

## 学位（博士）授与の記録

えん どう けい  
遠 藤 溪

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2648号

学位授与の日付：平成25年5月23日

主 論 文：ProbucoI suppresses initiation of chronic hemodialysis therapy and renal dysfunction-related death in diabetic nephropathy patients: Sakura study  
(プロブコールは糖尿病腎症患者の透析導入と腎不全死を抑える：佐倉スタディ：プロブコールの長期介入試験)

著 者：Endo K, Saiki A, Yamaguchi T, Sakuma K, Sasaki H, Ban N, Kawana H, Nagayama D, Nagumo A, Ohira M, Oyama T, Murano T, Miyashita Y, Yamamura S, Suzuki Y, Shirai K, Tatsuno I

公 表 誌：J Atheroscler Thromb 20: 494-502, 2013

### 論文内容の要旨

【背景および目的】糖尿病腎症は進行すると腎不全に陥り、透析導入が必要となったり、死亡したりする。糖尿病腎症に対し、血糖コントロール・血圧コントロール・angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害剤や angiotensin II receptor blocker (ARB) に使用が有効であることが報告されているが、透析導入される患者は増え続けている。糖尿病腎症の進行には酸化ストレスの関与が言われており、またプロブコールは抗酸化作用を有した脂質低下剤である。そこで今回われわれはプロブコールが糖尿病腎症の進行に効果があるかどうかを検討した。またこの検討を佐倉スタディと名付けた。

【対象および方法】対象は162名の糖尿病腎症患者（随時尿アルブミン 300 mg/g/Cr 以上）、プロブコール投与群（500 mg）80名とコントロール（非投与）82名。観察期間は5年間。主要評価項目は腎不全イベント（透析導入もしくは腎不全死）までの生存時間分析とした。また観察項目はHbA1c、総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDLコレステロール（HDL）、LDLコレステロール（LDL）、血清クレアチニン（S-Cr）、随時尿アルブミン（U-Alb）を6カ月ごとに測定した。なおS-Crは各患者の月当りの変化量を直線回帰から回帰係数を求め一般線形モデルで検定を行った。血糖のコントロールはHbA1c 6.5%を目標として経口糖尿病薬やインスリン製剤を使用、血圧コントロールは130/80 mmHgを目標としてARB、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤を使用した。

【結果】患者背景には2群間で差は見られなかった。使用薬剤も2群間で差は見られなかった。HbA1c、血圧は2群間で有意な差は見られなかった。TC、HDL、LDLはプロブコール群がコントロール群に比して有意に低下した。S-Crの変化率はプロブコール群（0.066 mg/dl・month）の方がコントロール群（0.116 mg/dl・month）に比して有意（ $p=0.015$ ）に低かった。U-Albは経過で減少する傾向にあったが2群間での差は見られなかった。

腎不全イベントは全体で72例。そのうち69例が透析導入となり、コントロール群で42例、プロブコール群で27例であった。腎不全死は3例ですべてコントロール群であった。腎不全イベントまでの生存時間分析はプロブコールで有意に延長された。なお腎不全イベントを迎えた時のS-Crの値は2群間で差は見られなかった（コントロール群は $5.53 \pm 1.82$  mg/dl、プロブコール群は $5.44 \pm 1.61$  mg/dl）。

腎不全以外のイベントについては脳血管障害がコントロール群で2例、プロブコール群で5例であったが、有意差はなかった。Percutaneous coronary artery intervention (PCI) や心不全を起こした症例はコントロール群で2例観察された。死亡は両群ともに5例ずつ観察された。

【考察】本研究ではプロブコールが糖尿病腎症患者のS-Crの上昇を抑え、透析導入と腎不全死の発症を抑えた。過去の糖尿病腎症に対するプロブコールの効果は早期と腎不全期で報告がされている。

今回は顕性期と腎不全期が対象であり、プロブコールはどの時期に投与を開始しても効果があり、糖尿病腎症の治療薬

であると考えられる。また ACE 阻害剤や ARB, スタチンでは透析導入の抑制までは報告されておらず, これらの薬剤と同等の効果をプロブコールは持っており, さらに併用療法を行うことでより良い効果があると考えられる。

プロブコールの効果の機序については抗酸化作用が考えられる。過去プロブコールが酸化マーカーである尿 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG) を糖尿病患者で低下させること, メサングウム細胞で高血糖や酸化コレステロールで誘導された nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase の発現を抑えるなどが報告されている。また HDL の低下作用もよく知られているが, その機序に cholesterol ester transfer protein (CETP) の活性化があり, 抗動脈硬化に関与すると言われている。この HDL 低下作用も関与した可能性がある。

血管イベント (心血管イベント, 脳血管イベント) の発症数は 2 群で差が見られなかったが, 降圧剤や抗糖尿病薬が 80% に入っており, 両群ともにリスクコントロールが十分にされていたためと考えられる。

【結論】以上より, プロブコールは糖尿病腎症の S-Cr 上昇を抑え, 透析導入と腎不全死を抑制した。その効果は ACE 阻害剤や ARB と同等であると考えられる。

ど もん かおる  
土 門 薫

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2649 号

学位授与の日付: 平成 25 年 7 月 25 日

主 論 文: Clinical evaluation of hemorrhagic gastroduodenal ulcer in the elderly: Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for hemorrhage?

(高齢者出血性胃十二指腸潰瘍の臨床的検討—*H. pylori* 感染は出血のリスクになるのか?)

著 者: Domon K, Hirano N, Otsuka T, Fujitsuka Y, Takeuchi M, Kikuchi Y, Nakano S, Igarashi Y

公 表 誌: Dig Endosc 24: 319-324, 2012

## 論文内容の要旨

【背景および目的】わが国は 2007 年には超高齢化社会となり, 救急医療の現場でも高齢者の緊急内視鏡検査を経験する機会が多くなった。今回, 東邦大学医療センター大森病院 (当院) にて内視鏡的止血術を施行した出血性胃・十二指腸潰瘍症例を 75 歳以上の後期高齢者群と 75 歳未満群に分け, 後期高齢者群の特徴を知るため両群を比較検討した。

【対象および方法】当院にて, 2004 年 12 月から 2010 年 5 月までに入院した Forrest 分類 I~IIa の出血性胃・十二指腸潰瘍に対し, 内視鏡的止血術を施行した 353 例を対象とした。食道・胃手術後症例や食道・胃・十二指腸悪性腫瘍および転移性腫瘍は除外した。Diagnosis Procedure Combination (DPC) の検討では純粋に出血性胃十二指腸潰瘍について検討するため, 他疾患を加療していた症例で, 出血性胃十二指腸潰瘍を発症した症例 74 例は除外し, 279 例を対象とした。対象患者を 75 歳以上の後期高齢者群と 75 歳未満の非後期高齢者群の 2 群に分類して, 性別, 病変部位, 背景粘膜, 消化性潰瘍の既往の有無, 糖尿病の有無, 慢性腎不全の有無, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ワーファリン, ビスホスフォネート, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) などの服用の有無, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陽性率, 輸血施行の有無, 入院日数, 入院費用を retrospective に比較検討した。

【結果】患者の内訳は 75 歳以上の後期高齢者群 71 例, 75 歳未満群 282 例であった。平均年齢は後期高齢者群で  $81.3 \pm 4.9$  歳, 75 歳未満群で  $58.4 \pm 10.8$  歳であった。①後期高齢者群で男性 45 例, 女性 26 例, 75 歳未満群で男性 224 例, 女性 58 例であり, 後期高齢者群で有意に女性の占める割合が高かった。②胃潰瘍, 十二指腸潰瘍の割合は両群に有意差は認めなかった。両群の胃潰瘍 224 例にて胃を U, M, L の 3 領域に分けた場合, 両群の発生部位に差は認められなかった。背景胃粘膜は後期高齢者群に有意に open-type が多かった。③慢性腎不全を基礎疾患として有する症例は後期高齢者群で 12 例, 75 歳未満群で 23 例であり, 後期高齢者群で有意に多かった。透析療法中の症例は両群間に有意差を認めなかった。④ NSAIDs 服用症例は後期高齢者群で 32 例, 75 歳未満群で 73 例であり, 後期高齢者群で有意に多かった。⑤消化性潰瘍の既往, 糖尿病の有無, およびワーファリン, ビスホスフォネート, SSRI を服用していた症例は両群間に有意差を認めなかった。⑥ *H. pylori* 感染を判定した症例は全体で 260 例であり, 後期高齢者群で 71 例中 38 例, 75 歳未満群で 282 例中

222例であった。後期高齢者群で陽性が22例、75歳未満群で陽性が179例で、有意に75歳未満群に感染率が高かった。⑦輸血を施行した症例は後期高齢者群で51例、75歳未満群で157例であり、75歳以上の後期高齢者群に有意に多かった。⑧入院期間中の死亡例は後期高齢者群で8例、75歳未満群で7例であり、後期高齢者群に有意に多かった。その中で後期高齢者群の誤嚥性肺炎は6例であり、75歳未満群と比べ、有意に多かった。⑨DPCは279例に適応され、後期高齢者群で44例、75歳未満群で235例であった。入院期間は後期高齢者で有意に長期間であった。DPCは両群に有意差は認めなかった。止血回数が1度だけの症例は後期高齢者群で41例、75歳未満群で205例であった。止血回数が1度だけの症例で検討すると入院期間は後期高齢者で有意に長期間であり、DPCは後期高齢者群で有意に費用が高かった。

【考察】性別頻度は女性のほうが胃粘膜の萎縮性変化が男性に比して少ないことも一因と考えられる。慢性腎不全を基礎疾患として有する症例は素因として加齢に伴う動脈硬化の背景が強く存在し局所粘膜血流の低下にて潰瘍性病変が発生しやすいためと考えた。

一般的な胃十二指腸潰瘍症例では高齢者になるにつれて *H. pylori* 感染が多くなるが、出血性胃十二指腸潰瘍に限定すると若年群では *H. pylori* 感染が関与しているが高齢群では *H. pylori* 感染以外の NSAIDs や慢性腎不全などの他の要因が原因として加わるためにこのような結果になったと推察した。

高齢者では加齢に伴う呼吸状態の変化として、嚥下反射や咳反射の低下、肺気腫の傾向、肺活量・1秒率・1秒量の低下、肺拡散能の低下、動脈血酸素分圧の低下などが指摘されており、内視鏡的止血術時の誤嚥の危険性は若年者に比べ高いと考えられ、これが原因で誤嚥性肺炎の死亡例が多いものと考えられた。高齢者ではその身体機能や免疫機能の低下という特徴から合併症も発生しやすく、それが入院期間の延長、入院費用の増加につながると考えられ、内視鏡治療時の処置時間の短縮やその後の慎重な経過観察が重要と考えられた。

【結論】高齢者の出血性胃十二指腸潰瘍では、*H. pylori* 感染が若年者に比較して少ないため、NSAIDs や慢性腎不全がリスクになると考えられた。また、内視鏡的止血後に重篤な合併症を伴うことが多く、術中・術後の注意深い経過観察が必要と考えられた。

あま の ひで お  
天 野 英 夫

学位の種類：博士(医学) 学位番号：乙第2650号

学位授与の日付：平成25年7月25日

主 論 文：Virtual histology intravascular ultrasound analysis of attenuated plaque and ulcerated plaque detected by gray scale intravascular ultrasound and the relation between the plaque composition and slow flow/no reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention

(グレイスケール血管内超音波上の深部エコー減衰プラークと潰瘍性プラークのバーチャルヒストロジー血管内超音波による解析、およびプラーク性状と経皮的冠動脈インターベンション中のスローフロー、ノーリフロー現象との関係)

著 者：Amano H, Wagatsuma K, Yamazaki J, Ikeda T

公 表 誌：J Interv Cardiol 26: 295-301, 2013

## 論文内容の要旨

【背景および目的】グレイスケール血管内超音波 (intravascular ultrasound : IVUS) 上で、高度の石灰化を伴わないが病変後方エコーが著しく減衰しているイメージを含むプラーク (attenuated plaque) が急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) に多く認められ、また冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) 時にそのような所見の病変では末梢塞栓を来し遠位部の血流が悪化することが多いことが報告されている。またグレイスケール IVUS 上の潰瘍性プラーク (ulcerated plaque) は安定狭心症に比べ急性冠症候群に多くみられると報告されている。以上から attenuated plaque および ulcerated plaque は、グレイスケール IVUS 上の不安定プラークと考えられるが、attenuated



plaque および ulcerated plaque の組織性状については不明である。Virtual histology-IVUS (VH-IVUS) は IVUS より radiofrequency 信号を取得し解析したもので、プラークを 4 つの成分に分類し表示する。VH によるプラーク性状と病理組織との一致度は約 90% と良好である。しかしながら、グレイスケール IVUS 上の attenuated plaque および ulcerated plaque の VH-IVUS 像および冠動脈インターベンション時の冠動脈血流低下についての報告は少ない。本研究の目的は、グレイスケール IVUS 上の attenuated plaque および ulcerated plaque の VH-IVUS 像および冠動脈インターベンション時の冠動脈血流低下について検討することを目的とした。

【方法】対象は 2005 年 7 月から 2007 年 2 月に、東邦大学医療センター大森病院にて新規冠動脈狭窄病変に対し冠動脈インターベンションを施行した症例で、ステント留置前に IVUS を施行し、良好な画像が得られた連続 121 例である。

Attenuated plaque は、高度の石灰化を伴わないが病変後方エコーが著しく減衰しているイメージを含む病変とした。Ulcerated plaque はプラークに窪みを有しているものとした。Attenuated plaque を認めた 15 例 (Attenuation 群), ulcerated plaque を認めた 24 例 (Ulceration 群), attenuated plaque および ulcerated plaque 共に認められなかった 82 例 (コントロール群) に分け VH-IVUS 上の組織性状および冠動脈インターベンション時の冠動脈血流低下について検討した。

【結果】Attenuation 群はコントロール群に比し、fibro-fatty が有意に大であった ( $27.5 \pm 9.5\%$  vs.  $13.9 \pm 8.2\%$ ,  $p < 0.01$ ,  $3.5 \pm 1.9 \text{ mm}^2$  vs.  $1.6 \pm 1.2 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0.01$ )。Ulceration 群はコントロール群に比し、外弾性板断面積が有意に大であった ( $19.7 \pm 4.9 \text{ mm}^2$  vs.  $16.0 \pm 4.5 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0.01$ )。Ulceration 群はコントロール群に比し、necrotic core が有意に大で ( $20.7 \pm 9.0\%$  vs.  $15.9 \pm 9.0\%$ ,  $p < 0.05$ ,  $2.5 \pm 1.3 \text{ mm}^2$  vs.  $1.7 \pm 1.0 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0.01$ )、dense calcium が有意に大であった ( $12.3 \pm 6.4\%$  vs.  $8.3 \pm 7.1\%$ ,  $p < 0.05$ ,  $1.4 \pm 0.7 \text{ mm}^2$  vs.  $0.9 \pm 0.8 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0.01$ )。Ulceration 群に限ると、急性冠症候群の necrotic core は、安定狭心症の necrotic core に比し有意に大であった ( $3.0 \pm 1.4 \text{ mm}^2$  vs.  $1.8 \pm 1.0 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0.05$ )。ステント留置後の slow flow/no reflow の発生率は Attenuation 群および Ulceration 群がコントロール群に比し有意に高かった (20.0% (3/15), 20.8% (4/24) vs. 4.9% (4/82),  $p < 0.05$ , 0.05)。

【結論】The attenuated plaque は fibro-fatty を多く有した。The ulcerated plaque は necrotic core および dense calcium を多く有した。The ulcerated plaque は安定狭心症に比べ、急性冠症候群で necrotic core を多く有した。The attenuated plaque または the ulcerated plaque を有する病変は、ステント留置後の slow flow/no reflow の頻度が高かった。

かわ せ ゆう じ  
川 瀬 裕 士

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2651 号

学位授与の日付：平成 25 年 8 月 22 日

主 論 文：Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: Benefits of quantitative odorant examination

(パーキンソン病における嗅覚障害：定量的臭気物質検査の有益性)

著 者：Kawase Y, Hasegawa K, Kawashima N, Horiuchi E, Ikeda K

公 表 誌：Int J Gen Med 3: 181-185, 2010

## 論文内容の要旨

【背景および目的】パーキンソン病患者における嗅覚障害は周知のごとくである。本研究の第一の目的はパーキンソン病患者の嗅覚機能を異なる濃度の臭気物質を用いて定量的に調べることであり、第二に、ある特定の臭いに対する嗅覚障害がパーキンソン病患者の重症度や罹病期間と関連があるかを明らかにすることを目的とした。

【方法】パーキンソン病は the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria に準じて診断した。89 人のパーキンソン病患者と 20 人の年齢を適合した健常対照群が本研究に参加した。平均年齢はパーキンソン病群で 69.1 (standard deviation: SD 7.1) 歳、コントロール群 68.3 (SD 8.2) 歳であった。平均罹病期間は 5.6 (SD 4.6) 年であった。Hoehn and Yahr の重症度ステージ (HY) の平均は 2.5 (SD 0.9) で、各重症度ステージの内訳は I 度 (n=12)、II 度 (n=24)、III 度 (n=43)、IV 度 (n=10) であった。認知機能の評価として mini-mental state examination (MMSE) を行い合計 21 点

以下の患者と、慢性副鼻腔炎や腫瘍など耳鼻科的疾患のある患者は除外した。嗅覚検査は T & T オルファクトメーターを用いて施行した。このテストは 5 種類の異なる臭気物質ごとにそれぞれ数種類の濃度が設定されている定量的嗅覚検査である。検査は無臭室で行い、室温は 23°C に設定した。T & T オルファクトメーターは A 薔薇 ( $\beta$ -phenylethyl alcohol), B カラメル (methyl cyclopentenolone), C 腐敗臭 (isovaleric acid), D 桃 ( $\gamma$ -undecalacone), E 糞便臭 (skatol) の 5 種類の臭気物質を使用し、個々の臭気物質ごとに 7 ないし 8 種類の濃度が用意されている。濃度によって順次 -2 から 5 までのスコアが与えられている。患者は臭気物質の付着した紙片を嗅がされ、感じた臭いの性質を答えるように指示される。どの臭気物質も最も低い濃度から始め、順次、より高い濃度での検査を行った。認知閾値は患者が正しく臭いの性質を答えられた最も低い濃度でのスコアである。検査は A~E まで順次行われた。患者が最も高い濃度でも正答できなかった場合は、認知閾値スコアはその濃度に 1 を加えたスコアとした。平均認知閾値スコアは 5 種類の認知閾値スコアの合計を 5 で割った平均値とした。認知閾値スコアがより高いほど、より重度の嗅覚障害を示す。パーキンソン病群とコントロール群の全例に 5 種類全ての臭気物質に対する平均認知閾値スコアとそれぞれ個々の臭気物質に対する認知閾値スコアを測定した。パーキンソン病の 4 亜群とコントロール群の計 5 群間の統計学的比較は、一元配置分散分析と Ryan 法を用いた。

【結果】①平均認知閾値スコアは、コントロール群とパーキンソン病 HY-I 度の患者に比べ HY-II 度, HY-III 度, HY-IV 度の患者において有意に高値を示した。HY-I 度のパーキンソン病患者とコントロール群の間には統計学的な有意差はなかった。しかし、HY-I のパーキンソン病のうち 3 人 (25%) の平均認知閾値スコアはコントロール群の +2 標準偏差を超えて高値であった。②個々の臭気物質検査においては、methyl cyclopentenolone と skatol の認知閾値スコアが HY-II 度, III 度, IV 度の患者は HY-I 度とコントロール群に比べて有意に高値であった。残りの 3 種類の臭気物質では、パーキンソン病患者の各重症度の患者とコントロール群の間に統計学的な差はなかった。

【考察および結語】嗅覚障害の程度とパーキンソン病の進行との関連性についてはこれまでの研究では一定の見解が得られていない。嗅覚障害が重症度や罹病期間と関係がないとする研究もあるが、より重度のパーキンソン病において、より強い嗅覚障害があるとする報告もある。今回われわれが使用した T & T オルファクトメーターがこれまで欧米の研究で一般的に使用されていた the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) や Sniffin Sticks test 等の検査と最も異なる違いは、それらが 1 つの臭気物質に対して一種類の濃度のみの設定であったのに対し、今回われわれが使用した検査は個々の臭気物質に対して複数の濃度の設定があることであり、そのため定量的な評価が可能であった。本研究はパーキンソン病患者における嗅覚障害が HY-II 度以上から増加することを示した。臭気物質の methyl cyclopentenolone もしくは skatol はパーキンソン病患者の嗅覚障害の評価において有益性がある。われわれの結果は HY-I 度のパーキンソン病患者において嗅覚障害が起こることも明らかにした。HY-I 度の嗅覚低下のある患者とない患者の間にパーキンソン病の臨床経過の違いが存在するかを証明するために、今後の前向き研究が必要である。

そ の こう じ  
曾 野 浩 治

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2652 号

学位授与の日付：平成 25 年 10 月 24 日

主 論 文：Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease

(インフリキシマブ二次無効クローン病症例における関連因子についての検討)

著 者：Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y

公 表 誌：Cytokine 59: 410-416, 2012

## 論文内容の要旨

【目的】抗 tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 抗体製剤である infliximab (IFX) はクローン病 (Crohn's disease : CD) に対して、中心的治療薬として汎用されている。しかし、長期寛解維持投与中に IFX の有効性が減弱する二次無効症例 (loss of response : LOR) が 30% 程度出現することが明らかにされ、IFX 治療上の大きな課題となっている。抗 IFX 抗体

(anti to IFX : ATI) や regulatory T cell (Treg) が LOR に関与しているとの報告があるが、詳細は不明である。今回われわれは、LOR 発現機序に免疫学的異常が存在する可能性を考え、また、その免疫学的機序の是正と LOR の改善を期待して顆粒球吸着除去療法 (granulocytapheresis : GCAP) を併用した効果を検討したので報告する。

【方法】2002年1月～2010年12月に東邦大学医療センター佐倉病院に通院中の IFX 治療を行っている CD 患者 207 名から 74 名を抽出し、IFX 8 週投与で寛解を維持している群 (GI) 36 名と IFX 効果減弱群 (GII) 38 名に分け、それぞれの IFX トラフ値、C-reactive protein (CRP)、CD activity index (CDAI)、各種免疫学的マーカーの測定を行った。

さらに GII 群のうち、同意の得られた 20 名に週 1 回の GCAP を計 5 回併用し、治療効果とともに各種免疫学的マーカーの変動を検討した。

【結果および考察】両群において臨床的背景に差は認めなかったが、II 群では、CD 罹病期間 =  $9.3 \pm 5.0$  (年) ( $p = 0.02$ )、IFX 投与期間 =  $3.4 \pm 2.0$  (年) ( $p = 0.02$ ) と I 群に比し有意に延長が認められたほか、CRP、CDAI においても有意に高値であった。II 群では IFX の投与間隔が平均 4 週と短縮されているにもかかわらず、IFX トラフ濃度は I 群  $4.7 \mu\text{g/ml}$ 、II 群  $8.4 \mu\text{g/ml}$  と差を認めなかった。これは II 群では ATI による IFX 濃度の低下が示唆される結果であった。II 群では可溶性 (interleukin-2 receptor : IL-2R) が有意に高値であったほか、抗核抗体 (anti-nuclear antibodies : ANA)、血中免疫複合体 (circulating immune complexes : CIC) の陽性化率が 50.0、68.4% であり、I 群に比し有意に高値であった。LOR 発現の時期は IFX 治療開始から平均 1.5 年であり、1.5 年で CDAI と可溶性 IL-2R の変動をみると、1.5 年以上の群で有意に高値を示していた。これは、LOR 発現後時間の経過とともに免疫系の異常が増悪し、CD の活動性が悪化することを示唆していると考えられた。GCAP を併用した 20 例中 15 例が完遂し、15 例中 7 例 (46.7%) において有効性を認めた。GCAP が有効であった 7 例は無効例に比して IFX 治療期間が長い傾向にあった。また GCAP 有効群は無効群に比べ、LOR 発現 1.5 年以上の割合が多く、CDAI も高値であった。GCAP 有効群では治療前後で CDAI の低下、IL-10 の上昇と ANA、CIC の低下を認めた。LOR 後期の過剰な免疫応答を GCAP を併用することで是正できる可能性が示唆された。以上の結果から、LOR 発現機序を考察した。IFX は粘膜固有層内の細胞表面に  $\text{TNF}\alpha$  を持つ活性化 T 細胞と結合しアポトーシスを誘導し、樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれることで、Treg が活性化し、強力な抗炎症効果を発揮する。その結果 CD の病態を改善する方向に働く。一方で、アポトーシスに陥った細胞はヌクレオソームを遊離し、自己抗原刺激を与え、ANA や CIC を産生する。Treg が順調に活性化すれば、自己抗体産生を抑制するが、樹状細胞の機能不全や Treg 自体の機能低下があると、抑制系が作用せず、ANA 産生を促進する。また、そのような状況下で IFX の反復投与を行うことで、ATI 産生を促す可能性が考えられた。GCAP は Treg を誘導することが知られており、このような悪循環を断ち切る方向に働くと考えられた。

【結語】IFX 投与時の LOR 症例では IFX 血中濃度の低下がみられ、その原因として ATI の存在が強く関与していると推測された。ATI 産生の背景に Treg に関与する調節系免疫機構の異常が存在し、その結果過剰免疫応答による ATI 産生が惹起されている可能性が想定された。そのような LOR 症例に対し、免疫機構是正効果を介した GCAP の効果が期待される。



し みず かず ひろ  
清 水 一 寛

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2653号

学位授与の日付：平成25年10月24日

主 論 文：A huge earthquake hardened arterial stiffness monitored with cardio-ankle vascular index

（巨大地震のストレスが動脈を拘縮させることを cardio ankle vascular index が捉えた）

著 者：Shimizu K, Takahashi M, Shirai K

公 表 誌：J Atheroscler Thromb 20: 503-511, 2013

## 論文内容の要旨

【背景および目的】巨大地震直後には、心血管イベントが増加することが、これまでの自然災害から報告されている。日本においては、1995年に発生した阪神淡路大震災の際、心血管イベントの増加と高齢高血圧患者での血圧上昇を苅尾ほか報告した。

今回の東日本大震災は、マグニチュード9の巨大地震であり、その後にマグニチュード6以上の余震が3日間で31回も発生した。われわれの施設である東邦大学医療センター佐倉病院（当院）は、震源地から約300 km離れたところに位置するが、非常に大きな揺れを感じた。壁の一部は剥がれ落ち、これまでにない危機感を感じた。

実際、地震直後に当院に入院した脳出血、急性冠症候群、たこつぼ心筋症患者数は、2009、2010年の同時期と比較し増加していた。

心臓足首血管弾性指標（cardioankle vascular index：CAVI）は動脈の弾性を測る指標で、測定時の血圧に依存されずに、大動脈から下肢までの動脈弾性を反映する。今回の巨大地震の情動ストレスが、約300 km離れた場所にある地域で、動脈にどのような影響を与えているのかを、明らかにする。

【結果】1) 健常人での血圧、脈拍、CAVIの変動：CAVI値は、地震翌日の血管弾性が有意に亢進していたことがうかがえた。平均年齢33歳ほどの健常成人43名が対象であり、地震翌日、7～14日後、1カ月後にCAVIを計測すると、地震翌日は有意に高値であった。一方、血圧は有意な差を認めなかった。血圧が変化しない健常若年者で、動脈の拘縮が起きていることがCAVI値の変化から推測された。

2) 動脈硬化性疾患患者での血圧、脈拍、CAVIの変動：当院循環器センターに定期通院していた患者で地震6、12カ月前にCAVIを測定していた動脈硬化性疾患を対象に、地震後1～5日、1カ月後でCAVIを測定した。前値があるところが健常群との大きな違いである。平均年齢は約65歳で、32名の調査である。この集団においても地震後1～5日に計測したCAVI値が有意に増加しており、1カ月後は低下していた。よって、地震ストレスにより、動脈が拘縮していた様子がうかがえた。健常群と異なり、この群は血圧のコントロールがなされていたにもかかわらず、拡張期血圧の有意な上昇を地震直後に認めている。また、心拍数も地震直後に上昇している。これらは、阪神淡路大震災の時、淡路島の高齢高血圧患者で確認された現象と非常によく似ていた。

なお、当院での脳出血患者、冠動脈疾患患者は例年と比べ増加しており、佐倉市の死亡者数の変化をみても、例年4月に死亡者数は大幅な減少に転じるが、2009、2010、2012年の推移と比べ、2011年だけは、異なる傾向を示していた。

【考察】大震災後、300 km離れていても、CAVIで評価した動脈弾性は、健常人、動脈硬化患者共に、一過性に高値を示した。今回の検討では、血中カテコラミンの濃度上昇はみられなかったが、交感神経系の亢進に関しては、さらに検討を要する。興味ある点は、心・脳血管イベント発生に関与している可能性が考えられる。その機序については、血管拘縮が更なる血管障害を起こしている可能性が考えられるが、今後の検討が必要である。CAVIの変化をみると、地震ストレスによって、その際の循環動態は、血圧、脈拍の増加がこれまでもいわれ、それには、カテコラミン系、endothelin-1 (ET-1) の関与が指摘されていた。

今回、われわれの成績は、生理機能的には、血圧上昇よりは、血管弾性がより敏感に震災後の情動ストレスに反応していることを示唆している。今後、CAVIを連続的に計測することで、血管へのストレス度をみることができ、これを指標に、生活指導をすることも、心血管イベント発症抑制対策につながる可能性が示唆された。

もみ やま こう いち  
 粦 山 浩 一

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2654号

学位授与の日付：平成25年10月24日

主 論 文：Comparison of the hemodynamics between patients with alcoholic or HCV-related cirrhosis

（アルコール性肝硬変とC型肝炎ウイルス関連肝硬変患者における循環動態の比較）

著 者：Momiya K, Nagai H, Sumino Y

公 表 誌：Hepatogastroenterology 58: 2036-2040, 2011

## 論文内容の要旨

【背景および目的】肝硬変では肝実質の炎症、壊死、線維化などの組織学的変化とともに循環動態の亢進がみられる。実験的な肝硬変モデルやヒトの代償期肝硬変における循環動態の変化は、循環血液量増加、平均動脈圧低下、心拍出量の増加、全身末梢血管抵抗の低下によって特徴づけられる。血管拡張は、血管収縮因子への反応低下と血管拡張因子への反応の亢進のメカニズムに起因して引き起こされ、通常、肝疾患の病因とは独立していると考えられており、アルコール性肝硬変患者とウイルス性肝硬変患者における循環動態の違いはよく理解されていない。今回の研究ではアルコール性肝硬変患者とC型肝炎ウイルス肝疾患患者の循環動態を比較し、病因による循環動態の違いを明らかにすることを目的とした。

【対象および方法】2000～2005年の、18人の健常者、10人のC型肝炎患者、46人のC型肝炎患者、22人のアルコール性肝硬変患者を対象とした。C型肝炎患者を34人の無腹水群と12人の有腹水群、アルコール性肝硬変患者を11人の無腹水群と11人の有腹水群に分けた。肝疾患の診断は、臨床経過、生化学検査、および腹部超音波と腹部computed tomography (CT) 検査、そして肝生検結果に基づき行った。慢性肝炎群は、線維化スコアでステージF1、F2に限定した。なお、高血圧、腎不全、担癌患者または門脈大静脈シャントの存在する患者は、この研究から除外した。1週間6g/日の塩分摂取制限の後、早朝安静空腹時に血圧測定および東芝メディカル(株) Sonolayer SSA-270Aを使用し、心拍出量、門脈血流、平均門脈血流速度、門脈断面域などの各種パラメーターの測定を行った。全身の末梢血管抵抗や肝うっ血係数は各パラメーター値より算出した。また、肝静脈圧較差は肝静脈カテーテル法で閉塞肝静脈圧と肝静脈圧を測定し算出した。

【結果および考察】平均血圧は各群間で違いはなく、心拍出量はC型肝炎患者群とアルコール性肝硬変患者群が健常者群と比べ統計学的に有意に高く、全身の末梢血管抵抗はC型肝炎患者群とアルコール性肝硬変患者群が健常者群と比べ統計学的に有意に低かった。これらの結果は、全身の循環動態が肝病変の進行とともに亢進することを示唆した。また、この変化は、特にアルコール性肝硬変患者群でより顕著であった。アルコール性肝硬変患者では平均血中エンドトキシン濃度が非アルコール性肝硬変患者より有意に高いと報告されており、エンドトキシンの増加は平均動脈圧の減少、中心静脈圧と心拍数を増やすとも報告されている。また、エンドトキシン血症は一酸化窒素合成を促進し、末梢血管拡張が一酸化窒素合成の増加と関係しているとの報告もある。今回の検討においてアルコール性肝硬変ではC型肝炎・肝硬変に比し、エンドトキシンの誘導により、末梢血管抵抗をさらに低下させることが循環動態の重要な違いの1つであることが推察された。循環動態と腹水の関連は、アルコール性肝硬変患者では全身末梢血管抵抗は無腹水群、有腹水群ともに健常者群と比し有意に低かった。また、門脈血流速度においては健常者、C型肝炎患者、アルコール性肝硬変患者で違いはなかった。しかしながら門脈断面域はアルコール性肝硬変の有腹水群は健常者群と比し有意に高く、門脈血流速度と門脈断面域から算出した肝うっ血係数は、アルコール性肝硬変の有腹水群は健常者群に比し有意に高かった。アルコール性肝硬変はウイルス性肝硬変に比し肝内門脈灌流の変化や肝重量の増加が顕著であり、異なる血行動態のパターンがあると報告されている。またわれわれは、アルコール性肝疾患患者では肝動脈、門脈、肝静脈の分枝間の肝内シャントが肝硬変の発症前に起こり、さらに動脈化を誘発する可能性を造影超音波を用いて明らかとしている。さらにこの現象はアルコール性肝疾患ではウイルス性肝疾患よりも早期に起こることも明らかにしている。今回の検討における肝うっ血係数の高値はアルコールによる肝内シャントや動脈化により引き起こされた可能性が示唆された。

【結論】C型肝炎やアルコール性肝硬変などの肝疾患の進展は循環動態亢進を引き起こし、特に全身の末梢血管抵抗の低下はアルコール性肝硬変患者で顕著であった。肝うっ血係数の増加が有腹水アルコール性肝硬変患者でのみ認められた



のは、ウイルス性肝硬変患者に比し、動脈化による門脈血流を超えた肝動脈血流の増大と肝内シャントの増加によって引き起こされる可能性が示唆された。

の むら とし ゆき  
野 村 俊 之

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2655号

学位授与の日付：平成25年10月24日

主 論 文：良性発作性頭位めまい症の非特異的頭位治療に対する難治例の検討

著 者：野村 俊之

公 表 誌：Equilibrium Res 72: 10-16, 2013

## 論文内容の要旨

【背景および目的】 良性発作性頭位めまい症（benign paroxysmal positional vertigo：BPPV）は、回転性めまいを訴えて外来を受診する患者の中でもっとも頻度の高い疾患として知られている。現在その治療方法としてはEpley法やLempert法などのcanalith repositioning procedureが広く普及している。しかしわれわれは原因半規管や患側、または年齢などにとらわれずできる非特異的頭位治療を考案し実施してきた。その結果治療開始後3カ月以内で全体の91.7%の症例でめまい消失をみている。しかし同時にめまいが遷延している症例があり、今回このような遷延症例を難治例としてその背景因子について検討を行った。

【方法】 対象は2007年8月～2009年7月に、東邦大学医療センター佐倉病院耳鼻咽喉科でBPPVと診断した1145名に対して、われわれが考案した頭位治療（東邦大佐倉病院方式）をほぼ全例に行い、めまいの経過がめまい感の消失まで十分に追えたものが666名であり、その中でめまい消失までに3カ月以上かかったもの54名を今回難治例とした。

本研究は、難治症例の患者背景から難治例となる要因や特徴を見いだすことにある。検討した背景因子は年齢・性別・既往歴・合併症・受診までの期間・車酔い・運動生活習慣の有無であり、 $\chi^2$ 検定を用いて有意差を判定した。

【結果】 難治例は男性21名、女性33名で女性が男性の約1.5倍であった。年齢分布は12～88歳までで平均57.7歳。男性は70歳代にピークがあり女性は20歳代と60歳代にピークを持つ二峰性を示していた。男性は軽快例では10歳代の症例があったが、難治例は30歳代以上の症例であった。また年齢のピークは全症例で比較した場合には60歳代であったが、難治例では70歳代であった。女性は年齢分布には差はなかった。男女比は軽快例が1：2であったが難治例では1：1.5であった。めまいが発症してから当院受診までの期間は、男女とも2週間以内に受診した者はなく、3カ月以上経過後の受診が男女とも半数を超えていた。今回の54症例の障害部位は、後半規管型が25例と最も多く、次いで外側半規管型が21例、混合型が8例であった。

難治例に伴っていた合併症や既往症は、糖尿病・高脂血症・高血圧症・心筋梗塞であった。BPPV全症例の中で糖尿病・高脂血症・高血圧症・心筋梗塞を有しているものと比較検討したが、有意差はなかった。ただBPPVを起こしやすいといわれている頭部打撲・全身打撲・むち打ち症の既往については難治例の方が有意に多かった。車酔いの既往や現病歴についても難治例の57.4%にあり有意差をもって多かった。運動習慣についても難治例の83.3%は、運動等について特に何も行っておらず有意差があった。

【考案】 男性は年齢が高くなると難治例が増加する傾向があり、男女比は1：2から難治例では1：1.5と男性の比率が増加した。男性の方が難治化の傾向が有意ではないが強いことがうかがえた。発症から受診までの期間では軽快例では早期の受診が多く難治例ではすべて2週間以上経過した後の受診であった。長い間の放置が難治化につながっていると考えられた。障害部位の検討では外側半規管型が難治になりやすい傾向であった。

BPPVは頭位治療によって軽快しやすい疾患であるが、難治例には今回の結果を踏まえると次のような特徴がある。頭部打撲の既往によりBPPVを起こしやすくなるが長時間持続するわけではないので、積極的に病院で受診しようとしな。どうしても病院での受診が遅れ、症状の回復を遅くしてしまいやすい。車酔いしやすい症例では、当院方式の頭位治療が重要であることを説明して行うように指導するが、治療中に起こるめまいのために気分が悪くなり、十分な運動回数

を施行できず、結果的に動かない生活に入り難治に移行していくと考える。車酔いしやすい人は酔う現象に対する強い恐怖感を抱いている。また普段、あまり体を動かすことをしない、つまり運動を普段行っていない、または運動が苦手なため、簡単な頭位治療すら継続回数がこなせず、高頻度の再発や難治性への移行が生じると考える。高齢者に再発や難治例が多くなることは加齢による内耳退行性変化だけではなく、加齢によって例えばすぐに横になったり、じっと座っていたりするという動きの少ない日常生活になっていることも大きく関係していると考え。難治にさせないためには、早期治療を確実にを行うことが重要であり、BPPVの治療から脱落しないようにするために、治療時の繰り返しの説明が重要であるとともに、普段の運動や車酔いしやすい体質の改善を含めての説明を続けるとともに、社会的啓蒙が必要と考える。

おお つか はじめ  
大 塚 創

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2656号

学位授与の日付：平成25年11月28日

主 論 文：Tumor invasion of extralobar soft tissue beyond the hilar region does not affect the prognosis of surgically resected lung cancer patients

（胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤は肺癌切除例の予後には影響を与えない）

著 者：Otsuka H, Ishii G, Yoshida J, Yamaguchi Y, Hishida T, Nishimura M, Nagai K, Ochiai A

公 表 誌：J Thorac Oncol 5: 1571-1575, 2010

## 論文内容の要旨

【背景】臓側胸膜浸潤（胸膜弾性板を超える腫瘍浸潤）は、治癒切除が施行された原発性肺癌切除例において重要な予後規定因子の1つであると広く認識されている。しかしながら肺門部に発生した肺癌の場合、胸膜翻転部を介して縦隔脂肪組織に進展する症例がまれならず存在する。この場合臓側・縦隔胸膜浸潤を伴わない縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤となり、tumor-node-metastasis (TNM) 分類におけるT因子の取り扱いに関しては病理診断医の間でもコンセンサスは得られていなかった。2010年に改訂された肺癌取り扱い規約第7版で、初めてこのような症例のT因子の扱いが記載されたが、その根拠となる知見は示されていない。本論文は胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤が肺癌切除例の予後に与える影響を検討した最初の論文である。

【対象】1992年2月～2005年12月まで国立がんセンター東病院で手術が施行された原発性肺癌2684例のうち、肺門部に腫瘍が存在し、肺葉切除以上と系統的リンパ節郭清が施行された症例を対象とし、術前に化学療法もしくは放射線療法が施行された症例、切除断端が陽性であった症例は除外した。上記基準を満たした症例は91例で手術例全体の3.4%であった。

【方法】対象症例をA群（肺門部脂肪組織浸潤・胸膜浸潤を認めない）、B群（肺門部脂肪組織浸潤を認めるが胸膜浸潤を認めない）、C群（肺門部脂肪組織浸潤を認めないが、胸膜浸潤を認める）の3群に分類し、それぞれの臨床病理学的特徴と予後について比較検討した。

【結果】A群31例、B群32例、C群28例。A・B群の間には臨床病理学的背景に有意な差は認められなかった。C群はA・B群と比較し、より多くのpN0症例が含まれていた（A群13%、B群13%、C群46%）。A、B、C群の5年生存率はそれぞれ55、48、38%。5年無再発生存率は43、42、27%であった。5年生存率・5年無再発生存率ともA～B群間に統計学的優位差は認められなかった。5年無再発生存率においてC群はA、B群より有意に予後不良であった（ $p=0.040$ ,  $p=0.022$ ）。

【考察】今回の検討では縦隔脂肪組織浸潤を認める症例（B群）と縦隔脂肪組織浸潤を認めない症例（A群）の間には予後に有意差は認められなかった。一方、臓側胸膜浸潤を認めた症例（C群）の予後はA・B群と比較し不良であり、臓側胸膜浸潤が予後に与える影響を検討した過去の多数の報告と同様の結果となった。

リンパ節転移は肺癌の重要な予後不良因子である。患者背景において、C群はA・B群と比較して1群リンパ節に転移を認めた症例が少なかった。van Velzen et al.のpT1N1M0症例58例を検討した報告によれば、N1直接浸潤症例はN1転

移症例に比し優位に予後良好となっている。A および B 群には N1 直接浸潤症例が多く認められており、A および B 群に 1 群リンパ節転移症例が多く認められたにもかかわらず C 群より予後良好であったことの説明になると思われる。

【結論】今回の検討で胸膜翻転部を介した縦隔脂肪組織への腫瘍浸潤は肺癌切除例の予後には影響を与えないことが示された。ただし、限られた症例数での検討であるため、より多くの症例での検討を重ね今回の結論の妥当性を検証する必要がある。

きた むら たか ゆき  
北 村 享 之

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2657 号

学位授与の日付：平成 25 年 11 月 28 日

主 論 文：The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats  
(セボフルランとプロポフォルが給餌ラットの糖代謝に及ぼす影響の差におけるアデノシン三リン酸感受性カリウムチャネルの関与)

著 者：Kitamura T, Sato K, Kawamura G, Yamada Y

公 表 誌：Anesth Analg 114: 110-116, 2012

## 論文内容の要旨

【背景】術中高血糖は術予後増悪独立因子であることから、周術期血糖管理は重要である。侵襲は糖利用を障害し糖産生を亢進する。麻酔薬も糖代謝を修飾する。セボフルラン（揮発性麻酔薬）とプロポフォル（静脈麻酔薬）がラットの好氣的糖代謝に与える影響に差があり、糖利用はセボフルランで障害されるがプロポフォルでは障害されない。手術中は好氣的代謝が必ずしも保証されず、大量出血などによる酸素需給バランス破綻は嫌氣的代謝を惹起する。アデノシン三リン酸感受性カリウムチャネル（adenosine triphosphate-sensitive potassium channels：K<sub>ATP</sub> チャネル）は揮発性麻酔薬により開口するがプロポフォルにより閉鎖する。膵β細胞 K<sub>ATP</sub> チャネルはインスリン分泌に関わる。本研究では、循環血液量が正常および不足時の糖代謝にセボフルランとプロポフォルが及ぼす影響を、膵β細胞 K<sub>ATP</sub> チャネルのインスリン分泌制御に焦点をあてて検討した。

【方法】雄性 Sprague-Dawley (SD) ラット (9~10 週齢) を用いた。セボフルラン麻酔下で気管切開、人工呼吸、動静脈路確保を行った (T-1)。S 群はセボフルラン麻酔を継続し、P 群はプロポフォル麻酔に変更した。各群を前処置により細分類した：前処置なし (S [-], P [-] 群)、グリベンクラミド前処置 (S [g], P [g] 群)、ニコランジル前処置 (S [n], P [n] 群)。30 分間の安定化期間後 (循環血液量正常時：T-2) に、15 ml/kg の脱血を施行した (循環血液量不足時：T-3)。各時点で循環動態、血糖値、乳酸値、血漿インスリン濃度を測定した。データは平均値±標準誤差で示した。体重と T-1 でのデータの 6 群間比較には一元配置分散分析を用いた。連続データの群内比較および群間比較には、各々、一元配置および二元配置反復測定分散分析を用いた。2 群間 (S [-], P [-] 群) または 3 群間 (S [-], S [g], S [n] 群と P [-], P [g], P [n] 群) の各時点のデータ比較には、各々、ウェルチテストとシェフェ F テストを用いた。p<0.05 または adjusted p<0.05 を有意とした。

【結果】循環動態変動には、S [-], P [-] 群間、S [-], S [g], S [n] 群間と P [-], P [g], P [n] 群間で有意差を認めなかった。T-1 の乳酸値に 6 群で有意差はなかった。S [-], P [-] 群間で乳酸値変動に有意差を認め、T-3 で S [-] 群より P [-] 群が高値を示した。S [-], S [g], S [n] 群間と P [-], P [g], P [n] 群間では乳酸値変動に有意差を認めなかった。T-1 の血糖値に 6 群で有意差はなかった。S [-], P [-] 群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2 と T-3 で S [-] 群より P [-] 群が低値を示した。S [-], S [g], S [n] 群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2 と T-3 で S [-] 群より S [g] 群が低値を示した。P [-], P [g], P [n] 群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2 と T-3 で P [-] 群とより P [g] 群が低値を示した。T-1 のインスリン値に 6 群で有意差はなかった。S [-], P [-] 群間でインスリン値変動に有意差を認め、T-2 と T-3 で S [-] 群より P [-] 群が高値を示した。S [-], S [g], S [n] 群間



でインスリン値変動に有意差を認め、T-2とT-3でS[-]群よりS[g]群が高値を示した。P[-], P[g], P[n]群間で血糖値変動に有意差を認め、T-2とT-3でP[-]群よりP[g]群が高値を示した。

【考察】好氣的代謝時と嫌氣的代謝時ともに、セボフルラン麻酔下よりプロポフォール麻酔下で血糖値が有意に低く、インスリン分泌量が有意に高かった。グリベンクラミド ( $K_{ATP}$  チャンネル阻害薬) がセボフルラン麻酔下インスリン分泌を有意に増加させたことから、セボフルランは膵β細胞  $K_{ATP}$  チャンネル sulfonylurea receptor 1 (SUR1) サブユニットに作用しインスリン分泌を抑制していると考えられる。グリベンクラミドはプロポフォール麻酔下インスリン分泌も有意に増加させた。S[g]群と比較すると、インスリン濃度がP[g]群で非常に高く、P[-]群では同等から高値であったことと、*in vitro* 実験でプロポフォールは  $K_{ATP}$  チャンネル SUR1 サブユニットではなく Kir6.2 サブユニットに作用してチャンネルを阻害すると報告されていることから、プロポフォールは、①膵β細胞  $K_{ATP}$  チャンネルを阻害してインスリン分泌を増加させるが、本研究で用いたプロポフォールの用量では完全阻害を起こすことはできない、②膵β細胞  $K_{ATP}$  チャンネルが制御するインスリン分泌に有意な影響を与えない、という2つの可能性が挙げられる。

【結語】セボフルランとプロポフォールが糖代謝に及ぼす影響の差を説明する機序として、膵β細胞  $K_{ATP}$  チャンネルによるインスリン分泌制御機構が関与している可能性が示唆された。

まさ い ひろ ふみ  
正 井 博 文

学位の種類：博士(医学) 学位番号：乙第2658号

学位授与の日付：平成25年11月28日

主 論 文：A preliminary study of the potential role of FGF-23 in coronary calcification in patients with suspected coronary artery disease  
(冠動脈疾患が疑われた患者における冠動脈石灰化と FGF-23 の関係)

著 者：Masai H, Joki N, Sugi K, Moroi M

公 表 誌：Atherosclerosis 226: 228-233, 2013

## 論文内容の要旨

【背景および目的】動脈硬化の進行した患者では血管石灰化を認めることが多く、なかでも冠動脈の石灰化はその生命予後に関わる重要な因子とされる。冠動脈の石灰化は冠動脈 computed tomography (CT) 検査を用いて Agatston score で定量的に評価可能であり、冠動脈イベントの独立した予測因子であることが報告されている。一方、fibroblast growth factor 23 (FGF-23) は腎近位尿細管においてリンの再吸収を抑制する作用を有するホルモンである。透析患者において FGF-23 が高値であると死亡率が上昇することが報告されており、慢性腎臓病患者において心血管疾患と FGF-23 との関係が報告されている。しかし、腎機能正常者における心血管疾患と FGF-23 の関係は明らかではない。われわれは、糖尿病を除く腎機能正常者において冠動脈の石灰化と FGF-23 の関係を調査するとともに冠動脈石灰化の予測因子を検討した。

【方法】冠動脈疾患が疑われた148名の腎機能正常者[estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 尿蛋白, 糖尿病を認めた患者は除外]に冠動脈 CT 検査を施行し冠動脈の石灰化を agatston score にて評価した。また、冠動脈危険因子の有無を調査し、同時に血液検査にて炎症マーカーやアディポネクチン、FGF-23 を測定し、agatston score とこれらの関係を調査した。

【結果】中央値は、血清クレアチニン 0.7 mg/dl, eGFR 74.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, FGF-23 26 pg/ml であった。ロジスティック回帰分析の結果、Agatston score は年齢と強い相関を認め ( $r=0.367$ ,  $p<0.001$ )、冠動脈危険因子や炎症マーカー、アディポネクチンには相関を認めなかった。また、Agatston score は血清 FGF-23 と弱い有意な相関を認めた ( $r=0.169$ ,  $p=0.039$ )。そして、重回帰分析では、Agatston score は年齢と血清 FGF-23 ( $r=0.188$ ,  $p=0.016$ ) において独立した相関を認めた。

【結論】血清 FGF-23 は糖尿病・尿蛋白を認めた患者を除く腎機能正常者において、冠動脈危険因子、アディポネクチン、炎症マーカーとは独立した冠動脈石灰化の因子であることが示され、血清 FGF-23 は冠動脈の石灰化の進行において

直接的な作用を有する可能性が高いことが示唆された。

たむらあきら  
田村晃

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2659号

学位授与の日付：平成26年1月23日

主論文：Effectiveness of laparoscopic subtotal cholecystectomy: Perioperative and long-term post-operative results

（周術期および長期成績からみた腹腔鏡下胆嚢亜全摘術の有用性）

著者：Tamura A, Ishii J, Katagiri T, Maeda T, Kubota Y, Kaneko H

公表誌：Hepatogastroenterology 60: 1280-1283, 2013

## 論文内容の要旨

【背景および目的】現在広く普及した腹腔鏡下胆嚢摘出術（laparoscopic cholecystectomy：LC）は、その手術適応の拡大により高度炎症やそれに伴う線維化により時に胆嚢組織を一部残存し手術を終了せざるを得ない場面に遭遇することもあり、このような手技は腹腔鏡下胆嚢亜全摘術（laparoscopic subtotal cholecystectomy：LSC）と呼ばれている。

今回われわれは東邦大学医療センター大森病院（当施設）で施行したLSCを炎症の局在と程度から3グループの手術手技に分類し、周術期成績を通常の腹腔鏡下胆嚢摘出術（standard laparoscopic cholecystectomy：s-LC）と比較するとともに、LSCの長期成績を検討し、LSCの有用性の検証を行った。

【対象と方法】2004年1月～2010年12月までに当施設で施行したLSC89例を含むLC760例を対象とした。

LSC各々の手技は、肝床部からの胆嚢剥離が困難なため胆嚢前壁を切除し、粘膜面の焼灼は行わないものの肝床側胆嚢壁を残し、胆嚢管はclipあるいはendoloop®（Ethicon Endo-Surgery Inc., Blue Ash, OH, USA）で処理する術式はLSC-I、calot's triangleの炎症が高度であるため無理に胆嚢管を露出せず、胆嚢頸部を全周性に遊離し、胆嚢管接合部近傍で管腔を自動縫合器あるいはendoloop®を用いて閉鎖する術式はLSC-IIとなる。そして胆嚢頸部全周の遊離が不可能で、胆嚢壁断端の縫合閉鎖を要する術式がLSC-IIIとなる。

周術期の検討項目として手術時間、術中出血量、術後炎症所見、術後体温最高値、術後入院日数、早期合併症の有無をLSC群と同期間に施行されたLSC群を除いたs-LC群671例とを比較し、さらにLSC群をLSC-I、LSC-II、LSC-IIIのそれぞれに分け、同じ検討項目でs-LC群と比較した。

また開腹移行率、術中胆道損傷率はLSC導入以前（1992～2001年）に当科で施行した開腹移行例を含むLC415例と比較した。さらにLSCにおける再発結石や胆嚢癌などの術後長期成績を検討した。

【結果】1) s-LC群とLSC群の比較：LSC群において手術時間の延長、出血量の増加、術後炎症所見の高値がみられ、術後入院日数も延長がみられた。s-LC群に1名の術後胆汁漏を認めた以外は、s-LC群、LSC群ともに手術に起因した術中・術後合併症は認めなかった。

2) s-LC群とLSC-I、LSC-II、LSC-IIIそれぞれの比較：手術時間はLSC-I、II、III全てでs-LC群より延長していたが、出血量はLSC-IIのみ増加していた。

術後炎症所見ではwhite blood cell（WBC）数は第1病日のLSC-I、IIIに上昇がみられたが、他は有意差がみられなかった。しかしC-reactive protein（CRP）値においては第1病日、第3病日ともにLSC-I、II、III全てでs-LC群より高値であった。

術後体温最高値には有意差はみられず、術後入院期間はLSC-IIIのみ有意に延長していた。

3) LSC導入後とLSC導入前のLCにおける開腹移行と術中胆道損傷の比較：LSC導入以後、手術既往による腹腔内癒着等による開腹移行を除いた、実際に胆嚢摘出術に入ってから開腹移行率は6.75%（28例/415例）から1.81%（14例/774例）へ減少し、また胆道損傷率も0.48%（2例/415例）から0%（0例/774例）へと低減していた。

4) LSC群における長期成績：術後1.5～8年の長期的成績では、遺残胆嚢癌、腹腔内膿瘍形成、遺残胆嚢炎はLSC群全

般で認めなかったが、LSC-IIIで術後2年後以降の画像検査で3例(3例/26例11.5%, LSC全体では3例/89例3.37%)に遺残胆嚢内に結石の再発がみられた。うち1例は膵癌発症のため手術時に結石は摘出されたが、他2例は無症状でもあるため経過観察としている。

【まとめ】LC対象疾患は基本的に良性疾患であり、胆道損傷などの合併症を起こさないためにも、胆嚢管露出にこだわらない姿勢も必要と考えている。炎症や繊維化により解剖理解が不明瞭となった症例において胆道損傷などの重篤な術中合併症を回避でき、さらには開腹移行も低減させるLSCは有用な術式の1つと考えられた。またLSC症例の長期観察は本手術の有効性を検討するうえで、極めて重要であるが、今まで詳細な長期観察の報告はほとんどみられない。われわれの長期間の観察では、LSC-III症例に認めた結石の再発以外は、遺残胆嚢癌、腹腔内膿瘍、遺残胆嚢炎などの発症は認めておらず、これらの発症の可能性は低いものと考えられた。

むら かに お  
村 上 邦 夫

学位の種類：博士(医学) 学位番号：乙第2660号

学位授与の日付：平成26年2月27日

主 論 文：Localization of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor immunoreactivity on GABAergic interneurons in layers I-III of the rat retrosplenial granular cortex  
(ラット膨大部後顆粒皮質 I-III 層の GABA 作動性介在ニューロンにおける  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体の局在)

著 者：Murakami K, Ishikawa Y, Sato F

公 表 誌：Neuroscience 252: 443-459, 2013

## 論文内容の要旨

【背景と目的】ラット膨大部後顆粒性皮質 (retrosplenial granular cortex : RSG) は、海馬、視覚野や辺縁視床核から入力を受け、それら情報の統合において、重要な役割を演じる。さらに、RSG I~III層は、内側中隔—対角帯 (medial septum-diagonal band : MS-DB) というコリン作動性前脳基底部 (cholinergic basal forebrain : CBF) から投射線維を受けることが知られている。しかしながら、CBF から RSG への投射に関する詳細な報告はない。一方、アセチルコリン (acetylcholine : ACh) は、 $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体 ( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor :  $\alpha 7$ nAChR) を介して gamma-aminobutyric acid (GABA) 作動性介在ニューロンの作用を修飾することが示唆されているものの、CBF 入力を受ける RSG I~III層において、 $\alpha 7$ nAChR が局在する GABA 作動性介在ニューロンのサブタイプの詳細や細胞内分布については明らかにされていない。このため、本研究は、CBF 投射領域の RSG における GABA 作動性介在ニューロン上での  $\alpha 7$ nAChR の局在の有無と分布を明らかにし、皮質内抑制調節機構の一端を解明する形態学的証左を得る目的で行った。

【材料と方法】生後10週齢の雄ラットを用いて、3種類の実験を行った。

実験1では、順行性トレーサー *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L) による神経追跡と、いくつかのコリン作動性標識抗体 (コリンアセチルトランスフェラーゼ、小胞性アセチルコリン輸送体、高親和性コリン輸送体、p75 ニューロトロフィン受容体) による免疫組織化学的標識法を用いて、MS-DB から RSG への CBF 投射様式の特徴を明視野および蛍光顕微鏡を用いて解析した。

実験2では、 $\alpha 7$ nAChR の局在の確証を得るため2種類の方法 [ $\alpha 7$ nAChR 抗体と Alexa-488 を結合した  $\alpha 7$ nAChR の特異的拮抗薬 =  $\alpha$ -ブンガロトキシン-蛍光試薬 (Alexa- $\alpha$ -bungarotoxin : Alexa- $\alpha$ BTX)] で標識し、さらに、同一切片から RSG I~III層に分布する GABA 作動性介在ニューロンのサブセットを各種の抗体 [グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD), パルブアルブミン (parvalbumin : PV), リーリン = イオンチャネル型セロトニン受容体をもつ GABA 作動性ニューロンの発現タンパク : Rln)] で二重標識することにより、それら介在ニューロンにおける  $\alpha 7$ nAChR 発現部位を共焦点蛍光顕微鏡を用いて検索した。

実験3では、 $\alpha 7$ nAChR 抗体を用いた包埋前金標識法で電子顕微鏡試料を作成し、GAD 陽性と PV 陽性神経細胞にお



る  $\alpha 7nAChR$  の局在について電子顕微鏡を用いて解析した。

【結果】実験1では、RSGのIa層とII/III層に分布するPHA-L標識BF終末とコリン作動性標識線維のパターンが酷似しており、これらの層がMS-DBから特異的にCBF入力を受けることが明らかになった。

実験2では、2種類の $\alpha 7nAChR$ 標識方法( $\alpha 7nAChR$ 抗体とAlexa- $\alpha$ BTX)を用いたが、そのどちらにおいてもRSG I~III層のGAD陽性、PV陽性、Rln陽性、PV陰性介在ニューロン群の細胞体や樹状突起に受容体が局在していることを確認した。中でも、Alexa- $\alpha$ BTXを用いた所見では、II/III層のPV陽性介在ニューロンの細胞体とI層へ伸びる樹状突起に $\alpha 7nAChR$ の発現が顕著に観察された。また、同一切片の海馬CA1多形細胞層のPV陽性介在ニューロンにおいても同様の所見が観察された。

実験3では、 $\alpha 7nAChR$ は、RSG I~III層内のGAD陽性とPV陽性ニューロンの細胞体および樹状突起や軸索終末に、さらに、これら介在ニューロンとシナプス結合するGADもしくはPV陽性終末にも $\alpha 7nAChR$ が発現していることが明らかになった。これは、GABA陽性介在ニューロンのGABA作動性調整に $\alpha 7nAChR$ の関与を示唆している。

【考察】本研究によって、RSGのI~III層がCBF線維終末の分布領域であり、同領域における特定のサブタイプのGABA作動性介在ニューロン(GAD陽性、Rln陽性介在ニューロン、特に、PV陽性介在ニューロン)が $\alpha 7nAChR$ を発現するという直接的証拠を得た。これにより、CBF終末から放出されるAChは $\alpha 7nAChR$ を介して、RSG I~III層内の特定のGABA作動性介在ニューロンの活動(抑制もしくは脱抑制など)の修飾とそれに伴う錐体細胞の活動の調節に関与する可能性が示唆された。