

学位（博士）授与の記録

かみ たに こうじろう
神 谷 耕次郎

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第469号

学位授与の日付：平成25年3月28日

主 論 文：Spinal posture in the sagittal plane is associated with future dependence in activities of daily living: A community-based cohort study of older adults in Japan
(脊柱姿勢が将来のADL低下に及ぼす影響の検討：地域在住高齢者コホートより)

著 者：Kamitani K, Michikawa T, Iwasawa S, Eto N, Tanaka T, Takebayashi T, Nishiwaki Y
公 表 誌：J Gerontol A Biol Sci Med Sci 68: 869-875, 2013

論文内容の要旨

【背景】日本は男女ともに世界で有数の長寿国であり、今後、より高度な高齢社会に移行すると考えられている。高齢層に比べ若年層の人口は極端に少なくなり、多くの高齢者は、できる限り自立した活動的な生活を送ることが求められている。脊柱姿勢が高齢者の日常生活動作（activities of daily living：ADL）の維持に重要であることのエビデンスが集積しつつあるが、これまでの報告は、時間断面研究がほとんどであり、追跡研究により脊柱姿勢と将来のADL低下の関連を明らかにした研究はきわめて少ない。また、対象者も脊椎の変形や骨粗鬆症と診断されている患者を対象にした臨床研究がほとんどであり、地域住民を対象としたコミュニティベースの追跡研究のエビデンスが欠落している。

一方で、脊柱姿勢は、頸椎、胸椎、腰椎、骨盤といった複数の要素から構成され、細部にわたる検討は、X線による評価が主であり、特別な設備のない地域保健の現場での評価が困難であった。近年、操作が簡便かつ非侵襲性で、携行も可能な脊柱姿勢評価法が開発され、矢状面の脊柱姿勢を胸椎湾曲角、腰椎湾曲角、仙骨傾斜角、脊柱前傾角に分けて算出、評価可能となった。

【目的】地域在住高齢者を対象に脊柱姿勢を非侵襲的に評価し、追跡により将来のADL低下との関連を明らかにする。特に、胸椎湾曲角、腰椎湾曲角、仙骨傾斜角、脊柱前傾角の4つのパラメータのうち、もっともADL低下と関連する指標はどれであるかを検討した。

【方法】地域在住の65歳以上のADL低下がない男女、804名を対象とした。脊柱姿勢は、スパイナルマウスを用い、第7頸椎から第3仙椎までを測定し、胸椎湾曲角、腰椎湾曲角、骨盤傾斜角、脊柱前傾角の4つのパラメータを算出した。対象者を4.5年追跡し、そのうち施設に入所した人、要支援以上の介護認定を受けた人、Katzの基本ADL質問票で6項目中1項目以上に該当する人をADL低下と定義した。また、年齢、性別、学歴、重大疾患の現病および既往歴（脳卒中、心筋梗塞、狭心症、糖尿病、癌）、最近1年間の腰背部痛の有無、膝関節痛の有無、body mass index（BMI）、踵骨 stiffness を共変数とした。統計解析はStata version 12（Stata Corp., College Station, Texas, USA）を用いて、性別、年齢別に4つのパラメータの分布を示し、各パラメータを性特異的に4分位に分け、ロジスティック回帰分析によりADL低下との関連を解析した。関連の強さは、オッズ比および95%信頼区間で示した。

【結果】性別、年齢別の4つのパラメータの分布では、女性で年齢とともに胸椎後弯が増加傾向に対し、男性では年齢とともに胸椎後弯が有意に減少を示した。腰椎前弯は、男女ともに年齢の増加につれて有意に減少した。仙骨傾斜角には有意差を認めず、脊柱前傾は、男女ともに年齢の増加につれて有意に増加を認めた。各パラメータとADL低下との関係では、脊柱前傾角のみが統計学的に有意にADL低下に関連していた。年齢、性別、学歴、重大疾患の現病および既往歴、膝関節痛の有無、BMIで調整した脊柱前傾角のオッズ比は、最も小さい4分位に対して1.46（0.60, 3.59）、3.90（1.76, 8.36）、4.93（2.23, 10.9）と大きくなり、1分位あたり1.75（1.39, 2.20）の増加を認めた。ただし、（ ）内は95%信頼区間を示す。4つのパラメータをモデルに同時に組み込んでもこの関連性に大きな変化はなく、脊柱前傾角のみに関連を認めた。また、これらに最近1年間の腰背部痛の有無、踵骨 stiffness を加えて調整をしてもオッズ比にさほど変化はなかった。

【考察】地域在住高齢者を対象に4.5年の追跡した結果、脊柱姿勢の4つのパラメータのうちADL低下に影響したのは、

脊柱の前傾であることを初めて明らかにした。今後、脊柱姿勢の評価をしていくうえで、高齢者の ADL 低下のハイリスク集団特定という観点からは、脊柱の前傾に注目していくことが重要であると考えられる。

スパイナルマウスを用いたこれまでの時間断面研究により、高齢者は、脊柱の後弯変形が進行するほど、脊柱が前傾するほどバランス能力、歩行能力が低下すると報告されている。また、骨粗鬆症患者の脊柱姿勢と姿勢動揺の調査で、腰椎後弯と脊柱の前傾は重心動揺、すなわち姿勢バランスに影響を及ぼすという報告もある。したがって、バランス能力、歩行能力の低下が転倒や骨折などを惹起し、これが ADL 低下に結び付くと推測される。また、他の研究では、脊椎変形のある対象者の単純 X 線側面像にて、C7 からの垂線が正常よりも前方になる場合を positive balance と定義し、positive balance になる後弯変形は身体に機能低下を及ぼしやすくと報告している。脊柱前傾は、脊柱バランスが崩れた positive balance であるため、身体機能を低下させる一因になり得ると考えられる。

結論として、地域在住者を対象とした本研究により、脊柱の前傾が将来の ADL 低下と関連することが示された。

いし い りゅう が
石 井 隆 雅

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 470 号

学位授与の日付：平成 25 年 3 月 28 日

主 論 文：Placenta to cartilage: Direct conversion of human placenta to chondrocytes with transformation by defined factors
(胎盤から軟骨：ヒト胎盤から軟骨細胞へのダイレクトコンバージョン)

著 者：Ishii R, Kami D, Toyoda M, Makino H, Gojo S, Ishii T, Umezawa A

公 表 誌：Mol Biol Cell 23: 3511-3521, 2012

論文内容の要旨

近年、体細胞に山中 4 因子を導入することで誘導できる induced pluripotent stem cells (iPS 細胞) や体細胞に特定の遺伝子を強制発現させることで機能細胞 (β 細胞, 軟骨細胞, 心筋細胞, 神経細胞, 肝細胞) への誘導が報告されている。われわれはこれらのシステムに着目しヒト胎盤由来細胞を用いて iPS 細胞を経ずに直接、他の組織細胞に変化させることを目的とした。ヒト胎盤は従来破棄されてきた組織である。本組織の特徴は豊富な分化・増殖能を持っており移植時には免疫拒絶が起りにくいことも報告されている。そこでヒト胎盤由来細胞から直接軟骨細胞を作製し軟骨欠損した部位に移植し臨床応用へとつないでいきたいと考えている。

マウス embryonic stem cell (ES 細胞) に分化誘導刺激を加え中胚葉形成時に高発現している遺伝子群をマイクロアレイ解析にて選択し、転写因子、中胚葉分化関連因子、クロマチンリモデリング因子のみを選出した。この結果、mesoderm-specific transcription factors (*T*, *MITF*, *TBX5*, *TBX20*, *CSX/NKX2.5*, *GATA4*, *MEF2C*, *MESP1*, *ISL1*, *BCL6*, *PRDM16*) と chromatin-remodeling/reprogramming factors (*BAF60C*, *c-MYC*, *KLF4*) の合計 14 個の遺伝子を選択してきた。これらの 14 因子をヒト胎盤由来細胞にレトロウイルス法にて導入したところコロニー形成する細胞を樹立できた。この細胞をヌードマウスに 7 週間皮下移植したところ軟骨様の特性を示した。そこでコロニーを形成しつつ、軟骨マーカーをもつ因子について 14 因子から絞り込んだところ 5 因子 (*BCL6*, *T*, *c-MYC*, *MITF*, *BAF60C*) が重要であることが明らかとなった。この 5 因子で誘導できる細胞を induced chondrosarcoma (iCS) cells とした。さらなる解析を試みたところ iCS cells は軟骨関連の転写因子 (*SOX5*, *SOX6*, *SOX9*) や細胞外基質 (*COL2A1*, *LINK PROTEIN*, *AGGRECAN*)、不死化遺伝子 (*TERT*) の発現が確認された。iCS cells の内在性発現を reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) で確認したところ、*T*, *MITF*, *BAF60C* の発現が確認されリプログラミングされていることが明らかとなった。フローサイトメトリー解析でも軟骨表面マーカーである CD44, CD49c, CD151, CD166 は陽性だった。ウエスタンブロット解析では、軟骨を代表するマーカーである *COL2A1* が全ラインともタンパクがみられた。マイクロアレイ解析を行ったところ軟骨特異的 probe で heat map に表したところ、*SOX9*, *ACAN*, *MGP* と言った軟骨特異的遺伝子が iCS cells で発現していることが分かった。クラスタリング解析では iCS cells は同じカテゴリーに分類された。Principal component analysis

(PCA) 解析を行い PC2 軸でみると iCS cells と軟骨細胞は遺伝子発現が近いことが分かった。その遺伝子リストを確認すると軟骨特異的に発現している遺伝子が多数でてきた。また、これらの5因子を small interfering ribonucleic acid (siRNA) にてノックダウンしたところ *T* と *MITF* が重要であることが明らかとなった。

In vivo では iCS cells をヌードマウスに7週間皮下移植したところ iCS cells 由来の部位に toluidine blue, Alcian blue, COL II 陽性の細胞塊が形成された。また、COL II 陰性部位に ki67 陽性細胞が存在していたことから造腫瘍性の可能性も示唆された。以上のことから iCS cells は軟骨への分化能と造腫瘍性を合わせもった細胞であると考えられる。iCS cells の移植片を軟骨マーカー (*COL1A1*, *COL2A1*, *COL10A1*, *LINK PROTEIN*, *AGGRECAN*, *CD44*, *CD49c*, *CD151*, *CD166*) で遺伝子発現を確認したところ発現が確認された。iCS cells の移植片をウエスタンブロット解析で行ったところ軟骨を代表するマーカーである *COL2A1* タンパクがみられた。病理組織学的結果から軟骨肉腫と診断されたため、腫瘍性があるとコロニー形成をするという特徴の colony formation を行った。形態学的にみるとヒト胎盤由来細胞ではコロニー形成はみられず iCS cells では全 line にコロニー形成がみられた。これらの結果から iCS cells は軟骨形成の potential をもって形質転換したことを示した。

ヒト胎盤由来細胞以外の細胞ではヒト月経血由来細胞、ヒト胎盤動脈由来細胞に5因子をレトロウイルス法にて導入したところコロニー形成する細胞を樹立できた。この細胞をヌードマウスに7週間皮下移植したところ大きな細胞塊が形成された。この細胞塊を軟骨マーカーである toluidine blue, Alcian blue は陽性だった。この結果、ヒト胎盤由来細胞以外の細胞でも軟骨様の特性を示した。

ヒト胎盤由来細胞から形質転換された iCS cells はダイレクトコンバージョンにより軟骨様分化能を有していることが示された。*T* 遺伝子と *MITF* 遺伝子は軟骨形成の誘導因子の役割を果たしている可能性がある。今後、軟骨研究の分野において iCS cells は軟骨形成のツールとして活用ができる細胞である。軟骨肉腫研究の分野において iCS cells は創薬研究のツールとして使用できる細胞である。

すが わら ひとし
菅 原 仁

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第471号

学位授与の日付：平成25年3月28日

主 論 文：Change in EMG with skin friction at different frequencies during elbow flexion
(肘関節屈曲運動における皮膚擦過周波数と筋電図の変化)

著 者：Sugawara H, Shimose R, Tadano C, Ushigome N, Muro M

公 表 誌：Somatosens Mot Res 30: 72-80, 2013

論文内容の要旨

【背景】 脊髄運動ニューロン (motor neuron: MN) プールの活動は、筋深部、皮膚、関節の受容器から感覚入力の影響を受ける。皮膚から MN プールへの投射は、1つ以上の脊髄介在ニューロンに達している。この脊髄介在ニューロンが MN プールの活動を変調する際に重要な役割を果たしている。皮膚に電気刺激を与えると皮膚から脊髄介在ニューロンへの求心性入力によって高閾値運動単位 (high threshold motor units: HT-MUs) が促通を受ける。Yona (1997年) は、ランブ負荷の等尺性収縮中に皮膚冷刺激を付加すると、HT-MUs が促通されることを明らかにした。また、われわれ (2012年) は作動筋である外側広筋上の皮膚に冷刺激を付加すると、その筋活動が変調することを示した。さらに触感覚受容器の刺激による研究から、低閾値皮膚機械受容器と MN プールに強い神経結合のあることが報告されている。しかし、触刺激速度の違いによる MNs の発火頻度等の MN プール活動の変調については、いまだ十分に明らかにされていない。われわれは、異なる周波数の皮膚擦過刺激が、MN プールの活動変調をネガティブ方向に引き起こすと仮説した。

【目的】 本研究の目的は、肘関節屈曲の等尺性収縮中に、異なる周波数の皮膚擦過刺激を付加することで、筋活動がどのように変調を受けるか明らかにすることである。

【方法】 被験者は健康男性16名 (22~47歳) を対象とし、東邦大学医学部倫理委員会 (第23025) の承認を得て実施し

た。第一に、被験者は肘関節 90°で屈曲位を保ちながら 2 回の最大随意収縮 (maximal voluntary contraction : MVC) を行った。筋活動は肘関節屈筋である上腕二頭筋短頭 (short head of biceps brachii : BBS), 上腕二頭筋長頭 (long head of biceps brachii : BBL) および上腕筋から表面筋電図を使用して導出した。第二に、被験者は第一の測定姿勢で 30% MVC の肘屈曲力を 5 秒間保持し、この力を保持中に作動筋である上腕二頭筋上の皮膚擦過付加と皮膚擦過付加なし (コントロール) の 2 条件を実施した。皮膚擦過刺激器は、変位 4 cm および 5 種類の周波数 (0.5, 1.2, 1.8, 2.4, 2.7 Hz) の調節が可能なものを用いた。皮膚擦過刺激の方向は、作動筋上の上腕前面を横断する方向にナイロン製のベルトを左右へ反復移動させて行った。第三に、被験者 3 名について、ワイヤー電極を BBS の表層部と深層部に刺入し、0~50% MVC までのランプ収縮を行い MUs の動員閾値を測定した。そして、30% MVC の等尺性収縮中に、2.7 Hz の皮膚擦過刺激を付加し、その時の MUs の活動を導出した。

【結果】30% MVC 一定負荷における 5 種類の皮膚擦過周波数と表面筋電図の 2 乗平均平方根 (root mean square electromyography : rmsEMG) の関係は、3 筋の中で BBS のみに有意差が認められた ($p < 0.05$)。平均周波数 (mean power frequency : MPF) における関係においては、BBS と BBL の 2 筋に有意差が認められた ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。また、BBS における rmsEMG と MPF の変化率は、高い皮膚擦過周波数 (2.7 Hz) に対して rmsEMG がコントロールよりも有意に減少し ($p < 0.01$)、低い皮膚擦過周波数 (0.5 Hz) においては、MPF がコントロールよりも有意に増加した ($p < 0.05$)。これらの筋活動量の変化は、発揮張力 (30% MVC) の変動値 (coefficient of variation) からみると無関係であった。さらに、感覚の強さと筋活動変調との関係は、BBS において皮膚擦過周波数 (log 値) と rmsEMG および MPF の間に、負の相関関係が認められた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。一方、BBS の HT-MUs における活動様式は、高い皮膚擦過周波数 (2.7 Hz) が BBS 表層部でコントロールと比較して発火頻度を減少させたのに対して、深層部では逆に低閾値運動単位 (low threshold motor units : LT-MUs) の発火頻度を増加させた。

【考察】作動筋上の皮膚擦過は、周波数の違いにより筋活動への影響が異なることが明らかとなった。特に高い皮膚擦過周波数 2.7 Hz で最も筋活動の抑制作用が強かった。先行研究における手指の皮膚ブラッシング刺激では、筋活動の促進性作用を認めているが、本研究結果は逆の抑制性作用であった。この筋活動の変調は、皮膚から脊髄介在ニューロンを介した求心性入力投射の選択的神経回路の違いによると考えられる。MUs の活動様式から、皮膚擦過刺激の MN への影響は表層部の HT-MUs に抑制的であり、深層部の LT-MUs には促進的に作用していることが示唆された。作動筋上の皮膚擦過による筋活動の抑制は、30% MVC 保持中の張力を検出しているゴルジ腱器官からの GIb 神経線維による作用が考えられる。GIb 神経線維は遅筋線維との連結が多いとされ、弱い力の発揮から GIb 神経線維の発火が生じていることを考えると、皮膚擦過刺激による LT-MUs の活動の増加によって、HT-MUs への抑制は、GIb 抑制作用が強くと及んだことによると考えられる。この皮膚擦過による表層筋の HT-MUs の抑制の知見は、臨床的筋緊張の亢進を抑制できる可能性を示唆した。

おおしま ひろし
大 島 宏

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第472号

学位授与の日付：平成25年3月28日

主 論 文：Quantitative evaluation of patch test reactions: A comparison between visual grading and erythema index image analysis
(パッチテスト反応の客観的評価：肉眼評価によるスコアと画像解析による紅斑指数の比較)

著 者：Ohshima H, Takiwaki H, Washizaki K, Ishiko A, Itoh M, Kanto H

公 表 誌：Skin Res Technol 17: 220-225, 2011

論文内容の要旨

【背景および目的】接触性皮膚炎（かぶれ）の診断と治療に重要なのは、その原因物質の特定と除去である。原因物質特定には、皮膚貼付試験（パッチテスト：PT）が有用で世界的に実施されている検査法である。PTはアレルゲンを人体に貼付し、その反応の有無をみて原因物質であるか否かの診断を行う。PT反応は通常、国際接触皮膚炎研究班（International Contact Dermatitis Research Group：ICDRG）判定基準で評価されるが、主観的評価であるため評価者間での相違が生じ得る。客観的評価方法の確立が必要と考え、われわれはPTの反応（紅斑強度）を画像解析によって定量し、視診判定と比較することで、客観的評価法としての有用性を検討した。

【方法】東邦大学皮膚科外来患者121名（男性22名、女性99名：平均年齢±SD, 61.9±18.3歳）を対象とした。本試験は東邦大学医学部倫理委員会にて承認を受けている（受付番号21032パッチテストを用いた皮膚一次刺激反応の定量評価に関する研究 平成21年11月19日承認）。

試験デザインと医師による肉眼評価：金属、歯科材料等の試薬約68種類をFinn Chamber[®]に添加し、患者背部に48時間閉鎖貼付、除去2時間後に判定およびデジタル画像撮影を行った。医師による肉眼判定は、2名のPT担当医が日本接触皮膚炎学会が提唱する6段階スコア（0⇒6：数字が大きいほど、反応性が強い）に準じて、判定を行った。

使用機器と画像解析：デジタル画像の取得は一眼レフデジタルカメラD-200〔株〕ニコン、東京〕を用いた。デジタル画像の明度補正は市販のキャスマッチの白と黒、グレーの明度を用いて、すべての取得画像が同一の明度になるよう、調整した。画像解析はフリーソフトであるNIH-Image Jを使用した。

紅斑強度の解析法：紅斑強度はヘモグロビン量と比例する指標であるerythema index (EI)を用いた。Image Jを用いたデジタル画像によるEIの算出手順を以下に示す。

- ①取得したデジタル画像をRGBに分解する。
- ②B bandはメラニンの影響を最も受ける領域であるため、以後の解析にはRとG bandを使用する。
- ③ヘモグロビン量は吸光度（ $\log_{10}(1/\text{反射率})$ ）に比例するため、Lambert-Beerの概念を導入し、RとG bandをlog変換する。すなわち、得られた新たな画像は、 $\log R$ および $\log G$ 画像である。
- ④G bandはヘモグロビンの吸光度ピークが認められる領域ではあるものの、メラニンの吸光度も存在する。メラニンの影響をさらに除去するために、両画像の引き算を行う。すなわち、EI画像は $\log R - \log G$ 画像として定義できる。
- ⑤PT施行部位のEI (EI_{it})、EI_{it}と近接部位とのEIの差分(ΔEI_{it})を算出する。

最終的に、⑤で得られた値と担当医師が与えたスコア値との相関（スピアマン）および各スコア間でのEI_{it}およびΔEI_{it}の差の比較検定（Wilcoxon順位和検定）を行った。

【結果】

各スコアでの解析対象画像：PT部位の各スコアの解析画像数は、スコア0（77画像）、スコア1（54画像）、スコア2（34画像）、スコア3（25画像）、スコア4（27画像）、スコア5（15画像）、スコア6（0画像）であった。

肉眼評価スコア（0～5）とEI_{it}、ΔEI_{it}の相関性：肉眼評価スコアとEI_{it}の間には相関性が認められた（ $r=0.7836$, $p<0.0001$ ）。さらに、肉眼評価スコアとΔEI_{it}の間には強い相関性が認められた（ $r=0.9498$, $p<0.0001$ ）。

肉眼評価スコア間でのEI_{it}およびΔEI_{it}の差の比較：EI_{it}平均値はスコア0と1群、スコア2と3群、スコア3と4群間

には有意な差が認められた。一方、 ΔEIt 平均値はすべてのスコア群間で有意な差が認められた。これらの結果から、 ΔEIt は PT における紅斑の定量的評価に適している可能性が示唆された。

【考察および結論】PT 反応は通常、ICDRG 判定基準に基づいて医師の肉眼判定で評価されるが、主観的評価であるため評価者間での相違、判定者の熟練度による相違などの問題があり、客観的評価方法の確立が必要と考えた。これらを解決するために、われわれは画像解析による客観的評価法の検討を行った。画像解析による評価法は、患者の身体的苦痛はなく、広い面積の解析対象を取得できる利点がある。加えてわれわれの評価法は、一般的なデジタルカメラとフリーのソフトのみであり、特殊な機器を必要としないといった利点もある。従って、われわれの開発した評価法は、多施設での導入・検討が容易にできる優れた方法と考えている。さらに、われわれの検討結果から、画像解析から得られた ΔEIt は PT における紅斑の定量的評価に適し、視診による判定に迷う弱反応の評価や経験の浅い判定者の補助的手段として活用できる可能性が示唆された。

ふく だ ま み
福 田 麻 実

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 473 号

学位授与の日付：平成 25 年 3 月 28 日

主 論 文：Age-related changes in the vaginal microbial environment of women with abnormal discharge or vulvovaginal pruritus
(腔内分泌物培養検査からみた加齢と腔内菌叢の変化についての検討)

著 者：Fukuda M, Makita K, Yamamoto Y, Taoka H, Asakawa Y, Kubushiro K

公 表 誌：J Med Soc Toho 59: 290-296, 2012

論文内容の要旨

【背景】近年、日本の高齢化は急速に進んでいる。特に女性においてはここ 40 年の間に寿命が 10 年ほど伸び、中高年女性の健康への意識はますます高くなっている。更年期に入り、卵巣機能の低下が生じると、月経異常、ホットフラッシュ、外陰部の掻痒や疼痛、尿失禁などを引き起こすが、これらは更年期女性の quality of life (QOL) に大きく関わってくる。これらのうち、外陰部の掻痒は更年期女性にかかわらず、全年代において婦人科受診の際の主訴として最も多いものの 1 つであり、腔内菌叢の異常が原因であることも多い。性成熟期女性では、腔内の常在菌である *Lactobacillus* がエストロゲンの作用により腔上皮細胞内のグリコーゲンを分解することで、腔内が酸性に保たれ、細菌の増殖を防いでいる。更年期になり、この自浄作用が低下してくると細菌が増殖しやすくなる。以上のことから、細菌性腔症や腔カンジダでは、加齢による腔内環境の変化の影響を受けるとされているが、その検出割合や検出菌種が加齢によりどのように変化するのか、具体的に検討した報告は少ない。そこで、われわれは外陰部の掻痒や帯下の異常の原因となり得る細菌やカンジダの検出割合と菌種が加齢によりどのように変化するのかを、腔分泌物培養検査の結果をもとに検討することとした。

【対象および方法】対象は、2001 年 11 月から 2008 年 12 月に、帯下の異常または外陰部の掻痒を主訴に当院産婦人科外来を受診した患者から得た腔分泌物培養検査 3393 検体である。妊婦は除外している。研究プロトコールは院内倫理委員会の承認済みである。対象を性成熟期世代 (18~44 歳)、更年期世代 (45~55 歳)、老年期世代 (56 歳以上) の 3 群に分け、細菌 (*Lactobacillus* および嫌気性菌を除く)、*Lactobacillus*、カンジダの検出割合と菌種に関して比較・検討を行った。また、さらに更年期世代において閉経前と閉経後での比較・検討を行った。

【結果】① *Lactobacillus* と嫌気性菌を除く細菌・カンジダが検出された割合は更年期世代 [277 (85.0%)/326] と老年期世代 [611 (87.7%)/697] において、性成熟期世代 [1862 (78.6%)/2370] と比較し有意に高かった。また更年期世代において、閉経前 [141 (82.9%)/170] と閉経後 [86 (89.6%)/96] で比較したところ、検出割合に有意な差は認められなかった。② *Lactobacillus* の検出割合は性成熟期世代 52.3% (1239/2370)、更年期世代 35.9% (117/326)、老年期世代 15.6% (109/697) であり、年代の上昇とともに有意に減少していた。③年代により検出菌の構成は大きく異なっていた。検出頻度が最も多かったものは性成熟期世代では *Gardnerella vaginalis* (33.4%)、更年期世代では group B β -hemolytic *Streptococcus*

(22.7%)、老年期世代では *Escherichia coli* (30.8%) であった。④全世代の 22.5% でカンジダが検出された。世代別では老年期世代 [96 (13.8%)/697] において性成熟期世代 [591 (24.9%)/2370] と更年期世代 [78 (23.9%)/326] と比較し有意に検出割合は低かった。全世代における検出菌種は *Candida albicans* (*C. albicans*) と *Candida glabrata* (*C. glabrata*) で全体の 90% を占めていた。性成熟期世代では他の 2 世代と比較し *C. albicans* の検出割合が有意に高く *C. glabrata* の検出割合が有意に低かった。

【考察】外陰部の搔痒や帯下の異常の原因となり得る腔内の菌について、腔分泌物培養検査の結果から検討を行い、検出割合と検出菌種は世代により大きく変化することが確認された。加齢によるエストロゲンの減少とそれに伴う自浄作用の低下が反映された結果であると思われる。腔内菌叢の更なる解明には、性成熟期世代においては月経周期に伴う頸管粘液の変化やホルモン値の影響、更年期世代以降においては子宮脱用ペッサリーの使用や尿失禁の影響などについて検討する必要がある。細菌性腔症や上行感染の治療と予防に関してはホルモン補充療法、*Lactobacillus* 含有プロバイオティクス等の効用が報告されているが、更なる臨床への使用や、新しい治療法の効果を検証していくためにも幅広い世代での腔内菌叢を具体的に把握することは重要であると思われる。

かさ い る み こ
笠 井 ルミ子

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 474 号

学位授与の日付：平成 25 年 3 月 28 日

主 論 文：Comparison of diagnostic efficacy of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic contrast-enhanced multislice CT in hepatocellular carcinoma
(Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査のマルチスライスダイナミック CT 検査に対する肝細胞癌検出能の優位性)

著 者：Kasai R, Hasebe T, Takada N, Inaoka T, Hiruta N, Terada H

公 表 誌：J Med Soc Toho 59: 279-289, 2012

論文内容の要旨

【目的】肝細胞癌は本邦における癌死原因の上位を占める疾患である。治療技術は目覚ましく進歩し、肝動脈化学塞栓術や肝切除術、肝移植術、ラジオ波焼却術など多岐にわたる。最適な治療法の選択は、肝障害度や腫瘍数、腫瘍サイズに基づき決定されることが推奨されている。そのため超音波検査や computed tomography (CT)、magnetic resonance imaging (MRI) による正確な画像診断が臨床上重要である。近年、肝細胞特異性造影剤 (gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid : Gd-EOB-DTPA) を用いた造影 MRI (EOB-MRI) が臨床活用されている。そこでわれわれは、EOB-MRI および dynamic CT の肝細胞癌検出能について比較検討した。

【方法】肝占拠性病変が疑われた 47 人の患者 (平均 65.4 歳 ± 9.1 歳) に対し、dynamic CT および EOB-MRI を 6 週間以内に施行。専門医によりモダリティ別に画像診断を行い、採血結果や病理学的組織診断を含むすべての臨床情報に基づいた診断結果と比較した。病変基準での各モダリティの肝細胞癌検出能について統計学的解析 (McNemar 検定) を施行した。

【結果】24 人 (58 病変) の肝細胞癌が総合的に診断された。Dynamic CT および EOB-MRI で検出された結節数はそれぞれ、43 結節・54 結節であり、感度は EOB-MRI で有意に高かった (74%, 93%, $p=0.022$)。うち 39 結節は双方のモダリティで検出され、15 結節は dynamic CT では検出されなかったが、EOB-MRI の肝細胞造影相にて EOB 取り込みが低下しており早期動脈相では非常に淡い早期濃染を認めた。また EOB-MRI 肝細胞造影相で EOB 取り込みの高い部位と低い部位が混在する結節が 1 例で認められ、術後病理組織学的診断にて偽腺管構造およびその内部に胆汁うっ滞をみるいわゆる「green hepatoma」であった。

【考察】Dynamic CT の感度は他スタディと比して低い傾向が認められた。EOB-MRI でのみ検出された 15 結節は、肝細胞造影相での EOB 取り込み低下から他シーケンスを見直すことによって肝細胞癌と診断されており、EOB-MRI の肝細胞造影相の有用性が示唆された。しかし肝細胞造影相で取り込みが低下し動脈相での早期濃染を認めない 1 結節は、病理

組織学的に nodular hyperplasia と診断されており、EOB-MRI の肝細胞造影相を基本とした診断には注意を要すると考えられた。

本研究の限界として、画像診断により検出された結節のうち、一部のみで病理組織学的診断が得られている点が挙げられた。また本研究では造影剤注入開始から撮像開始までの時間についてポーラストラッキング法ではなく時間固定法を用いており、本研究での肝細胞癌検出能を低下させた可能性があると考えられた。本研究では EOB-MRI 肝細胞造影相で取り込みの高かった結節は「green hepatoma」と診断されたが、他スタディでは focal nodular hyperplasia, adenoma, cystadenoma, そして低分化から高分化の肝細胞癌で報告がされており、EOB の取り込みと胆汁うっ滞との関連性についてはいまだ解明されていない。EOB の肝細胞への取り込みおよび排泄機序については、ヒトやラットで各種トランスポーターの報告がなされているが、全容解明には至っていない。

【結論】 Dynamic CT と比較して、EOB-MRI は有意に肝細胞癌の検出能が高かった。両モダリティにて、検出しえた結節と検出しえなかった結節がそれぞれ認められ、肝細胞癌のサーベイランスアルゴリズムの更なる検討が必要であると考えられる。