

学位（博士）授与の記録

いとう けん
伊藤 謙

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2644号

学位授与の日付：平成24年12月20日

主論文：Efficacy of the new double-layer stent for unresectable distal malignant biliary obstruction: A single-center retrospective study
(悪性下部胆道狭窄症に対する先端側孔付き double-layer stent の治療成績の検討)

著者：Ito K, Igarashi Y, Mimura T, Kishimoto Y, Kikuchi Y, Okano N

公表誌：Diagn Ther Endosc (DOI: 10.1155/2012/680963)

論文内容の要旨

【背景および目的】閉塞性黄疸は減黄処置が必要であり、ステントにより内瘻化を維持していくことはQOLの改善に有用である。ステントにはプラスチックステントと金属ステントがあり、個々の症例によって適宜選択する必要がある。プラスチックステントが改良され、ステント内面がフッ素加工され従来型に比較して開存期間が長いDouble-Layer Stent (DLS; Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan) が報告された。しかしその形状から胆管屈曲が高度な症例では、ステント先端が胆管壁に接触し、ステント開口部が先端にしかないため早期に閉塞することが報告されている。そのためDLS先端に2個の側孔をつけた試作型を作成し臨床使用を開始した。現在薬事申請も認可され（ディスプレイザブル胆道ドレナージセット[®], Olympus Medical Systems Corp., 薬事法承認番号22100BZX00238000）、それゆえ今回、内視鏡的胆道ドレナージを施行した手術不能悪性下部胆道狭窄症例の治療成績について検討した。

【対象および方法】対象は東邦大学医療センター大森病院消化器内科にて切除不能悪性下部胆道狭窄症例と診断され、閉塞性黄疸に対して内視鏡的胆道ドレナージを施行した64例。内視鏡的乳頭括約筋切開術（endoscopic sphincterotomy: EST）を施行し一時的に経鼻胆道ドレナージ（endoscopic nasobiliary drainage: ENBD）やビッグテイル型胆管ステントにて減黄を行った後に従来型DLS、側孔付きDLS、金属ステントを挿入した。なお、金属ステントはuncovered金属ステント（uncovered metallic stent: UMS）であるZilver[®] Stent（Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, NC, USA）を使用した。なお、2002年12月～2003年1月まで従来型DLS、2004年2～12月までUMS、2005年1～10月まで側孔付きDLSを原則として留置した。今回閉塞期間、閉塞原因、ステント挿入関連偶発症、化学療法施行について比較検討した。

【結果】1) 各ステントの50%開存期間はそれぞれ従来型DLS 99日、側孔付きDLS 198日、UMS 344日であり側孔付きDLSは従来型DLSと比較し有意な差を認めた。

2) 化学療法施行群においての50%開存期間はそれぞれ従来型DLS 95日、側孔付きDLS 245日、UMS 344日であり、側孔付きDLSは従来型DLSと比し有意な差を認めた。

3) 化学療法非施行群においての50%開存期間はそれぞれ従来型DLS 100日、側孔付きDLS、127日、UMS 139日であり、各ステント間において有意差は認めなかった。

4) 側孔付きDLSは従来型DLSとUMSと比較してステント閉塞率や偶発症に有意な差を認めなかった。側孔付きDLSが長期開存することによりステント迷入や十二指腸側のフラップが脱落、消失する症例を経験した。また各ステント群で非閉塞因子について単変量解析を行ったが有意な因子は認めなかった。

【考案】従来側孔を付加することにより蛋白成分などが付着し、それがステントの閉塞の因子となると言われていた。今回ステント内面がフッ素加工されていることにより摩擦係数が少ない従来型DLSに着目し、また従来1点であった側孔を2点にすることにより側孔付きDLSの良好な開存期間が得られることができたことと推察される。また今回のretrospective studyにおいて側孔付きDLSはUMSと同等の開存期間を得た。そのため予後が4～6カ月程度の進行膵癌などの症例ではステント開存期間とコストパフォーマンスの点などから側孔付きDLSなどのプラスチックステントが第一選択として使用されることも考慮されるべきである。

【結論】側孔付き DLS は有用であり、安全に使用できた。今後予後不良切除不能悪性下部胆道狭窄症例に対して最初に用いるステントになりうると考えられ、今後 covered 金属ステントとコストパフォーマンスなどの点も含めた更なる prospective study が望まれる。

ます はら ひろ し
益 原 大 志

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2645 号

学位授与の日付：平成 25 年 1 月 24 日

主 論 文：Novel infectious agent-free hemostatic material (TDM-621) in cardiovascular surgery
(感染因子を含まない新規止血材 (TDM-621) の心臓血管外科領域における有用性の検討)

著 者：Masuhara H, Fujii T, Watanabe Y, Koyama N, Tokuhira K

公 表 誌：Ann Thorac Cardiovasc Surg 18: 444-451, 2012

論文内容の要旨

【背景】一般的に手術中の出血部位に局所投与される止血材は、動物由来のコラーゲン製材やヒト血液成分製材である。しかし、動物性由来物質の使用は、異種蛋白質に対するアナフィラキシーショックやプリオンによる狂牛病等の感染の危険性を完全に否定できず、ヒト血液成分製材では未知のウイルスなどのヒト感染性因子を含む可能性があり、臨床的に重大な問題である。この感染性因子の問題を回避するために、pH が中性化されるとゲル化する性質を有するペプチド水溶液を応用した新規の止血材 TDM-621 [(株)スリー・ディー・マトリックス、東京]に着目し、基礎実験を経て臨床研究を行った。

【方法】基礎実験：ウサギ腹部大動脈穿刺出血モデルにてウサギ腹部大動脈を穿刺し、出血モデルを作製した。出血を確認後、TDM-621 を速やかに塗布した。塗布後 1~2 分で血流を再開し、穿刺部位からの出血の有無を肉眼で確認した。また、病理標本を作製し、顕微鏡観察を行った。血管穿刺部と血管表層部に無構造でエオジン好染性のゲル化した TDM-621 を確認し、ゲル化した TDM-621 が組織表面に被膜を形成するとともに、物理的に血管穿刺部が閉鎖していることを確認した。ビーグル犬人工血管置換吻合部滲出性出血モデルにて人工血管吻合部からの滲出性出血に対して 2.5% TDM-621 を約 2 ml 塗布し、約 1 分後止血を確認した。また針穴からの滲出性出血に対しても、2.5% TDM-621 を約 2 ml 塗布し、約 1 分後止血可能であった。後出血等の有害事象がないことを確認した。TDM-621 は出血点で血液と接触してゲル化するため、出血点から血管内へゲルが入る可能性を否定できない。また、誤って血管内へ投与され、ゲル化した TDM-621 が血管内を流れる可能性も否定できない。血管内に TDM-621 が誤って入る状況を検証する基礎実験としてマウス静脈内投与モデルを作成し、安全性を検討した。TDM-621 のゲルを 40 倍希釈した懸濁液の注射まででマウスの死亡が確認された。80 倍希釈した懸濁液では、死亡は確認されなかったものの異常所見が認められた。160 倍希釈した懸濁液については、異常所見は認められなかった。

小括：基礎実験の結果から、TDM-621 は止血効果を有することを確認した。濃度においても 2.5% TDM-621 で良好な止血効果が得られた。血管内混入においてもマウス静脈内における安全性試験の結果をもとに、ヒトの血中に TDM-621 のゲルが侵入した状態を想定すると、TDM-621 そのものを約 19.3~193 ml 血管内へ投与した状況に相当する。適用部位を滲出性出血する血管径の細い血管や毛細血管を予定しているので、本試験でみられた状況が再現される可能性は考えにくいと考えられた。

臨床研究：基礎実験を元に施行した臨床研究では東邦大学医療センター佐倉病院、大森病院治験委員会において承認されたプロトコールに従い実施した。2010 年 1 月から 2011 年 4 月までに心臓血管手術を施行された 25 例、33 箇所にて TDM-621 を適用した。

【結果】主要エンドポイントとしての効果（止血状態有効性）は、有効 29 箇所、無効 4 箇所、有効率 87.9% であり、副次的エンドポイントとして、施術後の後出血の有無などから有効率 100% であった。TDM-621 適用による有害事象は認められなかった。

【考察】TDM-621の主成分ペプチドは、生理的条件下（pH 7付近、Na⁺、K⁺等の塩の存在）でペプチドナノファイバーと呼ばれるコラーゲン様のファイバー構造を持つゲルを形成する。また、いったんゲル化すると消化酵素にさらしても、分解されにくいことがわかっている。自己組織化したペプチド水溶液の構造は、電子顕微鏡写真観察から、ファイバー径がおよそ10~20 nm、孔径がおよそ50~200 nmの網目構造を持ち、その構造が天然コラーゲンの網目構造に類似していることが知られている。TDM-621ペプチド水溶液が血液と接触するとそのpHが中性化されることから、ゲル被膜の形成により出血点を物理的に閉鎖できると考え、止血材としての利用可能性が予測されていた。本邦における既承認の止血材報告論文において、心臓血管外科領域における滲出性出血の完全止血率が23.1~100%、TDM-621の臨床上的有効率は87.9%であり、ほぼ同等と考えられた。既存製品と同等の結果であれば動物由来のコラーゲン製材やヒト血液成分製材などを使用していない感染性因子のない止血材が望ましいと考える。

【結語】TDM-621は心臓血管外科領域における滲出性出血に対する局所の止血効果に優れ、安全でかつ有用な止血材であると考えられた。

よこ お とも こ
横 尾 智 子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2646号

学位授与の日付：平成25年1月24日

主論文：悪性リンパ腫におけるMALT1とBCL10蛋白の核内発現の意義

著者：横尾 智子

公表誌：東邦医会誌 59: 226-235, 2012

論文内容の要旨

【背景および目的】 Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALTリンパ腫)は、消化管、唾液腺、肺や胸腺における粘膜関連リンパ装置 (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) から発生する低悪性度B細胞性リンパ腫である。MALT1遺伝子はMALTリンパ腫関連染色体転座t(11;18)(q21;q21)から単離され、またB-cell lymphoma/leukemia10 (BCL10)遺伝子はMALTリンパ腫関連染色体転座t(1;14)(p22;q32)から単離された。このMALT1は活性化BCL10と結合しcaspase recruitment domain-containing protein 1 (CARMA1)-BCL10-MALT1複合体を形成して活性化する。活性化MALT1は最終的にnuclear factor kappa B (NF-κB)を制御してリンパ球の種々の機能を活性化すると考えられている。

B細胞性リンパ腫には各病型に特徴的な染色体転座が知られている。このうちt(11;18)を示すMALTリンパ腫では、BCL10の核内陽性が高率に認められ、まれながらt(1;14)を示すMALTリンパ腫ではBCL10の強い核内発現が報告されている。正常B細胞では細胞質内に限局するBCL-10が、上記の悪性リンパ腫では核内で発現するメカニズムは不明な点が多く、それに伴うMALT1の挙動もほとんど報告されていない。最近、両蛋白が核内発現する一部のMALTリンパ腫では悪性度が増しており腫瘍化への関与が示唆された。しかし、病型の異なる悪性リンパ腫における両分子の核内発現の特異性や意義の解析はほとんど行われていない。

【方法】 正常対照およびMALTリンパ腫30例、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL) 25例、びまん性大細胞B細胞型リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma: DLBCL) 44例、末梢性T細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma: PTCL) 16例における核と細胞質のMALT1、BCL10両分子の発現性および発現量を比較し、各病型のリンパ腫細胞における両分子の核内発現の意義を検討した。両分子の細胞内局在は蛍光抗体二重染色法で解析した。細胞レベルでの両分子の発現量についてはリンパ腫および白血病細胞株 (Burkittリンパ腫株、DLBCL、急性リンパ性白血病・B細胞型株、T細胞性リンパ腫株、ホジキンリンパ腫株、急性リンパ性白血病・T細胞型株) の培養細胞をウエスタンブロット法で解析した。

【結果・考察】 蛍光抗体二重染色法において、正常リンパ装置では両蛋白ともに細胞質に限局した発現性が確認された。MALTリンパ腫でも両蛋白ともに細胞質のみの発現頻度が高かった (両蛋白ともに53.4%)。しかし、FLやDLBCLでは

両蛋白の細胞質のみの発現頻度は低下し (FLで両蛋白とも 24.0%, DLBCLで MALT1 蛋白 11.3%, BCL10 蛋白 9.1%), 核と細胞質の両者が発現する頻度が増加した (FLで両蛋白とも 72.0%, DLBCLで MALT1 蛋白 68.2%, BCL10 蛋白 77.3%). 一方, PTCLでは核と細胞質ともに MALT1 蛋白の発現頻度が高度に減少していた (56.3%). このように FLや DLBCLにおける MALT1 と BCL10 蛋白の核内発現増加から, 両蛋白の核内発現メカニズムとして MALT 関連染色体転座以外のメカニズム関与が示唆された. 次に, 両蛋白の発現量を細胞レベルで明らかにするためウエスタンブロット法を実施した. その結果, DLBCL 細胞株では細胞全体分画で BCL10, MALT1 および NF- κ B p-65 の有意な増加がみられ, しかも核分画でも BCL10 と MALT1 の発現が確認された. DLBCL における BCL10 と MALT1 の核内発現は細胞質内 BCL10 と MALT1 の発現増加に伴う余剰な両分子の核内移行によることが示唆された.

【結語】一部の悪性リンパ腫における MALT1 と BCL10 蛋白の核内発現は細胞質内 BCL10 の増加に伴う BCL10 核内移送を示し, この余剰な BCL10 はさらに NF- κ B 活性化の亢進に関与していると示唆された.

かね こ たか お
金 子 卓 男

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 乙第 2647 号

学位授与の日付: 平成 25 年 2 月 28 日

主 論 文: Factors affecting functional medial ligament balancing in patients undergoing total knee arthroplasty for varus knees
(内反膝の人工膝関節全置換術 (TKA) における内側支持機構解離に影響を与える因子について)

著 者: Kaneko T, Niki Y, Matsumoto H, Ikegami H, Musha Y

公 表 誌: J Med Soc Toho 59: 297-304, 2012

論文内容の要旨

【背景】人工膝関節置換術 (total knee arthroplasty: TKA) は高度の変形を伴う変形性膝関節症や関節リウマチに対する手術手技として不可欠である. 言うまでもなく TKA は大きな侵襲を必要とする. それは, ① 15~20 cm の大きな皮切, ② 膝伸展機構を大きく切開, ③ 大きな骨棘切除, ④ 軟部組織の解離, ⑤ 膝蓋骨の翻転を必要とするからである. 近年, 多くの外科分野において, 小切開で患者の組織を可能な限り温存して早期の回復をはかる最小侵襲手術 (minimum invasive surgery: MIS) が普及している. MIS-TKA は, 1990 年代後半に Repicci, Tria et al. が始め, 本邦では 2003 年より松本秀男ほか導入した. 東邦大学医療センター大橋病院では 2008 年より MIS-TKA を行っている. MIS-TKA の概念は大腿四頭筋への侵襲を最小限に抑えることであり, 皮膚切開も関節の展開も通常の TKA に比べはるかに小さい. 内反変形を伴った変形性膝関節症に対し MIS-TKA を施行するうえで, 術前に内側支持機構解離量を予測できないか考察した.

【目的】本研究は MIS-TKA における, アライメント矯正, 内外側バランスを獲得するために必要な内側支持機構解離の方法およびそれに影響を与える因子について検討した.

【対象および方法】内反変形を伴った変形性膝関節症 (osteoarthritis: OA) に MIS-TKA を施行した 112 例 129 膝を対象とした. 手術はすべて同一術者が同一の手術手技で行い, 後十字靭帯は切除している. 侵入方法は 76 膝に内側広筋の一部切離する (mid-vastus 法) と 53 膝に内側広筋の下を切離する (sub-vastus 法) を施行した. 内側支持機構解離の方法は独自のアルゴリズムを作成し, 3 つの手順に分けた. 術前の患者因子と内外側バランスが均等になるために必要な内側解離量について分析した.

【結果】術前の大腿脛骨角 (femoro-tibial angle: FTA) が大きければ, 内側解離量は多くなった. OA の X 線分類による重症度は, 術中の内側解離量と相関しなかった. 術前の膝関節可動域と膝屈曲角度は, 内側解離量に影響を与えなかったが, 術前の屈曲拘縮が大きい例ほど内側側副靭帯, 後斜走線維および後方関節包の解離を必要とした. 後十字靭帯切除する人工関節を使用する際に, 術前の屈曲拘縮を改善するためには前斜走線維よりも後斜走線維と後方関節包の剥離が重要であった.

【考察】内反膝の MIS-TKA を行う際, 内側支持機構解離に影響する因子は, FTA の程度と屈曲拘縮の程度であり, 術前に内側支持機構の解離量を予測して施行できると考えた.