

第62回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 28 年 1 月 7 日）

1. Propofol for Anesthesia and Postoperative Sedation Resulted in Fewer Inflammatory Responses than Sevoflurane Anesthesia and Midazolam Sedation after Thoracoabdominal Esophagectomy

（プロポフォールによる麻酔と術後鎮静は、セボフルランによる麻酔とミダゾラムによる術後鎮静と比較して開胸開腹食道手術の炎症反応を抑制する）

中布 龍一

医歯薬学専攻・医学講座（麻酔蘇生学）

【対象と方法】開胸開腹食道がん手術をうける患者を術中麻酔と術後鎮静にプロポフォールを用いる群（PP 群：10 例）と術中麻酔にセボフルラン、術後鎮静にミダゾラムを用いる群（SM 群：10 例）に分けた。両群間で術後体温、C-reactive protein（CRP）、術後経過を比較した。

【結果】術後 6, 8, 10 時間の体温とピーク体温（℃）（ 37.6 ± 0.4 vs. 38.2 ± 0.6 ）は PP 群で有意に低値を示した。術後 2 日目の CRP（mg/dl）は 14.3 ± 3.9 vs. 20.6 ± 3.9 と PP 群で有意に低値を示し、ピーク体温と有意な正の相関関係（ $R = 0.533$ ）を認めた。術後経過は上腕三頭筋部皮下脂肪厚が PP 群で有意に保たれていた以外に両群間で有意差を認めなかった。

【結語】プロポフォールによる麻酔と術後鎮静は、セボフルランによる麻酔とミダゾラムによる術後鎮静と比較して食道がん手術後の炎症反応を抑制していた。

2. Several Ryanodine Receptor Type 1 Gene Mutations of p.Arg2508 Are Potential Sources of Malignant Hyperthermia

（リアノジン受容体 1 型の p.Arg2508 のいくつかの遺伝子変異は、悪性高熱症を引き起こす可能性がある）

三好 寛二

医歯薬学専攻・医学講座（麻酔蘇生学）

リアノジン受容体 1 型（Ryanodine receptor type1: RYR1）の p.Arg2508 の遺伝子変異（p.Arg2508His, p.Arg2508Gly, p.Arg2508Ser および p.Arg2508Lys）

の機能解析を行い、悪性高熱症（Malignant hyperthermia: MH）との関連を調査した。変異遺伝子を HEK-293 細胞に導入し、変異 RYR1 を発現させ、Caffeine および 4-choloro-m-crezol を負荷した際の細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。50%効果濃度について、変異 RYR1 と野生型（WT）を比較した。4 つの変異遺伝子から発現した RYR1 は WT と比べ、いずれも有意に 50%効果濃度が低く、いずれの変異遺伝子も機能的に MH と関連することが示された。p.2508 のアミノ酸の変異はわずかな変化で MH の原因となる重要な部位である可能性が示された。

3. Non-suppressive regulatory T cell subset expansion in pulmonary arterial hypertension

（肺動脈性肺高血圧症では制御性 T 細胞における非抑制性サブセットの異常を起こす）

佐田 良治

医歯薬学専攻・医学講座（循環器内科学）

【背景】肺動脈性肺高血圧（PAH）では炎症性血管リモデリングを起こすが、過去の研究では制御性 T 細胞（Tregs）の役割に関して一致した見解を見ない。Tregs は機能的に不均一なサブセットからなることが近年明らかとなった。本研究では PAH における Tregs の役割を明らかにすることを目的に、Tregs サブセットに着目し検討した。

【方法】PAH 患者 8 名と健常人 14 名の末梢血単核球を分離し、フローサイトメトリー法で Tregs サブセットの解析を行った。

【結果】PAH 群では健常群と比較して Tregs の割合が有意に増加（ $p < 0.05$ ）し、中でも非抑制性 Tregs サブセットが有意に増加（ $p < 0.01$ ）していた。また機能分子 CTLA-4 も有意に発現上昇（ $p < 0.05$ ）しており、活性化を反映したものと考えられた。

【結語】PAH では非抑制性 Tregs サブセットの増加、活性化が病態に関与することが示唆された。

4. Do lower target temperatures or prolonged cooling provide improved outcomes for comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia?

(低い目標体温もしくは冷却期間の延長は心停止後の昏睡状態の患者の予後を改善するか?)

香川 英介

医菌薬学専攻・医学講座 (循環器内科学)

【目的】心停止後の目標体温管理 (TTM) における目標体温, 冷却・復温期間と予後について検討した。

【方法】2003年～2014年に心停止後 TTM の行われた患者を後ろ向きに検討した。90日目の神経学的所見を検討した。

【結果】患者背景は各目標体温, 冷却・復温期間で同等だった。神経学的良好なものの割合は目標体温 <34度 (N=90), ≥34度 (N=147), 冷却期間 <28h (N=162), ≥28h, 復温期間 <28h (N=158), ≥28h で同等だった。目標体温 <34度は有意に出血性合併症が多く, 冷却期間 ≥28h と復温期間 ≥28h は有意に致死性不整脈と肺炎が多かった。経皮的心肺補助で蘇生された患者は, 目標体温 <34度は神経学的良好が多かった。

【結語】低い目標体温や長い冷却・復温期間は予後を改善せず, 合併症を増やす可能性がある。経皮的心肺補助による蘇生では, より低い目標体温が予後を改善する可能性がある。

5. Remnant pancreatic parenchymal volume predicts postoperative pancreatic exocrine insufficiency after pancreatectomy

(膵切除術後残膵体積と膵外分泌機能の検討)

岡野 圭介

医菌薬学専攻・医学講座 (外科学)

【背景】膵切除後は膵外分泌機能が低下しうる。

【目的】膵切除後の残膵体積と膵外分泌機能を検討。

【方法】膵切除後 227例で 13C 標識混合中性脂肪呼吸気試験にて膵外分泌機能を測定, 7時間 13C 累積回収率 (%CD-7h) < 5% を膵外分泌機能不全 (PEI)。CT volumetry で残膵体積を測定。術後 PEI 予測因子を検討。

【結果】年齢 64.6 ± 12.9 歳, 男性 127 例, 膵癌 82 例, 膵頭十二指腸切除 (PD) 174 例。%CD-7h は 4.7 ± 3.8%。128 例が PEI。残膵体積 21.7 ± 12.6 ml。%CD-7h と残膵体積は相関 (r=0.509, P < 0.001)。ROC 曲線で PEI の残膵体積 cut off 値は 24.1 ml (AUC: 0.791, 感度: 85.0%・特異度: 62.9%)。術後 PEI の予測因子は単変

量解析で膵癌・術前化学療法・PD・門脈合併切除・硬化膵・残膵体積 < 24.1 ml, 多変量解析で残膵体積 < 24.1 ml のみ (Hazard ratio: 5.94, 95%CI: 2.96-12.3, P < 0.001)。

【結論】膵切除後 %CD-7h と残膵体積は相関, 残膵体積 < 24.1 ml が術後 PEI の予測因子となりうる。

6. Nerve Growth Factor Expression Is Not Associated with Perineural Invasion in Extrahepatic Cholangiocarcinoma

(Nerve Growth Factor は肝外胆管癌における神経周囲浸潤との関連性を認めない)

浦部 和秀

医菌薬学専攻・医学講座 (外科学)

【背景】胆管癌の進展形式には神経周囲浸潤が知られ, 予後不良因子の一つと考えられているが, 神経周囲浸潤の予測因子は不明である。そこで, 他癌腫で予測因子候補との報告がある, Nerve Growth Factor (NGF) に着目し, 神経周囲浸潤や予後との関連性を検討した。

【対象と方法】1999年9月から2014年4月までに肝外胆管癌に対し切除手術を施行した 112 例 (遠位胆管癌 53 例, 肝門部領域胆管癌 59 例) を対象とし, 後方視的に免疫組織学的手法を用いて評価した。

【結果】低 NGF 群は 50 例 (45%), 高 NGF 群は 62 例 (55%) であった。NGF 発現と神経周囲浸潤の有無とは有意な相関を認めなかった (P = 0.942)。予後との関連性検討でも, NGF 発現は無再発生存期間 (P = 0.861), 全生存期間 (P = 0.973) とも相関を認めなかった。腫瘍位置別解析においても NGF 発現は神経周囲浸潤・無再発/全生存期間に有意な相関を示さなかった。

【結論】肝外胆管癌における NGF 発現は神経周囲浸潤や無再発生存期間, 全生存期間との関連性は認められなかった。

7. Fc-Gamma Receptor Polymorphisms Predispose Patients to Infectious Complications After Liver Transplantation

(Fc ガンマ受容体の遺伝子多型により肝移植後の感染症を予測できる)

清水 誠一

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座 (外科学)

自然免疫に関与する遺伝子のうち *CIQA* [276 A/G], *FCGR2A* [131 H/R] および *FCGR3A* [158 F/V] の一塩基多型 (SNP) が, 肝移植術後 30 日以内の感染症発症に関連するか検討した。*CIQA* および *FCGR2A* SNP は肝移植後の感染症発症と相関を認めなかった。*FCGR3A* [158 F/F or F/V] 群は [158 V/V] 群に比べ血流感染 (BSI) の発症率が高く, 予後不良であった。また *FCGR2A* と *FCGR3A* の SNP を組み合わせることで, BSI の発症率および予後の階層化が可能であった。*FCGR3A* の [158 F/F or F/V] 群においてグラム陽性球菌を起因菌とする BSI が多く, その 1/3 は MRSA であった。肝移植レシピエントの FcγR の遺伝子多型は, 肝移植術後早期の BSI 発症のリスク因子として, 起因菌推定や抗生剤選択に有用である可能性が示唆された。

8. Clinical characteristics and risk factors of enterococcal infections in Nagasaki, Japan: a retrospective study

(腸球菌感染症の臨床的特徴と危険因子 長崎における後方視的研究)

梶原 俊毅

展開医科学専攻・病態制御医科学講座
(分子内科学)

【背景】近年の Vancomycin 耐性腸球菌 (VRE) の増加, 免疫抑制状態患者の増加に伴い腸球菌感染症の罹患率, 死亡率が上昇していることより, 日本における腸球菌感染症の臨床的特徴と危険因子を検討した。

【対象と方法】2010 年と 2011 年に長崎大学病院で腸球菌が検出された 571 例のうち, 入院患者症例 540 例, 583 検体を検討対象とし, 感受性検査, 臨床的特徴, 危険因子について検討を行った。

【結果】182 例の感染症例があった。*E. faecalis* 感染症は尿路感染症が多く, *E. faecium* 感染症は肝移植後腹腔内感染症が多かった。VRE を認めなかった。危険因子は *E. faecalis* 感染症では, 尿路異常 (adjusted OR, 2.634; 95% CI, 1.294-5.362; $p = 0.008$), *E. faecium* 感染症では, 免疫抑制剤の使用 (adjusted OR 3.837; 95% CI, 1.397-10.541; $p = 0.017$) であった。

【考察】基礎疾患に尿路異常症を持つ症例, グラム陽性球菌による尿路感染症では *E. faecalis* 感染症を, 肝移植後等, 免疫抑制剤使用の症例では *E. faecium* 感染症を考慮すべきである。本研究により, 早期の治療介入や適正な抗菌薬の使用が行われることが期待される。

9. Direct and indirect influences of childhood abuse on depression symptoms in patients with major depressive disorder

(幼少期の被虐待体験がうつ病の重症度に及ぼす直接的, 間接的な影響)

林 優美

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座
(精神神経医科学)

【背景】うつ病は, 様々な要因の影響を受けるが, 要因相互の関連性を含めた影響は検討されていない。本研究の目的は, 構造方程式モデリング (SEM) を用いて, 幼少期の被虐待体験, パーソナリティー, ストレスのうつ病重症度への影響を明らかにすることである。

【方法】大うつ病性障害の 113 名 (男:女 = 55:58, 41.9 ± 11.2 歳) に, BDI-II, NEO-FFI, CATS, LES を行った。SEM を用いて, 仮想モデルの妥当性と各要因の関連性を検討した。

【結果】仮想モデルの適合度は良好であった。幼少期の被虐待体験はうつ病重症度に直接的な影響だけでなく, パーソナリティーを介して間接的な影響を与える。

【考察】幼少期の被虐待体験が成人期のうつ病重症度へ直接的にも間接的にも影響することを示した最初の報告である。重症度の高いうつ病の診療にあたっては, 幼少期の被虐待体験を確認することの重要性が示唆された。

10. Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a monetary incentive delay task

(行動活性化は閾値下うつ病の金銭報酬遅延課題時の脳活動低を改善させる)

森 麻子

医歯薬学専攻・医学講座 (精神神経医科学)

閾値下うつ病は, うつ症状を有するが診断閾値以上の症状を示さないうつ状態であり, その後のうつ病発症のリスクとなる。行動活性化は, 楽しみや達成感など心理的報酬が得られる行動を増やす治療技法で, 閾値下うつ病への有効な介入法となる可能性がある。そこで, 閾値下うつ病で報酬や罰を予期する際の脳機能に変化があるか, また, 行動活性化が報酬処理に関わる脳活動に及ぼす影響を与えるかを明らかにするため, 金銭報酬遅延課題中の脳活動を行動活性化前後で検討した。その結果, 閾値下うつ病では報酬予期時に右背外側前頭

前野, 両側角回, 右下側頭葉の過活動がみられた。さらに罰予期時には左腹外側前頭前野, 左角回の低下がみられ, これらの脳活動の低下は行動活性化後には改善した。以上の結果から, 閾値下うつにおいて行動活性化が前頭前野における感情制御機能, 前頭-頭頂領域の注意・情報統合機能を改善するものと考えられた。

11. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography for the Presurgical Evaluation of Patients with Non-lesional Intractable Partial Epilepsy: Comparison among ^{18}F -FDG, ^{11}C -Flumazenil, and ^{11}C -Flumazenil Binding Potential Imaging Using Statistical Imaging Analysis

(無病変難治性部分てんかん患者の術前評価における PET の診断能: 統計画像解析を用いた ^{18}F -FDG, ^{11}C -フルマゼニル, ^{11}C -フルマゼニル結合能画像の比較)

古本 大典

展開医科学専攻・病態情報医科学講座
(放射線診断学)

難治性てんかん患者の焦点検出に関して, MRI 無病変の場合, 機能画像である PET に期待がかかる。統計画像解析を用いて, FDG, Flumazenil (FMZ) およびその Binding Potential (BP) 画像の比較検討を行った。正常ボランティア群 (FDG 15 名, FMZ 15 名) 対患者を voxel 毎に統計解析を行い, てんかん焦点の第 1, 2 候補を検出した。各脳葉を単位とした焦点検出の感度, 特異度はそれぞれ FDG 90.0%, 84.8%, FMZ 30.0%, 81.4%, FMZ BP 画像 40.0%, 66.7% であった。10 例中 1 例に FDG で異常が指摘できなかった病変が, FMZ BP 画像で指摘が可能であった。結論として, 全体的には FDG は FMZ および FMZ BP 画像より優れていた。しかし, FDG で検出不能, FMZ BP で検出可能な症例もあり, 相補的な役割を示した。

12. Exosome-formed synthetic microRNA-143 is transferred to osteosarcoma cells and inhibits their migration

(エクソソーム型 microRNA-143 は骨肉腫細胞に移行し遊走を抑制する)

新保 慶輔

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科学)

miRNA は, exosome (エクソソーム) といったエンドソーム由来の小胞顆粒に包まれた形で細胞外に分泌し, 血漿など体液中に存在し, 循環していることが明らかになってきた。また, 細胞より分泌された miRNA は, 標的細胞内へ移動し, 遺伝子発現を制御することで標的細胞の機能に関与していることが報告された。本研究において我々は, 新たなドラッグデリバリーシステムとしてのエクソソームに注目し, エクソソーム型 miR-143 による骨肉腫細胞への影響に対し検討を行った。合成 miR-143 を間葉系幹細胞 (MSC) へ導入することでエクソソーム型 miR-143 として分泌され, そのエクソソーム型 miR-143 は骨肉腫細胞に容易に取込まれ, 遊走能を抑制することを示した。MSC より分泌させた抗腫瘍作用を持つ miR-143 は, エクソソームに内包された分泌型として骨肉腫細胞へ取り込まれ, 転移の抑制に作用する新規のドラッグデリバリーシステムとして期待される。

13. Circulating microRNAs as biomarkers for evaluating the severity of acute spinal cord injury (急性期脊髄損傷における血液バイオマーカーとしてのマイクロ RNA の探索)

蜂須賀 晋

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科学)

脊髄損傷後の機能改善にはばらつきがあり, 急性期の治療介入による効果判定が困難なことが, 新規治療の臨床応用の阻害要因となっている。脊髄損傷の予後予測のためのバイオマーカーとして, 脊髄損傷の重症度に関連する血清 miRNA を探索した。軽症群 (50 kdyn), 重症群 (70 kdyn) のマウス胸髄損傷モデルと, 椎弓切除のみの sham 群, 何もしない正常群の 4 群で比較した。miRNA アレイにて候補を選定し, real-time PCR で経時的な発現を評価した。miRNA アレイの結果から miR-9*, miR-219, miR-384-5p を候補とした。miR-9* は損傷後 3, 12, 24 時間, miR-219 血清は損傷後 12, 24 時間, miR-384-5p は損傷後 3, 12 時間で重症度に関連した発現が認められた。炎症関連 miRNA では同様の発現傾向は認められなかった。血清中 miR-9*, miR-219, miR-384-5p は損傷後 3 ~ 24 時間のバイオマーカーとして有用と考えられた。正常群と sham 群とで差がなく, 骨格筋や骨の損傷による影響を受けておらず, 炎症関連 miRNA の発現ともリンクしていないため, 脊髄の損傷に特異的な発現変化と考えられた。

14. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseoglifozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus

(SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン投与は糖尿病合併 NASH モデルマウスの肝障害進展を抑制する)

強 時茸

医歯薬学専攻・医学講座 (医化学)

インスリン抵抗性に伴う高血糖状態は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) のリスクファクターの一つである。今回、我々は SGLT2 阻害剤投与が NASH 治療に有効であるか否かを、マウスモデルを用いて検討した。高血糖合併 NASH モデルの作成は、8 週齢マウスにニコチンアミドとストレプトゾトシン (NA + STZ) 処理した後に、トランス脂肪酸含有高脂肪食を 8 週間投与することで作成した。高血糖合併 NASH モデルマウスを 2 群に分割し、SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジン投与の有無で比較した。ルセオグリフロジンは高血糖を是正したが、肝臓を摘出し解析したところ、SGLT2 阻害剤投与群では脂肪肝の改善と共に肝線維化および炎症マーカーの正常化も認められた。以上より、高血糖を合併する単純性脂肪肝や NASH の治療に SGLT2 阻害剤が有効である可能性が示唆された。

15. LUBAC formation is impaired in the livers of mice with MCD-dependent non-alcoholic steatohepatitis

(MCD 食誘導による非アルコール性脂肪性肝炎は LUBAC の形成が障害されている)

松永 泰花

医歯薬学専攻・医学講座 (医化学)

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝細胞内に脂肪滴が蓄積、さらに炎症や酸化ストレスなどが加わり肝細胞死、線維化が生じる疾患である。本研究では NASH の発症機構の解明を目的として、肝細胞の生と死を制御する NF- κ B シグナル経路に重要な LUBAC の肝臓内での動態と飽和脂肪酸による制御機構の解析を行った。

MCD 食を負荷し NASH を発症したマウスの肝臓で LUBAC の形成に障害が生じていることを見出した。また、各サブユニットをノックダウンすると TNF α による肝細胞死に高感受性になり、炎症や線維化が惹

起することが明らかとなった。さらに、HepG2 細胞では飽和脂肪酸によって、プロテアソームを介して LUBAC が分解されることが示唆された。以上のことから NASH の肝細胞では遊離脂肪酸によってプロテアソームを介した LUBAC の分解がおこり NF- κ B の活性が低下、アポトーシスに高感受性になることが示唆された。

16. The transcribed-ultraconserved regions in prostate and gastric cancer: DNA hypermethylation and microRNA-associated regulation (前立腺癌、胃癌における転写超保存領域の DNA メチル化およびマイクロ RNA を介した発現調節機構)

後藤 景介

創生医科学専攻・放射線ゲノム医科学講座

(分子病理学)

転写超保存領域 (Transcribed Ultra-Conserved Region; T-UCRs) は、癌において発現異常を示すとされるが、詳細なメカニズムは不明な点が多い。本研究では前立腺癌、胃癌における T-UCRs の発現および機能につき解析した。細胞株および正常組織を用いた qRT-PCR 解析から、癌において発現低下を示す 14 領域の T-UCRs を同定した。これらにつき 5-Aza-dC 処理を行い、胃癌、前立腺癌に共通して発現が回復した領域として Uc.158+A を同定した。この上流には CpG アイランドが存在し、癌特異的な過剰メチル化を認めた。Uc.416+A は胃癌で過剰発現しており、ノックダウンにより細胞増殖が有意に抑制された。マイクロアレイ解析、qRT-PCR の結果から、Uc.416+A が *IGBPP6*、*HOXB5/6* を介して癌の増殖に関与し、癌遺伝子として作用することが示された。

17. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients

(視床下部-下垂体-副腎系の活動性は糖尿病患者における慢性腎臓病の有病率に関連する)

浅生 貴子

展開医科学専攻・病態情報医科学講座

(疫学・疾病制御学)

視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 系) 活性と 2 型糖尿病患者の慢性腎臓病 (CKD) 有病率の関連を検討

した。2型糖尿病入院患者77名を対象とし、HPA系活性は1 mg デキサメサゾン抑制試験施行後の空腹時コルチゾール値 (F-DST) で評価した。F-DST は推算糸球体濾過値と有意な負の相関を示し、シスタチンC値、随時尿アルブミン/クレアチニン比と有意な正の相関を示した。F-DST 値で対象を3群 (low/middle/high 群) に分けると、middle 群・high 群のlow 群に対するCKDのオッズ比はそれぞれ8.7, 12.5と高く、多変量解析でもそれぞれ13.0 (95%信頼区間2.9-58.8, $P = 0.001$), 14.7 (95%信頼区間2.8-78.5, $P = 0.002$) と高かった。F-DST 高値、すなわちHPA系活動性の亢進と2型糖尿病患者の腎臓障害、CKD有病率に関連を認めた。

18. FGF19 promotes progression of prostate cancer (FGF19 は前立腺癌細胞増殖を促進する)

永松 弘孝

医歯薬学専攻・医学講座 (腎泌尿器科学)

前立腺癌の悪性化において、代謝性疾患であるメタボリック症候群の関与が指摘されている。そこで、増殖因子と代謝調節因子の作用を有するFGF19に注目し、前立腺癌の増殖、進展における役割について研究した。根治的前立腺全摘術施行症例において、血中FGF19濃度は高悪性度群では低悪性度群に比較し有意に高値であった ($P=0.0009$)。免疫組織染色における、FGF19陽性群と陰性群の術後5年PSA非再発率はそれぞれ、46.4%, 70.0%であり ($P=0.0031$)、多変量解析ではFGF19陽性はPSA再発の独立した予測因子であった ($P=0.0052$)。LNCaPへのFGF19添加によって、細胞増殖の促進がみられ、N-cadherinの増強、E-cadherin, Caspase3の減弱が認められた。以上より、FGF19が前立腺癌細胞増殖、根治的前立腺全摘除術後のPSA再発に関与している事が示唆された。

19. Clinical usefulness of transabdominal ultrasonography for detection of small-bowel stricture

(小腸狭窄診断における体外式超音波検査の臨床的有用性)

中野 誠

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・代謝内科学)

[背景] これまで小腸狭窄診断における体外式腹部

超音波検査 (transabdominal ultrasonography; TUS) の有用性は明らかになっていない。

[検討1] [目的] 小腸狭窄に対するTUS分類を策定し、その臨床的有用性を明らかにする。[対象と方法] TUS所見をA) 狭窄・口側拡張像, B) 広範な小腸壁肥厚像, C) 限局性の小腸壁肥厚像, D) 所見なしの4群に分類し、各TUS像とDBE所見を比較検討した。[結果] 小腸狭窄はTUSにて93%の症例で描出可能であった。Type Aの小腸狭窄率はType B, Cに比べて有意に高かった。

[検討2] [目的] パテンシーカプセル (PC) 前にTUSを施行することで不必要なPCを回避できるかどうかを検討した。[対象と方法] PC前にTUSを施行した50例を対象とした。[結果] Type Bを呈したクローン病 (CD) 症例の狭窄率は非常に高く、PCの適応外と考えられた。

[結語] われわれが提唱したTUS分類は小腸狭窄診断において有用であった。TUSは小腸狭窄が疑われる症例において第一に選択されるべき検査であると考えられた。

20. Research of various genetic pathways of colorectal cancers

(大腸癌の様々な発癌経路に関する研究)

1. Clinicopathologic features of hyperplastic/serrated polyposis syndrome in Japan

(日本における鋸歯状腺腫症の臨床病理学的特徴)

2. Differences in K-ras and mitochondrial DNA mutations and microsatellite instability between colorectal cancers of Vietnamese and Japanese patients

(ベトナム人と日本人の大腸癌の遺伝子変化頻度の相違についての研究)

実綿 倫宏

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・代謝内科学)

[検討1] 日本におけるhyperplastic/serrated polyposis syndrome (HPS) の臨床病理学的特徴

[方法] 当科およびその関連病院で、HPSのWHO criteriaを満たす10例の臨床病理学的特徴について検討した。

[結果] 3例 (30%) で大腸癌の合併を認め、治療を行った計85病変の病理診断はSSA/Pが31病変 (36%) と最も多かった。

[小括1] HPSは大腸癌発癌のリスクが高く、そ

の疾患概念の普及および注意深い経過観察が必要と思われた。

【検討2】ベトナム人大腸癌の分子生物学的特徴

【対象と方法】ベトナム人大腸SM以深癌60例と日本人大腸SM以深癌233例を対象とし、K-ras変異、MSI-H、mtDNA変異について解析した。

【結果】K-ras変異、MSI-H、mtDNA変異とも、ベトナム人大腸癌は、日本人大腸癌に比較し、有意に高率であった。

【小括2】ベトナム人大腸癌は高率に遺伝子変化を有しており、発癌経路に違いがあることが示唆された。

【まとめ】大腸癌の新たな発癌経路2つについて検討を行った。今後さらなる症例集積、網羅的な遺伝子解析が望まれる。

21. Possibility of advanced endoscopic imaging in patients with ulcerative colitis

(潰瘍性大腸炎患者における新規内視鏡診断の可能性)

西山 宗希

医菌薬学専攻・医学講座（消化器・代謝内科学）

【目的】UC患者におけるCC/Dと非腫瘍性病変の鑑別に有用な色素拡大内視鏡所見を明らかにし、ECの臨床的有用性を検討する。

【対象・方法】CC/Dの検討に関しては1999年7月～2012年5月に当科にてUC患者に対するサーベイランス内視鏡検査時にCC/Dを疑い狙撃生検を施行した病変のうち、詳細な評価が可能であった61病変を対象とした。通常観察では、色調、領域性の有無、表面性状)、易出血性を、色素拡大観察では、pit密度、pitの均一性、pit辺縁について検討した。ECに関しては2013年1月～4月にECを施行し、良好な画像が得られた寛解期UC患者24例を対象として組織学的Matts grade、拡大内視鏡所見、再燃率を比較検討した。

【結果】色素拡大観察の検討においてはCC/Dと非腫瘍性病変の鑑別は通常観察のみでは困難であったが、色素拡大観察の「pit密度高」、「pit辺縁不整」所見がCC/Dの診断指標であった。ECは組織学的Matts gradeと相関を認め、EC所見が不良な群で有意に再燃率が高かった。

【結語】新たな内視鏡診断である色素拡大内視鏡およびECはUC患者の診療に有用と考えられた。

22. Efficacy of radiofrequency ablation for initial recurrent hepatocellular carcinoma after curative treatment: Comparison with primary cases

(初発肝細胞癌根治治療後の初回再発小肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の治療成績)

福原 崇之

医菌薬学専攻・医学講座（消化器・代謝内科学）

【背景/目的】初発小肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)は標準治療として確立されているが、再発癌に対するRFAの長期成績やエビデンスは十分確立されていない。今回、再発癌に対するRFAの位置づけを確立することを目的とし、初発肝癌根治治療後の初回再発癌に対するRFAの治療成績を検討した。

【対象】2001年から2013年6月までに当科でRFAを施行した、初発小肝細胞癌139例および初発肝癌根治治療後の初回再発小肝細胞癌72例。

【方法】局所再発率/全生存率/無再発生存率について、初発癌と初回再発癌で比較検討し、全生存率/無再発生存率に寄与する因子を解析した。

【結果】初発肝癌根治治療後の初回再発癌(3cm以下、3個以内)に対するRFAは、初発癌と比較して無再発生存率は低いが、局所制御率、全生存率および安全性は同程度の成績が得られた。初回再発癌RFAの全生存率には、腫瘍因子、肝予備能因子に加え、初発から再発までの期間が関与する。

23. Usefulness of combining gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound for diagnosing the macroscopic classification of small hepatocellular carcinoma

(小肝癌の病理肉眼型に対するGd-EOB-DTPA造影MRIと造影超音波を組み合わせた予測画像診断の有用性)

小林 知樹

医菌薬学専攻・医学講座（消化器・代謝内科学）

肝癌の病理肉眼型は生物学的悪性度を反映し、治療前の画像診断で高い精度で分類できれば、治療選択や予後予測に有用である。近年、Gd-EOB-DTPA造影MRI(EOB-MRI)とSonazoid造影超音波(CEUS)が登場し、腫瘍形態の詳細な評価が可能となり、肉眼型予測診断の有用性が報告されている。しかし、両者

の診断能の比較や組み合わせた場合の報告はない。本研究では、腫瘍径 3 cm 以下の小肝癌切除例 85 例の病理肉眼型を SN type と Non-SN type に分類し、Non-SN type に対する EOB-MRI と CEUS の診断能を比較検討した。単独診断では EOB-MRI/CEUS : AUROC 0.786/0.784, 感度 64.1/56.4%, 特異度 95.7/97.8%, 陽性的中率 92.6/95.7%, 陰性的中率 75.9/72.6%, 正診率 81.2/78.8% と両者で差はなかった

が、ともに高悪性度の Non-SN type に対する感度の低さが問題であった。一方、両者の組み合わせ診断では AUROC 0.876, 感度 84.6%, 特異度 95.7%, 陽性的中率 94.3%, 陰性的中率 88%, 正診率 90.6% と感度の改善から診断能の向上が得られ、単独診断の問題点である感度の低さを改善（拾い上げ診断の向上）させる有用な対策と考えられた。