

学位（博士）授与の記録

と べ み き
戸 部 美 起

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第538号

学位授与の日付：平成28年4月25日

主 論 文：Characteristics of motivation and their impacts on the functional outcomes in patients with schizophrenia

（統合失調症患者における動機づけの特性および社会的機能に対する影響について）

著 者：Tobe M, Nemoto T, Tsujino N, Yamaguchi T, Katagiri N, Fujii C, Mizuno M

公 表 誌：Compr Psychiatry 65: 103-109, 2016 (DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.10.006)

論文内容の要旨

【目的】統合失調症患者の動機づけの障害は、早くから、疾患の中核的な特徴であると考えられてきた。近年、統合失調症の長期的転帰を規定する社会機能障害を改善する因子として、自己決定理論に基づく内発的動機づけが注目されつつあるが、統合失調症患者の動機づけの障害の詳細な検討はいまだ十分にはなされていない。本研究では、一般的因果律志向性尺度（General Causality Orientations Scale：GCOS）を用い、内発的動機づけをパーソナリティ特性の視点から評価した。GCOSは個人の志向性を動機づけの因果律に基づき、自律志向性、コントロール志向性、動機づけ喪失志向性に分類するための質問紙であり、分類された3つの志向性は、それぞれ順に内発的動機づけ、外発的動機づけ、動機づけ欠如（amotivation）に対応する概念とされている。本研究では、患者群と健常者群の間で各動機づけ志向性を比較し、また、患者における各動機づけ志向性と、認知機能、精神症状、社会機能、生活の質（quality of life：QOL）との関連について検討を行った。

【方法】本研究は、東邦大学医療センター大森病院外来通院中の統合失調症患者53名（平均年齢31歳、男：女 29：24人）および健常群38名（平均年齢31歳、男：女 20：18人）を対象に行った。内発的動機づけの評価にはGCOSおよび、先行研究において内発的動機づけの指標として使用されているクオリティ・オブ・ライフ評価尺度（QOL Scale：QLS）3項目（目的意識、意欲、好奇心）総計を用いた。GCOSは12の質問項目で構成され、例として、項目1では、「あなたはしばらく勤めていた会社で、新しいポストへの異動が決まりました。あなたは最初に、どんなことを考えたり、思ったりしますか。」という状況を設定した問いが与えられる。その状況に対し、「①新しいポストでその責務が果たせなかったらどうしよう、と不安になる。（動機づけ喪失志向性）、②新しいポストで、今よりも良い仕事ができるかどうかと考える。（コントロール志向性）、③新しい仕事が、自分にとって興味深いものかどうか、知りたくなる。（自律志向性）」といった、前述の各志向性に対応した3つの考え（または行動）を表現した項目が続き、回答者は①～③それぞれについて、1点（全く当てはまらない）～7点（良く当てはまる）で点数をつける。3つの志向性ごとに12項目を合算し、各志向性はそれぞれ最高84点、最低12点の間で評価される。認知機能は統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Japanese version：BACS-J）、精神症状は陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）、陰性症状評価尺度（Scale for the Assessment of Negative Symptoms：SANS）、社会機能は日本語版社会機能評価尺度（Social Functioning Scale-Japanese version：SFS-J）、QOLは、World Health Organization Quality of Life（WHO QOL）26および抗精神病薬投与下主観的ウェルビーイング評価尺度短縮版（Subjective Well-being under Neuroleptic drug treatment Short form-Japanese version：SWNS-J）を用いて評価した。本研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】患者群では、健常者群に対し有意に自律志向性が低かった。コントロール志向性、動機づけ喪失志向性では、両群の間に有意な差は認めなかった。また、患者群において、自律志向性と精神症状、QOL、社会機能の間に有意な相関を認めた。さらに重回帰分析により、患者の社会機能に自律志向性が有意に寄与することが示された。

【考察】統合失調症患者は、健常者に比し内発的動機づけが低下しており、これは先行研究の結果とも一致したもので

あった。一方で、本研究では、外発的動機づけと amotivation については、両群の間で差は認められなかった。また、患者の内発的動機づけは、統合失調症患者における認知機能、精神症状、社会機能、QOL と関連することが示された。これらの結果から、内発的動機づけの障害は統合失調症患者の生物学的、心理的、および社会的と多岐にわたる臨床像と関連していると考えられた。さらに、重回帰分析の結果から、諸因子の中でも、内発的動機づけは、患者の社会機能を規定する重要な因子であることが示された。以上より、良好な長期的転帰と機能回復に向けて、患者の動機づけ特性を十分に踏まえ、創造性や発散的思考を促すような内発的動機づけを高める介入手法の開発が望まれる。

【結論】GCOS を用いて測定した、統合失調症患者の内発的動機づけは、健常者に比して有意に低下していた。内発的動機づけの障害は、統合失調症の臨床像と広く関連し、また、社会機能を決定づけていることが示された。内発的動機づけを高める治療法の実用化が、統合失調症患者の機能回復において重要であると考えられる。

なか やま たか ゆき
中山隆之

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第539号

学位授与の日付：平成28年6月23日

主論文：The significance of rectus femoris for the favorable functional outcome after total femur replacement
(全大腿骨置換術後の良好な患肢機能における大腿直筋の重要性)

著者：Nakayama T, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Tanizawa T, Gokita T

公表誌：Plast Reconstr Surg Glob Open 4: e630, 2016

論文内容の要旨

【背景および目的】大腿部腫瘍の切除後における大腿骨の再建方法には自家骨を用いる方法、同種骨を用いる方法、回転形成術、そして人工関節を用いる方法がある。われわれは全大腿骨切除後の再建では、全金属製人工関節を用いて再建する方法を主に行っているため、これを全大腿骨置換術 (total femur replacement: TFR) と定義した。1965年にBuchmanは、骨Paget病によって大腿骨が高度に変形した例に対してTFRを行い、それを報告した。それがTFRに関する最初の報告だった。1977年にはMarcove et al.が、悪性新生物の症例に対してTFRを行った19例の治療成績を報告した。これはTFRを行った複数症例の報告としては最初のものだった。1988年にはNerubay et al.が、TFR後の経過観察期間が2.5～8年である19例の臨床経過を報告した。1994年にはMorris et al.がTFR後の7例における患肢機能について報告し、良好な術後患肢機能を達成するためには大腿の遠位と近位の筋肉を温存することが重要だと強調した。2005年には、Mankin et al.がTFRを行った15例を報告した。この15例には全大腿骨同種骨に人工膝関節と人工股関節を挿入したcomposite graftを用いた症例も含まれていた。最近では、Sewell et al.がTFRを行った33例において、術後患肢機能が良好であったことと、患肢およびインプラントの長期生存率が良好だったことを報告した。Kalra et al.はTFRを行った26例において、Sewell et al.と同様に術後患肢機能が良好であったこと、患肢およびインプラントの生存率が良好だったことを報告した。Sevelde et al.はTFRを行った50例について、インプラントの生存率が97%だったと報告した。

これらの報告をみると、TFRは巨大腫瘍によって病状が進行した例が適応となるため、患者の生存率が低かった。加えて、感染、股関節脱臼、インプラント折損などの合併症の発症率も高かった。それにもかかわらず患肢機能が長期間にわたって良好だった例が散見された。このことから、TFRは腫瘍死と合併症を避けることができれば、良好な患肢機能が長期間にわたり維持される術式であると考えられた。

【方法】このように、TFRの術後患肢機能が長期間にわたり良好であることを述べた報告は多かった。それらの報告の著者らは、良好な機能を達成するためには筋肉の温存、特に大腿直筋の温存が重要であると述べた。しかし、温存された筋肉と術後患肢機能の関係を統計的に解析した報告はなかった。そこで本研究において、われわれは大腿直筋の温存の有無とTFR後の術後機能について統計的に検討した。

TFRを要する全大腿骨切除には3つの適応がある。1つは骨腫瘍例で、腫瘍が大腿骨全体へ進展した例である。これは

不適切手術によって腫瘍が全大腿骨へ播種した例を含む。2つ目は軟部腫瘍例である。例えば中間広筋に発生した腫瘍が大腿骨を広く取り巻くように発育した例などである。3つ目は revision 例である。膝周囲腫瘍の切除後に人工膝関節置換術を行った術後に、再発や緩みなどで残存大腿骨の切除を要した例である。1985年7月～2012年4月に東邦大学医療センター大橋病院整形外科で TFR を行ったのは 22 例だった。そのうち、反対側の大腿切断後に TFR を行った 1 例を除いた 21 例を対象とした。大腿直筋と術後患肢機能の関係を検討するため、われわれは 21 例を 2 群に分けた。Group A を大腿直筋が温存された群、group B を大腿直筋が温存されなかった群とした。Group A は 18 例で group B は 3 例だった。Revision 例では初回手術時と TFR 時の両方で大腿直筋が温存された例を group A とした。患肢機能は Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) rating system で評価した。Group A と B の MSTS score について Mann-Whitney *U* 検定を行った。

【結果】全 21 例の MSTS score の平均は 18.5/25 (4～25 ; 74%) だった。Group A の平均は 20/25 (11～25 ; 80%) だった。Group B の平均は 10/25 (4～13 ; 40%) だった。Mann-Whitney *U* 検定の結果、group A と B の MSTS score には有意差があった。P 値は 0.017 であった。

【考察】本研究の結果、TFR 後の患肢機能は、大腿直筋が温存された群の方が、大腿直筋が温存されなかった群より有意差をもって良好であった。したがって、TFR 後に良好な患肢機能を達成するためには大腿直筋を温存することが重要であることが示された。大腿直筋が温存されなかった例における、大腿直筋が温存できなかった理由についてみると、全ての例が巨大な軟部腫瘍であり、腫瘍の大腿直筋への浸潤を認めたためであった。このように、大腿直筋が温存できない原因は腫瘍の局所進行性であることが多い。しかし、腫瘍が大腿直筋内へ浸潤していない例であっても、不適切な生検あるいは手術によって大腿直筋が汚染された場合は、大腿直筋の温存は不可能である。したがって、生検時に大腿直筋を汚染しないように注意することは極めて重要である。

【結論】TFR 後の良好な患肢機能のためには大腿直筋を温存することが重要である。そのため、大腿部の骨軟部腫瘍では侵襲操作の際に大腿直筋を汚染しないように留意することは極めて重要である。

し み ず ゆ り
清 水 友 理

学位の種類：博士(医学) 学位番号：甲第 540 号

学位授与の日付：平成 28 年 7 月 29 日

主 論 文：Dose distribution evaluation of the internal target volume in stereotactic body radiotherapy for lung cancer

(肺癌に対する体幹部定位放射線治療における体内標的体積への線量分布の評価)

著 者：Shimizu Y, Saotome N, Futaguchi M, Kumagai S, Terahara A

公 表 誌：Toho J Med 2: 33-44, 2016

論文内容の要旨

【背景および目的】早期原発性肺癌の体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy : SBRT) における治療計画は、自由呼吸下の three-dimensional computed tomography (3DCT) や、four-dimensional computed tomography (4DCT) の average CT で線量計算し作成されている (3D-plan)。自由呼吸下で撮影した 3DCT はある特定の呼吸位相の画像であり、全 1 呼吸サイクルにわたる腫瘍の呼吸性移動を把握する画像は得られない。照射対象は呼吸性移動を伴う腫瘍であるため、3D-plan の線量分布は実際の分布と異なっている可能性がある。従来 3DCT よりも 3 次元的な呼吸性移動をより正確、かつ容易に把握する手法として 4DCT がある。4DCT は、呼吸波形の取得と CT 撮像を同時に行うことで画像と呼吸位相との関連付けを行い、各画像を時系列に並び替え、1 呼吸サイクルを 10 前後の位相に分けて呼吸位相ごとに画像を再構成する手法である。4DCT は 1 呼吸サイクルにわたって呼吸に伴う腫瘍の実際の移動を把握した画像が得られ、かつ 3DCT よりも腫瘍や腫瘍周囲臓器の motion artifacts を減らした画像が得られる。実際に照射されている状態により近い線量分布を評価することを目的として、全呼吸位相の 4DCT を用いて 3D-plan を再計算した (4D-plan)。実際の

治療計画において線量処方では体内標的体積 (internal target volume : ITV) に対して行っていること、過去の報告で 4D-plan の肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV) や臨床標的体積 (clinical target volume : CTV) の線量評価の代替として 3D-plan の ITV 線量は適切だが 3D-plan の計画標的体積 (planning target volume : PTV) の線量は代替とならないとされていること、また ITV にさらに margin を加えた PTV には線量が低下する正常肺が多く含まれるために線量が低くなることを考慮して今回の評価の対象は ITV 線量とした。SBRT の線量分布は不均一であり、ある 1 呼吸位相で高い線量分布を示す部位が他の呼吸位相では線量分布が低いことがある。このため、4DCT の各呼吸位相画像上の線量分布をそれぞれ比較するのは 4D 線量の評価として適切ではなく、4D 線量を評価するためには全呼吸位相の線量分布を合算する必要がある。各呼吸位相の腫瘍陰影は、呼吸性移動などの影響で変化しているため合算の際には腫瘍陰影の変形を加味した registration を行う deformable image registration (DIR) が必要である。本研究では線量合算の際に DIR を用いた。SBRT を施行した stage I の早期原発性肺癌患者 8 名の 8 個の腫瘍を対象とし、治療計画用の 3DCT を撮影する際に、同時に 4DCT を撮影した。ITV は 4DCT 上の CTV を全て含むように、自由呼吸下の 3DCT 上に描画した。実際の治療に用いた 3D-plan では、ITV の平均線量処方とし、7 例で 48 Gy/4fr、1 例のみ 56 Gy/7fr で治療を行った。3D-plan の照射条件を用いて 4DCT の各呼吸位相ごとに線量を再計算した上で、全呼吸位相の線量分布を合算し、ITV への線量分布を算出した。線量合算の際の registration は、放射線治療支援システム MIM Maestro™ software suite version 6.1.7 (MIM Software Inc., Cleveland, OH, USA) に設定された既存の DIR を用いた。線量分布評価には dose-volume histogram (DVH) および、それから算出した各パラメーターと線量分布図を用いた。全例で ITV の 2% に照射される線量の最小値 (D2) の 3D-plan と 4D-plan との差は最大で 2.6%、ITV 平均線量の両 plan 間の差は最大で 1.7% であった。処方線量である ITV 平均線量は 3D-plan で意図した線量が照射されていた。呼吸性移動の大きい 3 例において、ITV の 98% に照射される線量の最小値 (D98) の両 plan 間の差は、-6.7% から 2.9% と比較的大きかった。腫瘍の呼吸性移動が大きい 3 例では線量合算の際に registration する 4DCT と primary とする 3DCT の腫瘍陰影の違いが認められた。DIR を用いた線量合算を行うと、registration する 4DCT と primary とする 3DCT の腫瘍陰影の違いに合わせて線量分布が変化し、線量合算結果に影響していた。線量合算の primary CT を 3DCT とは腫瘍陰影が異なる 4DCT にすると、線量分布は線量合算の際に registration する 4DCT と primary とする 4DCT との間に認められる腫瘍陰影の違いに合わせて変化し、腫瘍の呼吸性移動が大きい 3 例では、3DCT を primary として合算した場合は異なった形状になった。結論として、全呼吸位相の 4DCT を用いた線量計算による評価で、3DCT を用いた治療計画によって ITV に対して治療計画で意図した線量が照射されていることが確認された。腫瘍の呼吸性移動量の大きい症例では、ITV の辺縁線量の指標と考えられる ITV の D98 は 3D-plan と 4D-plan とで差が生じ得ることを確認した。DIR を用いた 4D 線量合算では、primary とする CT が異なると合算線量分布に変化を認めたため、3D-plan の線量分布を 4D-plan を用いて評価する際には線量合算の primary とする CT の選択が重要となると思われる。

かしわ や きよし
柏 谷 淳

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：甲第 541 号

学位授与の日付：平成 28 年 7 月 29 日

主 論 文：Worldwide lineages of clinical pneumococci in a Japanese teaching hospital identified by DiversiLab system
(DiversiLab システムを用いた臨床分離肺炎球菌における世界的流行系統の推定)

著 者：Kashiwaya K, Saga T, Ishii Y, Sakata R, Iwata M, Yoshizawa S, Chang B, Ohnishi M, Tateda K

公 表 誌：J Infect Chemother 22: 407-413, 2016

論文内容の要旨

【目的】肺炎球菌は、現在 90 種類以上の荚膜型が報告されているグラム陽性双球菌であり、抗菌薬治療が発達した現在

でも、化膿性髄膜炎等の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases : IPD) の原因となり、時に致命的となる。その中でも世界的流行系統である Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) クローンは、世界的に拡散している病原微生物の代表格である。これら PMEN クローンとの比較は肺炎球菌の疫学解析上重要であるが、multi-locus sequence typing (MLST) 法は手技の煩雑さと実施コストの高さを伴う。一方、DiversiLab システムは、repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction (rep-PCR 法) を原理とする簡便かつ短時間で遺伝子解析を行う手法として提案されている。しかし DiversiLab システムの PMEN クローン同定能の評価、およびそのための最適な自動分析パラメーターの報告はなかった。今回われわれは、日本の教育病院で分離された肺炎球菌を用いて、世界的流行系統を同定するための DiversiLab システムの性能評価と、最適な自動分析パラメーターを検討した。

【材料および方法】東邦大学医療センター大森病院にて 2009 年に連続的に臨床分離された肺炎球菌 245 株を対象とし、薬剤感受性試験、DiversiLab システム、MLST 法による遺伝子解析、および膨化試験による肺炎球菌の莢膜型同定を実施した。MLST 結果から PMEN クローンを推定した。各解析手法の識別能と、各解析手法と最も関連する自動分析パラメーター (Pearson correlation : PC, Kullback-Leibler : KL, extended Jaccard : XJ) とカットオフ値 (similarity index cut-off : SIC) を決定するために、Simpson 係数、adjusted Rand 係数を算出した。

【結果】莢膜型は 24 種類に分類され、頻度が高い順に 19F (n=51), 6B (n=49), 23F (n=29), 3 (n=17), 19A (n=15) であった。7 価蛋白結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) の接種が始まる前の全年齢層から得られた肺炎球菌 245 株での PCV7 カバー率は 59%, 23 価莢膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23) カバー率は 82% であった。また、ペニシリン非感性株の割合は、PCV7 で 83.4%, 13 価肺炎球菌ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV13) で 69.5%, PPSV23 で 63.5% であった。

DiversiLab システムでのバンドパターンを目視識別 (visual observation : VO) したところ、73 群に分類された。VO で分類された 73 群から各 1 株ずつ MLST 解析を行ったところ、51 の sequence type (ST) が同定された。MLST 実施株のうち PMEN に関連する株は 63% (73 株中 46 株) であり、PMEN 関連株 46 株のうち、主要な 5 つの系統は、Taiwan^{19F}-14, Greece^{6B}-22, Colombia^{23F}-26, Taiwan^{23F}-15, および Netherlands³-31 であり、MLST 実施株の 70% (46 株中 32 株) を占めた。これら主要な 5 つの系統のうち、Taiwan^{19F}-14, Taiwan^{23F}-15, Netherlands³-31 は、PMEN クローンに報告されている莢膜型と同一であった。一方、残る 2 つの系統である Greece^{6B}-22, Colombia^{23F}-26 は、元々の PMEN クローンの莢膜型とは異なるものが多く、かつ多様性がみられた。

各自動分析パラメーターとカットオフを比較検討したところ、莢膜型分類と最も高い相関性を示したのは XJ の SIC75% であった (adjusted Rand 係数 0.528)。一方、VO による分類と最も高い相関性を示したのは、KL の SIC95% であり (adjusted Rand 係数 0.514)、XJ の SIC85% (adjusted Rand 係数 0.468)、PC の SIC97% (adjusted Rand 係数 0.462) がそれに続いた。しかしこれら 3 つの自動分析パラメーターのうち、主要な 5 つの系統に分類された 32 株を、VO と同様に各系統に区別できたのは、XJ の SIC85% のみであった。

【考察】本検討では DiversiLab システムを活用することで、PCV7 導入前の国内の連続的な臨床分離菌株には PMEN 関連クローンが存在したことを明らかにすることができた。世界的伝播が推定される主要な PMEN 関連 5 系統のうち、3 系統は PMEN クローンと莢膜型が一致していたのに対し、Greece^{6B}-22, Colombia^{23F}-26 に関連する菌株の莢膜型に多様性がみられた理由は今回特定できなかった。自動解析パラメーターのうち、莢膜型分類に最も高い相関を示した XJ の SIC75% では主要な PMEN 関連 5 系統の識別には分別能が不十分であった。XJ の SIC を 85% に上げることで分別能が VO に近付き、主要な PMEN 関連 5 系統の識別が可能となったことは、今後 DiversiLab システムで自動解析する際の参考になる有益な情報と考えられる。

【まとめ】本結果は、肺炎球菌の分子疫学的な分類を行うための DiversiLab システムの潜在的な有用性を証明した。今回見出された最適な自動分析パラメーターを用いて DiversiLab システムでリファレンス株情報と比較を行うことで付加的な分子疫学的情報が得られることが期待される。

ふじ た さとし
藤 田 聡

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第542号

学位授与の日付：平成28年7月29日

主 論 文：Effects of fractionated radiation on murine glioma stem cell metabolism
(放射線治療後のグリオーマ幹細胞における代謝変化の解析)

著 者：Fujita S, Osuka S, Shibao S, Igarashi K, Soga T, Sampetean O

公 表 誌：Toho J Med 2: 45-52, 2016

論文内容の要旨

【背景】 膠芽腫では、初期治療後の再発が予後を大きく左右する。多くの癌腫における腫瘍塊の再構築に、自己複製能、腫瘍形成能の高いがん幹細胞が大きな役割を演じていることが知られており、膠芽腫においてもグリオーマ幹細胞 (glioma stem cell: GSC) が存在し、再発巣の形成に関与していることが報告されている。しかし、非がん幹細胞がエネルギー源として好気性解糖経路を用いることが多くの癌腫で証明されている一方、がん幹細胞がどのような代謝経路を利用しているかはいまだによく知られておらず、GSCの代謝特性についてもいまだ不明な点が多い。われわれは、マウスモデルを用いた先行研究において、未治療の幹細胞様腫瘍細胞の中に解糖経路を利用する分画と酸化的リン酸化を利用する分画が存在することを見いだした。また、分割放射線療法を行うことでGSCの性質が徐々に変化し、insulin like growth factor 1 (IGF1) シグナル伝達経路が活性化して増殖が遅くなり、放射線に対する抵抗性が上昇することを報告した。

【目的】 今回、治療後のGSCにおける増殖速度の低下がエネルギー産出経路の変化を伴うか否かを検証するため、分割照射前・後のGSCの代謝特性を比較検討した。

【方法】 *Ink4a/Arf*^{-/-} マウス由来の神経幹細胞にH-Ras^{V12}を過剰発現させ、得られた細胞を同系マウスの前脳に移植し膠芽腫様腫瘍を形成させた。腫瘍内の幹細胞分画 (tumor spheres: TS) を単離し、TSに *in vitro* で60Gyの分割放射線照射を行い、残存した細胞分画 (tumor spheres-radioresistance: TS-RR) を単離・培養した。さらに、シングルセルクローニングを用いて、TS、TS-RRから複数のクローンを樹立した。放射線抵抗性が低いTSクローンおよび放射線抵抗性が高いTS-RRのクローンを5つずつ選択し、グルコース消費、乳酸産生を測定し、細胞外フラックス解析、細胞内代謝産物のメタボローム解析を行った。

【結果】 TSとTS-RRのクローンに対しコロニー形成アッセイにて放射線抵抗性を検証したところ、TS-RRクローンで形成されたコロニーの数が有意に多く、放射線抵抗性が高いことが確認された。また、TSクローン7番、TS-RRクローン17番をマウスの前脳に移植した結果、TS-RRクローン移植群の生存が長く、腫瘍細胞の増殖が遅いことが示された。細胞外代謝産物の測定より、TS-RRクローンではグルコース消費量、乳酸産生がTSクローンと比較して有意に低いことが分かり、細胞内adenosine triphosphate (ATP) 量もわずかに低いことが分かった。また、細胞外フラックス解析では、TS-RRクローン17では細胞外酸化速度および酸素消費速度がTSクローン7と比較して低い値を示した。メタボローム解析において、解糖経路の中間代謝産物であるglucose 6-phosphate (G6P), fructose 1 (F1), 6-bisphosphate (6-BP), 乳酸の細胞内含量がTS-RRクローンで有意に低く、ribulose 5-phosphate (R5P), sedohepulose 7-phosphate (S7P) などのペントースリン酸回路関連代謝産物、ヌクレオシド1リン酸の細胞内含量も有意に低かった。一方、イソロイシン、メチオニン、トリプトファンを含む一部の必須アミノ酸の含量にはTS、TS-RRクローン間で差異は認められなかった。

【考察】 分割放射線照射後のGSCでは糖消費、乳酸産生が低く、解糖経路の利用の低下が確認された。一方、グルコース消費と異なり、照射前・後のGSCにおいて細胞内ATP含量の差が少なかったことから、ATP産生とATP消費の同程度の低下、またはグルコース以外の炭素源の代償利用が考えられるが、細胞の増殖速度も低下していることから、前者の可能性が示唆された。

臨床上、初期治療後の膠芽腫において、GSCが形成する再発巣の早期検出という観点からは、グルコース消費に基づいた検査の有用性は低いと考えられた。一方、治療前・後のGSCのアミノ酸レベルには大きな差がなかったことから、アミノ酸positron emission tomography (PET) が再発巣の早期検出に有用である可能性が示唆された。

また近年、腫瘍細胞の代謝特性をターゲットとした治療が注目され、代謝阻害薬の評価と開発が進められている。今後、

放射線照射後の GSC において優位に上昇している代謝産物を同定することにより、膠芽腫の治療成績の向上につながるものと期待される。

【結語】 膠芽腫の治療後の再発を引き起こす GSC の代謝特性が治療前の幹細胞の特性と異なることが示唆され、大きく変動する代謝経路に解糖経路が含まれることが明らかになった。GSC の代謝特性を解析することで、再発をより早い段階で発見・診断できる可能性が示唆された。

くり はら あき はる
栗 原 聰 元

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第 2706 号

学位授与の日付：平成 28 年 8 月 25 日

主 論 文：Perioperative antithrombotic treatment in proctological surgery
(肛門疾患手術における周術期抗血栓療法)の指針)

著 者：Kurihara A, Funahashi K, Kaneko H

公 表 誌：Toho J Med 2: 16-21, 2016

論文内容の要旨

【背景および目的】 術後出血は肛門手術の際に最も危惧される合併症で出血の頻度は約 5%と報告され、出血した場合には追加の治療が必要になる。

抗血栓療法は手術に対しては出血のリスクを増加させ、逆に抗血栓療法を中断すれば血栓塞栓症のリスクが起こる。

周術期抗血栓療法の指針は、皮膚科手術や内視鏡的手術で報告されている。肛門手術の抗血栓療法についての具体的な指針は示されていない。本研究では、肛門疾患に対する具体的な管理を作成するために retrospective な検討を行った。

【対象および方法】 肛門手術のガイドラインがないため日本循環器学会の周術期抗血栓療法ガイドラインを適用した。

血栓症のリスクが高い場合には抗血栓薬をヘパリンに置換し、血栓症のリスクが低い場合は抗血栓薬を中止した。

抗血小板薬は手術の 3~14 日前に中断した。これらの管理を施行したところ、ヘパリン置換での出血頻度が多かった。さらに抗血栓薬の中止は血栓発症が危惧される。そこで 2013 年 10 月からヘパリン置換は抗血栓療法を継続する管理に変更した。

術後出血は、創部出血と抗血栓薬の過剰投与による 2 つの可能性が示唆された。Prothrombin time international normalized ratio (PTINR) が 3.0 以上の場合に、activated partial thromboplastin time (APTT) は正常対照の 2 倍以上で抗血栓療法の過剰投与と判断し薬剤量の調整を行った。凝固検査が基準値以下の症例は、止血処置を考慮した。手術成績と出血のリスク因子について検討した。

対象期間中に 529 症例の肛門手術が施行された。男性が 351 人、女性が 178 人で、年齢は 17~92 歳で中央値は 56 歳であった。529 症例のうち 73 症例 (13.8%) が抗血栓療法を術前に施行していた。このうち抗血栓療法継続群は 27 症例、ヘパリン置換群は 38 症例で、抗血栓療法休薬群は 8 症例であった。

【結果】 術後出血を 529 症例中 18 症例 (3.4%) に認め、このうち 6 回出血を来した症例が存在した。手術中に止血が困難な症例と周術期に死亡した症例はなかった。出血までの時期は中央値が 7 日 (range, 0~17 日) であった。

抗血栓薬継続群の出血率は 1/26 (4%) ヘパリン置換群の出血率は 14/38 (36.8%)、対照群の出血率は 3/456 (0.7%)、抗血栓療法休薬群の出血率は 0/9 (0%) であった。出血の原因は、単純な創部出血と抗血栓薬の過量による出血に区別された。

創部出血が 15 件 (抗血栓薬継続群 1 件、ヘパリン置換群 11 件、対照群 3 件) であった。抗血栓薬の過量による出血が 8 件 (全例がヘパリン置換群) であった。創部出血に対する治療は、5 件は圧迫などの保存的に対処し、10 件 (病棟 3 件、手術室 7 件) は止血処置を必要とした。抗血栓薬の抗血栓薬が過剰な場合、8 件全てが薬剤投与量の調整で止血し、追加の処置は必要ではなかった。抗血小板薬による出血は認めなかった。抗血栓療法中断またはヘパリンへの置換に起因する血栓塞栓症などの合併症は認めなかった。

出血のリスク因子については年齢、性別、抗血栓療法なし、ヘパリン置換、および手術時間の5つが単変量のlogistic解析でリスク因子であった。さらに、5つのリスク因子に対して多変量logistic回帰分析を行った。その結果、ヘパリン置換 ($p < 0.001$, confidence interval (CI) : 14.557~166.588, オッズ比 : 49.241), および手術時間 ($p = 0.050$, CI : 1.000~1.025 オッズ比 : 1.013) が危険因子として同定された。オッズ比が最も大きいのはヘパリン置換で、次が手術時間であった。

【考察】Dixon et al. は皮膚癌 2394 症例の周術期抗血栓療法について検討し、出血のリスク因子は、67 歳以上の高齢者とワルファリンと報告している。Alcalay et al. らは、抗血栓療法を継続して行った皮膚科手術の 2790 症例について検討し、ワルファリンを 2.4% が継続していたが、出血コントロールは容易で術後出血は認めなかった。Pigot et al. は肛門疾患における周術期抗血栓療法について 2513 の手術部位で検討し、術後出血は合計 115 件 (4.58%) に起こり、術後出血はヘパリン置換と clopidogrel において増加していた。Kovich et al. は、抗血栓療法中止に起因する合併症率と死亡率を皮膚科手術において検討をし、抗血栓療法中止による血栓性合併症を 46 症例 (0.0078%) に認めている。合併症は、重篤なことが多く 3 症例が死亡している。一方、抗血栓療法を継続することで重篤な出血性合併症は増加しなかったと報告している。要約すると、抗血栓療法を中止した場合には継続するよりも致命的な合併症のリスクが高くなることを示唆している。これらを踏まえて、われわれは原則的に抗血栓療法を継続したまま肛門の手術を施行することが最善の周術期管理と考えた。

【結語】肛門手術における術後出血にはヘパリン置換と手術時間が関与していた。一方で周術期抗血栓療法の継続に伴う重篤な手術合併症は認めなかった。抗血栓療法中止によって血栓塞栓症が発症する頻度は極めて少ない。しかし血栓塞栓症が発症した場合は、重篤な合併症に発展する。そこで、肛門疾患の周術期には抗血栓療法を継続することが必須である。この結果、既存の抗血栓療法を継続する、または抗血栓療法をヘパリンに置換するかの 2 つの方法が考えられる。

ヘパリン置換による抗血栓療法は術後の出血率が高いため、既存の抗血栓療法を継続する方法が、肛門手術における適切な周術期抗血栓療法の管理と考えた。

さい とう みち ひろ
齋 藤 倫 寛

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2707 号

学位授与の日付：平成 28 年 10 月 27 日

主 論 文：Distinct patterns of peritumoral histological findings in subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas
(膵管内乳頭粘液性腫瘍の組織亜型による腫瘍周囲間質の違い)

著 者：Saito M, Imada H, Suzuki T, Sata N, Yasuda Y, Maetani I, Fukushima N

公 表 誌：Ann Diagn Pathol 19: 347-352, 2015

論文内容の要旨

【背景および目的】膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm : IPMN) は膵癌の前駆病変の 1 つとして知られている。さらに 4 つの組織亜型に分類され、各組織亜型で異なる臨床病理学的特徴が報告されている。これは、各組織亜型で異なる腫瘍発育進展のメカニズムを反映していると考えられている。一方で、腫瘍周囲間質が膵癌を含むさまざまな腫瘍において、重要な役割を果たしていることが分かっている。IPMN でも、その発育進展における腫瘍周囲間質の働きについて報告はあるが、各組織亜型の腫瘍周囲間質について詳細は明らかにされていない。本研究では、IPMN における腫瘍周囲間質の臨床病理学的意義を明らかにするため、主に IPMN の各組織亜型別に腫瘍周囲間質の組織学的所見について検討を行った。

【対象および方法】2000~2013 年に自治医科大学附属病院で外科的に切除された IPMN82 症例 (86 病変) を対象とした。各病変の組織異型度を 2010WHO 分類に基づいて、low- or intermediate-grade dysplasia (IPMN-L), high-grade dysplasia (IPMN-H) と IPMN with associated invasive carcinoma (IPMN-IC) の 3 つに分類した。さらに、腫瘍上皮の組織学的特徴と、免疫組織学的所見から、胃型、腸型、胆膵型、オンコサイト型の 4 つの組織亜型に分類した。異なる組織亜

型が同一病変内に共存する場合は量的に優位な方に分類した。腫瘍周囲間質所見は、①上皮下浮腫、②上皮下炎症細胞浸潤、③充うっ血像、④リンパ濾胞、⑤萎縮・線維化、⑥粘液湖の6つの所見について、その有無や程度を評価し、“-”と“+”に分類した。IPMN-IC 症例では、その浸潤部に隣接した膵管内病変周囲において腫瘍周囲間質所見の評価を行った。

【結果】胃型 51 病変のうち IPMN-L が 38 病変 (75%)、腸型 22 病変のうち IPMN-H もしくは IPMN-IC が 14 病変 (64%) であった。胆膵型 11 病変のうち IPMN-H もしくは IPMN-IC は 9 病変 (82%) であった。オンコサイト型の 2 病変については IPMN-L 1 病変、IPMN-H 1 病変であった。これらの結果から、組織異型度は胃型に比べて腸型、胆膵型で有意に高度であることが示された ($p=0.023$, $p<0.001$)。腫瘍径や病変部位による腫瘍周囲間質への影響を検討するため、腫瘍径や病変部位 (分枝 or 主膵管) と腫瘍周囲間質所見の関連を検討した。腫瘍径は、全ての腫瘍周囲間質所見で有意な関連を見いだせなかった。一方で、粘液湖と萎縮・線維化は病変が分枝膵管にある場合と比べ (3/49 6%, 4/49 8%), 病変が主膵管 (7/31 23%, 19/31 61%) にある場合において多く認められた ($p=0.041$, $p<0.001$)。主な IPMN の組織亜型である胃型と腸型における組織異型度の違いによる影響を排除するため、各組織亜型の腫瘍周囲間質所見比較を、さらに組織異型度に分けて検討を行った。IPMN-L において、上皮下浮腫は腸型 (1/8 12%) と比べ有意に胃型 (28/38 74%) で多く見られた ($p=0.002$)。上皮下炎症細胞浸潤も腸型 (2/8 25%) と比べ有意に胃型 (30/38 79%) で多く見られた ($p=0.006$)。IPMN-H のうちで、萎縮・線維化は胃型 (2/7 29%) と比べ有意に腸型 (5/5 100%) で多く見られた ($p=0.006$)。IPMN-IC のうちで、粘液湖は胃型 (0/4 0%) と比べ有意に腸型 (7/7 100%) で多く見られた ($p<0.003$)。

【考察】上皮下の浮腫と炎症細胞浸潤は低異型度の胃型症例でより多く見られた。これは、浮腫が炎症に引き続く血管透過性の増加によって起こるといふ、一般的な事実と一致する。さまざまな種類の炎症細胞が、IPMN の各発育進展段階において多様な働きをしていることを示す報告がある。また、間質内に浸潤する白血球が浸潤性膵管癌のマウスモデルにおいて、早期段階から増加していることや、K-ras のシグナルが腫瘍の炎症性環境に直接影響を与えていることを示唆する報告がある。さらに、K-ras 変異の発現は、IPMN において腸型と比べて胃型で有意に多いことが報告されている。われわれの研究における、低異型度の胃型 IPMN での上皮下の浮腫や炎症細胞浸潤の増加は胃型 IPMN の発育進展早期段階における K-ras 変異と関連がある可能性がある。胃型と腸型が共存していた症例の 1 つでは、上皮下の浮腫と炎症細胞浸潤が胃型の領域のみに見られ、隣接する腸型の領域には見られなかった。この事実は、これらの間質変化が胃型 IPMN の腫瘍上皮との相互作用で起こっている可能性を支持する。粘液湖は腸型 IPMN-IC でより多く見られ、萎縮・線維化は腸型 IPMN-H でより多く見られた。一方で、これらの腫瘍周囲間質所見は主膵管に病変がある症例でより多く見られていた。これらの所見は腸型上皮との相互作用で起こった間質変化である可能性がある一方で、主膵管内に病変が存在することと粘液の多量分泌による主膵管の閉塞、内圧の上昇による 2 次的な変化である可能性も考えられた。

【結論】われわれは IPMN 各組織亜型の腫瘍周囲間質所見の違いを明らかにした。さらに、いくつかの間質変化は初期段階の IPMN からすでに起こり始めていることを示した。これらの結果から、IPMN 各組織亜型において、それぞれ異なったメカニズムが発育進展の初期段階から生じており、これらは腫瘍周囲間質に反映されている可能性が考えられた。各 IPMN 組織亜型の発育進展における腫瘍周囲間質の関わりについては、さらなる研究が必要である。

すずき たかし
鈴木 隆

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：乙第 2708 号

学位授与の日付：平成 28 年 10 月 27 日

主 論 文：Hyperfibrinogenemia is associated with inflammatory mediators and poor prognosis in patients with gastric cancer
(胃癌患者の高フィブリノゲン血症における種々の炎症性物質と予後との関連)

著 者：Suzuki T, Shimada H, Nanami T, Oshima Y, Yajima S, Ito M, Washizawa N, Kaneko H

公 表 誌：Surg Today 46: 1394-1401, 2016 (DOI: 10.1007/s00595-016-1339-z)

論文内容の要旨

【背景と目的】高フィブリノゲン血症は、さまざまな癌の長期予後の危険因子になると報告されている。しかし胃癌における臨床的意義はあまり解析されていない。今回の研究は、胃癌症例の高フィブリノゲン血症における、臨床病理学的意義および長期予後に関連する意義を検討した。

【対象と方法】東邦大学医療センター大森病院で行った胃癌手術症例において、術前血漿フィブリノゲン値を測定された315例を対象とした。高フィブリノゲン血症の臨床病理学的意義、およびいくつかの炎症性マーカー（白血球数、C-reactive protein (CRP)、血小板数、prothrombin time (PT)、およびactivated partial thromboplastin time (APTT))との相関関係を解析した。また、血漿フィブリノゲン値について術前と術後の値を比較した。血漿フィブリノゲン値300, 350, 400 mg/dlのcut-off値を設定し、高フィブリノゲン血症の適正範囲を決定した。各cut-off値でのKaplan-Meier法による生存曲線を作成し、log-rank testで有意な解離があるcut-off値を設定した。血漿フィブリノゲン値の高低に関して各臨床病理学的因子および炎症性マーカーとのFisherの正確確率検定およびMann-WhitneyのU検定を行い、有意差($p < 0.05$)を算出した。さらにロジスティック回帰分析によるオッズ比および95%信頼区間を算出し、高フィブリノゲン血症のリスク因子を探索した。臨床病理学的因子と高フィブリノゲン血症とを共変量としてCox回帰比例ハザード分析による多変量解析を行い、独立した予後危険因子を検索した。

【結果】高フィブリノゲン血症のcut-off値は350 mg/dlとすると生存曲線での解離が強く、またreceiver operating characteristic曲線でのT1-T2N0症例を峻別しうるcut-off値347 mg/dlとも近似していたため、これをcut-off値と決定した。各パラメータと高フィブリノゲン血症との検定では腫瘍径5 cm以上、深達度T3以上、リンパ節転移の有無、および白血球数、CRP、血小板数やAPTTの基準値を超えるものにおいて、有意に多い傾向であった。単変量ロジスティック回帰分析では、腫瘍深度およびリンパ節転移を有するもの、CRPと血小板数で統計学的有意差($p < 0.05$)があり、高フィブリノゲン血症の関連因子と考えられた。TNM因子と高フィブリノゲン血症を共変量とした多変量解析では、高フィブリノゲン血症は長期予後不良における独立した危険因子であった(危険比率=2.607, 95%信頼区間1.18-5.761, $p = 0.018$)。術後6~12カ月での血漿フィブリノゲン値を測定されていた32例においての術後の血漿フィブリノゲン値の推移をみると、有意差をもって減少していた。そのうち7例において再発転移を認めているが、血漿フィブリノゲン値の再上昇を来す傾向があった。

【考察】今回の研究において、術前的高フィブリノゲン血症は、胃癌患者での腫瘍進行度、炎症性マーカー、および長期予後不良因子と関連することが明らかとなった。高フィブリノゲン血症が、予後不良因子であることは、高フィブリノゲン血症の患者は、再発転移の可能性が高く術後補助化学療法の必要性が高いと思われた。また術前高フィブリノゲン血症の62%がリンパ節転移を来しており、このような症例に対してはリンパ節転移陰性であってもD2リンパ節郭清が必須であると考えられる。根治手術後には血漿中の値が減少する傾向であり、また再発転移の際には値が増大する傾向も認めていることから、根治手術後の再発転移のハイリスク患者を識別するために役立つかもしれない。

【結語】高フィブリノゲン血症は腫瘍進行度および患者の生存率と有意に相関することから、これらを予測することのできるバイオマーカーとして有用と思われた。

わ だ たけし
和 田 剛

学位の種類：博士（医学） 学位番号：乙第2709号

学位授与の日付：平成28年11月24日

主 論 文：Impacts of surgically performed renal denervation on the cardiovascular and electrophysiological variables in the chronic atrioventricular block dogs: Comparison with those of amiodarone treatment
(慢性房室ブロック犬における外科的腎除神経の心血管系および電気生理学的指標に対する影響：アミオダロンにおける作用との比較)

著 者：Wada T, Ohara H, Nakamura Y, Yokoyama H, Cao X, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Murakoshi N, Sato A, Aonuma K, Takahara A, Nakazato Y, Sugiyama A

公 表 誌：Circ J 80: 1556-1563, 2016

論文内容の要旨

【背景】交感神経系の活性化は、高血圧、心不全および慢性腎不全における病態生理の中心的な役割を担っている。腎交感神経除神経術は、腎臓の求心性知覚神経からのシグナルの減少を介して中枢神経からの遠心性交感神経の発火を減少させることにより、治療抵抗性高血圧の患者における血圧および心拍数を減少させると報告されている。しかし、近年行われたSYMPPLICITY HTN-3試験において、降圧効果の程度には腎除神経群とシャム手術群との間に有意な差を認めなかった。一方、腎除神経は心室細動の再発を抑制し、さらに腎除神経と肺静脈隔離術の併用療法群は肺静脈隔離術の単独治療群と比較して心房細動の再発を抑制することが2012～2013年に報告された。しかし、腎除神経の血圧、心房細動/頻脈性心室不整脈および催不整脈リスクに対する作用は十分には解明されていない。そこで今回われわれは、重症高血圧、慢性心不全および不整脈基質の病態生理を有する慢性完全房室ブロック犬を用いて、腎除神経の血行動態、心臓電気生理学的指標および神経体液性因子に対する作用を詳細に評価した。

【方法】体重約10 kgのビーグル犬の房室結節をカテーテルアブレーション法で焼灼し、完全房室ブロックを作製した。4週間経過後、腎除神経群（n=5）とアミオダロン投与群（n=6）に分け、手術前および投薬前と4週間後に評価した。腎除神経群は、外科的に後腹膜側から腎臓に到達し、両側腎門部周囲の目視できる神経をすべて除去した動物とした。アミオダロン投与群では、最初の1週間は200 mg/日を、その後の3週間は100 mg/日を経口投与した。評価は以下のようにして行った。慢性完全房室ブロック犬にペントバルビタールを静脈内に投与し麻酔導入、維持した。血行動態および電気生理学的指標として、大腿動脈圧、体表第II誘導心電図から心房拍動数と心室拍動数、右室単相性活動電位（monophasic action potential：MAP）、心室有効不応期（ventricular effective refractory period：VERP）および心房有効不応期（atrial effective refractory period：AERP）を測定した。MAP持続時間をFridericia式で補正した（MAPc）。再分極終末相持続時間（terminal repolarization period：TRP）を基本周期長400 msにおけるMAP持続時間からVERPを減じることで算出した。Post-repolarization refractorinessは、VERPからMAP持続時間を減じることで算出した。動脈血を採取し、アミオダロン、神経体液性因子として血漿レニン活性、カテコラミン、アンジオテンシンおよびアルドステロン濃度、電解質として血漿Na⁺、K⁺およびCl⁻濃度、およびCrの濃度を測定した。

【結果】実験中、致死性心室不整脈の発生や血行動態の破綻を認めなかった。腎除神経は、収縮期血圧および心室拍動数の低下、VERPを延長および血漿レニン活性を低下させた。一方で、腎除神経は拡張期血圧、平均血圧および心房拍動数の低下傾向、MAP、AERPおよびTRPの延長傾向を示したが、有意差を認めなかった。さらに、腎除神経は、アンジオテンシンおよびアルドステロン濃度、血漿Na⁺の低下傾向、血漿K⁺の上昇傾向を示したが、有意差を認めなかった。アミオダロンは有意にAERPを延長させた。一方で、アミオダロンは収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心房拍動数および心室拍動数の低下傾向、MAP、VERPおよびTRPの延長傾向を示したが、有意差を認めなかった。

【考察】腎除神経は収縮期血圧を低下させたが、拡張期血圧には有意な変化を認めなかった。本実験は完全房室ブロック犬を用いており収縮期血圧は心拍出量と心室固有調律に依存し、心室固有調律が下がると容易に心拍出量が減少することが知られている。そのため、腎除神経による心室固有調律の低下により収縮期血圧が下がったと考えられる。したがって、

洞調律患者では降圧効果が少ないと推測された。アミオダロンは VERP を延長しなかったが、腎除神経では有意な VERP の延長を認めた。これは、アミオダロンが内向き電流と外向き電流を同等に遮断したが、腎除神経は内向き電流よりも外向き電流をより選択的に遮断したためと考えられた。腎除神経がブタの心筋梗塞モデルにおいて β 遮断薬と同様に心室細動の再発を抑制したという報告がある。したがって、腎除神経時においても I_{Ca} および I_{Ks} が遮断されると考えられた。またアミオダロンは AERP を延長したが、腎除神経では AERP の延長を認めなかった。したがって、抗心房細動作用はアミオダロンの方が強力であることが示唆された。一方、腎除神経群では、基本周期長 300~400 ms において post-repolarization refractoriness を増加させる傾向を認めたので、頻脈性心室不整脈の抑制作用を有していると考えられた。また、血漿レニン活性の低下により腎除神経はカテコラミンおよびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を軽度抑制することが示唆された。

【結語】腎除神経は心室不整脈に対する抑制作用を有するが、抗心房細動作用および降圧作用は軽度であった。今回の結果は、腎除神経の種々の心血管疾患に対する有効性と限界を理解するための指標になると期待できる。