

## 学位（博士）授与の記録

た なか けんたろう  
田 中 健太郎

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2626号

学位授与の日付：平成23年11月30日

主 論 文：Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: Critical level of the estimated glomerular filtration rate and the significance of hyperuricemia  
(2型糖尿病におけるCKDステージ別にみた大血管障害のリスク：クリティカルレベルのeGFR値と高尿酸血症の重要性)

著 者：Tanaka K, Hara S, Kushiyama A, Ubara Y, Yoshida Y, Mizuiri S, Aikawa A, Kawatzu S

公 表 誌：Clin Exp Nephrol 15: 391-397, 2011

### 論文内容の要旨

【背景および目的】わが国においても慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念が浸透しつつある。CKDステージは5期に分類され、3期になると大血管障害がより高頻度になると報告されているが、原疾患別にみた検討の報告はいまだ少ない。本研究では、2型糖尿病CKDにおける大血管障害の病態背景と頻度をステージ別に観察し、大血管障害を有する症例のcritical levelのestimated glomerular filtration rate(eGFR)値およびその有病リスクの因子を横断的に検討した。

【方法】朝日生命成人病研究所附属丸の内病院に通院した2型糖尿病患者でCKD合併例1493例(男性1273, 女性220, 平均年齢64歳, 糖尿病罹病期間18年)を対象とした。それらをCKDステージ分類し、各ステージにおける臨床所見と血管障害の頻度を観察した。CKDは、微量アルブミン以上の尿所見and/or eGFR<60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>と定義し、高血圧を血圧≥130/80 mmHg and/or 降圧剤内服有, 高脂血症をLDL-C ≥120 mg/dl and/or 脂質降下剤内服有, 高尿酸血症を血清尿酸値男女各々≥7.0 mg/dl, ≥6.0 mg/dl and/or 尿酸降下剤内服有, 血管障害は心血管障害を冠動脈造影検査で有意狭窄と診断and/or intervention治療施行例, strokeを脳出血and/or 脳梗塞をCT, MRIの画像検査で確認例, 閉塞性動脈硬化症をankle brachial pressure index (ABI) <0.9 and/or 治療施行例, 大血管障害(macrovascular disease: MVD)を上記いずれか1つ合併例と定義した。臨床検査データは、8カ月間の平均値を使用した。MVD有病におけるcritical levelのeGFR値を求めため、各ステージにおいてreceiver operating characteristic (ROC) 曲線による解析を行った。また、対象全例でのMVD有病リスクにおける因子を多変量解析により検討した。

【結果】全例での各有病頻度は、高血圧65.1%, 高脂血症59%, 高尿酸血症23.7%, 網膜症49.9%, MVD18.6%で、ステージ1期10.2%, 2期6.9%, 3期17.7%, 4期52.4%, 5期55.1%で進展とともに有意な増加傾向を認めた。MVD有病頻度のステージ間の対比では2~3期で有意(p<0.0001)であるが、3~4期の対比ではより増加傾向が有意(p<0.00001)であった。ステージが進展するとともに、高年齢, 長期糖尿病罹病期間, 喫煙歴高頻度, 網膜症および高尿酸血症の合併頻度は増加傾向を認めた。各ステージにおけるMVD有病のeGFR値は、ステージ2では66.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [p=0.04, area under the curve (AUC) 0.64], ステージ3では46.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (p<0.0001, AUC 0.65)であったが、他ステージでは適切なeGFR値は得られなかった。eGFR ≥30 から<46 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> と eGFR ≥46 から<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> でMVD有病頻度を比較すると前者で有病リスクが2.4倍[95%CI 1.79-3.41], p<0.0001]であった。さらに、MVD有病リスクにおける因子は、eGFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (odds ratio 2.92, [95%CI 1.75-4.88], p<0.0001), 糖尿病罹病期間[1.05, (1.03-1.07) p<0.0001], 蛋白尿 [1.93, (1.40-2.65), p<0.0001]に加えて高尿酸血症 [1.69, (1.23-2.34), p=0.0012] が有意にMVD有病と関連していた。

【考察】原疾患によらないCKDにおいて、ステージ3を45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>以上と未満で分類すると全死, 心血管障害, 入院が45未満で1.4倍とリスクが上昇することが報告されている。この数値は、本研究におけるeGFR値と近似しており、ステージ3を分類することは有用であると考えられる。また、高尿酸血症が心血管障害発症や腎障害の進展悪化の危険因

子で、さらに尿酸値高値が糖尿病発症に関係するという報告もある。本研究からは、2型糖尿病の大血管障害有病リスク因子としても高尿酸血症が重要であると考えられた。

【結論】2型糖尿病CKDにおいて、ステージ3をさらにeGFR 46 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>で病期分類することは心腎連関の観点から有用である。

また、高尿酸血症は2型糖尿病CKDにおける大血管障害有病に関連があり、尿酸コントロールの重要性が示唆された。

やす だ まみこ  
安 田 真美子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2627号

学位授与の日付：平成23年11月30日

主 論 文：歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission）の周波数特異性—純音聴力検査の聴力型との比較—

著 者：安田真美子、枝松 秀雄

公 表 誌：東邦医会誌 58:268-276, 2011

## 論文内容の要旨

【目的】歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）は音刺激により生じる内耳外有毛細胞の増幅機能の変化に起源を有する聴覚誘発反応である。本論文では、DPOAEの周波数閾値と純音聴力検査の聴力型が相関するかを調べ、DPOAEが内耳性難聴に対して周波数選択性を有する他覚的聴力検査法として有効であるか、また、純音聴力検査の聴力型をdistortion product（DP）gramから推定することが可能かを検討した。

【対象と方法】対象は2006年5月から2007年10月に東邦大学医療センター大森病院耳鼻咽喉科外来を受診した内耳性難聴症例114名で、DPOAEと純音聴力検査を施行した。このうちDPOAEが良好に検出された51耳について、純音聴力検査の聴力型をdip型、高音難聴型、低音難聴型などに分類して比較した。DPOAE記録にはILO292<sup>®</sup>（Otodynamics Ltd., Hatfield, HRT, UK）を使用し、得られたDPレベルとノイズレベルの差から相対DPレベルを求め、相対DP gramを作成して純音聴力検査の難聴の聴力型とを比較し、DPOAEの周波数特異性を検討した。

【結果】純音聴力検査で1, 2, 4 kHzの限局した内耳性障害を示したdip型聴力の難聴症例は、それぞれ1 kHzが2耳、2 kHzが1耳、4 kHzが3耳であった。それぞれの相対DP gramを作成したところ、純音聴力検査と同様の周波数帯でdipが確認された。また、dipの深さは難聴レベルに比例して深くなる傾向があった。また、一定の周波数帯域で連続した障害である中音域から高音域の内耳性難聴でも、聴力検査の聴力型と相対DP gramの間に高い相関が認められた。1 kHzと2 kHzの間で10 dB以上の閾値上昇がみられた9例の純音聴力検査と相対DP gramから純音聴力検査との相関係数は0.72であった。2 kHzと4 kHzの間で10 dB以上の閾値上昇がみられた20例の純音聴力検査との相関係数では、0.99であった。4 kHzと8 kHzの間で10 dB以上の閾値上昇がみられた11例では相関係数は0.95であった。純音聴力検査で中～低音部で聴力低下を認めた5例では相関係数は0.997であった。

【考察】聴力の評価には、聴覚心理検査である純音聴力検査と他覚的誘発検査法がある。純音聴力検査では周波数別の閾値測定は可能であるが、乳幼児や心理検査が困難な場合には試行できない。他覚的検査としては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR）が従来よく施行されてきている。ABRは第8脳神経から脳幹までの誘発電位であり、会話音域の平均的な聴力閾値と相関する。しかし、ABRは周波数別の検査ではないため、内耳に発生する特定の周波数の聴力障害の評価は行えない。一方、今回の研究で使用したDPOAEは内耳の外有毛細胞に起源を有する誘発反応であるため、内耳病変の推定の指標すなわち周波数別の閾値測定となりうる可能性がある。また、DPOAEは短時間に外耳道内に挿入したear probeから無侵襲的に記録可能なため、新生児での検査も可能である。これに対して、ABRは頭表に数個の記録電極を設置し検査時間はDPOAEよりも長くなる。このように、他覚的検査法であるABRとDPOAEはそれぞれ検査の利点と適応が異なる。

今回の研究では、DPOAEの内耳病変に対する周波数別検査としての有用性と信頼性を調べるために、純音聴力検査と

の比較を行った。特定の周波数のみの聴力障害として dip 型難聴を検討した。dip 型難聴の DPOAE を検討することにより、症例数は少なかったが純音聴力検査と DP gram での dip 周波数が一致することが確認された。

また、特定の周波数の障害ではなく、ある一定の連続した周波数帯域が障害を受けているタイプの難聴について DPOAE の記録を検討した。純音聴力検査での難聴のパターンと DP gram の難聴パターンが、相関係数を求めることにより特に高音部で一致していることが確認されたため、聴力型の推定に DPOAE は有用であるといえる。

以上より純音聴力検査の聴力型を DP gram から推定することは可能と考えられた。DPOAE は短時間に測定することができることから、乳幼児に対する聴覚スクリーニングとして優れているだけでなく、経時的に測定することにより急性感音難聴の予後判定や耳毒性薬物による内耳障害を評価するのにも役立つと考えられる。

【結論】他覚的聴力検査法としての DPOAE と ABR は、それぞれの誘発起源部位が内耳と聴覚中枢路とに分かれている。また周波数閾値検査としては DPOAE が、聴力平均閾値検査としては ABR が使用されてきている。さらに、今回の研究では DPOAE の周波数別検査としての有効性が DPOAE から作製された相対 DP gram と純音聴力検査の周波数別の閾値を比較した結果から確認された。すなわち、純音聴力検査における聴力型と相対 DP gram 記録波形は低音域を除いた 1 kHz 以上の中～高音域以上で一致した。また、DP gram から純音聴力検査の聴力型を推定することが可能であるため、非侵襲的で短時間に簡便に使用できる利点と今回の研究で確認された周波数特異性を有していることから、聴覚スクリーニングだけでなく各周波数における内耳障害の経時的変化や障害の程度を評価するのに役立つと考えられる。

うつのみや  
宇都宮

まこと  
誠

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2628 号

学位授与の日付：平成 23 年 11 月 30 日

主 論 文：Relationship between tissue characterization with 40 MHz intravascular ultrasound imaging and 64-slice computed tomography  
(冠動脈プラーク性状解析における 40 MHz 血管内超音波イメージングと 64 列マルチスライス CT の関連)

著 者：Utsunomiya M, Hara H, Moroi M, Sugi K, Nakamura M

公 表 誌：J Cardiol 57: 297-302, 2011

## 論文内容の要旨

【目的】虚血性心疾患に対してカテーテル治療を施行する際、冠動脈内プラークの性状を解析することは治療戦略を立てるうえで非常に重要な情報をもたらす。血管内超音波検査 (intravascular ultrasound: IVUS) は血管造影では観察困難なプラークの性状を評価することが可能である。従来の“Grey-scale IVUS”では、その精度はそれほど高いものではなかったが、高周波スペクトラム解析を行うことでより正確にプラーク性状の評価が可能となりつつある。しかし、これまで使用可能な高周波組織性状解析機能を持つ IVUS は 20 MHz の周波数しかなく画像解像度が高いとは言えないものであった (Virtual-Histology® IVUS: Volcano Corp., San Diego, Ca, USA)。今回、新たに 40 MHz と高い周波数の IVUS (iMap™-IVUS: Boston Scientific Corp., Natick, MA, USA) を用いてプラーク性状の評価が可能となり、その信頼性に期待が持たれている。一方、近年の技術向上により、64 列マルチスライス computed tomography (CT) を用いた冠動脈 CT 検査を用いることにより、非侵襲的に冠動脈狭窄病変の情報だけでなく血管内プラークの性状に関する情報までも得られ、カテーテル治療後の予後を予測することも可能となった。iMap-IVUS は世界に先駆けて日本で初めて臨床使用が可能となったことから、その臨床成績を示したデータは全くない。そこで本研究では iMap-IVUS と 64 列マルチスライス冠動脈 CT を用いたプラークの性状を比較検討することを目的とした。

【方法】対象は 2009 年 7 月から 2010 年 1 月に 64 列マルチスライス冠動脈 CT 検査を施行し、冠動脈プラークならびに有意狭窄を認め、冠動脈カテーテル治療を行う際に iMap-IVUS を施行し得た 19 症例 38 プラークとした。ただし CT での評価が困難な重度石灰化病変は本研究から除外した。冠動脈 CT は Aquilion™ 64 [東芝メディカルシステムズ (株)、大

田原] を使用し画像構築には Ziostation [ザイオソフト (株), 東京] を用いた. 冠動脈プラークは内膜と外膜の間に存在する  $1 \text{ mm}^2$  以上の構造物と定義し  $1 \text{ mm}^2$  の region of interest (ROI) を 3 カ所に置き, その CT 値の平均を計測した. IVUS は 40 MHz IVUS カテーテル (Atrantis™ SR Pro; Boston Scientific Corp.) を使用した. 全例で IVUS カテーテルは病変の通過に成功した. iMap-software を用い IVUS によるプラーク性状を 4 色に分類し (緑⇒fibrotic plaque, 黄色⇒lipidic plaque, ピンク⇒necrotic plaque, 青⇒calcified plaque), IVUS によるプラーク性状と CT によるプラークの CT 値の相関について比較検討した. 統計学的解析は SPSS Statistics (IBM, Corp., Armonk, NY, USA), そして CT と IVUS の相関に関してはピアソンの相関解析を用い, p 値は 0.05 以下を有意とした.

**【結果】** 対象は 19 例中 13 例が男性で, 平均年齢は 66 歳であった. 全 38 プラーク中 20 プラークが左前下行枝に認められた. CT 値と iMap-software を用いて色分けされた各プラークの割合の相関はいずれも有意で, fibrotic plaque と calcified plaque は CT 値と正の相関 (fibrotic :  $r=0.34$ ,  $p=0.036$ , calcified :  $r=0.40$ ,  $p=0.011$ ) が認められた. また lipidic plaque と necrotic plaque は CT 値と負の相関 (lipidic :  $r=-0.41$ ,  $p=0.010$ , necrotic :  $r=-0.41$ ,  $p=0.001$ ) が認められた.

**【結論】** 40 MHz 高周波組織性状解析を用いたプラークの性状は冠動脈 CT から得られた CT 値と有意な相関を示した. これまでの grey-scale IVUS や Virtual Histology IVUS を用いた検討では, CT 値と有意な相関を示したものは少ない. 冠動脈 CT の空間分解能の低さに加え IVUS によるプラーク性状診断の正確性の低さが原因であろうと考えられていた. 今回は 40 MHz と高い周波数の IVUS を用いて解析を行ったことにより, より高い精度でプラーク性状の評価が可能であった.

たか はし まさ よし  
高 橋 政 義

学位の種類 : 博士 (医学) 学位番号 : 乙第 2629 号

学位授与の日付 : 平成 24 年 1 月 25 日

主 論 文 : 肝細胞癌ラジオ波焼灼療法の焼灼範囲と Sonazoid® 造影超音波後血管相 (Kupffer phase) における micro bubble 崩壊距離との関係

著 者 : 高橋 政義, 飯田 和成, 和久井紀貴, 高山 竜司, 塩澤 一恵, 住野 泰清

公 表 誌 : 超音波医 38: 637-646, 2011

## 論文内容の要旨

**【目的】** ラジオ波焼灼療法 (radio frequency ablation : RFA) は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) 患者に対し低侵襲, 簡便かつ確実な局所効果が得られる治療法である. しかし, 同一の電極針, 同一の焼灼方法であっても, 症例によって得られる焼灼範囲の大きさは異なり, 予測より焼灼範囲が小さくなって, 十分な安全域を確保できないことをしばしば認める. 焼灼範囲を狭める要因としては, 焼灼の程度を規定する組織インピーダンスに参与する肝線維化が影響が大きいと思われるが, 実際に十分な検討はなされていない. 今回 Sonazoid® 造影超音波後血管相 (Kupffer phase) の肝実質内 micro bubble (MB) に高音圧超音波ビームを照射した際の崩壊距離と, RFA における焼灼範囲を比較しその関係について検討を行った.

**【対象】** 2008 年 1 月から 2009 年 12 月までに Cool-tip 20 mm 電極針で RFA 単独治療を施行したウイルス性慢性肝疾患を伴う HCC48 症例 48 結節であり, 倫理委員会の承認を得て患者本人の了承のもとに行った.

**【方法】** RFA 施行前に Sonazoid® 造影超音波検査を施行. 造影開始 10 分後の Kupffer phase において肝右葉の MB を崩壊させ, 肝表面からの MB 崩壊距離を測定した. その後 RFA 治療を行い, 治療後の造影 computed tomography (CT) で焼灼範囲を測定し, MB 崩壊距離と比較した. さらに治療前の各種肝線維化マーカー (IV 型コラーゲン・7S, P-III-P, ヒアルロン酸) と MB 崩壊距離を比較した.

**【結果】** MB 崩壊距離と焼灼範囲には有意な負の相関があり, MB 崩壊距離が深くなるに従い RFA 焼灼範囲は狭くなった. また MB 崩壊距離と IV 型コラーゲン・7S とは有意な正の相関を示し, MB 崩壊距離が深くなるに従い IV 型コラーゲン・7S は増加した. 一方 MB 崩壊距離と P-III-P, ヒアルロン酸との間には有意な相関は認められなかった.

**【考察】** 今回 Kupffer phase で MB の多い少ないを決めるのは血管内および類洞内に流れる MB の量と考えた. また MB

は血管内腔にある Kupffer 細胞によって貪食を受けるため、Kupffer 細胞の数、機能も MB の多い少ないを決めるのに大きく関与しているものと考えた。慢性肝疾患の中でも病変が進んだ肝硬変のような状況において、線維化は類洞などの構築を圧迫し血管床を減少させる傾向がある。血管床が減少することによって血液量が減り、Kupffer 細胞も減少するため MB 量は減少すると思われる。今回は MB 崩壊距離と線維化マーカーの一部が相関を認めなかったことより、MB 崩壊距離を規定する因子としては肝線維化のみではなく、血管床の減少によって引き起こされた実質内の血液量の多い少ないも関与していると考えられ、それを左右する因子の 1 つが線維化である可能性が考えられた。

RFA の焼灼範囲については、RFA の焼灼範囲は電極針と対極板の間のインピーダンスにより変化する。本検討によって HCC の vascularity や腫瘍サイズが焼灼範囲に影響を与えないことが判明したため、非腫瘍部のインピーダンスが焼灼範囲の規定因子になると考えられる。組織に熱が加わると水分の蒸散が起こり組織は炭化すなわち乾燥する。肝硬変のような血流に乏しく線維化が多い組織ではインピーダンスが上昇しやすく早々に通電が止まり、焼灼範囲は狭くなるのが考えられる。血管床が減少し、Kupffer 細胞および血液量が減ることにより MB が少なくなり崩壊距離は長くなる。この場合非腫瘍部は血流に乏しく線維化の強いことが考えられ、そのため熱を加えると乾燥しやすく焼灼範囲が狭くなると考えられた。また逆に血管床、Kupffer 細胞の減少があまりなく血液量が多い場合は MB は多くなり崩壊距離は短くなる。この場合非腫瘍部は血流が多く線維化があまり強くないと考えられ、そのため熱を加えても乾燥しにくく焼灼範囲が広くなると考えられた。このようにして MB 崩壊距離を測定することにより RFA 焼灼範囲の個体差を推測することが可能と考えられた。

【結語】 MB 崩壊距離から RFA 焼灼範囲を予測し、焼灼範囲が狭いと予想されるような症例においては通常より大きく焼灼が可能な電極針を選択することにより十分な焼灼範囲を確保することが可能となり、臨床的に有用であると思われる。

たか むら かず ひさ  
高 村 和 久

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2630 号

学位授与の日付：平成 24 年 2 月 29 日

主 論 文：Anatomical characteristics of myocardial bridge in patients with myocardial infarction by multi-detector computed tomography  
(MDCT を用いた心筋梗塞発症例における myocardial bridge の特徴)

著 者：Takamura K, Fujimoto S, Nanjo S, Nakanishi R, Hisatake S, Namiki A, Ishikawa Y, Ishii T, Yamazaki J

公 表 誌：Circ J 75: 642-648, 2011

## 論文内容の要旨

【背景】一般的に冠動脈は大動脈から分岐したのち、心外膜下脂肪組織を走行し、心筋組織に被覆される。しかしながら冠動脈の一部が心筋組織に被覆され再び脂肪組織に被覆されることがある。この状態を心筋架橋（myocardial bridge：MB）とよび、左前下行枝（left anterior descending coronary artery：LAD）に多く認められる。MB は遺伝的背景を有さず、先天的、偶然的な解剖学的一重型とされる。MB は予後良好との報告がある一方で心臓突然死との関連も示唆されており、臨床的意義はまだ確立されていない。

一般に MB 下の冠動脈は動脈硬化が抑制されるとの報告がある一方で MB 近位部は動脈硬化の進展が認められるとの報告がある。また解剖学的検討では MB のより近位部に内膜変化が見られることが実証されている。近年 multi-detector computed tomography（MDCT）の進歩により冠動脈の性状や解剖学的位置関係を非侵襲的にかつ容易に同定できることが可能になり MDCT を用いた MB の検討が報告されるようになってきたが、私たちの知る限りにおいて、心筋梗塞と MB の解剖学的特徴との関連は報告されていない。

今回われわれは心筋梗塞患者の MB 長、MB 厚、MB の長と厚の積（MB product）、左冠動脈主幹部入口部から MB 起始部までの距離（MB location）を MDCT を用いて検討した。

【方法および結果】2004年4月から2008年12月に心筋梗塞を発症し2週間以内にMDCTを施行した連続228名のうち43名にMBを認めた。MB近位部に心筋梗塞を発症した14名をculprit group, MB近位部以外の冠動脈に責任病変をもつ29名をnon-culprit groupとし, MBを認めずLADに心筋梗塞を発症した47名をコントロール群とした(non-MB group)。Culprit group, non-culprit group, non-MB groupにおいて年齢, 性別, 冠動脈リスク因子(高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常, 喫煙)に統計学的有意差は認められなかった。Culprit groupとnon-culprit groupの2群において, MB長, MB厚, MB product, MB locationを比較検討したところ, MB長( $p=0.011$ )とMB厚( $p=0.035$ ), MB product( $p=0.031$ )はculprit groupにおいて有意に大であった。MB locationはculprit groupにおいて有意に短かった( $p=0.006$ )。またMB近位部が責任病変であることを予測する至適cut off値を求めるために, MB長, MB厚, MB productのそれぞれのreceiver operating characteristic (ROC) curveを求めて検討した。MB長, MB厚, MB productのarea under the curve (AUC)はそれぞれ0.743, 0.703, 0.739であり, 最もAUCの高いMB長を用いてROC curveより至適cut off値を18.55 mmに定めたところ感度78.6%, 特異度69.0%でMB近位部を責任病変とすることの予測が可能であった。

【結論】MBの解剖学的特徴として, MB長, MB厚, MB locationがMB近位部を責任病変とする心筋梗塞発症に関与する可能性が示唆された。

ふじ た しげる  
藤 田 茂

学位の種類: 博士(医学) 学位番号: 乙第2631号

学位授与の日付: 平成24年3月26日

主 論 文: Risk factors of workplace violence at hospitals in Japan  
(日本の医療機関における院内暴力のリスクファクター)

著 者: Fujita S, Ito S, Seto K, Kitazawa T, Matsumoto K, Hasegawa T

公 表 誌: J Hosp Med 7: 79-84, 2012

## 論文内容の要旨

【背景および目的】患者・家族は, 入院や疾病によるストレスから, 医療者に対し暴力を振るうことがあるほか, それらの行為は医療の質にも影響を与えると考えられる。過去の研究では, 医療者は他の産業の労働者と比較し, 職場内暴力のリスクが高いことや, 院内暴力は医療者の心身に影響を及ぼし, 自尊心の喪失, うつ, 心的外傷後ストレス障害, 胃痛, 頭痛, 不眠等を引き起こすことが指摘されている。しかし, それらの研究の多くは, その対象が看護師, 精神科病棟, 救命救急センターなど, 一部の職種や部門に限定されており, 院内暴力の全容が明らかにされたとはいえない。そこで, 本研究は, 院内暴力の発生率と, 院内暴力を受けるリスクの高い医療者の属性を明らかにすることを目的とした。

【方法と対象】本研究は, 日本国内の19病院に勤務する医療者11095名を対象とした, 自記式・無記名の質問紙法による横断的研究である。19病院中200床未満が8病院, 200~500床が7病院, 500床以上が4病院であり, 調査期間は2009年1~12月であった。調査票では, 院内暴力を身体的暴力, 言葉の暴力, セクシャルハラスメントの3つに分け, それぞれ過去1年間にそれらの暴力を受けた経験の有無を聞いた。医療者の属性が院内暴力に与える影響を測るため, 上記の院内暴力の発生率と, ロジスティック回帰分析による調整後オッズ比を, 病院規模別, 職種別, 部署別, 経験年数別, 労働時間別, 患者との接触の有無ごとに算出した。

【結果】本調査の回答率は79.1% (8711/11095)であった。過去1年間に, 回答者の36.4%が何らかの院内暴力を経験し, 15.9%が身体的暴力, 29.8%が言葉の暴力, 9.9%がセクシャルハラスメントを経験していた。身体的暴力の調整後オッズ比が有意に高かった属性は, 精神科病棟, 救命救急センターまたはintensive care unit (ICU)・cardiac care unit (CCU), 療養病棟, 看護師, 看護助手・介護職員, 長い労働時間であった。言葉の暴力の調整後オッズ比が有意に高かった属性は, 精神科病棟, 療養病棟, 外来部門, 透析部門, 長い経験年数, 長い労働時間であった。セクシャルハラスメントの調整後オッズ比が有意に高かった属性は, 透析部門, 看護師, 看護助手・介護職員, 技師, セラピスト, 女性であった。一般病棟と患者との接触の有無は, 各種院内暴力の共通したリスクファクターであった。

【考察】過去1年間に院内暴力を経験した医療者の割合は、過去の国内および欧米の研究と近い値であった。

過去の研究でも、精神科病棟、救命救急センター、療養病棟等で身体的暴力を受けるリスクが高いことは指摘されている。これらの病棟に入院する患者は、精神疾患、認知症、術後せん妄等を有しており、それが身体的暴力につながっていると考えられた。患者と接触する機会があり、労働時間が長いと身体的暴力のリスクが高くなることから、それらの条件に該当する看護師と看護助手のリスクが高くなったと考えられた。

精神科病棟と療養病棟および看護師が言葉の暴力を受けるリスクが高かったのは、身体的暴力と同じ理由によるものと考えられる。透析部門で言葉の暴力のリスクが高いのは、他の外来患者と比較し、病院に長時間滞在する必要があり、看護師や臨床工学技士等と接する時間が長いことが影響していると考えられる。また、透析患者特有の人格として、神経質であること等が挙げられており、それらの影響も考えられた。経験年数が長いほど言葉の暴力を受けるリスクが高いのは、経験年数の長い管理者は、若い職員と比較し、患者・家族の苦情への対応を迫られることが多いからであると考えられた。

看護師はセクシャルハラスメントを受けるリスクが高く、看護師に対するイメージが一般的に性的関心や母性と結び付けられていることが要因の1つと考えられた。

手術部門、産婦人科病棟、小児科病棟・neonatal intensive care unit (NICU) は、各種暴力の調整後オッズ比が有意に低く、院内暴力の少ない部署であると考えられた。手術室では、患者は麻酔をかけられるほか、不用意に動くことができないので、暴力を振ることが難しい。産婦人科や小児科は成人男性の患者がいなかったことが影響していると考えられた。

【結論】本研究では、多くの医療者が院内暴力を経験しており、院内暴力が重要な問題であることが確認できたほか、院内暴力のリスクの高い医療者の属性を明らかにすることができた。院内暴力のリスクの高い領域における暴力のメカニズムとその対策について、さらなる研究が必要である。

たか むら かず ひろ  
高 村 和 大

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2632号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：ペーシングモードの差異における心不全発症に関する長期観察

著 者：高村 和大，岡野 喜史，佐藤 秀之，福永 俊二，小林建三郎，山崎 純一

公 表 誌：心電図 31: 401-407, 2011

## 論文内容の要旨

これまで、生理的ペーシングモードである心房ペーシング (atrium-atrium-inhibit : AAI) および心房心室順次ペーシング (double-double-double : DDD) と非生理的ペーシングモードである心室単独ペーシング (ventricle-ventricle-inhibit : VVI) を比較したさまざまな観察研究が報告されている。しかし、総死亡や脳卒中、心不全などのイベント発生は生理的ペーシングモードと非生理的ペーシングモードで有意差が認められないという結果が明らかにされた。今回、われわれは当院で植え込み術を行った連続209例について、AAIを除いた心室ペーシングを行う各モード [ventricle double double (VDD), DDD, VVI] での心不全入院率を、最長10年間後ろ向きに長期観察し、検証した。対象は、当院で平成12年12月1日より平成22年1月31日に、AAIを除く各ペースメーカー植え込み術を行い、以後外来で定期管理を行っている連続209例。調査対象をVDDモード植え込み群 (VDD群) 21例、DDDモード植え込み群 (DDD群) 105例、VVIモード植え込み群 (VVI群) 83例に分類した。長期予後の指標を心不全発症による入院とし、イベント発生までの期間について各群間で比較検討した。すべての心室リードは右心室心尖部に留置された。VDD, DDDおよびVVI群において、年齢構成、男女比、平均観察期間、植え込み時の左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF)、虚血性心疾患 (狭心症および心筋梗塞)、弁膜症の有病率 (大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症) のそれぞれの指標について、各群間で有意差は認めなかった。経過観察中の心不全入院率はVDD群1例(4.8%)、DDD群3例(2.9%)に対して、VVI群14例(16.9%)であり、VVI群で心不全入院率が有意に高かった ( $\chi^2$  検定,  $p=0.003$ )。心室ペーシング率100%の症例に限定してVDD, DDD, VVI各群の心不全入院率を比較したところ、13例中0例(0%)、49例中2例

(4.1%), 16 例中 4 例 (25%) であり, VVI 群が有意差をもって高かった ( $\chi^2$  検定,  $p=0.013$ ). DDD では VVI に比べ, 入院率の低下が明らかであり, 非生理的ペースングの劣勢が示唆された. これまでの報告で, 心室ペースング率が高く, またペースングによる QRS 幅が延長している症例において, 心不全の新規発症率が高い原因として, 左室 dyssynchrony が予測されている. しかしながら, これだけでは VVI 群が有意差をもって心不全を来しやすいことについての説明には不十分である. 右心室心尖部ペースングが心不全発症を惹起するという前提をもとに, 心室ペースング率 100% の症例に限定して VDD, DDD, VVI 各群の心不全入院率を比較したところ, VVI 群が有意差をもって高かった. これは, 心不全に影響を与えるのは右心室心尖部ペースングのみならず, 心房・心室の協調性の有無も原因であることを示唆する. 次に弁膜症と心不全入院率の関連について検討した. 弁膜症群と非弁膜症群とに分類し比較したところ, 有意に弁膜症群で心不全発症率が高かった ( $\chi^2$  検定,  $p<0.0001$ ). 弁膜症群における VDD, DDD, VVI 各群の心不全入院率を比較したところ, 有意に VVI 群が高かった ( $\chi^2$  検定,  $p=0.032$ ). 以上から, 弁膜症例では, VVI が, さらに心不全新規発症の誘因になることが示唆された. 以上より房室同期性の必要性が強く示唆され, 弁膜症例については生理的ペースングが望ましく, VVI モードは非常に限られた症例に薦められるべきだと考えられた.

かね こ ゆき よ  
金 子 幸 代

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2633 号

学位授与の日付: 平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文: Effect of miglitol, an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes

( $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬のミグリトールが 2 型糖尿病患者の食後血糖および脂質代謝に及ぼす影響について)

著 者: Kaneko Y, Kuboki K, Hiroi N, Watanabe T, Nishimura C, Yoshino G

公 表 誌: Showa Univ J Med Sci 23: 217-225, 2011

## 論文内容の要旨

**【背景】** 舟形研究 (舟形町研究: Funagata Diabetes Study) をはじめ, 空腹時高血糖より食後高血糖の方が心血管系イベントのリスクとなるとの報告がいくつかある. また, 食後高中性脂肪もそのリスクとなるとの報告もある.

今回われわれは, 食事療法のための 2 型糖尿病患者において,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor ( $\alpha$ GI) であるミグリトールが食後の血糖および脂質代謝に及ぼす影響を, 日本糖尿病学会が提唱するテストミールを用い, 観察した.

**【方法】** 26 人の薬物療法を受けていない 2 型糖尿病患者に対し, テストミール負荷試験 (空腹時の採血後, テストミールを 15 分で摂取し, 摂取 30・60・90・120・180 分後の採血を行う) を施行. テストミールの総カロリーは 460 kcal (炭水化物 51.4%, 脂質 33.3%, 蛋白質 5.3%) である. テストミール負荷試験終了後から, ミグリトール 50 mg を毎食直前に内服開始. 1 回目のテストミール負荷試験の 2 週間後に, ミグリトール 50 mg を内服のうえ, 2 回目のテストミール負荷試験を同様に施行した. 採血した検体より血糖値, インスリン値, 中性脂肪値, 総コレステロール値, high-density lipoprotein (HDL) コレステロール値, low-density lipoprotein (LDL) コレステロール値, remnant-like particle コレステロール (RLP-C) 値を測定した.

糖尿病を発症していない 6 名の健常ボランティアにはテストミール負荷試験のみを行い, 糖・脂質代謝を糖尿病患者と比較した.

**【統計学的分析】** テストミール負荷試験中のデータは repeated measures analysis of variance (ANOVA) で, その他の項目は Steel's multiple comparison test で解析した. Area under the curve (AUC) は paired  $t$  テストで解析した. 有意レベルを 0.05 とした.

**【結果】** ミグリトール内服前の血糖値は, 糖尿病患者はすべての時点で健常者より高く, ピークは 60 分であった. インスリン値のピークは, 糖尿病患者は 90 分, 健常者は 30 分だった.

ミグリトール投与前後の糖尿病患者の血糖値は、空腹時は不変であったが、ピークは60～90分にシフトし、120分は不変であった。ミグリトールは食後の血糖値を有意に低下させた ( $p < 0.01$ , ANOVA)。血糖値 AUC (0-3h) は低下したが有意ではなかった。

血清インスリン値は有意に低下した ( $p < 0.01$ , ANOVA)。

Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-R) は、 $2.56 \pm 3.02$  から  $2.24 \pm 1.88$  に低下した ( $p = 0.0756$ )。

食後中性脂肪と incremental 中性脂肪は低下したが有意ではなかった (ANOVA)。しかし中性脂肪 AUC (0-3h) は有意に低下した (paired  $t$ -test)。

RLP-C と incremental RLP-C は食後徐々に増加した (ANOVA)。しかし、incremental RLP-C AUC (0-3h) は有意に低下した。

総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値は変化しなかった。

【考察】糖尿病患者では、ミグリトール内服にてインスリン値は有意に低下した。これは血糖値が低下したためと思われるが、HOMA-R も 2.5 未満に下がっており、インスリン抵抗性の観点からも良い効果があるといえるであろう。

ミグリトール投与により血糖値のピークが60～90分にシフトしたが、血糖値 AUC (0-3h) は減少しなかったことより、ミグリトールの効果は炭水化物の吸収を遅らせただけであったと推測された。

糖尿病患者では、ミグリトール内服にて血糖値のピークは60～90分にシフトしたが、120分値は変わらなかった。International Diabetes Federation (IDF) は心血管系イベント予防のために食後2時間血糖値のモニタリングを推奨するが、われわれは、 $\alpha$ GI 単剤で治療されている間は2時間値ではなく、1時間値のモニタリングを推奨する。

ミグリトールにより、中性脂肪 AUC (0-3h) は低下した。モノサッカライドの吸収遅延により小腸における中性脂肪の合成が抑制されたためであろう。Incremental RLP-C AUC (0-3h) は低下したのは、2週間のミグリトール投与によるインスリン抵抗性の改善が、食後の RLP-C 増加を抑制したためと推測された。

ミグリトール治療は、食事療法のみでコントロール不十分な2型糖尿病患者において、食後高血糖のみならず、中性脂肪トリポプロテイン代謝も改善した。これは動脈硬化の進展を防げる可能性を示唆する。さらに、われわれは  $\alpha$ GI 単剤で治療中の糖尿病患者の食後血糖値モニタリングは、2時間値より1時間値を推奨したい。

やま もと けいたろう  
山 本 慶太郎

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2634 号

学位授与の日付：平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文：Design rationale and mechanical evaluation of a 3-component prosthesis for total ankle arthroplasty  
(3 コンポーネント人工足関節のデザイン検証と機械的評価)

著 者：Yamamoto K, Suguro T, Sekiguchi M, Nakamura T, Miyazaki Y, Kubota A

公 表 誌：J Med Soc Toho 58: 408-417, 2011

## 論文内容の要旨

【背景】人工足関節置換術 (total ankle arthroplasty: TAA) は 1970 年代から臨床応用が開始された。TAA は除痛効果に優れているが、関節に付加される荷重が甚大なため、他の下肢関節である股関節、膝関節と比較して長期に優れた臨床成績を獲得することは困難である。人工足関節に求められるものには、破壊された関節の再建、歩行運動能の回復、安定性と支持性の獲得、除痛効果、容易な手術手技、長期にわたる優れた臨床成績獲得等がある。そこで日本人の骨形態に合致し、距腿関節に負荷されるストレス分散、セルフアライメント効果を目的として新たな 3 コンポーネント TAA プロステーシスを FINE<sup>®</sup> Total Ankle System [FINE TAA: ナカシマメディカル (株), 岡山] として開発を行った。

【対象および方法】FINE TAA は、距骨コンポーネント、脛骨コンポーネントに cobalt chrome molybdenum (Co-Cr-Mo) 合金を採用し、ポリエチレンインサートに超高分子量ポリエチレン (GUR1020: Ticona GmbH, Kelsterbach, Germany),

およびエチレンオキサイドガス滅菌法を採用した。屍体骨 20 症例（男性 11 例，女性 9 例）を用いて骨形態の観察を行い，距骨および脛骨関節面の前後長，横径比を計測した。FINE TAA，従来の 2 コンポーネント TAA プロステースを対象とし，弾性有限要素解析（finite element analysis：FEA）を用いて距腿関節面の接触圧，接触面積を検証した。立位荷重時を想定し，体重の 5 倍相当である 3000N を負荷した。さらにシミュレータを用いて FINE-TAA の耐久性試験を施行した。潤滑液としてヒアルロン酸ナトリウムを用い，動作プログラムは立位歩行時を想定した。300 万サイクル終了時の超高分子量ポリエチレン摩耗量を調査した。

**【結果】** 距骨および脛骨関節面の前後長，横径比はそれぞれ  $1.163 \pm 0.165$ ， $1.118 \pm 0.035$  を示し，これら計測値を FINE TAA インプラントデザインに採用した。FEA による距腿関節面のミーゼス相当応力，接触面積は FINE TAA がそれぞれ 13MPa， $600 \text{ mm}^2$ ，従来の 2 コンポーネント TAA プロステースがそれぞれ 19.5 MPa， $192 \text{ mm}^2$  を示した。シミュレータによるポリエチレンインサート摩耗量は 300 万サイクル終了後  $15.8 \text{ mm}^3$  を示したが，関節面には顕著な摺動痕は認められなかった。

**【考察】** 優れた長期臨床成績を獲得するためには，インプラントを皮質骨上に設置することが重要である。したがって，計測した距骨および脛骨関節面の前後長，横径比をインプラントデザインに反映することで，インプラントを皮質骨上に設置することが可能となった。FEA 解析では，FINE-TAA は従来の 2 コンポーネント TAA プロステースに比較し関節面に発生するミーゼス相当応力が 30% 減少し，接触面積は 3 倍を示した。また骨切除面に発生するミーゼス相当応力に着目すると，FINE-TAA は従来の 2 コンポーネント TAA プロステースに比較し応力分布に優れており，長期にわたる安定性が示唆された。FINE TAA は 3 コンポーネントモバイルベアリング構造を採用することで，距腿関節面の適合性を向上させ，関節内の底屈，背屈運動は距腿関節面，回旋運動，前後移動，内外側運動はモバイルベアリング関節面と分担することから，距腿関節面の適合性を高めることで関節接触面積が増大し，接触応力の低減が可能となった。シミュレータによる摩耗試験においてポリエチレンインサートは 100 万サイクルごとに平均  $5.3 \text{ mm}^3$  の摩耗量を示した。Bell & Fisher は Buechel-Papass TAA のポリエチレンインサート摩耗量が 100 万サイクルごとに平均  $16.4 \text{ mm}^3$ ，Mobility TAA のポリエチレンインサート摩耗量が 100 万サイクルごとに平均  $10.4 \text{ mm}^3$ ，Affatato et al. は BOX TAA のポリエチレンインサート摩耗量が 100 万サイクルごとに平均  $13.6 \text{ mm}^3$  と報告しており，FINE TAA はそれらの TAA プロステースと同等の耐久性を示すことが示唆された。3 コンポーネント TAA プロステースはポリエチレンインサートの厚みにより骨切除による関節内のギャップを調整することが可能であり，可動するモバイルベアリング機構を有することから，セルフアライメント効果が期待できる。

**【結論】** 日本人の骨形態に合致し，ストレス分散に優れ，セルフアライメント効果が獲得可能な新たなる 3 コンポーネント TAA プロステースを FINE TAA として開発した。従来の 2 コンポーネント TAA プロステースと比較してストレスの分散に優れ，従来の 3 コンポーネント TAA プロステースと同等の耐久性を有することが示唆された。