

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

|           |   |
|-----------|---|
| タイトル      | 学位(博士)授与の記録   |
| 別タイトル     | REPORTS OF DEGREES GRANTED (DOCTOR)   |
| 作成者(著者)   | 東邦大学医学会編集委員会  |
| 公開者       | 東邦大学医学会   |
| 発行日       | 2018.03.01  |
| ISSN      | 00408670  |
| 掲載情報      | 東邦医学会雑誌. 65(1). p.63 74.  |
| 資料種別      | その他   |
| 著者版フラグ    | publisher   |
| メタデータのURL | <a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD77384378">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD77384378</a> |

## 学位（博士）授与の記録

すが きくこ  
菅 規久子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第553号

学位授与の日付：平成29年3月28日

主 論 文：Impact of left heart bypass on arterial oxygenation during one-lung ventilation for thoracic aortic surgery  
(下行大動脈瘤手術における分離肺換気中の酸素化に及ぼす左心バイパスの影響)

著 者：Suga K, Kobayashi Y, Ochiai R

公 表 誌：J Cardiothorac Vasc Anesth (DOI: 10.1053/j.jvca.2016.09.026)

### 論文内容の要旨

【目的】左開胸で行う大動脈瘤手術（遠位弓部大動脈置換術，下行大動脈置換術および胸腹部大動脈置換術）は，術中長時間の分離肺換気（one-lung ventilation：OLV）を維持しなければならず呼吸循環管理に難渋する．左開胸で行う大動脈瘤手術における補助循環として，左上肺静脈（left upper pulmonary vein：LUPV）を介しての左房脱血，下行または大腿動脈送血による左心バイパス（left heart bypass：LHB）法では，片肺で長時間の酸素化の維持が必要となり，低肺機能患者には不相当と考えられている．しかし，LHB中に良好な酸素化が得られたとの報告もあり，左心バイパス中の酸素化の機序については明らかにされていない．われわれはLUPVに脱血管が挿入され，LHB開始前に経皮的酸素飽和度が上昇する症例を数例経験した．そこで，今回はLHB法による酸素化改善の機序について検討を行った．

【対象と方法】対象は左開胸で行う大動脈瘤手術を受ける患者50人とした．全身麻酔を導入し，気管挿管した後，右内頸静脈より肺動脈カテーテル（pulmonary artery catheter：PAC）を挿入した．患者を右側臥位にし，OLVを確立し，手術を開始した．ヘパリン投与2分後（point1：P1），脱血管挿入2分後（P2），LHB開始直前（P3），LHB開始10分後（P4）の4時点で右橈骨動脈から採血しPaO<sub>2</sub>を測定した．また，OLV開始からヘパリン投与までの時間（time1：T1）を測定した．また，脱血管挿入からLHB開始までの時間（T2）も測定した．さらに，P1とP3の2時点でPACから得られた心係数（cardiac index：CI）を記録した．吸入酸素濃度は100%とし，その他の人工呼吸器の設定は担当麻酔科医に委ねたが，ヘパリン投与後からLHB開始10分後までは設定の変更は行わないこととした．PaO<sub>2</sub>の比較には一元配置分散分析を行い，その後の検定としてテューキーの範囲検定を用い，CIの比較にはスチューデントの*t*検定を用い，*p*<0.05を有意とした．

【結果】9人を除外し，41人の患者からデータを得た．P1，P2，P3，P4におけるPaO<sub>2</sub>の平均±標準偏差（mmHg）は，それぞれ244±121，250±123，419±122，430±109であった．P1とP3（*p*<0.0001），P1とP4（*p*<0.0001），P2とP3（*p*<0.0001），P2とP4（*p*<0.0001）の比較で有意なPaO<sub>2</sub>上昇を認めた．P1とP2（*p*=0.99），P3とP4（*p*=0.98）の比較では有意なPaO<sub>2</sub>上昇を認めなかった．P1とP3におけるCIの平均±標準偏差（l/min/m<sup>2</sup>）は，それぞれ2.1±0.6，2.1±0.6で有意差を認めなかった（*p*=0.95）．T1およびT2の中央値（範囲）は，それぞれ124（51～238）分，6（3～32）分であった．

【考察】LHB中の酸素化の変化はOLVや血行動態に依存している．側臥位でのOLV中の肺血流量は重力や低酸素性肺血管収縮，肺虚脱による影響を受けるが，本研究ではOLV開始からヘパリン投与までの時間T1が51～238分と長かったことから，さまざまな因子による変化はヘパリン投与までに終了し，脱血管挿入時やLHB中には影響はなかったと考えられる．また，酸素化改善のタイミングは，脱血管挿入後ではあるが，LHB開始前であり，LHB開始に伴う現象とは言えない．脱血管挿入前後の心拍出量にも変化が認められなかったことから，LUPVから挿入された脱血管そのものによって生じた換気血流比の改善と肺内シャント量の減少によって酸素化が改善したと考えられる．つまり，脱血管挿入という物理的な因子により左肺血管抵抗が上昇し，酸素化が不良な左肺を灌流する血流量が減少し，dependent lung（右肺）に血流がシフトするため，著明な酸素化改善が得られたと推察できる．また今回，脱血管挿入後2分の時点では橈骨動脈採

血での酸素化の改善は認めていないが、肺血流のシフトを介して換気血流比が好転し、動脈血酸素分圧の上昇に反映されるためには数分を要するため、脱血管挿入直後に変化は認められなかったと考えられる。LHB法で酸素化が改善する機序の解明がなされ、安全な術中管理が保証されれば、低肺機能患者にもLHB法を選択しやすくなり、結果的には治療成績の向上につながるかもしれない。

【結語】OLVを必要とする左開胸で行う大動脈瘤手術の補助循環として用いるLHB法において、LHB開始前のLUPVから左房への脱血管挿入が酸素化の改善に寄与していた。

はや た えいじろう  
早 田 英二郎

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第554号

学位授与の日付：平成29年3月28日

主 論 文：Informing health policy in Japan: A mixed-model estimation to compare the cost of illness of cervical cancer and endometrial cancer  
(子宮頸癌と子宮体癌の疾病費用および将来取るべき政策の比較)

著 者：Hayata E, Seto K, Kitazawa T, Matsumoto K, Morita M, Hasegawa T

公 表 誌：J Obstet Gynaecol Res 42: 446-456, 2016

## 論文内容の要旨

【目的】子宮頸癌と子宮体癌は、両者とも子宮に発生する悪性腫瘍であるが、組織型、好発年齢、リスクファクター、治療法など、その臨床像は大きく異なるため、別個の疾患として捉えられている。子宮頸癌と子宮体癌がもたらす社会的負担もまた異なることが予想される。しかし、子宮頸癌および子宮体癌についての臨床的特徴については幅広い知見が得られているものの、社会的負担という観点から両者を比較検討したものは見られない。本研究は、社会的負担の観点から子宮頸癌と子宮体癌を比較し、将来的に与える社会的負担の変化と要因を明らかにすることで、取るべき政策の示唆を得ることを目的とする。

【方法】本研究では、社会的負担を検討するために、官庁統計データと、Rice D et al.によって提唱されたcost of illness法(COI法)を用いた。COI法は、直接費用、間接費用(罹病費用・死亡費用)によって構成されている。直接費用は、疾病によって直接生じる治療費、入院費、検査および薬剤等にかかる医療費である。間接費用は、疾病や死亡によって失われた機会費用である。罹病費用は、罹患により入院や通院をしたりすることによって失われる機会費用であり、死亡費用は、人的資本の喪失という観点から、死亡していなければ将来にわたって稼ぎ得たであろう所得の現在価値の合計額である。継時的な変化を検討するために、入手できる過去のデータを用いて1996~2011年のCOIを推計した。次に、将来予測を行うために、2通りの方法を用いて2014、2017、2020年のCOIを推計した。第1の方法は、健康関連指標(死亡率・人口当たり外来回数・人口当たり入院回数・平均在院日数・1回診療当たりの医療費)を2011年の値に固定し、日本の人口・年齢構成のみが変化すると仮定した場合の推計である(固定型推計)。第2の方法は、人口・年齢構成の変化に加え、健康関連指標の推移が現在のペースで今後も継続すると仮定した場合の推計である。1996年以降のデータから項目ごとに近似曲線(対数近似・線形近似)を計算した上で、その数式にのっとり、将来予測値を算出した。この方法では、死亡率等の将来予測を行う場合にいずれの近似を用いるかによって算出される推計値が異なる。全ての項目を対数近似から算出したもの(対数型推計)、全ての項目を線形近似から算出したもの(線形型推計)、項目により決定係数の高いほうの近似を用いて算出したもの(混合型推計)と、3パターンの推計を行った。本研究では、混合型推計が最も可能性が高い推計と考えられる。

【結果】2011年における子宮頸癌のCOIは1599億円、子宮体癌のCOIは995億円と推計された。子宮頸癌のCOIは、1996~2011年にかけて66%増加していると推計された。死亡数は増加しているが、死亡全体に占める65歳以上の割合はほぼ不変であり、平均死亡年齢の上昇はみられなかった。1人当たりの死亡費用は増加傾向にあった。子宮体癌のCOIは、1996~2011年にかけて138%増加していると推計された。死亡数は子宮頸癌と同様に増加している一方で、死亡全体に占

める 65 歳以上の割合と平均死亡年齢は上昇していた。1 人当たりの死亡費用は減少傾向にあった

将来推計では、現在の健康関連指標（死亡率・人口当たり外来回数・人口当たり入院回数・平均在院日数・1 回診療あたりの医療費）の推移が継続すると仮定した場合、子宮頸癌の COI は 2014 年でいったん減少したのちほぼ横ばいで推移すると予測された（2020 年 COI 推計値は、モデルにより 1543～1831 億円）。子宮体癌の COI は 2014 年でいったん減少したのち増加傾向で推移すると予測された（2020 年 COI 推計値は、モデルにより 991～1163 億円）。

【考察】子宮頸癌では、平均死亡年齢の上昇が認められず、人的資本価値の高い若年者の死亡数が減少しないことが要因と考えられた。今後さらに女性の社会進出が加速すると、COI は将来的に増加する可能性があるため、若年女性を対象にした介入は政策的にも優先度が高いと考えられる。子宮体癌では、医療の高度化により担癌状態で長期生存する間の直接費用、特に入院医療費の増加が要因であると考えられた。子宮体癌において外来治療や在宅医療のさらなる推進が COI の減少に寄与する可能性がある。

【結語】同じ臓器に発生する癌であっても、患者背景や疾患の特徴等によって COI の推移は異なることが分かる。各々の COI に影響を及ぼす因子を比較検討することにより、各疾患の経済的負担の特徴を評価することが可能となり、今後の医療政策の決定等に資すると考えられる。

かわ 河 越 尚 幸

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 555 号

学位授与の日付：平成 29 年 3 月 28 日

主 論 文：Investigation of metabolism of exogenous glucose at the early stage and onset of diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats using [1, 2, 3-<sup>13</sup>C] glucose breath tests

（[1, 2, 3-<sup>13</sup>C] グルコース呼気試験を用いた OLETF ラットにおける糖尿病発症前段階および糖尿病早期での外因性糖代謝の研究）

著 者：Kawagoe N, Kano O, Kijima S, Tanaka H, Takayanagi M, Urita Y

公 表 誌：PLoS One 11: e0160177, 2016

## 論文内容の要旨

【背景】糖代謝を評価するにはグルコースクランプ法がゴールドスタンダードであるが、前糖尿病段階の患者は米国だけでも 3000 万人以上いるため全員に施行するのは難しい。また、糖尿病は早期の兆候がない段階から治療が必要な段階まで広く存在する。そのため、非侵襲的で早期の変化が捉えられる検査が望まれる。今回われわれは<sup>13</sup>C-グルコースをラットに経口投与し、呼気試験を用いてその糖代謝の変化を評価した。<sup>13</sup>C-グルコースをラットに経口投与すると、胃から小腸へ排出し、小腸で吸収され、血流より肝臓に取り込まれる。そして、呼気試験で得られた<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 排出曲線は糖代謝を反映する。本研究では糖代謝のどこに異常があるのか、同一個体を使用し、経時的変化を検討した。

【対象および方法】対象は Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット 8 匹とコントロールラットである、Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ラット 8 匹を使用した。これらは 1984 年に徳島で開発され、2 型糖尿病モデルとして使われている。遅発性に 18 週頃より高血糖が出現し、25 週齢でほぼ 100%が糖尿病を発症、65 週頃インスリン欠乏状態となる。

餌はフリーアクセスとした。気温 23 ± 2°C、湿度は 55 ± 5% の飼育室で個々にケージへ入れ飼育した。明暗サイクルは 12 時間ごとである。

離乳直後 4 週齢からラットを飼育しハンドリング後、5 週齢より経時的に、[1-<sup>13</sup>C] glucose, [2-<sup>13</sup>C] glucose, [3-<sup>13</sup>C] glucose 3 種の呼気試験を順番で試行した。ラットは 24 時間絶食後に呼気試験を施行し、呼気 1.3l を採取した。その後、<sup>13</sup>C-glucose 100 mg/kg を溶液としてゾンデを用いて、ラットの胃内に投与し、10 分間隔で 180 分まで、90 秒間に呼気 150 ml 採取を繰り返した。呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を赤外線分光法により測定し、呼気排出曲線を作成した。統計学的有意性は p 値

が0.05未満とした。

【結果】5～25週までを5～13週の前半，14～19週の中盤，20～25週の後半，これら3群に分けて比較検討した。[1-<sup>13</sup>C] glucose 呼気試験の結果は area under the curve until 180 minutes (AUC<sub>180</sub>) は前半，中盤，後半とも OLETF ラット，LETO ラットの2群間で有意差を認めなかった。[2-<sup>13</sup>C] glucose 呼気試験の結果は，AUC<sub>180</sub> を比較したところ，最も前半の週数の OLETF ラットで，有意に低値 (p<0.01) であった。[3-<sup>13</sup>C] glucose 呼気試験の結果は，AUC<sub>180</sub> を比較したところ，22～25週で OLETF ラットの方が有意に高値 (p<0.01) であった。Time required to reach the maximum concentration (Tmax) は全期間を通して OLETF ラットで有意に低値であった。

【考察および結語】糖代謝は腸管より吸収され，肝細胞への糖の取り込み，ミトコンドリアでの tricarboxylic acid cycle (TCA) 回路を用いた好氣的解糖を行い adenosine triphosphate (ATP) 合成される経路と，糖を肝細胞で取り込み，嫌氣的解糖を経て ATP 合成される経路とがある。また，糖は糖新生やその他の側副路へと回ることもある。

一生涯を通して，糖尿病発症前より同一ラットで経時的に2型糖尿病の病態を，呼気試験を用いて検討した報告はまだない。そこで，今回われわれは，糖尿病発症までの前糖尿病状態の糖代謝について，ラットを呼気試験の手法を用いて検討した。

[1-<sup>13</sup>C] glucose はグルコースの酸化およびグルコースの uptake を反映するが，[1-<sup>13</sup>C] glucose 呼気試験の結果より AUC<sub>180</sub> は有意差を認めない。Tmax は全期間を通して OLETF ラットにおいて遅れている。これより，糖代謝障害は早期より糖取り込みの障害を来していることが示唆される。

経時変化では，[2-<sup>13</sup>C] glucose を投与することにより6～12週で OLETF ラットに有意な AUC 低下，[3-<sup>13</sup>C] glucose を投与することにより22～25週で OLETF ラットに有意な AUC の増加がある。この結果から，[2-<sup>13</sup>C] glucose は速い酸化を，[3-<sup>13</sup>C] glucose は TCA 回路へ入る前までの酸化を反映するが，肥満などを来した段階では糖酸化は抑制され，その後血糖値を正常に保つため年齢が進むにつれて亢進していくことが示唆された。

[3-<sup>13</sup>C] glucose 呼気試験の結果より糖尿病発症直前の段階 (22～25週) では，AUC<sub>180</sub> は OLETF ラットで上昇している，血糖上昇による対応として解糖系を亢進していることが示唆された。

[2-<sup>13</sup>C] glucose では OLETF ラットで6～12週の AUC に低値を認めたことから，TCA 回路の糖酸化に障害を来していると思われる。これは肥満などによりすでに前糖尿病初期段階より，糖酸化が障害されることに由来すると思われる。

ひら た みち お  
平 田 倫 生

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：甲第556号

学位授与の日付：平成29年3月28日

主 論 文：Risk factors of infant anemia in the perinatal period  
(周産期における乳児貧血の危険因子に関する検討)

著 者：Hirata M, Kusakawa I, Ohde S, Yamanaka M, Yoda H

公 表 誌：Pediatr Int (DOI: 10.1111/ped.13174)

## 論文内容の要旨

【背景】乳児期は鉄欠乏性貧血を発症しやすい時期である。乳児貧血はその後の児の身体的成長のみならず，神経学的な発達にもさまざまな影響を与えるため，小児科医は早期診断と治療を常に心がけている。乳児貧血の一因として，母親から胎盤を通して胎児期に受け取る鉄不足がある。欧米では，その対策として，出産時の臍帯結紮を意識的に遅らせる late clamping や臍帯のミルクによる臍帯血の積極的な新生児側への輸血が行われるようになった。しかし，本邦では新生児黄疸のリスクを上昇させる理由から，現状では推奨されていない。

【目的】今回の研究は，周産期におけるさまざまな因子と乳児期，とくに乳児期後期の貧血との関連を統計学的手法を用いて検討し，加えて周産期における乳児貧血発症の危険因子の特定と，新生児蘇生時の新生児へ臍帯血輸血の有効性についての検証を試みた。

【方法】2011年8月～2014年7月に聖路加国際病院で出生した正期産児を対象に、その母の妊娠後期の血算、臍帯血ガス分析、児の3、6、9カ月時の血算データを比較検討した。また、妊娠時母体への鉄剤投与の有無、児の栄養方法、児の黄疸に対する光線療法の有無についても併せて検討を行った。統計解析には多変量解析を用いた。

【結果】3472名の正期産児が対象となった。平均在胎週数は39週、出生体重は3053gだった。児への光線療法施行率は全体の6%だった。生後6、9カ月を乳児期後期と設定し、母体と児の双方のデータが得られたのは193例だった。貧血の診断には、ヘモグロビンとmean corpuscular volume (MCV)を用いた。

多変量解析によって乳児期後期の貧血と有意な関連を認めた因子は、児の栄養方法と臍帯血ヘモグロビン値だった。児の栄養方法では、完全母乳栄養児が最も貧血になりやすく、混合栄養、人工乳栄養の順で、貧血を発症するリスクが有意に低くなった。また、臍帯血のヘモグロビン値が高いほど乳児期後期の貧血の発症率は有意に低くなった。乳児期後期の貧血と妊娠中の母体への鉄剤投与や光線療法を必要とした新生児黄疸の発症との間には、統計学的な関連性は認められなかった。

【考察】発展途上国での母乳栄養と乳児貧血との関連は、過去の研究でも言及されてきたが、今回の検討で、社会的に栄養学的な状況の良好な本邦においても同様の傾向が認められた。また、乳児期後期の貧血と妊娠時の鉄剤投与の間に関連がなかったことから、乳児期の長期間におよぶ完全母乳栄養児については、貯蔵鉄の減少に対する乳児への積極的な鉄補給を含めた栄養学的対策が必要であることが示唆された。

また過去の研究より、新生児蘇生時の臍帯のlate clampingやミルクングといった手技により、臍帯血が新生児側に輸血されることによって、新生児のヘモグロビン値、ヘマトクリット値が上昇することが明らかにされている。本邦ではこれらの手技は黄疸の発症率を上昇させる可能性があるという観点から、早産低出生体重児に限定されて施行され、正期産児の蘇生ガイドライン上は推奨が見送られてきた経緯がある。今回の検討では、児の黄疸に対する光線療法の施行率と貧血の間に関連がなかったことから、乳児期後期貧血の予防の観点からも、本邦でもこれらの手技が安全で有効である可能性が示唆されたが、この点に関しては更なる研究の蓄積が必要である。

【結論】乳児期後期の貧血と有意な相関を認めた周産期における因子は、児の栄養方法と臍帯血ヘモグロビン値だった。完全母乳栄養児ほど、臍帯血ヘモグロビン値が低いほど乳児期後期に貧血を発症しやすい傾向があった。

## ば ば よう こ 馬 場 遥 子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第557号

学位授与の日付：平成29年3月28日

主 論 文：Stigma toward psychosis and its formulation process: Prejudice and discrimination against early stages of schizophrenia

（精神病に対するスティグマとその形成過程：統合失調症早期段階に対する偏見と差別）

著 者：Baba Y, Nemoto T, Tsujino N, Yamaguchi T, Katagiri N, Mizuno M

公 表 誌：Compr Psychiatry 73: 181-186, 2017

## 論文内容の要旨

【目的】精神疾患に対するスティグマは、現在も根深く存在している。最近では精神疾患の早期介入の重要性が報告されており、未治療期間の短縮が予後を改善する可能性が示唆されている。さらに予防という観点から、発症前段階である精神病発症危険状態（at-risk mental state：ARMS）の概念が注目されており、この時期から介入することで、発症後の予後の改善のみならず、発症の遅延、さらには発症自体を予防するという点で好ましい結果が示されている。しかし、スティグマが受診行動や援助希求行動の妨げとなり、早期介入を困難にしている可能性が指摘されてきた。より早期の介入をめざし、精神病を発症前段階からの病期で分けて各段階のスティグマを調査し、その形成過程を検討し、未治療期間の短縮へ向けた知見を得ることを目的とした。

【方法】対象は、一般市民（一般群）、精神科通院患者（患者群）、精神医療従事者（医療者群）とし、精神病様体験

(psychotic-like-experience : PLE), ARMS, 統合失調症, うつ病の仮想症例を提示し, ステイグマの強度を調査した. なお PLE とは, 奇妙な感覚や出来事といった, 一過性の幻覚や妄想様の体験を指す. 最近, ステイグマ低減の目標は, 知識の増大や態度 (偏見 : prejudice) の改善だけでなく, 実際の行動 (差別 : discrimination) の改善にあると言われている. そこで今回われわれは, ステイグマを偏見と差別に分けて評価することとし, 偏見のスケールは, Pescosolido et al. の研究で使用された尺度を修正したものを, 差別のスケールは社会的距離尺度を使用した. 各スケールの合計点を, 各回答者属性において症例ごとの 4 群間で, 各病期において回答者属性ごとの 3 群間で比較した. 比較には一元配置分散分析を用い, Tukey の honestly significant difference (HSD) 法 (5%水準) による多重比較検定を行った.

【結果】一般群 149 名, 患者群 97 名, 医療者群 119 名, 計 365 名のデータを集計した. 各回答者属性において, 4 つの疾患の「偏見」の合計点を比較したところ, 一般群では, PLE ( $40.87 \pm 9.84$ ) が最も低く, 次いで ARMS ( $49.54 \pm 7.17$ ), うつ病 ( $51.66 \pm 8.62$ ), 統合失調症 ( $53.76 \pm 7.85$ ) の順で偏見が高まり, PLE と他の疾患において有意差を認めた. 患者群では, PLE ( $44.83 \pm 9.01$ ) が最も低く, 次いで ARMS ( $48.31 \pm 7.64$ ), うつ病 ( $49.39 \pm 8.15$ ), 統合失調症 ( $51.33 \pm 8.36$ ) の順で偏見が高まり, PLE と他の疾患において有意差を認めた. 医療者群では, PLE ( $41.20 \pm 8.02$ ) が最も低く, 次いで ARMS ( $45.56 \pm 6.02$ ), うつ病 ( $45.81 \pm 6.56$ ), 統合失調症 ( $50.04 \pm 7.03$ ) の順で偏見が高まった. ARMS とうつ病の間には有意差を認めなかった. 各回答者属性において, 4 つの疾患の「差別」の合計点を比較したところ, 一般群では, PLE ( $19.07 \pm 9.03$ ) が最も低く, 次いで ARMS ( $26.58 \pm 10.06$ ), うつ病 ( $29.68 \pm 9.57$ ), 統合失調症 ( $33.43 \pm 9.76$ ) の順で偏見が高まり, 全てにおいて有意差を認めた. 患者群では, PLE ( $19.70 \pm 9.19$ ) が最も低く, 次いで ARMS ( $24.32 \pm 8.65$ ), うつ病 ( $25.79 \pm 9.37$ ), 統合失調症 ( $28.77 \pm 9.77$ ) の順で偏見が高まり, PLE と他の疾患において有意差を認めた. 医療者群では, PLE ( $19.90 \pm 8.66$ ) が最も低く, 次いで ARMS ( $24.03 \pm 8.93$ ), うつ病 ( $24.78 \pm 8.03$ ), 統合失調症 ( $29.96 \pm 8.36$ ) の順で偏見が高まった. ARMS とうつ病の間には有意差は認めなかった. 続いて, 各病期において回答者属性ごとの 3 群間比較を行った. PLE に関して, 「偏見」は, 一般群 ( $40.87 \pm 9.84$ ), 医療者群 ( $41.20 \pm 8.02$ ), 患者群 ( $44.83 \pm 9.01$ ) であり, 医療者群と患者群において有意差を認めた. 「差別」は, 一般群 ( $19.07 \pm 9.03$ ), 患者群 ( $19.70 \pm 9.19$ ), 医療者群 ( $19.90 \pm 8.66$ ) であり, いずれの群間においても有意差は認めなかった. ARMS に関して, 「偏見」は, 医療者群 ( $45.56 \pm 6.02$ ), 患者群 ( $48.31 \pm 7.64$ ), 一般群 ( $49.54 \pm 7.17$ ) であり, 医療者群と患者群において有意差を認めた. 「差別」は, 医療者群 ( $24.03 \pm 8.93$ ), 患者群 ( $24.32 \pm 8.65$ ), 一般群 ( $26.58 \pm 10.06$ ) であり, いずれの群間においても有意差は認めなかった. 統合失調症に関して, 「偏見」は, 医療者群 ( $50.04 \pm 7.03$ ), 患者群 ( $51.33 \pm 8.36$ ), 一般群 ( $53.76 \pm 7.85$ ) であり, 患者群と一般群において有意差を認めた. 「差別」は, 患者群 ( $28.77 \pm 9.77$ ), 医療者群 ( $29.96 \pm 8.36$ ), 一般群 ( $33.43 \pm 9.76$ ) であり, 医療者群と一般群において有意差を認めた. 全群において, 重症度が上がるごとにステイグマが高まることが分かった. さらに一般群においては, 医療者群との相対比較を通して, PLE の段階では, 偏見・差別共に低いが, ARMS の段階になると偏見が高まり, さらに統合失調症の段階になると差別も高まるという形成過程を経ることが分かった.

【考察および結語】ARMS の段階から偏見が高まることから, 偏見のために, 精神病の前兆を自覚しながらも受診を躊躇し, ARMS の段階で受診につながらず, 統合失調症の発症を未然に予防できない事態が生じている可能性が考えられ, 統合失調症のみならず, その前段階である ARMS に対しても正しい知識の普及や啓発活動を進め, ステイグマの低減に努める必要があると考えられた.

なか みち み ほ  
中 道 美 保

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第558号

学位授与の日付：平成29年3月28日

主 論 文：Basic fibroblast growth factor induces angiogenic properties of fibrocytes to stimulate vascular formation during wound healing  
(好塩基性線維芽細胞成長因子は血管新生性の骨髄間葉系前駆細胞を誘導して創傷治癒期の血管新生を促進する)

著 者：Nakamichi M, Akishima-Fukasawa Y, Fujisawa C, Mikami T, Onishi K, Akasaka Y

公 表 誌：Am J Pathol 186: 3203–3216, 2016 (DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.015)

## 論文内容の要旨

【背景と目的】受傷した皮膚では一過性の修復組織である肉芽組織が生じ、炎症消退とともに瘢痕に置き換わる。この肉芽組織は線維芽細胞や血管内皮から複雑に構成され、両細胞の由来は解明されていない。近年白血球マーカーを発現し細胞外基質を産生する骨髄由来間葉系前駆細胞 fibrocyte が同定され、線維化における骨髄血球の直接的関与が *in vitro* で推定されているが、*in vivo* での fibrocyte は不明な点が多い。また一過性に生じる肉芽組織を構成する線維芽細胞や内皮細胞の相互関係や、両細胞の発生母地における fibrocyte の関与も不明である。本研究では血管増殖刺激因子 basic fibroblast growth factor (bFGF) による人為的な血管新生の促進過程で fibrocyte の発現性を解析し、同細胞による血管新生への関与を検討し、骨髄細胞による組織修復の直接的関与を実証することを目的とした。

【方法】Sprague-Dawley rat (雄, 12 週齢) に全層性皮膚潰瘍を作成し ① bFGF (10 ng/cm<sup>2</sup>) 投与群, ② Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A ; 1 μg/cm<sup>2</sup>) 投与群, ③ Phosphate-buffered saline (PBS) 投与群を作成した。投与 2, 4, 6, 7, 14 日目の創部組織を採取し, messenger ribonucleic acid (mRNA) 抽出と組織標本作製に供した。新生血管数の定量化は von Willebrand factor 免疫染色と, CD34, α-smooth muscle actin, podoplanin を用いた免疫三重染色から評価した。Fibrocyte は CD34, CD45, CD11b と pro-collagen I の蛍光二重染色で 3 種類の異なる fibrocyte を同定し, それらの発現性を検討した。さらに real-time polymerase chain reaction (PCR) 法から mRNA レベルの発現性も検討した。血管新生に深く関与する血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) は CD34, fetal liver kinase-1 (Flk-1) を用いた蛍光二重染色から同定し, EPC と fibrocyte を比較検討した。bFGF 反応性の検証のため, bFGF シグナル伝達に重要な受容体 FGF-receptor1 (FGFR1) のノックアウト実験を施行した。すなわちヒト・ラットに共通した FGFR1 シークエンスに対する small interfering RNA (siRNA) を作成し, これを遺伝性導入した皮膚組織において bFGF 反応の特異性を検証した。

【結果】血管数の定量や内皮細胞マーカー mRNA 発現による real-time PCR 法から bFGF 投与による血管新生促進効果が認められ, bFGF 投与創でも投与 4, 6 日目で細小動静脈の増加が確認された。この血管新生過程で投与 4 日目に CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte は緩やかな細胞網を形成し始め, 6 日後には血管内皮様構造を形成した。CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte 数は bFGF 投与 4, 6, 7 日目に有意な増加を認めた ( $p < 0.05$ )。しかしタイプの異なる CD45<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte と CD11b<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte は有意な増加がなく, 両細胞による血管様構造も認められなかった。一方, bFGF 投与創では EPC の増加はなく, また VEGF-A 投与創で CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte の増加や血管様構造は確認できなかった。さらに FGFR1 mRNA ノックダウン組織では, bFGF 投与 6 日目で CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte と血管様構造の減少による有意な阻害効果が確認された。したがって bFGF による CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte 誘導による血管新生には bFGF/FGFR1 システムが関与することが証明された。

【考察】従来から血管新生には VEGF による EPC の分化誘導が重要と考えられてきた。実際, 本研究でも VEGF 投与で EPC 誘導と血管新生促進が確認できたが, 異なる血管増殖刺激因子である bFGF による血管新生メカニズムとの違いは不明だった。今回の結果から bFGF 投与では EPC 誘導がなく, CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte 誘導による血管新生が認められた。よって VEGF と異なり bFGF は, CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyte 誘導から血管新生を促進し, 従来線維化能が主体と想定されてきた fibrocyte による血管新生能を初めて証明した。



受傷後生じる修復組織である肉芽組織では線維芽細胞や血管内皮細胞が短時間に発現し消失するため、判別が困難で両者の相互関係は不明な点が多い。文献的にはbFGF投与による血管内皮細胞の線維芽細胞への形質転換が報告されている。この形質転換は、CD34<sup>+</sup>/pro-collagen I<sup>+</sup> fibrocyteが、本実験で示したように血管新生期に内皮細胞様変化を示し、時間経過とともに線維芽細胞への分化が予想される現象と類似であることが示唆された。またVEGF投与による恒久的な血管形成のメカニズムと今回の修復組織における一過性の血管新生のメカニズムとの相違は明らかにされていない。今回の結果から後者の一過性の血管新生メカニズムとしては、血管新生期に一過性に血管構築に関与し時間経過とともに線維芽細胞に分化し癒痕化への寄与が予想されるfibrocyteの役割が示唆され、EPCとfibrocyteによる血管新生能の違いが示唆された。

【結語】本研究はこれまで不明であった修復組織の一過性の血管新生メカニズムに、最終的に線維化に寄与すると想定されるfibrocyteの血管新生への関与を証明し、新規の血管新生メカニズムを解明した。

なか がわ まち こ  
中 川 真智子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第559号

学位授与の日付：平成29年3月28日

主 論 文：Daytime nap controls toddlers' nighttime sleep  
(幼児の夜間睡眠に対する昼寝の影響について)

著 者：Nakagawa M, Ohta H, Nagaoki Y, Shimabukuro R, Asaka Y, Takahashi N, Nakazawa T, Kaneshi Y, Morioka K, Oishi Y, Azami Y, Ikeuchi M, Takahashi M, Hirata M, Ozawa M, Cho K, Kusakawa I, Yoda H

公 表 誌：Sci Rep (DOI: 10.1038/srep27246)

## 論文内容の要旨

【背景と目的】乳幼児期は睡眠パターンが大きく変化する時期であるが、幼児期早期の睡眠は1歳半頃になると、以後5歳まで同様の睡眠パターンになる、と言われている。

これまで乳幼児の睡眠研究は主に保護者へのアンケートが主流で昼寝が長いほど入床時刻が遅くなることが報告されてきた。しかし近年、客観的な指標となるモニタを使用する研究が推奨されるようになり、海外では2005年にAcebo et al.がアクチグラフを用いた研究を報告し、2歳未満の幼児にとって昼寝が夜間睡眠に大きく影響することを明らかにしたが、睡眠の発達において重要な1歳半児の対象者数が29人と少なかった。

今回われわれの研究では、1歳半の児において、夜間睡眠に対する昼寝の影響を調べるため50名の児を対象にアクチグラフを用いて計測した。1歳半の児を対象としたアクチグラフによる睡眠研究としては、わが国で初めての報告となる。

【方法】聖路加国際病院で出生し1歳半健診を受診した児を対象とした。早産児や明らかな精神発達遅滞がある児、先天性の疾患を診断されている児は対象外とした。72名中計測トラブルや睡眠表の欠損などの22名を除外した50名のうち、32名が男児で18名が女児であった。

睡眠活動評価にはアクチグラフ（マイクロ・ミニRC型、Ambulatory Monitoring Inc. (AMI社)、ニューヨーク、米国）を用いた。これは加速度計を内蔵した計測機器で、手首や足首、腰に連続装着して使用するものである。保護者に依頼し、対象者には腰ベルトを用いて連続した7日間機器を装着した。計測データはActMe software (ver.3.10.0.3, AMI社)、Action-W software (ver.2.4.20, AMI社)を用いて解析した。保護者には同時に睡眠表の記載を依頼した。睡眠表は24時間ごとに分単位で記載する形式で、昼寝時間、入床時刻、起床時刻、外していた時間の記載を依頼した。統計解析はSPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Armonk, ニューヨーク州、米国)を用い、カイ2乗検定およびt検定を行った。

【結果】対象者の平均在胎週数は39.5週、平均出生体重は3092.5g、計測時平均月齢は19.1カ月であった。各睡眠指標の平均値は、入床時刻21:12 (±1:04)、入眠時刻21:40 (±1:07)、起床時刻7:05 (±0:56)、入眠潜時27.3±21.3分、夜間睡眠時間9.4±1.0時間、昼寝時間1.9±0.8時間、1日の合計睡眠時間11.3±1.0時間、昼寝終了時刻15:13

( $\pm 2:08$ ), 睡眠効率  $87.6 \pm 9.3\%$ , 中途覚醒時間 (wake after sleep onset : WASO)  $68.3 \pm 51.6$  分であった。いずれも性差を認めず, 夜間睡眠時間と昼寝時間は, 平日と週末で差を認めなかった。

昼寝の長さや夜間睡眠の長さには負の相関関係があり ( $r = -0.57, p = 0.000$ ), 昼寝の長さや入眠時刻, 昼寝終了時刻との間には正の相関関係を認めた ( $r = 0.37, p = 0.008$ ), ( $r = 0.36, p = 0.011$ )。昼寝の長さと同様に, 昼寝終了時刻と夜間睡眠時間にも負の相関関係があり ( $r = -0.31, p = 0.028$ ), 昼寝終了時刻や入眠時刻, 昼寝時間には正の相関関係を認めた ( $r = 0.52, p = 0.000$ ), ( $r = 0.36, p = 0.011$ )。これらの結果から, 長すぎる昼寝や, 午後遅い時間帯の昼寝により夜間睡眠時間が短くなり, 入眠時刻が遅くなることが分かった。

【考察と結語】夜間睡眠に昼寝が影響することは, 保護者へのアンケート調査で明らかにされてきていたが, 今回の研究では活動時間が客観的に確認できるアクチグラフを用い, 1歳半前後の睡眠について以下の2点が明らかになった。

1つは昼寝が長いと夜間睡眠時間が短くなり, 入眠時刻が遅くなる点である。このうち昼寝の長さや入眠時刻の相関については Acebo et al. の先行研究で相関を認めておらず, われわれの研究では異なる結果となった。理由として, Acebo et al. の研究では昼寝の評価を30分単位の記録として評価しており誤差が大きくなった可能性と, 対象者数が少なかった点 (今回50名, Acebo et al. は29名) が考えられた。2つめは昼寝終了時刻が遅くなると, 入眠時刻が遅くなり夜間睡眠時間が短縮するということである。この2点により, 夜間睡眠時間を長く保つには, 昼寝を短縮させるために昼寝を早く切り上げるのが有効と言えるだろう。

さらに興味深いことに, 昼寝の長さは1日の合計睡眠時間 (昼寝+夜間睡眠) と相関を認めず, 昼寝が短い児は夜長く寝て, 昼寝が長い児は夜間睡眠時間が短いという結果であった。小児の健康および発達にとって昼寝と夜間睡眠のどちらが重要なのか, という点に関してははまだ明らかになっておらず, これに関してはさらなる研究が必要である。

しぎ やま ふみ か  
鳴 山 文 華

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第560号

学位授与の日付: 平成29年3月28日

主 論 文: Linagliptin improves endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized study of linagliptin effectiveness on endothelial function  
(2型糖尿病におけるFMDを使用したリナグリプチンの血管内皮機能への影響に関する無作為比較研究)

著 者: Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Iga R, Kobayashi Y, Kanda E, Uchino H, Hirose T  
公 表 誌: J Diabetes Investig (DOI: 10.1111/jdi.12587)

## 論文内容の要旨

【背景】糖尿病は心血管疾患等の主要リスク要因であり, 心血管合併症の進展抑制は極めて重要である。これまでの研究で2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性が早期の血管内皮機能障害やアテローム動脈硬化症の発症と進展に密接に関係していることが示唆されている。近年では, 潜在的な段階での疾病の早期発見を目的として, 非侵襲性デバイスによりアテローム性動脈硬化症の経時的変化の評価が行われている。中でも血流依存性血管拡張反応検査 (flow-mediated dilation : FMD) は血管内皮機能を測定し, 心血管イベントの予後を予測するものとされている。現在, 多くの2型糖尿病治療薬が使用されており, その1つであるdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬においては心血管イベント抑制効果を調査した3つの大規模臨床試験が既に行われ, いずれもプラセボ群と比較して非劣勢であった。

【目的】本研究ではDPP-4阻害薬の1つであるリナグリプチンの有効性および血管内皮機能への効果を明らかにする目的でFMDおよび心臓足首血管指数 (cardio ankle vascular index : CAVI) を用いて世界で広く汎用されているメトホルミン追加投与群またはコントロール群 (現行治療維持群) と比較検討した。

【方法】本研究は医師主導の多施設共同前向き無作為化3群間比較オープン研究である。対象は食事・運動療法に加え, メトホルミン750 mg/day, またはメトホルミン750 mg/dayに加え1種類の経口血糖降下薬を用いて12週間以上加療を

継続し、HbA1c 値 (National Glycohemoglobin Standardization Program : NGSP) が 6.0% 以上 8.0% 未満、20 歳以上 80 歳未満の 2 型糖尿病患者 96 名。対象者をコントロール群、メトホルミン追加群、リナグリプチン追加群の 3 群に割付けし、ベースラインと 16 週後の FMD, CAVI ならびに採血・尿検査結果を用いてリナグリプチンの血管内皮機能への効果を比較検討した。

【結果】リナグリプチン追加群でベースラインから 16 週間後の FMD 変化量において有意な改善を認めた ( $p < 0.05$ )。他の 2 群では FMD 変化量に有意な差はなく、また群間の有意差も認めなかった。CAVI はベースライン、16 週、変化量において各群内および 3 群間で有意な差は認めなかった。HbA1c は 16 週の値がメトホルミン追加群、リナグリプチン群で有意に低下し、空腹時血糖値はリナグリプチン群でのみ有意に低下した。インスリン抵抗性の指標となる homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) はメトホルミン追加群でのみ改善していた。単回帰分析ならびに重回帰分析の結果 FMD の変化量と有意に相関のある項目としてアポリポ蛋白 B の変化量、ベースラインでの FMD、性別の 3 項目が検出された。上記 3 項目の中でアポリポ蛋白 B 変化量はリナグリプチン群のみで有意に減少していた。

【考察】メトホルミン 750 mg で加療され HbA1c 6~8% 台に血糖コントロールされている 2 型糖尿病患者に対しリナグリプチン 5 mg の追加投与は血糖コントロールの改善に加え血管内皮機能の改善にも効果があることが示唆された。HbA1c はメトホルミン追加群、リナグリプチン群の両方で改善しており、HOMA-IR はメトホルミン追加群でのみ改善していたが FMD 変化量の改善を認めたのはリナグリプチン群のみであった。これまで、インスリン抵抗性が動脈硬化の発症・進展に強く影響していると考えられてきたが、本研究ではインスリン抵抗性が改善したメトホルミン群では FMD・CAVI の値に有意な差は認めず、リナグリプチンの血管内皮機能改善作用には血糖降下やインスリン抵抗性とは異なる機序が関係していると推察された。アポリポ蛋白 B が FMD の変化量と有意に相関していることが明らかとなったが、アポリポ蛋白 B は心血管疾患の予測因子としても知られており、既報でも DPP-4 阻害薬のシタグリプチンやビルダグリプチンはアポリポ蛋白 B48 を低下させることが明らかとなっている。本研究ではアポリポ蛋白 B 総量として測定されていることから、アポリポ蛋白 B48 と B100 を分けての考察はできないが、リナグリプチン群でのみ有意なアポリポ蛋白 B の減少を認めており、FMD 変化量に影響した可能性が考慮される。本研究は日本人を対象にした少人数の前向きオープン研究であることから、今後さらに大規模のさまざまな人種を対象にし、リナグリプチンの抗動脈硬化作用を検討していく必要があると考えられる。

【結語】メトホルミン 750 mg/day で加療中の HbA1c 6~8% の日本人 2 型糖尿病に対するリナグリプチン 5 mg/day の追加投与は、血糖コントロール改善のみならず血管内皮機能改善効果を有し、動脈硬化の抑制効果が期待される。

みやもと あつし  
宮本 篤

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：甲第 561 号

学位授与の日付：平成 29 年 3 月 28 日

主 論 文：HRCT features of surgically resected invasive mucinous adenocarcinoma associated with interstitial pneumonia  
(間質性肺炎に合併した浸潤性粘液腺癌外科切除例の高分解能 CT 所見の特徴について)

著 者：Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Kishi K, Homma S

公 表 誌：Respirology (DOI: 10.1111/resp.12947)

## 論文内容の要旨

【背景および目的】原発性肺癌は間質性肺炎に高率に合併する。間質性肺炎合併浸潤性腺癌の高分解能 CT (high-resolution computed tomography : HRCT) 所見の検討はこれまでにない。間質性肺炎を合併しない浸潤性腺癌は結節/腫瘍を呈し、分葉、スピキュラ、血管収束像、胸膜陥入像といった悪性サインが HRCT の特徴とされる。間質性肺炎を合併しない粘液性腺癌のうち上皮内腺癌、微小浸潤型腺癌は結節を呈し、産生される粘液のために腫瘍辺縁不明瞭、小葉間隔壁で境界される腫瘍辺縁などが HRCT での特徴と報告されている。浸潤性粘液腺癌は一般に HRCT で肺炎様を呈し、気管支

透亮像, 泡状低吸収域, CT angiogram sign などが報告されている。これらの所見が間質性肺炎合併浸潤性腺癌例においてどのように認められるのか明らかになっていない。本研究は 1) 間質性肺炎に合併する浸潤型腺癌 42 例の臨床放射線学的特徴を明らかにすることと, 2) 線維化巣に接し, 肺炎様を呈する浸潤性粘液腺癌と, 結節/腫瘍を呈するその他の浸潤性腺癌それぞれ 11 例ずつについて HRCT 所見を比較し, 肺炎様を呈する浸潤性粘液腺癌が悪性腫瘍であると診断できるかどうか検証することを目的とする。

【方法】 間質性肺炎合併肺癌連続外科切除 112 例のうち 42 例が浸潤性腺癌であり, うち 14 例が浸潤性粘液腺癌であった。42 例のカルテ, 検査結果, HRCT 所見を検討した。浸潤性粘液腺癌は臨床的に肺以外に原発巣となり得る臓器がないことと, 病理組織学的に International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) の診断基準 (2011 年) に基づき診断された。

【結果】 間質性肺炎合併浸潤性粘液腺癌 14 例 (男/女: 10/4, 平均年齢  $68.4 \pm 12.0$  歳) およびその他の浸潤性腺癌 28 例 (男/女: 22/6, 平均年齢  $70.5 \pm 7.0$  歳) の臨床背景は, 間質性肺炎の基礎疾患, 間質性肺炎の画像パターン, 肺機能検査, 血清肺線維化マーカーに統計学的な差はなかったが, performance status や modified Medical Research Council (mMRC) といった自覚症状がその他の浸潤性腺癌で有意に重症であった。

HRCT で腫瘍は, 浸潤性粘液腺癌で肺炎様病変 ( $n=13$ ), その他の浸潤性腺癌で結節/腫瘍病変 ( $n=24$ ) が多く, それぞれ 11 例, 15 例が下葉の線維化病変と接して発生した。浸潤性粘液腺癌は 11 例全例が肺炎様病変で, その他の浸潤性腺癌は 11 例が結節/腫瘍, 4 例が肺炎様病変を呈した。肺炎様病変を呈した浸潤性粘液腺癌と結節/腫瘍病変を呈したその他の浸潤性腺癌それぞれ 11 例が代表的な画像と考えられたので, HRCT 所見を比較した。浸潤性粘液腺癌では, 粘液性腺癌に特徴的な CT 所見のうち, 腫瘍辺縁不明瞭 ( $n=10$ ), 小葉間隔壁で境界される腫瘍辺縁 ( $n=11$ ), 気管支透亮像 ( $n=11$ ), 泡状低吸収域 ( $n=8$ ) が, その他の浸潤性腺癌より統計学的に有意に高頻度に認められた。悪性サインは分葉 ( $n=11$ ), スピキュラ ( $n=9$ ), 血管集束像 ( $n=10$ ), 胸膜陥入像 ( $n=2$ ) が認められ, その頻度はその他の浸潤性腺癌と有意差がなかった。

手術までに腫瘍進展の経過が複数回 HRCT により追跡しえた症例の検討では, 線維化に広く接して腫瘍が位置し, 特に蜂巣肺が認められる症例では線維化病変内には進展せず主に正常肺野領域方向に増大していることが分かった。線維化組織が正常肺野領域よりも病的に硬いため, 腫瘍増大の方向は一定ではなく腫瘍は進展とともに形状が歪むと推察された。

下葉の線維化病変に接して発生した浸潤性粘液腺癌 11 例について線維化との関係を組織学的に検討した。腫瘍は線維化病変と広く接し, 主に正常肺野領域に存在した。線維化により拡大した気腔や囊胞の中にも腫瘍細胞が認められ, 線維化病変に浸潤していることが確認された。腫瘍が密接に接する線維化組織は, 蜂巣肺, 密な線維化, 細気管支周囲肺野の虚脱を伴う線維化などと多彩であった。以上から本腫瘍は 1) 線維化の種類にかかわらず広く線維化病変と接し, 2) 主に正常肺野領域に存在するが線維化病変内部にも浸潤し, 線維化と腫瘍発生には密接な関連があることが示唆された。

【結論】 間質性肺炎に合併する浸潤性腺癌は主に線維化に接して発生し, 1) 結節/腫瘍を呈する場合は, 間質性肺炎非合併例と同様に悪性サインが認められる。2) 悪性サインおよび粘液性腺癌に認められる HRCT 所見を伴い, 線維化病変に接することにより形状が歪んだ肺炎様病変は短期的な経過観察で消退しなければ浸潤性粘液腺癌を強く疑い, 組織検査を実施すべきである。

みね とも さ  
峰 友 紗

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第 562 号

学位授与の日付: 平成 29 年 3 月 28 日

主 論 文: Maternal smoking during pregnancy and rapid weight gain from birth to early infancy  
(妊娠中の母親の喫煙と乳児期初期の急激な体重増加との関連)

著 者: Mine T, Tanaka T, Nakasone T, Itokazu T, Yamagata Z, Nishiwaki Y

公 表 誌: J Epidemiol (DOI: 10.1016/j.je.2016.10.005)

## 論文内容の要旨

【背景および目的】妊娠中の母親の喫煙は、子宮内胎児発育不全による低出生体重児の出生だけでなく、乳幼児期の急激な体重増加や小児期の肥満に移行することが報告されている。さらに、生後2歳までの急激な体重増加は、成人期の循環器疾患やII型糖尿病発症との関連も示唆されている。妊娠中の母親の喫煙と乳幼児期の急激な体重増加との関連に関する研究は、欧米を中心に報告されているが、本邦およびアジア圏での報告はほとんどなく、またその量反応関係については明らかでない。

本研究は、妊娠中の母親の喫煙と乳児期初期（生後3～5カ月）の急激な体重増加との関連、およびその関連の量反応関係を明らかにすることを目的とする。

【対象および方法】本研究は、沖縄県が妊婦健康診査データおよび乳幼児健康診査データを、親子健康手帳番号により連結した「沖縄県妊婦・乳幼児健診データベース」の提供を受け、解析を行った。対象は2013年4月1日～2014年3月31日に沖縄県内全市町村において乳児前期健診を受診した児12373名のうち、母親の喫煙および児の体格に関する情報がそろい、在胎週数が37週以降かつ出生体重が2500グラム以上の児10433名である。早期産児および低出生体重児と乳幼児期の急激な体重増加との関連の報告もあり、本研究では、喫煙の直接的な影響を測定するために対象を限定した。

妊娠中の母親の喫煙状況により、「非喫煙」「禁煙」「喫煙1～5本」「喫煙5～10本」「喫煙11本以上」の5群に分け、乳児期初期の急激な体重増加については、Ong et al.の定義に従い、健診時のzスコアから出生児のzスコアの差を算出し評価した。母親の年齢、妊娠前の母親のbody mass index (BMI)、妊娠中の母親の体重増加、父親の喫煙（母の妊娠中）、児の性別、在胎週数、出生順位、出生体重、授乳方法で調整し、喫煙状況別の児が急激な体重増加になるリスク比を、ポワソン回帰を用い算出した。

【結果】妊娠中の母親の喫煙状況は、非喫煙8398名（80.3%）、禁煙1524名（14.8%）、喫煙511名（4.9%）だった。母親の年齢、妊娠前の母親のBMI、妊娠中の母親の体重増加、父親の喫煙、児の性別、在胎週数、出生順位で調整したモデル（調整済み基本モデル）では、児が急激な体重増加になるリスク比（95%信頼区間）は、非喫煙群を基準とし、禁煙群1.18（1.06-1.32）、喫煙1～5本群1.18（0.93-1.50）、喫煙6～10本群1.57（1.24-2.00）、喫煙11本以上群2.13（1.51-3.01）であり、量反応関係が認められた。前記の調整済みモデルに授乳方法、妊娠中の母親の体重増加を各々投入したモデルではリスク比はほぼ変化しなかった。一方、出生体重を投入し調整したリスク比は、禁煙群1.17（1.05-1.32）、喫煙1～5本群1.14（0.89-1.44）、喫煙6～10本群1.41（1.10-1.80）、喫煙11本以上群1.80（1.30-2.50）であり、リスク比の低減が認められたが、関連は残存した。

【考察】妊娠中の母親の喫煙と乳児期初期の急激な体重増加は、有意な関連および量反応関係が認められた。授乳方法や妊娠中の母親の体重増加など他の要因で調整後もその関連は認められ、独立した関連が示唆された。一方、出生体重で調整後は、リスク比の低減が認められ、出生体重は乳児期初期の急激な体重増加の主要な要因の1つであると考えられる。本研究では出生体重で調整後も関連が残存したことより、妊娠中の母親の喫煙と乳児期初期の急激な体重増加は、出生体重とも独立していることが示唆された。

妊娠中の喫煙が乳児期初期の急激な体重増加をもたらすメカニズムについてはまだ解明されていないが、ラットの研究では、少量のニコチンは出生後早期の脂肪量の増加につながることで、カテコールアミン系の神経系に作用し、衝動的な食欲が継続することも報告されており、出生体重を介さないメカニズムについても推測されている。

本研究の強みとして、大規模な集団を対象に、禁煙群や本数の少ない妊婦も含めた量反応関係の検討が可能だったこと、また出生後早期であり、生活習慣や運動などの影響を最低限にできたことが挙げられる。研究の限界として、喫煙に関する情報は妊娠初期のものであること、妊婦自身の自己申告であること、社会経済的要因に関する情報が不足している点が挙げられる。

【結論】妊娠中の母親の喫煙は、乳児期初期の急激な体重増加のリスクを増大し、その関連には量反応関係が認められた。