

学位（博士）授与の記録

いわ さき まさ き
岩 崎 昌 樹

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2693号

学位授与の日付：平成28年4月25日

主 論 文：Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades

（過去20年間で透析導入患者における冠動脈疾患の有病率は減少している）

著 者：Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, Hayashi T, Kubo S, Asakawa T, Matsukane A, Takahashi Y, Hirahata K, Imamura Y, Hase H

公 表 誌：J Atheroscler Thromb 21: 593-604, 2014

論文内容の要旨

【背景および目的】過去20年間の臨床研究によって、腎臓病が心血管疾患の独立した危険因子であることが広く認識され、腎臓病をとりまく診療内容は大きく変化してきている。しかしながら、その診療内容の変化によってもたらされる動脈硬化性疾患への功罪については明らかにされていない。本研究の目的は、過去20年にわたる血液透析導入患者での冠動脈疾患有病率の推移と、冠動脈疾患に寄与する臨床因子の推移を検証することにより、腎臓病特有の動脈硬化への介入対策が可能であるかを検討することである。

【方法】対象は、1993年1月～2010年12月に東邦大学医療センター大橋病院で血液透析導入となった患者のなかから、透析導入後3カ月以内に冠動脈疾患のスクリーニングを受けることに同意した315名である。これらの症例を対象に、単施設横断調査による年代別比較研究を行った。スクリーニングは当初、冠動脈造影検査で行っていたが、1999年から一部の患者においては201タリウム/薬物負荷心筋血流 single-photon emission computed tomography (SPECT) (myocardial perfusion SPECT: MPS) で行い、2002年以降は原則的にMPSで行った。冠動脈疾患の定義は、冠動脈造影検査では75%以上の有意狭窄病変、MPSでは可逆性あるいは固定性欠損があることとした。評価期間の18年を3年ごと6時代に分割し、冠動脈疾患有病率の経年的変化と臨床背景因子の変容を検証した。

【結果】全患者の冠動脈疾患有病率は36%であった。時代ごとの推移をみると、当初69%であったその有病率が研究期間の終盤には25%と有意に低下していた。この変化と並行して、high-density lipoprotein (HDL) コレステロールの上昇、C-reactive protein (CRP) の低下を認め、また同時にエリスロポエチン製剤、レニンアンジオテンシン系阻害薬、スタチンの使用率が経年的に著しく増加していた。また心疾患の既往がない222名のサブグループにおいても同様に冠動脈疾患の有病率は54%から15%へと時代とともに有意に低下していた。冠動脈疾患への寄与因子を検討するために、単変量ロジスティック回帰分析で統計学的に有意であった因子を投入した2つのモデルにおいて多変量ロジスティック回帰分析を行った。モデル1ではbody mass index (1 kg/m²あたりオッズ比0.911, 95%信頼区間0.833-0.996)、HDL コレステロール (1 mg/dlあたりオッズ比0.968, 95%信頼区間0.955-0.997)、CRP (1 mg/dlあたりオッズ比1.921, 95%信頼区間1.045-3.532)、またモデル2ではレニンアンジオテンシン系阻害薬 (オッズ比0.536, 95%信頼区間0.325-0.882) の使用が冠動脈疾患の有無における独立した寄与因子であった。

【考察】本研究により、1990年代前半～2000年代後半にかけて、透析導入時の冠動脈疾患の有病率が著明に減少していることが明らかとなった。1990年代前半からの20年間は「慢性腎臓病」の概念が誕生・普及し、またさまざまな診療ガイドラインが作成されるなど腎臓病診療が大きく変化した時期と重なる。栄養状態、脂質プロファイル、慢性炎症といった要因が、冠動脈疾患のサロゲートマーカーとなることが知られるようになり、また慢性腎臓病患者あるいは透析患者においては、より強く寄与することが示されている。薬剤として、エリスロポエチン製剤やレニンアンジオテンシン系阻害薬が、冠動脈疾患に対して予防的な効果を有することが報告されているが、本研究で評価したところ、時代ごとのエリスロポエチン製剤、レニンアンジオテンシン系阻害薬の処方率と冠動脈疾患の有病率との間には、負の線形相関が認められ

ることが示された。本研究は横断研究であり、各臨床項目と冠動脈疾患の因果関係を述べることはできないが、文献的考察を加えることで腎臓病診療の変遷が冠動脈疾患に対し、抑制的な役割を果たしたと考えることができる。

【結論】過去20年の腎臓病における診療内容の変化が、血液透析導入患者において冠動脈疾患の有病率減少に寄与したことが示され、腎臓病特有の動脈硬化対策の一助になり得る。

な なみ たつ き 名 波 竜 規

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2694号

学位授与の日付：平成28年4月25日

主 論 文：Clinical significance of serum autoantibodies against Ras-like GTPases, RalA, in patients with esophageal squamous cell carcinoma
(食道扁平上皮癌患者における血清抗 Ras-like GTPases (RalA) 抗体の臨床的意義)

著 者：Nanami T, Shimada H, Yajima S, Oshima Y, Matsushita K, Nomura F, Nagata M, Tagawa M, Otsuka S, Kuwajima A, Kaneko H

公 表 誌：Esophagus 13: 167-172, 2016 (DOI: 10.1007/s10388-015-0510-8)

論文内容の要旨

【背景および目的】Rasに近い guanosine triphosphatase (GTPase) と言われている RalA と RalB は、低分子量 GTPase の Ras スーパーファミリーに含まれている。これらの GTPase は、発癌性の Ras により腫瘍形成の際に誘起される。ヒトの癌細胞にはしばしば Ras の変異が含まれるため、Ras like GTPase は新規の治療標的として注目されている。Ral は癌細胞においてさまざまな細胞機能に関与し、細胞移動、浸潤、転移などに関与しているといわれている。近年、腫瘍抗原に対する自己抗体は食道癌の潜在的なバイオマーカーとして報告されている。血清抗 RalA 抗体は肝細胞癌や食道癌で検出されており、本研究では食道扁平上皮癌（食道 squamous cell carcinoma: SCC）患者と健常者の抗 RalA 抗体価を測定し、臨床病理学的特性を分析し、従来の血清マーカーとの陽性率を比較した。

【対象および方法】対象は治療前の食道 SCC 患者 171 例、健常者対照群 73 例。血清抗 RalA 抗体のために開発された enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) システムを用いて分析した。東邦大学にて外科的切除された食道 SCC 患者 25 例の検体を用い、癌部と健常部粘膜部の組織アレイを作成した。マウスモノクローナル抗ヒト RalA 抗体を用いて免疫染色を行った。

【結果】抗 RalA 抗体の吸光度は、対照群に比べ食道癌の群で有意に高値であった。吸光度 0.255 のカットオフ値では、食道癌患者の陽性率は 18%、対照群では 4%であった。ステージ別ではステージ I 9.7%、ステージ II 13%、ステージ III 16%、ステージ IV 30%であった。性別、年齢、深達度、リンパ節転移に関しては血清 RalA 抗体陽性症例と陰性症例で有意差はなかった。Tumor, node, metastases (TNM) のステージは血清 RalA 抗体陽性例の方が陰性例に比べ、有意に進行していた。血清 RalA 抗体の全体的な陽性率は、cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) (21%) および carcinoembryonic antigen (CEA) (24%) と同等で、p53 抗体 (31%) や SCC (37%) よりも低かった。血清 RalA 抗体は、p53 抗体陰性症例で陽性率が高く、逆に p53 抗体陽性症例で陽性率が低い傾向があった。5 種類の腫瘍マーカーの組み合わせで最も陽性率が高値であったものは、血清 RalA 抗体と、p53 抗体の組み合わせであった (40%)。

正常組織と比較して癌組織では RalA 発現は強陽性だった。25 検体中 19 検体は細胞膜には強く、細胞質には比較的弱く染色性を認めた。残りの 6 検体は細胞膜、細胞質ともに強陽性であった。細胞膜、細胞質ともに強陽性を示したのは、血清抗体価陽性の 5 例中、3 例と、血清抗体陰性の 20 例中、3 例であった。RalA が細胞膜、細胞質に表現される腫瘍がより血清 RalA 抗体を誘導する可能性があった。

【考察】抗 RalA 抗体の陽性率は腫瘍のステージとともに増加した。全体の陽性率やステージ I での陽性率は他の腫瘍マーカーに比べ低値であるが、マーカー同士の関連はないため、組み合わせアッセイではステージ I でも陽性率を上げることが可能である。血清抗 RalA 抗体は抗 P53 抗体との関連を指摘されており、血清 RalA 抗体陽性例は抗 P53 抗体が陰

性となる傾向が報告された。RalA の低下は P53 の安定化や活性化を生じると考えられている。血清 RalA は他のマーカーには依存しないため単一のアッセイよりも組み合わせアッセイの方が有用性が高い可能性がある。

食道 SCC における RalA の免疫染色パターンは非小細胞肺癌に類似し、RalA が細胞膜に強く発現する場合は全生存期間が短縮する方向へ推移したと報告された。検体数は少ないものの、われわれは細胞膜と細胞質の両方に RalA を発現する腫瘍は、より血清 RalA 抗体を誘導することを発見した。

Ral GTPase をターゲットにした分子標的治療は Ral 依存性の癌腫の治療戦略として期待されている。血清 RalA 抗体と免疫反応との関連性は今後の分子標的治療の新しいバイオマーカーとなる可能性がある。RalA は悪性を示唆する臨床病理学的特性や食道 SCC の進行に関連しており、血清 RalA 抗体は再発予測や予後に関わるバイオマーカーである可能性が報告された。

食道 SCC 患者では血清 RalA 抗体は、P53 抗体を除いて、他の腫瘍マーカーとの関連は乏しいとの結論だった。よって血清 RalA 抗体は食道 SCC 患者において、他の腫瘍マーカーとの組み合わせが有用と思われる。他の腫瘍マーカーと組み合わせた血清 RalA 抗体の感度、特異度を評価するために、今後、多施設共同研究が必要である。

たか ばやし かず ひろ
高 林 一 浩

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2695 号

学位授与の日付：平成 28 年 4 月 25 日

主 論 文：Diagnostic potential of near-infrared Raman spectroscopy for colon cancer
(ラマン分光法による大腸癌診断の可能性)

著 者：Takabayashi K, Saida Y, Enomoto T, Kusachi S, Ando M, Hamaguchi H

公 表 誌：Toho J Med 1 : 35-40, 2015

論文内容の要旨

【背景および目的】ラマン分光法は、前処理なしに詳細な分子構造情報を得ることができることから、近年さまざまな医用応用を目指した研究が進んでいる。特に、近赤外励起ラマン分光法は、生体組織からの蛍光の妨害を回避することで高い signal/noise (S/N) のラマンスペクトルを得ることができ、有用な手法の 1 つと考えられる。本手法を臨床診断に応用した場合、ラマンスペクトルから得られる分子構造情報を数値化することで、迅速かつ客観的な診断につながるものと期待される。本研究では、大腸癌の診断へ向けた応用を考え、手術で摘出された生検体を近赤外ラマン分光測定し、正常・癌部位でのスペクトルの差異をとらえることを試みた。

【方法】ラマン分光測定には、1064 nm 励起ファイバープローブ型ラマン分光装置を用いた。ファイバー型の装置を用いることで、試料上で容易に測定位置を選び、ラマンスペクトルを得ることができる。サンプル位置での励起光強度は 40 mW であり、1 つのスペクトルを得るのに 1 分の露光時間を要した。

測定試料には、大腸癌摘出手術で得られた生検体を用いた。血液の影響を回避するため、検体表面に付着した血液をふき取った上で、その他の処理をせず、摘出後 2 時間以内に測定を終えた。測定の際は、検体の中で癌部位、正常部位それぞれにおいてランダムに測定点を選び、ラマンスペクトルを取得した。正常部位の測定では、癌部位から 1 cm 以上十分に離れ、明らかに正常と思われる位置から測定点を選んだ。55 検体に対しラマン測定を行い、癌部位 181 点、正常部位 157 点からのラマンスペクトルを得た。また、得られた測定結果は、病理診断の結果を考慮して解析を行った。

【結果および考察】今回の 55 検体からの測定で得られた正常部位、癌部位それぞれの平均ラマンスペクトルでは、正常部位のスペクトルでは、癌部位に比べて全体的にベースラインの上昇が見られる。これは、試料からの自家蛍光によるものと考えられ、蛍光強度の違いによっても正常・癌部位の区別が得られる可能性もある。一方、ラマンバンドの比較では、正常・癌部位どちらかのみにも現れるなどの顕著なマーカーバンドの存在は見られなかった。

続いて、それぞれのラマンスペクトルの差異を検出するため、正常部位のスペクトルから癌部位のスペクトルを差し引き差スペクトルを得た。タンパク質のフェニルアラニン残基に帰属される 1003 cm^{-1} のバンド強度で規格化した後に差ス

ペクトルを得た。得られたスペクトルには、1300, 1447, 1657 cm^{-1} に顕著なラマンバンドが見られ、これらは脂質に帰属されるものと考えられる。本結果は、正常部位と癌部位でタンパク質・脂質の存在量比が異なることを示唆するものである。すなわち、癌部位では、正常部位に比べて、相対的に (タンパク質量)/(脂質量) の値が大きくなることが分かる。

そこで、タンパク質のみに帰属される 1003 cm^{-1} のバンド、およびタンパク質・脂質両方に帰属される 1447 cm^{-1} のバンドに着目し、それぞれのバンド強度比 (1003 cm^{-1} バンド強度)/(1447 cm^{-1} バンド強度) を、今回得られた全てのスペクトルにおいて算出した。この値の度数分布をとった図から、強度比の値の分布が、正常部位、癌部位の間で違いが見られることが確認された。

同様に、脂質の C=C 伸縮振動、およびタンパク質のアミド I モードに帰属される 1657 cm^{-1} のバンドにも着目し、バンド強度比 (1657 cm^{-1} バンド強度)/(1447 cm^{-1} バンド強度) を算出すると、こちらもその分布に有意な差が見られた。これら 2 種類のバンド強度比を用いることにより 2 次元プロットが得られる。2 つの指標を用いることで、よりはっきりと正常・癌部位の区別が可能となり、今回の測定結果では感度 91%、特異度 91% という結果が得られた。

【結果】以上のように、1064 nm 励起近赤外ラマン分光法を用いることによって、大腸癌摘出生検体のラマンスペクトルを容易に得ることができた。本手技が内視鏡下に応用可能となり、迅速にラマンスペクトルが得られれば、分子生物学的構造に基づいた診断や治療方針の検討が可能となると期待される。

やま ざき けん し
山 崎 健 司

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2696 号

学位授与の日付：平成 28 年 4 月 25 日

主 論 文：High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: A cross-sectional study
(高感度心筋トロポニン T 値と冠動脈病変の血管造影上の複雑性との関連)

著 者：Yamazaki K, Iijima R, Nakamura M, Sugi K

公 表 誌：Heart Vessels 31: 890-896, 2016 (DOI: 10.1007/s00380-015-0689-6)

論文内容の要旨

【背景と目的】血清心筋トロポニン値の上昇は心筋の障害や壊死を反映するものとして考えられており、心筋トロポニン測定系が急性心筋梗塞の診断に広く使用されている。近年、虚血性心疾患を疑う患者において、高感度測定系で微少なレベルの心筋トロポニン T 値の上昇を測定することにより、冠動脈病変の有無を検知することができることも報告されている。さらに安定狭心症患者や左室機能が保たれた心不全患者で高感度心筋トロポニン T 値の微少な上昇を認めるケースがあり、心血管死や心不全の発生率に有意に相関したとの報告もある。さらに別の研究では安定狭心症患者において、高感度心筋トロポニン T 値と冠動脈疾患の重症度に有意な相関があると報告している。一方近年、冠動脈病変の複雑性を冠動脈造影の解剖学的所見から点数化して評価する Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) スコアが活用されている。冠動脈造影において、その病変枝、位置、慢性閉塞病変の有無、石灰化の有無などから複雑性を評価し、血行再建後の予後を評価する方法である。今回われわれは、高感度心筋トロポニン T 値と SYNTAX スコアとの関連性に関して横断解析した。

【方法】2011 年 12 月～2012 年 12 月に初回の冠動脈造影検査を行った 1023 例を対象とし、後ろ向きに評価した。冠動脈造影検査は虚血性心疾患や心筋症の評価のほか、虚血性心疾患、大動脈疾患、弁膜症の術前評価で行われていた。すべての患者において SYNTAX スコアを計測し、高感度心筋トロポニン T 値を測定した。高感度心筋トロポニン T の検体は初回の造影前にとられている。除外基準は、急性冠症候群、心原性ショック、透析、冠動脈バイパス術の既往などである。1 年の研究期間において、408 例 (平均年齢 72 歳、男性 268 例 [66%]) で解析を行った。

【結果】高感度心筋トロポニン T 値の中央値は 0.009 $\mu\text{g/l}$ であった。高感度心筋トロポニン値の上昇 ($\geq 0.014 \mu\text{g/l}$) は 136 例 (33%) で認められた。高感度心筋トロポニン T 値は、SYNTAX スコアに基づく冠動脈病変の複雑の程度で上昇

傾向であった (SYNTAX スコア低値群 [0-22] : $0.018 \pm 0.058 \mu\text{g/l}$, 中等値群 [23-32] : $0.041 \pm 0.062 \mu\text{g/l}$, 高値群 [≥ 33] : $0.057 \pm 0.028 \mu\text{g/l}$, $p=0.07$). 冠動脈疾患は 197 例 (48%) で認められた. 高感度心筋トロポニン T 値は, 冠動脈疾患がある群でない群より有意差をもって高値であった (0.009 ± 0.006 vs. $0.031 \pm 0.082 \mu\text{g/l}$, $p<0.0003$). 冠動脈疾患を予測する receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積は 0.664 (95%信頼区間 0.612-0.716, $p<0.0001$) で, 至適カットオフ値は $0.009 \mu\text{g/l}$ であった. 多変量解析において, 患者背景からは糖尿病と男性が独立した危険予測因子であったが, ここに高感度心筋トロポニン T 値を加えると, 高感度心筋トロポニン T 値が最も独立した危険予測因子となった (オッズ比 1.75 [95%信頼区間 1.29-2.44, $p=0.0006$]). しかし ROC 曲線下面積に関しては有意な変化が見られなかった (C 統計量 0.706 vs. 0.719, $p=0.577$). また, 複雑性冠動脈疾患と定義される SYNTAX スコア中等値~高値群をまとめると 27 例 (7%) であったが, 高感度心筋トロポニン T 値は, SYNTAX スコア低値群よりも中等値~高値群で, 有意差をもって高値であった (0.044 ± 0.055 vs. 0.018 ± 0.058 , $p=0.03$). 冠動脈疾患を予測する ROC 曲線下面積は 0.879 (95%信頼区間 0.827-0.932, $p<0.0001$) で, 至適カットオフ値は $0.016 \mu\text{g/l}$ であった. 多変量解析において, 高感度心筋トロポニン T 値は複雑性冠動脈病変の独立した危険予測因子となり, オッズ比は 2.86 であった (95%信頼区間 1.90-4.45, $p<0.0001$). また複雑性冠動脈病変を予測する ROC 曲線下面積は, 高感度心筋トロポニン値を含めると有意に改善した (C 統計量 0.882 vs. 0.784, $p<0.0001$).

【結論】 今回の研究から, 安定狭心症患者において高感度心筋トロポニン T 値が冠動脈病変の複雑性を示唆する可能性が考えられた. SYNTAX スコア低値群よりも中等値~高値群で, 高感度心筋トロポニン値のカットオフ値がわずかに高かったが, これは冠動脈造影を予定している患者において, その患者が複雑な病変を呈している可能性があるという, 検査を行う上で必要な情報になりうると考えられた. つまり, 血清高感度心筋トロポニン T 値の測定は, 診断の冠動脈造影検査を予定している患者のリスク層別化に重要な役割を果たすと考えられた.

さ さ き ゆう こ
佐々木 優子

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2697 号

学位授与の日付: 平成 28 年 4 月 25 日

主 論 文: 慢性中耳炎に対する内視鏡下の鼓室形成術 I 型の検討
—Minimally invasive surgery の有用性—

著 者: 佐々木優子, 枝松秀雄

公 表 誌: 耳鼻展望 59: 19-25, 2016

論文内容の要旨

【背景および目的】慢性中耳炎の基本的な手術法である鼓室形成術 I 型に対して従来行われてきた顕微鏡下に行う手術法 (conventional tympanoplasty : CT) では, 外耳道の形態などにより術野の確保や手術器具の使用などが困難な場合がある.

著者らは, このような問題に対して視野, 操作性, 侵襲性を改善するために, 内視鏡を使用し明るい視野のもとで行い, 皮膚切開を少なく, fibrin 糊を使用した鼓膜接着法による手術法 (minimally invasive tympanoplasty : MIT) を考案し, 手術法の適応拡大を検討した. 両手術法の利点と術後成績, 小児例への適応, 内視鏡手術が可能な解剖学的条件, 問題点などを比較検討し報告した.

【対象と方法】2008 年 1 月~2011 年 12 月に, 東邦大学医療センター大森病院耳鼻咽喉科で行った単純穿孔性の慢性中耳炎に対する鼓室形成術 I 型を施行した 80 症例, 80 耳を対象とした後ろ向き研究である.

本報告での MIT は, 通常鼓室形成術で行われている約 4~5 cm の耳後部切開と外耳道後壁皮膚の剥離を行わず, 耳上部の毛髪の生え際に約 1.5 cm の皮膚の小切開で筋膜を採取し, 直視型硬性内視鏡を使用し耳内法で行う手術である.

慢性中耳炎患者 80 耳の中で, MIT 施行は 28 耳, 従来法の CT 施行は 52 耳であった. 二群の手術に関して, 年齢や性差などの患者背景, 鼓膜穿孔の大きさ, 外耳道の広さ, 術後成績などを比較し, MIT の有用性と問題点を検討した.

【結果】MIT 28 耳は男性 8 耳，女性 20 耳で，患側は右 15 耳，左 13 耳で，年齢は 4～81 歳と広い年齢層に行われ，15 歳以下の小児例は 7 耳含まれていた。CT 52 耳は男性 26 耳，女性 26 耳で，患側は右 24 耳，左 28 耳で，年齢は 5～79 歳で，15 歳以下の小児例は 10 耳であった。このように両群間において，背景に有意と認められる差はなかった。

手術前の鼓膜穿孔の範囲を鼓膜穿孔の小さい Grade I から大きい IV に分類すると，鼓膜穿孔の範囲には MIT と CT 両群の間に有意差はなかった。

手術後の鼓膜の穿孔閉鎖は MIT では 82.1%，CT では 84.6% で，全体の成績については MIT と CT との間に有意差は認めなかった。

MIT の聴力改善は 87.5%，CT は 85.1% とほぼ同様の成績で有意差は認められなかった。

鼓室形成術後に再穿孔を起こしたのは，MIT 5 耳と CT 8 耳で，両群の間に再穿孔を来す特定の病因は見当たらなかった。

手術時間の平均は MIT が 85 分で従来法の CT は 94 分よりも短い傾向ではあったが，有意差は認められなかった。

術前の側頭骨 computed tomography を用い，外耳道前後径を骨部外耳道面と鼓膜面の 2 カ所で測定し検討した。小児例での骨部外耳道面と鼓膜面，成人例での骨部外耳道面には両群の間に有意差はなかった。有意差を認めたのは，成人例での鼓膜面のみ CT の方が広がった。

【考察】内視鏡下耳科手術の利点は，1) 内視鏡は顕微鏡に比べ明るく広い視野で，視点の移動が容易であり，術野の死角が少なく，対象への接近と拡大視ができ，詳細な鼓膜や耳小骨連鎖などの観察が可能である。

2) MIT は手術用顕微鏡を用いた従来の CT 群と比べ創傷範囲が限定的な低侵襲手術である。

3) 小児例でも十分手術が可能である。

4) 内視鏡を使用するため，顕微鏡の限られた視野と比べて，耳小骨や顔面神経などの構造物や解剖の理解が容易であるため，情報を共有でき，教育効果が非常に高いと思われた。

5) 鼓室形成術 I 型に限った MIT の有用性のみではなく，今後は耳小骨形成を伴う鼓室形成術や耳小骨奇形，外傷ならびにアブミ骨手術にも適応拡大の可能性があることが示唆された。

【結論】1) 慢性中耳炎の基本的な手術療法である鼓室形成術 I 型について，従来法の顕微鏡を使用し耳後部切開と外耳道後壁皮膚の剥離を行う CT に対して，耳上部に約 1.5 cm の皮膚切開のみで筋膜を採取し，直径 2.7 mm の硬性内視鏡を使用し耳内法で行う MIT を提案した。

2) 過去 4 年間に鼓室形成術 I 型を施行した 80 耳のうち，MIT が 28 耳，従来の CT が 52 耳であった。

3) MIT と CT の間で，年齢差，性差，鼓膜穿孔の大きさなどに差は見られなかった。MIT と CT の鼓膜穿孔閉鎖と聴力改善に関しては，全体の術後成績は同等であったが，Grade IV のような鼓膜の大穿孔症例では MIT 群の優位性が認められた。

4) 術前に側頭骨 computed tomography で外耳道径を測定した。MIT でも CT でも大きな解剖学的差異はなく，全例で内視鏡手術が可能であり，15 歳以下の小児 7 耳全例で MIT が施行可能であり，術後成績も成人例と比較して良好であった。

5) 内視鏡を耳科手術に使用することで，鼓膜から中耳腔内の明るく広角での観察が可能である点，鼓膜全穿孔でも耳内法での手術が可能である点，創部が小さく手術後の皮膚切開部の問題点がなく，整容面でも優れている点で，有用な手術法であると思われる。

なが しま よし のり
長 島 義 宜

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2698号

学位授与の日付：平成28年4月25日

主 論 文：Utility of the SYNTAX score in predicting outcomes after coronary intervention for chronic total occlusion

（慢性完全閉塞病変の治療結果予測におけるシンタクススコアの有用性）

著 者：Nagashima Y, Iijima R, Nakamura M, Sugi K

公 表 誌：Herz 40: 1090-1096, 2015 (DOI: 10.1007/s00059-015-4323-2)

論文内容の要旨

【背景と目的】経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）手技の発展に伴い、初期治療成功率は飛躍的に向上し、治療適応についても拡大傾向にある。デバイスの進歩として、薬剤溶出性ステントの出現により、中期および長期成績の開存率についても、冠動脈バイパスグラフト術（coronary artery bypass grafting：CABG）と遜色のない結果も多く報告される結果となった。しかし、慢性完全閉塞病変（chronic total occlusion：CTO）に対するPCI治療には未解決な問題も多い。Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery（SYNTAX）スコアは冠動脈の解剖学的特徴をスコアリングするシステムで、冠動脈造影検査所見から病変を点数化し、その複雑性を定量的に評価するものである。SYNTAXスコアはPCIの転帰を予測することが可能とされ、ベースライン時のSYNTAXスコアが高い症例はPCIの転帰が不良と報告されている。また、PCI、CABGにおける不完全な血行再建は、心血管死と関連するとの報告もされている。このようにSYNTAXスコアのPCI転帰における有用性については、既にいくつかの報告がある。しかしながら、不完全な血行再建の最も強い予測因子とされるCTO病変において、SYNTAXスコアの意義を検証した研究はいまだないのが現状である。本研究の目的は、CTO病変に対してPCIを施行した患者において、SYNTAXスコアがPCIの治療成功率や合併症などの予測指標となり得るかについて検討することである。

【方法】2005年1月～2013年4月に東邦大学医療センター大橋病院で行われたCTO-PCIの連続304症例について、SYNTAXスコアと病変難易度や手技成功率の予測スコアであるMulticenter CTO Registry in Japan（J-CTO）スコアを治療前造影から評価し、治療成績や合併症、被曝線量などについて後ろ向きに検討を行った。主要評価項目は、30以内の手技不成功と主要な心血管イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、標的血管の再血行再建）とした。副次評価項目として、手技合併症と被曝線量について評価を行った。

【結果】手技成功率は82.9%、SYNTAXスコアの範囲は3～71.5で中央値は24、J-CTOスコアの平均値は 1.6 ± 1.1 であった。オリジナルのSYNTAXトライアルでは、22以上を中等度、33以上を高度と分類し、22以上をバイパス治療推奨としている。本研究では22以上をhigh-SYNTAX score、22未満をlow-SYNTAX scoreとし2つのグループに分けて検討した。High-SYNTAX scoreが158例、low-SYNTAX scoreが146例であった。患者背景としては、high-SYNTAX群で有意に高齢（ 70 ± 10 vs. 66 ± 10 , $p=0.003$ ）、body mass indexが低く（ 23.6 ± 3.2 vs. 24.5 ± 4.1 , $p=0.05$ ）、糖尿病患者が多かった（63% vs. 45%, $p=0.001$ ）。造影に基づく患者背景としては、high-SYNTAX群で有意に、左主幹部（8% vs. 2%, $p=0.02$ ）と左前下行枝病変（42% vs. 21%, $p=0.0002$ ）、三枝病変（39% vs. 13%, $p<0.0001$ ）、高度石灰化病変（44% vs. 27%, $p=0.003$ ）が多かった。治療成功率を含む臨床転帰としては、手技成功率（74.7% vs. 91.8%, $p<0.0001$ ）はhigh-SYNTAX群で有意に低かった。一方で、手技に伴う被曝時間（ 78 ± 37 min vs. 58 ± 38 , $p<0.0001$ ）、造影剤の使用量（ 219 ± 81 ml vs. 172 ± 64 ml, $p<0.0001$ ）、手技に伴う主要合併症（14.6% vs. 6.8%, $p=0.04$ ）のいずれもhigh-SYNTAX群で有意に高値であった。さらに30日以内の主要心血管イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、標的血管の再血行再建）もhigh-SYNTAX群で有意に高く（8.2% vs. 1.4%, $p=0.007$ ）、その内訳としては心筋梗塞が有意に多かった（6.3% vs. 1.4%, $p=0.04$ ）。多変量解析の結果、SYNTAXスコア（SYNTAX score >22 , odds ratio (OR) = 3.33, 95% confidence interval (CI) = 1.44-7.44, $p=0.005$ ）とJ-CTOスコア（OR = 3.64, 95% CI = 1.24-10.66, $p=0.019$ ）は手技不成功の独立した予測因子であった。また、手技不成功の予測能はSYNTAXスコア（ $C=0.687$, $p<0.0001$ ）とJ-CTOスコア（ $C=0.736$, $p<0.0001$ ）は同等であった。30日以内の主要心血管イベントについては、単変量解析において、high-SYNTAXスコア、左

室駆出率 40% 以下, インスリン使用, 高度石灰化病変が予測因子とされた. 多変量解析では high-SYNTAX スコアと左室収縮率 40% 以下が独立予測因子であった. J-CTO スコアは単変量および多変量のいずれにおいても 30 日以内の主要心血管イベントの予測因子とはならなかった. また 30 日以内の主要心血管イベント予測因子能において, receiver operating characteristic (ROC) 曲線において J-CTO スコアと比較し ($C=0.616$, $p=0.130$), SYNTAX スコアは適切な予測能を示した ($C=0.75$, $p=0.001$).

【結論】 SYNTAX スコアは手技不成功の予測能において, J-CTO スコアと同等であった. さらに, high-SYNTAX スコアは 30 日以内の主要心血管イベントのリスク増加と強く関連しており, 治療後のイベント発生のリスク予測においても有用であり, 複雑 CTO 病変について治療戦略を立てる際に一助と成り得ると思われた.

こ じま やす こ
小 島 泰 子

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2699 号

学位授与の日付: 平成 28 年 4 月 25 日

主 論 文: Analysis of genetic mutations related to TGF- β /BMP signaling in children and adults with pulmonary arterial hypertension
(成人および小児 PAH における TGF- β 経路関連疾患遺伝子の解析)

著 者: Kojima Y, Shintani M, Nakayama T, Furutani Y, Saji T, Nakanishi T

公 表 誌: Toho J Med 1: 23-31, 2015

論文内容の要旨

【背景】肺動脈性高血圧 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は肺血管抵抗の上昇と右心不全を特徴とする血管疾患であり, 疾患遺伝子として形質転換成長因子 transforming growth factor- β (TGF- β) 経路に属する *bone morphogenic protein receptor 2* (BMPR2), *endoglin* (ENG) および *activin receptor-like kinase 1* (ALK1) 遺伝子が知られている. 以前の研究でわれわれは小児 PAH 57 例で BMPR2 変異 18 例, ALK1 変異 7 例を同定した. いずれも変異を認めなかった症例を対象としてさらに同経路の ENG, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD6, SMAD7, SMAD8, ALK3, ALK6 遺伝子を解析し, SMAD8 変異 1 例, ALK6 変異 2 例を同定した. 今回われわれは PAH と TGF- β /BMP 経路の相関を成人および小児例に拡大し調べた.

【方法】成人 PAH21 例に BMPR2, ALK1, ENG, SMAD8, ALK6 遺伝子のスクリーニングをし, 変異を認めなかった症例について SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD6, SMAD7, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK7 遺伝子を追加解析した. 一方, 以前われわれが行った小児 PAH 研究において BMPR2, ALK1, ALK3, ALK6, ENG, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD6, SMAD7, SMAD8 遺伝子に変異を認めなかった 29 例を対象に ALK2, ALK4, ALK5, ALK7 遺伝子を解析した.

【結果】成人 PAH21 例において BMPR2 変異 9 例, ALK1 変異 1 例を同定した. いずれも変異のない 11 例を対象として行った追加解析では遺伝子変異を同定できなかった. また以前のスクリーニングで変異を認めなかった小児 PAH 29 例は, 追加解析で遺伝子変異を同定できなかった. 小児例では BMPR2 遺伝子変異を 57 例中 18 例 (31.6%) 認めており, 今回 21 例中 9 例同定した成人例の方が 1.4 倍多かった. 一方で ALK1 遺伝子変異は小児例で 57 例中 7 例 (12.3%) 同定しており, 今回 21 例中 1 例同定した成人例よりも 2.6 倍多かった.

【結論】本研究では, BMPR2 と ALK1 遺伝子の変異を同定したが, 他の遺伝子は, idiopathic PAH (IPAH) の成人における TGF- β 経路に属する遺伝子変異は同定されなかった. このような解析を繰り返してきたが, IPAH の約半数の症例は遺伝子変異が同定されていない. 近年では Wnt や Notch など TGF- β 経路以外のクロストークする別経路にも注目が集まっている. われわれは *Notch3* 遺伝子の変異を 2 例同定した. また最近では全ゲノム解析の技術を用いて, caveolin-1 (CAV1), potassium channel subfamily K, member 3 (KCNK3), eukaryotic initiation factor 2 alpha kinase 4 (EIF2AK4) など PAH の新規疾患関連遺伝子が発見されている. 今後このような更なる拡大解析が, PAH 疾患遺伝子の同定と臨床応用に重要な

アプローチとなるだろう。

はす や ひろ こ
蓮 舎 寛 子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2700号

学位授与の日付：平成28年4月25日

主 論 文：Psychosocial functioning of persons who develop serious mental illness after exhibiting a somatic prodrome in adolescence

（思春期に前駆症状として身体症状を呈し、後に重症精神疾患を発症した者の心理社会的機能）

著 者：Hasuya H, Nemoto T, Funatogawa T, Katagiri N, Mizuno M

公 表 誌：Toho J Med 1: 62-68, 2015

論文内容の要旨

【背景】身体症状が前駆症状となり、のちに統合失調症や双極性障害などの重症精神疾患（serious mental illness：SMI）を発症する児童思春期症例が、精神科の臨床においてしばしば認められる。前駆期の中でも身体症状のみを訴えている期間は、小児科医やかかりつけ医など精神科を専門としない主治医が経過観察していることが多く、身体症状を呈する症例がその後何らかの精神症状を呈し、次第に精神病水準に至る過程に対しては、十分な注意が払われていない場合も多い。精神疾患の早期発見・早期治療を実現するためには、こうした身体症状を前駆症状とする症例の経過や特徴を明らかにし、精神科医だけでなく、小児科医やかかりつけ医、さらには学校の養護教諭や保健師、父母に対しても周知する必要がある。

そこで今回われわれは、①思春期に身体症状を呈し、後に重症精神疾患を発症した症例におけるその身体症状の特徴、②これらの症例における精神症状や心理社会機能の継時的な変化を、カルテ調査により後ろ向きに検討した。

【方法】2014年4月～2015年3月に、東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンターおよび東邦大学医療センター大橋病院心の診療科に通院した35歳以下の患者のうち、18歳以前より身体症状を訴えていたものの、他科で異常所見を指摘されず精神科を受診した者をカルテ調査により抽出した。該当したのは68例で、性別は男性30名、女性38名、調査期間における平均年齢は17.9±4.3歳であった。このうち6カ月以上通院を継続し、後にDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.(DSM-5)に基づき統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、および減弱精神病候群（attenuated psychosis syndrome：APS）と診断された症例を本研究の対象とし、カルテ調査による後ろ向きの検討を行った。統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害と診断された症例をpsychosis群とし、APS群と区別した。心理社会的機能水準の評価にはChildren's Global Assessment Scale（CGAS）を用い、①身体症状出現時、②最初の精神症状出現時、③精神病発症（診断確定）時の3時点において継時的に評価した。APSの症例については重症精神疾患の発症の閾値下の状態にあるため、①、②の時点におけるCGASのみを評価した。

【結果】該当する症例は男子5例、女子13例、計18例であった。最初に出現する身体症状の中では頭痛（33.3%）が最も多かった。最初に出現する精神症状の中では意欲低下（44.4%）が最も多かった。

身体症状出現から最初の精神症状出現までの期間はpsychosis群で22.7±24.6カ月（平均±SD）、APS群で9.6±11.2カ月であった。身体症状から精神病発症（診断確定）までの期間はpsychosis群で38.8±27.5カ月であった。

Psychosis群におけるCGASスコアは、①身体症状出現時が79.1±11.4、②最初の精神症状出現時が51.5±6.9、③精神病発症（診断確定）時が43.5±5.5であった。Psychosis群におけるCGASの平均スコアは、①と②、①と③、②と③いずれにおいても有意な差を認めた。

APS群におけるCGASスコアは、①身体症状出現時が62.8±9.4、②最初の精神症状出現時が46.2±1.6であり、①と②では有意な差を認めた。

【考察】Psychosis群、APS群両群における心理社会的機能は、最初の身体症状出現時には既に健常者と比べ低下しており、最初の精神症状出現時、精神病発症時にかけても継時的に低下していた。

本研究の対象の多くは最初の精神症状出現以前から、あるいは最初の精神症状出現後比較的短期間で精神科を受診しており、介入が比較的早くになされたにもかかわらず、心理社会機能の低下が進行していた。このことより、身体症状を主訴に小児科や一般開業医を受診したものの医学的に診断がつかず、精神疾患のリスクが評価されないまま経過観察され、精神病発症に至る症例が少なからず存在している可能性が示唆された。本研究で示されたように、最初の身体症状出現から最初の精神症状出現までの期間における心理社会機能の低下に注目すれば、精神病の顕在発症を待つまでもなく、より早期に介入できる機会があると考えられる。

これまで児童思春期の身体症状はうつ病や不安障害と密接に関連すると考えられてきたが、これらの一般的な精神疾患に加え、統合失調症をはじめとする重症精神疾患の前駆症状としての身体症状に注意を払う必要があることを、本論文では強調した。

【結語】児童思春期に身体症状を呈する症例では、当初より心理社会的機能に着目し詳細な問診を行い、心理社会的機能の変化を随時評価しながら慎重に経過を見守っていくことが重要である。

むら まつ よう こ
村 松 陽 子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2701号

学位授与の日付：平成28年5月26日

主 論 文：Effect of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis
(特発性肺線維症における NAC 単独吸入療法の効果とレドックス制御)

著 者：Muramatsu Y, Sugino K, Ishida F, Tatebe J, Morita T, Homma S

公 表 誌：Respir Invest 54: 170-178, 2016 (DOI: 10.1016/j.resinv.2015.11.004)

論文内容の要旨

【背景および目的】近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の病態に活性酸素による肺障害が関与していることが明らかとなっており、その治療に抗酸化薬の N-アセチルシステイン (N-acetylcysteine: NAC) が注目されている。そこで今回、東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 (当科) で NAC 単独吸入療法を施行した IPF 患者に対しその臨床効果とレドックスマーカーとの関連性を前向きに比較検討した。

【対象および方法】2007年7月～2010年9月に、当科に入院した未治療の重症度 I, II 度の IPF 患者 22 例 (平均年齢 71.8 ± 6.3 歳, 男性/女性: 19/3 例, 重症度 I/II 度: 19/3 例, clinical/pathological IPF: 21/1 例) を対象に NAC 吸入療法を行った。方法は NAC ($352.4 \text{ mg} \times 2/\text{日}$) を超音波式ネブライザ NE-U07 (オムロンヘルスケア (株), 京都) で吸入し、吸入前後 6 カ月の forced vital capacity (FVC) 変化率で臨床効果判定を行い、安定群 (5% 以上の増加あるいは 5% 未満の低下) と悪化群 (5% 以上の低下) の 2 群に分け、FVC とレドックスマーカーの経時的変化と関連性について比較検討した。レドックスマーカーとして血中の総グルタチオン (total glutathione: tGSH), 酸化型グルタチオン (oxidized glutathione: GSSG), 還元型/酸化型グルタチオン (GSH/GSSG) 比, 尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の 4 項目を測定し、また治療導入前に IPF 患者と健常人のレドックスマーカーも比較検討した。

【結果】IPF 22 例中 6 カ月での効果判定では安定群は 16 例, 悪化群は 6 例で、そのうち 12 カ月経過が追えたのは安定群 14 例, 悪化群 5 例であった。次に FVC 変化量 ($m \pm SD$) は安定群で有意な FVC 減少の抑制を認めた (安定群: $95.0 \pm 170 \text{ ml}$ (6 m), -70 ± 120 (12 m), 悪化群: $-210 \pm 80 \text{ ml}$ (6 m), $-320 \pm 350 \text{ ml}$ (12 m), $p=0.002$)。

次にレドックスマーカーを検討した結果、治療導入前の IPF 患者 22 例と健常人 (healthy control: HC) 29 例では、tGSH, GSH/GSSG 比が IPF 患者で有意に低く (tGSH: $837 \pm 99.7 \mu\text{M}$ (IPF) vs. $948 \pm 134 \mu\text{M}$ (HC), $p<0.001$, GSH/GSSG 比: $586 \pm 175 \mu\text{M}$ (IPF) vs. $829 \pm 320 \mu\text{M}$ (HC), $p<0.001$)、さらに GSSG は IPF 患者で有意に高かった (GSSG: $1.51 \pm 0.37 \mu\text{M}$ (IPF) vs. $1.27 \pm 0.45 \mu\text{M}$ (HC), $p<0.05$)。次に IPF 患者のレドックスマーカーの推移と臨床効果であるが、tGSH 変化量は両群ともに吸入前後で有意な変化は認めなかった (Δ 安定群: $7.0 \pm 139.4 \mu\text{M}$ (6 m), $44.2 \pm 168.8 \mu\text{M}$

(12 m), Δ 悪化群: $31.8 \pm 119.1 \mu\text{M}$ (6 m), $-32.5 \pm 78.4 \mu\text{M}$ (12 m), $p = \text{N.S.}$). なお, GSSG 値は吸入前で悪化群に比し安定群が有意に高値であった (安定群: $1.62 \pm 0.37 \mu\text{M}$, 悪化群: $1.24 \pm 0.15 \mu\text{M}$, $p = 0.0038$). GSSG 変化量は安定群で有意な低下を認めた (Δ 安定群: $-0.28 \pm 0.43 \mu\text{M}$ (6 m), $-0.20 \pm 0.57 \mu\text{M}$ (12 m), Δ 悪化群: $0.66 \pm 0.65 \mu\text{M}$ (6 m), $0.21 \pm 0.43 \mu\text{M}$ (12 m), $p = 0.0267$). さらに吸入前の GSH/GSSG 比は, 悪化群に比べ安定群で有意に低く (安定群: $557 \pm 195 \mu\text{M}$, 悪化群: $662 \pm 68 \mu\text{M}$, $p = 0.0038$), 安定群で経時的に増加傾向を示した (Δ 安定群: $132.8 \pm 298.9 \mu\text{M}$ (6 m), $120.4 \pm 388.8 \mu\text{M}$ (12 m), Δ 悪化群: $-158.3 \pm 162.6 \mu\text{M}$ (6 m), $-80.1 \pm 159.2 \mu\text{M}$ (12 m), $p = \text{N.S.}$). 尿中 8-OHdG 値は両群ともに吸入前後で有意差を認めなかった (Δ 安定群: $2.0 \pm 12.1 \text{ ng/mg creatinine (CRE)}$ (6 m), $-2.3 \pm 4.7 \text{ ng/mgCRE}$ (12 m), Δ 悪化群: $-0.9 \pm 6.3 \text{ ng/mgCRE}$ (6 m), $14.0 \pm 34.9 \text{ ng/mgCRE}$ (12 m), $p = \text{N.S.}$). さらにレドックスバランスと FVC 変化量の相関を検討したところ FVC 変化量に対し GSSG 変化量は負の, GSH/GSSG 変化量は正の相関を認めた. また receiver operating characteristic (ROC) 曲線の解析では治療導入前の GSSG が $1.579 \mu\text{M}$ 以上の患者で NAC 吸入療法の効果があることが示唆された.

【考察および結語】本検討では吸入前後で, 安定群で有意に GSSG 値が低下し GSH/GSSG 比が増加傾向を示したこと, さらに FVC と GSSG の変化量との間に有意な負の相関を認めたことから, NAC 吸入療法によるレドックスバランスの改善が有効群において明らかとなった. 以上より NAC 吸入によるグルタチオンの補充がレドックスバランスを改善し, FVC 低下の抑制あるいは改善をもたらすと推測された. 本論文は IPF の NAC 単独吸入療法と臨床効果ならびにレドックスバランスの関連性を明らかにした初めての報告である.

の なか さとる
野 中 哲

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2702 号

学位授与の日付: 平成 28 年 6 月 23 日

主 論 文: Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors
(非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡切除の治療成績)

著 者: Nonaka S, Oda I, Tada K, Mori G, Sato Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Nakajima T,
Matsuda T, Taniguchi H, Saito Y, Maetani I

公 表 誌: Endoscopy 47: 129-135, 2015

論文内容の要旨

【背景】十二指腸の内視鏡治療は, 消化管内視鏡治療の中で最も難しいとされている. その理由としては以下の要因が挙げられる. 管腔が狭く, 急峻な屈曲部のため, スコープの操作性が不安定であること, 粘膜下層のブルネル腺の存在により, 局注によって良好な膨隆が得られにくいこと, 筋層が薄く穿孔や後出血などの偶発症の頻度が高いこと, などが挙げられる. 現在, 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) は, 胃のみならず食道や大腸にもその適応が広がっている. その最大の理由は, 高い一括切除率とそれに基づく正確な病理診断が可能なことである. また, 十二指腸の腫瘍性病変はまれな疾患であり, 原発性十二指腸癌は全消化管癌の 0.5% 程度にすぎない. そのため, 癌取り扱い規約は存在せず, 早期癌の定義や内視鏡治療の適応基準, 病理学的な治癒切除基準などが確立されていない. このような背景において, 国立がん研究センター中央病院 (当院) で施行された非乳頭部の十二指腸腺腫・がんに対する内視鏡切除の成績について検討した.

【方法】当院において, 2000 年 1 月~2013 年 9 月に非乳頭部の十二指腸腺腫・がんに対して内視鏡的切除術が施行された 113 症例 121 病変を対象とした. 検討項目は, 短期成績では全例の患者背景, 内視鏡診断, 治療結果, 病理結果, 偶発症を検討し, 長期成績は予後調査も含めて 1 年以上の経過を把握できた 76 例において検討した.

【結果】病変部位は, 球部/下行部/水平部/術後吻合部 20/92/6/3, 内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR) (ポリペクトミー含む)/ESD は 113 病変 (93%)/8 病変 (7%) に対して施行され, 一括切除/分割切除 77 (64%)/43 (35%) であった. 穿孔は, EMR 群では認められず, ESD 群では 1 例が術中穿孔にて治療中止・待機的手術へ移行し, 1

例は遅発性穿孔にて緊急手術が施行された (25% ; 2/8). 後出血は 12% (14/121) に認められ (下行部 13% [12/92], 水平部 33% [2/6]), 予防的潰瘍縫縮あり/なしでは 7% (7/99)/32% (7/22), 輸血施行は 1 例のみであった. 組織診断 (治療中止の 1 例を除く) は, 癌/腺腫 63 (52%)/57 (48%), 深達度 (癌のみ) : M/SM 60/3 であった. 腫瘍径中央値 (範囲) は 12 mm (3~50), 20 mm 以下が 103 病変 (85%), 18 病変 (15%) が 20 mm より大きかった. 癌に対する生検診断の精度は, 正診率 71.1%, 癌/腺腫の陽性適中率 75.4%/70.0% であった. 長期成績は予後調査も含めて 1 年以上の経過を把握できた 76 例において検討した. 局所再発および原病死は認めず, 他病死が 3 例であった (観察期間中央値 51 カ月 [12~163]).

【考察】本検討は単施設の case series としては最大規模の症例数の報告である. 十二指腸における EMR を主とする内視鏡切除は feasible であるが, 技術的難易度が高く, また偶発症発生率が高いため, 熟練者により施行されるべきものとする. その際には, 内視鏡医は遅発性穿孔を含む穿孔に特に注意を払わなければならない.

EMR が 87% の症例で選択されており, 全体としての一括切除割合は 64%, 分割切除割合は 35%, R0 切除割合は 35% であり, 一括切除や R0 切除の重要性を考えれば, これらの低い切除割合は到底満足できるものではない. 本邦からも, 腫瘍径がおおよそ 10 mm 程度の病変に対して EMR を施行し, 一括切除割合が 69~82%, R0 切除割合が 30~59%, 局所再発割合が 5.8~8.3% と報告されている. 一方, ESD による報告では, 一括切除割合が 85.7~100%, R0 切除割合が 78.6~90% であり, 局所再発は認めなかった. しかしながら, 大きな腫瘍に対して EMR にて分割切除が施行された報告において, 高い局所再発割合 (8~37%) にもかかわらず, 予後は良好であったとされている (観察期間中央値 12-71 カ月). EMR と ESD の適応基準は確立されておらず, その判断は各施設・各医師に委ねられているのが現状であり, われわれは「十二指腸 ESD を積極的には施行しない」立場をとっている. その理由は, 高い偶発症発生割合と重篤化の程度が他の臓器とは明らかに異なるからである. もちろん, ESD による一括切除は理想的であるが, 技術的困難性および安全性において, 現時点では非常に大きな課題がある. 長期成績としては原病死を認めず極めて良好であったことから, 特に 20 mm 以下の小病変は EMR で制御可能と考えられる.

【結論】全体としての治療成績は良好であり, 局所再発を認めないことから, 現時点では非乳頭部の十二指腸腺腫・がんに対する分割切除も含めた EMR は許容される.

おおむた しげ ふみ
大牟田 繁 文

学位の種類 : 博士 (医学) 学位番号 : 乙第 2703 号

学位授与の日付 : 平成 28 年 6 月 23 日

主 論 文 : Is endoscopic papillary large balloon dilatation without endoscopic sphincterotomy effective?

(内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行しない大バルーン乳頭拡張術は有効か?)

著 者 : Omuta S, Maetani I, Saito M, Shigoka H, Gon K, Tokuhisa J, Naruki M

公 表 誌 : World J Gastroenterol 21: 7289-7296, 2015

論文内容の要旨

【背景および目的】総胆管結石の結石除去困難例に対して内視鏡的乳頭大口径バルーン拡張術 (endoscopic papillary large balloon dilatation : EPLBD) の有効性と安全性は確立されつつある. しかしながら, EPLBD を行う前段階の内視鏡的乳頭括約筋切開術 (endoscopic sphincterotomy : EST) の有無や EST の切開長に関する evidence は不十分である. EST を行わない EPLBD の報告例は極少数例かつ後方視的検討のみであるため, われわれは前方視的検討を行い, 有効性を検証した. 一方, 手技中におけるバルーンのウエストの消失の有無における検討は現在に至るまで成されていないため, その比較検討をサブ解析として行った.

【対象および方法】対象は 2011 年 7 月~2013 年 9 月に以下の基準を満たす 41 例とした. ①下部総胆管径 11 mm 以上, ②結石径 10 mm, ③複数結石. 本研究はヘルシンキ宣言に基づきプロトコールが作成され, 東邦大学医療センター大橋病

院の倫理委員会の承認を得ている。内視鏡の手順を以下に示す。①内視鏡的逆行性胆膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) を行い十二指腸鏡の横径を基準として、総胆管径と結石径を測定した。前述の基準を満たした場合に EPLBD を行い、バルーン拡張径と下部胆管径を一致させ、バルーン拡張の終了は下部胆管径に一致した設定圧に到達した時点とした。バルーンの内径が消失していなくても追加でバルーン拡張は行わなかった。結石除去は原則として結石除去用バルーンカテーテルで行い、必要であれば mechanical lithotripter で破碎し結石除去を行った。

主評価項目を完全結石除去率とし、副次評価項目として①完全結石除去に要した ERCP の回数、② mechanical lithotripter で破碎を行った頻度、③早期偶発症とした。また、サブ解析として拡張時におけるバルーンの内径消失の有無による臨床的特徴と EPLBD の結果の比較検討を行った。

【結果】完全結石除去率は 97.5% (40/41) であり、初回における完全結石除去率は 87.8% (36/41) であった。完全結石除去に要した ERCP の回数は平均で 1.2 回、mechanical lithotripter で破碎を行った頻度は 12.2% (5/41) であった。偶発症は軽症膵炎が 4.9% (2/41) であり、1 例に胆管穿孔を認めた。胆管穿孔例は緊急手術を行い、6 カ月間の入院を要した。

バルーンの内径消失の有無による検討では胆管径、手技時間、完全結石除去に要した ERCP の回数、mechanical lithotripter で破碎を行った頻度、術後膵炎の頻度に有意差はなかった。

【考察】EPLBD は 2014 年までに 15 の full article が報告され、EST を行った EPLBD が 10、EST を行わない EPLBD は 5 であった。EST を行わない EPLBD の報告例はいずれも後方視的検討であったのに対して、本研究は初の方視的検討である。EST を行った EPLBD の完全結石除去率は 95~100%、完全結石除去に要した ERCP の回数 1.0~1.3 回、mechanical lithotripter で破碎を行った頻度は 0~33% であった。一方、本研究の結果は各々 97.5%、1.2 回、12.2% であった。これらの結果から EST を行わない EPLBD の治療成績は EST を行う場合の既報と比較し遜色ない結果であった。

偶発症に関しては術後の膵炎が最も懸念される。EST を行った EPLBD の既報では 0~8% の頻度で膵炎を発症していた。本研究の結果は 4.9% の頻度で膵炎が発症しているため、膵炎の頻度は低率であると考察した。胆管穿孔は重大な偶発症で最も回避しなければならない重要事項である。胆管穿孔のリスクファクターとして胆管狭窄例が報告されているが、われわれが経験した胆管穿孔例はこれには該当せず、内視鏡手技においても問題はなかった。緊急手術を行い、術中所見で小結石が後腹膜に存在した。これは胆管造影で確認できなかった小結石が下部胆管に存在し、バルーン拡張の際に押し出されたと推測した。このため胆管形状のみならず小結石の確認も拡張術の前に必要と考えられた。

バルーン消失の有無における臨床的特徴や EPLBD の結果は有意差がなかった。しかしながら少数例のため今後も検討を要すると考察した。

【結語】本研究の limitation は①比較研究ではない単施設で少数例の検討であること、②バルーンの内径消失の有無における検討は後方視的に解析され、内径消失の明確な定義はなされていない。

本研究の結果では EPLBD に EST は必要ない可能性があるものの、比較研究を行い検証する必要がある。

いいだ やす あき
飯 田 泰 明

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2704 号

学位授与の日付：平成 28 年 6 月 23 日

主 論 文：Evaluation of antimicrobial prophylaxis against postoperative infection after spine surgery: Limit of the first generation cephem
(脊椎手術後感染における予防抗菌薬の評価—第 1-2 世代セフェム系抗菌薬の限界—)

著 者：Iida Y, Inoue Y, Hasegawa K, Tsuge S, Yokoyama Y, Nakamura K, Fukano R,
Takamatsu R, Wada A, Takahashi H

公 表 誌：J Infect Chemother 22: 157-161, 2016 (DOI: 10.1016/j.jiac.2015.12.005)

論文内容の要旨

【背景】脊椎手術における antimicrobial prophylaxis (AMP) は 1999 年に Centers for Disease Control and Prevention

(CDC) が Surgical Site Infection (SSI) ガイドラインを発表し、本邦でも 2006 年に骨・関節術後感染予防ガイドラインが作成された。これを参考に東邦大学整形外科脊椎グループでは 2007 年以降、手術日を含め Cefazolin (CEZ) 2 日間投与の AMP プロトコルを作成した。しかし対策以降の SSI 発生率は 2.55% (29/1137 例) と決して低値ではなく、それら起炎菌の内訳は *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) が最多で、coagulase negative Staphylococci (CNS) が 58.6% (17/29 例) と過半数を占めていた。今回のわれわれの目的は当院における脊椎手術後の SSI 症例を後ろ向きに調査し、現行の AMP とその問題点を検討することである。

【対象および方法】東邦大学整形外科脊椎グループにおいて 2007 年 8 月～2013 年 6 月に脊椎手術を施行した 1180 例のうち、脊椎感染症や経皮的手術を除外した 1137 例を対象とした。男性 638、女性 499 例、平均年齢 61.3 (7～91) 歳であった。対象を SSI の有無で非感染群 (N 群) と SSI 発生群 (S 群) にグループ化し、さらに S 群のうち CNS 感染群 (C 群) を独立したグループとした。方法は、SSI におけるリスク因子の解析として S 群と N 群、C 群と N 群間で検討を行った。検討項目は、高齢、性別、diabetes mellitus (DM)、膠原病の有無、多数回脊椎手術、喫煙歴、アルコール多飲、body mass index (BMI)、低栄養、3 つ以上の基礎疾患、外傷、膀胱直腸障害、重篤な麻痺 (Frankel>C)、術前在院日数 (>7 or ≤7 days)、緊急手術、手術時間 (min.)、出血量 (ml)、多椎間手術、前方法、instrumentation の有無、ドレーン排液量 (ml)、ステロイド使用、輸血の有無、ICU 入室歴とした。クロス集計により各因子の有意性を調べ、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】S 群と N 群の検討では、クロス集計で 3 つ以上の基礎疾患、手術時間、出血量、手術椎間数、前方法、instrumentation、ドレーン排液量、ステロイド使用、輸血、ICU 入室に有意差がみられた。多変量ロジスティック回帰分析で 3 つ以上の基礎疾患、出血量に有意差がみられた。C 群と N 群の検討では、クロス集計で 3 つ以上の基礎疾患、緊急手術、手術時間、出血量、手術椎間数、instrumentation、ドレーン排液量、ステロイド使用に有意差がみられた。多変量ロジスティック回帰分析で 3 つ以上の基礎疾患、緊急手術、出血量、ステロイド使用に有意差がみられた。以上から SSI 発生のリスク因子として 3 つ以上の基礎疾患と出血量が挙げられ、CNS を起炎菌とした場合には新たに緊急手術とステロイド使用がリスク因子に加わった。

【考察】脊椎手術における SSI 発生率は、CDC では脊椎手術全般で 0.72～4.1%とされている。当科における SSI 発生率も 2.55%と一般的な数値であった。しかし近年、患者の高齢化、spinal instrumentation surgery の進歩、それに伴う脊椎固定術患者の適応拡大などのためか SSI 発生率は当院においても増加傾向にあり、現行の AMP の問題点の抽出と対策が必要であると考えた。当科における SSI の特徴として起炎菌の種類が挙げられ、一般に多いとされている Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) は認めず、*S. epidermidis* が最多で、*Staphylococcus capitis* などを含めた CNS が起炎菌の過半数を占めていた。これら CNS の大部分が細菌培養検査結果で薬剤感受性が CEZ 耐性であった。これは当科における AMP プロトコルが MSSA に対しては有効であるが、CNS に対して有効でないことを示唆するものであった。手術創部における CNS の検出を常在菌の contamination と捉えるか、感染の起炎菌として捉えるかは議論の分かれるところである。しかし自験例では、全例バンコマイシン (vancomycin: VCM) の投与や創洗浄・デブリードマンが奏功し、炎症反応が改善していた結果から、感染の起炎菌として捉えるべきと考える。本検討での SSI におけるリスク因子は、患者側因子として 3 つ以上の基礎疾患などから compromised host が、医療側因子として出血量や緊急手術、術前後のステロイド使用などから手術侵襲が関与していることが明らかとなった。以上の対策として、今回抽出された SSI のハイリスク症例に対して、新たに CNS をターゲットとした AMP を作成すべきと考える。具体的には予防抗菌薬の変更や追加投与などが必要であり、抗菌薬の種類では VCM が推奨される。しかし CDC の AMP に関する勧告では VCM を予防的抗菌薬として日常的に用いないよう示されており、また VCM を AMP とした報告もその有効性に一致した見解は示されていない。そこで東邦大学整形外科脊椎グループでは、VCM による AMP プロトコルの適切な使用基準について検討中である。今回の検討結果から、SSI 発生のリスク因子のスコアリング化を行い、一定のスコア以上の症例に限り VCM を使用するプロトコルを作成し、前向きに SSI 発生率を減少出来るかどうか検証する予定である。

【結語】当科で脊椎手術を施行した 1137 例の SSI につき検討し、現行の AMP による SSI 発生率は 2.55%であった。SSI 発生のリスク因子は 3 つ以上の基礎疾患と出血量で、CNS を起炎菌とした場合は緊急手術とステロイド使用がリスク因子として追加された。起炎菌の多くが現行の AMP では制御に限界がある CNS で、SSI ハイリスク症例に対し VCM を中心とした新たな AMP プロトコルの作成が必要と考える。

こ じま こう よう
小 島 光 洋

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2705号

学位授与の日付：平成28年7月29日

主 論 文：高齢女性の健康関連生活習慣と幼少期における身体活動の関係

著 者：小島光洋，井原一成，大庭 輝，吉田英世

公 表 誌：民族衛生 81: 105-121, 2015

論文内容の要旨

【背景および目的】生涯を通じる健康づくりとして、子どもの頃に獲得した運動習慣を基にして、成人期や高齢期において適切な身体活動量を維持し、健康につなげることが期待されている。ところが、寝たきりの原因の1つである運動器症状を有する高齢者は女性に多いにもかかわらず、運動器機能を維持するための身体活動は男性よりも女性で少なく、女性の身体活動量を高齢期に至るまで確保することが課題となる。

子どもの頃の身体活動と成人期以降の健康との関連に関する知見は限られており、ある程度の強度を持ったスポーツの習慣が生涯を通じて維持される可能性を示す先行研究があるものの、健康づくりに資する身体活動に関しては確証を得ていない。また、女性は男性に比べ身体活動の持ち越しが弱いとされる。スポーツ活動を中心とした先行研究における問題点は、1つは幼少期の身体活動ではスポーツ以外の遊びなどが中心であり、もう1つは、高齢者ではスポーツに比べ強度の低い食生活や趣味活動、体操などの生活活動に健康上の意味があるという点である。

一方で、幼少期の運動・身体活動の技能が以後の身体活動へ影響を与える可能性が先行研究で示され、幼少期における身体活動が上手という認知が高齢期の身体活動習慣につながる可能性が浮上してくる。

本研究は、その検証を目的とし、高齢女性の幼少期の体を使った遊びや運動の経験を技能の記憶から捉え、健康に関連する現在の生活活動習慣（健康関連生活習慣）との関係を探った。

【対象と方法】対象は、東京特別区の1つで実施した70歳以上の在宅高齢者を対象とする健診受診者のうち、調査に同意し、医師が認知症やうつ病などの記憶に影響する精神的問題、および日常生活動作や運動の実施を妨げる身体的問題を認めなかった女性203名である。年齢は73~91歳（平均79.9、標準偏差3.29）であった。

調査は、事前に訓練を受けた心理系専門職が、質問紙に沿って対面法で聞き取った。健康関連生活習慣として、食事の回数、食事の支度、趣味活動の有無、散歩・体操・スポーツの習慣、ラジオ体操の継続の5項目について現在の実施状況を、幼少期の遊びや運動は、お手玉、まりつき、ゴム跳び、縄跳び、かけっこ、鉄棒、跳び箱、ドッジボールの8項目について上手であったかどうかを尋ねた。

解析では、遊び・運動の各種目の特性を運動能力の面から検討し、技能と現在の健康関連生活習慣との関係を調べた。また、運動器に関する既往・現症の有無の生活習慣への影響を確認した。

遊び・運動の各種目の比較で、縄跳びが最も上手、跳び箱が上手でないと認知され、種目間の差が認められた ($p < 0.001$)。「縄跳び、お手玉、まりつき」と「ドッジボール、鉄棒、跳び箱」の各グループ内では種目差が認められず、他方のグループの種目との間に差を認めた。探索的因子分析と主成分分析の結果を併せ、各種目を特徴付ける要素として、全身的な動きの力強さ・確実さと動作を調整する器用さ・リズム感が想定された。これに従い、種目を、「お手玉/まりつき」、「ゴム跳び/縄跳び」、「かけっこ/ドッジボール」、「鉄棒/跳び箱」の4系統に分類した。

【結果】各系統に属する2つの種目の両方が上手だった「上手」群、両方が上手でなかった「上手でない」群、どちらもやらなかった「未体験」群を比較したロジスティック回帰モデルで、ラジオ体操の継続に関して、「鉄棒/跳び箱」の「上手」群のオッズが「上手でない」群 ($OR = 2.44, 95\% CI 1.15-5.16, p = 0.020$) および「未体験」群 ($OR = 24.46, 95\% CI 2.23-267.88, p = 0.009$) に対して有意に高かった。なお、運動器に関する既往・現症の有無と生活習慣との間に関連は認められなかった。

【考察】本研究は、幼少期に力強く正確に全身運動を操作する能力を習得することが、高齢期において全身的な身体操作と一定の強度を有する体操の継続に影響する可能性を示唆した。体力維持に必要なレベルの強度を有し、個人が単独で実施できる体操は、高齢者の健康づくりの点から意義が大きい。

本研究の対象者は思春期以降にラジオ体操を新たに覚え継続している。幼少期に体の動きが達成できた体験から得た自信や楽しさといった心理的な要因が、後年の身体活動の継続や運動習慣の獲得に関係している可能性がある。身体活動や運動が維持・継続される要因について、能力・準備状態仮説は、若年期に身体活動やスポーツをしっかり行い基本的な運動能力を身につけることが、身体活動の維持や後年の再開を容易にするとし、本研究はこの仮説を支持する。

【結語】本研究は長期間の影響を調べるため後向き縦断研究という制約を受けた。今後、人生のさまざまな時期や期間を設定した介入研究や追跡研究を積み重ね、多くの知見が得られることを期待する。