

学位（博士）授与の記録

た おか ひで き
田 岡 英 樹

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2616号

学位授与の日付：平成23年4月27日

主 論 文：Comparison of conventional and liquid-based cytology, and human papillomavirus testing using SurePath preparation in Japan

（本邦における SurePath 法を用いた液状化処理細胞診法と従来法の比較とヒトパピローマウイルスに関するテスト）

著 者：Taoka H, Yamamoto Y, Sakurai N, Fukuda M, Asakawa Y, Kurasaki A, Oharaseki T, Kubushiro K

公 表 誌：Hum Cell 23: 126-133, 2010

論文内容の要旨

【背景】液状化検体細胞診（liquid-based cytology：LBC）は、子宮頸部擦過細胞診標本の質が標準化されることなどから、細胞診の精度向上に資することが期待されている細胞診標本作製法であり、米国を中心に広く使用されている。しかし、わが国では SurePath 法を用いた検出率の検討などにつき、従来法と比較したものは報告されていない。今回われわれは、SurePath 法を用いて液状化検体細胞診と従来法における子宮頸部腫瘍の検出能に関する比較を行った。また、液状化検体細胞診標本作製後の細胞残存浮遊液を用いて、リニアアレイ法によるヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）の typing 検査の可能性に関して調査した。

【方法】対象は2008年1月から2009年2月に東邦大学医療センター大橋病院産婦人科外来を受診し、Institutional Review Board（IRB）承認のもと同意が得られた1551人とした。子宮頸部よりサーベックスブラシを用いて細胞を擦過採取し、最初に従来法の細胞診標本作製後、同一のブラシを用いて液状化検体細胞診の標本作製するスプリットサンプル法を用いた。両者の細胞診の判定結果はマッチドペア二重盲検法にて検討し、一致率を κ 値を用いて解析した。次いで、従来法の結果を元に組織診を施行した124検体について、両者の細胞診判定の結果と比較、感度を χ^2 乗検定を用いて検討し、また、細胞診判定 high-grade squamous intraepithelial lesion（HSIL）以上に関して cervical intraepithelial neoplasia grade 2（CIN2）以上の診断能力を receiver operating characteristic（ROC）曲線を用い Az 値を比較解析した。さらに、液状化検体細胞診標本作製後の細胞残存浮遊液44検体を用いて、リニアアレイ HPV ゲノタイピングテストを行い、リファレンスガイドにて判定した。

【結果】1551人より延べ1983検体が得られ、腺系病変や放射線治療施行後の症例などを除いた扁平上皮系の1869検体を解析した。両者の細胞診の一致率は85.3%（ $\kappa=0.46$ ）と高い一致率を示した。組織診を施行した124検体において CIN1 以上、CIN2 以上、CIN3 以上に関し、両者の感度に有意差を認めなかった（ $p=0.5750\sim 1.0000$ ）。両者の細胞診判定 HSIL 以上であった場合の CIN2 以上の診断能力の比較では、従来法の Az 値が0.8634、液状化検体細胞診の Az 値が0.7760、（ $p=0.0962$ ）と有意差を認めなかった。

液状化検体細胞診標本作製後の細胞残存浮遊液44検体中、細胞診標本作製後の保存期間が1カ月以内の33検体に関して HPV タイピング検査が可能であった。

【結論】SurePath 法を用いた液状化検体細胞診は従来法と比較して、判定一致率および組織診における判定の感度に有意差がないことを明らかにした。また、SurePath 法を用いた液状化検体細胞診は従来法と比較して、CIN2 以上の診断能力が従来法と同等であることが示唆された。さらに SurePath 法を用いた液状化検体細胞診標本作製後の細胞残存浮遊液を用いた HPV タイピング検査が可能であった。

おさ だ みつる
長 田 充

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2618号

学位授与の日付：平成23年4月27日

主 論 文：Relationship between environmental exposure to cadmium and bone metabolism in a non-polluted area of Japan
(日本の非汚染地域における環境からのカドミウム曝露と骨代謝の関心の検討)

著 者：Osada M, Izuno T, Kobayashi M, Sugita M

公 表 誌：Environ Health Prev Med 16: 341-349, 2011

論文内容の要旨

【目的】カドミウムによる健康被害は、イタイイタイ病や職業的曝露による高濃度曝露で数多く報告されているが、低濃度曝露による人体への影響を調査した報告は少ない。今回われわれは、食品からのカドミウム曝露のうち約40%が米由来である日本人におけるカドミウムの低濃度曝露による人体への影響を評価する目的で、カドミウム非汚染地域ではあるものの米からのカドミウム摂取量が多いとされる北陸地方に居住する中高年女性を対象に調査を実施した。

【対象および方法】2003年度に新潟県上越地方において実施された老人保健法による基本健康審査および職域健康診断のうち数会場を抽出し、受診した39歳以上の女性521名のうち調査に協力の得られた429名を対象とした。対象者に対して会場で身長・体重の計測を行い、血液・尿検査、骨密度検査、万歩計による1日の歩数調査、質問票による健康情報調査を実施した。また、米中カドミウム濃度 (cadmium concentration in rice: Cd-R) を測定するために対象者が摂取している米のサンプルを持参してもらい、それを用いてCd-Rを測定した。血液・尿検査の項目は、健康診断の項目にある血液一般生化学検査のほかに血中カドミウム濃度 (Cd-B)、尿中カドミウム濃度 (Cd-U)、尿中クレアチニン濃度 (Cre-U)、尿中 β_2 -microglobulin濃度 (β_2 -MG-U)、尿中N-acetyl- β -D-glucosaminidase濃度 (NAG-U)、尿中free deoxyypyridinoline濃度 (FDPD-U)、尿中cross-linked N-telopeptides of type I collagen濃度 (NTx-U)、血清骨型alkaline phosphatase濃度 (BAP-S)であった。骨密度検査は、乾式超音波骨評価装置AOS-100 [日立アロカメディカル(株)、東京]を用いて踵骨を対象として実施した。万歩計による歩数調査は3日間の平均値で検討した。質問票は、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部で作成した食物摂取頻度質問票とその不足を補うために本調査研究用に作成した質問票の2種類を使用した。その主な質問項目は、年齢、運動歴、居住歴、井戸水飲用の有無、摂取している米の入手先、米飯摂取量、喫煙歴、総エネルギー摂取量であった。統計学的解析には、SAS統計解析ソフト (Version8.2: SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて重回帰分析等を行い、骨代謝関連の指標に対するカドミウム摂取量、Cd-B、Cd-U等の影響を分析した。

【結果】喫煙は種々の化学物質に曝露されカドミウム単独の影響を評価することは難しいことから、喫煙者と、慢性腎疾患の既往がある被検者を除いた389名 (54.6 \pm 9.1歳)のデータを検討した。Cd-Rは、平均70.8 \pm 44.7 μ g/kgであった。食事からの米由来のカドミウム摂取量 [Cd intake: (各被検者の持参した米のCd-R) \times (食物摂取頻度質問票から算出された各被検者の1日あたりの米の摂取量)]は9.12 μ g/day (幾何標準偏差2.33)であった。Cd-Bは、1.57 μ g/l (幾何標準偏差2.11)、Cd-Uは1.93 g/g cr. (幾何標準偏差2.05)であった。各データ間の偏相関係数は、年齢を標準化して算出し、さらに尿中物質相互間の偏相関係数は、尿中クレアチニン値を標準化して算出した。骨代謝マーカーでは、logFDPD-Uは、logCd intake (相関係数0.106)、logCd-U (相関係数0.152)と正の相関を示し、logNTx-Uは、logCd intake (相関係数0.125)、logCd-U (相関係数0.163)と正の相関を示した。音響的骨評価値 (osteo sono-assessment index: OSI)は、logCd-U、logCd-B、logCd intakeのいずれとも有意な相関はなかった。骨吸収マーカーとカドミウム曝露のデータの相関を検討した重回帰分析では、logFDPD-U、logNTx-Uとカドミウム曝露の指標との偏回帰係数はいずれも0.25以下であり、骨吸収マーカーとカドミウム曝露の指標との間には、高い相関は認められなかった。

【結論】今回の調査の結果では、骨吸収マーカーとカドミウム曝露関連の各指標に正の相関が認められたものの相関係数は小さく、環境からの低濃度カドミウム曝露が、骨代謝に影響する可能性は否定できないものの、有意に骨吸収が促進されるとの結論は得られなかった。骨代謝はさまざまな要因により影響を受けるため、骨代謝の観点からは、環境からのカドミウム曝露の許容量の策定には、長期間の追跡調査と更なる検討が必要と考えられた。

たか はし ま お
高 橋 真 生

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2620号

学位授与の日付：平成23年4月27日

主 論 文：Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis
(冠動脈器質病変における可溶型LR11の増加)

著 者：Takahashi M, Bujo H, Jiang M, Noike H, Saito Y, Shirai K

公 表 誌：Atherosclerosis 210: 581-584, 2010

論文内容の要旨

【背景】 low density lipoprotein (LDL) receptor relative with eleven binding repeats (LR11) は、LDL receptor ファミリーの1つで、内膜平滑筋細胞の膜上に発現し、平滑筋細胞の遊走・分化を修飾する機能を持つ。動脈硬化巣の肥厚内膜において遊走能および増殖能が充進した平滑筋細胞は、動脈硬化の発症・進展に重要な役割を果たしていると考えられていることから、内膜平滑筋細胞の臨床的に有用なバイオマーカーを確立することは、動脈硬化症の新たな治療法に結びつくと考えられる。LR11は、細胞膜上から、プロテアーゼによる切断を受け、活性型として間質に放出され、可溶型LR11 (soluble form of LR11: sLR11) として、血清中に存在する。このsLR11は、脂質異常患者において、頸動脈肥厚度と正の相関を示すことが報告されている。しかし、現在、冠動脈狭窄の有無におけるsLR11の濃度を観察検討した報告はなく、年齢、性差、喫煙や血清脂質値などの動脈硬化促進要因との関連を報告した研究もない。

【目的】 冠動脈造影検査を行った症例における、冠動脈器質病変の有無でのsLR11の濃度差を比較し、sLR11に対する寄与因子について考察し、sLR11の平滑筋マーカーとしての臨床的意義について明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】 2006年6月から2008年3月に、東邦大学医療センター佐倉病院を受診し、1年以内に虚血性心疾患の精査目的で冠動脈造影を行った150症例が本研究にエントリーされた。血清creatinine (Cr) 値1.3 mg/dl以上、または、心エコー上、ejection fraction 50%以下を有する症例は、代謝によるsLR11への影響を考慮し本研究では除外された。採血の方法は、12時間以上の絶食後の空腹時採血が使用された。急性心筋梗塞発症直後の場合は、発症10日以上経過した段階での採血が採用された。sLR11の測定は、ウェスタンブロッティング法が用いられた。冠動脈造影検査の診断は、冠動脈本幹の狭窄率 $\geq 75\%$ を有意狭窄と定義された。対象は、冠動脈造影所見により器質病変群と正常冠動脈群の2群に分類された。結果の解析方法は、群間解析については、unpaired-t検定と χ^2 検定、各パラメーター間の相関は、Pearson's検定が用いられた。冠動脈器質病変に対するOdds比の解析は、重回帰分析が用いられた。p<0.05を統計学上、有意差ありと判定された。

【結果】 1. sLR11と冠動脈器質病変：sLR11濃度は、冠動脈器質病変群において正常冠動脈群に比し有意に高値を示した (4.9 ± 2.7 U vs 3.6 ± 1.8 U, p<0.05)。さらに、年齢、性差、体格指数、喫煙の既往、糖尿病、高血圧症、脂質異常症を含めて、冠動脈器質病変に対する、多変量分析が行われた結果、血清sLR11濃度は、糖尿病、脂質異常症とともに、独立した寄与因子として選択された。

2. sLR11の交絡因子：sLR11の発現と関連すると考えられた冠危険因子および臨床指標と、sLR11濃度との単相関が検討された。その結果、sLR11濃度は、中性脂肪値 (r=0.161, p<0.05)、homeostasis model assessment (HOMA) 指数 (r=0.242, p<0.01)、インスリン値 (r=0.186, p<0.05)、hemoglobin A1c (HbA1c) 値 (r=0.272, p<0.01)、ならびに体格指数 (r=0.182, p<0.05) とそれぞれ有意な正の相関を示し、high density lipoprotein (HDL) コレステロール値 (r=-0.160, p<0.05) と有意な負の相関を示した。さらに、sLR11と統計学上有意に相関する因子 (p<0.05) を含めて、sLR11に対する重回帰分析を行った結果、HbA1cの増加のみがsLR11増加に対する独立した寄与因子として選択された (t-value=2.50, p<0.01)。

【考察】 冠動脈器質病変は主に、中膜から遊走する分化型内膜平滑筋細胞と、内膜における脂質蓄積による間質の病的変化による内膜の肥厚により形成される。われわれが、今回観察した冠動脈器質疾患におけるsLR11の増加は、内膜平滑筋細胞増殖の病態を反映している可能性がある。また、LR11は、ラットの研究によると、内膜平滑筋細胞に特異的に発現し、平滑筋細胞の遊走・分化を促進させ、培養系では、マクロファージやリンパ球による脂質蓄積を促進させることよ

り、本研究結果とあわせて考えると、sLR11は、冠動脈内の平滑筋細胞の量を反映している可能性がある。sLR11の交絡因子としては、重回帰分析の結果、HbA1cのみが、選択されたが、単回帰分析の結果によると、sLR11の増加は、体格指数、HOMA指数、body mass index (BMI)、低HDLコレステロール、高中性脂肪などのインスリン抵抗性因子と関連していることより、sLR11は、糖尿病の病態にくわえて、インスリン抵抗性の病態を反映している可能性がある。sLR11が高血糖状態において増加している機序について、本研究から明らかにすることは不可能ではあるが、過去の報告によると、糖尿病モデルラットは、コントロール群に比し、動脈バルーン内膜障害後の、内膜肥厚増強が報告されており、糖尿病の病態が、sLR11の発現と分泌型平滑筋細胞と呼ばれる内膜平滑筋細胞の形質変換に直接関与している可能性がある。これらの仮説は、現在、確認中である。

【結論】冠動脈疾患を疑い、冠動脈造影を行った患者群による検討結果では、血清sLR11は、冠動脈器質病変を表す平滑筋マーカーとして臨床的に有用である可能性が示唆された。また、内膜平滑筋細胞のLR11発現に対する調節因子として、高血糖状態が関与している可能性が示唆された。

しば とも あき
柴 友 明

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2621号

学位授与の日付：平成23年6月29日

主 論 文：Nocturnal intermittent serious hypoxia and reoxygenation in proliferative diabetic retinopathy cases

（増殖糖尿病網膜症症例は夜間重篤な低酸素化，再酸素化が生じている）

著 者：Shiba T, Maeno T, Saishin Y, Hori Y, Takahashi M

公 表 誌：Am J Ophthalmol 149: 959-963, 2010

論文内容の要旨

【背景および目的】近年、睡眠呼吸障害（sleep-disordered breathing：SDB）と心血管障害、脳血管障害といった動脈硬化性疾患の関連性が注目されている。われわれは糖尿病網膜症とSDBの関連性に注目し、増殖糖尿病網膜症（proliferative diabetic retinopathy：PDR）症例に高頻度にSDBが合併していること、またSDB検査における評価項目である睡眠中1時間あたり4%以上を示す動脈血酸素飽和度の一過性の低下回数（4%動脈血酸素飽和度低下指数；4% oxygen desaturation index：4% ODI times/hour）がPDRの診断における独立した寄与因子であることを報告した。今回われわれは、症例数、SDBにおける評価項目を追加し、より詳細に糖尿病網膜症とSDBの関連性を検討し、またSDBの評価項目がPDRの危険因子となるか検討し報告する。

【対象および方法】2006年4月から2008年4月に東邦大学医療センター佐倉病院にて手術を行った非増殖糖尿病網膜症（non-proliferative diabetic retinopathy：NPDR）68例、PDR151症例。全例2型糖尿病を有する日本人で連続219症例である。方法は手術前日、夜間睡眠時にパルスオキシメータを装着、4%動脈血酸素飽和度低下指数（4%ODI times/hour）、睡眠中の平均SpO₂値（mean SpO₂%）、睡眠中のSpO₂最低値（lowest SpO₂%）、解析時間におけるSpO₂<90%の時間比率：percentage cumulative time spent at SpO₂<90%（CT90%）を測定した。患者背景因子として男女比、年齢、糖尿病罹病期間、術前のhemoglobin A1c（HbA1c）値、推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）値、body mass index、高血圧の合併、インスリン治療の有無を両群間で比較検討した。SDB評価項目を両群間で統計学的検討し、患者背景因子とロジスティック重回帰分析を行った。

【結果】患者背景因子として年齢が有意にNPDR群で高齢であり（PDR vs. NPDR：59.9 vs. 65.9, p<0.0001）、HbA1c値、高血圧の合併は有意差はないもののPDR群に高い傾向にあった（それぞれp=0.07, 0.08）。4%ODI、CT90%はPDR群に有意に高値であり（PDR vs. NPDR：4% ODI 7.8 vs. 4.9, p=0.007, CT90% 2.2 vs. 0.8, p=0.0006）、lowest SpO₂は低値であった（82.4 vs. 87.0, p=0.0006）。ロジスティック重回帰分析の結果、年齢が低いこと、lowest SpO₂%が低値であること、および術前のHbA1cが高値であることが本研究におけるPDRの診断の危険因子として選択された[Age；odds ratio 0.90,

95% confidence interval(CI) -0.86~-0.94, $p < 0.0001$. Lowest SpO₂ : odds ratio 0.93, 95% CI 0.88~0.99, $p = 0.02$. HbA1c : odds ratio 1.00~1.69, $p = 0.047$].

【考察】本研究において低年齢, lowest SpO₂ 低値, HbA1c 値高値が PDR の危険因子として選択された. 年齢に関しては, 糖尿病罹病期間に両群で差がないことより低年齢での網膜症発症が関連していると考えた. また mean SpO₂ に両群で差がなく, 4%ODI, CT90% が PDR 群に有意に高値であった. また lowest SpO₂ は有意に PDR 群に低値であったことより PDR は NPDR と比較して夜間重篤な低酸素化・再酸素化がより高頻度に生じていることが証明された.

【結論】PDR 症例は睡眠時, 重篤な低酸素化と再酸素化が繰り返し生じており, また SDB の評価項目である lowest SpO₂ が PDR の危険因子として選択された.

みやざき よしやす
宮 崎 芳 安

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2622 号

学位授与の日付: 平成 23 年 8 月 31 日

主 論 文: Analysis of the kinematics of total knee prostheses with a medial pivot design
(Medial pivot design 人工膝関節の動作解析)

著 者: Miyazaki Y, Nakamura T, Kogame K, Saito M, Yamamoto K, Suguro T

公 表 誌: J Arthroplasty 26: 1038-1044, 2011

論文内容の要旨

【背景】東邦大学医療センター大森病院整形外科では現在ナカシマメディカル(株)(岡山)製 FINE[®] Total Knee System (FINE) を使用しているが, 2001 年までは Wright Medical Technology Inc. (Arlington, TN, USA) 製の ADVANCE[®] Total Knee System (ADVANCE) を, 1999 年までは同社製の ADVANTIM[®] Total Knee System (ADVANTIM) を使用してきた. これら 3 機種のうち FINE と ADVANCE は生理的膝関節運動, 特に medial pivot 運動を目標にデザイン設計されている. これら 3 機種の症例のなかで臨床成績が比較的良好なものを対象とし動作解析を行った.

【対象および方法】FINE について調査を行った. 対象は 21 症例 29 関節とした. 次に ADVANCE であるが 8 症例 8 関節を対象とした. ADVANTIM については, 5 症例 5 関節とした.

なお, これらの手術はすべて同一術者が同一の手術手技で行い, 後十字靭帯 (posterior cruciate ligament : PCL) を温存している. 動作解析の測定方法は各被検者に 25 cm の階段を利用し, 屈伸運動 4 サイクル行わせ, そのうち安定した 2 サイクルを選択して解析した. これを X 線透視にてビデオ撮影を行った. これらのビデオをもとに X 線透視に投影される 2 次元のシルエットに対して金属コンポーネントの three-dimensional-computer aided design (3D-CAD) モデル像をコンピュータ上でマッチングさせるイメージマッチング法を用い, kinematics を再現させた. これらのデータからコンポーネントの内外顆の前後接地位置, 脛骨回旋角度を計測した.

【結果】FINE の大腿骨内外顆の脛骨インサートに対する移動量を算出した. 各症例でバラツキを認めしたが, グラフの形状としては一定の傾向が認められた. 内顆では屈曲初期でやや後方に移動した後, 前方へと変化した全体としてはほぼ一定の値となった. 一方外顆では屈曲開始からほぼ一定の値で後方へ移動する軌跡が得られた. 屈曲 30° で内顆は約 1.2 mm 後方に移動し, その後, 前方へ移動した. 一方外顆は屈曲に従って後方に移動し 100° で 7.3 mm まで達した. 脛骨回旋角度では, 屈曲に伴って回旋しており, ほぼ 10° を超える脛骨内旋運動が認められた. 以上のことから FINE の計測では内側を中心とした, 脛骨内旋運動が認められた. 次に ADVANCE の大腿骨内外顆の脛骨インサートに対する移動量を算出した. 内顆では, ほぼ一定の値を示していた. 一方外顆では屈曲初期で一端前方に移動した後に, 後方移動する症例が多く認められた. 移動平均量は, 内顆では初期値のままでも明らかな変化は認めなかった. また外顆では屈曲 20° で約 1.2 mm の前方移動があり, その後ほぼ一定の割合で後方へ移動していた. 脛骨回旋角度では, 屈曲 20° で約 2.4° 外旋し, その後ほぼ一定の割合で内旋し, 屈曲 100° で約 4.1° の内旋を示していた. 以上のことから ADVANCE では内側を中心とした回旋運動が認められたが, 屈曲初期に一端外旋しその後, 内旋運動へ変化していた. 最後に ADVANTIM の大腿骨内外

顆の脛骨インサートに対する移動量を算出した。大腿骨移動平均量では内外顆ともに屈曲 30° までは後方移動していたが、それ以降、内顆は前方に、一方外顆はほぼ一定から緩やかに後方へ移動していた。脛骨回旋角度では、屈曲 100° で約 12° 内旋した。以上のことから ADVANTIM では屈曲 30° までは両側でロールバックを示し、以降、内外顆両側での変化で結果的に脛骨内旋運動が認められた。

【考察】 FINE の脛骨内顆関節面はコンフォミティを高くし、大腿骨コンポーネントとの適合率を高めることで、屈曲初期における安定性を確保すると同時に、脛骨の内旋運動を助長する。一方、脛骨外顆関節面は大腿骨のロールバックを可能とするデザインを採用することにより、medial pivot motion による脛骨の内旋運動を許容させる設計となっている。FINE での解析では、屈曲に伴って回旋しており、ほぼ 10° を超える脛骨内旋運動が認められたが、この理由として FINE では脛骨内旋運動を 25~30° 程度まで許容するデザイン設計となっていること。そして内側の高いコンフォミティと外側のロールバックを可能とするデザインにより、内側を中心とした脛骨内旋運動になったと考えられた。また、ADVANCE の最大の特徴は内側顆に ball-in-socket 機構を取り入れ、一方で外側は半適合性のアーチ型グループとし前後方向への移動を可能としている。これらの設計コンセプトにより medial pivot 運動の再現、正常膝の kinematics の再現を目指している。今回の結果では、屈曲 20° までは一端外旋しその後内旋運動へと変化していた。ADVANCE では内側の拘束性が強いことや外側で 15° の外旋と 10° の内旋を許容しているデザイン設計のため初期での回旋様式が FINE と異なると推察している。さらに ADVANTIM は flat on flat の構造になっており、拘束性は極めて低いと思われる。本機種での解析では、拘束性が少ない設計のためか、内側での動きは最も不規則であったが、屈曲 30° からは脛骨内旋運動が認められた。ただし、これについては前 2 機種と比較すると外側での contact position の変化が少なく、逆に内側で前方に移動しているため、いわゆる medial pivot motion とは言い難いと思われた。