

C型慢性肝炎患者に対する低容量テラプレビル併用療法

安藤 航¹, 福永 由美¹, 横森 弘昭², 小宮山 貴子¹

¹北里大学薬学部臨床薬学研究教育センター薬物治療学IV

²北里大学メディカルセンター総合内科

背景:テラプレビル(TVR)はC型肝炎治療薬として用いられ、ペグインターフェロン α 2b(PEG-IFN)・リバビリン(RBV)併用療法(conventional therapy: CT)に比べて著効(sustained virological response: SVR)率は向上した。しかしながらTVRは重篤な副作用が報告されているため、今回我々は低用量TVRの治療完了率とSVRについて検討した。

方法:PEG-IFN・RBV併用療法(CT群, 82例)およびPEG-IFN・RBV・TVR併用療法(TVR群, 28例)のC型肝炎患者を対象とした。TVR群は低用量群(1,000 mg/day)と中等量群(1,500 mg/day)で構成され、安全性と効果についてそれぞれの群で比較した。

結果:治療完了率はTVR群で82.1% (23/28), CT群で59.8% (49/82)であった(オッズ比 [OR]: 3.10, 95%信頼区間 [CI]: 1.10~8.64, $P = 0.039$)。SVR率はTVR群が60.7% (17/28), CT群は27% (22/82)であった(OR: 4.15, 95% CI: 1.56~11.53, $P = 0.002$)。SVR率は中等量群が80.0% (12/15), 低用量群は38.4% (5/13)であった(OR: 6.40, 95% CI: 1.28~32.45, $P = 0.031$)。

結論:TVR中等量群は治療完了率を改善し、良好なSVR率を達成した。

Key words: C型慢性肝炎, ペグインターフェロン, リバビリン, テラプレビル, 貧血

人工股関節材料合金の不動態被膜の損傷と再形成に対する摩擦ストローク長さの影響

本名 美佳¹, 馬淵 清資², 吉田 和弘^{1,2}, 酒井 利奈^{1,2}, 氏平 政伸^{1,2}

¹北里大学大学院医療系研究科医用生体工学

²北里大学医療衛生学部臨床工学専攻

目的:コバルトクロム(CoCr)合金同士の往復動摩擦実験をもとに、不動態被膜の損傷、再形成に対する微小な摩擦ストローク長さの影響を調査することを目的とした。

方法:CoCrピンと同素材ディスクを研磨摩擦試験機にて摩擦した。摩擦ストロークは往復距離0.08~1 mmとした。ピンの電位変化を測定し摩擦前後の電位変化 ΔV を求め、不動態被膜の損傷の指標とした。また低下した電位から摩擦直前の電位の63%まで回復する時間 τ を求め、不動態被膜の再形成の指標とした。走査電子顕微鏡(SEM)で摩擦後のディスク表面を観察し、エネルギー分散型X線分析(EDX)で存在する元素を同定した。

結果:短い摩擦ストロークでは ΔV は小さく τ が長い傾向が見られた。SEM像から塑性変形の痕が確認された。一方、長い摩擦ストロークでは ΔV が大きくなり τ が短い傾向が見られた。SEM像から剪断の痕と付着物が確認された。付着物は合金由来の元素のほか、摩擦実験環境物質由来の元素も確認された。

結論:短い摩擦ストロークは不動態被膜を塑性変形にて損傷する。長い摩擦ストロークは剪断で不動態皮膜を損傷し、基材合金表面を機械的に活性化させ周囲環境物質の活発な吸着をもたらすことで不動態皮膜の回復時間を短縮している可能性がある。

Key words: モジュラー人工股関節, コバルトクロム合金, 不動態被膜, 摩擦ストローク

自動縫合器を用いた尾側腓除術における カートリッジサイズ別術後腓液瘻リスクの検討

田島 弘, 隈元 雄介, 石井 健一郎, 西山 亮, 河又 寛,
海津 貴史, 高橋 禎人, 渡邊 昌彦

北里大学医学部外科学

背景: 自動縫合器を用いた尾側腓切除 (DP) において, 切離部の腓臓が厚いことが腓液瘻 (PF) の危険因子となると報告されている。しかしこれまで報告では, 単一のカートリッジを使用した縫合器で行ったものばかりで, 異なったサイズのカートリッジを用いた自動縫合器で比較した検討はない。

目的: 自動縫合器のカートリッジサイズの選択がDPにおけるPFの因子を変化させるかを検討した。
方法: 2006年1月~2015年3月の間に当院でDPを施行した81症例を対象にレトロスペクティブに検討を行った。エシエロン緑カートリッジを使用した53例をG群, エンドGIA黒カートリッジを使用した28例をB群とし, 両群でPFの危険因子を検討した。

結果: 両群間で背景因子に有意な差は認めなかった。臨床的PF (ISGPF Grade B & C) は, G群で15.1%とB群で14.3%と両群に有意差は認めなかった ($P=0.60$)。多変量解析では, G群では切離腓の厚さ20 mm以上が危険因子 (オッズ比, 9.8 : $P=0.006$) となり, 一方B群では切離腓の厚さ14 mm未満が危険因子 (オッズ比, 15.0 : $P=0.034$) となった。

結語: DPにおいて, 自動縫合器のカートリッジサイズの選択でPFの危険因子は変化する。厚い腓臓でも, 適切なカートリッジを用いて切離を行えば, 腓液瘻を防止できる可能性が示唆された。

Key words: 腓液瘻, 尾側腓切除, 自動縫合器, 腓の厚さ

どの評価方法が成人の自閉スペクトラム症の診断に有用か？

井上 勝夫¹, 津崎 心也², 鈴木 静子³, 滝澤 毅矢³,
宮地 伸吾¹, 宮地 英雄¹, 植松 美帆², 宮岡 等¹

¹北里大学医学部精神科学

²北里大学東病院心理カウンセリング室

³北里大学大学院医療系研究科

目的: 成人の自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) の診断に有用な評価方法を明らかにする。

方法: 対象は, 2013から15年に北里大学東病院精神科外来の大人の発達障害専門外来を受診した成人76名。精神障害の診断と統計マニュアル (DSM)-IV-TRまたは5の診断基準に基づき, 対象をASD群23名とnon-ASD群53名に分けた。対象に, 自閉症スペクトラム指数日本語版 (AQ-J), ウェクスラー式成人知能検査第3版 (WAIS-III), そして広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PARS) の3つを実施した。AQ-J得点, WAIS-IIIのディスクレパンシーの代わりとして下位検査の最大評価点差, およびPARSの幼児期ピーク得点と思春期・成人期現在得点を二群間で比較した。

結果: 二群間でPARSのふたつの得点で有意差がみられたが, AQ-Jと最大評価点差では有意差がみられなかった。追加解析で, PARSの幼児期ピーク得点が感度0.71, 特異度0.69との十分な値を示した。

結語: PARSの幼児期ピーク得点が成人のASD診断に最も有用な評価方法であると考えられた。

Key words: 成人自閉スペクトラム症, 自閉症スペクトラム指数日本語版, 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度, ウェクスラー式成人知能検査第3版

MYH9末端の変異による非筋ミオシンIIA脱重合の抑制

鎌田 浩稔^{1,2,4}, 宮崎 浩二^{2,5}, 小松 訓^{2,4}, HyunSuk Jung^{3,6},
Roger Craig³, 東原 正明¹, 鈴木 隆浩¹, 池辺 光男^{2,4}

¹北里大学大学院医療系研究科臨床医科学群血液内科学

²Department of Physiology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

³Department of Cell Biology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

⁴Department of Cellular and Molecular Biology, University of Texas Health Science Center Northeast, Tyler, TX, USA

⁵北里大学医学部輸血・細胞移植学

⁶Department of Biochemistry, College of Natural Sciences, Kangwon National University, Chuncheon-si, Gangwon-do, South Korea

背景: MYH9異常症は、末梢血塗抹標本での顆粒球細胞質内の封入体 (Döhle様小体) を認める先天性血小板減少症であり、巨大血小板症を呈する代表疾患である。この疾患は、非筋ミオシン重鎖IIA (non-muscle myosin heavy chain IIA: NMMHC-IIA) をコードするMYH9遺伝子のヘテロ接合変異が原因であり、常染色体優性遺伝するが、30%の症例ではde novo変異による孤発例も認められる。これまで様々に呼称されてきた類縁疾患は、同一のMYH9遺伝子異常に起因することが判明し、これらを含む疾患概念としてMYH9異常症が提唱された。これまでMYH9変異についてはN93K変異などN末端側の異常についての解析は行われていたが、家族性MYH9異常症の多くに認められるC末端側の変異 (tail mutation) についてはその病的意義の解析は遅れていた。我々は、MYH9遺伝子のC末端変異がミオシン分子に及ぼす分子メカニズムを解明する為に、バキュロウイルス遺伝子発現ベクター系を用いてミオシン六量体全長のタンパク精製を行った。

目的: NMMHC-IIAのC末端遺伝子変異による影響の分子メカニズムを解明する。

方法: バキュロウイルス遺伝子発現ベクター系を用いて、野生型とD1424H, E1841KのMYH9変異を持つ機能性のミオシン六量体を精製し、Mg²⁺-ATPase活性とフィラメント形成能を測定した。また*in vitro*の解析として、HEL細胞 (ヒト巨核球系白血病細胞株) に対してGFP標識した野生型MYH9とC末端重鎖変異 (R702C, D1424H, E1841K) を有するMYH9を強制発現させ、12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) によって分化誘導される proplatelet formation (巨核球胞体突起形成) の差異を詳細に解析した。さらにHEL細胞に対して、RNA interference (RNAi) を用いてのMYH9ノックダウンと、ミオシン軽鎖のT18D/S19D変異株 (T18とS19のリン酸化を模倣する変異) のproplatelet formationも解析した。

結果: ATPase活性の測定ではMYH9変異株と野生株での差は認めず、MYH9変異は非筋ミオシンIIAのモーター活性に影響を及ぼさないと考えられた。非筋ミオシンはATP非存在下では重合して大きな凝集を形成し、野生株ではATPを加えると脱重合し単量体となるが、MYH9変異株では脱重合が抑制された。また、電子顕微鏡の観察でも同様にMYH9変異株ではATPによるミオシンフィラメントの脱重合の障害と大きな凝集の形成を認めた。さらに、ロータリングシャドウィング電子顕微鏡法にて構造解析を行い、ATP存在下では野生株のミオシン単量体は尾部で屈曲した構造を認めたが、MYH9変異株では伸長した構造を優位に認めた。これらの結果は、MYH9変異がミオシンフィラメントの正常な重合-脱重合のダイナミクスを妨害していると示唆され、アクトミオシンの細胞骨格再構成を妨げていると考えられる。この結果を支持する*in vitro*の実験として、HEL細胞のMYH9変異株に対してTPA刺激を行い、正常株で認められるproplatelet formationが障害されているのが認められた。また、HEL細胞に対して、ミオシンのフィラメント形成を誘導するミオシン軽鎖のT18D/S19D変異を強制発現させると、著明にproplatelet formationが阻害された。これに対し、HEL細胞のMYH9をRNAiにてノックダウンしTPAにて刺激するとコントロール細胞と同様にproplatelet formationが認められた。これらの結果は、MYH9異常症では、C末端のtail mutationがミオシンの脱重合を抑制することによって不活性化体として働き、proplatelet formationの抑制や、重合したミオシン-アクチンフィラメントによってDöhle様小体を形成すると考えられる。

結論: MYH9のtail mutationがATPによるミオシン脱重合を障害してミオシン凝集体を生成し、アクトミオシンの細胞骨格再構成を障害し、MYH9異常症の病態生理に関与していると考えられる。

Key words: MYH9異常症, 巨大血小板を伴う血小板減少症, 白血球封入体, 非筋ミオシン重鎖IIA, HEL細胞株

肝転移形成におけるアンギオテンシンIIの役割

清水 裕貴^{1,2}, 天野 英樹¹, 伊藤 義也^{1,3}, 別當 朋宏^{1,2}, 山根 早紀子^{1,2},
井上 智仁^{1,2}, 西澤 伸恭^{1,3}, 鎌田 真理子^{1,4}, 小泉 和三郎², 馬嶋 正隆¹

¹北里大学医学部薬理学

²北里大学医学部消化器内科学

³北里大学医学部外科学

⁴北里大学医学部腎臓内科学

目的: 大腸癌の肝転移は臨床的に非常に重要な問題の一つである。腫瘍の浸潤や転移の促進にレニンアンギオテンシン系の関与する事は報告されているが詳細な機序は未だ不明である。この研究の目的は、アンギオテンシンII (ANG II) の大腸癌の肝転移形成における役割を解明することである。

方法: CMT93マウス大腸癌細胞をC57Bl/6雄性マウスの脾臓に接種し肝転移モデルを作成した。

結果: 対照群と比較し、アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) またはアンギオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬 (ARB) 投与群は肝転移面積の有意な抑制を認めた。肝組織におけるF4/80・トランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β) の発現も同様にACEI及びARB投与群で有意に抑制を認めた。蛍光免疫染色でACEI及びARB投与群は対照群と比較し転移組織でのTGF- β 陽性F4/80陽性クッパー細胞 (KCs) 集積の低下を認めた。*in vitro*の実験で、マウスKCs(KUP5)の細胞増殖及びTGF- β の発現はANG II刺激下で対照群と比較し有意に増殖を認めた。さらにACEI及びARB投与群は対照群と比較し、CD31及びI型コラーゲンの発現の低下を認めた。

結論: これらの結果より、ANG IIは肝臓に集積したKCsのTGF- β 産生により大腸癌の肝転移を促進することが示唆された。

Key words: アンギオテンシンII, 肝転移, クッパー細胞, TGF- β

膠原病性肺動脈性肺高血圧症の長期生命予後に関する研究: 長期予後に対する経口プロサイリンアナログ ベラプロストナトリウムの効果

田中 住明, 松枝 佑, 和田 達彦, 田中 淳一, 永井 立男, 廣畑俊成

北里大学医学部膠原病・感染内科学

目的: 膠原病性肺高血圧症の長期生命予後を明らかにし, 自然歴と経口プロサイリンアナログであるベラプロストナトリウムの効果を検討すること。

対象および方法: 当科で1975年4月から2005年6月までの期間に診療した肺動脈性肺高血圧症患者74人を対象として, 診療録を調査し単施設において後ろ向きコホート研究を行った。最終観察時点からさかのぼりPAH診断時点までを観察期間とし, 最終時点での全死亡をイベントとして生存分析を行った。診断時の臨床情報およびベラプロストナトリウム治療の選択がイベント発生に関与するかも検討した。

結果: 74人の膠原病性肺動脈性肺高血圧症患者(全身性強皮症27人, 全身性エリテマトーデス16人, および両者の重複症候群5人, 全身性エリテマトーデスと皮膚筋炎の重複症候群1人, 混合性結合組織病12人, その他の膠原病13人)を解析した。1年, 2年, 5年, 10年, および30年後の予測生存率は, 90.5%, 78.5%, 37.3%, 22.3%であった。この予測生存率は, 肺動脈性肺高血圧症診断時のWHOの機能分類(NAHA機能分類)の重症度, 肺血管抵抗に有意に依存した。40人はベラプロストナトリウムに内服治療を受けた。その内, 治療開始後6か月以内にWHO機能分類の改善が認められた20人は, 改善を認めなかった患者と比較し, 生命予後は良好であった(死亡ハザード比: 0.12, 95%信頼区間: 0.03~0.41)。

結語: この研究で, 膠原病性肺動脈性肺高血圧症の長期生存曲線を示し, 本疾患は慢性進行性疾患であることを確認した。ベラプロストナトリウム治療においては, 治療開始6か月の治療反応性は, 診療で利用しやすい重要な予後予測因子である。

Key words: 肺動脈性肺高血圧, ベラプロストナトリウム, 全身性強皮症, 混合性結合組織病, 全身性エリテマトーデス

塩化アンモニウムによるアシドーシスがマウス腎にもたらす ClC-5発現細胞内小胞トラフィッキングとV型H⁺-ポンプおよび Na⁺-H⁺交換輸送体 (NHE3) のソーティングに対する相関関係について

小川 みゆき¹, 板倉 誠², 坂本 尚登¹

¹北里大学大学院医療系研究科臨床医科学群腎臓内科学

²北里大学医学部生化学

背景: ClC-5クロライドチャンネル (ClC-5) は、近位尿細管細胞および α 間在細胞の管腔側膜直下のエンドゾームにおいてV型H⁺-ポンプと共局在し、エンドサイトーシスとV型H⁺-ポンプやNa-H交換輸送体 (NHE3) 等の酸輸送体のソーティングの調節に重要な役割を担っている可能性がある。そこで本研究は、慢性酸負荷に適応して生じる尿酸性化能の変化に、ClC-5が細胞内小胞のトラフィッキングを介してどの様にV型H⁺-ポンプやNHE3のソーティング制御に関わるか明らかにすることを目的にした。

方法: マウス腎の皮質と髄質のホモジネートを遠心分離法により形質膜分画 (P1) と細胞内小胞分画 (P2) に二分した。塩化アンモニウムを負荷したマウスとコントロールマウスの2群間で、各分画における膜輸送体タンパクの発現量と局在の変化についてエンドゾームのマーカー (STX12) を指標にしてウエスタンブロットと免疫組織学的手法で比較した。また、腎の細胞内小胞を特異的な抗ClC-5抗体で共免疫沈降してV型H⁺-ポンプやNHE3の局在の有無を検討した。

結果: 慢性酸負荷により、P1分画においてNHE3のタンパク量は皮質 (220%) と髄質 (188%) の双方で増加した。一方、V型H⁺-ポンプ (B1/2) のタンパク量は酸負荷に対してP1とP2で殆ど変化を示さなかったが、免疫組織染色では管腔側膜領域に優位な局在変化を示した。これに対して、ClC-5タンパク量は酸負荷に伴いP1で相対的に15%減少し、P2では140%増加した。さらに、共免疫沈降実験の結果、ClC-5はVamp2やVamp3等が局在する小胞でV型H⁺-ポンプと共存を示したが、NHE3は同一の小胞膜に含まれなかった。

結論: ClC-5は酸負荷に反応して、エンドゾームに共局在するV型H⁺-ポンプと連携してエンドサイトーシスを促進する重要な役割を担っている可能性がある。一方、酸負荷により誘導されるNHE3のソーティングは、ClC-5が局在する小胞のトラフィッキングに非依存性に調節される可能性が示唆された。

Key words: ClC-5クロライドチャンネル, V型Hポンプ, Na-H交換輸送体, ソーティング, トラフィッキング, 代謝性アシドーシス, エンドゾーム, 細胞内小胞エンドサイトーシス

病院看護師における組織公平性と看護師職業性ストレスの関連

鈴木 静子¹, 鎌田 直樹², 荒木 光¹, 大島 裕子¹, 田中 美加³, 宮岡 等²

¹北里大学大学院医療系研究科

²北里大学医学部精神科学

³北里大学看護学部生活支援看護学

背景: 看護師はストレスフルな職業であることが明らかにされている。看護師の高いレベルのストレスは、患者のケアに悪影響を及ぼすこともわかっているため、ストレスを改善することは、良い医療の提供につながると考えられる。看護師のストレス要因に関する研究として、組織公平性を用いた研究が海外では盛んに行われている。我々は看護師における組織公平性と看護師の職業性ストレスについての関連を調べた。

方法: 関東地方の民間病院に勤務する看護師(管理業務のみを行う者を除く)446名(age 20~66, 33 ± 9.8, female: 415名93%, male: 29名6.5%)に、年齢や性別などの基本属性、看護師の職業性ストレス尺度、組織公平性尺度についての自記式質問票を配布し、無記名回答を依頼した。

結果: 対人関係公平性とサポート不足との間、手続き公平性と準備不足及び死との直面間に負の関連を認めた。一方で、手続き公平性と準備不足は正の関連を認めた。

考察: 結果は対人関係公平性が高い組織はサポート不足に関するストレスを感じにくいこと、手続き公平性が高い組織は準備不足、死との直面に関するストレスを感じにくいこと、分配公平性が高まるほど準備不足に関するストレスを感じやすくなることを表しており、組織公平性が看護師の職業ストレスと関連することが示唆された。今後は介入研究を行い、組織公平性が労働者のストレスの低減や精神障害の予防につながるか否かを検討することが望まれる。

Key words: 組織公平性, 看護師職業性ストレス, 交代勤務看護師

放射線治療が著効した眼瞼脂腺癌の一例

早田 格¹, 早川 和重¹, 小森 承子¹, 石山 博條¹,
三宅 俊之², 市邊 義章², 清水 公也²

¹北里大学医学部放射線科学(放射線腫瘍学)

²北里大学医学部眼科学

眼瞼脂腺癌はまれな腫瘍であり、放射線抵抗性の腫瘍と考えられてきたため、外科切除が治療として選択されることが多かった。今回放射線治療を行い完全奏功となった症例を報告する。

症例は82歳女性、主訴は右眼瞼腫脹及び視力低下。病理組織診断は未分化脂腺癌であった。診察時は右眼瞼に17 mm × 37 mmの腫瘍を認め、視力は光覚弁であった。画像検査では眼球や涙腺の圧排は認めたが眼球後部に浸潤していなかった。リンパ行性転移・遠隔転移は認めなかった。放射線治療の方針となり9 MeV電子線を使用し、2.5 Gy/回、総線量60 Gy/24 frの放射線治療を行った。治療開始後腫瘍は著明に縮小し、治療終了時には完全に消失した。有害事象として皮膚炎と開眼障害を認めた。21か月経過したが再発は認めていない。

Key words: 脂腺癌, 放射線治療, 眼瞼腫瘍

著明な血小板低下を繰り返しながら再発を繰り返す 難治性CD8⁺ CD19⁺ B細胞性慢性リンパ性白血病に対して イブルチニブが奏功した一例

石田 隆¹, 横山 真喜², 檀原 幹生¹, 道下 雄介¹,
堀江 良一³, 東原 正明¹, 宮崎 浩二⁴

¹北里大学医学部血液内科学

²北里大学大学院医療系研究科血液内科学

³北里大学医療衛生学部血液内科学

⁴北里大学医学部輸血細胞移植学

慢性リンパ性白血病 (CLL) の一部の患者では病気の趨勢に伴い、著明な血球減少を呈することが知られているが、今回、我々は著明な血小板低下と出血症状を繰り返す難治性CD8陽性B細胞性CLLに対してイブルチニブが有効であった症例を報告する。

本例は、14年前にCLLと診断され、増悪と寛解を繰り返しており、今回もCLLの増悪に伴う著明な血小板低下と共に広範に渡る皮下や口腔内出血、血尿を呈し、入院となった。入院後、連日に渡る血小板輸血に対しても不応であったが、イブルチニブを開始したところ、速やかに出血症状の改善と血小板回復を認めた。

イブルチニブの有用性と共に病態に対する薬理機序に関し、考察を交えて報告する。

Key words: イブルチニブ, 慢性リンパ性白血病, 血小板低下, CD8

機能的T細胞ハイブリドーマB6HO3による単純ヘルペスウイルス 細胞変性効果の抑制: 一部の自然リンパ球が初期の微生物感染防御に 多才な機能を発揮する可能性

久保田 孝一

北里大学医学部微生物学

前回、我々は、機能的T細胞ハイブリドーマB6HO3が細菌感染マクロファージの細胞死に反応してマクロファージの抗菌活性を高める働きをするIFN- γ を産生することを見いだした。今回、B6HO3細胞が、単純ヘルペスウイルスタイプ1によるJ774マクロファージ及びHepa1-6細胞の細胞変性効果を抑制することを見いだした。機能的T細胞ハイブリドーマは親リンパ球の機能を保持することが示されており、ハイブリドーマB6HO3の親細胞は自然リンパ球に属するリンパ球である。したがって、今回の発見が導く一つの仮説は、細菌とウイルス両方の感染防御を担う多才な機能を有する自然リンパ球サブセットが存在するかもしれないというものである。

Key words: アルギナーゼ, アルギニン, 自然免疫, 1型インターフェロン