

## 学会記事

第257回徳島医学会学術集会（平成30年度夏期）

平成30年8月5日（日）：於 徳島県医師会館

### 教授就任記念講演 1

ポリフェノール研究のこれから：

体内動態の理解から機能性発現メカニズムの解明へ

河合 慶親（徳島大学大学院医歯薬学研究部食品機能学分野）

超高齢社会を迎えたわが国において、健康維持や疾病の予防・緩和へ向けた取り組みとして日常摂取する食品の機能性に注目が集まっている。中でもポリフェノール、特にフラボノイド類に属する化合物群の機能性については、1936年に Szent Gyorgyi によって血管保護機能（ビタミンP作用）が提唱<sup>1)</sup>されて以来、多くの研究が進められてきた。私たちは日常の食事からフラボノイドに代表されるポリフェノール類を一日数百ミリグラムも摂取していると考えられている。ポリフェノール類を活用した機能性食品への産業応用例も多く、天然に数千種類存在するとされるポリフェノール化合物の活用が今後さらに進められるであろう。

一方で、生体内でのポリフェノール類の詳しい動態に関してはほとんど不明であり、ポリフェノールの安全かつ有効な活用へ向けて解決すべき課題である。生体にとって外来異物であるフラボノイドは、腸管や肝臓においてグルクロン酸抱合や硫酸抱合へと解毒代謝を受けて血中を循環するため、フラボノイドの機能性発現にはこれら抱合体の作用が鍵となる。しかし、活性の低い抱合体の状態でどのように機能性を発揮するかは不明であった。われわれは、ケルセチングルクロン酸抱合体（Q3GA）に対するモノクローナル抗体を用いて、Q3GAがマクロファージに集積するという興味深い現象を見出した<sup>2)</sup>。この発見を起点として、マクロファージから特徴的に分泌されるβ-glucuronidaseによってQ3GAがケルセチンへと脱抱合されて機能性を発揮する一連の仕組みや、一方で硫酸抱合体はこのような脱抱合反応の基質にはならないなど、マクロファージを標的としたフラボノイドの機能性発現メカニズムが見えてきた<sup>3,4)</sup>。本講演

では、抗炎症・抗動脈硬化作用といった代表的なフラボノイドの活性に加え、近年注目されているオートファジーや細胞死周辺への作用についても紹介しながら、作用メカニズムを基盤とした食品ポリフェノール類の有効活用法についても提案したい。

### 参考文献

1. Rusznyak ST & Szent-Gyorgyi A, Nature 138, 27, 1936.
2. Kawai Y et al, J Biol Chem 283, 9424-9434, 2008.
3. Ishisaka et al, PLoS One 8, e80843, 2013.
4. Kawai Y, J Clin Biochem Nutr. 54, 145-50, 2014 (Review).

### 教授就任記念講演 2

HIV-1の生存戦略 —変異と適応の視点から—

野間口雅子（徳島大学大学院教授医歯薬学研究部微生物病原学分野）

ウイルスは宿主細胞が存在しなければ生存できない反面、生存のために宿主細胞を巧みに利用して生き続ける「最小の生命体」である。そのため、ウイルスは刻々と変化する宿主の環境の中で、変異・適応を続けなくてはならない。この能力がウイルスの生存能を支える原動力となる。したがって、ウイルスの変異・適応能の理解は、複製制御手法の確立にもつながると考えている。

HIV-1は宿主域が狭く、ヒトでのみ増殖し病原性を発現する。この分子基盤を理解することは、「ヒトはなぜエイズになるのか？」という命題の解明につながると考えられる。われわれは、HIV-1の病原性発現機構の解明を目指し、「サル指向性・病原性 HIV-1 (HIV-1rmt) の構築」に取り組んでいる。HIV-1は、種々のサルに存在するサル免疫不全ウイルス (SIV) が種間伝播と新宿主での組換えや適応を繰り返すことにより、ヒトで出現したとされる。HIV-1rmtの構築は、ヒトで特異的に増殖する HIV-1を新宿主 (サル) に種間伝播、適応させるものであり、HIV-1が進化してきた道程とは逆向きの過程と捉えられる。つまり、HIV-1rmt構築そのものが、ウイルスが新宿主に適応するための必須の変化を知る格好のモデル材料となる。まず、HIV-1rmtの構築過程で、種間バリアとなるサル細胞に存在する内在性抑制因子と

の拮抗に必要な HIV-1ゲノム変化を明らかにした。次に、HIV-1rmt のサル細胞での馴化実験を行い、サルでの増殖促進に寄与する適応変異を種々見出してきた。これらの変異の解析から、複製に必須の HIV-1Vif タンパク質の発現調節領域、および、エンベロープタンパク質内で増殖能ならびに中和抗体感受性の変化に寄与するアミノ酸部位を見出すことができた。本講演では、HIV-1 の生存能に直結する変異と適応について概説するとともに、今後のわれわれの HIV-1 およびウイルス研究についてまとめたい。

### 教授就任記念講演 3

消化器疾患に対する新たな治療開発の試み  
 — 消化器癌と肝硬変に対する治療を中心に —  
 佐藤 康史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部地域  
 消化器・総合内科学)

近年の医療技術の進歩や新薬の開発により、多くの消化器疾患において病状のコントロールが可能となりつつある。しかしながら、消化器癌は未だ本邦における癌死亡の半数を占めており、新たな診断、治療法の開発が望まれている。また C 型肝炎は完治が望めるようになったが、その最終的段階である肝硬変は肝不全や肝癌に至ることから依然として克服すべき大きな課題である。演者はこれまで、さまざまな消化器疾患に対して、臨床(患者)のニーズに基づく研究をシーズとして最終的に臨床への展開を図るべく研究を行ってきた。そこで、本講演では、特に消化器癌ならびに肝硬変に対するこれまでの治療開発と臨床試験を紹介し、今後の展望を述べさせていただきたい。

まず手術不能な進行消化器癌に対しては、新たな化学療法レジメの開発を目論み多数の臨床試験を行ってきた。特に、進行胃癌の治療を目指した Docetaxel/CDDP/S-1 (DCS) 療法は、その極めて高い腫瘍縮小効果を生かして、多くの切除不能症例 (30%) を治療切除可能とすることを明らかにし“Conversion 治療”という概念を打ち立て積極的に提唱してきた。一方、これらの治療を成功させるには、多種多様の薬剤の治療効果(耐性化)の予測が極めて重要となる。このような観点から癌の予後や治療効果を予測できるバイオマーカーの開発を進め、最近では、食道、胃癌、膵癌、大腸癌、肝臓癌等に特異的

な miRNA を用いた liquid biopsy により末梢血で簡便にモニタリングする方法を開発している。

一方、さまざまな病態の根本となる“線維化に対する治療法の開発”を目指し、特に有効薬剤のない肝硬変や膵線維化の治療開発を試みてきた。線維化の原因となるコラーゲンの産生を特異的に抑制するため、その分子シャペロンである HSP47 に対する siRNA を作成しこれを生体内で肝星細胞や膵星細胞に効率良く導入できる送達するビタミン A 結合リポソームを用いた製剤 (Valip-siRNAHSP47) を開発した。前臨床試験では抗線維化治療薬として極めて特異性、効果に優れ副作用も認めなかったことから、本剤は企業にて製剤化し米国での phase 試験で安全性と有効性を確認後、肝硬変治療薬として FDA での Fast track 指定された。本邦でも臨床試験が開始されており、本疾患で悩んでいる多くの患者さんにいち早く本薬剤を届けるため臨床展開されることを期待している。

本寄付講座においては、このような研究・診療の経験を生かし、臨床研究を含む先進医療を進めながら地域住民に還元し地域医療に貢献していきたいと考えている。

### 公開シンポジウム

アレルギー疾患とどう付き合うか? ~ 診断・治療・予防の最前線 ~

座長 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部  
 予防環境栄養学分野)

西岡 安彦 (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)

#### 1. 期待されるアレルギー専門医とは

中村 陽一 (横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター  
 センター長)

アレルギー疾患は過去50年以上にわたり世界的規模で増え続けており、いまや日本国民の2人に1人が何らかのアレルギー疾患を患っている。国民からの「医療機関にアレルギー専門の医師を配置してほしい」、「アレルギーに関する情報を積極的に提供してほしい」などの要望に対して、2014年に「アレルギー疾患対策基本法」が公布され、「アレルギー疾患を有する者が、その居住す

る地域にかかわらず等しく科学的知見に基づく適切なアレルギー疾患医療を受けることができ、国民がアレルギー疾患に関し、適切な情報を入手することができる」という基本理念のもと、医療体制の整備が進められている。現在、中央拠点病院に加えて各都道府県にもアレルギー疾患医療拠点病院が選定されつつあり、その診療を担うアレルギー専門医の存在が注目されている。現在のアレルギー専門医教育研修施設は「アレルギー専門医の育成」に大きく貢献しているが、ともすると医療提供体制は大都市に集中しやすい。今後の拠点病院体制では、全国民が「均等に正しいアレルギー診療の恩恵に浴することができる」ために適した医療連携体制や情報提供体制が構築される。全国のアレルギー専門医は、その立場や地域はさまざまであっても、国民全体に正しい医療を行き渡らせる担い手であり、医療内容をより良いものに高めていくよう導いていく役割を担うことになる。

時期を同じくして、日本専門医機構の掲げる新専門医制度に則り、アレルギー専門医は「専門性が基本診療科別に限定されている」現在の立場から、さまざまな臓器に症状が生じるアレルギーを全人的に診ていくことのできる「Total Allergist」を目指すことになった。すなわち、①自身の基本診療科（内科、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科）のアレルギー疾患については、軽症から重症難治例まで全重症度の患者の診断・治療・管理が可能であり、②他の基本診療科のアレルギー疾患についても、軽症あるいは合併症の範囲ならば診療を行うことができ、非専門医師からのコンサルテーションに応ずることができる知識を有する、という医師像である。この目標に向かって幅広い知識と経験を集積し、必要とされる医療を実践していくのが「望ましい」アレルギー専門医である。具体的には、所属する医療機関のみならず地域全体に目を配りつつ、目の前の患者の全身のアレルギーを診療していく、そして「患者における原因アレルゲンを見つける、患者に合った免疫療法を選び実施する、アナフィラキシー患者に対して原因に応じた適切なアレルゲン回避・危機管理・生活指導を行う」といった診療を実践し、必要な際は現場の医療スタッフや周囲の医師を指揮・指導する存在でもある。なお、アレルギー専門医になるための知識と手技の修得には日本アレルギー学会の総合アレルギー講習会への参加が必須である。

## 2. 食と腸内細菌から考える腸とアレルギーの密接な関係

國澤 純（医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクトプロジェクトリーダー）

食事として摂取した成分はわれわれの体の一部になることから、食事の量や内容は健康に直接影響を与えると考えられます。さらに最近では、腸内フローラとも言われる腸内細菌も健康に影響を与える重要な因子であることが分かってきました。これらの背景をもとに、現在、「食事」「腸内細菌」といったキーワードを中心に、腸（お腹）を介した健康維持・増進が注目されています。

一方で生体側の観点でみると、腸は食べ物の消化や吸収といった生命活動を担う臓器であると同時に、多くの免疫細胞が存在する免疫臓器でもあります。このお腹の免疫は腸管局所での免疫応答を制御し、食物アレルギーや炎症性腸疾患の発症に関わることが知られています。さらに最近では、腸管以外の臓器での免疫応答にも影響を与え、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー・炎症疾患などとも関連しているということが分かってきました。

私たちは現在、さまざまな分析技術を活用することで、食事や腸内細菌、腸管免疫が形成する腸内環境と生体応答の実体を解明し、健康社会の実現に繋げようと研究を進めています。本講演では食事や腸内細菌と健康との関係に関する基礎研究とそこから得られた知見を応用した創薬や機能性食品開発への展開について、アレルギーとの関連も含めわれわれの知見を中心に紹介したいと思います。

## 3. アレルギー性鼻炎の最新治療・舌下免疫療法

北村 嘉章（徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野 准教授）

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉を3主徴としたI型アレルギー性疾患である。即時相では、原因抗原と肥満細胞上の抗原特異的IgE抗体との抗原抗体反応により活性化されたマスト細胞からケミカルメディエーターであるヒスタミンが放出され、鼻粘膜上皮層に分布する三叉神経終末のヒスタミンH<sub>1</sub>受容体を刺激し神経反射を介して、くしゃみ、鼻汁分泌と鼻粘膜腫脹の一部を引き起こす。マスト細胞からは脂質メディエーターであるロイコトリエンも放出され、血管の拡張

と血管外への血漿漏出による間質浮腫によって鼻粘膜腫脹を引き起こす。遅発相では、マスト細胞、Th2リンパ球で産生されるサイトカインのIL-4, 5, 13や脂質メディエーターと上皮細胞、血管内皮細胞で産生されるケモカインのエオタキシンなどによって好酸球を中心とする炎症細胞が浸潤し、遊離される脂質メディエーターや顆粒蛋白によって鼻粘膜腫脹が起き炎症が慢性化する。

アレルギー免疫療法は約100年の歴史をもち、欧米で広く行われてきた。その作用機序は制御性T細胞の誘導によるIgE抗体の産生抑制や抗炎症性サイトカインIL-10, TGF- $\beta$ の産生、遮断抗体の産生亢進などの免疫学的機序が考えられており、薬物療法にはない長期寛解が期待できる唯一の治療法である。軽症から最重症の患者まで広く適応があり、その有効性は二重盲検比較試験で証明されている。WHO見解書では、アレルギー免疫療法はアレルギー性鼻炎の治療法であるが、アレルギー性結膜炎や気管支喘息にも効果があることや治療期間は3～5年が推奨されることなどが示されている。皮下免疫療法ではアナフィラキシーショックの副作用が100万回の注射に1回程度あることが普及をはばんできた。しかし、舌下免疫療法の登場により、その頻度が1億回の投与に1回程度となったことから急速に普及がすすんでいる。

舌下免疫療法は本邦では、2014年よりスギ花粉症に対し、また2015年よりダニ通年性アレルギー性鼻炎に対し保険適応となった。さらに昨年まで舌下免疫療法の適応は12歳以上であったが、今年より皮下免疫療法と同じ5歳以上の適応となる予定であり、小児への普及が期待されている。数年にわたる長期間の治療であるため、治療開始前には鼻ポリープやアデノイド肥大、鼻腔形態異常、腫瘍性病変などの有無を鑑別し、正しい診断を行っておくことが重要である。副作用の多くは局所反応であり、アレルギー投与部位である口腔の浮腫、搔痒感、咽頭刺激感などがある。初回には数時間続くこともあるが、徐々に発現時間が短くなっていき、ほとんどの症例は数週間程度で自然に改善する。スギ花粉症に対する舌下免疫療法は、すでに日本国内で9万人以上の患者に安全に投与されており、徳島県のアレルギー性鼻炎患者も舌下免疫療法の恩恵が受けられるよう、本治療がさらに普及することが望まれる。

#### 4. こどもの食物アレルギー：食べて防ぐ，食べて治す 杉本 真弓（徳島大学病院小児科 講師）

小児の食物アレルギーでは、日常生活で摂取頻度の高い鶏卵、牛乳、小麦が3大アレルゲンであり、誤食によるアレルギー症状誘発の危険性のみならず、食物除去による身体発育への影響や食生活の質の低下が問題となる。また、乳幼児期発症の食物アレルギー児は、その後の喘息やアレルギー鼻炎などを高頻度に発症する、いわゆるアレルギーマーチをたどるリスクが高いことも知られている。このような背景から、食物アレルギーの予防や早期寛解に対する関心が高まっている。

食物アレルギー発症の原因として、2008年にLackにより「アレルゲン二重曝露仮説」が提唱されてから、経皮感作と経口免疫寛容に注目が集まっており、近年、これらに着目した食物アレルギーの予防あるいは早期寛解に関する検討が報告されている。

経皮感作の観点では、ハイリスク児を対象に生後すぐからの保湿剤塗布によるアトピー性皮膚炎の発症予防効果が報告されている。しかし、食物感作については有意差を認めず、スキンケアのみでの食物アレルギーの発症予防効果については現時点では明らかではない。経口免疫寛容の観点では、鶏卵およびピーナッツにおいて、乳児期早期からの摂取開始によるアレルギー発症予防効果が示されている。牛乳については、ハイリスク乳児に対する母乳栄養によるアレルギー疾患予防効果が報告されている一方で、生後14日までに乳タンパクを導入した群と比較し、生後105～194日に導入した群では有意に牛乳アレルギーの発症が高かったとする報告もある。経口免疫寛容の観点からみた食物アレルギー予防については、食物ごとに異なる可能性や、適切な摂取開始時期、摂取させる食物の量や抗原性、摂取頻度などについて、さらなる検討が必要である。

食物アレルギー児に対する栄養食事管理の原則は、「正しい診断に基づいた、必要最小限の原因食物の除去」である。経口負荷試験で一定量の摂取が可能と判断された症例において、その一定量を定期的に摂取した群では完全除去を継続した群に比べ、のちの耐性獲得率が有意に高いことが報告されている。「安全に食べられる範囲で食べる」ということが食物アレルギーの早期寛解という点からも重要であることが示唆される。一方、自然経過で早期に耐性獲得が期待できない重症の食物アレルギー児においては、事前の経口負荷試験で症状誘発閾値を確認後、原因食物を医師の指導のもとで摂取量を漸増させることで耐性獲得を目指す経口免疫療法が報告されている。閾値上昇や脱感作誘導といった一定の効果は認めら

れているが、安全性の問題などから現段階では食物アレルギーの一般診療としては推奨されていない。

このように、「除去する」から「食べる」に変換しつつある小児食物アレルギーの予防および治療について概説する予定である。

## 5. ぜんそくの治療で大切なこと

吾妻 雅彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野准教授)

喘息は、風邪のように症状が出ているときだけ病気があるわけではありませんし、症状が消えても病気が治っているわけではありません。喘息は、高血圧症、糖尿病、高脂血症などと同じく慢性の病気ですので、私は、喘息の治療で一番大切なことは、「毎日、薬をきちんと使うこと」だと考えています。

厚生労働省の統計によると気管支喘息で亡くなった人は、平成10年5148人、平成18年2778人、平成28年1454人でした。この20年で喘息死は1/3の人数まで減っており、昔と比べて喘息コントロールは良くなったと考えられています。その理由はいくつか考えられますが、喘息の研究が進み、喘息患者さんの体の中で起こっていること(病態)に対する理解が深まったことがあげられます。30年以上前、喘息は、空気の通り道である気管支がけいれんすることで起こると考えられていました。このけいれんをやわらげたり、抑えたりする気管支拡張剤が治療の中心だと考えられていました。しかしながら、この治療では、喘息で亡くなる患者さんを減らすに至りませんでした。

1990年代、更に研究が進み、気管支がはれたり、けいれんしたりする原因は、気管支に炎症があるためだと分かってきました。(炎症とは、例えば、かぜをひくとのどが赤くなったり、はれたりしますが、このような時、のどに炎症があると言います。)ステロイド剤は炎症を抑える力が強く、色々な病気の治療で使われています。喘息の治療薬としても随分昔から点滴や飲み薬で使われていました。一方、ステロイド剤は点滴や飲み薬で使うとさまざまな副作用があるため、できるだけ使わないようにとも考えられてきました。ステロイド剤を吸入薬として使うと、問題であった色々な副作用を抑え、気管支の炎症も抑えられることが分かって来ました。実際、吸入ステロイド剤を使う患者さんが増えるにつれて、喘息

で入院したり、亡くなったりする患者さんは劇的に減っているのは先程示したとおりです。吸入ステロイド剤以外の新薬も使えるようになりましたが、この薬を越える薬は現在も出てきていません。大部分の喘息患者さんは、吸入ステロイド剤を含む治療で症状がコントロールできると考えられています。

残念ながら吸入ステロイド剤は、飲み薬と違い、使い方が難しいという問題があります。吸入器の操作に問題があり正しく使えていないため、薬の実力が発揮できないまま使われなくなることが多々あります。また、発作という苦しい症状がなくなると病気がなくなったと考え、自己判断で薬を中止する患者さんもいます。こういった理由で、喘息のコントロールが悪いと紹介された場合、私はまず吸入ステロイド剤が十分な量で正しく吸入されているかを確認しています。吸入ステロイド剤の使用方法を確認し、きちんと続けてもらうだけで喘息が良くなることも多いのです。繰り返しますが、「毎日、薬をきちんと使うこと」が喘息の治療で一番大切です。

## ポスターセッション

### 1. Demonstration of defective amelogenesis using an *in vitro* amelogenesis imperfecta model

Dian Yosi Arinawati (Graduate School of Oral Sciences, Tokushima University)

Keiko Miyoshi, Hiroko Hagita, Taigo Horiguchi, Takafumi Noma (Department of Molecular Biology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School)

[Objective] Teeth are required for chewing food, speaking, swallowing and making facial expressions. Therefore, tooth loss has significant impact on the health and quality of life. Regeneration of tooth is an ideal treatment for losing tooth, however, molecular mechanism of tooth development is complicated and still unclear. To address this problem, studying the disease model is useful for understanding pathophysiology during tooth development. Teeth are coated by enamel, so that the alteration during enamel formation and mineralization causes enamel defect called amelogenesis imperfecta (AI). Previously we identified and reported

a causative mutation of *Specificity protein6* (*Sp6*) in an AI rat (AMI). To understand the defective amelogenesis in AMI, we performed gene profiling using 2D and 3D culture systems with the AMI-derived dental epithelial cell-line, ARE-B30 compared with its control, G5.

[Materials and Methods] 2D culture system; G5 or ARE-B30 was seeded on plastic dish or on the collagen membrane. 3D culture system; G5 or ARE-B30 was co-cultured with RPC-C2A, a rat pulp cell-line on the collagen membrane. The mRNA of ameloblast differentiation marker genes were analyzed by RT-PCR.

[Results] The expressions of ameloblast differentiation markers *amelotin*, *kallikrein-related peptidase 4* and *p75 nerve growth factor receptor* were only detected in G5 but not in ARE-B30. Loss of function study using siRNAs in G5 suggested Sp6 involvement in the amelogenesis-marker genes regulation. However, gain of function study by transient transfection of exogenous Sp6 in ARE-B30 could not rescue the marker genes expression. [Conclusions] We found perturbed responsiveness of AI-derived dental epithelial cells with Sp6 mutation to the *in vivo* mimicking culture condition, compared to wild type control. Our findings will shed a new light on the regulatory cascade of tooth development and regenerative therapy in the future.

[Keywords] Amelogenesis, *in vitro* disease modeling, *Sp6* mutation

## 2. 整形外科予定手術患者における鼻腔黄色ブドウ球菌保菌調査—保菌者 (carrier) と非保菌者 (non-carrier) 間で手術部位感染 (SSI) 発生を比較—

中村 勝, 中野 俊次, 吉岡 伸治, 佐藤 亮佑, 竹内 誠, 樋口 忠弘 (徳島市民病院整形外科)  
西良 浩一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学 (整形外科))

【背景】細菌感染症は最も重篤な周術期合併症の一つである。MRSA を含めた黄色ブドウ球菌 (以下黄ブ菌) は, 整形外科手術後における手術部位感染 (Surgical Site Infection 以下 SSI) の最も代表的な起因菌である。

鼻腔内保菌 (nasal carrier) が SSI の危険因子と成り得る可能性があるかどうか, それを明確に証明した報告は

ほとんどない。

【目的】当院での整形外科手術予定入院患者における鼻腔黄ブ菌保菌状況と SSI の関連性について調査し, 保菌が SSI 発生に影響を与えたかどうか評価した。

【対象】2007年4月から2014年3月までの7年間で, 整形外科予定手術を受ける目的で入院前に鼻腔培養検査を行った4148名を対象とした。

【検討項目】鼻腔内黄ブ菌保菌率について調査した。また, SSI 発生率を調査し, 術前鼻腔の保菌が SSI の発生に影響を与えるかどうかを保菌者群と非保菌者群の二群間に分けて比較検討した。

【結果】全体での黄ブ菌保菌率は25.0%であった。このうち MRSA 保菌率は3.4%であった。SSI は24名であり, 発生率は0.58%であった。

SSI の24名を非保菌者群と保菌者群の二群間に分類し, SSI 発生率を検討したところ, 非保菌者群では0.39%であるのに対し, 保菌者群では1.16%と高率であり, 両群間で有意差を認めた。

【考察】careerの方がSSI発生の割合が有意に高かった。手術部位感染発生においては保菌以外にもさまざまな因子が関与しているために, 単純に鼻腔内保菌の有無だけで比較することは困難であるが, careerはSSIのリスク因子である可能性が高いと考えられた。

## 3. 宿主細胞における小胞体ストレス応答は *Campylobacter jejuni* の細胞内侵入を抑制する

天宅 あや, 下畑 隆明, 畑山 翔, Nguyen Quoc Anh, 木戸 純子, 福島 志帆, 石田 快, 上番増 喬, 馬渡 一諭, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

【目的】食中毒の主要な原因細菌である *Campylobacter jejuni* は宿主の腸管上皮細胞内へ侵入性を示し, 宿主細胞内のシグナル伝達を変化させ病原性を示すことが明らかとなっている。近年このような細胞内侵入性を持つさまざまな細菌において, 宿主細胞内で小胞体 (ER) ストレスが及び ER ストレス応答 (UPR) が誘導されることが明らかとなっている。しかし *C. jejuni* の感染と UPR との関連については未だ報告がない。そこで本研究では, *C. jejuni* 感染と UPR との関連について明らかにすることを目的とした。【方法】Caco-2細胞に *C. jejuni* を感染させて細胞を回収後, UPR シグナル変動について RT-PCR

及び Western blotting にて評価した。細胞内侵入菌数については, Gentamicin protection assay によりコロニー数で評価した。【結果・考察】 *C. jejuni* 感染細胞において, 感染時間依存的に eIF2 $\alpha$  のリン酸化と CHOP の発現上昇が確認され, UPR が誘導されることが示された。また ER ストレスの誘導により *C. jejuni* の細胞内侵入が抑制され, UPR シグナル経路のノックダウン細胞では促進された。以上の結果から, UPR は *C. jejuni* 感染制御に重要なシグナル伝達であることが明らかとなり, 今後新たな治療ターゲットに発展することが期待される。

#### 4. Application of UVA-LED on Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* from Clinical Isolates

Maria Ulfa, Takaaki Shimohata, Shiho Fukushima, Takashi Uebanso, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi (Department of Preventive Environment and Nutrition, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University) Momoyo Azuma (Department of Infection Control and Prevention, Tokushima University Hospital)

**Background:** The prevalence of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* is increasing rapidly in the worldwide. ESBL-*E.coli* is transferred between humans and animals, and also spread in water or food environments and potentially contaminated and infects exposed individuals. This study aimed to evaluate the ability of UVA-LED irradiation to inactivate ESBL-*E.coli* from clinical isolates strain by disrupts the DNA and destroys their ability to reproduce.

**Methods:** The samples of ESBL-*E.coli* isolates were identified from patients in Tokushima University Hospital in 2017 and 2018, and *E.coli* K-12 was used as a non-ESBL-*E.coli* control strain. The bacterial suspensions were exposed by ultraviolet light emitting diodes (UVA-LED) with 365 nm wavelength.

**Results:** We observed inactivation of K-12 strain and ESBL-*E.coli* in UVA irradiation. But that inactivation efficiency was decreased in ESBL-*E.coli* from clinical isolates. This is the first report applying UVA-LED irradiation to ESBL-*E.coli* from clinical isolates strain, and we found the different UVA-LED response in

ESBL-*E.coli*. In the next experiment, we are going to search the influencing factors and identify the mechanisms of UVA-LED preventive system in ESBL-*E.coli*.

#### 5. マクロファージのリソソーム活性を亢進する食品成分の探索と作用機序の解析

坂井麻衣子 (徳島大学栄養生命科学教育部食品機能学分野)

大西 康太, 河合 慶親 (同 医歯薬学研究部食品機能学分野)

**【目的】** リソソームは, 細胞内外の幅広い分子種の分解を担う細胞小器官である。マクロファージにおける本機能不全が, 動脈硬化症の発症に寄与する可能性が指摘されており, リソソーム活性を適切に調節することは, 本疾病に対する予防戦略となりうる。本研究では, 日常的な食事から摂取可能なポリフェノール類に着目し, 本分解活性を亢進する食品成分の探索と作用機序の解析を行った。

**【方法と結果】** J774.1マウスマクロファージ様細胞に対して計54種類の天然ポリフェノール化合物をそれぞれ投与し, DQ-BSA の分解量を指標にリソソーム活性を評価した。その結果, 数種のフラボノール類を投与した細胞のリソソーム活性が有意に亢進した。mTOR 阻害剤である Torin1にも同様の活性が認められたことから, 本細胞系におけるリソソーム活性が, mTORC1または mTORC2シグナルを介して制御される可能性を想定した。興味深いことに, 評価した食品成分の中で最も高い活性を示したイソラムネチンは, mTORC2の基質である Akt のリン酸化を抑制し, また, mTORC2の下流で活性制御される転写因子 FOXO3の標的遺伝子発現を誘導した。以上の結果から, イソラムネチンによるリソソーム活性の増強機構に mTORC2シグナルが関与する可能性が示唆された。現在, mTORC1/2活性をそれぞれ欠失した細胞を作出し, 本作用機序の更なる解析を進めている。

#### 6. CT 検査による医療被ばく低減に関する提言からみた徳島大学病院の CT 検査の推移

吉原 穂積, 吉田みどり, 細木 秀彦, 水頭 英樹, 前田 直樹, 誉田 栄一 (徳島大学大学院医歯薬学研

究部歯科放射線学分野)

音見 暢一, 天野 雅史, 湯浅 将生, 山田 健二,  
川田 直伸, 原田 雅史, 誉田 栄一 (徳島大学病院  
放射線部)

音見 暢一, 原田 雅史 (徳島大学大学院医歯薬学研  
究部放射線医学分野)

X線を利用した診断・治療は国民の健康に多大な恩恵をもたらしているが、一方で患者の医療被曝が増加している。国連科学委員会の2008年の報告書によると、日本平均の医療被曝は3.87mSvで自然放射線の2.1mSvを大きく上回っている。特にX線CTによる被曝は、医療被曝の50%を占めている。世界的にみると、人口100万人当たりのCT装置は日本が101台と最大で、2番目のオーストラリアの54台の約2倍となっている。日本ではCT撮影件数は毎年増加している。また本年4月には厚生労働省よりCT撮影時の患者被曝記録の義務化の方針が打ち出された。すなわち徳島大学病院でもCT検査数の推移を調査し、現状を把握することが重要である。本研究では徳島大学病院における2001年から2017年までのCT撮影件数を調査し、全国のCT撮影件数との比較を行った。徳島大学の撮影件数の推移は年々増加を示し、16年間の増加は約2.5倍であった。この増加率は全国平均を上回っていた。放射線診療に関わる者には、放射線利用の有効性を損なうことなく必要以上の被曝を避け、医療被曝を低減することが求められ、特にCTについて重要である。さらに年齢を考慮する必要がある。超音波検査やMRI検査などのX線を用いない代替検査の可能性などを一層考慮する必要があると提言が述べているので、徳島大学病院におけるCT撮影状況を精査する必要があると示唆された。

#### 7. リゾフォスファチジン酸を標的にしたアレルギー性気道炎症制御についての検討

近藤 真代, 坂東 弘基, 香川 耕造, 西村 春佳,  
小山 壱也, 佐藤 正大, 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  
究部呼吸器・膠原病内科学分野)

吾妻 雅彦 (同 医療教育開発センター)

小川 博久 (同 疾患病理学分野)

【目的】リゾフォスファチジン酸 (LPA) は、CD4陽性細胞のIL-13遺伝子発現を増強し、抗原感作により喘息

患者肺胞洗浄液 (BALF) 中のLPAは増加し、LPA吸入は好酸球性気道炎症を誘導する。一方LPA2KOマウスでは急性アレルギー性気道炎症が抑制される等の報告があり、アレルギー性気道炎症にLPAの関与が示唆される。しかしながら、その機序は不明でありマウスモデルを用いて検討を行った。【方法】BALB/cマウスにLPAを隔日5回点鼻し、最終点鼻24時間後にBALFを採取し、肺の摘出を行い各種解析を行った。また、ヤケヒョウヒダニ抽出物 (Dp) を腹腔内投与し感作後、Dpを経鼻投与して作成した急性アレルギー気道炎症モデルに、LPA antagonistを6回経鼻投与し、最終点鼻24時間後にBALF、肺の摘出を行い各種解析を行った。【結果】LPA点鼻により、マウスBALF中の細胞数増加、IL-13、肺IL-33の有意な上昇をもたらした。急性アレルギー気道炎症モデルマウスに対するLPA antagonist投与は、気道過敏性やBALF中の総細胞数・好酸球数、IL-13や肺IL-33の増加を抑制した。肺病理学的変化についての検討も行った。【結論】LPAはアレルギー性気道炎症に関与し、LPAの阻害が治療標的になる可能性が示唆された。

#### 8. シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の探索とその有効性の検証

合田 光寛, 濱野 裕章, 岡田 直人, 今西 正樹,  
座間味義人, 桐野 靖, 中村 敏己, 寺岡 和彦,  
石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

齊家 和仁, 新村 貴博, 今西 正樹, 座間味義人,  
池田 康将, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研  
究部臨床薬理学分野)

伊勢 諒, 石澤 有紀, 堀ノ内裕也 (同 薬理学分  
野)

中馬 真幸, 武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理  
センター)

【目的】シスプラチン誘発腎障害は、治療継続の妨げとなる場合があり、臨床上大きな問題となっている。一方で、現在、シスプラチン誘発腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、水分負荷などが推奨されているが、患者への負担も大きく、新しい予防法の確立が求められている。そこで、本研究では、ビックデータ解析を用いた腎障害予防薬候補の探索、およびその薬剤の有効性を検証するための基礎的実験を行なった。



【方法】FEARS (大規模副作用症例報告データベース) および LINCS (遺伝子発現データベース) を用いて、既存薬の中からシスプラチン誘発腎障害を軽減させる可能性のある薬剤を抽出し、腎障害予防薬候補とした。さらに、C57BL6マウスを用いてシスプラチン誘発腎障害モデルを作製し、各種検査値および病理学的評価により腎障害の程度を評価し、予防薬候補薬剤の腎障害抑制効果を検証した。

【結果】FEARS および LINCS 解析によって、シスプラチンとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品として、3種類の薬剤が抽出された。シスプラチン投与により作製した腎障害モデルマウスに各予防薬候補を4日間投与したところ、シスプラチン誘発腎障害を有意に抑制することが明らかになった。

【結論】本研究の結果より、FEARS, LINCS により抽出した既存医薬品がシスプラチン誘発腎障害の予防薬になる可能性が示唆された。

#### 9. 自家網膜移植術を施行した症例

山田 光則 (山田眼科)

前野 貴俊 (東邦大学医療センター佐倉病院眼科)

山田 桂子 (ハーバード大学 BID 医療センター眼科)

【背景】 現在 iPS 細胞や ES 細胞を網膜細胞に分化させて網膜に移植する治療法が検討されているが、周辺部網膜を黄斑部に自家移植して、解剖学的にも機能的にも良好な結果が得られるとすると、網膜再生医療の領域での大きな paradigm shift となる可能性があると考えられている。

【方法】 今回72歳と82歳の女性で複数回の手術歴のある難治性黄斑円孔を有する2症例に、米国 Duke 大の Mahmoud らの方法にもとづき自家網膜移植手術を行った。散瞳不良のため耳上側の周辺網膜に網膜剥離を作成後、病巣より0.5乳頭径大きな遊離移植片を採取し、黄斑円孔内へ埋没させ眼内のガスをシリコンオイル (SO 1000cs) に置換し、3ヵ月後に SO を抜去した。

【結果】 原法と違いパーフルオロカーボンを使用しなかった。移植片断端の神経網膜層と円孔縁のそれとの連続性を光干渉断計 (OCT) で確認できた。術後視力も症例1は0.06→0.15へ症例2は指数弁→0.05へ改善していた。

【考按】 以前から網膜中心動脈の閉塞が4時間以上つ

づくると神経網膜内層に深刻な不可逆的損傷が生じるとされており、網膜循環が遮断された遊離網膜弁が再び視神経へシグナルを送れることは困難と思われてきた。グリアであるミューラー細胞は成人の周辺網膜でその progenitor 的性格を有していると考えられるが、移植された網膜弁でも stem cell のように内層に移動して外層の神経網膜の修復を促進する可能性が推察される。

#### 10. 血液透析患者における尿路疾患による菌血症の検討

西谷 真明, 阪野 太郎, 伊藤 文子 (社会医療法人川島会川島病院泌尿器科)

横田 成司 (同 鳴門川島クリニック)

島 久登, 水口 潤 (同 川島病院腎臓内科)

目的：維持血液透析患者の血液培養陽性例は、免疫能低下や低栄養状態などの背景因子の影響もあり予後不良とされている。今回、維持血液透析患者で尿路疾患を原因として血液培養陽性となった症例の臨床像を検討した。対象と方法：2013年1月より2018年3月までに維持血液透析患者で尿路疾患を原因として血液培養陽性となった6例 (男性4例, 女性2例) について臨床的検討を行った。

結果：血液培養陽性時の平均年齢は76.2歳 (64-81歳)、透析導入からの平均経過期間は49.0ヵ月 (0-97ヵ月) であった。透析導入の原疾患は糖尿病性腎症が5例, ANCA 関連腎炎が1例で、6例全例で糖尿病を合併していた。診断は急性前立腺炎2例, 前立腺膿瘍1例, 急性腎盂腎炎1例, 結石性腎盂腎炎1例, 尿閉による両側水腎症を伴う腎盂腎炎1例であった。血液培養では、5例に大腸菌 (うち2例で ESBL 産生), 1例に肺炎桿菌が同定された。全例に感受性のある抗菌薬を投与するとともに、前立腺膿瘍症例に対しては経会陰的ドレナージ, 結石性腎盂腎炎症例に対しては尿管ステント留置, 尿閉による両側水腎症を伴う腎盂腎炎症例には膀胱カテーテル留置を行うことにより、全例で治癒が得られた。

結論：尿路疾患による血液培養陽性例では、適切な抗菌薬を投与するとともに速やかなドレナージを考慮することにより、維持血液透析患者においても比較的良好な予後が得られると考えられた。

## 11. 当科における高齢者肺癌の臨床的検討

高橋 直希, 荻野 広和, 埴淵 昌毅, 西條 敦郎,  
飛梅 亮, 香西 博之, 米田 浩人, 福家 麻美,  
三橋 惇志, 宮本 憲哉, 軒原 浩, 後東 久嗣,  
西岡 安彦 (徳島大学病院呼吸器・膠原病内科)  
埴淵 昌毅 (公立学校共済組合四国中央病院臨床研究  
センター)  
軒原 浩 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

【目的】高齢者肺癌の臨床的特徴を明らかにすることを目的に後ろ向き研究を行った。

【方法】2012年4月から2015年3月に当科で診断した原発性肺癌349例のうち333例を対象とした。その中で高齢者の臨床的特徴や治療成績を若年者と比較した。

【結果】高齢者群の性別、組織型、臨床病期の割合は若年者群と同等であった。PSは若年者群と比較し不良であり、併存症数および標準治療未実施の割合が有意に高かった。根治的切除が施行された早期症例では、高齢者群の無再発生存期間、全生存期間は若年者群と同等であった。また標準的治療が施行された進行例において、高齢者群の1次化学療法は無増悪生存期間は若年者とはほぼ同等であり (5.7ヵ月 vs. 5.2ヵ月,  $p=0.083$ ), またGrade3以上の有害事象の発症数に差はなかった。しかし高齢者群において実施化学療法レジメン数が少なく、全生存期間中央値も不良であった (13.4ヵ月 vs. 28.0ヵ月,  $p<0.001$ )。

【総括】高齢者肺癌は病期を問わず標準治療の有効性や忍容性は若年者とはほぼ同等であるが、併存症数や標準治療未実施の割合が多く、進行症例では予後不良となる可能性が示唆された。

## 12. 消化器がん患者における入院時の栄養指標が退院時の Barthel Index に及ぼす影響について

松本 明彦, 江西 哲也, 西 仁美 (徳島市民病院  
リハビリテーション科)  
松本 明彦, 西 仁美, 上田 博弓 (同 栄養サポ  
ートチーム)

【背景】近年では日本人の食事の欧米化により、消化器がんの罹患率は上昇傾向である。さらに治療過程で栄養不良を呈しやすく、退院時の Activities of Daily Living (ADL) に影響することを経験する。そこで消化器が

ん患者の栄養指標と入院時、退院時の ADL の関連を検討した。

【方法】消化器がんと診断され外科的治療を施行した91例を対象とした。検討項目は栄養指標として入院時の Modified Controlling Nutritional Status (MCONUT), ADL 指標として入院時、退院時の Barthel Index (入院時 BI, 退院時 BI) を測定した。検討方法は MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI の相関関係を検討した。

【結果】検討項目の平均値は MCONUT で  $4.9 \pm 2.4$ , 入院時 BI は  $21.9 \pm 17.9$  点, 退院時 BI は  $51.6 \pm 28.9$  点であった。MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI でそれぞれ負の相関関係を認めた。

【考察】MCONUT と入院時 BI, 退院時 BI は相関することが示唆された。MCONUT と入院時 BI が相関を示したことは、入院時すでに低栄養である可能性が考えられた。また退院時 BI も同様に相関を示したことは、ADL 改善は入院時の栄養状態に依存することが示唆された。

【結論】消化器がん患者では入院時の栄養状態が退院時の ADL に影響することが示唆された。

13. 徳島市民病院関節治療センターにおける患者調査  
長谷加容子, 岸 潤 (徳島市民病院関節治療セン  
ターリウマチ・膠原病内科)  
江西 哲也 (同 リハビリテーション科)  
樋口 忠弘, 竹内 誠, 佐藤 亮祐, 吉岡 伸治,  
中村 勝, 中野 俊次 (同 整形外科)

2012年4月に当院に設立した脊椎・人工関節センターは、整形外科による脊椎と下肢関節の手術に特化したセンターであったが、2018年4月から関節治療センターに改変した。新たに2名のリウマチ専門医がリウマチ・膠原病内科へ、手の外科を専門にしている医師1名が整形外科へ、それぞれ就任し、関節の機能障害をきたす疾患の治療を整形外科、リウマチ・膠原病内科、リハビリテーション科の3科で総合的に行う体制となった。2018年5月現在、関節治療センターのリウマチ・膠原病内科に通院している関節リウマチ患者の現状と整形外科、リハビリテーション科との連携に期待することを調査した。患者の概要は、患者数196名 (女性154名, 男性42名), 平均年齢48歳, 平均罹病機関6年3ヵ月, MTX 使用頻度52%, 平均MTX量8.1mg/週, ステロイド使用頻度16.3%, ステロイド使用量PSL1~4mg/日 22名, 5~

9mg/日9名, 10mg/日以上 1名, 生物製剤・JAK阻害剤使用35名(インフリキシマブ1名, エタネルセプト6名, アダリムマブ7名, ゴリムマブ2名, セルトリズマブ5名, トシリズマブ6名, アバタセプト5名, トファシチニブ2名, バリシチニブ1名)であった。連携に対する期待としては手術による疼痛コントロール, 手術・リハビリテーションによる関節機能の改善など挙げられた。

#### 14. 生活期脳卒中患者に対するロボットリハビリテーションの効果

高田 昌寛, 中内 沙恵, 木下 大蔵, 大寺 誠, 池村 健, 元木 由美, 武久 洋三(博愛記念病院)

##### 【はじめに】

訪問リハビリテーション(以下, 訪問リハ)を利用中の生活期脳卒中患者に対し, ロボットリハビリテーションとしてHonda 歩行アシスト(以下, アシスト)を導入し社会参加の拡大が得られたため報告する。

##### 【対象】

2010年7月くも膜下出血を発症した50歳代後半・男性, 翌月回復期病棟へ転院し, 2011年4月屋内交互型歩行器歩行・車椅子併用にて自宅退院した。2014年1月訪問リハ開始, 屋内両側杖歩行が可能となり, 2016年3月アシストを導入した。

##### 【方法】

2016年11月~2017年4月末までの外来診療時(1回/月)におけるアシスト実施前/後での1)10m快適歩行速度(以下, 歩行)・2)Functional-Reach-Test(以下, FRT)・3)重心動揺計前後径距離(以下, 前後径)及び, Modified-Fall-Efficacy-Scale(以下, MFES)を評価し, 比較検討を行なった。

##### 【結果】

実施前/後における6ヵ月平均値は1)0.67/0.72(m/sec)・2)18.8/27(cm)・3)5.42/7.04(cm)であった。最終診療時MFES121点, 屋外片側杖歩行獲得に至った。

##### 【考察】

実生活圏内でのアシスト使用により転倒恐怖感が軽減し, 社会参加の拡大が得られた。アシストは, 運搬可能かつ, 装着が簡便な為, 在宅生活期リハをサポートできる効果的歩行練習装置であると示唆された。

#### 15. 徳島市民病院緩和ケア病棟の現況報告

片山 和久(徳島市民病院緩和ケア内科)

多田 幸雄(腫瘍精神科)

惣中 康秀(腫瘍外科)

【はじめに】2015年4月に「がんセンター」を設立し, 2017年3月よりまずは「緩和ケア病床」の運用を開始し, 4月に腫瘍精神科医の着任後にそれを発展させる形で6月より「緩和ケア病棟」の運営を開始しております。「緩和ケア病床」から症例も含めて, 当院の「緩和ケア病棟」の現況報告とともに, ご紹介を兼ねてご報告させていただきます。

【現況の報告】2017年3月から2018年3月までの入院患者総数(のべ人数)は, 303症例(男性142人, 女性161人)でした。がん種別では, 消化器がん147人(48.5%), 婦人科がん56人(18.5%), 血液疾患32人(10.6%), 肺がん27人(8.9%), 乳がん15人(5.0%), 脳腫瘍10人(3.3%), 泌尿器がん7人(2.3%), その他9人(3.0%)でした。

開設当初は「緩和ケア病棟」の入院に関して各がんの担当科が主治医を務めており, 腫瘍精神科がサポートする形で運営しておりました。結果的に院内発生の方が優先となりましたので, 他病院からの入院を積極的にお引き受けすることが難しい状況でした。2018年3月より緩和ケア内科が着任し他病院からの受け入れも積極的に開始しております。

#### 16. 地域医療に, 阿波踊りの賑わいを

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)

河南 真吾(県立海部病院総合診療科)

鈴記 好博, 河南 真吾, 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】開催団体の累積赤字で, 2018年の阿波踊りの開催が危惧されている。徳島県の地域医療は, 阿波踊り文化の影響がある。1年間の活動をふりかえり, その賑わいを検証する。【方法】2017年の当院や演者の経験をまとめた。【結果】①踊り期間の8月12日から15日は週末と重なり, 参加しやすい日並びであった。関連病院と

なっている徳島大学の医局・研究室の連：三徳連（呼吸器・膠原病内科）、いちない連（血液・内分泌代謝内科）、地医輝連（総合診療部・地域医療サークルの合同連）、ハート連（循環器内科）に参加した。昼間には、消化器がん講演会，“Cancer meeting”，眉山学術シンポジウム，生命科学阿波おどりシンポジウムなどが開催され，著名な演者の講演を聞いた。②3月のとくしまマラソンでは，救急サポートランナーを務めた。沿道には，さまざまな連の応援がみられた。③7月16日には，ひわさうみがめトライアスロンの救護を務めた（美波町）。準備体操には，阿波踊り体操が行なわれた。④5月には，第8回日本プライマリケア連合学会が高松市で開催された。懇親会で阿波踊りを行い，盛会となった。⑤11月14日の「世界糖尿病デー」に合わせ，啓発のため，阿波おどり会館が青色に照明された。【結論】人口減少の加速している徳島県民の健康寿命は，運動不足から下位にあると報道された。交流人口を増やし，良い運動習慣となる阿波踊りを応援したい。

#### 17. 大動脈弁直下の His 束電位記録部位に副伝導路が存在し治療を断念した A 型 WPW 症候群の 1 例

土山 洋介，飛梅 威（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

飛梅 威，松本 和久，松浦 朋美，添木 武，藤本 裕太，原田 貴文，Robert Zheng，敷藤久美子，西條 良仁，上野 理絵，川端 豊，坂東 美佳，山田 なお，伊藤 浩敬，轟 貴史，伊勢 孝之，楠瀬 賢也，山口 浩司，八木 秀介，福田 大受，山田 博胤，若槻 哲三，佐田 政隆（同 循環器内科）

症例は，34歳女性。主訴は動悸。妊娠を契機に WPW 症候群と肥大型心筋症を指摘。頻拍の既往なく，ホルター心電図では，動悸時に PAC を認めるのみであったが，HCM もあり将来のリスク軽減のためカテーテルアブレーション希望。心電図上，A 型 WPW 症候群と考えられた。EPS では，副伝導路は順行性伝導のみであり，有効不応期は600/280ms であった。まず，左房弁輪において V activation mapping を施行したが，僧帽弁輪後中隔にて体表面の Δ波から11ms 程度の早期性を認める程度であり，更に右房・右室にて mapping を施行したが，His 束電位が記録される三尖弁輪部でいずれも 9 ms

程度の早期性を認めるのみであった。そこで，Trans-aortic approach にて Valsalva 洞・左室流出路の mapping を施行したところ His 束電位の記録される NCC/LCC 接合部直下の左室流出路にて最早期心室興奮を認めた。同部位にカテーテルを押し付けたところ，Δ波は消失したが，高度の脚ブロックを認めたことから，通電により房室ブロックを生じるリスクが高く，治療は断念した。数分後には Δ波と脚ブロックは改善を認めた。本症例では，副伝導路が心房期外刺激にて減衰伝導特性を示したことと併せ，非常にまれな Nodoventricular Mahaim fiber の存在が疑われたため報告する。

#### 18. S 字状中隔による著明な左室流出路狭窄によって生じた心不全に対してトルバプタンが著効した一例

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

症例は87歳，女性。1 ヶ月程前から動悸の症状を認め，呼吸困難が強くなるため救急受診。胸部レントゲンでは両側胸水を認めた。心電図では HR67回/分で洞調律，有意な ST-T 変化は認めず，心エコーでは左室壁運動異常はなく，EF73.7%と hyperkinetic だった。S 字状中隔による左室流出路の高度な狭窄と加速血流 ( $V_{max}=7.33\text{m/s}$ ， $PG=215\text{mmHg}$ )，収縮期僧帽弁前方運動を認め，それに伴う高度な MR を認めた。来院時の血液検査では心筋トロポニン T が陽性であり，冠動脈造影検査を施行したが，冠動脈に閉塞や有意狭窄は認めなかった。一般に S 字状中隔は病的意義はないとされるが，S 字状中隔を原因とする左室流出路狭窄により，心筋傷害が生じるほどの心不全を発症したと考えられた。胸水著明であり，フロセミドと ACE 阻害薬，β 遮断薬を少量より開始したが，頻脈性心房細動は続き胸水は減少しなかった。血管内 volume を保ちながらの利尿を期待し，入院4日目からトルバプタン内服を開始したところ，徐々に胸水は減少し酸素投与も中止できたため，入院7日目で退院となった。退院2ヵ月後に，労作を機に再度心不全を発症し入院となったが，トルバプタン増量で病態は速やかに改善した。S 字状中隔による著明な左室流出路狭窄によって生じた心不全に対してトルバプタンが著効した一例を経験したため，若干の文献的考察を

含めて報告する。

19. 胃巨大ポリープからの出血を契機に診断された Cowden 症候群の一例

大西 一 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
野田 和克, 田中久美子, 中村 文香, 藤野 泰輝,  
三好 人正, 北村 晋志, 岡本 耕一, 宮本 弘志,  
佐藤 康史, 六車 直樹, 岡久 稔也, 高山 哲治  
(同 消化器内科)  
久保 宜明 (同 皮膚科)  
坂東 良美 (同 病理部)  
岡村 誠介 (おかむら内科クリニック)

症例は60歳台, 女性。41歳時検診で胃, 大腸のポリポージスを指摘され, 特徴的な皮膚病変を有していたことから Cowden 症候群と診断された。今回は, 近医で上部消化管内視鏡検査 (EGD) を施行され, 胃に40mm 大のポリープを認めた。また血液検査で貧血 (Hb9.0) を認め, ポリープからの出血が疑われ, 精査を目的に当院に紹介。当院で施行した EGD では, 胃前庭部前壁側に40mm 大の発赤した分葉状の有茎性ポリープを認め, 頂部にはびらんと白苔の付着を認めた。同部位からの出血が強く疑われ, 悪性の可能性も否定できなかったため, 内視鏡的粘膜切除術を施行した。病理組織学的には, 腺窩上皮の増生と拡張した腺管を有する過誤腫性変化を認めたが, 悪性所見は認めなかった。また PTEN 遺伝子の解析を行ったところ, exon7 codon245 に変異 (c.733 C>T) を認めた。Cowden 症候群は PTEN 遺伝子に変異を有する常染色体優性遺伝性疾患であり, 特徴的な皮膚病変を有し, 全消化管に過誤腫性ポリポージスをきたす。消化管病変の有病率は約90%と高率であるが, 無症状のことが多く, ポリープの大きさも数 mm 程度のものが多く。PubMed による検索では, Cowden 症候群において上部消化管ポリープからの出血により貧血をきたす症例は, わずか数%と報告されている。また, 一般的に Cowden 症候群では exon5 変異が多いが, われわれは検索しえた限り貧血を合併した胃ポリープ症例は exon7, 8 に変異を有する傾向があり, これらの領域と上部消化管病変との間に何らかの因果関係がある可能性がある。

20. HIV 感染症の経過観察中にニューモシスチス肺炎をきたした1例

石谷 麻衣 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
石谷 麻衣, 宇高 憲吾, 関本 悦子, 柴田 泰伸,  
重清 俊雄, 尾崎 修治 (同 血液内科)  
手塚 敏史 (同 呼吸器内科)

【緒言】ニューモシスチス肺炎 (PCP) は代表的な日和見感染症であり, HIV 感染者においては CD4 数が200/ $\mu$ l 未満の症例が約90%を占めると報告されている。われわれは CD4 数が200/ $\mu$ l 以上にもかかわらず, 重症 PCP をきたした HIV 感染症患者を経験した。【症例】46歳, 男性。20XX-6 年に MSM パートナーから HIV 感染をきたし当科を受診した。急性期の症状は速やかに改善し, CD4 数は400-500個/ $\mu$ l であったため慢性期 HIV 感染症として経過観察中であった。20XX 年4月, 発熱と呼吸困難が出現したため受診した。胸部 CT にて両肺野にびまん性のすりガラス様陰影を認め, CD4 数468/ $\mu$ l,  $\beta$ -D グルカン798pg/ml であった。HIV 感染症に伴う PCP と診断し, 緊急入院となった。低酸素血症が著明であり, V60 マスクにより酸素化を図った。ST 合剤とステロイドの投与により PCP は改善し, 第6病日には V60 マスクを離脱した。PCP を発症したことで AIDS と診断し, 医療費助成制度の手続きを行った後, 抗 HIV 療法 (ART) を開始した。【考察】HIV 感染症における PCP の予防開始の基準の1つとして, CD4 数が200/ $\mu$ l 以下であることが挙げられている。しかし, CD4 数が200/ $\mu$ l を上回っていても PCP を発症する場合があります, より早期からの ART 開始を支援する環境作りが重要である。

21. 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) と胸水セルブロックにより診断にいたった悪性リンパ腫の1例

記本 直輝 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
阿部あかね, 今倉 健, 手塚 敏史, 稲山 真美,  
葉久 貴司 (同 呼吸器内科)  
宇高 憲吾, 柴田 泰伸 (同 血液内科)  
工藤 英治 (同 病理診断科)

症例は60代女性。3週間持続する咳嗽を主訴とし, 胸部 X 線で左肺野の透過性低下をみとめたため精査目的に当科紹介となった。胸部 CT で右肺上葉に不整結節様陰影,

両側肺上葉の小葉間隔壁の肥厚，両側胸水貯留，縦隔・両側肺門部・横隔膜上・腋窩のリンパ節腫大をみとめた。初診時胸水細胞診では悪性所見はみとめられず，#4Rリンパ節に対してEBUS-TBNAを施行した。裸核状細胞のびまん性増殖をみとめ，免疫染色ではCD20陽性，Ki-67>80%，synaptophysin，CK7，CK20陰性で小細胞癌は否定的であり，B細胞性悪性リンパ腫と考えられた。気管支鏡検査後に改めて胸水を採取しセルブロック作成したところ，TBNA検体と同様の病理結果であった。sIL2-Rは9180U/mLと高値であった。血液内科に転科後，R-CHOP療法を行い腫大リンパ節の縮小，胸水減量，咳嗽消失をみとめている。

EBUS-TBNAは肺門・縦隔リンパ節腫に対する診断に用いられ，癌のリンパ節転移やサルコイドーシスの診断において有用性が高い。しかし悪性リンパ腫の診断における有用性についての報告は少なく，実際には侵襲が大きい外科的生検が行われることも多い。

今回，比較的侵襲性の低いEBUS-TBNAと胸水セルブロック検査により診断に至った悪性リンパ腫の一例を経験したので報告する。

## 22. 不明熱と著明な高CRP血症を呈したCD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

宮上 侑子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
宮上 侑子，中村 信元，岡本 恵伸，大浦 雅博，曾我部公子，岩佐 昌美，原田 武志，藤井 志朗，賀川久美子，安倍 正博（同 血液内科）  
三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）  
上原 久典（同 病理部）

症例は68歳女性。50歳より糖尿病，60歳で脳梗塞の既往あり。X年2月中旬に転倒による右足関節骨折に対して骨接合術を施行した。3月より38℃の稽留熱が持続し，CRP 4.56mg/dlで抗菌薬は無効，各種自己抗体も陰性で黒色便をきたし4月中旬に入院した。全身浮腫，胸腹水あり，CTでは右頸部に3cm大，傍大動脈にもリンパ節腫脹があり，WBC 13000/ $\mu$ l，Hb 5.5g/dl，Plt 30.2万/ $\mu$ l，PT-INR 2.13，APTT 45.6sec，LDH 286U/l，ALP 1205U/l，sIL-2R 5400U/l，CRP 27.5mg/dl。頸部リンパ節生検では大型の異型細胞が出血や壊死を伴って増殖し，CD10，CD20，ALK陰性，CD79 $\alpha$ ，CD30，MUM-1，bcl-6陽性，Ki-67 75%，JH遺伝子再構成陽性で骨

髄浸潤もみられ，CD20陰性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）Stage IVBと診断した。PSLは無効で，たこつば型心筋症と肺水腫を発症したため人工呼吸管理下で減量CHOP療法を行い，速やかに炎症所見と全身状態は改善した。治療前からCD20陰性を呈するDLBCLはまれで，本例ではキャッスルマン病様の著明な炎症所見を呈して急速に全身状態が悪化する経過をとり，示唆に富む症例と考えられた。

## 23. 免疫介在性壊死性ミオパチーの1例

森 あずさ（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
森 あずさ，内藤 伸仁，坂東 紀子，原田 紗希，河野 弘，豊田 優子，後東 久嗣，西岡 安彦（同呼吸器・膠原病内科）  
山崎 博輝，梶 龍兒（同 神経内科）  
林 理恵，久保 宜明（同 皮膚科）

【症例】57歳，男性。【臨床経過】数年前から古紙を扱う仕事に従事していた。X-1年12月両手指の冷感，疼痛，色調変化が出現した。X年1月咳，労作時呼吸困難，軽度の嚥下困難感が出現し，当院皮膚科を受診した。手指PIP関節遠位の皮膚硬化をみとめ全身性強皮症と診断された。胸部X線写真で間質性肺炎が疑われ，当科に紹介，2月に精査のため入院した。皮疹は認めず，血清中筋原性酵素上昇，全身性炎症所見，筋炎を示す筋電図変化，筋生検で炎症性筋疾患として矛盾しない所見を認め，厚労省の診断基準にて多発性筋炎と診断した。抗Jo-1抗体や抗ARS抗体は陰性だった。間質性肺炎を合併しており，プレドニゾロン（PSL）60mg/dayとタクロリムス（Tac）で治療を開始した。その後，筋病理の専門的な診断と抗SRP抗体陽性が判明し，免疫介在性壊死性ミオパチーと診断した。治療により症状は軽快，CKは低下し，PSLを漸減中である。【考察】免疫介在性壊死性ミオパチーは，免疫学的異常を背景として，組織学的に活動性の筋線維壊死・再生変化が認められる疾患群で，抗SRP抗体や抗HMGCR抗体の出現と関連している。四肢近位部優位の左右対称性の筋力低下と筋萎縮，CK著明高値，治療抵抗性が特徴的とされるが，本症例は抗SRP抗体陽性，CKは著明高値だったが筋症状は軽微で，免疫抑制薬の併用により，経過は良好であった。

#### 24. ANCA 関連血管炎との鑑別を要した IgG4 関連腎疾患の 1 例

宮上 慎司 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
 宮上 慎司, 小野 広幸, 岸 誠司, 稲垣 太造,  
 湊 将典, 上田 紗代, 西村 賢二, 柴田恵理子,  
 田蒔 昌憲, 岸 史, 村上 太一, 安部 秀斉,  
 長井幸二郎 (同 腎臓内科)  
 近藤 英司 (同 耳鼻咽喉科)  
 内藤 伸仁, 西岡 安彦 (同 呼吸器・膠原病内科)

【症例】67歳, 女性

【主訴】倦怠感

【現病歴】20XX 年 1 月に近医で中耳炎に対して保存的治療を受けたが改善しなかった。CT で右中耳に軟部陰影を認め, MPO-ANCA 陽性であり, 同年 2 月に当院耳鼻咽喉科を受診した。CRP 高値と IgG4 高値も認め, ANCA 関連血管炎や IgG4 関連疾患が疑われた。4 月には倦怠感が出現し, 腎機能障害 (Cr 0.58→1.36mg/dl) も認めた。5 月に中耳組織生検を施行したが確定診断に至らず, 急性腎障害 (Cr 3.52mg/dl) を呈した。

【臨床経過】急性腎障害の鑑別を進め, 腎前性, 腎後性は否定された。腎生検にて尿細管間質に高度の単核球を中心とする炎症細胞浸潤を認め, その細胞は IgG4 陽性であった。日本腎臓学会の診断基準に合致し, IgG4 関連腎疾患と診断した。糸球体の半月体形成や小動脈の血管炎などの所見は認められなかった。単純 CT では腕頭動脈周囲や総腸骨動脈周囲に軟部陰影を認め IgG4 関連動脈疾患の合併も示唆された。プレドニゾロン 30mg (0.6 mg/kg) で治療を開始した。高 K 血症と尿毒症症状の増悪を認め, 一時的に血液透析を要したが病態は寛解した。

【考察】ANCA 関連血管炎と鑑別を要した IgG4 関連腎疾患を経験した。本症例は MPO-ANCA 陽性であったが糸球体病変や血管炎を示唆する所見も認めなかったことから ANCA 関連血管炎の併発は否定的であった。

#### 25. 大動脈弁人工弁 (機械弁) 置換術後遠隔期に生じた OMI-VT storm に対し経心房中隔的に施行したカテーテルアブレーションが著効した 1 例

高橋 未奈, 飛梅 威 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
 飛梅 威, 松本 和久, 松浦 朋美, 添木 武,

藤本 裕太, 原田 貴文, Robert Zheng, 敷藤久美子,  
 西條 良仁, 上野 理絵, 川端 豊, 坂東 美佳,  
 山田 なお, 伊藤 浩敬, 轟 貴史, 伊勢 孝之,  
 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受,  
 山田 博胤, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例は, 68歳女性。主訴は動悸。51歳時に感染性心内膜炎に伴う大動脈弁閉鎖不全症に対し, 大動脈弁人工弁置換術 (機械弁) 施行。67歳時動悸にて前医救急外来受診。心電図にて HR 210/分の心室頻拍を認め, アミオダロン・硫酸マグネシウム投与されるも停止せず, DC 200J 施行され停止。入院後精査にて心尖部陳旧性心筋梗塞に伴う心尖部瘤に伴う心室頻拍が疑われた。ICD 植込み後, アミオダロン・メキシレチン内服開始され退院。以後落ち着いていたが, 5ヵ月後に心室頻拍による ICD 頻回作動を認め, 前医受診。緊急入院となり, リドカイン・ソタロール・硫酸マグネシウム等で内服調整されるも心室頻拍のコントロールがつかず, 加療目的にて当院転院。心室頻拍に対しカテーテルアブレーション施行。大動脈弁が人工弁 (機械弁) であるため, 経大動脈的なアプローチは不可能であったため, 経心房中隔的にカテーテルを挿入手技を施行。心尖部に心室瘤と低電位領域を認めた。心室頻拍中に心室瘤の心室中隔側に最早期興奮部位と mid-diastolic potential を認めたため, 同部位に通電施行。通電中に心室頻拍は停止し, 以後, 心室頻拍は誘発不能となった。以後薬剤の減量を行いつつ外来フォローを行っているが心室頻拍の出現は認めていない。

#### 26. 永久ペースメーカー植込みが必要となった頸髄損傷の一例

中野 勇希, 高丸利加子, (徳島県立中央病院医学教育センター)  
 中野 勇希, 市原新一郎, 早瀬 修, 高丸利加子,  
 片岡 秀之 (同 総合診療科)  
 小阪 浩史 (同 整形外科)  
 飯間 努 (同 循環器内科)  
 割石精一郎, 筑後 文雄 (同 心臓血管外科)

徐脈や心静止を頻回に繰り返し, 永久ペースメーカーの植込みが必要となった頸髄損傷の一例を経験したので, 若干の文献学的考察を加えて報告する。

<症例>

50歳代, 男性。

20XX/4/XX, 飲酒後に前額部から転倒。CPA となり、バイスタンダー CPR が施行されている。救急隊現着時には心拍再開しており、当院 ER に搬送。来院時意識レベルは GCS: E1V1M1, 循環動態は不安定で四肢の弛緩性麻痺を認めた。CT では明らかな頭蓋内病変や骨折脱臼, 軟部損傷などを認めなかった。頸髄損傷とそれによる神経原性ショック・CPA を疑い, カテコラミン投与, 気管挿管などを施行し総合診療科に入院, ICU 入室となった。

第5病日頃より吸引や体交で一過性の徐脈を認める様になった。

第9病日に施行した MRI で C3/4 レベルの頸髄損傷を認めた。

同日, 気管支鏡下で吸痰中, 心静止となり CPR 開始。アトロピン投与も行い, 心拍再開した。頸髄損傷による交感神経遮断から副交感神経が活動亢進となり心静止に至ったと考えられた。

その後も吸痰や体交で頻回に心静止となり, その度に CPR やアトロピン投与を行なった。第17病日になっても改善なく, イソプロテレノール持続投与下でも心静止を繰り返したため, 第18病日に CAG にて冠動脈病変がないことを確認後, 一時ペーシングを施行。第20病日に永久ペースメーカー植込みを行なった。

その後は循環動態も安定。四肢麻痺の改善はないものの意識レベルは回復基調で瞬きや口の動きで意思疎通が可能となり, 第24病日に一般病棟に転棟となった。

## 27. 宿便性イレウスに対し内視鏡的閉塞解除に成功した1例

富山 翔悟 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
香川美和子, 松本 友里, 田村 潮, 大塚加奈子,  
森 敬子, 林 真也, 高橋 幸志, 鈴木 康博,  
中本 次郎, 青木 秀俊, 柴田 啓志 (同 消化器内科)

【症例】80代女性【主訴】腹痛【現病歴】右上腕骨骨折の加療目的で前医に入院中, 腹痛が出現した。CT で左側結腸に便塊様の異物を認め, それより口側腸管が著明に拡張しており宿便性イレウスと診断され当院へ搬送された。【臨床経過】緊急手術を考慮し外科医へ相談したが, 高齢で基礎疾患多数あり手術のリスクが非常に高いと考えられた。また, 血液検査では CK や LDH の上昇

など腸管虚血を疑う所見に乏しく, CT 上明らかな free air を認めなかったことからまずは内視鏡的に閉塞解除を試みる方針とした。内視鏡を挿入したところ SD 付近に3~4 cm 大の楕円形の便塊を認め, その近傍に比較的広範囲の地図状潰瘍を認めた。便塊は硬い繊維物質であり各種デバイスにより細かく破碎して大きめの破片を回収し, グリセリン浣腸を散布し終了した。その後多量の排便・排ガスが得られ, 症状は改善した。翌日より食事摂取を再開したが, 症状の再燃は見られず経過良好にて転院となった。【考察】宿便性イレウスでは保存的加療により閉塞性大腸炎をきたし致命的になることがあるため手術適応となることが多い。しかし症例の多くは年齢や基礎疾患, ADL 低下に伴う腸管蠕動低下が背景にあり, 手術のリスクが高い。本症例のように明らかな腸管虚血, 穿孔などが無い宿便性イレウスに対して内視鏡による閉塞解除は低侵襲であり, 治療の選択肢となりうると考えられる。

## 28. 既往歴を重んじるべきであった消化管出血の一例

八木 一成 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
森 勇人, 藤本 啓介, 藤本 和也, 佐尾山裕生,  
石川 大地, 松下 健太, 四方 祐子, 川下陽一郎,  
近清 素也, 大村 健史, 中川 靖士, 広瀬 敏幸,  
倉立 真志, 八木 淑之 (同 外科)  
藤本 鋭貴, 筑後 文雄 (同 心臓外科)

【症例】86歳女性【主訴】気分不良, 意識消失【既往歴】20XX-8年に腹部大動脈瘤に対してYグラフト置換術, 胸部大動脈瘤に対し, ステントグラフト内挿術。【現病歴】20XX年A月5日に血便を主訴に当院救急外来を受診し, 精査加療の目的で同日消化器内科に入院。上部下部消化管内視鏡検査を施行するも, 明らかな出血源は同定できず, 憩室出血疑いで自宅退院。同14日, 喫煙後に気分不良を訴えた後に, 意識を消失し, 当院に救急搬送。到着時, GCS E4V4M6, 血圧88/50mmHg, 脈拍85回/分, 呼吸数26回/分, SpO2 90% (room air), 体温36.9℃。下腿の網状皮斑, 乳酸値の上昇を認め, ショックと考えた。直腸診で鮮血便を認め, 消化管出血による循環血液量減少性ショックを疑った。大動脈瘤治療後であり, 大動脈腸管瘻を疑い緊急で造影CTを撮影したところ, 右総腸骨動脈に仮性動脈瘤と周囲小腸の液体貯留を認めた。同日, 血管造影を行ったところ, 腸管内が造影され総腸



骨動脈瘤小腸瘻と診断し、ステントグラフト内挿術を施行。同16日、感染リスク軽減の目的で、瘻孔部の小腸部分切除術を施行。術後、感染徴候は認めず、経過は良好。

【考察】大動脈瘤術後の大動脈腸管瘻の発生頻度は1%以下と非常にまれであるが、診断治療が遅れると致死的な疾患である。大動脈の手術が既往にある患者が消化管出血をきたした際には、大動脈腸管瘻を常に頭の片隅において診断にあたる必要があると考えた。

#### 29. アナフィラキシーショックに *H.pylori* 除菌薬による

急性汎発性発疹性膿疱症を合併した1例

三好 彩佳 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
三好 彩佳, 松下 健太, 荒瀬 美晴, 湯浅 志乃,  
大村 健史, 三村 誠二 (同 救急科)  
高丸利加子, 中野 勇希, 早瀬 修, 片岡 秀之,  
市原新一郎, (同 総合診療科)  
辻本 賀美, 山村 里恵, 敷地 孝法 (同 皮膚科)

【背景】アナフィラキシーショックによる死因は、窒息・呼吸不全、循環不全であり、初療ではショックの離脱に重点が置かれ、他の病態が合併している場合診断が遅れることがある。

【症例】51歳男性。十二指腸潰瘍を指摘され *H.pylori* 陽性であったため、ポノサップバックRを内服した。内服4時間後に痒みが出現し、8時間後に悪寒が出現したため近医を受診した。初診時のsBPは110mmHgで、PSL投与したが症状改善なく、嘔気あり、sBP90mmHgに低下したため、アドレナリン筋注後に当院救急搬送となった。来院時sBP160mmHgに上昇しており、38.8度の発熱、腹部と下肢に紅斑を認めた。血液検査で炎症反応は認めず、アナフィラキシーショックの診断で経過観察目的に入院となった。第1病日、発熱は持続しsBP100mmHgと低下、炎症反応上昇を認めたことからトキシックショック症候群も考慮しVCM投与を開始した。第2病日、腹部と下肢に帽針頭大の膿疱が出現し、急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) の診断基準を満たしたため、PSL投与開始した。以降、解熱傾向、皮疹は消退傾向となった。

【考察】AGEPは、重症型の薬疹の1つである。*H.pylori* 除菌療法の副作用として、2~5%の患者に皮疹を認める。近年 *H.pylori* 除菌後のAGEPの報告が多いとされており、本症例では、第2病日に診断基準の主要所見す

べてを満たし確定診断に至った。薬剤によるアナフィラキシーショックの場合、AGEPが合併する可能性も考慮する必要がある。

#### 30. 腹水細胞診が診断の契機となった卵管上皮内癌の一例

高橋 智子 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)  
岡田 真澄, 湊 沙希 (同 産婦人科)  
佐竹 宣法 (同 臨床検査科)

近年、卵巣・卵管・腹膜の高異型度漿液性癌 (HGSC) の多くが、卵管上皮から発生し、その前駆病変は漿液性卵管上皮内癌 (STIC) であるという概念が支持されている。STICは非浸潤性の上皮内癌だが、大部分は卵管采に存在しており、卵巣や腹膜に播種する可能性が高いが、術前に診断することは極めて困難である。今回、良性疾患に対する両側付属器切除術後に、腹水細胞診を契機としてSTICと診断した一例を経験したので報告する。症例は62歳、女性、2妊2産。20年前より他院にて約5cm大の右卵巣囊腫を指摘され、経過観察されていた。約2年前より当院へ転院し、卵巣囊腫に変化がないため経過観察していたが、骨盤臓器脱の症状が出現、増悪したため、今回腹腔鏡補助下腔式子宮摘出術・両側付属器摘出術・腔閉鎖術を行った。子宮は萎縮しており、左付属器には肉眼的に異常は認めなかった。右卵巣は鷲卵大に腫大していた。腹腔内に腹水は認めず、腹腔洗浄細胞診を採取したところ、核が腫大し、クロマチンの増量した細胞が集塊状に出現していた。右卵巣腫瘍は漿液性囊胞腺腫であった。病理組織学的に原発巣検索を行ったところ、左卵管采に異型卵管采上皮が乳頭状、不規則な管腔形成性に増殖している部分を認めた。間質浸潤はなくSTICと診断した。良性疾患においても、腹水細胞診や腹腔洗浄細胞診を施行することで、STICを発見しうる可能性が示唆された。

#### 31. 転移性膀胱癌に対する Pembrolizumab の投与経験

武原悠花子 (JA 徳島厚生連吉野川医療センター)  
武原悠花子, 喜多 秀仁, 上野 恵輝, 林 秀樹,  
水田 耕治, 橋本 寛文 (同 泌尿器科)

症例は70代男性。2018年1月に肉眼的血尿を主訴に前

医を受診し、尿細胞診で class V, 超音波検査で膀胱腫瘍と右水腎症を認めたため精査加療目的で当科紹介となった。CT では右下部尿管に浸潤する膀胱腫瘍と右水腎・尿管症および肝転移を指摘された。2月に TUR-biopsy を行ったところ、膀胱底部から三角部にかけて広汎な腫瘍を認めた。病理組織検査の結果は G2相当の浸潤性尿路上皮癌であった。以上より cT3以上 N0M1c, cStage IV と診断し、同月より GC 療法を開始した。2コース終了時の CT では肝転移の縮小を認め、RECIST では PR 相当と思われた。5月3コース終了後に効果確認のため TUR-biopsy を行った。病理検査の結果は G3相当の高異型度浸潤性尿路上皮癌であった。また、同月施行した CT では肝転移巣の増大を認め、6月より2次治療として Pembrolizumab を導入した。今後も効果を確認しながら投与を継続する予定である。

抗 PD-1抗体薬である Pembrolizumab は、癌化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して2017年12月に適応が追加され、新たな選択肢として注目されている。尿路上皮癌に対する Pembrolizumab の有用性と副作用などに関して、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 32. 日本紅斑熱の二例

高丸利加子, 中野 勇希 (徳島県立中央病院医学教育センター)

高丸利加子, 市原新一郎, 早瀬 修, 中野 勇希, 片岡 秀之 (同 総合診療科)

敷地 孝法, 山村 理恵 (同 皮膚科)

山口 普史 (同 感染症科)

#### <症例 1>

60歳代, 男性。

主訴: 発熱, 発疹, 下痢。

20XX/4/XX, 全身発赤, 下痢が出現。翌日には発熱も認めたため近医受診。CAM などの処方を受けるも症状の改善を認めないため, 4/XX+2 に精査加療目的で総合診療科入院となった。右大腿上部に刺し口と思われる鱗屑あり。血液及び刺痕部皮膚生検検体を *Rickettsia japonica* PCR 検査に提出したところ, 血液は陰性であったが刺痕部皮膚で陽性となったため日本紅斑熱と診断した。MINO+CPFX で治療を開始 (CPFX は副作用で中断)。経過は良好で第8病日に退院となった。

#### <症例 2>

70歳代, 男性。

主訴: 発熱, 発疹。

20XX/5/XX, 全身痛, 倦怠感にて紹介元受診。CRP 上昇, 血小板減少, 肝機能障害などを認め, その後発疹や40度を超える発熱も出現したため, 5/XX+3 に精査加療目的で総合診療科入院となった。左上腕に虫刺痕を認め, 血液及び刺痕部皮膚生検検体を *Rickettsia japonica* PCR 検査に提出したところ, 両検体で陽性となり日本紅斑熱と診断した。MINO で治療を開始。経過は良好で第9病日に退院となった。

#### <まとめ>

日本紅斑熱などのマダニ感染症を疑うときには, 血液のみならず虫刺痕部皮膚生検検体を用いた同定検査も同時に施行すべきである。