

第350回 昭和大学学士会例会（薬学部会主催）

第1会場

日時 2018年12月15日（土） 9:30～14:00
場所 昭和大学4号館402号教室
担当 昭和大学薬学研究科運営委員会

第2会場

日時 2018年12月15日（土） 10:00～14:30
場所 昭和大学4号館401号教室
担当 昭和大学学士会運営委員会学術部

1. 高齢者の薬剤に起因する転倒・骨折のリスクはポリファーマシーより個別薬剤の種類の方が影響を与える
—医薬品副作用データベース（JADER）による解析より—

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬品評価薬学
羽賀 智宏¹⁾

- ¹⁾ 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター
- ²⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門

滝 伊織²⁾, 村瀬 礼美²⁾
亀井 大輔²⁾, 岩井 信市²⁾

【目的】高齢者が要介護状態になる原因の一つに転倒・骨折があげられる。薬剤に起因する高齢者の転倒・骨折のリスクファクターを明らかにする目的で、本研究を行った。

【方法と結果】MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）標準検索式（SMQs）の「事故及び損傷」を用いて医薬品副作用データベース（JADER）にて解析した。

リスクファクターは女性および加齢であった。「事故及び損傷」に対する薬剤のレポーティングオッズ比（ROR）の上位10位は、ビスホスホネート製剤、活性型ビタミンD3製剤等の骨粗鬆症治療薬、リバスチグミン、メマンチン等の認知症治療薬、エンタカポン、プラミペキソール等のパーキンソン病治療薬、およびプレガバリンの神経因性疼痛

治療薬であった。本研究では、ポリファーマシーは、リスクファクターではなかった。

【考察】一般的に、ポリファーマシーにより転倒を含む老年症候群が惹起されるといわれるが、本研究において、個別の薬剤の種類が転倒・骨折のリスクに影響を与えることが明らかにされた。女性・高齢者に薬剤を使用する場合は、患者に応じて注意深く使用が必要があることが示唆された。JADERにおける有害事象のリスク検出に、RORは簡便かつ良好な検出感度で、有用な指標と考えられた。

2. イリノテカン塩酸塩によるコリン作動性症候群の発症要因に関する後方視的及び前向き研究

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬品評価薬学
坪谷 綾子¹⁾

- ¹⁾ 川崎市立多摩病院薬剤部
- ²⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座腫瘍細胞生物学部門
- ³⁾ 昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）
- ⁴⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門
- ⁵⁾ 昭和大学腫瘍分子生物学研究所
藤田 健一²⁾, 久保田祐太郎³⁾
石田 博雄³⁾, 滝 伊織⁴⁾
亀井 大輔⁴⁾, 佐々木康綱^{3,5)}
岩井 信市⁴⁾

【目的】イリノテカン塩酸塩（CPT-11）によるコ

リン作動性症候群のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】CPT-11 を投与されたがん患者の診療録より、患者背景、治療レジメン、および CPT-11 投与量等について後方視的に調査し、コリン作動性症候群との関連を検討した。また、CPT-11 の体内動態、動態関連因子の遺伝子多型および毒性を前向きに解析した。

【結果・考察】後方視的研究の結果、調査対象 179 例のうち 51 例がコリン作動性症候群を発症した。最も多い症状は発汗、次いで下痢、腹痛、および鼻汁であった。多変量解析にて、CPT-11 と殺細胞性抗がん薬の併用によりコリン作動性症候群の発症率が有意に高まることを見出した（殺細胞性抗がん薬 2 種、オッズ比 4.35, $P = 0.0053$ ；殺細胞性抗がん薬 3 種、オッズ比 4.5, $P = 0.0093$ ）。また前向き研究において、グレード 2 の発汗を認めた患者における CPT-11 と SN-38 の AUC が高値を示した。当患者においては、グレード 4 の白血球減少とグレード 3 の下痢も認められた。後方視的検討では CPT-11 投与量はコリン作動性症候群のリスク因子ではなかった。本結果は同一投与量であっても AUC の個人差により毒性の発症が影響される可能性を示す。

【結論】CPT-11 と殺細胞性抗がん薬の併用により、コリン作動性症候群の発症リスクが上昇することを明らかにした。

3. 新規カテキン誘導体の接触皮膚炎に対する抗炎症効果

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬品評価薬学
中野恵理子¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門

³⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座生体分析化学部門

⁴⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座薬品製造化学部門

亀井 大輔²⁾, 村瀬 礼美²⁾

滝 伊 織²⁾, 唐沢 浩二³⁾

福原 潔⁴⁾, 岩井 信市²⁾

【背景・目的】接触皮膚炎は皮膚科診療で頻度の高い疾患であり、ステロイド外用薬による薬物療法

が主である。一方、ステロイド外用薬には皮膚萎縮や細菌感染症等の副作用があり、それに代わる薬物選択の多様化が求められている。そこで本研究では、抗アレルギー作用など多様な生理活性をもつカテキンに着目し、(+)-catechin の立体構造を変化させた Planar catechin (PC) さらに Methylate-PC および Acetylate-PC の 3 種類の化合物を合成した。これら新規カテキン誘導体の接触皮膚炎に対する抗炎症効果を明らかにすることを目的とした。

【方法】Balb/c 系マウスに 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene を塗布し感作させ、5 日後、耳介に皮膚炎を惹起させ接触皮膚炎モデルとした。各種カテキン誘導体を塗布した後、耳介厚を測定し時間経過に伴う抗炎症効果を評価した。

【結果】PC, Methylate-PC, Acetylate-PC の塗布群は、Vehicle 群と比較して、惹起後 24 時間以内で耳介腫脹の有意な抑制を認めた。特に Acetylate-PC 塗布群では、約 50% と最も強い抑制率を認め耳介組織での炎症性サイトカイン発現の抑制、好中球活性の抑制を認めた。

【結語】新規カテキン誘導体は、惹起後 24 時間以内に抗炎症効果を示すことが明らかとされた。Acetylate-PC の脂肪鎖化学修飾が、化合物の脂溶性を高めたことにより抗炎症効果の増強に寄与したと考えられた。そして、接触皮膚炎に対する新規治療薬となりうる可能性が示唆された。

4. T790M 遺伝子変異を有する肺腺癌細胞株における第 3 世代 EGFR-TKI への獲得耐性機序の検討

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻医薬品評価学
中谷 香織¹⁾

- ¹⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- ²⁾ 昭和大学先端がん治療研究所
- ³⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座腫瘍細胞生物学部門
- ⁴⁾ 昭和大学富士吉田教育部
- ⁵⁾ 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）
- ⁶⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門

山岡 利光²⁾, 大場 基²⁾
藤田 健一³⁾, 荒田 悟⁴⁾
楠本壮二郎⁵⁾, 滝 伊 織⁶⁾
亀井 大輔⁶⁾, 鶴谷 純司²⁾
大森 亨⁵⁾, 岩井 信市⁶⁾

【背景・目的】EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者では、第 1-2 世代 EGFR-TKI が効奏するが、EGFR T790M 遺伝子変異の出現が約半数に確認され、1 年以内に耐性化する。これを克服するために、第 3 世代 EGFR-TKI（ロシレチニブとオシメルチニブ）が開発され、オシメルチニブが臨床応用されている。しかし耐性機序は明らかではない。本研究では、耐性機序を明らかにし、新たな治療戦略を検討することを目的とした。

【方法】EGFR exon 19 に遺伝子変異を有する肺腺癌細胞株 PC-9 に、第 2 世代 EGFR-TKI アファチニブを低濃度より持続接触し、T790M 遺伝子変異により、耐性を獲得した AfaR 細胞を樹立した。この細胞に、ロシレチニブあるいはオシメルチニブを低濃度より持続接触し、ロシレチニブ耐性細胞 2 株（RocR1, RocR2）およびオシメルチニブ耐性細胞 2 株（OsiR1, OsiR2）を樹立した。

【結果・結語】RocR1 細胞, RocR2 細胞は、EGFR exon 19 変異および T790M 発現低下を認めた。加えて、RocR1 細胞は、KRAS 遺伝子の増幅、RocR2 細胞は、EGFR 遺伝子の増幅を認めた。OsiR1 細胞, OsiR2 細胞では、共に KRAS 遺伝子の増幅を認めた。OsiR1 細胞は、リン酸化 EGFR に GRB2-SOS1 複合体が結合し、RAS の活性化に寄与していた。2

か月間オシメルチニブの接触を休止すると、この結合が解離し EGFR シグナルが下流の AKT や ERK1/2 に部分的に伝達された。オシメルチニブと MEK 阻害剤の併用により増殖が抑制された。OsiR2 細胞は、休止により、KRAS 発現が低下し、感受性が回復した。これらの知見は、耐性獲得後のより有効な治療戦略の確立に寄与するものと期待される。

5. カンナビジオールの吸収改善を目的とした新規ナノエマルジョン製剤開発

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬物動態学
中野裕佳子¹⁾

- ¹⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
 - ²⁾ 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬物動態学部門
- 田島 正教²⁾, 杉山恵理花²⁾
佐々木忠徳¹⁾, 佐藤 均²⁾

【目的】カンナビジオール (CBD) はアサ (cannabis sativa L.) に含まれるカンナビノイドの 1 つである。CBD は向精神作用を引き起こさないことから、乱用や依存の懸念がなく、てんかん等の治療に使用される。CBD は水難溶性であり、ヒトにおける経口バイオアベイラビリティ (BA) は 10% 未満である。今回、CBD 経口投与時の吸収改善を目的とし、CBD ナノエマルジョン (CBD-NE) 製剤を新規開発し、その体内動態を検討した。また、CBD の体内動態に対する胆汁分泌の影響についても検討した。

【方法】CBD は純度 99% 粉末を用いた。CBD-NE は Tween-20, エタノール, ビタミン E と蒸留水を混合して作製し、澄明なものを用いた。絶食した Wistar 系雄性ラットに CBD オリブオイル溶液 (control) (100 mg/kg) 又は CBD-NE 製剤 (50 mg/kg) を経口投与し、経時的に採血を行った。また、胆汁を除去したラットに control 又は CBD-NE を経口投与 (50 mg/kg) し、経時的に採血を行った。LC-MS/MS で血漿中 CBD 濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

【結果・考察】CBD 濃度測定に関し、良好なバリデーション結果を得た。動態試験において、CBD-NE 製剤は control 群に比較し T_{max} が 8 時間から 2.4 時間に有意に短縮し、 $AUC_{0-\infty}/Dose$ は 1.65 倍に増

加した。胆汁除去モデルでは、CBD oil の吸収が無処置群と比較して顕著に減少した一方で、CBD-NE では薬物動態パラメータ全てにおいて有意な差は認められなかった。従って、本研究で開発した新規 CBD-NE 製剤は経口投与時の CBD 吸収動態を改善し、胆汁分泌の影響を受けないことから、臨床的有用性が示唆された。

6. ビルダグリプチンとメトホルミンの単剤併用から配合錠への切り替えによる HbA1c 改善効果

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬物動態学
吉川 雅之¹⁾

¹⁾ 昭和大学病院附属東病院薬局

²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

³⁾ 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬物動態学部門
田島 正教³⁾、杉山恵理花³⁾
佐々木忠徳²⁾、佐藤 均³⁾

メトホルミンとビルダグリプチンの単剤併用療法から両薬物の配合剤 (Fixed-Dose Combination: FDC) へ切り替えた 2 型糖尿病患者 (n = 99) を対象に、FDC への変更による血糖コントロール改善効果への影響について検討を行った。その結果、FDC 変更後 8 ~ 12 週の外来診察時におけるヘモグロビン A1c (HbA1c) 値の有意な低下がみられた (p = 0.0001)。なかでも、血糖コントロール不良群 (変更前 HbA1c \geq 7%) および若年者 (< 65 歳) において FDC 変更後に HbA1c 値が低下していた。服薬遵守 (proportion of days covered : PDC) については、HbA1c 8% 以上の血糖コントロール不良群において、FDC 変更前後で服薬遵守優良者 (PDC \geq 90%) の割合が改善していた (p = 0.1025)。FDC 変更により HbA1c 改善がみられた患者の因子について多変量解析を行ったところ、「変更前 HbA1c 値」が影響因子として抽出された。メトホルミンとビルダグリプチン単剤併用にて血糖コントロールが悪い場合に、両薬物の FDC への切り替えは、血糖コントロール改善の面からも有用な治療戦略の一手となる可能性が示された。

7. 血流感染症の疫学と 30 日死亡のリスク因子の検討：日本での単施設後ろ向き研究

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻感染制御薬学
服部はるか¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

²⁾ 昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門
前田 真之²⁾、石野 敬子²⁾

【背景】血流感染症 (bloodstream infections; BSIs) は世界中で高い罹患率を示し、死亡率は 15 ~ 30% と報告されている。近年、微生物の薬剤耐性 (antimicrobial resistance; AMR) が世界的な問題となっているが、本邦における BSIs の疫学と AMR に関するデータは不足している。そこで、本研究では昭和大学病院における BSIs の疫学と AMR に関するデータを明らかにするとともに、患者予後に影響する因子について解析した。

【方法】2012 年 1 月 ~ 2016 年 12 月に当院において血液培養が陽性となった患者を対象とした。患者背景、重症度、転帰、原因微生物等について診療録より後方視的に調査し、多重ロジスティック回帰分析にて 30 日死亡に関連する因子を検討した。

【結果】BSIs は 5 年間で 2,105 症例となり、30 日死亡率は 15.2% (319/2,105) であった。多変量解析では真菌血症が BSIs における 30 日死亡のリスク因子であり、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌は、非産生菌と比べて有意に 30 日死亡率が高かった。

【考察】本研究は BSIs における微生物の AMR データや患者の併存疾患、重症度を含む疫学データおよび 30 日死亡に関連する因子について日本で初めて報告した。他国との比較を行う上でも、日本で BSIs のナショナルサーベイランスの実施が必要である。

8. 内用固形製剤の滑り易さの定量的評価

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬剤学

嶋崎 真耶

昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門

村山 信浩, 藤田 吉明

原田 努, 中村 明弘

【目的】薬の飲み易さは、服薬アドヒアランスに直結する重要な品質である。これまで製剤の大きさや味が飲み易さに与える影響については報告されてきたが、滑り易さについて検討した報告はない。そこで、この測定法を開発し、各種製剤の滑り易さを比較した。

【方法】滑り易さの指標となる摩擦係数の測定は、平坦な試料しか測定できない JIS の試験器に依らず、2 軸物性試験システムを用いた評価法を開発した。樹脂で固定した試料上面を、人工皮膚を貼付したプランジャーにより 0.5 N で垂直荷重し、水平に 1 mm/sec で移動させて摩擦力を測定した。さらに服薬時の条件を考慮し、試料を水に浸けた状態で測定した。試料には、循環器系の錠剤およびカプセル剤と、対照として滑り易さがイメージできるこんにゃくゼリーなどを用いた。また、同形状のプラセボ錠に処方異なるフィルムをコートし、その滑り易さを比較した。

【結果・考察】水中で最も滑りにくかったゼラチン硬カプセルの静摩擦係数は 1.13 ± 0.11 であり、滑り易いヒプロメロースカプセルは 0.26 ± 0.01 であった。また、標準的なヒプロメロースフィルム錠の水中動摩擦係数が 0.31 ± 0.01 であったのに対し、処方から酸化チタンを除いたフィルム錠は 0.11 ± 0.01 となり、こんにゃくゼリーの 0.10 ± 0.01 に近かった。滑り易さの評価法の開発により、服用性に優れた製剤開発に貢献できる。

9. キサンタンガムを主成分とする粘性溶液による錠剤の崩壊・溶出遅延に対するフィルムコーティングの効果

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬剤学

江 畠 麗

昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門

藤田 吉明, 原田 努

中村 明弘

近年、嚥下が困難な患者の服薬には誤嚥防止の目的で、増粘多糖類のキサンタンガムを主成分とする粘性溶液（キサンタンガムゾル）が用いられている。しかし、キサンタンガムゾルは錠剤の崩壊・溶出の遅延を引き起こし、薬効を減弱させるという報告がある。これらの研究ではいずれも素錠が用いられており、キサンタンガムゾルが素錠と接触することにより崩壊および溶出が遅くなると考えられる。そこで、キサンタンガムゾルと素錠の接触をフィルムコーティングで妨げれば崩壊・溶出遅延を軽減できるか検討した。

錠剤はキサンタンガムゾルに 1 分間浸漬後、試験に用いた。水溶性コーティングしたプラセボ錠は日局 1 液 (pH1.2) で崩壊試験を行い、口腔内崩壊錠 (OD 錠) を含む素錠と比較した。また、市販の胃溶性コーティング錠と素錠、OD 錠でも日局 1 液で崩壊・溶出試験を行った。腸溶性コーティング錠については日局 1 液および 2 液 (pH6.8) で崩壊試験を行った。

キサンタンガムゾルによるプラセボ錠の崩壊遅延は、フィルムコーティング錠が各種素錠と比較して最も小さかった。胃溶性コーティング錠でも崩壊遅延が認められたが、有効成分の溶出遅延は認められなかった。腸溶錠は 1 液で崩壊せず、2 液では崩壊遅延なく、耐酸性・腸溶性への影響は認められなかった。以上より、フィルムコーティング錠はキサンタンガムゾルでの服薬の影響を受けにくいことが明らかとなった。

10. シスプラチンを含む高度催吐性化学療法の悪心・嘔吐に対する標準 3 剤併用制吐療法におけるパロノセトロンとグラニセトロンの医薬経済分析（臨床第Ⅲ相試験 TRIPLE の後方視的調査）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻病院薬剤学

清水 久範

昭和大学薬学部病院薬剤学講座

内倉 健, 佐々木忠徳

【目的】シスプラチンを含む高度催吐性化学療法の悪心・嘔吐に対して、アプレピタントとデキサメサゾンを含む標準制吐療法の 5-HT₃ 受容体拮抗薬の効果を検証した臨床第Ⅲ相試験（TRIPLE study）の医薬経済分析を実施した。

【方法】グラニセトロン 1 mg（GRA 群, $n = 413$ ）とパロノセトロン 0.75 mg（PALO 群, $n = 414$ ）の 2 群について、抗がん薬投与開始から 120 時間以内に制吐目的として処方された全ての医薬品を後方視的に調査し、医薬品費と 1 嘔吐抑制あたりの費用対効果比（CER）を評価した。

【結果】GRA 群および PALO 群について、CR rates は 59.1%, 65.7% ($p = 0.0539$)、嘔吐人数は 75 人, 65 人、嘔気事象は 1,092 件, 887 件であった。予めレジメンに組込まれた制吐薬の金額は GRA 群：15,342.8 円, PALO 群：27,863.8 円であり、追加投与された rescue medication の総額は各々 73,883.8 円および 59,292.7 円であった。また、CER（GRA）：26,263.4 円 /CR, CER（PALO）：42,628.6 円 /CR であり、PALO への増分費用対効果比は 189,171.6 円 /CR であった。

【結論】標準 3 剤併用制吐療法の費用対効果の指標となる CER を明らかにした。また、パロノセトロン 0.75 mg はグラニセトロン 1 mg よりも高額であった。

11. 食道がんにおける 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) の抗がん作用機序の検討

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻毒物学

平田 直

日本たばこ産業株式会社製品評価センター

大根の辛み成分 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) は、ラットにおける化学物質誘発食道がんに対して発がん抑制効果が示されており、ヒトにおいても同様の効果が期待されている。本研究では MTBITC の抗発がん作用の機構を明らかにするため、ヒト不死化食道上皮細胞である Het-1A 細胞およびヒト食道扁平上皮がん細胞である KYSE510 細胞株を用いて、これらの細胞に対する MTBITC の作用機序を比較検討した。

Het-1A 細胞に MTBITC を処理すると、解毒・抗酸化酵素因子を制御する NRF2 タンパクの増加および核内移行、解毒・抗酸化酵素因子類（HMOX1, NQO1, GCLC）の遺伝子発現の増加が認められ、これらが細胞内活性酸素種（ROS）によって生じることが明らかになった。また KYSE510 細胞においては MTBITC 処理によりミトコンドリアを介する内因性 apoptosis および Akt 経路を介する細胞周期の停止が誘導されること、さらにこれらも ROS によって生じることが明らかになった。

以上の結果より、MTBITC による食道がんに対する抗発がん作用機序として、ROS 発生に伴伴する NRF2 経路による解毒作用並びに apoptosis および細胞周期停止による自浄作用が関与していることが示唆された。

12. 翌朝空腹時の Fischer 比を改善する就寝前夜食の BCAA の検討

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻社会薬学

牧 宏 樹¹⁾

¹⁾ 市立甲府病院薬剤部

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部医科栄養学科臨床食管理分野

³⁾ 兵庫県立大学看護学部看護学科

⁴⁾ 市立甲府病院栄養管理室

⁵⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部門

⁶⁾ 市立甲府病院消化器内科

奥村 仙示²⁾, 片山 貴文³⁾

細田 昭仁¹⁾, 小澤 優佳⁴⁾

倉田なおみ⁵⁾, 雨宮 史武⁶⁾

【目的】肝硬変患者の食事療法として早朝空腹時の飢餓を改善させるため分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を含む就寝前夜食 (LES) が推奨されている。しかし、LES の有無や BCAA の量が翌朝の Fischer 比 (分岐鎖アミノ酸 / 芳香族アミン酸) に与える影響についての報告は少ないので、検討を行った。

【方法】対象は、2016 年 3 月から 2017 年 3 月まで、LES を行っていない外来通院中の肝硬変患者 10 名とした。年齢 73.1 ± 8.9 歳、男 / 女は (5/5)、BMI $23.3 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$ 、病因は HCV 8 名、アルコール性 2 名であった。1) LES をしていない介入前 (Control 群)、2) アミノレバン ENIP を LES として投与 (LES 群) (BCAA 6.1 g)、3) リーバクト朝 1P 昼 1P にアミノレバン ENIP を 15 時までに投与 (GP-noLES 群) (BCAA 14.1 g)、4) リーバクト朝 1P 昼 1P にアミノレバン ENIP を LES として投与 (GP-LES 群) (BCAA 14.1 g) とした。各投与 1 か月継続後、早朝空腹時の血漿アミノ酸分析を行った。

【結果】体重、アルブミンに関して有意な変動は認められなかった。パリンは Control 群に比し、LES 群と GP-LES 群で有意に高値を示した。イソロイシンは Control 群に比し、GP-LES 群で有意に高値を示した。ロイシンとフェニルアラニンは各群間で有意な差がみられなかった。チロシンは LES と GP-LES 群で有意に低下した。Fischer 比は Control 群に比し、LES 群と GP-LES 群で有意に高値を示したが、GP-noLES 群と有意な差がなかった。さらに GP-LES 群は GP-noLES 群より有意に高値を

示した。

【考察】早朝空腹時の Fischer 比を改善させるには、BCAA を LES として摂取する必要がある。

13. 不斉四級炭素構築を目的とした相間移動触媒を用いたマロン酸ジエステルの Michael 付加反応の開発

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻生体分析化学

小田中友紀¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座生体分析化学部門

²⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座薬化学部門

金光 卓也²⁾, 宮崎 倫子²⁾

永田 和弘²⁾, 加藤 大¹⁾

伊藤 喬²⁾

生物の主要な構成成分のほとんどはキラル化合物であり、それらと相互作用する医薬品には、不斉中心を有するキラルな化合物が多くある。また、両エナンチオマー間で異なる生理活性を示すことが多いため、キラルな化合物を立体選択的に合成する不斉合成は、薬学における有機合成において極めて重要である。これら不斉合成法に、不斉源を触媒的に用いる手法がある。中でも相間移動触媒 (PTC) 反応は、毒性の高い金属元素が含まれず、煩雑な操作が不要という利点から盛んに研究されている。一方、標的化合物として、マロン酸ジエステルは官能基変換が容易なことで注目されており、反応後にエステル基を選択的に変換することで両エナンチオマーへの誘導が可能である。しかし、マロン酸ジエステル α 位に不斉四級炭素を構築する触媒反応についてほとんど報告例が無い。既に薬化学部門では PTC を用いたマロン酸ジエステルの α 位四級不斉炭素の構築に成功している。本研究では、新たな四級不斉炭素構築法の開発を目指し、PTC を用いたマロン酸ジエステルの Michael 反応における条件の最適化を試みた。触媒、塩基、溶媒のスクリーニングの結果、 α , α -二置換マロネートを高いエナンチオ選択性 (95% ee) で得られ、つづいて化学選択的官能基変換に成功した事を報告する。

14. 組換えヒト長鎖アシル CoA 合成酵素 ACSL4 タンパク質の性状解析

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻生体分析化学
松林(新原)智子¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部基礎薬学講座生体分析化学部門

²⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座衛生薬学部門

桑田 浩²⁾, 田中 信忠¹⁾

原 俊太郎²⁾, 加藤 大¹⁾

【目的】長鎖脂肪酸に CoA を付加しアシル CoA を合成する長鎖アシル CoA 合成酵素 (ACSL) は、生体膜の主要成分であるリン脂質リモデリング反応の中心的な役割を果たす酵素である。哺乳類の ACSL には、組織分布や基質特異性が異なる 5 つのアイソザイム (ACSL1, 3, 4, 5, 6) が存在するが、このうち ACSL4 は、副腎、脾臓、精巣、卵巣および脳に高発現し、アラキドン酸を良い基質とすることが報告されている。このため、ACSL4 は発現組織におけるアラキドン酸代謝反応に深く関与することが示唆されているが、その詳細な酵素学的性状は不明のままである。そこで、本研究では ACSL4 の 2 種類の transcript variant (V1 と V2) 組換えタンパク質を調製し、その酵素学的解析を行った。

【方法】ヒト ACSL4V1 および V2 の C 末端に His-tag を挿入した発現ベクターを作成し、バキュロウイルス発現系により組換えタンパク質を発現させた。発現細胞の 10,000 × g 上清をニッケルカラムにより部分精製し、この部分精製品を用い、各種脂肪酸に対する ACSL 活性を LS/MS により測定した。

【結果と考察】組換えヒト ACSL4V1 タンパク質、V2 タンパク質はいずれも、アラキドン酸 (20:4) やエイコサペンタエン酸 (20:5) といった高度不飽和脂肪酸を良い基質とした。一方、パルミチン酸 (16:0)、ステアリン酸 (18:0) といった飽和脂肪酸や、炭素-炭素二重結合を 1 つしか含まないオレイン酸 (18:1)、2 つしか含まないリノール酸 (18:2) に対する活性は、いずれの組換えタンパク質においても低かった。ACSL4V1 および V2 は、ともに発現組織における高度不飽和脂肪酸の代謝に深く関与することが示唆された。

15. ES 細胞由来機能的唾液腺の作出

昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻口腔病理学

田中 準一

昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学
部門

安原 理佳, 美島 健二

ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞から三次元的な組織構築と臓器特有の機能を持ったオルガノイドへの分化誘導が各臓器で報告されている。しかしながら、唾液腺を含む外分泌腺に関しては発生過程のメカニズムが十分に解析されておらず、外分泌腺オルガノイドの分化誘導方法は報告されていなかった。本研究では、マウス唾液腺の発生解析より唾液腺発生に重要な 2 つの転写因子を同定した。マウス ES 細胞から分化誘導した原始口腔粘膜に 2 つの転写因子を導入することにより唾液腺様の三次元的な分枝形態形成が観察された。この ES 細胞由来唾液腺様組織には導管上皮、腺房細胞、筋上皮細胞が極性を持って配列し、遺伝子発現プロファイルは胎生 18 日の唾液腺原器に類似していた。唾液腺全切除マウスへの同所移植実験では、ES 細胞由来唾液腺は移植後 1 か月で成獣唾液腺と類似した形態に成熟した。移植した ES 細胞由来唾液腺はレシピエントの排泄導管と接続し口腔内への唾液分泌能を有した。さらに ES 細胞由来唾液腺組織にはレシピエントの血管および神経が侵入し、クエン酸による味刺激においても唾液分泌量が上昇したことより、中枢神経系を介した神経伝達経路が再構築されていることが明らかとなった。以上の結果より、本研究で分化誘導した唾液腺オルガノイドにより機能的な唾液腺組織の再生が可能であることが明らかとなった。

16. 無機ポリリン酸による炎症応答抑制作用とエンドトキシンショックモデルの致死率改善効果

昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻美容歯科学
寺島実華子¹⁾

¹⁾ 昭和大学歯学部歯科保存学講座美容歯科学部門

²⁾ 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物学部門

³⁾ リジェンティス株式会社

芦野 隆²⁾, 川添 祐美^{2,3)}

柴 肇^{1,3)}, 沼澤 聡²⁾

真鍋 厚史¹⁾

【目的】リン酸重合化合物である無機ポリリン酸 (polyP) は、分子の長さによって異なった生体作用を示すことが知られている。polyP₁₅₀ (平均リン酸重合度約 150) は、誘導型一酸化窒素合成酵素の発現抑制作用などがあり、さらなる機能の存在が示唆される。リポポリサッカライド (LPS) はグラム陰性菌の細胞壁成分であり、敗血症ショックなどの病態や歯周炎の発症にも関与している。そこで本研究は、LPS により誘発される致死性ショックにおける polyP₁₅₀ の作用に焦点をあて検討を行った。

【方法】実験動物は ddY 系、雄性、8 週齢のマウスを用いた。腹腔マクロファージは、チオグリコレートメディウム誘導性の細胞を用いた。

【結果】LPS (50 mg/kg) 単独群における投与 7 日後までの致死率は 80% だったのに対して、polyP₁₅₀ (100 μmol/kg) を 1 時間前に前投与した群は 27% に、1 時間後に後処置した群は 31% に低下した。また LPS 投与 16 時間後における AST, ALT, CK 値の上昇も、polyP₁₅₀ 前処置により抑制された。そこで肺と肝臓の免疫組織染色を行った結果、polyP₁₅₀ 前処置により F4/80 陽性細胞数の増加が抑制された。一方で、各組織の TNFα 遺伝子発現は抑制しなかった。次に腹腔マクロファージを用いて polyP₁₅₀ の効果を検討したところ、polyP₁₅₀ (10 μM) 前処置により、TNFα (1 ng/ml) による細胞遊走、シグナル伝達下流の JNK と p38 のリン酸化および Cox-2 遺伝子発現が抑制された。

【考察】polyP₁₅₀ は、マクロファージの浸潤による臓器障害を抑制することで、LPS 誘発性ショックを抑制することが示唆された。

17. 口蓋床への荷重が粘膜に及ぼす影響

—リリーフ量の影響の三次元有限要素解析—

昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻高齢者歯科学
大森 友花

昭和大学歯学部高齢者歯科学講座

佐藤 裕二, 北川 昇

下平 修, 磯部 明夫

高松 直也, 田中 里実

当講座では、有歯顎者の口蓋粘膜の厚さと疼痛発生時荷重量を同時に測定する口蓋床形態の装置 (以下 同時測定装置) を開発した。本研究は、同時測定装置の疑似口蓋床と口蓋粘膜の三次元有限要素モデルを構築し、噛みしめ力で荷重した際の疼痛発生時の応力分布状況から、口蓋正中部のリリーフが義歯の支持力に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

被験者は有歯顎者 1 名とした。被験者の口蓋粘膜の 14 か所を、ひずみゲージ付きの超音波厚さ計を用いて、粘膜の厚さと疼痛発生時の荷重量を測定し、弾性率を算出した。次に、スキャニングレジジンで疑似口蓋床を製作し、CT で撮影後、三次元有限要素解析ソフトウェアを用いて、疑似口蓋床部分を構築した。さらに、疑似口蓋床部分の粘膜面に、実測の粘膜の厚さで要素を付加し、境界を移行的にすることによって口蓋粘膜部分を構築した。また、疑似口蓋床部分は、口蓋正中部のリリーフなし、0.25 mm リリーフ、0.5 mm リリーフ、の 3 種類を用意し、それぞれ測定した疼痛発生時噛みしめ力で荷重して解析した。

リリーフなしでは、口蓋正中部のような厚さの薄い部位に大きな応力が発生した。0.25 mm リリーフでは、口蓋粘膜全体に均等に応力が発生し、疼痛発生時噛みしめ力は増えた。0.5 mm リリーフでは、正中部粘膜にほとんど接触がなくなり、疼痛発生時噛みしめ力は減った。以上の結果より、最適リリーフは義歯の支持力を向上させることが客観的に示された。

18. 高血圧症合併 2 型糖尿病における糖代謝及び血圧変動と心拡張機能障害との関連

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学（糖尿病・代謝・内分泌内科学分野）専攻

後藤 聡

昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌学部門）

小原 信, 高畑 洋
長池 弘江, 深瀬 絢子
広村 宗範, 小橋 京子
山本 剛史, 林 俊行
福井 智康, 平野 勉

【目的】高血圧症合併 2 型糖尿病において、糖代謝および血圧変動と左室拡張能の関連性を明らかにする。

【方法】対象は自由行動下血圧測定（ABPM）および心臓超音波検査を施行した高血圧症合併 2 型糖尿病患者 23 名（平均年齢 69.0 ± 10.6 歳，男性 14 名，平均罹病期間 11.0 ± 10.5 歳，HbA1c 8.2 ± 1.3%，グリコアルブミン（GA）22.0 ± 4.2%）。糖代謝マーカーと ABPM による 24 時間全体（24 hr），昼間（daytime），夜間（nighttime）の収縮期（S）および拡張期（D）の平均血圧（MBP），標準偏差（SDBP）と左室拡張能の指標である E/e' を用いて検討を行った。

【結果】E/e' と糖代謝指標および血圧変動指標との単回帰分析では血糖変動指標である GA/HbA1c 比，nighttime MBP，nighttime SBPSD，nighttime DBPSD，尿中アルブミン指数と正の相関を認め，重回帰分析の結果は GA/HbA1c，nighttime DBPSD，尿中アルブミン指数が独立して E/e' と関連する因子であった。

【結論】高血圧症合併 2 型糖尿病において，左室拡張機能は血圧変動および血糖変動との関連を認めた。

19. クロレラは気管支喘息モデルマウスにおいて気道過敏性と気道リモデリングを抑制する

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

桑原 直太

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）

山口 宗大, 田中 明彦
大田 進, 宇野 知輝
内田 嘉隆, 眞鍋 亮
神野 恵美, 平井 邦朗
宮田 祐人, 水間 紘子
本間 哲也, 山本 真弓
山口 史博, 楠本壮二郎
鈴木慎太郎, 大西 司
相良 博典

【背景】クロレラ抽出物（CE）は Th1 系炎症反応を誘導することが知られている。一方で，気管支喘息の病態は主に Th1/Th2 バランスが Th2 にシフトすることによる Th2 系炎症反応と考えられている。

【目的】卵白アルブミン（OVA）誘導気管支喘息モデルマウスの気道過敏性（AHR）および気道リモデリングに対して CE が与える影響を検討した。

【方法】BALB/c マウスを OVA で感作した後に（day0, day12），3 日間 OVA を投与し喘息モデルを作成した。CE が 2% 含まれた飼料を感作の 2 週間前から，マウスに提供した。OVA 最終投与 24 時間後にマウスの解剖を行った。AHR をメサコリン負荷で評価し，気管支肺胞洗浄液，血清，脾細胞を用いて細胞数，サイトカイン産生能を評価した。また，組織染色を用いて組織学的評価を行った。

【結果】OVA 誘導気管支喘息モデルマウスにおいて CE 摂取群は非摂取群に比べ気管支肺胞洗浄液中の総細胞数，好酸球数，Th2 サイトカイン（IL-4, IL-5, IL-13）は有意に低く，CE 摂取群では AHR は有意に低かった。さらに，CE 摂取群では PAS 陽性細胞数，マッソントリクローム染色で評価した線維化スコアのいずれも有意差をもって低かった。

【結論】CE は気管支喘息モデルマウスにおいて AHR および気道リモデリングを抑制する。

20. 慢性腎臓病 (CKD) 患者における血清 Na-Cl 値差と腎機能低下の関連

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

丸田 雄一^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (腎臓内科学部門)

²⁾ 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

³⁾ 昭和大学研究推進室

長谷川 毅^{1,3)}, 西脇 宏樹¹⁾

小岩 文彦¹⁾

【背景】血清重炭酸濃度の低下による代謝性アシドーシスは、慢性腎臓病 (CKD) の進行と関連することが示されているが、その直接測定系は確立されていない。ナトリウムイオンと塩化物イオンの差値 (Na-Cl) は理論的には血清重炭酸塩レベルを予測できるため、本研究では Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) 研究コホートを対象に腎機能低下と血清 Na-Cl レベルの関連を評価する。

【方法】20～75歳の保存期慢性腎不全患者多施設コホートである CKD-JAC における CKD ステージ G3a から G4 の患者 2,143 名を対象とし、Na-Cl 34 mEq/l 未満を低値群、34 mEq/l 以上正常群と定義した。アウトカムを腎機能低下イベント (eGFR 50% 以上低下)、調整変数を年齢、性別、喫煙、Body Mass Index、糖尿病性腎症、糖尿病合併、脳血管障害、CKD ステージ、血清アルブミン、ループ利尿薬、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬とした Cox 比例ハザードモデルにてハザード比 (HR) と 95% 信頼区間 (CI) を推定した。

【結果】腎機能低下イベントは 4 年間の追跡期間で 405 人の患者 (18.9%) で観察され、多変量解析にて血清 Na-Cl 低値 (34 mmol/l 未満) は腎機能低下と独立して関連していた (HR, 1.384; 95% CI, 1.116～1.717)。また、サブグループ解析では CKD ステージ G4 および貧血を有する患者群において Na-Cl 低値は腎機能低下イベントに対して効果量が大きい傾向を確認した。

【結論】Na-Cl レベルは腎機能低下に独立して影響を与えることが示唆され、特に CKD ステージ G4 および貧血を有する患者にて効果量が大きいといえる。

21. 付属器捻転の MRI 所見：定性的、定量的評価による症例対象研究

昭和大学大学院医学研究科内科系放射線医学専攻
鈴木美奈子^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学横浜市北部病院放射線科

²⁾ 藤沢市民病院放射線診断科

渡邊 考太¹⁾, 松成 一矢¹⁾

赤下 志保¹⁾, 藤澤 英文¹⁾

【目的】付属器捻転の診断に有用な造影 MRI の定性的、定量的所見を明らかにする。

【対象と方法】対象期間は 2009 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日。症例群は当院にて腹痛の精査目的で造影 MRI を行われた 128 例中、手術にて付属器捻転が確認された 30 例、対象群は同期間中に卵巣腫瘍で手術された 604 例中、手術の 6 か月前までに造影 MRI 検査が行われた 353 例のうち無作為に抽出された 31 例である。定性的 MRI 所見は、卵巣嚢胞壁肥厚、卵管腫大 (結節状、渦状)、卵巣、卵管の T1WI 高信号、卵巣、卵管の DWI 高信号、卵巣、卵管の造影効果、腹水量および性状、子宮の患側偏位であり、2 名の放射線科医が独立して評価した。定量的 MRI 所見は、卵巣腫瘍の大きさ、嚢胞壁厚、卵巣、卵管の造影増強比 {(造影後-造影前)/造影前} であり、1 名の放射線科医が計測した。

【結果】定性的 MRI 所見の一致性は $k > 0.43-0.885$ であった。有意差を認めた定性所見は結節状卵管腫大、渦状卵管腫大、卵巣造影効果減弱、欠損、卵管造影効果減弱、欠損、定量所見は嚢胞壁厚 7 mm 以上、卵巣早期造影増強比 < 0.5 、卵巣後期造影増強比 < 0.8 、卵管後期造影増強比 < 1.4 であった。

【結語】付属器捻転の診断に有用な造影 MRI 所見は、結節状と渦状の卵管腫大、卵巣と卵管の造影効果減弱、嚢胞壁厚、卵巣と卵管の造影増強比である。

22. 血管迷走神経性失神と診断された定期旅客機運転操縦士の乗務許可の判断におけるヘッドアップチルトテストの有用性

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

中村 友哉

昭和大学医学部内科学講座（循環器内科学部門）

河村 光晴, 吉川 浩介

後閑 俊彦, 小川 洸

越智 明德, 猪口孝一郎

大西 克実, 宗次 裕美

伊藤 啓之, 小貫 龍也

渡辺 則和, 小林 洋一

新家 俊郎

【背景】自動車運転の職業運転手が血管迷走神経性失神と診断された場合のガイドラインは存在するものの、血管迷走神経性失神と診断された航空機操縦士に関する明確なガイドラインはない。航空機乗務の許可には、事故が起きた際の社会的損害の大きさから、慎重な判断が求められている。しかし失神を定量化して評価することは難しく、病勢の判断は医師の間診や臨床判断に負うところが大きい。航空機操縦士に対しての反射性失神の再現性と治療効果判定のためにヘッドアップチルトテストを施行している施設もあるが統一された判断基準はない。

【目的】ヘッドアップチルトテストを用いた乗務許可までの判断基準を作成し、ヘッドアップチルトテストの有用性を検討する。

【方法】血管迷走神経性失神と診断された連続7人のパイロットにヘッドアップチルトテストを行い、その結果を用い乗務許可までのアルゴリズムを作成し有用性を検討した。

【結果】7人の操縦士のうち6人に常務許可があり、乗務許可された操縦士は2年間失神の再発はなかった。

【結語】ヘッドアップチルトテストは血管迷走神経性失神を定量的に判断することが可能であり、航空機操縦士への生活指導、失神再発のリスク管理教育の機会としても有用である。今後ヘッドアップチルトテストを用いた航空機操縦士の乗務許可基準の作成が期待される。

23. 当院における *Mycobacterium abscessus* complex の検出状況および *erm* (41) 解析

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

間瀬 綾香^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部臨床病理診断学講座

²⁾ 昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

山口 史博²⁾, 船木 俊孝²⁾

山崎 洋平²⁾, 鹿間 裕介²⁾

福地 邦彦¹⁾

【背景・目的】近年増加傾向である非結核性抗酸菌症の中でも *Mycobacterium abscessus* complex (*M. abscessus* complex) は最も難治とされている。遺伝子解析により同菌は *M. abscessus* (MA), *M. massiliense* (MM), *M. bolletii* の3亜種へと細分類されており、MMはMAと比較して薬剤耐性が軽度で臨床的予後が良好であるとされている。23S rRNAをコードする *rrl* の点変異、*erm* (41) がマクロライドの獲得耐性に関与している。当院株のCAM耐性割合およびその機序について調査する。

【方法】当院で検出されDDH法で *M. abscessus* complex と同定された菌を対象に、ハウスキーピング遺伝子 (*hsp65*, *rpoB*, *ITS*) および *rrl*, *erm* (41) の塩基配列を決定する。また各株のAMK (Day3), CAM (Day3, 7, 14) の感受性を調査する。

【結果】現在まで計16株を解析し9株をMA、7株をMMと同定した。MMの全株で *erm* (41) の deletion を認めた。*rrl* の点変異をMMの1株で認めた。MAの1株で *erm* (41) の 28T > C を認めた。16株のうち9株がCAMに耐性となった。

【考察】解析を行った16株のうち43% (7/16株) がMMであった。また56% (9/16株) がCAMに耐性となりそのうちの88% (8/9株) が *erm* (41) による耐性機序であると考えられた。*erm* (41) の塩基配列は *M. abscessus* complex のCAM感受性と強く相関しており、その詳細な解析は治療反応性の推定に重要である。

24. 未治療 ALK 陽性非小細胞肺癌に対するアレクチニブとクリゾチニブの有効性の比較検討

—無作為化比較試験のメタ解析—

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

眞鍋 亮¹⁾

¹⁾ 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）

²⁾ 昭和大学先端がん治療研究所

安藤 浩一¹⁾，楠本壮二郎¹⁾

田中 明彦¹⁾，山岡 利光²⁾

大森 亨¹⁾，大西 司¹⁾

相良 博典¹⁾

未分化リンパ腫リン酸化酵素（anaplastic lymphoma kinase: ALK）は、インスリン受容体スーパーファミリーに属する受容体チロシンキナーゼであり、EML4-ALK 融合遺伝子は、肺癌における新たな治療標的として注目されている。第1世代 ALK 阻害剤のクリゾチニブは、ALK 陽性非小細胞肺癌に対し既に本邦で広く使用されている。近年新たに第2世代 ALK 阻害剤のアレクチニブが、クリゾチニブに耐性を獲得した ALK 陽性非小細胞肺癌および未治療 ALK 陽性非小細胞肺癌に対し使用可能となった。しかしアレクチニブの ALK 陽性未治療非小細胞肺癌に対する有効性プロファイルの詳細ははまだ十分蓄積されていない。われわれは、未治療 ALK 陽性非小細胞肺癌に対するアレクチニブの総合的な有効性をクリゾチニブと比較するために、無作為化比較試験のメタ解析を行った。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とした。その結果、2 試験（n = 510）が本解析に組み入れられ、ALK 陽性未治療非小細胞肺癌におけるアレクチニブのクリゾチニブに対する優越性が示された [HR (95% CI) = 0.41 (0.28 to 0.60)]。本会では、さらに ECOG-PS、脳転移の有無、全脳照射の前治療の有無によるサブグループ解析、および安全性プロファイルの解析結果も含め報告する。

25. ラモトリギンによる薬剤性過敏症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS）と他剤による DIHS / DRESS の比較検討

昭和大学大学院医学研究科内科系皮膚科学専攻

田代 康哉¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部皮膚科学講座

²⁾ 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物学部門

渡辺 秀晃¹⁾，沼澤 聡²⁾

末木 博彦¹⁾

【目的】薬剤性過敏症候群（DIHS / DRESS）は限られた薬剤で生じ、好酸球増多や多臓器障害を伴いヒトヘルペスウイルス-6（HHV-6）の再活性化がみられることを特徴とする重症薬疹である。近年ラモトリギンによる DIHS / DRESS は他の薬剤の DIHS / DRESS と比較し臨床症状や血液学的所見など異なる点があるとの報告があった。そこでわれわれは当科および協力施設で DIHS / DRESS と診断された 44 例のうちラモトリギンによるものと他剤による DIHS / DRESS との比較検討を行った。

【方法】ラモトリギンによる DIHS / DRESS 患者 12 人、他の薬剤による DIHS / DRESS 患者 32 人の発症までの内服期間、白血球数、好酸球数、異型リンパ球（%）、血清 ALT 値、血清 LDH 値、血清 TARC 値、HHV-6 再活性化の有無、DRESS スコア、DLST 陽性の有無と期間、皮膚病理組織所見について検討を行った。

【結果】ALT 値は、ラモトリギン群では他の薬剤による群よりも低かった（ $P < 0.01$ ）。白血球分画で異型リンパ球（%）はラモトリギン群で低かった（ $P < 0.05$ ）。血清 LDH および TARC 値もラモトリギン群で有意に低かった（ $P < 0.05$ ）。ラモトリギン群では、他の薬剤の群よりも HHV-6 の再活性化例が少なかった（ $P < 0.01$ ）。DIHS / DRESS 発症後の DLST 陽性期間はラモトリギン群でより速かった（ $P < 0.05$ ）。2 つの群間で、発症までの内服期間、白血球数、好酸球数、DRESS スコアは有意差がなかった。また 2 つの群で皮膚病理組織学的所見は有意な違いは見られなかった。

【結論】本検討からラモトリギンによる DIHS / DRESS と他の薬剤による DIHS / DRESS では特徴

が異なることが示唆された。

26. 孤立性胃静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性静脈瘤塞栓術 (B-RTO) が食道静脈瘤形態に及ぼす影響

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

杉浦 育也¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

²⁾ 昭和大学北部病院消化器センター

馬場 俊之²⁾, 魚住祥二郎¹⁾

吉田 仁¹⁾

2000年1月から2016年6月までに、昭和大学病院および昭和大学横浜市北部病院において孤立性胃静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性静脈瘤塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO) を施行した肝硬変患者 89 例を対象に、B-RTO が食道静脈瘤形態に及ぼす影響について検討した。89 例中 82 例 (91.1%) で完全塞栓が得られ、82 例全例でその後再発を認めなかった。完全塞栓例の累積生存率は 1 年: 96.4%, 3 年: 78.7%, 5 年: 53.9% であった。82 例中 B-RTO 施行後に上部消化管内視鏡検査による経過観察が可能であった 73 例のうち、B-RTO 施行後に引き続き内視鏡的治療が行われた 6 例を除外した 67 例を対象に、食道静脈瘤増悪に寄与する因子に関して検討を行った。B-RTO 施行後の食道静脈瘤悪化は 67 例中 15 例 (22.4%) に認められ、累積悪化率は 6 か月: 15.3%, 1 年: 22.9%, 3 年: 29.3%, 5 年: 36.4% であった。食道静脈瘤形態の変化は静脈瘤なし → F1: 4 例および F2: 2 例 (17.6%), F1 → F2: 6 例 (27.3%), F2 → F3: 3 例 (27.3%) であった。また食道静脈瘤出血は 67 例中 5 例 (7.5%) に認められ、3 か月以内の食道静脈瘤出血は 5 例中 2 例 (40.0%) であった。B-RTO 施行後の食道静脈瘤悪化に寄与する因子は血清アルブミン値 < 3.2 mg/dl であった。孤立性胃静脈瘤に対する B-RTO 施行後には施行前の食道静脈瘤形態に関わらず食道静脈瘤悪化が認められることがあり、特に血清アルブミン値 < 3.2 mg/dl の肝硬変では B-RTO 施行後早期から定期的な上部消化管内視鏡検査を行うことが望ましい。

27. Telescopic rod を用いた荷重とひずみの計測

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科専攻
佐藤 馨¹⁾

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院整形外科

²⁾ 昭和大学医学部生理学講座 (生体調節機能学部門)

³⁾ 昭和大学医学部解剖学講座 (肉眼解剖学部門)

⁴⁾ 昭和大学医学整形外科講座

泉崎 雅彦²⁾, 大塚 成人³⁾

稲垣 克記⁴⁾, 神崎 浩二¹⁾

安田 知弘¹⁾

【はじめに】 Ilizarov 創外固定器における短縮による圧迫固定は、偽関節部の治療や docking site での固定の際に経験する。骨接触領域に compression をかけた際に生じるひずみが 100 ~ 2,000 μ Strain であれば仮骨形成に有利であると動物実験で報告されている。しかし、創外固定における骨接触領域での力学特性は明らかになっていない。

【目的】 Telescopic rod (以下、延長器) にて圧迫固定した際の荷重とひずみを調査する事とした。

【方法】 延長器を組み込んだリングシステムを模擬骨および Cadavar モデルに装着し、骨折面に荷重計測用ロードセル、ひずみゲージを装着し、0.25 mm ずつ短縮させた際に生じる荷重とひずみを計測した。リングシステムの構成は標準的な 4 リングフレームとした。近位、遠位リング間は延長器を 4 本等間隔で固定し、compression の際は近位横断面を 0.25 mm ずつ短縮させ計測。荷重計測は eZT, eLM-1000N (株式会社イマダ) を用いた。骨接触面のひずみは、KFGS 汎用箔ひずみゲージ (株式会社共和電業) を接触面の上下 2 枚貼付し、短縮量に対するひずみを調査した。

【結果】 荷重は模擬骨で 14 mm の短縮量で 509 N, Cadavar モデルで 553 N となった。ひずみは 5 mm の短縮量で上 90.0 ± 7.4 (μ Strain), 下 101.5 ± 9.0 (μ Strain), 5.5 mm で上 103.9 ± 6.4 (μ Strain), 下 117.8 ± 8.1 (μ Strain) と 100 μ Strain を超える結果となった。

【考察】 docking site への compression force は明確になっておらず、術者の裁量によるところが大きい。lag screw の圧迫は 2,500 N ~ 3,000 N の力がかかるかとされるが、それに比較し小さい。本研究によ

り、標準的な 4 リングフレームでの接触領域における荷重とひずみが明らかになった。

28. 家兎を用いた自家腱組織による膝半月板部分再建術における組織学的検討

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科専攻
齊藤 佑樹¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部整形外科講座

²⁾ 昭和大学医学部生化学講座

³⁾ 日本鋼管病院整形外科

⁴⁾ 日本鋼管病院リハビリテーション部
石川 大樹^{1,3)}, 福原 大祐^{2,4)}
岡村 博輝¹⁾, 藤巻 良昌¹⁾
雨宮 雷太¹⁾, 稲垣 克記¹⁾

【目的】半月板は膝関節において重要な構造体であり、半月板全摘出は関節症性変化を高率に進行させる。半月板切除後の若年性外側型変形性膝関節症に対して世界的には同種半月板移植が標準的治療であるが、本邦では施行困難であり確立した治療はない。本研究は臨床において自家腱組織を用いた部分半月板再建術を行うことを目的とし、家兎を用いて異なる骨孔作成法による手術モデルを作成し比較検討した。

【方法】日本白色家兎 15 羽 30 膝に対して内側半月板の部分欠損を作成した。同一個体の左右膝において半月板欠損部直前から作成する骨孔の位置に関して異なる方法で部分半月板再建モデルを作成した。移植腱は前脛骨筋腱を用いた。右膝を関節面群、左膝を関節面外群とし 2, 4, 8, 12, 18 週で 3 羽ずつ屠殺した。移植腱は連続切片を作成し Masson-Trichrome 染色を施し経時的な組織学的評価を行い、関節軟骨は modified Outerbridge Grading System score を用いて損傷度に関して肉眼的評価を行った。

【結果】移植腱は関節面群において術後 4 週から変性所見を認めた。関節軟骨損傷は全ての週数において関節面外群が関節面群に比し優位に score が低く、関節軟骨は温存されていた。

【考察】関節面に骨孔を作成すると軟骨損傷へと進行し、さらに荷重により移植腱に物理的的刺激が加わりやすい環境となり、移植腱が変性する可能性があると考えた。実臨床で部分半月板再建術を施行す

る際は、関節面外に骨孔を作成する方が適すると考える。

29. 肩関節外旋筋と内旋筋の筋紡錘活動が肩関節の位置覚に与える影響

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

岡本 圭司^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部生理学講座（生体調節機能学部門）

²⁾ 昭和大学藤が丘病院整形外科

³⁾ 昭和大学スポーツ運動科学研究所
泉崎 雅彦¹⁾, 安田 知宏²⁾
神崎 浩二²⁾, 西中 直也³⁾
三邊 武幸³⁾

【目的】本研究の目的は、肩関節へ感覚的アプローチを行い肩関節位置感覚に与える影響を調査することにより、外旋筋と内旋筋の筋紡錘活動が肩関節の位置覚に関与することを明らかにすることを目的とする。

【方法】被検者は外傷や疾患既往歴のない 16 例。位置感覚測定装置を用いて、座位で肩関節内外旋方向の位置感覚を評価する。位置感覚測定装置のポインターに対し位置合わせを行い、験者が設定したポインターに対する誤認角度を計測。条件 1, 100 Hz の振動を肩関節の内旋筋に与える。条件 2, 100 Hz の振動を肩関節の外旋筋に与える。その後、位置感覚誤認角度を内旋 30 度, 60 度, 90 度, 120 度, 150 度の 5 か所 5 回計測する。この結果より内外旋方向の位置感覚の影響を調査検討する。

【結果】振動刺激のない条件では、結果は 30 度 (0.13), 60 度 (-2.62), 90 度 (-3.22), 120 度 (-1.86), 150 度 (-3.96) であった。条件 1 からの結果 1, 30 度 (4.01), 60 度 (-0.77), 90 度 (-3.98), 120 度 (-4.50), 150 度 (-5.87) であり条件 2 からの結果 2, 30 度 (12.87), 60 度 (10.39), 90 度 (7.09), 120 度 (4.59), 150 度 (-0.06) であった。

【結論】結果 1 より外旋筋の振動刺激で自分の腕が実際よりも内側にあると感じており、結果 2 より内旋筋の振動刺激で自分の腕が実際よりも外側にあると感じていることが明らかになった。振動刺激を内外旋筋に加えると各々のプラスの angle difference といった錯覚を起こすことが明らかになった。内外

旋筋の筋紡錘活動が肩関節の位置感覚に影響していることが明らかとなった。

30. 70 歳代の女性での脊椎アライメントと下肢筋量との関係

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科専攻
伊藤 博

昭和大学医学部整形外科講座
永井 隆士, 豊根 知明
石川 紘司, 黒田 拓馬
稲垣 克記

【はじめに】脊椎後弯症の QOL 低下に関する要因として、背筋力低下や脊椎可動域低下がある。また脊椎アライメント不良によるバランス能力低下や歩行能力低下をもたらすといった報告もある。しかし、これまでに脊椎アライメントと下肢筋量との関係についての報告はない。そこで 70 歳代の女性を対象として、脊椎アライメントと骨盤パラメーター、下肢筋量との関係について調査した。

【方法】当科骨粗鬆症外来を受診した 70 歳代の女性 127 例を対象とした。全脊椎単純 X 線像にて、SVA, SS, PT, PI, LL を測定した。Schwab らの健康関連 QOL 低下をもたらす基準に準じて、 $SVA < 50$; B (Balance) 群, $50 \leq SVA$; M (Mismatch) 群とし、下肢筋量、易転倒との関係について統計学的手法を用いて解析した。

【結果】2 群間比較で、年齢、身長、体重、PI, SS に差はなかった。M 群において LL が有意に小さく、PT および下肢 SMI が有意に大きかった。また $PT \geq 20^\circ / SVA \geq 50$ 郡において下肢 SMI が有意に高かった。さらに M 群で、転倒不安を感じる頻度が高く、片脚起立時間が短いことが認められた。

【考察および結論】一般的に加齢とともに脊椎変性を伴う。個々の PI に対して、LL が崩れることで SVA は増大しバランス不良を生じる。SVA が大きくなると前方への重心移動の妨げとなり、下肢筋量が増える。結果として重心が後方へ移動し、易転倒やバランス保持能力の低下といった QOL の低下に関連することが考えられる。

31. 中年期以降に二次修正を希望する唇顎口蓋裂患者の背景分析

昭和大学大学院医学研究科外科系形成外科学専攻
宮部 真以

昭和大学医学部形成外科学講座
森岡 大地, 土佐 泰祥
大久保文雄, 門松 香一

【序論】唇顎口蓋裂患者の中には、一連の治療が終了した後数十年を経ても修正術を希望する患者がいる。本研究では中年期以降に修正術を希望する患者の背景分析を試みた。

【方法】2011 年から 2016 年の間に修正手術を目的に当科を受診した 45 歳以上の唇顎口蓋裂患者を対象とした。診療録をもとに初診時年齢、性別、裂型、主訴、手術歴、手術内容などを調査した。

【結果】調査の結果、対象は 50 例（男性 21 例、女性 29 例）であった。裂型は片側裂 38 例、両側裂 10 例、口蓋裂単独 2 例であった。当科初診時すでに二次修正歴のある患者は 30 例であった。調査期間中に 34 例が当科にて修正手術を受けた。平均修正手術回数は男性 1.5 回、女性 1.8 回で、最多は「異物除去」を希望する女性患者の 5 回であった。

【考察】本調査から、中年期以降に修正手術を希望する患者は「整容的改善を目的に小修正を繰り返すもの」、「異物除去を希望するもの」、「機能的改善を希望するもの」の 3 パターンに分類することができた。前二者は女性患者に多く、そのほとんどは鼻修正を希望した。一方、機能的改善を希望する患者は男性に多い傾向がみられた。

【結語】一連の治療を終えてもさまざまな理由で修正を希望する患者がいることを理解し、個々の心理社会的背景を考慮した手術適応の決定や手術方法の選択が重要であると思われた。

32. 化膿性汗腺炎患者の臨床的特徴

昭和大学大学院医学研究科外科系形成外科学専攻
住永莉華子

昭和大学医学部形成外科学講座

森岡 大地, 大嶋美喜子
佐藤 翼, 宇都宮裕己
門松 香一

【序論】化膿性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa, HS) は腋窩や陰部などの間擦部やアポクリン腺局在部位に好発し, 毛包炎による毛包破壊が付属器に波及, 慢性経過により癬痕化がさらに毛包閉塞を招き難治性となる慢性化膿性皮膚病変である。欧米では HS の疫学的調査は多く報告されているが, 本邦における調査はほとんどなされていない。今回われわれは, HS と診断された患者の診療録を元にその臨床的特徴を調べ興味深い知見を得たため報告する。

【方法】HS の診断を満たした 46 名を対象に性別, 発症年齢, 病変部位, 喫煙, 肥満度, 耳垢などを調査した。

【結果】34 例が男性, 初発年齢は平均 32.4 歳で平均罹患期間は 7.6 年であった。肥満者 (BMI \geq 30) は 6 例, 40 例が喫煙者, 半数が軟耳垢であり, HS の家族歴を持つものが 14 例いた。10 例において 2 部位以上の病変を認め, 病変部位における性差は殿部は男性に, 陰部は女性に多かった。Hurley の重症度分類では軽症 40%, 中度 40%, 重症 15% であった。外科的治療を行った症例は軽症例で 20 例中 16 例が切開排膿や病巣切除など, 重症例では 7 例中 5 例が植皮や皮弁形成術を受けていた。

【考察および結論】今回の調査で本邦における HS の典型例は痩せ型の中年男性で殿部や耳介周囲に好発するという結果になった。的確な診断・治療を行うためには, 本邦における HS 患者の臨床的特徴を明らかにすることが重要であり, 今後全国規模での調査を行っていく必要があると考える。

33. 顔面骨骨折 13 症例に使用した非焼成ハイドロキシアパタイト / ポリ L 乳酸配合骨接合材 (u-HA/PLLA) の術後吸収過程に関する分析

昭和大学大学院医学研究科外科系形成外科学専攻
辰田 紗世

昭和大学医学部形成外科学講座

林 稔, 徳中 亮平
村松 英之, 門松 香一

【はじめに】非焼成ハイドロキシアパタイト / ポリ L 乳酸配合骨接合材 (以下; u-HA / PLLA) は, 生体内分解吸収性骨接合材で, 高強度で骨伝導性と生体内吸収性を併せ持ち X 線不透過性である。

【目的】当院で u-HA / PLLA を使用した患者は, 吸収されるまでに要すると言われる 5 年間, 経過観察をしているが, 感染で抜去される症例も少なくない。これまでに抜去が必要となった症例において, プレートの体内での分解挙動を研究したので報告する。

【対象】当院にて 2008 年 8 月から 2014 年 6 月の 5 年 10 か月の間に, 顔面骨骨折もしくは悪性腫瘍術後再建で 78 症例に u-HA / PLLA を用い, 術後感染のためプレート抜去が必要となった 13 症例を対象とした。男性 8 例, 女性 5 例, 手術時年齢は 14 ~ 80 歳であった。最短で術後 1 か月, 最長で術後 4 年 6 か月にプレート抜去が施行された。

【方法】抜去したプレート形態の電子顕微鏡 (SEM) による画像観察およびエネルギー分散型 X 線分析装置 (EDX) による元素分析を行った後, 自動粘度計による粘度平均分子量の測定と示差走査熱量計 (DSC) による結晶化度の測定を行い分解吸収率の算出を行った。

【結果】u-HA / PLLA が完全に吸収され形状が消失した症例は認められなかったが, PLLA の分子量が経時的に小さくなること, u-HA の結晶化度の上昇が確認された。

【考察】プレートと骨の密着不良に伴い u-HA の結晶化度が上昇し吸収遅延が生じると考えられた。完全に分解吸収されるまで経過観察が必要であるといえる。

34. 唇裂鼻 3 次元計測と上顎歯槽模形態との関連

—片側例の検討—

昭和大学大学院医学研究科外科系形成外科学専攻
村上 尚来

昭和大学医学部形成外科学講座
佐藤 伸弘, 森岡 大地
土佐 泰祥, 大久保文雄
門松 香一

【目的】 当院では片側唇顎口蓋裂 (Unilateral cleft lip, alveolus and palate, 以下 UCLP), 片側唇顎裂 (Unilateral cleft lip and alveolus, 以下 UCLA) を有する患児に対して生後 3 から 6 か月に口唇形成術を行なっている。初回手術時の鼻形成術の要否は、術者によって意見が分かれる。しかし変形が高度であれば同時に鼻形成術を行う意見が多く報告されている。鼻変形の主な要因として考えられるものが裂側上顎低形成である。今回われわれは顎裂の重症度が鼻変形に関与しているか調べた。

【方法】 UCLP, UCLA43 名に対し、初回口唇形成術の際に採取している上顎歯槽模型を顎裂の重症度の評価に用い、鼻変形の形態的な評価に対しては 3D カメラ (VECTRA H-1, Canfield Scientific Co. Ltd., Fairfield, NJ) による撮影と測定を行った。顎裂重症度を Pruzansky らの分類を参考に Group A と Group B に分けた。鼻の非対称性について 7 つの Landmarks により鼻孔周囲の距離と Columellar Angle を測定し、2 群間比較を行った。

【結果】 Group A が 21 例で Group B が 22 例であった。2 群間の比較では、Cleft side の鼻翼基部に比べて Non cleft side の鼻翼基部が Group A で上方への変形を認めた。 ($p < 0.05$) その他の計測では有意差を認めなかった。A 群でより高度な鼻変形を示していた。

【考察】 未矯正、未治療の片側唇裂鼻において顎裂の重症度は鼻翼基部に影響している。UCLA, UCLP の鼻変形の評価に上顎のセグメントも考慮する必要がある。

35. 腹膜透析患者の鉄代謝に及ぼすエポエチンベータペゴルとダルベポエチンアルファの比較検討

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

兼島 伸青^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (腎臓内科学部門)

²⁾ 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

³⁾ 昭和大学研究推進室

宮崎 友晃²⁾, 笹井 文彦²⁾

長谷川 毅^{2,3)}, 小岩 文彦²⁾

【目的】 保存期腎不全患者や血液透析患者ではエポエチンベータペゴル (continuous erythropoiesis receptor activator: CERA) により貯蔵鉄利用が促進される可能性が示唆されているが腹膜透析 (PD) 患者では一定の見解を得られていない。そこで PD 患者において CERA の鉄代謝への影響についてダルベポエチンアルファ (darbepoetin-alfa: DA) と比較検討した。

【方法】 対象は 20 歳以上で CERA もしくは DA の投与を要し、絶対的鉄欠乏状態 (血清フェリチン $< 50 \text{ ng/ml}$, もしくは血清フェリチン $< 100 \text{ ng/ml}$ かつ血清トランスフェリン飽和度 $< 20\%$) のない外来通院 PD 患者とした。3 か月毎に血清フェリチンを測定し変化率 ($\% \Delta \text{ferritin}$) を求め、CERA 群と DA 群とで比較した。

【結果】 $\% \Delta \text{ferritin}$ は CERA 群の方が DA 群より低下を認めた ($-15.11 \text{ vs. } 6.42\%$, $P = 0.04$)。多変量解析で交絡因子 (年齢, 性別, PD 歴, 糖尿病の有無, 利尿薬投与の有無, ヘモグロビンと血清アルブミン値, 経口鉄剤投与の有無) を調整後も CERA 群と DA 群の $\% \Delta \text{ferritin}$ の差は有意だった (-12.1 , $95\% \text{ CI } -22.1 \text{ to } -2.2$, $p = 0.02$)。

【結論】 PD 患者において、CERA は DA と比較して貯蔵鉄利用を促進する可能性が示唆された。