

慢性うつ病の亜型分類と特徴

久村 正樹^{1,2}, 上田 聖子², 丸田 修史², 吉邨 義孝^{2,3}, 田中 克俊², 宮岡 等²

¹独立行政法人労働者健康福祉機構 関東労災病院精神科

²北里大学医学部精神科学

³恩賜財団済生会横浜市東部病院精神科

背景: 治療を行ってもうつ状態が遷延するいわゆる慢性うつ病は今日の精神科臨床の大きな課題である。本研究の目的は慢性うつ病の特徴を検討し、新しい亜型分類を提唱することである。

対象と方法: 対象は平成16年9月～10月に北里大学東病院精神神経科外来を受診した症例36名(男性10名, 女性26名)で, そのうち20歳以上で, 持続的な抑うつ気分, または絶え間なく繰り返す抑うつ気分の期間を, 少なくとも2年間認める者とした。方法としていくつかの評価尺度と自記式質問票を用いた。

結果: 対象を「人格障害の合併があるか」と「発症時期をどの程度特定できるか」という視点で3亜型に分類し, さらに大うつ病性障害と診断される症例を分けて検討した。各群は遷延した大うつ病性障害, 境界性人格障害を伴うつ状態, 中高年の抑うつ神経症, 思春期青年期特有のうつ状態と位置づけることが可能であった。

結論: 精神疾患における分類の試みは多いが, 少なくとも本研究で得られた亜型程度は念頭において治療法を考える必要がある。

Key words: 慢性うつ病, 難治性うつ病, 抑うつ神経症, 大うつ病性障害, 境界性人格障害

日本人男女における内臓脂肪の蓄積と 高血圧症、脂質異常症、糖尿病との関連

石原 孝子¹, 渡部 真弓², 田中 克俊², 中村 賢¹

¹北里大学大学院医療系研究科医療人間科学群保健医療政策学

²北里大学大学院医療系研究科医療人間科学群産業精神保健学

背景:動脈硬化性疾患につながる高血圧症、脂質異常症、糖尿病の危険因子として内臓脂肪の蓄積がある。一般の健診ではCTを使うことは難しく、日本人における腹部X線断層装置 (computed tomography, CT) による内臓脂肪蓄積値 (visceral fat area, VFA) を使った内臓脂肪とこれら疾患の関連についての研究は少なく、規模も小さいため、今回改めて検証を行った。

方法:PET (positron emission tomography)-CT検診施設において、定期検診を受診した日本在住の日本人2,445名 (男性1,479名, 女性966名) を対象に、腹部CTによるVFAと高血圧症、脂質異常症、糖尿病との関連を男女別に検討した。VFAにより男女別に3分位に分けて収縮期血圧 (systolic blood pressure, SBP), 拡張期血圧 (diastolic blood pressure, DBP), 中性脂肪値 (triglyceride, TG), HDLコレステロール値 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c), 空腹時血糖値 (fasting plasma glucose, FPG), ヘモグロビンA1c値 (hemoglobin A1c, HbA1c) について分散分析で検討した。多重ロジスティック解析を用いて高血圧症、脂質異常症、糖尿病との関連をVFA群によるオッズ比を算出して検討した。また、VFAを従属変数、SBP, DBP, TG, HDL-c, FPG, HbA1cを説明変数とする重回帰分析を行った。

結果:分散分析の結果、男女ともVFA低群に比べて中群、高群はSBP, DBP, TG, HDL-c, FPG, HbA1cとも有意に高かった。多重ロジスティック解析の結果、男女ともVFA低群に比べて中群、高群は高血圧症、脂質異常症、糖尿病のすべてにおいてオッズ比が有意に高かった。重回帰分析の結果、男女ともVFAはSBP, DBP, TG, HDL-c, FPG, HbA1cとも有意な関連を示した。

結語:日本人において、腹部CTによる内臓脂肪の蓄積と高血圧症、脂質異常症、糖尿病は有意な関連があり、内臓脂肪が多ければ多いほど疾患の危険度が高くなることが示唆された。

Key words: 内臓脂肪面積, 高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病, 日本人

マウスの腫瘍成長と血管新生を増強する mPGES-1発現骨髄細胞について

鎌田 弘樹^{1,2}, 細野加奈子¹, 鈴木 立紀¹, 小川 恭史^{1,2}, 久保 任史^{1,2}, 加藤 弘^{1,2},
伊藤 義也², 植松 智³, 審良 静男³, 渡邊 昌彦², 馬嶋 正隆¹

¹北里大学医学部薬理学

²北里大学医学部外科学

³大阪大学微生物病研究所自然免疫学分野

背景: COX2阻害薬が副作用の問題があるため、癌治療への利用においてより選択的な阻害薬が望まれている。特異的にPGE合成に関与するmPGES-1を阻害し、腫瘍の成長、血管新生における効果を評価した。骨髄由来のmPGES-1発現細胞の腫瘍血管新生における役割について骨髄キメラマウスを用い、評価した。

方法: ワイルドタイプマウス (WT) とmPGES-1のノックアウトマウス (KO) を用いて、皮下にLewis lung carcinomaの腫瘍株を接種し、腫瘍増殖を経時的に調べ、血管新生の評価を行った。mPGES-1KOマウス及びWTマウスの骨髄キメラマウスに腫瘍細胞やチャンパー、スポンジを皮下に接種し、同様に評価を行った。

結果: 単に腫瘍を移植したモデルでは有意にワイルドタイプの腫瘍が大きく成長し、血管新生も著明であった。mPGES-1KOマウスの骨髄キメラマウスにおいて腫瘍の成長やストローマでの血管新生はWT骨髄キメラマウスと比較し、明らかに抑制された。

結語: mPGES-1阻害により腫瘍の成長や血管新生が抑制されること、さらに骨髄由来のmPGES-1発現細胞のストローマへの浸潤が、腫瘍の成長及び宿主のストローマ組織での腫瘍血管新生において重要な役割を果たしている。

Key words: mPGES-1, 腫瘍血管新生, 骨髄由来細胞

発現ベクター中のシグナル遺伝子が 遺伝子免疫誘導抗ヒトネフリン抗体の性格に及ぼす影響

内藤 正吉¹, 青山 東五², 鎌田 貢壽^{1,2}

¹北里大学大学院医療系研究科腎臓内科学

²北里大学医学部腎臓内科学

背景: ネフリンは糸球体上皮細胞で糸球体の蛋白透過性に関与する。我々は以前に遺伝子免疫法による抗ネフリン多クローン抗体作製法を確立したが、抗原として投与したベクター遺伝子中のシグナル配列を除いた多クローン抗体は糖鎖修飾されたネフリン蛋白と反応しなかった。今回は発現ベクター中のシグナル配列が遺伝子免疫誘導抗ヒトネフリン抗体に及ぼす影響を解析した。

方法: 5種類のヒトネフリン細胞外ドメイン分画遺伝子にシグナル配列を伴ったものと除いたもの計10種類のcDNA発現ベクターを作成し、ラットに週1回14週間、遺伝子銃で投与した。誘導された抗ネフリン抗体をウエスタンブロット法、免疫沈降法、フローサイトメトリー解析、免疫組織染色で解析した。

結果: シグナル配列を伴わないネフリンフラグメントcDNAで誘導された5種の抗体のうち4つが糖鎖修飾をされない大腸菌産生融合蛋白に抗原特異的に結合した。一方、シグナル配列をもったネフリンフラグメント遺伝子で誘導された5種の抗体のうち4つが糖鎖修飾されたネフリン蛋白と抗原特異的に結合した。

結論: シグナル配列を伴うヒトネフリンcDNAを遺伝子免疫して得た抗ネフリン抗体は抗原特異的に、かつ完全に糖鎖修飾されたネフリン蛋白を認識した。一方、シグナル配列を除いたネフリンcDNAを遺伝子免疫して得た抗ネフリン抗体は、糖鎖修飾が障害されたネフリンのみを認識した。

Key words: 抗体特異性, 遺伝子免疫, ネフリン, N型糖鎖, シグナル配列

ヒトES細胞由来胎生期赤血球造血における EPO/STAT5Aシグナルの役割

清水 崇史¹, 佐野 進弥^{1,2}, 高山 直也³, 金子 新¹,
江藤 浩之³, 竹内 康雄^{1,4}, 中内 啓光¹

¹東京大学医科学研究所幹細胞治療研究分野

²テルモ株式会社研究開発センター

³東京大学医科学研究所ステムセルバンク

⁴北里大学医学部血液内科学

背景: ヒトES細胞は再生医療における細胞療法の重要なソースと考えられる。以前我々は、放射線照射したストロマ細胞とヒトES細胞を共培養することにより形成される嚢状構造体内に造血前駆細胞が濃縮され、血小板が産生されることを報告した。そこで本法を利用し、赤血球造血に必須遺伝子であるSTAT5Aの恒常的活性型変異体 (STAT5A 1*6) を遺伝子導入することで、赤血球分化誘導を試みた。

方法: ヒトES細胞由来造血前駆細胞にレトロウイルスを用い、STAT5A 1*6を効率的に遺伝子導入し培養を行い、FACSによる赤芽球マーカー発現及び免疫染色法による赤芽球成熟評価から、赤血球分化能力を評価した。

結果: STAT5A 1*6遺伝子を導入した造血前駆細胞は、エリスロポエチン非存在下において血液細胞の増殖と赤血球分化が確認され、免疫染色の結果から胎生期の赤血球造血を模倣していることが示唆された。一方、コントロール群では、血液細胞の増殖及び赤血球分化は確認されなかった。

結語: 本結果より、ヒト胎生期赤血球造血においてSTAT5Aの活性が重要であり、造血前駆細胞における恒常的活性型STAT5A遺伝子発現は、エリスロポエチン機能の一部を代替できる事が示された。つまり、ヒトES細胞由来造血前駆細胞に効率的に遺伝子導入する本法を用いることで、安定した赤血球の供給が可能となる可能性が示唆された。

Key words: ヒトES細胞, エリスロポエチン, STAT5A

MHC完全不一致ドナーからの骨髄移植による 自己免疫性血小板減少症の改善についての検討 —低侵襲レジメンを用いて—

竹内 恵美子

北里大学医学部臨床検査診断学

目的: 近年、自己免疫疾患の治療に骨髄移植が有効であることが報告されている。本研究では、低用量放射線照射と抗CD40L抗体投与により、SLEのモデルであるBXSbマウスにMHCの完全不一致ドナーとの安定な骨髄キメラマウスを誘導し、骨髄キメラ導入がSLEにおける自己免疫性血小板減少の発症に及ぼす影響について検討した。

方法: 7週齢のBXSb/Mp (H-2b) に少量放射線全身照射を行い、1日後に抗CD40L抗体投与とBALB/c (H-2d) の骨髄細胞 (2.0×10^7 cell/mouse) の静注を行い、骨髄混合キメラを作製した。骨髄移植群、未治療群、放射線照射群の間で生存率、血算を比較、FACSを用いて血清中の抗血小板抗体を検出した。

結果: 骨髄混合キメラを導入した群では、免疫不全を起こすことなく、ドナー特異的免疫寛容が誘導され、未治療群と比較して有意に生命予後が改善した。さらにキメラ群では血小板の減少がみられず、未治療の場合には半数以上の個体に検出される抗血小板抗体もほぼ消失し、骨髄キメラの導入により、血小板減少症の発症を防ぐことが示唆された。

結論: レシピエントに対して侵襲の少ない方法で、BXSbループスマウスにMHCの完全不一致ドナーとの骨髄混合キメラを誘導し有意な治療効果を得た。骨髄キメラの導入はSLEに伴う自己免疫性血小板減少症の発症を防げることが明らかになった。

Key words: 骨髄混合キメラ, 自己免疫性血小板減少症, 全身性エリテマトーデス

ヌードマウスへの人体脂肪移植モデルにおける生着についての評価

南條 昭雄¹, 武田 啓², 内沼 栄樹²

¹北里大学北里研究所メディカルセンター病院形成外科

²北里大学医学部形成外科・美容外科学

背景: 形成外科、美容外科の領域において脂肪注入によるaugmentationの効果は臨床的に組織欠損の改善、顔面形態の改善および、若返りの手技によく利用されている。その生着については数多くの報告があるがまだ明らかでない。臨床で行われている脂肪移植に準じen bloc, mincedの2種類の脂肪移植をおこない生着に差が生じるかについて検討した。

方法: 人体由来の脂肪をen blocとmincedに加工移植し研究モデルとした。8週間にわたり、1) 肉眼、2) 定量、3) 組織、4) 3-dimensional computer graphics (3DCG) の各所見により分析した。

結果: 肉眼的にはen blocモデルが有意に生着した。定量変化は8週目にはen blocモデルで82%以下、mincedモデルで32%以下となった。組織学的には膠原線維の増生と血管新生に違いがあった。3DCGの体積評価でもその生着割合は定量評価とほぼ同じであった。

結論: 移植脂肪の形状の違いにより生着に差がありen blocモデルが明らかに有意であった。

Key words: 脂肪生着, 人体脂肪, ニードマウス, 定量評価, 3DCG (3-dimensional computer graphics)

原 著

Kitasato Med J 2011; 41: 63-68

ICG併用赤外線電子内視鏡における脈管画像の基礎的検討 —microangiographyとの対比—

田邊 聡, 小泉 和三郎, 石戸 謙次, 堅田 親利, 田原 久美子,
阿江太佳子, 成毛 哲, 佐藤 文

北里大学医学部消化器内科学

背景: 赤外線電子内視鏡 (IREE) で描出された血管の画像は, その血管の存在深度や動脈, 静脈の違いが不明確であった。そこで今回の研究では, IREEで描出された血管画像と胃壁内血管を対比検討した。

対象と方法: 当院でIREEを施行し, その後外科手術を施行された患者7症例について検討を行った。まず, 術前の内視鏡観察の際, インドシアニングリーン (ICG) を末梢から静脈内投与し, IREEによって観察された胃壁内血管画像と外科切除標本の血管造影を対比検討した。

結果: IREE画像では殆んど全ての血管が, 単走の血管網として観察され, 粘膜下層における静脈網と一致した。粘膜下層の静脈網の最少径は0.2 mmであり, これがIREEで描出可能な最小血管径であった。またIREE画像では粘膜下層以外の血管網を描出する事が出来なかった。全ての症例でIREEを用いた血管網の観察は可能であったが, その画像は胃粘膜の萎縮の程度と密接に関係していた。

結語: ICG併用IREEで観察される血管網は, 主に粘膜下層の中～大径の静脈網であった。IREEで描出される血管は様々な要因により規定されていると考えられた。

Key words: 赤外線電子内視鏡, インドシアニンググリーン, 胃血管構築

原 著

Kitasato Med J 2011; 41: 69-75

ラットメガリンcDNA遺伝子免疫によるpassive Heymann腎炎の作成

田崎 尋美¹, 鎌田 貢壽¹, 内藤 正吉¹, 岡本 智子¹,
小林 圭¹, 山中 望², 青山 東五¹

¹北里大学医学部腎臓内科学

²防衛医科大学校外科学

背景: Heymann腎炎 (HN) は膜性糸球体腎炎の実験モデルとして知られている。メガリンはHNを惹起させる主要抗原とされている。今回我々は, 遺伝子免疫によるpassive HNの誘導を試みた。

方法: ラットメガリンN末端のアミノ酸残基1-236 (L1-6), 1-156 (L1-4), 157-236 (L5-6) をコードするcDNA断片を作成して発現ベクターに組み込み, これを家兔に遺伝子免疫した。3種の家兔抗ラットメガリン抗体と陰性コントロール抗体を作成した。精製した家兔IgGをルイスラットの尾動脈に注入した。

結果: L1-6群で6匹中3匹, L5-6群では9匹中1匹が, IgG投与後21日目に有意な蛋白尿を呈した。家兔IgG投与後21日目に得たラット腎では, ラビットIgGの糸球体への沈着は, 全てのラットで確認できなかった。ラットIgGの糸球体への沈着は有意な蛋白尿を示したL1-6群の3匹, L5-6群の1匹のラットでのみ観察された。電顕的観察では有意な蛋白尿を示した4匹のラットでのみ腎糸球体基底膜上皮側に沈着物を認めた。

結論: メガリンcDNAの遺伝子断片を用いた遺伝子免疫でpassive HNを誘導することに初めて成功した。

Key words: passive Heymann腎炎, メガリン, 遺伝子免疫, 蛋白尿, 膜性糸球体腎炎

高週齢の卵巣摘出および歩行運動抑制モデルラットにおける 下肢皮質骨強度と骨質の比較検討

須藤 光敏¹, 成瀬 康治¹, 内田 健太郎¹, 山本 豪明¹, 須藤 香織¹,
占部 憲¹, 高垣 裕子², 糸満 盛憲³

¹北里大学医学部整形外科学

²神奈川歯科大学歯学部生体機能学

³九州労災病院

目的: 本研究の目的は、卵巣摘出と身体的活動性の低下が骨強度と骨質に及ぼす影響を検討することである。

方法: 40週齢、雌のWistar系ラットを用いた。偽手術もしくは卵巣摘出手術を行い、偽手術ラットを標準的なケージで飼育した群を自由運動群、卵巣摘出ラットを標準的なケージで飼育した群を卵巣摘出群、偽手術ラットのうち立位、歩行が不可能な状態にできる特殊狭ケージで飼育したものを歩行運動抑制群とした。13週間飼育後、大腿骨、脛骨を摘出し、 μ CT、pQCTによる骨形態計測学的検討と顕微レーザーラマン装置による骨質解析、3点曲げ試験による力学特性の検討を行った。

結果: 卵巣摘出群では自由運動群に比べ有意に海綿骨量が減少したが、運動抑制群では海綿骨量の減少は認められなかった。歩行運動抑制群で骨質の低下と皮質骨の破断荷重の低下が認められたが、卵巣摘出群では骨質、皮質骨強度の変化は認められなかった。

結論: エストロゲンの欠乏は海綿骨に影響を与えるが、活動性の低下は皮質骨強度と骨質を決定づけることが分かった。

Key words: 活動性, 皮質骨, 骨粗鬆症, ラマン解析, 骨質

粘液嚢胞を発症した陳旧性前頭骨骨折の再建術

新美 裕太^{1,2}, 根本 充², 大谷津 恭之¹, 中村 健¹, 内沼 栄樹²

¹佐久総合病院形成外科

²北里大学医学部形成外科・美容外科学

陳旧性前頭骨骨折にmucoceleを合併した57歳の男性に対して再建手術を行った。陳旧性前頭骨骨折に伴うmucoceleの治療で重要なことは、前頭洞の適切な処置、前頭洞と頭蓋腔との遮断、顔面形態の再建である。

初回手術は前頭洞内に充填されていたレジンを除去し、鼻前頭管と篩骨洞を開放することでmucoceleが改善した。第2回手術は、外傷の影響により前額部の周囲組織が使えなかったため、腹部から採取したfree dermal fat graftを用いて前頭洞と頭蓋腔との連続性を遮断した。そして、菲薄化した皮膚をfree dermal fat graftで厚くするとともに健常な頭皮は組織拡張器で伸展させ、最終手術で皮膚欠損が生じないようにした。第3回手術の顔面形態再建は前頭骨の欠損量と形状から自家骨での再建は困難と考え、人工骨を用いた。人工骨とfree dermal fat graftの組み合わせによる再建は複数回の手術を要するが、ドナーの犠牲が少ない低侵襲で整容的に優れた再建法であった。

Key words: 陳旧性前頭骨骨折, mucocele, 再建術

症 例

Kitasato Med J 2011; 41: 90-96

ステロイド性膝骨壊死巣周囲に発生した脆弱性骨折に対する LIPUSの使用経験

須藤 香織¹, 占部 憲^{1,2}, 成瀬 康治^{1,2}, 上野 正喜¹, 内田 健太郎²,
須藤 光敏¹, 山本 豪明¹, 糸満 盛憲³

¹北里大学大学院医療系研究科整形外科学

²北里大学医学部整形外科学

³九州労災病院

低出力超音波パルス (Low-intensity pulsed ultrasound, 以下LIPUS) は骨折治癒促進効果を持つが, 脆弱性骨折に対する効果は明らかではない。今回ステロイド性骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折にLIPUS治療を行ったので報告する。症例は全身性エリテマトーデスの為ステロイド内服中の40歳女性で, 縄跳びをした約3日後に左膝痛が出現して来院した。単純エックス線像及びMRI上, 左大腿骨外側顆荷重面に骨折を認めた。LIPUS治療開始後1か月には疼痛は改善した。最終診察時の単純エックス線像で転位なく骨癒合が得られていた。LIPUSは脆弱性骨折の治療に有効である可能性が示唆された。

Key words: Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS), 低出力超音波パルス, 脆弱性骨折, ステロイド性骨粗鬆症

症 例

Kitasato Med J 2011; 41: 97-102

膿疱性乾癬の皮疹・組織像を呈した HLA-B27陽性反応性関節炎の白人例

中野 敏明, 衛藤 光

聖路加国際病院皮膚科

35歳の男性, 白人のアメリカ人。左膝の関節痛から始まり, その後下肢の非対称性の少関節痛, 腰痛, 朝のこわばり, 弛張熱, 全身に乾癬の皮疹を生じた。WBC 9,170/ μ l, CRP 25.2 mg/dl, ESR 98 mm/1 hr, 抗核抗体陰性, リウマトイド因子陰性, 抗CCP抗体陰性, HLA-B27陽性。血清 Chlamydia trachomatis抗体 IgA陰性, IgG陽性。陰茎のCircinate balanitisや足のKeratoderma blennorrhagicumに加え, 全身に膿疱を伴う角化性小紅斑が多発し, 皮膚生検では膿疱性乾癬に相当する所見であった。自験例では血清反応陰性脊椎関節症の診断基準を満たし, それに分類される反応性関節炎に相当するものと判断した。抗生剤とステロイド抵抗性にてSulfasalazine腸溶剤1,000 mg daily投与で症状は軽快した。非典型的な膿疱性乾癬の皮疹を全身に認めたHLA-B27陽性反応性関節炎の症例は稀であり報告する。

Key words: 膿疱性乾癬, 反応性関節炎, 脊椎関節症, HLA-B27, スルファサラジン