低下など様々な臨床応用が期待されている. 一般に, 管電圧を下げることで組織間コントラストが良好になる反面, ノイズが増加することが知られている. 本調査では昭和大学病院で PE/DVT プロトコールで撮影された患者データを使用し, 低エネルギーおよび高エネルギーの 2 種類の異なるエネルギーにおけるコントラストおよびノイズの差を評価し, DVT に対する Dual energy CT の仮想単色画像の有用性について検討する.

18. 日本における機能性ディスぺプシア患者に対するプロトンポンプインヒビターとヒスタミン H2 受容体拮抗薬の比較 (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

田代 知映¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

²⁾ さくらい消化器内科

³⁾ 荒井内科クリニック

⁴⁾ 柴田内科・消化器科クリニック

⁵⁾ 田崎胃腸科内科

⁶⁾ 西川医院

竹内 義明¹⁾, 櫻井 幸弘²⁾

荒井 誠³⁾, 柴田 実⁴⁾

田崎 修平⁵⁾, 西川 順一⁶⁾

吉田 仁¹⁾

上腹部症状を呈する機能性ディスぺプシア (FD) は罹患率も上昇傾向にあり, 日常生活を阻害する要因となる. FD 患者は器質的な要因がなく胃酸や蠕動, 内臓知覚過敏などによる機能的な胃腸障害により様々な症状を呈し治療内容も多数あるが, 中でも制酸薬の効果は大きい.

本研究では, FD 患者に対するプロトンポンプインヒビター (PPI) とヒスタミン受容体拮抗薬 (H2RA) の比較を実臨床で行うことを目的とした.

当院と 6 つの家庭医での非盲検, 無作為試験である. 上部消化管症状の評価には The Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を使用した. FD 患者は GSRS 解答後, オメプラゾール (OPZ) 20 mg/日か, ラニチジン塩酸塩 (RAN) 150 mg/日の内服を無作為に割り当てた. 主要評価項目は 4 週での両群の総 GSRS スコアの減少率, 副次評価項目は 4 週での両群の各 GSRS スコアの減少率とした. 総 GSRS の減少率は OPZ, RAN それぞれ 0.8 ± 0.7 (平均 \pm 中央値), 0.6 ± 0.6 であり有意差は認めなかった ($P = 0.098$).

逆流症状の GSRS 減少率は OPZ, RAN 各々 1.14 ± 0.7 , 0.5 ± 0.5 で有意差を認めた ($P = 0.04$).

今回の研究で, PPI の H2RA に対する優位性は認めなかったが, GERD を合併した患者に対しては PPI の方が有用である可能性がある.

19. 婦人科悪性腫瘍患者血漿中 cell-free DNA の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析による CNV の検出 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科外科系産婦人科学専攻

中 林 誠

昭和大学医学部産婦人科学講座

川嶋 章弘, 関沢 明彦

【背景】悪性腫瘍のバイオマーカーとして circulating tumor DNA (ctDNA) の有用性が報告されている。その一方で、妊婦血漿中を浮遊する cell-free DNA を分析して胎児染色体疾患を検出する無侵襲的出生前検査 non-invasive prenatal testing (NIPT) が臨床応用されており、ゲノムワイドに胎児の copy number variations (CNVs) を検出できるようになっている。そこで今回、婦人科癌患者の初回手術前の血漿を用い、次世代シーケンサーである NIPT のプラットフォームを使って癌細胞由来の CNVs を検出し、その変化の有無が予後に関係しているかを検討した。

【方法】婦人科腫瘍 100 検体 (卵巣がん 36 例, 子宮体がん 53 例, 子宮頸がん 11 例) を対象に、患者血漿中 cell-free DNA を MPS 法で解析し、腫瘍由来の CNVs の検出を試みた。その CNVs の変化と、無病生存期間、生存率を解析した。

【結果】100 例中 32 症例に CNVs が検出された。その CNVs が検出された症例は、すべてのステージでの無病生存期間 ($p=0.002$), 生存率 ($p=0.043$) において有意に予後が悪く、初期ステージ癌での無病生存率 ($p=0.034$) においても有意に予後が悪かった。

【結論】婦人科癌の患者末梢血で血漿中腫瘍由来の CNVs を証明することが予後予測因子として有用なことを証明した。