

## 学位（博士）授与の記録

とく だ のぶ こ  
徳 田 暢 子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2691号

学位授与の日付：平成28年3月29日

主 論 文：Size of the optic nerve head and its relationship with the thickness of the macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with primary open angle glaucoma  
(原発開放隅角緑内障における視神経乳頭サイズと黄斑部神経節細胞複合体厚、乳頭周囲網膜線維層厚との関連)

著 者：Enomoto N, Anraku A, Ishida K, Takeyama A, Yagi F, Tomita G

公 表 誌：J Ophthalmol 2015 (DOI: org/10.1155/2015/186249)

### 論文内容の要旨

【背景】緑内障は網膜神経節細胞および網膜神経線維の消失に対応した視野障害を呈する進行性の視神経症である。視神経線維が網膜から眼外へ移行する部位である視神経乳頭の面積（optic nerve head area：ONH area）は個人差が非常に大きいことが報告されている。ONH areaと緑内障との関連については、ONH areaが緑内障の発症や進行に影響を及ぼすかどうか一定の見解は得られていない。一方、緑内障の評価において光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）で測定した乳頭周囲網膜神経線維層（circumpapillary retinal nerve fiber layer：cpRNFL）厚や黄斑部網膜神経節複合体（macular ganglion cell complex：mGCC）厚は良好かつ高い再現性があり、有用なパラメータである。ONH areaとcpRNFL厚との関連については、正の相関を示す報告やcpRNFL厚の測定径や眼軸長による相関への影響など多くの報告があるが、ONH areaとmGCC厚との関連について検討した報告はない。今回われわれは原発開放隅角緑内障（primary angle open glaucoma：POAG）におけるONH areaとcpRNFL厚、mGCC厚、および視野障害との関連について検討した。

【対象と方法】POAG90例90眼（正常眼圧緑内障66眼を含む）を対象とした。スペクトラルドメインOCT（RTVue100：Optovue社、Fremont、カリフォルニア、米国）にてONH area、視神経乳頭辺縁部面積（rim area）、mGCC厚およびcpRNFL厚を測定し、ハンフリー視野検査（プログラム30-2）にてmean deviation（MD）を測定した。解析因子は年齢、屈折、ONH area、rim area、mGCC厚、pRNFL厚およびMDとした。解析方法はONH areaと各因子の相関をSpearmanの順位相関係数にて検討し、目的変数をmGCC厚あるいはpRNFL厚とし、説明変数を年齢、屈折、ONH area、rim areaとした重回帰分析、目的変数をMD、説明変数をその他の因子とした重回帰分析を行い検討した。

【結果】ONH areaは屈折（ $r=0.362$ ,  $p<0.001$ ）、mGCC厚（ $r=0.25$ ,  $p=0.033$ ）、cpRNFL厚（ $r=0.253$ ,  $p=0.016$ ）と有意な相関を認めた。重回帰分析ではmGCC厚に対して、ONH area（slope= $4.283 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ , a standard partial regression coefficient（ $\beta$ ）= $0.241$ , 95% confidence interval（CI）= $0.907$  to  $7.659$ ,  $p=0.014$ ）、rim area（slope= $10.329 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ ,  $\beta=0.386$ , 95% CI= $5.309$  to  $15.350$ ,  $p<0.001$ ）およびMD（slope= $0.569 \mu\text{m}/\text{dB}$ ,  $\beta=0.207$ , 95% CI= $0.051$  to  $1.087$ ,  $p=0.032$ ）が有意な説明変数となった。同様にcpRNFL厚に対して、ONH area（slope= $4.394 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ ,  $\beta=0.231$ , 95% CI= $0.865$  to  $7.922$ ,  $p=0.015$ ）、rim area（slope= $11.079 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ ,  $\beta=0.386$ , 95% CI= $5.832$  to  $16.327$ ,  $p<0.001$ ）およびMD（slope= $0.658 \mu\text{m}/\text{dB}$ ,  $\beta=0.223$ , 95% CI= $0.117$  to  $1.200$ ,  $p=0.019$ ）が有意な説明変数となった。MDに対する有意な説明変数は認めなかった。

【考察】今回、重回帰分析でONH area、rim area、MDがmGCC厚に有意に関連することを認めた。よって緑内障眼ではONH areaが小さくなると、mGCC厚が薄くなる可能性が示唆され、ONH areaとmGCC厚の関連について初の知見を得た。またONH areaとcpRNFL厚の関連については眼軸長の影響を受けやすい強度近視を除いた症例においても重回帰分析でONH areaとcpRNFL厚が有意な関連を認めたことにより、ONH area自体がcpRNFL厚に影響を及ぼす可能性が

あると考えられた。また今回 MD についてはどの因子とも有意な関連を認めなかったが、今後は mGCC 厚の機能評価に適するとされる黄斑の中心 10 度以内の視野検査も加えて行う必要があると考えられた。

【結論】緑内障では ONH area は mGCC 厚および cpRNFL 厚と有意に相関し、ONH area が小さくなると mGCC 厚および cpRNFL 厚が薄くなる可能性が示唆された。

まつ しま こう じ  
松 島 康 二

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2692 号

学位授与の日付：平成 28 年 3 月 29 日

主 論 文：チタン製インプラントを用いた甲状軟骨形成術 I 型についての検討

著 者：松島 康二

公 表 誌：日耳鼻会報 118: 1027-1036, 2015

## 論文内容の要旨

【目的】組織親和性に優れた性質をもち、そして磁性も弱く magnetic resonance imaging (MRI) 検査に支障が出ることがない金属であるチタンを用いた甲状軟骨形成術 I 型専用のインプラントを製作し、臨床研究を行い安全性と有効性について検討した。

【対象と方法】今回用いたインプラントの製作は（株）若吉製作所（鯖江市）に依頼し、使用するチタンは JIS 2 種の純チタンを用いた。このインプラントはプレート状を呈し、甲状軟骨板に固定する部位と声帯の内方移動を調節する部位から構成されている。固定はプレートにある 2 カ所の穴を用いて行い、プレートを任意の箇所では山折り→谷折り→谷折り→山折りの順で折り曲げることにより声帯の内方移動の調節を行う。

本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会の承認（承認番号 22-29）のもと、書面による同意を得られた患者に対して施行し、手術の適応は麻痺発症から 6 カ月以上経過しても改善を認めない症例とした。

平成 25 年 5～11 月に東邦大学医療センター大森病院で喉頭形成術（破裂軟骨内転術＋甲状軟骨形成術 I 型）を行った胸部大動脈疾患を原因とする男性左声帯麻痺患者 9 名（平均 63.4 歳：44～84 歳）に対して、術後 3 カ月時点での音響分析、最長発声持続時間（maximum phonation time：MPT）、発声時平均呼気流率（mean air flow rate：MFR）、Voice Handicap Index（VHI）、ストロボスコープ所見、頸部 computed tomography（CT）について評価した。

【結果】1) 音響分析：各音響パラメーターのうち周期のゆらぎに関しては Jitter% を、振幅のゆらぎに関しては Shimmer% を、そして雑音成分に関しては noise-to-harmonic ratio（NHR）について検討した。術前は解析不能症例が 2 症例存在した。各パラメーターの術前後の平均値は Jitter% が 13.58 から 0.60 へ、Shimmer% が 22.12 から 2.93 へ、NHR が 0.69 から 0.13 へと基準範囲内でありかつ成人男性の平均値まで改善した。

2) MPT および MFR：MPT は術前平均 1.8 秒から術後平均 10.4 秒まで延長した。MFR は術前平均 1289 ml/S から術後平均 250 ml/S まで減少した。

3) VHI：VHI に関して手術前後で比較したところ術前平均 60.1 から術後平均 11.6 まで減少し自覚症状の改善を認めた。VHI の各要素について個別に評価を行ったところ機能的側面では術前平均 22.2 から術後平均 3.9 まで、身体的側面では術前平均 21.6 から術後平均 6.2 まで、感情的側面では術前平均 16.3 から術後平均 1.4 までとすべての要素で改善を認めた。

4) ストロボスコープ所見：術前の評価は発声努力により健側仮声帯が突出して声門の観察が困難な症例や、最長発声持続時間が極端に短く検査が困難な症例が大半であったため術後の評価のみを行った。声門閉鎖、粘膜波動に関しては全症例「+」、規則性に関しては 1 症例を除き「+」であった。対称性に関しては「+」が 3 症例、「-」が 6 症例であった。

5) 頸部 CT：今回検討を行った全例においてプレートは声帯と平行に留置されており、プレートの破損・変形・脱落・移動は認めなかった。

【考察】国内では甲状軟骨形成術 I 型を行う際に、内方移動した声帯の固定には現在一般的に Gore-tex<sup>®</sup> に代表される expanded polytetrafluoroethylene（ePTFE）シートを折り込んで固定する方法が用いられており、他にシリコンブロック

や水酸化アパタイトを使用している施設もある。今回製作したインプラントの材料であるチタンは、医療器具としてすでにさまざまな領域で薬事法の承認を得て用いられている安全性の高い金属である。今回の検討では、全例でプレートの破損・変形・脱落・移動は認めず、このプレートの強度と固定方法の安定性が証明され、この手術が行われ始めた頃に使用されていたシリコンブロック程ではないものの、声門閉鎖時の外力に耐え得る弾性と、現在多くの施設で使用されているePTFEシートの易工作性を併せ持ったインプラントであることが確認された。

【結論】チタン製インプラントを用いた甲状軟骨形成術I型について報告した。麻痺声帯を健側声帯と当たる状態へ移動さえすれば音は出るようになるが、患者本来の“声”を再獲得するためには、麻痺声帯を発声時の生理的な状態に近づけなければいけない。この目的のために開発した甲状軟骨形成術I型専用チタンプレートを用いた音声改善手術について検討を行い、良好な音声改善効果が得られることを確認した。甲状軟骨形成術は本邦で考案された術式であるが、この手術に用いることが薬事法により承認された人工材料は存在しない。本邦の音声外科学の発展のためにも、保険医療上の診療行為である「喉頭形成手術：人工形成材料挿置術」に用いる人工材料の承認が望まれる。

おだわら      みゆき  
小田原      幸

学位の種類：博士（医学）      学位番号：甲第521号

学位授与の日付：平成27年6月25日

主論文：Real-time assessment of the effect of biofeedback therapy with migraine : A pilot study  
(片頭痛に対するバイオフィードバック療法の即時記録法による検討：試験的研究)

著者：Odawara M, Hashizume M, Yoshiuchi K, Tsuboi K

公表誌：Int J Behav Med 22: 748-754, 2015 (DOI: 10.1007/s12529-015-9469-z)

## 論文内容の要旨

【背景および目的】片頭痛は、数時間から数日の間持続する、中等度以上の頭痛を繰り返す慢性的な疾患であり、有病率が高いことでも知られている。また、社会経済および個人の生活への影響が強いことや、ストレスとの関係が多く取り沙汰されている。このような背景から、片頭痛の治療法として薬物療法と併用あるいは単独での非薬物療法が施行されている。片頭痛に対する非薬物療法は、行動療法、認知療法などさまざまな治療法が行われている。その中で、バイオフィードバック療法の有効性は高いと言われている。しかし、これらの研究における治療効果の指標は質問紙や紙媒体の日記で行われていることが多い。

近年、質問紙による調査において想起によるバイアスの存在が知られるようになった。また、紙媒体の日記では、見かけ上日記は記載されているが、実際には診察日直前にまとめて記載するといった偽りのコンプライアンスが良い状態の存在が明らかになっている。このような背景から、エコロジカルモメンタリーアセスメント (ecological momentary assessment : EMA) を採用した電子日記が用いられるようになってきている。EMAとは、事象をそれが生じたその場かつその時点で評価記録することにより、想起によるバイアスを避け、妥当性を最大にしようとする手法である。本研究では、EMAを採用した電子日記により、片頭痛に対するバイオフィードバック療法の効果を randomized controlled trial (RCT) の方法を用いて検証することを目的とした。

【対象と方法】対象者は国際頭痛分類第2版（日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会）の片頭痛の診断項目を満たした26名の女性と1名の男性であった。対象者をランダムに治療群と統制群に振り分け、4週間の観察期間を置いた後に、10週間の治療期間、あるいは待機期間を経て、4週間の観察期間を設定した。治療前後の4週間の間に電子日記にて頭痛の強さ、心理的ストレス、不安、気分の落ち込み、イライラ、日常生活への支障の各項目を1日5回、0~100のビジュアルアナログスケール (visual analog scale : VAS) を用いて、頭痛に対する薬物を服用した場合はその旨を記録した。

【結果】分析には、VASで測定した各項目と、4週間における頭痛発作の頻度（頭痛に対する薬物を服用した日を頭痛発作があった日とみなした）、頭痛の強さが50以上と記録された日の日数を対象とした。VASで測定した各項目を治療期間の前後でグループによる差があるかについてマルチレベルモデルを使用して解析した。その結果、すべての項目に交互

作用が有意に認められた。頭痛発作の頻度と頭痛強度が50以上であった日の日数については、治療前後での差を算出し、その差を独立した $t$ 検定を用いてグループによる違いがあるかを検討した。その結果、発作の頻度は治療群が1.9日減少していたのに対して待機群は0.7日増加しており、両群に有意差が認められた。また、頭痛強度が50以上であった日数は、治療群は2.3日減少していたのに対して、待機群は0.2日の減少にとどまり、有意な差が認められた。

【結論】これらの結果から、バイオフィードバック療法により頭痛の強さ、頭痛の頻度が減少しただけではなく、心理的ストレス、不安、イライラ感、生活の支障度が改善した。本研究は片頭痛に対するバイオフィードバック療法の効果について、EMAを採用して測定した世界で初めての研究であり、先行研究と比べて信頼度の高い結果が得られたと言える。