

学位（博士）授与の記録

木村隆輔

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第511号

学位授与の日付：平成27年3月24日

主論文：Desmoplastic reaction in biopsy specimens of early colorectal cancer: A Japanese prospective multicenter study
(早期大腸癌の生検標本に於ける Desmoplastic Reaction の意義：日本多施設共同前向き研究)

著者：Kimura R, Fujimori T, Ichikawa K, Ajioka Y, Ueno H, Ohkura Y, Kashida H, Togashi K, Yao T, Wada R, Watanabe T, Ochiai A, Sugai T, Sugihara K, Igarashi Y

公表誌：Pathol Int 62: 525-531, 2012

論文内容の要旨

【目的】近年内視鏡診断および治療の技術が進歩し、術前に深達度がある程度予想し、リンパ節転移を来さないと考えられる病変に対しては内視鏡治療が選択されるようになってきた。しかし術前内視鏡診断は一部の先進施設でのみ行われているのが現状であり、汎用性の高い診断方法が望まれる。先に行われた後ろ向き検討にて、生検で認められる desmoplastic reaction (DR) が転移浸潤能をもつ粘膜下層浸潤 1000 μm 以上 (SM2) の指標となることが示唆された。今回その結果を裏付けるため前向き検討を行った。

【対象と方法】2008年9月～2010年1月まで、大腸癌研究会“DRに関する研究委員会”所属11施設より、初回通常内視鏡観察で早期大腸癌と診断され、生検にて腺癌と診断された症例が登録された。100例を目標に症例を収集し、年齢、性別、部位、組織型、内視鏡形態分類（有茎性、無茎性）についてそれぞれの施設の記録を参照し、DRの有無を各施設の病理医が評価した。これらの症例の外科手術あるいは内視鏡的粘膜切除術によって得られた切除検体から組織型、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移の有無を評価した。深達度がT1以深の症例、未治療の症例は除外した。DRは①癌として妥当な組織が存在する、②浸潤性がある場合にはそれをもって陽性とし、③炎症細胞浸潤はDRと判定しない、少なくとも領域性をもった膠原線維の増生と線維芽細胞が観察できるときに陽性と判定する、④特染は用いないで hematoxylin and eosin (HE) 染色で判定する、とした。種々の増殖因子や desmin (陰性)、 α -SMA (陽性) などは参考資料とするが、それにとらわれない。以上を満たすとき DR 陽性と判定すると定義した。

【結果】1) 臨床病理学的特徴：全112症例が登録され78例が男性で、34例が女性であった。DRは53例43.5%に認められた。深達度がT1以深の症例、未治療の症例が除外され81症例を検討した。81例の内訳は男性60例、女性21例であった。内視鏡的治療が行われたものが18例、手術によるものが63例であった。組織学的分類では高分化管状腺癌が64例、中分化管状腺癌が14例、低分化癌、印環細胞癌、粘液癌が各々1例ずつ認められた。深達度は粘膜下層浸潤1000 μm 以下 (pM および pSM1) が27症例、pSM2 が54症例であった。内視鏡診断した肉眼型は5例が有茎性で、76例が非有茎性であった。生検標本での DR 陽性は40例で、陰性が41であった。

2) DRの有無と臨床病理学的特徴の相関：DR陽性の群では陰性の群に比べSM浸潤距離は有意に深かった、組織型も2群間で有意さを認めたが、他の因子（年齢、性別、腫瘍の大きさ、腫瘍の部位）ではDRの有病率に有意差を認めなかった。

3) DRの有無と深達度の相関：粘膜下層浸潤1000 μm 以下 (pM および pSM1) の群と pSM2 群の2 group に分けてDRの有無を比較した。pM および pSM1 群は27例でそのうちDR陽性が3例、陰性が24例、pSM2 群は54例でDR陽性が37例、陰性が17例という結果であった。DRのpSM2診断に対する感度、特異度はそれぞれ92.5、58.6%という結果となった。この結果を有茎性病変および非有茎性病変に二分して再評価すると、非有茎性病変においてはDR陽性のpMお

よび pSM1 群は 2 例, pSM2 群は 35 例, DR 陰性ではそれぞれ 23 例と 16 例という結果となった. 感度 94.6%, 特異度 59.0% であった.

また, pSM2 癌の中に生検 DR 陰性例が 17 例存在したが, それらを再検討すると切除検体ではいずれも DR 陽性であった. DR が陰性になった原因として①生検部位が適切でなかった (7 例), ②生検標本の診断が間違っていた (9 例) などの理由が考えられた. これらの要素を加味すると感度 93.9%, 特異度 75.0% という結果となった. 非有茎性病変のみでは感度 95.7%, 特異度 76.7% となった.

【考察と結論】DR は浸潤癌の間質に認める筋繊維芽細胞の浸潤であり, 癌が粘膜筋板を超えて浸潤すると増え始めると考えられている. 既報論文で早期大腸癌の切除検体に DR を認めることが浸潤癌を示唆するという報告があるが, 本論文は pSM1 と pSM2 に分けて DR の有無を前向きに検討した初めての報告となる. 今回の検討で非有茎性病変の生検において DR は粘膜下層深部浸潤を示唆する所見と考えられ, 生検報告書に DR の有無を記載することは適切な治療選択のための一助となると考えられた. 感度を上げるためには病変の浸潤度をもっとも表していると考えられる部位からの適切な生検採取, 病理医への DR 診断の普及等が重要である.

むこう ず たか のり
向 津 隆 規

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第 512 号

学位授与の日付: 平成 27 年 3 月 24 日

主 論 文: Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma
(肝細胞癌合併 C 型肝硬変患者の診療における診断および腫瘍マーカーとしての血清 VEGF 測定の意義)

著 者: Mukozu T, Nagai H, Matsui D, Kanekawa T, Sumino Y

公 表 誌: Anticancer Res 33: 1013-1021, 2013

論文内容の要旨

【背景および目的】Vascular endothelial growth factor (VEGF) は, 血管内皮細胞に作用し, 血管内皮増殖・血管透過性亢進を介して血管新生を促すサイトカインである. 正常な組織でも発現しているが, 癌において高い発現が認められ, vascularity と相関すると言われている. 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は, 血管新生の豊富な腫瘍であり, VEGF との関連が強いものと考えられている. 本研究では, 血清 VEGF が発癌・腫瘍進展度のマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とした.

【対象および方法】東邦大学医療センター大森病院へ通院または入院した C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 感染患者 87 人を対象とし, 対象を 3 群に分けて解析を行った. ① HCV-related liver cirrhosis (C-LC) で HCC なしの 28 人 (LC 群), ② C-LC で HCC ありの 11 人 (HCC 群), ③ C-LC で進行 HCC (advanced HCC: aHCC) ありの 48 人 (aHCC 群) である. 比較対照群として肝生検に線維化が stage 1 もしくは 2 の chronic hepatitis C (C-CH) 36 人 (C-CH 群) を用いた. 血清 VEGF は, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて測定し, HCC の腫瘍マーカーとして日常診療でも用いられている α -fetoprotein (AFP)・lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3)・protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) も同時採血で測定を行い, VEGF との比較検討を行った.

【結果】肝障害と血清 VEGF の関係については, C-CH 群と C-LC 群との比較では, 有意な差は認められなかった. さらに, C-LC 群の中で Child Pugh 分類別の検討を行ったが, 有意な差は認められなかった. しかし, HCC の有無, すなわち発癌と VEGF の関係については, HCC 群と aHCC 群は C-CH 群と比していずれも有意な差が認められた. 発癌の診断における各種腫瘍マーカーの感度・特異度・accuracy を検討した. 各腫瘍マーカーの cut off 値は AFP・AFP-L3・PIVKA-II は日本肝臓学会での基準値を用いた. VEGF の cut off 値は, receiver operating characteristics (ROC) 曲線における

area under curve (AUC) が最大となる値を、Youden index を用いて算出し 108 pg/ml とした。それぞれの腫瘍マーカーについて、感度・特異度・accuracy・ROC 曲線における AUC について比較すると、VEGF が最も優れていた。VEGF が他の腫瘍マーカーよりも HCC の検出に優れている理由は、他の腫瘍マーカーは間接的に発癌を検出しているが、VEGF が腫瘍増殖に必要な血管新生促進因子を直接見ているためと考えている。

【考察】aHCC 群の腫瘍進展様式による腫瘍マーカーの評価は、VEGF・AFP-L3・PIVKA-2 では有意差は認められなかったが、AFP は multiple type よりも diffuse type の癌の患者で高値であった。これは、diffuse type の腫瘍は高分化の腫瘍を多く含んでいるために、これから脱分化が生じる状態であるために上昇したものと考えられる。

aHCC 群の病期別の腫瘍マーカーの値は、VEGF・AFP・AFP-L3・PIVKA-II はいずれも有意な差は認められなかったが、VEGF に関しては giant>diffuse>multiple との傾向が認められた。肝細胞癌は、初期には高分化の HCC が多く、成長するにつれ脱分化を来し、中分化・未分化となることが知られている。また、VEGF 発現は、①単一の分化度から成る HCC においては高分化のものが最も高く、脱分化するにつれ低下、②3 cm を超える大きな HCC では増大とともに内部に低酸素状態・壊死が生じやすく VEGF が再活性化される、などの報告がある。これらのことから、血清 VEGF は、初期の小さな高分化のものでは高値、進行して大きくなり脱分化したものでは低値となるが、さらに進行して巨大 HCC となり内部に壊死・低酸素を生じると再び高値になるものと考えられる。aHCC 群で特に、VP3 以上の脈管浸潤の有無による検討を行うと、VEGF のみで有意な差が認められた。これは、門脈浸潤がある症例では、肝内に画像検査では同定されない微小な転移が多発しているとされており、その微小な HCC による血管新生を反映して VEGF が高値となったものと考えられる。

【結語】以上より、HCV 感染による HCC においては、血清 VEGF 測定は HCC の発癌マーカーに成り得る可能性が示唆された。また、発癌症例においては、AFP と VEGF は腫瘍の進行タイプと脈管浸潤において重要である可能性が示唆された。

やま もと よし ろう
山 本 慶 郎

学位の種類：博士(医学) 学位番号：甲第 513 号

学位授与の日付：平成 27 年 3 月 24 日

主 論 文：Comparison between the location and the histomorphological/immunohistochemical characteristics of noninvasive neoplasms of the ampulla of Vater
(非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍の病変の局在と組織形態学的、免疫組織学的特徴との関連)

著 者：Yamamoto Y, Nemoto T, Okubo Y, Nihonyanagi Y, Ishiwatari T, Takuma K, Tochigi N, Okano N, Wakayama M, Igarashi Y, Shibuya K

公 表 誌：Hum Pathol 45: 1910-1917, 2014

論文内容の要旨

【背景】十二指腸乳頭部腫瘍に対する内視鏡的乳頭切除術は外科的手術に比べ低侵襲な治療法である。病変の存在部位は治療方針の決定に大きく関わり、病変の存在部位が深部であれば内視鏡的治療ではなく外科的手術が行われる可能性がある。病変の存在部位とその病理学的特徴を明らかにすれば、その情報は臨床的にも有用であると考えられる。しかしこれまでの十二指腸乳頭部腫瘍の病理学的検討は主に浸潤癌を用いており、非浸潤症例での報告は少ない。非浸潤性病変を用いれば、腫瘍の局在、つまり腫瘍の発生部位とその発生した腫瘍の病理学的特徴を知ることができる。そこでわれわれは内視鏡的治療の適応となる病変の特徴を明らかにするため、非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍を用いて腫瘍の存在部位とその病理学的特徴との関連を検討した。

【対象と方法】東邦大学医療センター大森病院において 2002 年 10 月～2012 年 12 月に内視鏡的乳頭切除術で切除された非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍 56 症例を対象とした。病変の局在で以下の 3 型に分類した。Peri-ampullary type (peri-AMP) は腫瘍の 75% 以上が十二指腸表層に存在するもの。Intra-ampullary type (intra-AMP) は腫瘍の 75% 以上が ampulla 内

に存在するもの。Extended type (extended) は peri-AMP type と intra-AMP type にあてはまらないもの。組織形態学的分類は World Health Organization (WHO) の分類に準じて hematoxylin and eosin (HE) 染色の形態像から腸型 (intestinal adenoma) と胆膵型 (noninvasive pancreatobiliary papillary neoplasm) に分類した。両者が混在する場合は量的に優位な方に分類した。異型度も WHO の分類に準じて評価し、low grade と high grade に分類した。腫瘍の局在と組織学的形態、臨床病理学的特徴、免疫組織学的特徴 (CK7, CK18, CK19, CK20, CD10, CDX2, MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6) とを対比した。CK20 に関しては画像処理ソフト (Image J 1.36b; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) を用いて腫瘍全体の面積に対する陽性領域の面積率を計測し、CK20 陽性率として定量的評価を行った。

【結果】腸型は 52 例 (low grade 32 例, high grade 20 例)、胆膵型は 4 例 (low grade 1 例, high grade 3 例) であった。局在の分類と組織形態学的分類、臨床病理学的特徴、免疫組織学的特徴との対比では、peri-AMP type は 27 例で、すべて組織形態学的に腸型であった。Extended type は 23 例で、すべて腸型であった。Intra-AMP type は 6 例で、4 例が胆膵型で 2 例が腸型であった。垂直断端 (共通管断端) は peri-AMP type の腫瘍はすべて陰性であり、extended type の 8 例と intra-AMP type の 3 例は陽性であった。Peri-AMP type と extended type の腫瘍は CK20, CDX2, MUC2 の陽性症例数が多く、peri-AMP type ではそれぞれ 27/27 (100%), 27/27 (100%), 26/27 (96.3%) 例、extended type ではそれぞれ 22/23 (95.7%), 19/23 (82.6%), 20/23 (87.0%) 例であった。Intra-AMP type の CK20 陽性症例数は 3/6 例で、peri-AMP type と extended type の陽性症例数と比較して有意に低かった ($p=0.002$, $p=0.026$, χ^2 test)。CDX2 陰性の腸型腫瘍は extended type と intra-AMP type でみられた。

組織形態学的分類と免疫組織学的特徴との対比では、腸型の腫瘍は CK20, CD10, CDX2, MUC2 の陽性症例がそれぞれ 51/52 (98.1%), 41/52 (78.8%), 48/52 (92.3%), 48/52 (92.3%) 例で多く、CK20, CD10, CDX2 の陽性症例数は胆膵型の腫瘍に比べて有意に多かった ($p<0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, χ^2 test)。しかし腸型腫瘍であっても胆管膵管型上皮のマーカーである CK7 や胃腺窩上皮のマーカーである MUC5AC や胃固有腺のマーカーである MUC6 が半数以上陽性であった。胆膵型の腫瘍においては、CK7, CK19, MUC5AC, MUC6 の陽性症例数が多く、それぞれ 3/4 (75.0%), 4/4 (100%), 4/4 (100%), 3/4 (75.0%) 例であった。

定量的に評価した CK20 陽性率では、peri-AMP type (50.6±21.0%), extended type (35.4±18.6%), intra-AMP type (6.9±6.3%) でそれぞれの間ですべて有意差を認めた。また intra-AMP type の腸型腫瘍 2 例の CK20 陽性率は 10.7% と 16.6% で、peri-AMP type の腫瘍に比べて低かった。Extended type の腫瘍の十二指腸表層 (ampullo-duodenum) の部分と共通管 (ampullo-common channel) の部分の CK20 陽性率はそれぞれ 39.3±21.4%, 37.5±29.8% であり、両者の間で有意差は認めなかった (paired t test, $p=0.672$)。

【考察】CK20 陽性率は、病変の主座が深部の type の腫瘍のものほど低く、また intra-AMP type の腸型腫瘍 2 例の CK20 陽性率も他の部位の腸型腫瘍の CK20 陽性率よりも低かった。このことから、共通管部分から発生する腸型腫瘍は小腸上皮である十二指腸表層 (ampullo-duodenum) から発生する腸型腫瘍とは異なった特徴をもつ腫瘍であると考えられ、腸上皮化生や多分化能性細胞から発生したと推察した。CK20 陽性率はすべて組織形態学的に腸型である peri-AMP type と extended type の腫瘍の間でも有意差を認めた。背景上皮の違いで腫瘍の特徴が異なるかどうかを検討するために、extended type の十二指腸表層部分 (ampullo-duodenum) と共通管部分の腫瘍の CK20 陽性率をそれぞれ計測した。すると両者の CK20 陽性率に有意差は認めなかった。このことから、腫瘍は進展した部位の影響を受けず発生した部位の特徴を保っている、と推察した。

腫瘍の局在と組織形態学的分類との関連の結果からは、胆膵型の腫瘍は intra-AMP type のみに認め、胆膵型の腫瘍は十二指腸表層には発生しない、と考えられた。また peri-AMP type の腫瘍はすべて垂直断端 (共通管断端) 陰性であり、peri-AMP type は内視鏡的治療の良い適応であると考えた。

【結論】組織形態学的に腸型の腫瘍や CK20 陽性率が高い腫瘍は病変の主座は十二指腸表層であり、胆膵型の腫瘍や CDX2 陰性の腸型の腫瘍は共通管部分を主座とする腫瘍であることが推察された。これらの特徴が生検材料で得られたとき、内視鏡的治療の適応を判断するうえで 1 つの指標となると考えた。

お はら ひろし
小 原 浩

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第514号

学位授与の日付：平成27年3月24日

主 論 文：Azithromycin can prolong QT interval and suppress ventricular contraction, but will not induce torsade de pointes
(Azithromycin は QT 間隔を延長し心収縮力を抑制するが、torsade de pointes を誘発しない)

著 者：Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, Yamazaki Y, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Yamazaki H, Yamazaki J, Ikeda T, Sugiyama A

公 表 誌：Cardiovasc Toxicol 15: 232-240, 2015

論文内容の要旨

【背景】マクロライド系抗菌薬の1つである azithromycin は、基礎心疾患を有する患者において心臓血管死のリスクを増加させることが示され、それは azithromycin の潜在的な催不整脈性に起因すると報告された。

実際に、azithromycin は急速活性型遅延整流性カリウム電流 (I_{Kr}) を抑制するが、最近の研究では、若年から中年成人の一般的な集団において、azithromycin は死亡リスクを増加させないことが実証された。すなわち、azithromycin の電気生理学的な特性と臨床の有害事象の間のギャップを埋める情報はまだ限られている。今回、われわれは *in vivo* のハロセン麻酔犬モデルを用いて、azithromycin の血行動態および電気生理学的な作用を詳細に評価した。次に、われわれは慢性房室ブロック犬モデルを用いて、azithromycin の催不整脈リスクを定性的かつ定量的に検討した。

【方法】1) 実験1 (n=4)：ビーグル犬をチオペンタールで麻酔導入し、気管内挿管後に1%ハロセン吸入で麻酔維持した。ピッグテールカテーテルを左室に、スワングアンツカテーテルを右心系に留置した。体表面第II誘導心電図を測定し、QTcはVan de Waterの補正式を用いて解析した。ヒス束電位図を得るために、電極カテーテルを大動脈弁の無冠尖に留置した。単相性活動電位 (monophasic action potential: MAP) を得るために、電極カテーテルを右室心内膜に留置した。有効不応期 (effective refractory period: ERP) はプログラム刺激により評価した。再分極終末相持続時間は、基本周期400 msにおけるMAP持続時間からERPを減じることで計算した。投薬前のコントロール値を測定した後、azithromycin 3 mg/kg を10分かけて静注し、5, 10, 15, 20, 30分後に各パラメータを測定した。続いて、30 mg/kg を静注し、5, 10, 15, 20, 30, 45, 60分後に各パラメータを測定した。

2) 実験2 (n=4)：ビーグル犬の房室結節を、カテーテルアブレーション法を用いて焼灼し、完全房室ブロックの状態にした。処置後4週間以上経過してから、Holter心電図計を装着後にazithromycin 30 mg/kg を無麻酔下で静注し、計24時間の心電図を記録した。心拍数とQT間隔を投薬前および投薬1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 21時間後に評価した。投薬前後の連続51心拍を解析することでQT間隔のPoincaré plotを作成し、心拍毎のQT間隔の時間的ばらつき指標であるshort-term variability (STV) とlong-term variability (LTV) を評価した。

【結果】1) 実験1：Azithromycin 3および30 mg/kg 投与における最高血漿薬物濃度は、それぞれ 20.8 ± 5.9 $\mu\text{g/ml}$ (26.5 μM) および 68.5 ± 4.8 $\mu\text{g/ml}$ (91.5 μM) であった。血行動態および電気生理学的なパラメータにおいて、azithromycin 3 mg/kg は有意な変化を示さなかった。Azithromycin 30 mg/kg は平均血圧の低下、心拍出量の減少、左室内圧最大立ち上がり速度の減少を示し、また総末梢血管抵抗を増加させた。洞調律下では、QT間隔およびQTcを延長させたが、PR間隔、QRS幅、心房-ヒス束およびヒス束-心室間隔において有意な変化を示さなかった。ペーシング下では、基本周期300 ms および400 ms でそれぞれMAP持続時間および有効不応期を延長させたが、再分極終末相持続時間を短縮させた。

2) 実験2：Azithromycin 投与後、全てのパラメータにおいて有意な変化は認められず、またtorsade de pointesも誘発されなかった。STVとLTVにも有意な変化は認められなかった。

【考察】ハロセン麻酔犬モデルにおいて、azithromycin は逆頻度依存性の再分極延長作用を認め、 I_{Kr} 遮断を反映する結果を示したが、その延長の程度は典型的なQT延長薬であるmoxifloxacinと比較すると弱いものであった。また、azithromycin は、他のマクロライド系抗菌薬やマクロライド環を持つ薬物と異なり、カルシウムチャンネルに依存しない陰性変力

作用を示した。一方、慢性房室ブロック犬モデルにおいて、azithromycin は torsade de pointes を誘発せず、再分極の時間的ばらつきにも影響を与えなかった。以上より、azithromycin は催不整脈性を持たないが陰性変力作用を有するので、左室機能不全患者に対する azithromycin の使用には注意が払われるべきであると考えられた。

かな やま あき こ
金 山 明 子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第515号

学位授与の日付：平成27年3月24日

主 論 文：Distribution and antimicrobial susceptibility profile of extended-spectrum β -lactamase-producing *Proteus mirabilis* strains recently isolated in Japan
(近年日本において分離された基質拡張型 β -lactamase 産生 *Proteus mirabilis* の地域分布および抗菌薬感受性)

著 者：Kanayama A, Kobayashi I, Shibuya K

公 表 誌：Int J Antimicrob Agents 45: 113-118, 2015

論文内容の要旨

【背景】近年、世界的に基質拡張型 β -lactamase (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生株の分離頻度が増加している。日本においては、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) における ESBL 産生株の割合は増加傾向にあり、その頻度は *Escherichia coli* や *Klebsiella* 属菌よりも高いことが報告されている。しかし、これまでの報告は施設単位や狭い地域における調査や、少数の株を対象としたものに限られている。われわれは2006年に日本の54医療機関の患者から分離された *P. mirabilis* を対象に調査し、38%の菌株が ESBL 産生株であったことを報告したが、菌株数が少なく、日本全体の傾向を十分に反映しているものとは言い難かった。本研究は1年間に収集された *P. mirabilis* の多数株を対象とした、ESBL 産生性および抗菌薬感受性に関する日本における初めての報告である。

【方法】1) 対象菌株および背景：2009～2010年に日本の314医療機関において、細菌検査を目的として検査機関に提出された各種検体より分離された *P. mirabilis* 799株を対象とした。菌株の由来検体は尿：405株、喀痰：209株、褥瘡：77株、創部：49株、central venous catheter (CVC)：14株、その他：45株である。799株のうち、患者の入院外来が不明であった90例を除き、557株(69.7%)が入院患者からの分離株で、患者の平均年齢は76.6歳であった。2) 抗菌薬感受性および ESBL 産生性：Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S22 に従い、寒天平板希釈法により各種抗菌薬の minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。Cefotaxime (CTX) (栄研化学(株)、東京) および ceftazidime (CAZ) (栄研化学(株)) ディスクの阻止円径と比較し、クラブラン酸含有 CTX および CAZ ディスク阻止円径が5 mm 以上拡大した菌株を ESBL 産生株とした。3) ESBL type の決定：CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-9 group, TEM-, SHV-ESBL 遺伝子を polymerase chain reaction (PCR) 法にて検出し、TEM-, SHV-型は塩基配列の決定後 Lahey Clinic Website (<http://www.lahey.org/Studies/>) データベースと比較し、タイプを決定した。4) ESBL 産生株の分布：ESBL 産生株の一部を無作為に抽出し、制限酵素 *Sfi* I を用い、pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 解析を行った。

【結果】本研究に供与した *P. mirabilis* 799株のうち364株(45.6%)が ESBL 産生株であった。このうち入院患者由来株が92.8%を占めた。ESBL 産生株の ciprofloxacin に対する非感受性株の割合は74.2%であり、ESBL 非産生株の17.7%と比べ明らかに高い割合を示した。Meropenem の MIC が2 μ g/ml を示し、CLSI の判定基準により intermediate と判定された株が認められた。ESBL 産生株364株中354株(97.3%)が CTX-M-2 group であり、SHV- および TEM 型 ESBL 遺伝子検出株はなかった。

尿および喀痰からの分離株における ESBL 産生株の割合はそれぞれ39.3% (159/405株) および56.9% (119/209株) で褥瘡、創部、および CVC からの分離株においてはそれぞれ、54.5% (42/77株)、40.8% (20/49株)、および85.7% (12/14株) が ESBL 産生株であった。

北海道・東北地域の医療機関における ESBL 産生株の頻度は52.8% (57/108株) と他の地域より高く、近畿、四国・九

州地域では約 21% と最も低い頻度であった。ESBL 産生株 364 株より無作為に抽出した 66 株は、PFGE 解析により 21 グループに分布し、同じ地域の分離株は、同一もしくは近縁のグループに分布する傾向が認められた。

【考察】対象とした *P. mirabilis* のうち 45.6% が ESBL 産生株であり CTX-M-2 group がほとんどであった。また、ESBL 産生株が分離された患者の多くが高齢の入院患者で、CVC 由来株に最も高い割合で分離された。また、ESBL 産生株において、フルオロキノロン系抗菌薬に対し非感性の株が高率に認められた。以上の成績は、ESBL 産生菌による感染症のリスクファクター（基礎疾患、長期入院、高齢、侵襲性デバイスの使用、フルオロキノロンなどの抗菌薬使用歴）を裏付けるものであった。PFGE により、さまざまなクローンの ESBL 産生 *P. mirabilis* が確認されたが、限定された地域においては、単一クローンの拡大が生じている可能性が示唆された。

【結語】国内で患者から分離される *P. mirabilis* の半数近くの株が ESBL 産生性のフルオロキノロン耐性株であり、地域において水平伝播が生じている可能性があることを認識すべきである。

うー いん ふう
呉 映 暉

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 516 号

学位授与の日付：平成 27 年 3 月 24 日

主 論 文：The impact of nurse working hours on patient safety culture: A cross-national survey including Japan, the United States and Chinese Taiwan using the Hospital Survey on Patient Safety Culture

（医療安全文化に対する看護師の労働時間の影響：日本、米国、台湾における医療安全文化調査票（病院版）を用いた横断的研究）

著 者：Wu Y, Fujita S, Seto K, Ito S, Matsumoto K, Huang C-C, Hasegawa T

公 表 誌：BMC Health Serv Res 13: 394, 2013

論文内容の要旨

【背景】良好な医療安全文化は、医療の質と安全を向上させるうえで重要な要素である。医療安全文化調査票（病院版）は、米国の厚生省麾下の医療の質研究庁（Agency for Healthcare Research and Quality：AHRQ）により開発され、世界 31 カ国で医療安全文化の測定に用いられている。しかし、看護師の労働時間が医療安全文化に与える影響については十分に明らかにされていない。われわれは、看護師の長時間労働は医療安全文化を悪化させ、その悪化のパターンは国により異なるとの仮説を立てた。さらに、日本、米国、台湾で共通の傾向が見られれば、他の国の医療安全文化の向上にも役立つと考えられた。本研究の目的は、看護師の長時間労働が、日本、米国、台湾の医療安全文化に及ぼす影響を、医療安全文化調査票（病院版）を用いて明らかにすることである。

【方法】医療安全文化調査の米国のデータは米国 AHRQ から提供を受け、台湾のデータは台湾の共同研究者から提供を受けた。米国では医療安全文化の調査を行った病院は AHRQ にデータを提出し、AHRQ はこれをデータセットとして公開している。台湾では、層化抽出法により病院を選択し、病床規模に応じて無記名自記式調査票を配布・回収した。日本では、われわれが病院に対して調査への協力を依頼し、無記名自記式の横断的研究を実施し、日本のデータセットを構築した。本研究では看護師のデータのみを解析対象とした。解析対象の看護師数は、日本が 4047 人、米国が 106710 人、台湾が 5714 人であった。

調査票は医療安全文化調査票（病院版）を用いた。調査票は大きく 3 つの部分から構成される。背景情報には回答者の所属、職種、労働時間、職種の経験年数が含まれる。医療安全の総合的な成果指標としては 2 つの設問（回答者が自部署の医療安全の度合いを評価した「医療安全の達成度」、および回答者が過去 1 年間に報告した「出来事報告の件数」）が用いられる。医療安全文化の部分には 12 領域の 42 個の設問が含まれる。各設問は、良好な内容の回答をするほど得点が高く、各領域の合計得点が高いほど良好な医療安全文化を有すると判定される。

医療安全文化の総合的成果指標（医療安全の達成度および出来事報告の件数）に対する労働時間の影響を評価するため、

一般化線形混合モデルを用いてオッズ比 (Odds ratio: OR) を算出した。看護師の労働時間と医療安全文化の12領域の得点との関係を明らかにするため、Tukeyの検定と効果量 (Cohen's d) を用いた。

【結果】日本と米国の週60時間以上働いている看護師は、週40時間未満の者よりも、医療安全の達成度に対し良い評価を与える可能性 (OR) が有意に低かった (日本: OR=0.65, 米国: OR=0.82, 台湾: OR=0.84)。3カ国とも、週40時間以上働いている看護師は、出来事報告 (ヒヤリハットを含む) をする可能性 (OR) が有意に高かった (日本: OR=2.74, 米国: OR=1.11, 台湾: OR=1.85)。医療安全文化の12領域のうち、「人員配置」の平均得点は、3カ国とも、週60時間以上働いている群が、週40時間未満の群よりも、有意に低かった。「部署内のチームワーク」の平均得点は、日本と台湾において、週60時間以上働いている群が、週40時間未満の群よりも、有意に低かった。

【考察】週の労働時間が40時間未満の看護師には、複雑ではない業務を担うパートタイマーが含まれている可能性がある。労働時間が長くなると、エラーやニヤミスが発生させる機会が多い、あるいは発見する機会が多いものと考えられた。看護師の労働時間が長いと、医療安全文化の12領域のうち、「人員配置」と「部署内のチームワーク」の評価が低くなっていた。1週間に60時間以上働く看護師は、業務をこなすための人員が不足し、非常に多くの業務を無理な速さで処理することが求められるような危険な状態で働くことが強いられている可能性がある。長時間労働による疲労や忙しさ、職業性ストレス等の増強は、ミス、コミュニケーションや人間関係の問題等を引き起こし、お互いの尊敬や理解、支援、助け合い等を失わせ、チームワークが低下するものと考えられた。

【結論】長時間労働により、医療安全の達成度の自己評価は悪化し、出来事報告をする可能性が増加する傾向にあった。日本、米国、台湾ともに、長時間労働は、医療安全文化の12領域のうち、「人員配置」と「部署内のチームワーク」に影響した。

はしもと ゆきこ
橋本 有希子

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第517号

学位授与の日付: 平成27年3月24日

主論文: Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations

(高用量のフルボキサミンは単独でQT延長症候群を誘発しうる)

著者: Yamazaki-Hashimoto Y, Nakamura Y, Ohara H, Cao X, Kitahara K, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Yamazaki H, Ikeda T, Yamazaki J, Sugiyama A

公表誌: J Toxicol Sci 40: 33-42, 2015

論文内容の要旨

【背景】フルボキサミンは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であり、30年以上にわたりうつ病の治療薬として広く使われてきた。しかし、フルボキサミンはQT延長リスク薬の血中濃度を上昇させ催不整脈作用を増強する可能性を有するため、それらとの併用は禁忌とされてきた。一方、フルボキサミン自身も、human ether-a-go-go-related gene (hERG) チャネルの阻害作用を有していることが報告されている。事実、過去の動物実験では、フルボキサミンの単独投与でQT間隔延長が報告されている。臨床では、フルボキサミン投与によりQT間隔が延長した報告としない報告の両者があり、さらにはフルボキサミンでtorsade de pointesが誘発されたという症例は現時点でも、世界でたった1例しか報告されていない。そこでわれわれはフルボキサミンの催不整脈作用の有無および程度を明らかにするために、フルボキサミンの薬物動態および電気薬理学的作用を、ハロセン麻酔犬モデルを用いて詳細に評価した。

【方法】体重約10 kg (n=4) のビーグル犬を使用して実験を行った。チオペンタール (30 mg/kg, i.v.) を用いて麻酔を導入し、気管挿管後、1%のハロセンを吸入させることで麻酔を維持した。血行動態の指標として、体血圧を測定するため、右大腿動脈よりカテーテルシースを留置し、左室圧を測定するため、ピッグテールカテーテルを留置した。また、右大腿静脈より右心系にスワングンツカテーテルを挿入し、熱希釈法を用いて心拍出量を測定した。一方、電気生理学的

指標として、体表面心電図を記録し、左大腿動脈から電極カテーテルを大動脈弁の無冠尖に留置してヒス束心電図を測定した。左大腿静脈から右室心内膜に単相性活動電位 (monophasic action potential : MAP) 記録/ペーシングカテーテルを留置してMAPを測定した。洞調律時のMAP持続時間[MAP_{90(sinus)}]、基本刺激周期400 ms時のMAP持続時間[MAP_{90(CL400)}]および基本刺激周期300 ms時のMAP持続時間[MAP_{90(CL300)}]を計測した。さらに、心室を基本刺激周期400 msでプログラム刺激することにより心室有効不応期を測定した。再分極終末相持続時間を、MAP_{90(CL400)}から心室有効不応期を減じ算出した。再分極終末相持続時間の延長は催不整脈作用を反映することが知られている。QTcは、Van de Waterの補正式を用いて計算した。投薬前値を評価した後、臨床1日経口投与量に相当する0.1 mg/kgを10分で静注し、投与開始から5, 10, 15, 20, 30分の時点で各指標を評価した。次に、1 mg/kgを10分で静注し、各指標を同様に評価した。最後に10 mg/kgを10分で静注し、投与開始から5, 10, 15, 20, 30, 45, 60分の時点の各指標を測定した。

【結果】実験中、致命的な心室性不整脈の発生や血行動態の破綻を認めなかった。フルボキサミンの血漿中薬物濃度の最大値は、0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kgの各用量で55±22 ng/ml (0.17μM), 289±86 ng/ml (0.91μM), 3720±590 ng/ml (11.69 μM)であった。0.1 mg/kg投与後、総末梢血管抵抗の低下、心拍出量の増加および左室拡張末期圧の上昇を認めた。1 mg/kg投与後、心拍数および総末梢血管抵抗の低下、左室拡張末期圧の上昇、QT間隔、QTc、HV間隔およびMAP_{90(sinus)}の延長を認めた。10 mg/kg投与後、心拍数、血圧、心拍出量、総末梢血管抵抗および左室収縮力の低下；左室拡張末期圧の上昇；PR間隔、QRS幅、QT間隔、QTc、AH間隔、HV間隔、MAP_{90(sinus)}、MAP_{90(CL400)}、MAP_{90(CL300)}、心室有効不応期の延長および総末梢血管抵抗の増加を認めた。MAP持続時間の延長作用には逆頻度依存性を認めた。

【考察】低用量 (0.1 mg/kg) 投与で臨床有効血中濃度が得られた。高用量 (10 mg/kg) のフルボキサミンは、陰性変時/変力作用、血圧低下作用を有し、房室結節/心室内伝導を抑制した。これらの結果はフルボキサミンによるCa²⁺チャネルおよびNa⁺チャネルに対する抑制作用を示唆している。また、逆頻度依存性の再分極延長作用を認めたので、I_{Kr}チャネル遮断作用も有していると考えられた。さらに、高用量投与後には再分極終末相持続時間が延長したことから同薬物による催不整脈リスクの存在が示唆された。従って、フルボキサミンの血中濃度の上昇は致命的な不整脈の発生リスクを増大させると考えられるので、肝代謝酵素を抑制する薬物による治療を受けている患者や肝機能障害のある患者にフルボキサミンを使用する際には注意して使用する必要がある。

やなぎ はし まさる
柳 橋 優

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：甲第518号

学位授与の日付：平成27年3月24日

主 論 文：Ibutilast inhibits Th17 cell differentiation from naïve human T cells
(イブジラストによるヒトナイーブ T 細胞から Th17 細胞への分化抑制)

著 者：Yanagihashi M, Kawabe K, Ikeda K

公 表 誌：Toho J Med 1: 2-6, 2015

論文内容の要旨

【背景】多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) では中枢神経へ T 細胞の浸潤を認めることが多く、T 細胞の活動が病態に関連していると考えられている。T helper 17 (Th17) 細胞はヘルパー T 細胞の一種で主にインターロイキン (interleukin : IL)-17を産生し MS など自己免疫疾患の病態に重要な役割を担っている。また、脳梗塞の二次的な炎症や動脈硬化にも関連があると報告されている。非選択的ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase : PDE) 阻害薬の ibutilast は本邦で脳梗塞後遺症と気管支喘息に保険適応がみとめられており脳梗塞や多発性硬化症患者の炎症や神経変性を改善させる作用があることが知られている。また、tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), IL-1 beta, IL-6, and interferon-gamma (IFN-γ) の産生を抑制し、ヘルパー T 細胞 (Th1) の分化を抑制することが報告されている。さらに多発性硬化症に対する再発抑制効果も知られている。しかし Th17 細胞の分化や IL-17 産生を抑制しているかはあまり知られていない。今回われわれは ibutilast が Th17 細胞の分化を抑制しているかを検討した。

【方法】1) 末梢血単核球細胞の分離, 培養: 健康人から末梢血単核球細胞 (peripheral blood mononuclear cells: PBMC) をフィコール・ハイパー密度勾配遠心分離法で分離した。

2) Naïve helper T 細胞の分離, 培養と Th17 細胞の分化: Naïve helper T 細胞 (CD4⁺ CD45RA⁺ CD45RO-CD25-T) は MACS[®] naïve T 細胞分離キット (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany) を使用し PBMC から分離した。分離した naïve helper T 細胞は XVIVO[™]-10 (Lonza Group Ltd., Basel, Switzerland) 細胞培養液中に 7 日間培養した。このとき Th17 細胞へ分化させるため培養液中に抗 CD3 と CD28 抗体でコートしたビーズ, IL-1 β (25 ng/ml), IL-6 (10 ng/ml), IL-23 (25 ng/ml) transforming growth factor (TGF)-1 β (5 ng/ml), IL-21 (25 ng/ml) を加え, 各種濃度の ibudilast (0 μ M, 0.1 μ M, 1 μ M, 10 μ M) を加えた。培養後, Th17 細胞をフォルボールミリスレートアセテート, イオノマイシンと Golgi Stop (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) によって 5 時間再度刺激し抗 CD4-Cy5.5, IL-17A-PE で染色し FACS Caliber[™] (BD Biosciences) を用いて CD4 陽性細胞中の IL-17A 陽性細胞の割合を測定した。

3) Ibudilast による STAT3 の活性抑制: Naïve helper T 細胞から Th17 細胞への分化を調節している signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) の活性が ibudilast により抑制されるか実験を行った。Naïve helper T 細胞分離後, Th17 細胞へ分化するためのサイトカイン刺激を 30 分行った後に細胞内リン酸化 STAT3 を PathScan[®] Phospho-Stat3 (Tyr705) Sandwich ELISA Kit (Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA, USA) を用いて測定した。

4) 統計学的分析として Dunnett's test を使って評価した。

【結果】1) Ibudilast による Th17 細胞への分化抑制: CD4 陽性細胞中の IL-17A 陽性細胞の割合は ibudilast の添加によって有意に減少した。

2) Ibudilast による STAT3 の活性抑制: Ibudilast 投与により naïve T 細胞内の活性化 STAT3 は非投与群に対して有意に減少した。

【考察】今回の研究では ibudilast は naïve T 細胞から Th17 細胞の分化を抑制し, Th17 分化に関わる STAT3 の活性を抑制していた。いくつかの動物実験では ibudilast は TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, 13, 14 のサイトカインを抑制することが報告されている。ヒトにおける報告では, ibudilast 投与 4 週間後で IFN- γ , TNF- α などの Th1 細胞からのサイトカインを減少させ, IL-4, 10 のような Th2 細胞からのサイトカインを上昇させる。他のいくつかの研究では ibudilast は MS の有効な治療法であると報告されている。特に活動性の MS の患者の進行率を減少させている。さらに MS の患者に対する第 2 相試験では進行や新たな活動性病変の発現率に対する効果を示している。MS に対する MRI 画像の評価を行った研究では ibudilast は脳保護的な効果を示した。IL-17 は neurotoxic な効果をもち, MS 患者の神経変性を誘導していると考えられている。PDE type 3, 4 は主に免疫細胞に発現し, PDE type 3, 4 阻害薬は MS の患者における Th1 サイトカイン産生を減少させる報告がある。Ibudilast の薬理作用も PDE type4 や他の PDE の抑制に関わっている。PDE type4 阻害薬であるシロミラストはシェーグレン症候群モデル動物において IL-6, 23, 17 の発現を抑制し, リンパ節における IL-17, 23 の発現を抑制する。STAT3 は IL-6, 23 の刺激によって活性化され, Th17 細胞の分化に重要である。今回の研究で ibudilast が STAT3 活性を抑制し Th17 細胞の抑制をもたらしたと考えられた。

【結語】Ibudilast によって Th17 細胞への分化は有意に抑制された。Ibudilast は非特異的 PDE 阻害作用を有し, 細胞内シグナル伝達を抑制することで Th17 細胞の分化が抑制されたと考えられた。Ibudilast は内服可能な安価な薬剤で MS 患者に対して忍容性も良いと考える。

いの うえ まさ し
井 上 雅 史

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第 519 号

学位授与の日付: 平成 27 年 3 月 24 日

主 論 文: 実験的自己免疫性神経炎ラットにおける末梢神経内ヒドロキシラジカルの産生

著 者: 井上 雅史, 紺野 晋吾, 萩原 渉, 藤岡 俊樹

公 表 誌: 東邦医学会誌 62: 2-10, 2015

論文内容の要旨

【目的】ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré Syndrome : GBS) は、世界的に急性の弛緩性麻痺を呈する最大要因であり、神経学において重大な懸案の1つとなっている。多くは数カ月の経過で軽快する傾向を有し、重症例に対しても血液浄化療法や経静脈的免疫グロブリン療法の有効性が確認されているが、神経学的後遺症の頻度は高くさらなる有効な治療法の開発が必要である。GBSの実験動物モデルである実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis : EAN) は、末梢神経構成成分、なかでもミエリン蛋白を用いて実験動物に免疫をすることにより引き起こすことができる。GBSもEANもともに単核細胞の末梢神経内血管周囲腔への浸潤が組織学的な特徴であるが、これらの細胞は大部分がmacrophageであり、一部がCD4⁺細胞、CD8⁺細胞である。EANでは細胞移入の実験によりtype 1 T helper cells (Th1)細胞が神経炎の障害の初期に働きmacrophageの神経内への流入を引き起こすことにより脱髄が生じることが明らかにされている。その後、病極期に末梢神経内でTh2細胞優位へ変換することによりTh2細胞やmacrophageの浸潤が抑制され回復が始まると考えられている。活性酸素種は生体内での酸化反応に関わる、反応性の高い、短寿命の酸素種の総称である。ヒトの生体内にはスーパーオキシド (O₂⁻) や過酸化水素 (H₂O₂) やヒドロキシルラジカル (・OH) などが存在する。なかでも・OHは銅イオンなどの遷移金属の存在下でHarber-Weiss反応またはO₂⁻assisted Fenton反応によってO₂⁻やH₂O₂から生成される、反応性が極めて高く非特異的に分子と反応するラジカルである。酵素蛋白質や細胞骨格蛋白質、脂質、糖質、核酸などと反応するが、特に、脂質を連鎖的に酸化させて細胞障害を引き起こす(連鎖的脂質過酸化反応)。この過程は脳血管障害、神経変性疾患、脱髄疾患、慢性炎症性多発神経根炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP) など多くの神経疾患の病態に関与している。GBSやEANではmacrophageが髄鞘を貪食するとともに、活性酸素種 (O₂⁻, H₂O₂) やアラキドン酸代謝物を産生し組織を障害するが・OHに関しては報告が少ない。本研究ではEANの病態への・OHの関与を明らかにするために・OHを測定し、さらにフリーラジカルスキャベンジャーを投与し・OHを抑制した場合の効果を検討した。

【対象と方法】1) 実験1: 週年齢7週のマスのLewis系ラット [日本チャールズ・リバー (株), 横浜] 20匹にウシP2蛋白 (aa53-78) 由来の合成ペプチド [synthetic peptide 26: オペロンバイオテクノロジー (株), 東京] 150 μgをcomplete Freund's adjuvant (CFA) とともに片側足底に注射しEANを誘発した (EAN群)。対照群20匹にはCFAのみを片側足底に注射した (CFA群)。EAN群とCFA群において、①臨床症状の6段階評価 (0=無症状, 1=尾の麻痺, 2=不完全対麻痺, 3=完全対麻痺, 4=不完全四肢麻痺, 5=完全四肢麻痺)、②組織内・OH産生を反映する2,3-dihydroxybenzoic acid (DHBA) の高速クロマトグラフィー電気化学検出器 (ESA-model 5500; ESA Inc., Chelmsford, MA, USA) を用いたサリチル酸捕捉法による測定、③馬尾神経の組織学的検索を行った。

2) 実験2: 実験1と同様の方法で50匹のEANラットを作成し、無治療群 (EAN群) とフリーラジカルスキャベンジャーのedaravone投与群 (E群) の2群に分け (各群25匹)、E群には免疫翌日からedaravone 10 mg/kg/日を20日間連日腹腔内に投与し、EAN群には同量の生理食塩水を20日間連日、腹腔内投与した。臨床症状の評価は実験1と同様に行った。2,3-DHBAの測定はedaravone投与から12時間後に実験1と同様で行った。統計処理はExcel用アドインソフトStatcel 3rd edition [(有) オーエムエス出版, 所沢] を用い、各測定値の解析はMann-Whitney U testを用いた。p<0.05のときを有意差ありとした。

【結果】EAN群は尾の弛緩性麻痺から発症し、免疫後15日目にほぼ完全な弛緩性対麻痺に至りその後回復したがCFA群は全実験期間を通じて運動症状は呈しなかった。EAN群の末梢神経内DHBAは免疫後11, 14日目にCFA群に比して有意に増加した (p<0.05)。Edaravone投与により末梢神経内DHBAは非投与群に比べ11日目に有意に減少し (p<0.05)、運動麻痺は免疫後18, 19日目で有意に軽症であった (p<0.05)。脂質酸化障害のマーカーであるmalondialdehydeは浸潤したmacrophageの分布にほぼ一致して局在した。

【考察】EANラットはGBSの実験モデルであるが、実際のGBSは希少疾患であり患者の生活の質 (quality of life : QOL) に関する報告は少ない。しかしながら一般的に疾病の改善が早まることは、機能回復の実感から社会復帰へ向けての期待が高まり、結果としてQOLが向上すると予想される。また、最終的な改善度が同等であっても機能障害の早期からの回復は在院日数の短縮を可能にする。そしてGBSは年齢を問わず発症する疾患であるが、生産年齢層の罹患による傷病休暇や療養休暇は大きな社会的損失となることや、入院医療費の包括支払い制度を導入している医療施設における診療単価と在院日数の密接な関係を考慮すると、本研究の結果は有意義なものと考えられた。

【結論】EANの運動症状発症時期に増加する・OHの除去は症状の早期からの回復をもたらす、EANにおける末梢神経炎症による組織機能障害に・OHが関与することが示唆され、新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

みつやま しん じ
三津山 信 治

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第520号

学位授与の日付：平成27年3月24日

主 論 文：Adipokines in subcutaneous adipose tissue are associated with the metabolic syndrome in psoriasis patients

（皮下脂肪組織におけるアディポカイン発現はメタボリック症候群と乾癬の病態生理に関与している）

著 者：Mitsuyama S, Higuchi T, Abe F, Kimura M, Yoshida M, Ishiko A

公 表 誌：Toho J Med 1: 7-13, 2015

論文内容の要旨

【背景】乾癬はメタボリック症候群（metabolic syndrome：MetS）と関連し、乾癬とMetSは両者ともにアディポカインの分泌変動と関わる。アディポカインは主に内臓脂肪から分泌されていることが示されているが、近年、皮下脂肪からもアディポカインが分泌されているという報告が相次いでいる。しかしながら、アディポカインの血中濃度と皮下脂肪組織からのアディポカインの遺伝子発現との関連性については、これまでに検討されていない。

【目的】皮下脂肪からのアディポカインの産生と乾癬やMetSとの関連性について調べるために、乾癬群と対照群の血中アディポカイン濃度と皮下脂肪組織からのアディポカインの遺伝子発現について解析した。

【方法】尋常性乾癬患者28名と関節症性乾癬患者1名を乾癬群、乾癬以外の皮膚疾患治療患者25名を対照群とし、MetSの有無により4群に分けた。乾癬患者の治療の内訳は、27名の乾癬患者と対照群では紫外線療法やシクロスポリン、メトトレキサート、レチノイド、ステロイド全身療法、抗tumor necrosis factor α (TNF- α)抗体や抗interleukin (IL)-12/23抗体などの生物学的製剤を用いた全身療法は施行していなかった。1名の乾癬患者では抗TNF- α 抗体にて、1名の乾癬患者ではレチノイド（エトトレチネート）にて加療を受けていた。24名の乾癬患者はステロイド外用剤やビタミンD3外用剤による外用加療を受けており、5名の乾癬患者は外用加療を受けていなかった。18名の乾癬患者から皮膚生検時に皮下脂肪組織を採取した。皮下脂肪を採取した乾癬患者の治療の内訳は、16名の乾癬患者では全身療法を受けていなかった。1名の乾癬患者では抗TNF- α 抗体にて、1名の乾癬患者ではレチノイド（エトトレチネート）にて加療を受けていた。14名の乾癬患者は外用療法を受けており、4名の乾癬患者は外用加療を受けていなかった。外用療法を受けていた14名の乾癬患者では、生検部の外用加療を生検1週間以上前に中止してから生検を施行した。本研究は東邦大学医療センター佐倉病院の倫理委員会の承認を得ており、文書による同意を得た上で、生検や皮膚外科手術時の余剰皮下脂肪組織を採取し、解析を行った。乾癬患者群と対照群のTNF- α 、レプチン、アディポネクチン、IL-6の血中濃度を測定し、皮下脂肪組織からの遺伝子発現をリアルタイムPCR法を用いて測定した。

【結果】乾癬の重症度、疾患活動性を判定するPsoriasis Area Severity Index (PASI) scoreの平均値は、MetSを有しない乾癬群に比べ、MetSを有する乾癬群では有意差をもって高値であった。レプチンの血清濃度、皮下脂肪組織からの遺伝子発現は、MetSを有しない乾癬群に比べ、MetSを有する乾癬群で高かった。皮下脂肪組織からのIL-6遺伝子発現は、MetSの有無によりグループ分けを行わず、対照群全体と乾癬群全体と比較すると、対照群に比べ乾癬群で低下していた。採取した対照群と乾癬群の皮下脂肪組織の病理組織所見では、炎症細胞浸潤等の病理組織学的な変化は認められなかった。

【考察】これまでに、血中レプチン濃度は肥満症患者にて上昇し、body mass index (BMI)、体脂肪率、乾癬におけるPASI scoreと相関することが報告されている。また、レプチンの遺伝子発現は、内臓脂肪に比べ皮下脂肪からの発現が高かったということが報告されている。こうした報告と本研究結果からは、MetSを有する乾癬患者では皮下脂肪組織からのレプチン産生が増加し、皮下脂肪組織から産生されたレプチンが血中レプチンの一部となっている可能性が示唆された。レプチンは炎症や免疫反応、表皮細胞の増殖作用などさまざまな作用を有することが報告されており、こうした作用を通して、皮下脂肪組織から産生されたレプチンが乾癬の重症化や病態生理と関連している可能性が示唆された。本研究では、皮下脂肪組織からのIL-6遺伝子発現は、対照群に比べ乾癬群で低下していた。IL-6は多彩な作用を有し、炎症亢進作用と

抗炎症作用を併せ持つことが知られている。もし、IL-6が乾癬の病態の中心的な作用を有しているとするならば、乾癬で抗IL-6抗体を使用すると、乾癬の改善効果が期待できると予想されるが、実際に抗IL-6抗体を乾癬に使用しても効果はみられない。また、関節リウマチや成人ステイラ病などの治療において抗IL-6抗体を使用すると、乾癬皮疹が出現したり悪化したことが報告されている。こうした報告から、IL-6は必ずしも乾癬の病態悪化と関連しているわけではなく、皮下脂肪からのIL-6の発現低下が乾癬の病態と関連している可能性が示唆された。

【結語】乾癬患者の皮下脂肪組織では、MetSを有する乾癬群ではレプチンの遺伝子発現が増加し、乾癬群全体ではIL-6の遺伝子発現が減少していた。本研究結果から、乾癬の活動性と皮下脂肪組織からのアディポカインの発現、MetSの間に関連性が認められることが明らかにされた。皮下脂肪組織におけるアディポカイン発現が、MetSと乾癬の病態生理に関与していることが示唆された。