

学会記事

第258回徳島医学会学術集会（平成30年度冬期）

平成31年2月3日（日）：於 大塚講堂

教授就任記念講演 1

臨床医の内分泌代謝疾患研究：骨カルシウム代謝異常症を中心に

遠藤 逸朗（徳島大学大学院医歯薬学研究部生体機能解析学分野）

私は臨床医としての視点から、疾患治療に活かすことのできる臨床研究および臨床に直結する基礎研究を展開する方向性をめざして、研究に取り組んできました。FGF23過剰状態では FGF23関連低リン血症性疾患を発症するが、厚生労働省ホルモン受容機構異常症調査研究班において全国調査を行い、同疾患における FGF23血中濃度カットオフの策定および同低リン血症性疾患の疫学や治療の実態を明らかにした。さらに同調査研究班の成果として、日本人におけるビタミンD充足閾値の策定を行った。これらの検討結果を発表した論文は被引用回数も多く、わが国における新規臨床データを提供した意義は大きいと考えている。またI型コラーゲンのMMP依存的代謝産物であるcarboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) が全身の動脈硬化や冠動脈不安定プラークのマーカーとして有用であるという結果も報告した。一方、基礎研究では、ヒトビタミンD依存症2型のモデルマウスであるビタミンD受容体ノックアウトマウスにおける骨格筋分化異常、ヒト常染色体優性低リン血症モデルマウスに対するカルシウム感知受容体阻害薬の有効性の検討といった疾患モデルマウスを用いた検討成績を示してきた。さらに、interleukin-11 (IL-11) は力学的負荷やPTHの下流に位置する骨形成促進因子であること、逆に加齢やグルココルチコイド投与ではIL-11発現の低下を伴う骨芽細胞分化抑制がみられることを明らかにしてきた。IL-11ノックアウトマウスでは、骨量減少のみならず皮下および内臓脂肪の増加とともにメタボリック症候群の表現型を示すことも明らかにしている。これらの検討結果からは、IL-11は骨粗鬆症およびメタボリック症候群両方の治療ターゲットとなり得る可

能性があると考えている。このような研究をさらに発展させ、母校である徳島大学にすこしでも貢献できれば幸甚です。

教授就任記念講演 2

徳島大学脳神経外科の新展開

高木 康志（徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科学）

大学医学部の使命として、臨床・研究・教育の三つの要素をバランス良く発展させることが重要である。臨床においては、われわれはこれまで、大学病院における高難度手術を安全に行うために、新しいテクノロジーの導入を行ってきた。そのうちの一つは、術中の血流評価による安全な手術への試みである。出血合併症が危惧される脳動静脈奇形についての試みを紹介する。当疾患については最近、未出血脳動静脈奇形に対する大規模研究のデータが発表され、保存的加療の治療成績が外科的治療群の成績を上回り、より安全な外科的治療が望まれている。この病変に対し、新しい技術の使用により、出血の少ない手術が可能となっている。また、術前シミュレーション画像の使用により、病変の血管構築を詳細に術前に確認できるようになっている。さらに、さまざまなモダリティの使用により、リスクの少ない手術を試みている。直達手術と血管内治療を同時に行うことが可能となるハイブリッド手術室の利用は、術後出血のリスクを減らし、直達手術と神経内視鏡手術を同時に頭蓋底病変に用いることで、手術の安全性を高めるとともに、手術時間の短縮も可能となっている。研究においては、脳梗塞からの回復をめざした神経再生の研究を行ってきた。最近では、ロボットを使ったりナビゲーションの導入を図り、脳卒中後の機能回復に務めている。また、手術摘出標本を用いた研究も積極的に行っている。教育においては、大動物や人工血管を用いたハンズオンセミナーを積極的に活用してきた。徳島大学においてもクリニカルアナトミーラボの使用や生物資源産学部との協力にて、実際の手術に準じたトレーニングが可能で、これから積極的に活用したいと考えている。これらの臨床・研究・教育の三つの要素を、バランス良く発展させることで、これからの脳神経外科教室を発展させていきたい。

これからの医療における医療情報学の役割

廣瀬 隼 (徳島大学大学院医歯薬学研究部医療情報学分野)

情報通信技術 (Information Communication Technology : ICT) の進歩に伴い、医療情報は電子化され、コンピュータシステムにより適切に保存・管理されるようになった。システムの主要構成要素として、病院情報システムと地域医療連携システムが挙げられるが、これらを構築・管理・運用することが医療情報学部門の臨床業務である。特に近年は全国的に医療連携が盛んになり、地域医療連携システムに関する業務の重要性が高くなっている。徳島県でも、昨年度から総務省のクラウド型 EHR 高度化事業を受け、従来の各医療圏ネットワーク情報をクラウドで連結し、患者 ID を相互参照して県全域の医療・介護施設において、医療情報を双方向で共有するシステムを構築し、2018年11月に運用が開始されている。

実臨床で扱われる医療情報の一時利用に対して、医療情報システムに蓄積された情報、いわゆるリアルワールドデータ (Real World Data : RWD) の利活用 (医療情報の二次利用) は国策としても注目されている。しかしながら RWD を扱う上で医療情報の標準化、収集法、クレンジング、分析など、多くの課題が残されている。それらを解決し、医学研究や教育、病院経営管理、医療安全あるいは危機管理などに必要な情報と戦略的な企画立案を提供し、医学と医療の発展に応用する役割も医療情報学部門が担っている。

医療情報システムには新たな技術が次々に応用されており、今後ますます進歩を続けていくことが予想される。Internet of Things (IoT) を活用して、医療情報だけでなく健康情報も同時に効率よく収集することになり、健康・医療・介護情報を集約したヘルスケアシステムが開発される。そして蓄積された RWD は匿名化され、ヘルスケア分野のビッグデータとして、人工知能を活用した分析により、診療記録の自動文書化、患者とのコミュニケーション対応、診断予測、検査や治療の選択などの診療支援システムの開発につながることを期待される。さらに、新たな知見による疾病予防も実現性が高く、医療は間もなく新時代を迎えようとしている。

健康長寿を目指して

座長 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)

安倍 正博 (徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野)

1. 骨粗鬆症予防とビタミン D

津川 尚子 (大阪樟蔭女子大学 教授)

ビタミンは、どれ一つ欠けても生命を維持することができないとても重要な栄養素です。13種類のビタミンのうち、水に溶けやすいビタミン (水溶性ビタミン) が9種類、脂に溶けやすいビタミン (脂溶性ビタミン) が4種類あります。ビタミン D (VD) は骨を作るために必要な脂溶性ビタミンで、成長期から高齢期、そして妊娠期の母親・胎児においても重要なビタミンです。VDには正常な骨を作るという役割だけでなく、転倒予防や脂質代謝調節など新しい作用があることも明らかになってきています。

骨粗鬆症は、骨形成に対して骨吸収 (骨が溶かし出される) が優位になることで骨密度が低下して骨が折れやすくなる疾患です。加齢や女性の閉経は骨粗鬆症の主な原因になりますが、栄養や生活習慣の影響も大きく、VD 栄養の低下もその一つです。骨折は QOL (生活の質)・ADL (日常生活動作) を下げるだけでなく、寿命短縮につながる重要なリスクです。多くの研究から、日本人・欧米人ともに高齢者の「VD 欠乏」は骨密度低下と骨折発生に関連することがわかっています。VD の栄養状態は血中25-ヒドロキシビタミン D (25-D) 濃度で判断され、30ng/mL 以上は「充足」、20~<30ng/mL は「不足」、20ng/mL 未満は「欠乏」と判定されます。10ng/mL 未満になると重度の VD 欠乏になる危険性が高まります。日本人の約半数~8割は25-D 濃度20ng/mL 未満の VD 欠乏の範囲に入ることがわかってきました。一方、骨粗鬆症予防には、成長期から若年期にできるだけ高い骨密度を獲得することが重要です。思春期の学生の骨量を調べると、25-D 濃度20ng/mL 未満の学生は20ng/mL 以上に比べて骨量が明らかに低く、さらに Ca 摂取量が低いとさらに骨量は低くなることがわかりました。これらの結果は、高齢期だけでなく、成長期の骨の健康にお

いてもVD栄養が重要であることを示しています。

VDは食事から摂取されるだけでなく、皮膚に日光が照射されることによっても産生されます。VDの栄養状態を適正に維持するには、血中25-D濃度を少なくとも20ng/mL以上、できれば30ng/mL以上に維持することが必要です。そのためには、1日あたり10~20 μ gのVDを摂取し、適度な日光浴をする必要があります。VDはサケやイワシなどに多く含まれているので、これらの食材から積極的な摂取を心がけること、日光浴ができる方は顔や手に夏は木陰で30分、冬は1時間程度の日光を浴びることが勧められます。

現在、私たちは日常的に日光に当たらない生活スタイル、あるいは積極的に日光を避ける行動をとることが多く、意識してVD栄養改善に取り組んでいくことが大切です。

2. 宇宙栄養学から健康長寿へ

内田 貴之 (徳島大学大学院医歯薬学研究部生体栄養学分野 助教)

加齢や消耗性疾患によって引き起こされる筋萎縮は、高齢化社会の進展に伴いますます大きな問題となってきた。しかし現在のところ、筋萎縮に対する効果的な治療法は、リハビリテーション以外に無いのが実情である。そこでわれわれの研究室では、筋萎縮に対して有効な治療法を開発するため、特に筋萎縮の発生メカニズム解明の観点からアプローチを行ってきた。

通常、筋肉は機械的負荷がかかる状態において絶えず合成と分解を繰り返し、そのバランスが保たれることで一定の筋肉量が維持されている。一方で、寝たきりなどの機械的負荷が減少する unloading 環境においては、筋タンパク質の合成が抑制されると同時に、筋タンパク質の分解が亢進し、筋萎縮が進展する。そして、これら筋タンパク質の合成と分解調節に特に重要な役割を果たしているのが insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナルである。これまでの研究でわれわれは、機械的負荷の減少する unloading な環境において、ユビキチンリガーゼ Casitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b) によって筋量維持のために重要な IGF-1シグナルが阻害されることで、筋タンパク質の分解亢進が誘導されることを明らかにしてきた。実際、Cbl-b ノックアウトマウスは、unloading による筋量の減少に対して抵抗性を示す。一方で Cbl-b

のノックアウトは、unloading による筋繊維タイプの変化には影響を与えなかった。さらに、この Cbl-b の働きを阻害するペプチドである Cbl-b inhibitor (Cblin) を投与することで、動物レベルでは unloading による筋萎縮を阻害し、細胞レベルでは筋管径の減少や筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を抑制することが示された。

また、われわれは Cbl-b の発現誘導メカニズム (すなわち、細胞による重力の感知機構とも言える) を明らかにするため、JAXA (宇宙航空研究開発機構) と共同で Myolab, Cell mechanosensing など数多くの宇宙実験や、地上の模擬微小重力培養装置である 3D-Clinorotation を用いた検討を行った。その結果、宇宙空間で培養した細胞では、細胞中の酸化ストレス蓄積量とエネルギー代謝に関連したミトコンドリアに局在するタンパク質の発現に変化が見られた。そこで、3D-Clinorotation を用いた地上試験ではミトコンドリア動態に注目してさらに検討を進めた。すると、3D-Clinorotation によって宇宙サンプルと同様に細胞内の酸化ストレスの上昇が見られること、この上昇した酸化ストレスによってミトコンドリア内のエネルギー産生に重要な酵素の機能が低下すること、ミトコンドリアの形態に異常が引き起こされていることが明らかとなった。さらに、われわれは先述の Cell mechanosensing において、世界で初めて、実際の宇宙空間でミトコンドリアの形態観察を行い、実際の無重力環境でミトコンドリア形態の異常がみられることを明らかにした。

以上のように、本講演では、宇宙実験を通して得られた unloading 環境による筋萎縮の分子メカニズムの知見と、それらを活かした筋萎縮に対する栄養学的アプローチについて示したい。

3. ロコモは寝たきりへの第一歩

加藤 真介 (徳島大学病院リハビリテーション部 教授)

骨・筋肉・関節・せばねと、それを動かす神経をあわせて「運動器」と呼びます。運動器は全身の健康のためには、とても大事な臓器です。車に例えると、運転手(脳)がどこかに行こうとして、ガソリン(胃腸)と空気(肺)を使ってエンジン(心臓)を動かしても、車体やタイヤ(運動器)がなくては車は走らず、目的地には着けません。

高齢になり運動器の健康が損なわれて介護が必要となった状態を、ロコモティブシンドローム（ロコモ）といいます。ロコモになると動きにくいだけでなく、心臓、肺や胃腸にも悪影響をおよぼし、全身の健康状態がさらに悪くなります。

運動器の健康は、普段からしっかりと食べて、適度な運動を続けていれば保つことができます。骨の健康の維持のためには、カルシウムやビタミンDなどの栄養摂取も大切ですが、陽の光を浴びて適度な重力がかかる散歩などの運動を毎日することが大切です。関節の軟骨やせぼねの軟骨（椎間板）は、いったん傷んでしまうとサプリなどを飲んでも治りませんが、普段から姿勢に注意を払い、支える筋肉を維持することで悪化を遅くすることができます。これらのもとになる筋肉の維持には、少し抵抗を加えた運動と、その前後の十分なたんぱく質の摂取が重要です。とはいえ、時計の針を戻すことはできませんから、さまざまな運動器の問題のため手術が必要になることがあります。いまでは整形外科の手術が発達していますから、関節やせぼねの機能がひどく損なわれても、手術でかなり取り戻すことができます。普段から運動器の健康に気をつけて、からだ全体が元気であれば、いまでは90歳であってもほとんどの整形外科の手術を受けることができます。

このように、ロコモは万病のもとですが、日頃から少しづつ気をつけているだけでロコモは予防でき、運動器、ひいてはからだ全体の健康は保てます。

4. 脳卒中、認知症にならないために

和泉 唯信（徳島大学病院神経内科 特任講師）

健康長寿を達成していただくためには、是非とも脳卒中、認知症を予防したいものです。というのも、介護保険において「要介護者」となれる方の割合は、脳卒中後遺症（麻痺、失語症など）、認知症の人がとても多いのです。ではどのように予防すればよいのでしょうか。

脳卒中の原因としては、脳梗塞と脳出血が大多数を占めます。かつては脳出血が多かったのですが、最近では脳梗塞が増えています。残念ながらその発症総数は減少していません。原因としては、何より生活習慣病として知られている高血圧、糖尿病、脂質異常症（高コレステロール血症）が挙げられます。また年齢とともに増加する、不整脈の心房細動も脳梗塞の原因として重要です。

これらの生活習慣病や心房細動は自覚症状に乏しいため、脳卒中を発症して初めて罹患していたことがわかることもあります。まず生活習慣病や心房細動の治療に取り組むことが脳卒中を起こさせないために何より大事なことです。

認知症は本当に数多くの原因疾患があります。その中で患者数が多いのがアルツハイマー病、血管性認知症です。特にアルツハイマー病は、患者数全体の過半数を占めると言われています。これらの予防ですが、まず血管性認知症は脳卒中の後遺症として生じるものでありますから、前述の生活習慣病や心房細動を治療することが、確実な予防になります。一方、圧倒的に患者数の多いアルツハイマー病は、その原因が完全には解明されていません。以前から運動や食事習慣が予防になると言われていましたが、最近になって生活習慣病、特に糖尿病がその発症に関与していることが俄然注目されるようになりました。生活習慣病を治療することは血管性認知症のみならず、アルツハイマー病の予防になると認識されつつあります。

脳卒中、認知症を既に発症されている場合でも、予防の取り組みは脳卒中の再発や認知症の進行抑制につながると考えられます。また発症してからの治療、リハビリテーションもどんどん進歩していますので積極的に取り組んでいただき状態の改善、維持に努めていただきますようお願いいたします。

5. COPD・肺がんにならないために

後東 久嗣（徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野 准教授）

「咳や痰がずっと続いている」「特にハードな運動もしていないのに、息が苦しくなる」最近こんな症状はありませんか？あるいは身近にそういう方はいませんか？しかし、病気とは考えず「きっと年のせいだろう」と思い込み、不自由を感じながら日常生活を制限していませんか？日常生活の質を低下させる咳、痰、息切れなどが慢性化しているときは、COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease；慢性閉塞性肺疾患）が隠れているかもしれません。COPDは、たばこの煙などの有害物質が原因で肺が炎症を起こし、肺の中の空気の流れが次第に悪くなる病気です。その結果、咳や痰が増え、酸素不足を起こして息切れを生じます。しかも進行性の疾患です

ので、気がついたときには常に酸素吸入が必要になっている可能性もあります。これまでの調査から、日本における COPD の推定患者数は530万人（有病率 8.6%）と言われていますが、このうち実際に治療されている方は5%に満たず、ほとんどの方が COPD であることすら自覚していないのが現状です。また、COPD は喫煙にともなう生活習慣病であるとともに、心臓疾患、骨粗鬆症、糖尿病、がん、うつ病など全身にさまざまな病気を引き起こす全身性疾患ですので、まずは COPD という病気を知っていただきたいです。

一方、肺がんも喫煙との関わりあいが深い病気です。「2人に1人はがんになる」と言われている現代の日本で、臓器別がん死亡の第1位が肺がんです。非常に予後が悪い病気ですが、COPD を合併した肺がん患者さんはそうでない患者さんと比較して死亡率が7倍になるとも言われており、これら2つの疾患は同時に対策が必要な疾患と言えます。COPD も肺がんもともに喫煙が深く関わる疾患ですので、その予防は禁煙が大切です。本シンポジウムでは、COPD の紹介、COPD・肺がんにならないための予防をはじめ、徳島市医師会を中心とした徳島での COPD に対する取り組みや病気の管理および治療方法まで言及したいと思います。

ポスターセッション

1. 凍結療法装置導入と腎細胞癌に対する初期治療経験 岩本 誠司, 原田 雅史(徳島大学病院放射線診断科)

凍結療法は非血管系IVRに属する最新の低侵襲治療である。経皮的に1.5mm 径の針を画像誘導下で穿刺し、腫瘍に命中させる。凍結用高圧アルゴンガスを用いて針の先端部をマイナス40℃以下の超低温にすることにより、腫瘍細胞を凍結して破壊する。手技中にCTで凍結できている範囲を確認できることや治療中の疼痛が少ないことが長所である。

当院では2016年に凍結療法装置導入が決定し、同年末より配管工事等の稼働に向けた準備が開始された。2017年には計3回の院内説明会開催や、既に導入済み施設への見学を実施した。2018年3月に徳島県初、四国では2施設目として第1例目の治療を施行した。

2018年10月末の時点で、腎細胞癌の3症例に対し凍結療法を施行している。何れも重篤な合併症なく治療は終

了し、フォローアップ期間は短いものの、1回の治療のみで明らかな腫瘍残存/再発は認めていない。

現時点で凍結療法の保険適応となっているのは小径腎悪性腫瘍のみであるが、日本IVR学会より凍結療法適応拡大の要望書が厚生労働省に提出され、『医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会』で承認されている。将来的には肺癌、乳癌、肝癌等にも適応拡大が期待されている。

2. 2018年の災害対策をふりかえって

本田 壮一, 小原 聡彦, 鈴記 好博(美波町国民健康保険美波病院内科)

橋本 崇代(同 外科)

鈴記 好博, 谷 憲治(徳島大学大学院総合診療医学分野)

谷 憲治(徳島大学病院総合診療部)

【目的】太平洋に面する美波町は、南海トラフ地震による津波が約100年毎に襲来している。当院が高台移転し3年になる。幸いにも津波は発生していないが、国内では他の災害が頻発している。2018年の取り組みを示す。

【方法】災害訓練や、西日本豪雨(2018年7月)、連続した台風(同年8月)、北海道胆振東部地震(同年9月)での活動や支援をふりかえる。【結果】①西日本豪雨の洪水被害を受けた岡山県へ鈴記医師や当院看護師4名が災害支援に向かった。②8月4日(土)、縮小された広域災害訓練に参加した。県外のDMAT2名の指導を受ける機会となった。③台風20号(8月23日、木)・21号(9月4日、火)が徳島県南部に連続上陸した。21号で大規模な停電があり、自家発電が作動した。午後の外来を休診としたが、エアコンが停止し入院患者の熱中症が危惧された。④9月6日(木)、北海道中部で地震があり、大規模な土砂崩れが発生した。16日より1週間、鈴記医師が真町に支援に向かった。【考察】津波災害の発生を危惧していたが、連続する大雨・台風・土砂崩れによる被害に驚いている。災害時の受援に備えているが、支援に向かうことになった。少数の病院で留守番の確保が困難である(ほとんど本田がカバーした)。しかし、被災地支援を経験した看護師はたくましくなっており、訓練とともに支援を続けたい。【結論】災害間期にも、災害対策が必要である。

3. 糖尿病患者の在宅ケア向上をめざした徳島市糖尿病サポーター (TCDS) 育成の試み

鶴尾 美穂, 住友 正治, 大島 康志, 小松まち子, 坂東 智子, 原田 和代, 若槻 真吾, 桜井 えつ, 豊崎 纏, 宇都宮正登 (徳島市医師会)
鈴木 麗子, 松久 宗英 (徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター)
栗飯原賢一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部糖尿病・代謝疾患治療医学分野)
安藝菜奈子 (糖尿病対策センター)
栗飯原賢一, 安藝菜奈子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野)
高橋 保子 (徳島県栄養士会)
丸岡 重代 (徳島市保健センター)
井野口 卓 (徳島市民病院)
白神 敦久 (徳島県立中央病院)

【背景】徳島県は再び糖尿病死亡率ワースト1となり、糖尿病死亡者の74%が75歳以上で、高齢者糖尿病対策が急務である。超高齢化社会への対策として、地域医療構想や地域包括ケアシステムなどの高齢者を支える在宅医療と介護の包括的体制が整備されつつある。【目的】高齢者糖尿病患者の在宅ケアの質の確保のために介護スタッフへの教育および人材育成を行う。【方法】徳島県糖尿病療養指導士、糖尿病学会専門医、徳島県糖尿病認定医が、徳島市在住の介護スタッフや医療スタッフを対象に正しい糖尿病教育と療養指導を行った。講義に加えて、血糖自己測定やインスリン自己注射の実習、症例について多職種でグループワークを行い、研修受講者を徳島市糖尿病サポーター (TCDS) として認定した。【結果】67名が参加し、受講動機は自分のレベルアップ、糖尿病に興味がある、上司の勧めの順であった。糖尿病市民公開講座において、TCDS、徳島市医師会、徳島県糖尿病療養指導士 (LCDE)、徳島市保健センターが劇団をつくり、糖尿病患者の在宅ケアについて市民がわかりやすい糖尿病劇場を行った。【考察】介護スタッフは高齢者糖尿病患者の高血糖、低血糖対策に困っており、実習やグループワークなどの研修は参加者の満足度が高く効果が期待できた。多職種が連携することによって医療と介護が連携しながら徳島県の糖尿病療養指導に取り組んで行きたい。

4. 悪性黒色腫患者においてニボルマブによる免疫関連有害事象の発現は治療効果を予測するバイオマーカーである：多施設共同後ろ向き研究による検討

岡田 直人, 座間味義人, 合田 光寛, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)
河添 仁, 飛鷹 範明, 田中 亮裕 (愛媛大学医学部附属病院薬剤部)
松立 吉弘, 久保 宜明 (徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野)
武智 研志, 中馬 真幸, 石澤 啓介 (徳島大学病院臨床治験管理センター)
宇都宮 亮, 佐山 浩二 (愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学分野)
座間味義人 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

【目的】ニボルマブは宿主免疫能の活性化により抗腫瘍効果を示す。しかしながら、その抗腫瘍効果は個人差が大きく、抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの探索が喫緊の課題である。ニボルマブによる宿主免疫能の活性化は免疫関連有害事象 (irAE) を引き起こすが、これまで irAE の発現と治療効果との関連については殆ど解析されていない。本研究では、悪性黒色腫患者を対象に、ニボルマブによる irAE の発現と治療効果との関連を解析した。

【方法】徳島大学病院及び愛媛大学医学部附属病院において、2015年1月から2016年12月までにニボルマブを継続投与した悪性黒色腫患者15名を対象とした。対象患者を irAE 発現群、及び非発現群に分け、両群間の背景及び治療効果を比較した。治療効果は病勢コントロール率で評価し、RECIST ver1.1によるSD以上の治療効果判定率を解析した。

【結果】ニボルマブ投与による irAE を発現した患者は8名であり、irAE の内訳として皮疹6例、内分泌異常4例、下痢2例、肝障害1例であった。IrAE 発現群では非発現群と比較して病勢コントロール率が有意に高く、全生存期間が有意に延長した ($p < 0.05$)。また irAE 発現群は irAE 非発現群と比較して治療4コース目の末梢血リンパ球数が有意に高値であった ($p < 0.05$)。

【結論】本解析により、悪性黒色腫患者において、irAE の発現は良好な治療効果と関連することが示された。また irAE の発現予測バイオマーカーとして末梢血リンパ球数が有用である可能性が示唆された。

5. レッドコード（免荷牽引装置）を用いた外来リハビリテーション

河野 光宏, 浅井詠梨香, 三宅裕加里, 菅田 未佳,
乾 康子, 菅田 誠士（この INR クリニック）
森本 榮, 石川 誠（医療法人輝生会初台リハビリテーション病院）

【はじめに】レッドコードはノルウェーで開発された比較的新しい機器で、天井から吊るした赤いロープredcordを使用し、四肢や体幹色々な部分を牽引することにより筋緊張を緩めることができ、自重が軽くなったように感じ、痛みを伴わないストレッチや筋力アップが可能である。機能向上や柔軟性向上、筋力向上が期待できる。よって脳疾患や神経筋疾患、骨折等の整形外科のROM訓練・歩行訓練など、今までに無いさまざまな面での治療に用いられ怪我や転倒防止にも繋がっている。また手足や体幹を牽引し重力フリーにすることで理学療法士（PT）や作業療法士（OT）たちの「第3の手」として利用でき、従来のように患者の手足を担いで可動域訓練をする労力も大幅に軽減される。

【使用症例】2018年10月～11月の外来患者に使用した。内訳は変形性頸椎症または肩関節周囲炎が最も多く、次いで変形性膝関節症、脳梗塞、脳出血等であった。患者の使用後の印象は、「関節可動域が拡大した。」「筋緊張が緩和され楽になった。」「疼痛やしびれが軽減された。」という好印象が多かった一方で、「その日はよかったが翌日あちこち筋肉痛があった。」と否定的意見も少数みられた。

【まとめ】県内の外来リハビリテーションでは新しい手法である。施術療法士の研修コースも徐々に各地で開催されており、今後はさまざまな対象疾患に対して可動域改善や疼痛緩和だけでなく ADL や歩行の改善等他の機器に劣らない効果が期待できる手法と考える。

6. 照射洗浄血小板 LR「日赤」の使用経験

小田 直輝, 李 悦子, 瀧本 朋美, 佃 恵里加,
三木 浩和, 安倍 正博（徳島大学病院輸血・細胞治療部）
岡村 和美, 渡辺 浩良（同 小児科）
岡本 恵暢, 大浦 雅博, 曾我部公子, 宇高 憲吾,
原田 武志, 中村 信元, 藤井 志朗, 賀川久美子,
安倍 正博（同 血液内科）

【背景】照射洗浄血小板 LR「日赤」（以下 WPC）は、血漿成分による副作用防止目的で2016年9月より供給が開始された。

【対象・目的】2018年2月までに当院で WPC 輸血を行った2例のべ63回を対象とし、WPCの有効性・安全性と問題点の検討を行った。

【症例1】3歳男児。顔面横紋筋肉腫。AB型RhD陽性、照射濃厚血小板LR「日赤」（以下PC）輸血12回中2回に予防投薬を行うも全身紅斑・膨疹などの副作用を認め、WPC適応となった。WPC輸血は7回で、全てで副作用を認めず、血小板上昇値は29,000～92,000/ μ Lと輸血効果を認めた。

【症例2】50歳代女性。急性骨髄性白血病。B型RhD陽性。PC輸血22回中7回に予防投薬を行うも膨疹・掻痒感等の副作用を認め、うち4回が輸血中止となり、WPC適応となった。WPC輸血は56回で、全てで副作用を認めず、補正血小板増加数は評価可能な5回のうち4回で有効であった。WPC入手不可で実施したPC輸血13回中2回に膨疹・発赤などの副作用を認め、うち1回が輸血中止となった。

【結語・考察】WPC輸血63回は全てで副作用を認めず、有効性も高かった。WPCは月～金曜日に製造され有効期限が48時間であるため、月曜日の供給が困難であった。頻回の副作用を認め、継続輸血が必要な患者には供給不可日を避けたWPCのオーダーを考慮する必要がある。

7. 当院における ICT・AST の活動報告

藤本 陸史, 梅井 康宏, 阿部日登美, 猪内 秀和,
前 京子, 元木 由美（博愛記念病院）

【背景】

AMR 対策アクションプランでは抗菌薬使用削減、適正使用、耐性菌の減少が掲げられた。平成30年度の診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援加算が新設されたが、当院では以前から ICT と兼任して抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の活動を行っている。

【方法】

平成28年4月～平成30年9月を対象期間とし、広域抗菌薬使用患者などを対象とした AST ラウンドを週1回行い、特定抗菌薬申請許可書の書式変更による抗菌薬使用状況や血液培養2セット提出率、TDM実施率のプロセ

ス指標、耐性菌サーベイランスや抗菌薬感受性率、死亡退院率のアウトカム指標を評価する。

【結果】

MRSA, ESBL 産生菌の新規検出率は0.33→0.23, 0.72→0.31へ減少した。血液培養2セット提出率はほぼ100%, TDM 実施率は90%以上であった。AUD ではABPC/SBT, PIPC は増加傾向, MEPM, LVFX は低下し, VCM 使用は極少量であった。死亡退院率に変化はなかった。

【考察】

AST ラウンド, 特定抗菌薬申請許可書の変更により ICD からのフィードバックが行われ Definitive therapy へ誘導できた。耐性菌サーベイランスでは MRSA や ESBL 産生菌の検出数は多いものの新規検出率は低下しており, 感染対策は良好であると考えられる。広域抗菌薬の使用は抑えられているが死亡退院率に変化がないため適正使用であったと考えられる。

8. 褥瘡ケアにおける看護師特定行為修了者の成果

北島美和子 (博愛記念病院)

伊井 節子 (老人保健施設平成アメニティ)

【目的】

病院併設の老人保健施設の重症化が進んでおり, 褥瘡の発生や悪化する恐れがあると考えられた。そこで, 看護師特定行為研修 (以下特定行為) を修了した看護師が褥瘡ケアに関わることによって, 褥瘡の発生や治療について変化があるか検討した。

【方法】

特定行為を修了した看護師が関わる前と後の褥瘡新規発生率, 治療率を比較する。期間は2016年10月~2018年9月とする。特定行為を修了した看護師が褥瘡のある入所者の褥瘡観察, 処置 (デブリートメント, 陰圧閉鎖療法を含む) を行う。勤務日以外は施設の担当看護師が処置 (洗浄, 軟膏など) を行う。

【結果】

褥瘡新規発生率は特定行為を修了した看護師が関わる前は2.85%, 関わった後は0.19%であった。褥瘡治療率は

特定行為を修了した看護師が関わる前は31.63%, 関わった後は32.40%であった。

【考察】

褥瘡新規発生率が低くなり, 特定行為修了看護師が関わることで, 効果はあったと考えられる。特定行為修了看護師が褥瘡観察や処置を行うことにより, 褥瘡に対しての職員の意識が高まり, 褥瘡のない入所者への体交, 体圧分散などにも注意するようになったと考えられる。一方, 治療率はあまり変化がなかった。これは褥瘡の持ち込みの入所者もあり, また, 状態悪化により, 治療まで至らず入院となったことも治療率の上昇の妨げになったと考えられる。

9. 医工・病学・多職種連携による胸腹水濾過濃縮専用装置の研究開発

曾我部正弘, 岡久 稔也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部地域総合医療学)

下畑 隆明, 上番増 喬, 馬渡 一諭, 高橋 章 (同 医歯薬学研究部予防環境栄養学)

榎本 崇宏, 芥川 正武, 木内 陽介 (同 社会産業理工学部電気電子システム)

楊河 宏章 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

小松 崇俊, 大西 芳明 (同 診療支援部臨床工学技術部門)

福原 正史, 山田 美香 (公立学校共済組合四国中央病院透析センター)

田代 善彦, 松山 和男, 石川 正志 (同 外科)

井形 直樹 (徳島大学医学部 Student Lab)

西岡 潤司 (徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻)

平田 光里, 田中 宏典, 田中久美子, 田中 貴大, 友成 哲, 谷口 達哉, 高山 哲治 (同 医歯薬学研究部消化器内科学)

腹水濾過濃縮再静注法 (CART) は, 癌や肝硬変によって生じた難治性胸腹水を排液後に濾過濃縮して点滴する治療法である。症状緩和や栄養状態の維持のみならず, 腹腔内化学療法との併用による予後の改善や採取細胞の癌ワクチンへの応用も報告され, これからの癌治療を支える治療法として注目されている。しかし, 従来の CART 用装置は高価な多目的装置で操作が煩雑であり,

中小規模病院ではCARTの施行は困難であった。そこでわれわれは、医療機器分野新規参入の中小企業との連携によって医工・病学・多職種連携のコンソーシアムを構築し、医工連携事業化推進事業（H25～27年度、経済産業省/AMED）の採択を受け、簡単に使用できる胸腹水濾過濃縮専用装置（T-CART）を開発した。さらに、マルチリング型の新しいローラーポンプを考案して装置を改良し、H30年3月に小型低価格モデル（M-CART）の承認を取得した（中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業、H27～28年度、NEDO）。本装置は、2018年4月に日本アフレスシ学会が策定したCARTの安全基準を満たし、CART施行経験の少ない医療スタッフでも安全で確実な濾過濃縮処理を可能とする。さらに、濾過器の自動洗浄機能も選択可能であり、2016年に行った全国調査から推測される今後の処理量の増加にも対応可能である。徳島大学構内の集中研方式の研究開発室、伴走コンサルによる継続的指導、イノベーション対話ツールによるデザイン思考の導入などによって、短期間でクラスⅢの医療機器の研究開発に成功した。

10. マウス肺線維症モデルにおける新規 multi-tyrosine kinase inhibitor TAS-115の抗線維化効果の検討

小山 壱也, 内藤 伸仁, 香川 耕造, 近藤 真代, 西村 春佳, 佐藤 正大, 河野 弘, 豊田 優子, 吾妻 雅彦, 後東 久嗣, 西岡 安彦（徳島大学大学院医歯薬学研究所呼吸器・膠原病内科学分野）
吾妻 雅彦（同 医療教育学分野）

【目的】特発性肺線維症（IPF）に対する抗線維化薬としてPDGFR/FGFR/VEGFR阻害薬のnintedanibの有効性が広く認識されている。その作用の内、PDGFR阻害が抗線維化作用の多くを担っていると考えられている。一方で肺のM-CSF-CCL2軸も線維化に関わっており治療標的の一つとされている。われわれは、新規 multi-tyrosine kinase inhibitorとしてPDGFRおよびM-CSF受容体c-FMS阻害効果を有するTAS-115の肺線維化抑制効果について検討した。【方法】ヒト肺線維芽細胞株MRC5およびマウス骨髄由来マクロファージ（BMDM）を用いてTAS-115のPDGFRおよびc-FMS阻害効果を検討し、マウスのブレオマイシン（BLM）気管内投与モデルでの線維化抑制効果を検討した。【結果】TAS-115はnintedanibよりも低濃度で、PDGFによるMRC5の

遊走/増殖阻害効果を示し、またM-CSF刺激下でのBMDMのc-FMSリン酸化抑制及びCCL2産生抑制を認めM-CSF-CCL2軸の阻害効果を認めた。マウスBLMモデルではTAS-115によりnintedanibと同等の肺の線維化スコア改善、hydroxyproline増加抑制を認めた。

【結論】TAS-115は肺線維症に対する抗線維化効果を有しIPFの新たな治療薬となる可能性がある。

11. iPS/ES細胞を用いない、糸球体スフェロイド作成 越智ありさ, 安部 秀斉（徳島大学大学院医歯薬学研究所腎臓内科学分野） 櫻井 明子（同 微生物・遺伝子解析学分野）

現在、日本における腎臓病患者数は1330万人であり、それに伴い、慢性維持透析患者数も増加しており、腎疾患に対する、腎機能低下を抑制する画期的な治療法の確立が求められている。しかしながら、その治療標的となる糸球体をはじめとするネフロン構造は多種の細胞からなり、それらの単一細胞を用いた*in vitro*の実験では、三次元の腎組織で起こる反応を正確に反映していない。また、腎障害モデルマウスを用いた評価では、ヒト腎疾患との相違点が多く、創薬につながらない。われわれはこの問題を解決するため、ヒト胚腎臓細胞を用いた糸球体スフェロイドの樹立に成功した。このスフェロイドは、ヒト胎児由来腎臓細胞を含む3種類のヒト細胞のself-assemblyにより構成され、サイトカイン等の添加を必要とせず播種後24時間で球体構造を形成し、その状態を5日間保持した。このスフェロイドにおいて、進行性腎障害のカギとなる細胞であるポドサイト特異的な遺伝子発現がself-assemblyの過程で誘導された。さらに、このスフェロイドに難治性腎障害患者の血清を添加すると、その構造が崩壊することを確認した。したがって、この糸球体スフェロイドは、単一細胞よりも生体腎組織に近い形質を有し、iPS/ES細胞からの複雑な誘導過程を必要としないため、スフェロイド形成の再現性は極めて高く、腎障害モデルを作成することにより、さまざまな腎疾患に対する創薬のスクリーニングに役立つと考えられる。

12. SNPrs1697421の食後血清リン濃度上昇とALP遺伝子発現への影響

新居 紗知, 勝本 美咲, 檜崎 遥子, 世古 千裕,

山崎 通世, 奥村 仙示, 武田 英二, 竹谷 豊
(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)
山本 浩範 (仁愛大学人間生活学部健康栄養学科)

【目的】血清リン濃度は食事からの摂取量のほか、遺伝要因によっても影響される。近年、白人を対象に行われたゲノムワイド関連解析により空腹時血清リン濃度と関連する7つの一塩基多型 (SNP) が同定された。そこで本研究では、これらの7つの SNP と食後血清リンおよび組織非特異的アルカリホスファターゼ (*TNAP*) 遺伝子発現への影響について検討した。

【方法】健康な日本人99名 (男性50名, 女性49名) を対象に、リン1,200mg及びリン400mgの食事を摂取させ、食前及び食後2時間までの血清リンを経時的に測定しSNPとの関連性を調べた。SNP近傍に位置する *TNAP* 遺伝子のプロモーター活性への影響については、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いた。

【結果】SNP rs1697421のGのアレルをもたないAA型の群は、Gのアレルを持つ群 (GG・GA型) と比較し有意に食後血清リンが高値であった。また、ルシフェラーゼレポーターアッセイでは、*TNAP* 遺伝子のプロモーター活性がAA型において有意に低下した。

【結論】本研究より、SNP rs1697421は食後血清リンに関連する遺伝因子であること、さらには *TNAP* 遺伝子の発現を調節していることが明らかとなった。

13. ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットの筋萎縮に与える自発運動の意義

松本 裕華, 堤 理恵, 竹治 香菜, 有賀 奈帆,
黒田 雅士, 升本早枝子, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

山崎 幸 (川崎医療福祉大学医療技術学部臨床栄養学科)

阪上 浩 (徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)

【背景】1型糖尿病発症による筋萎縮のメカニズムや予防法は明らかでない。そこで、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットを用いて、骨格筋に及ぼす影響及びそれに対する自発運動の効果を検討した。

【方法】Wistar ラット及び高自発運動モデル (SPORTS) ラットを安静群と運動群 (回転かごによる自発運動) に分けた。6週齢時にストレプトゾシンを投与し、7週齢

時に血糖値、体重及び各種臓器・組織重量、筋萎縮関連遺伝子の発現量の測定をした。糖尿病発症を血糖値300 mg/dl以上とし、Wistar ラット安静・糖尿病発症群に対してはインスリンまたはSGLT阻害薬投与も行った。

【結果】糖尿病発症により白筋量が減少し、筋萎縮関連遺伝子の増加が示された。この筋萎縮は血糖値の改善が不十分であってもインスリン投与により減少の抑制を示した。SPORTS ラットにおいては糖尿病発症時にも高い自発運動量を示したが、白筋の減少抑制は認められなかった。

【考察】自発運動はストレプトゾシン誘発糖尿病において白筋の減少に対して運動単独では効果がないと考えられる。

14. 慢性腎臓病における脂肪酸代謝異常が及ぼす筋萎縮への影響

新井田裕樹, 増田 真志, 吉澤 和香, 足立雄一郎,
大西 康太, 奥村 仙示, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)

内田 貴之, 二川 健 (同 生体栄養学分野)

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者の生命予後に影響を与える筋萎縮は、代謝障害などにより引き起こされる。CKDにおける脂肪酸不飽和化酵素であるSCDの活性低下は、脂肪酸代謝障害による腎障害や血管石灰化を誘発する。また、SCDの活性低下はオートファジー障害を介して細胞毒性を引き起こす。そこで本研究では、骨格筋における脂肪酸代謝障害が及ぼす筋萎縮への影響を検討した。

【方法・結果】Wistar ラットにアデニン食 (0.3%) を与え、CKDモデルラットを作製した。Normal群と比較してCKD群の腓腹筋重量は有意に減少し、腓腹筋における筋線維の萎縮がみられた。さらに、CKD群の腓腹筋ではSCD mRNA発現量の低下および不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比が低下し、一方小胞体ストレス応答 (UPR)、筋特異的ユビキチンプロテアソーム関連遺伝子のmRNA発現量が増加した。マウス筋管細胞へのSCD活性阻害剤の投与は、UPR関連遺伝子のmRNA発現量の増加および筋タンパク質発現量が減少し、これらはオレイン酸添加により改善した。また、同細胞へのSCD活性阻害剤の投与によりオートファジー関連因子LC3Bの減少およびp62の増加が確認され、オートファジー障害がみら

れた。

【結論】CKDの骨格筋におけるSCDの活性低下は、オートファジー障害を介して筋萎縮を誘導する可能性が示唆された。

15. 妊娠期の食餌性リン負荷が仔の将来におけるリン代謝調節系に及ぼす影響

岸本 麻希, 福田 詩織, 林 眞由, 増田 真志, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)

【目的】食事からのリン摂取量増加は、血中リン濃度の上昇とともに線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)の分泌を引き起こす。FGF23や血中リン濃度の高値は、心血管疾患の発症や死亡率リスクを高めることが知られている。しかしながら、妊娠期におけるリン摂取量増加が仔の発育やリン代謝調節系に及ぼす影響は不明である。

【方法】8週齢雌性C57BL/6Jマウスを雄と同居させることで妊娠させた後、リン含量0.8%のコントロールリン (CP) 食または1.5%の高リン (HP) 食を出産するまで与えた。出産後は両群にCP食を与え、仔は10週齢時点で解剖し、リン代謝調節系への影響を検討した。

【結果】生後のエネルギー、リン、カルシウムなどの栄養摂取量に差は無かったにも関わらず、解剖時HP群において体重の有意な減少や尿中リン排泄量の有意な減少が確認された。FGF23の共役受容体である腎 α -klothoのmRNA発現では差は認めなかったが、骨におけるFGF23分泌抑制因子であるPHEXのmRNA発現の有意な減少が確認された。

【結論】本研究により、妊娠期の母親に対する食餌性リン負荷は、仔の将来においてリン代謝調節異常を引き起こすことが示された。高リン食は、特に骨においてリン代謝調節系の遺伝子に対してエピジェネティクス制御を引き起こすことが示唆された。

16. 母親の腸内細菌叢が子の腸内細菌叢と食物アレルギー発症に与える影響

相澤 心太 (徳島大学院栄養生命科学教育部子防環境栄養学分野)
上番増 喬, 下畑 隆明, 馬渡 一論, 高橋 章 (同 医歯薬学研究部子防環境栄養学分野)

【背景・目的】

妊娠期の母親の栄養状態を含む環境要因は出生後の子の健康に影響を及ぼす。環境要因として栄養状態やストレス、薬物等が挙げられているのに加えて腸内細菌叢が注目されている。乳児期の腸内細菌の多様性の欠落はアレルギー発症リスクと関連する。そこで本試験では妊娠期の母親の抗菌薬暴露による腸内細菌叢の変化が子の腸内細菌叢と食物アレルギー発症に与える影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】

SPF飼育下のC:B6, C3-A^W/Jマウスをコントロール群と抗菌薬群に分けた。抗菌薬群にはアンピシリン、ネオマイシン、メトロニダゾール (各5 mg/ml) とバンコマイシン (2.5 mg/ml) の混合液を一日あたり100 μ l、2週間投与した。投与後1日あけてBALB/cマウスと交配を行った。母親と仔の糞便や膣の細胞を採取し変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法 (DGGE法) により菌叢解析を行った。また仔は、OVA-CFA投与による食物アレルギー感受性試験を行う予定である。

【結果・考察】

母マウス、仔マウスにおける試験中の体重変化、摂食量、飲水量に有意差は見られなかった。産仔数や出生児体重にも有意差は見られなかったが、仔の性別においてコントロール群で雄が、抗菌薬群で雌が多かった。抗菌薬投与から出産までの母マウスの腸内細菌において、抗菌薬による多様性の崩壊が見られ、出産に向け回復し、出産一日前で再び多様性が減少する傾向が見られた。現在は仔の細菌叢とアレルギー感受性の解析中である。

17. 透析患者における味覚障害と味覚受容体T1R3遺伝子の発現の関連

別府 香名, 堤 理恵, 阪上 浩 (徳島大学大学院代謝栄養学分野)
森 博康, 松久 宗英 (徳島大学病院糖尿病臨床・研究開発センター)
平野 春美, 土田 健司 (川島透析クリニック)
武田 憲昭 (徳島大学病院頭頸部外科・耳鼻咽喉科)

【目的】透析患者では味覚障害が高頻度に認められるが、われわれは血清亜鉛値では評価できないことを報告してきた。本研究では舌の味覚受容体T1R3遺伝子の発現量により味覚障害を評価できるか検討した。

【方法】川島透析クリニックに通院中の透析患者210名を対象とした。対照群として、一般健常人10名、徳島大学病院に通院中の糖尿病患者34名の協力を得た。味覚閾値はVASで評価した。味覚受容体遺伝子は舌の葉状乳頭を擦過し、RNAを抽出、cDNAに変換後リアルタイムPCRにて定量した。食物摂取頻度調査（FFQ）により栄養素摂取量を算出し、血清レプチン濃度はELISA法により測定した。

【結果】味覚障害を自覚している患者の割合は21.4%であった。糖尿病性腎症を原疾患とする患者では味覚障害を認める患者においてT1R3の発現量が有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。T1R3の過剰発現症例を検討したところ、多数の患者でBMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を示した。食事調査による過食との関連は認められなかったが、血清レプチン濃度の増加に伴いT1R3の発現量が増加する傾向にあった。糖尿病患者ではT1R3の過剰発現は認められなかった。

【結論】糖尿病性腎症を原疾患とする患者では味覚受容体T1R3遺伝子は過剰発現を示したが、糖尿病患者では過剰発現は認められなかった。透析治療に生じる味覚障害とT1R3遺伝子の発現変動の関連性が示唆された。

18. 胸水穿刺で再膨張性肺水腫を来した高悪性度漿液性卵巣癌によるpseudo-Meigs症候群の1例

前田 崇彰（徳島県立中央病院医学教育センター）
宮谷 友香，三谷 龍史，前川 正彦（同 産婦人科）
今倉 健，阿部あかね，手塚 敏史，稲山 真美，
葉久 貴司（同 呼吸器内科）

【緒言】pseudo-Meigs症候群は、充実性卵巣腫瘍（線維腫，莢膜細胞腫，顆粒膜細胞腫など）以外の卵巣腫瘍で、腹・胸水を伴い、腫瘍摘出により胸・腹水が消失し再貯留しない病態と定義されているが、原発性卵巣癌に起因するpseudo-Meigs症候群の報告は非常に少ない。今回、高悪性度漿液性卵巣癌によるpseudo-Meigs症候群の症例を経験したので報告する。

【症例】44歳，G2P1。X年8月より下腹部膨満感が出現し近医受診。USGにて両側付属器腫瘍および腹水貯留が疑われ加療目的で当科紹介。腹水細胞診クラスⅡ。造影MRI，造影CT検査で左卵巣癌，右卵巣転移疑い，癌性腹膜炎疑い，右胸水の診断であった。CA125 1419.3 U/ml。術前検査でSpO₂ 94%，%VC 51.5%であったた

め右胸水穿刺施行（クラスⅡ），1650ml 排液したところSpO₂が低下，再膨張性肺水腫を疑い入院管理。肺炎合併も疑われたためNPPV（5日間），抗菌薬およびステロイド投与（5日間）施行。症状は改善し入院19日目に子宮全摘出術，ダグラス窩腹膜切除，両側付属器切除，骨盤リンパ節郭清，大網切除，播種病巣切除施行。術後酸素療法を要したが，漸減可能であった。8日目に右胸水穿刺施行（クラスⅢ），11日目に退院。病理診断は高悪性度漿液性卵巣癌Ⅲb期，腹水細胞診クラスⅢであった。術後18日目の胸部Xpで右胸水は消失。現在，dose-dense TC療法（パクリタキセル・カルボプラチン）を施行している。

【考察】原発性卵巣癌で胸水貯留を認めた場合にはⅣA期を疑うが，pseudo-Meigs症候群の可能性も念頭にいれる必要がある。

19. 骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓性肺高血圧症の一例

志村 拓哉（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
西條 良仁，楠瀬 賢也，Robert Zheng，藤本 裕太，
原田 貴文，松本 和久，上野 理絵，川端 豊，
山田 なお，伊藤 浩敬，轟 貴史，伊勢 孝之，
飛梅 威，山口 浩司，八木 秀介，添木 武，
若槻 哲三，佐田 政隆（同 循環器内科）
山田 博胤（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域循環器内科学分野）

【症例】60歳代女性【既往歴】高血圧，骨髄線維症【現病歴】200X年3月に呼吸困難感を自覚し前医を受診。造影CT検査で肺動脈および下肢静脈内の造影欠損像を認め，肺動脈塞栓症および深部静脈欠損症の診断で抗凝固療法を開始した。症状が遷延するため同年10月に精査加療目的に当院紹介となった。心エコー図検査で，右室の圧排，三尖弁通過血流速度：3.7m/sと加速を認め肺高血圧の存在が示唆され，肺換気血流シンチでは両側肺野の血流分布欠損があり肺換気血流ミスマッチを認めた。心臓カテーテル検査では，平均肺動脈圧37mmHg（肺血管抵抗7.0WU）と高値であり，慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）の診断に至った。【考察】遷延する呼吸困難の鑑別に肺動脈性高血圧症やCTEPHを挙げることは重要である。近年，骨髄増殖性疾患には肺高血圧症が合併し，その予後に関連する可能性が示唆されている。

今回われわれは、骨髄増殖性疾患の症例にCTEPHを合併した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

20. 早期に診断し得た心臓原発悪性腫瘍の一例

中村 昌史（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
中村 昌史，川端 豊，伊勢 孝之，藤本 裕太，
原田 貴文，松本 和久，西條 良仁，上野 理絵，
山田 なお，伊藤 浩敬，轟 貴史，楠瀬 賢也，
飛梅 威，山口 浩司，福田 大受，八木 秀介，
山田 博胤，添木 武，若槻 哲三，佐田 政隆
（同 循環器内科）

【背景】原発性心臓腫瘍は極めて少なく，剖検例の0.0001-0.03%に認められる。25%が悪性で，悪性の中では肉腫が最も多く，その中で血管肉腫が30-40%を占める。

【症例】35歳，男性。X年4月から下腿浮腫，体重増加，労作時息切れ，心窩部痛が出現し前医を受診した。血液検査での肝胆道系酵素の上昇および心エコー図検査で心嚢液貯留を認めたことから右心不全による体液貯留・うっ血肝と考えられた。また，造影CT検査で右房後壁に不整形の腫瘤を認めたため精査加療目的でX年5月に当科を紹介受診した。経食道心エコー図検査で右房自由壁から心房中隔にかけて表面不整な低輝度腫瘤を認め，一部は上大静脈内に伸展していた。PET/CT検査では心臓に限局する集積を認めた。確定診断のために経食道心エコーガイド下に経皮的腫瘍生検を施行したところ，病理検査で類円形・紡錘形の核を有する腫瘍細胞の増殖，Ki-67陽性，CD31陽性を認め，右心房原発血管肉腫と診断した。その後，X年6月に腫瘍摘出術を施行された。術後は化学療法を継続している。

【考察】心臓原発悪性腫瘍の無治療での平均生存期間は 3.8 ± 2.5 ヵ月とされており，早期に診断し，外科的切除，化学療法，放射線療法等の複合的治療を開始することが最も重要である。今回われわれはまれな心臓原発悪性腫瘍を早期に診断し，発症2ヵ月で治療開始できた症例を経験したため，文献的考察を踏まえて報告する。

21. オシメルチニブでStageIV肺腺癌の完全奏功を得るも，急性心筋梗塞，感染性心内膜炎で死に至った1剖検例

石谷 麻衣（徳島県立中央病院医学教育センター）
阿部あかね，吉田 圭祐，今倉 健，手塚 敏史，
稲山 真美，葉久 貴司（同 呼吸器内科）
工藤 英治（同 病理診断科）

【症例】80歳女性。20XX-10年に肺腺癌StageIVと診断され，EGFR 遺伝子（L858R）変異陽性であり，ゲフェチニブで腫瘍は縮小していた。しかしCEA上昇傾向と縦隔リンパ節腫大を認め再生検の結果，T790M変異が確認され20XX-2年よりオシメルチニブを導入し，その後抗腫瘍用効果は継続して得られていた。20XX年に呼吸困難と頰脈でERを受診した。下腿浮腫，両側胸水貯留，BNP高値，左室壁運動低下を指摘され，心不全の診断で入院しhANP，利尿剤等による加療を開始した。十分な利尿効果得られず，呼吸不全は増悪し，入院8日目に突然除脈を呈し心停止に至った。病理解剖の結果，肺癌原発巣は瘢痕化しており明らかな腫瘍の残存は認めず，リンパ節やその他臓器への転移も認めなかった。冠動脈は3枝ともに有意狭窄を認め，左室後壁から中隔にかけて貫壁性梗塞を認めた。また心筋内に細菌塊を含む微小膿瘍が多発しており，細菌性心内膜炎と考えられた。直接死因は急性心筋梗塞と診断された。【考察】EGFR 遺伝子変異のある肺癌は，分子標的薬による治療で長期予後が期待される。近年，先行する分子標的薬に耐性が獲得されても，オシメルチニブにより完全奏功が得られた症例も報告されている。今回われわれは，剖検により完全奏功が確認されたが，急性心筋梗塞，感染性心内膜炎の存在が明らかとなり直接死因と診断された症例を経験したので報告する。

22. ATRA療法後に亜ヒ酸分化誘導療法不応の外耳道腫瘍で再発した急性前骨髄球性白血病の1例

浅井 孝仁（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）
岡本 恵暢，曾我部公子，大浦 雅博，宇高 憲吾，
原田 武志，藤井 志朗，中村 信元，賀川久美子，
安倍 正博（同 血液内科）
近藤 英司，阿部 晃治，武田 憲昭（同 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

上原 久典 (同 病理部)

【症例】48歳, 男性【主訴】左耳閉感【現病歴】X年10月に口腔内出血, 皮下出血を認め, WBC 6,200/ μ L (前骨髄球83%), HGB 9.7g/dL, PLT 10×10^3 / μ L, 骨髄液PML/RAR α キメラ遺伝子の検出などから急性前骨髄球性白血病 (APL) と診断した。全トランス型レチノイン酸 (ATRA) による分化誘導療法を含む寛解導入療法にて分子寛解となり ATRA 維持療法を2年間行った。X+3年に左耳閉感が出現。【経過】側頭骨CTで左外耳道~鼓膜に径1cm大の腫瘤を認め, 生検では中型の異型細胞が増加し, MPO 強陽性, ASD 陽性であった。骨髄液PML/RAR α 370copy/ μ gRNAと増加しており, APLの分子再発かつ髄外再発と診断した。亜ヒ酸で再分化誘導療法を試みたが外耳道腫瘍に対する効果は乏しく, 多剤併用化学療法 (IDA+Ara-C など) にて外耳道腫瘍は縮小し, 骨髄液PML/RAR α も陰性化した。【考察・結語】ATRA や亜ヒ酸による分化誘導療法は APL の治療成績を大きく向上させたが, 髄外病変には治療効果が限定的と思われた。ATRA 療法にて分子寛解に到達しても長期的に髄外再発する APL の報告は散見され, 分化誘導療法に伴う腫瘍細胞の接着亢進による腫瘤形成誘導の可能性や髄外病変の分化誘導療法抵抗性に関し今後さらなる検討が必要である。

23. 抗PD-1抗体投与後に1型糖尿病を発症した1例

宮高 紘輔 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)
遠藤ふうり, 三井由加里, 榊田 志保, 倉橋 清衛,
吉田守美子, 黒田 暁生, 明比 祐子, 遠藤 逸朗,
粟飯原賢一, 船木 真理, 福本 誠二, 松久 宗英
(徳島大学病院内分泌・代謝内科)
軒原 浩, 西岡 安彦 (同 呼吸器・膠原病内科)
安倍 正博 (徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学)

【症例】66歳, 女性。肺腺癌に対しペムプロリズマブを開始した。同時に2型糖尿病を認め, シタグリプチンでHbA1c7.2%→6%前半まで改善した。6コース時に甲状腺機能低下が出現しレボチロキシン補充を開始した。7コース後より食欲が増進し随時血糖が305mg/dlに上昇, 8コース後から口渇, 多飲, 多尿, 体重減少が出現し, 10日後には倦怠感が増強し受診した。随時血糖値

481mg/dl, HbA1c10.0%, 尿ケトン体3+, pH7.155, HCO₃4.6mmol/l, AG30.4の代謝性アシドーシスを認め, 糖尿病ケトアシドーシスと診断し緊急入院した。血中Cペプチド0.62ng/ml, 尿中Cペプチド4.3 μ g/dayとインスリン分泌は欠乏し, 膵島関連自己抗体はインスリン自己抗体陽性で, 膵に形態異常を認めなかった。経過よりペムプロリズマブによる1型糖尿病と考え, インスリン導入しペムプロリズマブは再開可能であった。【考察】免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は, 頻度が1%未満とまれであるが, 急激に発症しケトアシドーシスに陥る症例が多く, 早期に診断し治療を開始する必要がある。本症例はこれまでの報告と比し, 発症が比較的緩徐であると考えられ, ペムプロリズマブの病態的意義を知るうえで貴重な症例と考えられた。発症時期は多様で, 予測因子やリスク因子は未解明のため, 1型糖尿病の発症を常に念頭におき対応することが重要である。

24. ランタン沈着症をきたした長期透析患者の一例

角陸 文哉 (徳島県立中央病院医学教育センター)
辻 友里, 井坂 円香, 横山 怜子, 大塚加奈子,
森 敬子, 高橋 幸志, 鈴木 康博, 中本 次郎,
柴田 啓志, 青木 秀俊 (同 消化器内科)
米田亜希子, 工藤 英治 (同 病理診断科)

【症例】60代男性【既往歴】高血圧・2型糖尿病・慢性腎不全 (血液透析) 直腸癌術後【現病歴】20XX年直腸癌術後経過観察の内視鏡検査目的に紹介された。【経過】上部消化管内視鏡検査にて胃前庭部に白色扁平隆起と胃体部前後壁に白色びまん性顆粒状粘膜を認めた。また十二指腸球部および下降脚部にも同様の白色顆粒状粘膜が認められた。同部位のNBI拡大観察では微細な顆粒状沈着物が確認された。下部消化管内視鏡検査では特異的な所見は認めなかった。病理組織所見では粘膜固有層に微細顆粒状の好酸性物質の沈着と好酸性物質を貪食した組織球の集簇を認めた。腹部単純CTでは胃壁に高吸収域などは指摘されなかった。内服薬に炭酸ランタン水和物があることより胃十二指腸ランタン沈着症と診断した。【考察】近年, 炭酸ランタン長期内服患者において消化管粘膜へのランタン沈着が報告されており, その内視鏡的所見は特徴的で若干の文献的考察を加えて報告する。

25. Small for gestational age 児の成長および神経学的発達の子後

竹内 竣亮（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
竹内 竣亮, 須賀 健一, 庄野 実希, 中川 竜二,
香美 祥二（同 小児科）

【背景】 Small for gestational age（以下 SGA）児は SGA 性低身長、注意欠陥多動性障害 ADHD、自閉症スペクトラム ASD などの発達障害や、精神発達遅滞（MR）のリスクが高いとされている。また近年 Developmental Origins of Health and Disease として成人期に糖尿病やメタボリック症候群のリスクも高いとされている。当科の新生児フォローアップ外来での SGA 児についての予後の検討はこれまでなされていない。

【目的】 当院 NICU・GCU を退院した SGA 児の予後を明らかにする。

【方法】 2012～2014年に当院 NICU・GCU を退院した SGA 児を対象とした。死亡例、染色体異常・先天奇形症候群、神経筋疾患、転居等によりフォローが中断されたものは除外した。予後は2018年11月時点で SGA 性低身長のため成長ホルモン GH 治療を行っているもの、発達障害（ADHD, ASD）、MR 例を検討した。フォロー終了しているものは正常とみなした。

【結果】 全入院数540例のうち104例（19.3%）が SGA であった。死亡10例、染色体異常／先天奇形症候群8例、神経筋疾患1例、中断5例を除き、80例について検討した。在胎週数 36.4 ± 0.33 週（27-40週）、出生体重 $1840g \pm 52.9g$ （572-2598g）、女児58%。予後は GH 治療4例（5%）、発達障害3例（3.8%）、MR5例（6.3%）であった。

【考察】 一般集団における GH 治療の頻度は0.2%、MR の頻度は1%とされており、SGA 児は高頻度であった。5歳時のスクリーニング検査で発達障害の頻度は8%とされており SGA 児は高くはなかった。

【結語】 当院のフォローアップ外来での SGA 児の予後が明らかとなった。今後さらに長期の予後、新生児期の栄養面の影響などについても検討を行う予定である。

26. エミシズマブが長期有効性を示したインヒビター保有血友病 A の一例

森川 史野（徳島県立中央病院医学教育センター）
八木ひかる, 関本 悦子, 柴田 泰伸, 重清 俊雄,
尾崎 修治（同 血液内科）

【緒言】 第Ⅷ因子欠乏症である血友病 A は第Ⅷ因子製剤の補充療法が不可欠であるが、インヒビターを保有した場合は治療に難渋してきた歴史がある。エミシズマブ（Emi）は第Ⅸa／第Ⅹ因子を認識するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、第Ⅷ因子の機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進させる薬剤である。われわれは Emi 投与中止後も効果が持続した一例を経験した。【症例】 42歳、男性。小児期に血友病 A と診断され第Ⅷ因子の補充療法を受けていたが、インヒビター産生のため無効となり、関節内出血による肘・膝関節症をきたしていた。当院に転院後、20XX 年 Y 月より Emi 3 mg/kg を計4回、1.5 mg/kg を計7回皮下注した。投与前は APTT125.3秒、第Ⅷ因子活性<1%、第Ⅷ因子インヒビター2.0BU であったが、投与開始直後より APTT 25.9秒と改善し、第Ⅷ因子活性350%、第Ⅷ因子インヒビターは測定不能となった。出血傾向や関節痛も著明に改善したが頭重感が出現したため治療を中断したが、出血傾向の改善や APTT の短縮は続いている。【考察】 従来、インヒビター保有例の治療には難渋していたが、Emi の導入によりこのような症例の治療が可能となった。Emi は毎週投与が推奨されているが、作用時間は比較的長いと考えられ、最適な用法用量の検討が必要である。

27. 冠動脈ステント留置後の慢性期におけるステント内再狭窄の予測因子についての検討

富山 翔悟（徳島県立中央病院医学教育センター）
飯間 努, 藤澤 一俊, 岡田 歩, 川田 篤志,
山本 浩史, 藤永 裕之（同 循環器内科）

【背景と目的】 冠動脈ステント留置術後のステント内再狭窄は、現在においても、狭心症再燃や急性冠症候群につながることもある大きな課題である。ステント内再狭窄と患者の背景因子について関連性を検討した。

【対象と方法】

2017年4月から2018年6月にかけて、ステント留置9ヵ月後のチェック造影では再狭窄はなかった患者で、労作時胸痛などの主訴で慢性期に冠動脈造影検査をおこなった58例について、造影検査でステント内に75%以上の狭窄を認め、ステント内再狭窄と診断された18例と、そうではなかった40例の2群にわけて、性別、年齢、喫煙歴、内服薬、既往歴やステント留置からの期間などについて検討した。

【結果】

ステント長 (P=0.005)、喫煙歴 (p=0.036)、HDL コレステロールの変化率 (p=0.037) と BMI の変化率 (P=0.091) に相関関係がみられた。糖尿病、脂質異常症、ステント留置からの期間やステント径には相関はみられなかった。多変量ロジスティック解析の結果、ステント長、BMI 変化率、喫煙歴、糖尿病既往および HDL コレステロール変化率の中ではステント長 (p=0.016) が独立したステント内再狭窄の危険因子だった。

【結論】

ステント長は薬剤溶出性ステントの時代においても、慢性期のステント内再狭窄の独立した危険因子だった。

28. 症状発現から診断までに半年を要した ACTH 単独欠損症の一例

松田 宙也 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

倉橋 清衛, 遠藤ふうり, 梶田 志保, 三井由加里,
吉田守美子, 明比 祐子, 遠藤 逸朗, 福本 誠二
(同 内分泌・代謝内科)

【症例】53歳男性。【病歴と経過】X年4月頃から誘因なく食欲が低下した。近医の検査で Na134mEq/L, Hb 12.4g/dL と軽度の低 Na 血症と貧血が認められたが、上部消化管内視鏡と便潜血反応に異常はなく、胸部 X 線、心電図、心臓・腹部超音波検査でも異常はなかった。その後も食欲不振が続き全身倦怠感を伴うようになり、体重が半年で63Kg から53Kg まで減少した。精査のため紹介された当院総合診療部で行った検査で ACTH2.1 pg/mL, コルチゾール0.3μg/dL と低値で ACTH 分泌低下症が疑われ、X年10月に当科外来に紹介された。下垂体 MRI で Empty sella を認め、CRH 負荷試験およびインスリン低血糖試験で ACTH およびコルチゾールが無反応であった。他の下垂体前葉ホルモンの分泌予備能に異常はなかった。以上から ACTH 単独欠損症による副腎不全と診断し、ヒドロコルチゾン15mg/日の内服によるステロイドホルモン補充療法を開始したところ、数日で食欲が回復し全身倦怠感も消失した。【考察】副腎不全症状の多くは非特異的で、しばしば診断までに長期間を要する。食欲低下、全身倦怠感、体重減少、低 Na 血症および貧血は副腎不全で認められる頻度が高く、これらが複数認められた場合は副腎不全を鑑別に挙げ精査すべきと考えられた。