

信州大学において審査された医学博士論文要旨

氏名	学位授与番号	学位授与年月日	学位論文題目	学位審査委員	
				主査	副査
呂旭原	乙第1122号	22. 4.28	Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation (ミトコンドリア1555A>G変異を持つ患者の聴力に及ぼす因子についての検討)	福嶋義光	大森 栄 浅村英樹
八重樫弘信	乙第1123号	22. 7.26	Characteristics of Japanese patients with complex sleep apnea syndrome: A retrospective comparison with obstructive sleep apnea syndrome (日本人における持続陽圧呼吸療法により中枢性無呼吸が出現する閉塞性睡眠時無呼吸症候群の特徴について: 通常の閉塞性睡眠時無呼吸症候群とのレトロスペクティブな比較)	本田孝行	池田宇一 宇佐美真一
外立裕之	乙第1124号	22. 9. 8	Pseudoarthrosis of vertebral fracture: radiographic and characteristic clinical features and natural history (脊椎骨折後偽関節: 画像, 臨床所見と自然経過)	加藤博之	角谷眞澄 森泉哲次
元木倫子	乙第1125号	22.10.13	Clinical Profiles of Adult Patients with Single Ventricular Physiology (成人期を迎えた単心室血行動態心疾患患者の現状)	小池健一	池田宇一 天野 純
藏井 誠	乙第1126号	22.11.10	Irradiation Stimulates Human Lung Fibroblasts to Release Inflammatory Cell Chemotactic Activity (放射線照射が人肺線維芽細胞を刺激し, 炎症細胞遊走因子を放出する)	天野 純	久保惠嗣 角谷眞澄
小林 仁	乙第1127号	22.12. 8	Endotoxin Contamination of Agaricus blazei Murrill Extract Enhances Murine Immunologic Responses and Inhibits the Growth of Sarcoma 180 Implants In Vivo (アガリクス茸抽出物へのエンドトキシン混入はマウス免疫応答を増強し移植腫瘍細胞の増殖を抑制する)	本田孝行	中山 淳 竹下敏一
栗崎功己	乙第1128号	22.12.22	Relation between expression of $\alpha 1$ -adrenoceptor mRNAs in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms (下部尿路症状を有する男性の尿流動態検査所見と膀胱上皮における $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA 発現との関連性に関する検討)	田中榮司	中山 淳 大森 栄
菅谷明美	乙第1129号	22.12.22	Calponin h1-S175T Point Mutation Enhances Resistance to Actin Cytoskeleton Perturbation in Human Cancer Cells (カルポニン h1 の S175T 点変異はヒト癌細胞におけるアクチン細胞骨格変動に対する抵抗性を増強させる)	鎌田 徹	宮川眞一 塩沢丹里

宮下 裕 介	乙第1130号	23. 1.26	Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs (シロスタゾールの重症虚血肢の皮膚灌流圧に対する影響)	池田 宇一	天野 純 駒津 光久
兒玉 邦彦	乙第1131号	23. 2.23	Standard and limitation of intraoperative monitoring of the visual evoked potential (視覚誘発電位測定による術中モニタリングの実際と限界)	川真田樹人	森泉 哲次 村田 敏規
熊崎 節央	乙第1132号	23. 3. 9	Effect of graft adaptation of the internal mammary artery on longitudinal phasic blood flow velocity characteristics after surgery (内胸動脈を用いた冠動脈バイパス術後の長軸方向血流速度特性に内胸動脈グラフト順応が及ぼす影響)	天野 純	山田 充彦 岡元 和文
野口 昌彦	乙第1133号	23. 3.23	Tendon grafts with peritendinous areolar tissue increase the survival of endotendinous tissues and diminish postoperative shrinkage (腱移植に際し腱周囲組織を付着させ移植することで移植腱の生着状態は改善しまた移植腱の収縮も軽減する)	加藤 博之	本郷 一博 中山 淳
尾崎 弥生	乙第1134号	23. 3.23	Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET による自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について)	田中 榮司	宮川 眞一 本田 孝行

Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation (ミトコンドリア1555A>G変異を持つ患者の聴力に及ぼす因子についての検討)

呂 旭 原

(論文の内容の要旨)

【研究要旨】ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異は、アジアにおいて最も高頻度で見出される難聴原因遺伝子のひとつである。この変異を持つ患者ではアミノグリコシド系抗生物質に対する感受性が高いことが知られている。また、難聴の程度には個人差が大きいことが報告されており、種々の因子の関与が推測されている。本研究では221例のミトコンドリア遺伝子1555A>G変異患者を用い、難聴の重症度に影響を及ぼす因子について検討を行った。すなわち難聴の程度と(1)年齢、(2)アミノグリコシド系抗生物質使用の有無、(3)ヘテロプラスミー率との関係、(4)他の遺伝子変異との相関関係の有無を検討した。その結果アミノグリ

コシド系抗生物質暴露が最も重要な環境要因であること、GJB2 遺伝子変異が聴力を悪化させる因子である可能性があることが明らかになった。

【研究目的】ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異は感音難聴患者の約3%、アミノグリコシド系抗生物質投与歴ある難聴患者の約30%に見出される頻度の高い遺伝子変異である。一般的に両側性、高音障害性、進行性であり、耳鳴を伴うことが多い。アミノグリコシド系抗生物質投与歴のある患者では高度の難聴が認められることが多いが、難聴の程度には個人差が大きく同一家系内でも軽度から高度まで種々の程度の難聴が見られることが報告されている。従来1555A>G変異はホモプラスミーであると考えられてきたが、最近ヘテロプラスミーの存在が報告され、難聴の程度の関連が明らかになりつつある。今回我々は日本人1555A>G変異患者における難聴の重症度に影響を及ぼす因子について検討した。

【研究方法】1555A>G変異を認めた221症例67家系に対して、(1)年齢と純音聴力検査との関連、(2)アミノ配糖体使用の有無についての問診、(3)RLFP法によ

るヘテロプラスミー率の検出, (4) 直接シーケンス法による *GJB2* 遺伝子変異の有無を検討した。

【研究結果】(1) 年齢との相関関係は認められなかった。(2) アミノグリコシド系抗生物質を受けた群では年齢に関係なく中等度から重度の難聴を認めた。(3) ヘテロプラスミー率との相関は明らかでなかった。(4) *GJB2* 遺伝子変異を合わせ持つ患者が有意に高頻度で見出された。

【考察】ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異患者ではコントロール群と比較して各年齢層とも平均聴力レベルは低下していた。難聴は年齢と共に進行傾向が認められたが、進行速度はコントロール群と同程度であった。アミノグリコシド系抗生物質を受けた群では年齢に関係なく中等度から重度の難聴を認め、アミノグリコシド系抗生物質暴露が最も重要な環境要因であることが再確認された。この研究で日本人1555A>G変異患者においてもヘテロプラスミーの存在を確認した。ミトコンドリア1555A>G変異のヘテロプラスミーの率と難聴の程度が関連しているとの報告があるが、本研究では関連性は認められなかった。ミトコンドリア1555A>G変異患者における *GJB2* ヘテロ接合体発現の頻度が高いことから *GJB2* 遺伝子変異が聴力を悪化させる因子であることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異は、アジアにおいて最も高頻度で見出される難聴原因遺伝子のひとつであることが報告されていた。この変異による難聴は、軽度～重度とその重症度に関して個人差が大きいことより種々の因子の関与が推測されていた。本研究ではミトコンドリア遺伝子1555A>G変異の難聴の重症度に影響を及ぼす因子について(1) 年齢, (2) アミノグリコシド系抗生物質使用の有無, (3) ヘテロプラスミー率との関係, (4) 他の遺伝子変異との相関関係の有無について検討を行った。

ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異を認めた221症例67家系に対して(1) 純音聴力検査, (2) アミノ配糖体使用の有無についての問診, (3) RLFP法によるヘテロプラスミー率の検出, (4) 直接シーケンス法による *GJB2* 遺伝子変異の検討を行った。

その結果、呂旭原は次のような結論を得た。

1. ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異患者とコントロール群の聴力は年齢の増加に比例して難聴が増悪している。加齢に伴って難聴の進行する傾向が認められたが、両方の進行速度には差がなかった。よっ

て年齢との相関関係は認められなかった。

2. アミノグリコシド系抗生物質を受けた群では年齢に関係なく中等度から重度の難聴を認めた。アミノグリコシド系抗生物質暴露が最も重要な環境要因であることを再確認した。

3. 日本人ミトコンドリア1555A>G遺伝子にもヘテロプラスミーが存在するのを証明した。しかしヘテロプラスミー比率との相関は明らかでなかった。

4. *GJB2* 遺伝子変異を合わせ持つ患者が有意に高頻度で見出された。*GJB2* 遺伝子変異が聴力を悪化させる因子である可能性であることが明らかになった。本論文は、ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異による難聴患者の聴力に及ぼす因子を明らかにした研究であり、今後の難聴の遺伝子医療(難聴の診断、治療、予防、遺伝カウンセリング)を行う際に有用な情報を提供する論文として評価される。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Characteristics of Japanese patients with complex sleep apnea syndrome: A retrospective comparison with obstructive sleep apnea syndrome (日本人における持続陽圧呼吸療法により中枢性無呼吸が出現する閉塞性睡眠時無呼吸症候群の特徴について: 通常閉塞性睡眠時無呼吸症候群とのレトロスペクティブな比較)

八重樫 弘 信

(論文の内容の要旨)

【目的】睡眠呼吸障害は頻度が高い疾患であるが、そのほとんどを占めるのは閉塞性睡眠時無呼吸症候群(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)である。OSASに対する治療の第一選択は持続陽圧呼吸療法(continuous positive airway pressure therapy, CPAP)とされているが、CPAP使用に伴い中枢性無呼吸が発生する症例があることが報告されてきており、complex sleep apnea syndrome (CompSAS)と呼ばれている。欧米人でのCompSASの頻度は13~15%と報告されているが、アジア人での報告はない。また、CompSASの治療におけるCPAPの効果は不十分とされており、OSASの診断時にCompSASになりうる症例を区別することができれば治療の初期段階からCPAP以外の治療デバイスを選択す

ることが可能と考えられる。OSAS やチェーン・ストークス呼吸症例では睡眠中の体位や睡眠ステージにより呼吸イベントの発生頻度が異なることが知られているが、CompSAS での報告はない。今回われわれは日本人における CompSAS の頻度と、CompSAS 症例の OSAS 初期診断時の終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography, PSG) における呼吸イベントに対する体位あるいは睡眠ステージによる影響を通常の OSAS 症例と比較することによって OSAS と CompSAS を区別することが可能かどうかを検討した。

【対象】2003年8月から2008年7月までに松本協立病院にて施行された PSG により閉塞性無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index, AHI) が20回/時間以上の OSAS と診断された15歳以上の日本人1,410名 (男性1,130名, 女性280名) のうち CPAP titration が行われた297例 (男性249名, 女性48名) を対象とした。

【方法】CPAP titration により閉塞性無呼吸指数 (obstructive apnea index, OAI) が5回/時間未満となったが、中枢性無呼吸が出現し、中枢性無呼吸指数 (central apnea index, CAI) が5回/時間以上を示した場合を CompSAS と診断した。CompSAS 症例と CompSAS 症例を除外した OSAS 症例の初期診断時 PSG における睡眠中の各体位 (仰臥位および側臥位) と睡眠ステージ (ノンレム睡眠およびレム睡眠) における呼吸イベントの頻度、すなわち CAI, OAI, 混合性無呼吸指数 (mixed apnea index, MAI), 無呼吸低呼吸指数を比較した。

【結果】診断 PSG において OSAS と診断された 297 例のうち CPAP titration により 17 例 (5.7%) が CompSAS と診断された。CompSAS では OSAS と比較して、診断 PSG におけるノンレム睡眠時 CAI および仰臥位での CAI は、各々 1.6 ± 2.3 vs 0.7 ± 0.6 回/時間 ($p < 0.05$), 2.5 ± 3.1 vs 0.9 ± 2.3 回/時間 ($p < 0.05$) と有意な上昇を示した。OSAS 症例では仰臥位において OAI および AHI は有意に増加したが、CompSAS では体位による影響は受けなかった。多重ステップワイズ・ロジスティック回帰分析ではノンレム睡眠時の仰臥位での CAI は 5 回/時間未満ではあるが、OSAS と CompSAS を区別することができる変数であった。

【結論】AHI 20回/時間以上の日本人 OSAS 症例中、CompSAS 症例の頻度は 5.7% であり、その頻度は欧米人と比較して低いものであった。CompSAS 症例においてノンレム睡眠時仰臥位での CAI が OSAS 症

例のそれよりも有意に上昇していたことは CompSAS の特徴と考えられ、潜在する中枢性無呼吸の存在が示唆されるが、5回/時間未満と基準値内での差であり、診断 PSG において睡眠中の体位と睡眠ステージによる呼吸イベントの発生頻度から OSAS と CompSAS を区別することは困難であると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

睡眠呼吸障害は頻度が高い疾患であり、そのほとんどを占める閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) に対して治療の第一選択とされる持続陽圧呼吸療法 (CPAP) を行った場合、中枢性無呼吸が発生する complex sleep apnea syndrome (CompSAS) がある。CompSAS の頻度について日本人での報告はない。また、CompSAS に対する CPAP の治療効果は不十分とされており、OSAS の診断時に CompSAS になりうる症例を区別することができれば治療の初期段階から CPAP 以外の治療デバイスを選択することが可能と考えられる。OSAS やチェーン・ストークス呼吸症例では睡眠中の体位や睡眠ステージにより呼吸イベントの発生頻度が異なることが知られているが、CompSAS での報告はない。そこで八重樫は、(1) 日本人における CompSAS の頻度を調査し、(2) CompSAS 症例の診断時終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) における呼吸イベントに対する体位あるいは睡眠ステージによる影響を通常の OSAS 症例と比較することによって OSAS と CompSAS を区別することが可能かどうかを検討した。

その結果以下の成績を得た。

1. 無呼吸低呼吸指数 (AHI) が20回/時以上の日本人 OSAS 症例中、CompSAS 症例の頻度は 5.7% であった。
2. 診断 PSG におけるノンレム睡眠時中枢性無呼吸指数 (CAI) および仰臥位での CAI は、各々 1.6 ± 2.3 vs 0.7 ± 0.6 回/時 ($p < 0.05$), 2.5 ± 3.1 vs 0.9 ± 2.3 回/時 ($p < 0.05$) と有意な上昇を示した。
3. OSAS 症例では仰臥位において閉塞性無呼吸指数 (OAI) および AHI が有意に増加したが、CompSAS では体位による影響を認めなかった。

以上より、日本人における CompSAS の頻度は欧米人と比較して低いと考えられた。また、CompSAS では診断時 PSG での CAI が OSAS よりも有意に高いが、基準値内での差であり、診断 PSG において睡眠中の体位と睡眠ステージによる呼吸イベントの発生

頻度から OSAS と CompSAS を区別することは困難であると考えられた。これらの結果は OSAS 診療上、有用と考えられ、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Pseudoarthrosis of vertebral fracture : radiographic and characteristic clinical features and natural history (脊椎骨折後偽関節 : 画像, 臨床所見と自然経過)

外立裕之

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】近年脊椎圧迫骨折後における偽関節症例の報告も増えてきているが、多くが手術加療に対する報告で、保存治療に関する報告は少ない。今回脊椎圧迫骨折後の偽関節例に対し、その診断や治療法を確立する目的に、臨床像と自然経過について検討した。

【対象と方法】3カ月以上疼痛の持続した胸腰椎圧迫骨折後の偽関節症例を対象とした。患者27例(34椎体)であり、平均年齢は74.7歳(56歳-88歳)、性別は男性5例、女性22例であった。X線検査にて最低2名の観察者を置き、目視下に椎体の明らかな動揺性を認めるものやvacuum徴候を認めたものを椎体偽関節例とした。前後屈側面像もしくは単純側面像と仰臥位による側面像を撮影し、偽関節椎体の遠位、近位終板最前方間の距離である椎体前壁高、偽関節椎体の遠位、近位終板間の角度である椎体後弯角を測定し、椎体の不安定性を評価した。また疼痛の程度をDenisらの分類を用い、P5:鎮痛剤に抵抗する疼痛が続く、P4:鎮痛剤を必要とする高度~中等度の疼痛、P3:鎮痛剤を必要とするが日常生活に制限を認めない、P2:鎮痛剤なしで日常生活を送れる、P1:疼痛を認めないといった5段階に評価し、疼痛の変化を観察した。

【結果】偽関節の部位はTh10 2例、Th11 4例、Th12 13例、L1 10例、L2 4例、L3 1例であった。臥位による側面像にて34椎体中28椎体にvacuum徴候を認めたが、後屈像では21椎体中7椎体において認めるのみであった。椎体前壁高は中間位9.4mmと比較し後屈位11.4mm(14.5%)、臥位18.3mm(84.4%)と臥位側面像にて優位に増加を認めた。また椎体における後弯角においても中間位平均24.1°に対し後屈位21.6°、臥位11.8°と臥位側面像にて優位に減少した。27例中神経症状の出現した5例と強い疼痛の残存

した2例に手術加療を施行した。また1例は死亡例のため追跡不可能であった。これらを除いた19例につき自然経過を観察した。19例中18例で経過期間内に少なくとも一段階疼痛が改善した。13例は日常生活に支障をきたす疼痛は残さず(P3レベル)、5例で鎮痛剤でのcontrolが可能であり、強い疼痛を残した1例は手術希望がなく経過観察とした。P3レベルとなった13例について、疼痛出現時からP3まで改善する期間は平均6.3カ月、初診時から平均1.2カ月であった。また19例全例において最終追跡時と同等の疼痛となるまで疼痛出現時より平均7.6カ月、初診時より平均3.9カ月であった。X線followが可能であった15例20椎体に対し14椎体で不安定性が残存した。

【考察】近年圧迫骨折後偽関節の報告は増えてきているが我々が考える程多くの報告がない。第1に前後屈によるX線像では診断が難しいことと第2に偽関節が残存しても疼痛が軽快していると考える。圧迫骨折後偽関節は通常のX線検査で不安定性を判断することは難しい。今回の結果より臥位による側面X線像が椎体偽関節の診断に有用であると考えられる。また圧迫骨折後偽関節例においても時間とともに不安定性が改善する症例や、不安定性が残存しても疼痛の軽快する症例を多く認めた。現在疼痛の強い偽関節症例については手術加療を行うことが多いが、自然経過と共に症状が軽減する例も認められ、十分な保存加療も選択肢の一つと考える。

(論文審査の結果の要旨)

胸腰椎圧迫骨折は骨粗鬆症患者における一般的な疾患であるが、圧迫骨折後偽関節は比較的稀な疾患であると考えられる。近年脊椎圧迫骨折後における偽関節症例の報告も増えてきているが、多くが手術加療に対する報告で、保存治療に関する報告は少ない。今回外立は脊椎圧迫骨折後の偽関節例に対し、その診断や治療法を確立する目的に、臨床像と自然経過について検討した。

その結果以下の成績を得た。

1. 偽関節の部位はTh10 2例、Th11 4例、Th12 13例、L1 10例、L2 4例、L3 1例であり、胸腰椎移行部(T11-L1)に79%存在した。
2. 仰臥位による単純レントゲン側面像において中間位では34椎体中3椎体(8.8%)に、後屈像では21椎体中7椎体(33.3%)に、仰臥位では34椎体中28椎体(82.3%)にcleft像を認めた。椎体前壁高は中間位9.4mmと比較し後屈位11.4mm(14.5%)

%)、臥位18.3 mm (84.4%)と臥位側面像にて優位に増加を認めた。また椎体における後弯角においても中間位平均24.1°に対し後屈位21.6° (10.6%)、臥位11.8° (51.2%)と臥位側面像にて優位に減少した。いずれにおいても仰臥位による側面像が椎体偽関節の診断に有用であった。

3. 経過観察可能例, 19例につき Denisらの Pain scale を用い自然経過を観察した。19例中18例で経過期間内に少なくとも一段階疼痛が改善した。13例は日常生活に支障をきたす疼痛は残さず (P3レベル), 5例で鎮痛剤での日常生活が可能となった。
4. 最終追跡時と同等の疼痛となるまで疼痛出現時より平均7.6カ月, 初診時より平均3.9カ月であった。
5. X線 follow が可能であった15例20椎体に対し14椎体で不安定性が残存した。不安定性が残存したにも関わらず, 15例中14例で疼痛は軽減し, 13例で日常生活に支障は残さなかった。

以上より胸腰椎圧迫骨折後偽関節は仰臥位単純レントゲン検査が診断に有用であり, 通常手術加療とされることが多いが, 保存的加療で不安定性が残存しても疼痛が軽減することが示唆された。本論分は脊椎偽関節が保存治療で治癒する可能性があることを明らかにした。したがって, 主査, 副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Clinical Profiles of Adult Patients with Single Ventricular Physiology (成人期を迎えた単心室血行動態心疾患患者の現状)

元 木 倫 子

(論文の内容の要旨)

【背景】単心室血行動態心疾患 (SVP) における血行動態の詳細な解明や心臓血管外科手術術式の改良により, 本症患者の周術期死亡率は減少し, 長期生存例が増加している。しかし, SVP 患者の長期予後や遠隔期の臨床像, 社会生活については不明である。

【目的】成人となった SPV 患者の臨床所見, 心血管合併症, 薬物療法, 社会生活等を明らかにする。

【方法】20歳を越えたSVP患者68人 (20~53歳, 男性41人, 女性27人) について, 身体機能, 治療, 合併症, 社会生活などを後方視的に検討した。

【結果】フォンタン手術を受けた50人を中央値23歳で2分し, 25人の young adult Fontan 群と25人の adult Fontan 群に分けた。残り18人は適応基準を満

たさなかったためフォンタン手術を受けなかった (non-Fontan 群)。Young adult Fontan 群と non-Fontan 群の間に年齢差は認められたが, adult Fontan 群と non-Fontan 群には差はなかった。Fontan 群の動脈血酸素飽和度は non-Fontan 群に比べ明らかに高値で, ヘモグロビン値, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) と拡張末期体心室容量は低値であった。Young adult Fontan 群で BUN とクレアチニンは有意に低く, 推定糸球体濾過率は有意に高値であった。NYHA 機能分類による身体機能評価では young adult Fontan 群で有意に良好であった。運動耐容能を示す最大酸素消費量は Fontan 群で有意に高値であった。観察期間内での合併症に関しては, non-Fontan 群では心不全が高率に認められたが, 他の合併症 (不整脈, 血栓症, 蛋白漏出性胃腸症, 脳膿瘍, 感染性心内膜炎, 痛風, 咯血) の頻度は3群間で差を認めなかった。最多合併症は不整脈であった。SVP 患者68人のうち55人 (81%) の患者が薬物療法 (抗心不全療法, 抗不整脈療法, 抗凝固療法) を受けていた。Young adult Fontan 群では, adult Fontan 群に比して薬物療法を受けていない患者が多かった。全心血管イベント回避生存率は5年で75.3%, 10年で49.9%であった。結婚しているのは68人中8人 (12%) と少数で, 6人は non-Fontan 群であった。出産は non-Fontan 群の1名のみであった。41人 (60%) が就職 (就学) しており, Fontan 群において就職率, 就学率が高い傾向にあった。

【考察】フォンタン術後, 特に若年者で運動耐容能や血行動態が優れていたが, 合併症の既往, 薬物療法の必要性や社会生活においては大きな差を認めなかった。SVP 患者の長期生存例の多くは, フォンタン術後であっても, 有症状で多様な合併症の既往があり, 医療介入 (薬物療法, 合併症による入院) を要していた。加えて, 低い就職/進学・結婚率は SVP 患者の社会適応の難しさを示していた。これらの患者に対する薬物療法や合併症に対する治療介入を含む長期にわたる医療サポートに加え, 社会的サポート体制の確立も今後の課題である。

(論文審査の結果の要旨)

単心室血行動態心疾患 (SVP) における血行動態の詳細な解明や心臓血管外科手術術式の改良により, 本症患者の周術期死亡率は減少し, 長期生存例が増加している。しかし, SVP 患者の長期予後や遠隔期の臨床像, 社会生活については不明である。今回, 元木

らは成人となった SPV 患者の臨床像を明らかにするため、フォンタン術施行例と非施行例で身体機能、治療、合併症、社会生活などを後方視的に検討した。

症例は、20歳を越えた SVP 患者68人 (20~53歳, 男性41人, 女性27人)。フォンタン手術を受けた50人を中央値23歳で2分し、25人の young adult Fontan 群と25人の adult Fontan 群に分けた。残り18人は適応基準を満たさなかったため、フォンタン手術を受けなかった (non-Fontan 群)。これら3群間について、年齢、性別、診断、身体機能 (NYHA class)、運動耐容能 (最大酸素消費量)、SaO₂、体心室駆出率 (EF)、心係数 (CI)、中心静脈圧 (CVP)、体心室拡張末期圧 (SVEDP)、体心室拡張末期容量係数 (SVEDVI)、血液検査結果 (Hb, BNP, BUN, Cr, UA, eGFR)、薬物療法、合併症の既往、就職/就学率や結婚、出産状況について比較検討した。

その結果、元木らは以下の結果を得た。

1. Young adult Fontan 群と non-Fontan 群の間に年齢差は認められたが、adult Fontan 群と non-Fontan 群には差はなかった。NYHA 機能分類による身体機能評価では young adult Fontan 群で有意に良好であった。運動耐容能を示す最大酸素消費量は Fontan 群で有意に高値であった。
2. Fontan 群の動脈血酸素飽和度は non-Fontan 群に比べ明らかに高値で、ヘモグロビン値、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) と拡張末期体心室容量は低値であった。Young adult Fontan 群で BUN とクレアチニンは有意に低く、推定糸球体濾過率は有意に高値であった。
3. 観察期間内での合併症に関しては、non-Fontan 群では心不全が高率に認められたが、他の合併症 (不整脈、血栓症、蛋白漏出性胃腸症、脳膿瘍、感染性心内膜炎、痛風、咯血) の頻度は3群間で差を認めなかった。SVP 患者の81%が薬物療法 (抗心不全療法、抗不整脈療法、抗凝固療法) を受けていた。全心血管イベント回避生存率は5年で75.3%、10年で49.9%であった。
4. 結婚しているのは68人中8人 (12%) と少数で、6人は non-Fontan 群であった。出産は non-Fontan 群の1名のみであった。41人 (60%) が就職 (就学) しており、Fontan 群において就職率、就学率が高い傾向にあった。

以上より、フォンタン術後、特に若年者で運動耐容能や血行動態が優れていたが、合併症の既往、薬物療

法の必要性や社会生活においては大きな差を認めなかった。SVP患者の長期生存例の多くは、フォンタン術後であっても、有症状で多様な合併症の既往があり、医療介入 (薬物療法、合併症による入院) を要していた。加えて、低い就職/進学・結婚率は SVP 患者の社会適応の難しさを示していた。これらの患者に対する薬物療法や合併症に対する治療介入を含む長期にわたる医療サポートに加え、社会的サポート体制の確立も今後の課題であることが考えられた。

今後増加するであろう成人期を迎えた SVP 患者の臨床像に関する重要な知見であり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Irradiation Stimulates Human Lung Fibroblasts to Release Inflammatory Cell Chemotactic Activity (放射線照射が人肺線維芽細胞を刺激し、炎症細胞遊走因子を放出する)

藏 井 誠

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】放射線治療は肺癌等の疾患に対する重要な治療法の一つであるが、その副作用のため治療を断念することもしばしば経験される。特に放射線性肺臓炎は放射線治療の重篤な合併症であり、limiting factor とされているが、その発生機序は未だ解明されていない。胸郭に放射線照射を受けたラットやマウスは、照射部位に一致した肺組織において好中球や単球などの炎症細胞の浸潤が認められており、放射線照射による炎症細胞浸潤発生の機序が放射線肺臓炎の原因の一つであると考えられている。肺線維芽細胞は細胞外マトリックスを産生し、組織構築に関わる働きが主体とされているが、smoke extract, LPS, 各種薬剤など種々の刺激により様々な炎症細胞遊走因子を放出する働きがあることも報告されている。以上の所見より、肺の線維芽細胞が放射線照射の刺激による炎症細胞浸潤に関与しているか否か、特に、肺の線維芽細胞が放射線照射によって好中球および単球遊走因子を放出するか否かを検討した。

【方法】人胎児由来の肺線維芽細胞を用い、linear accelerator を用いて高エネルギー X 線を直接細胞に照射した。3, 6, 9, 12 Gy の照射後および照射から 12, 24, 48, 72 時間の培養後に細胞の上清を採取し、正常の成人から抽出した好中球および単球を用いて、

その遊走能を48-well micro-chemotaxis chamber technique によって測定した。次に各種抗体 (IL-8抗体, G-CSF 抗体, MCP-1抗体, M-CSF 抗体, GM-CSF 抗体, RANTES 抗体, LTB4受容体拮抗剤) にて上清を前処理した後, 同様の方法を用いて好中球および単球の遊走能を測定し, 抗体の抑制効果から遊走因子を推定した。さらに遊走因子の蛋白を ELISA 法, 細胞内 mRNA の発現を RT-PCR 法を用いて測定した。

【結果】 肺線維芽細胞は放射線照射によって照射量および照射後の培養時間に依存して好中球および遊走因子を放出した。各種抗体を用いて遊走能を検討したところ, 抗 IL-8抗体は好中球遊走因子の活性を有意に抑制していた。LTB4受容体拮抗剤や抗 G-CSF 抗体はそれぞれ好中球遊走活性を抑制している傾向があったが, 有意差はなかった。抗 MCP-1抗体は単球遊走因子の活性を有意に抑制していた。M-CSF 抗体, GM-CSF 抗体, RANTES 抗体, LTB4受容体拮抗剤はそれぞれ単球遊走因子の活性を抑制している傾向があったが有意差はなかった。以上の結果から ELISA にて MCP-1, IL-8を測定したところ, 照射群では有意に高かった。さらに, これら蛋白の mRNA の発現を RT-PCR にて確認したところ, 照射群では mRNA の発現が認められた。

【考察】 肺線維芽細胞は放射線照射によって好中球および単球遊走因子を放出していた。さらに抗体を用いた実験にて放出された主要な好中球および単球遊走因子は IL-8と MCP-1であることが同定された。一般的にはマクロファージが IL-8や MCP-1の産生源とされているが, 肺の線維芽細胞も様々な刺激により好中球および単球遊走因子を放出することが報告されている。さらに放射線肺臓炎に関わるサイトカインとして IL-8や MCP-1を記述した報告も認められており, 肺線維芽細胞が放射線にて IL-8や MCP-1などの炎症細胞遊走因子を放出することによって炎症細胞浸潤を引き起こし, 放射線性肺臓炎の成因に関与している可能性が示唆された。

本研究では放射線の刺激にて肺線維芽細胞において IL-8や MCP-1の mRNA の発現を確認したが, 発現機序は不明なままである。放射線が転写因子などを活性化し, 炎症遺伝子の合成を刺激する可能性が報告されており, このような機序がこれらの mRNA の発現に関与していることが推測された。

【結論】 肺線維芽細胞は放射線照射によって主な好

中球遊走因子として IL-8, 主な単球遊走因子として MCP-1を放出し, 放射線性肺臓炎の成因に関与している可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

放射線性肺臓炎は放射線治療の重篤な合併症である。その組織像は照射部位に一致した肺組織に炎症細胞の浸潤が認められており, 照射による炎症細胞浸潤発生の機序がその原因の一つと考えられている。肺線維芽細胞は一般的には細胞外マトリックスを産生して組織構築に関わる働きをしているが, 種々の刺激により炎症細胞遊走因子を放出する働きがあることが報告されている。そこで藏井は肺線維芽細胞が照射によって好中球および単球遊走因子を放出して炎症細胞浸潤に関与しているか否かを検討した。

その結果, 藏井は次の結論を得た。

1. 肺線維芽細胞は放射線照射によって好中球および単球遊走因子を放出した。
2. 抗 IL-8抗体は照射による肺線維芽細胞からの好中球遊走因子の放出を有意に抑制した。
3. 抗 MCP-1抗体は肺線維芽細胞からの単球遊走因子の放出を有意に抑制した。
4. 放射線照射によって IL-8, MCP-1の蛋白量は有意に増大した。
5. 放射線照射によって肺線維芽細胞での IL-8, MCP-1の mRNA の発現が認められた。

以上の結果より, 肺線維芽細胞は放射線照射によって IL-8, MCP-1などの炎症細胞遊走因子を放出し, 放射線性肺臓炎の成因に関与している可能性が考えられた。

本研究は肺線維芽細胞が放射線照射によって IL-8, MCP-1などの炎症細胞遊走因子を放出し, 放射線性肺臓炎の成因に関与している可能性があり, これら炎症細胞遊走因子の放出を抑制することが治療の標的となり得る可能性を示したことにより, 主査, 副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Endotoxin Contamination of *Agaricus blazei* Murrill Extract Enhances Murine Immunologic Responses and Inhibits the Growth of Sarcoma 180 Implants In Vivo (アガリクス茸抽出物へのエンドトキシン混入はマウス免疫応答を増強し移植腫瘍細胞の増殖を抑制する)

小林 仁

(論文の内容の要旨)

【目的】アガリクス (*Agaricus blazei* Murrill) は、がんや糖尿病、動脈硬化などの予防効果があると言われ、日本では健康食品として利用されている。これまでに抗腫瘍効果に関する研究報告が数多く見られ、腫瘍増殖抑制や宿主免疫増強を経た腫瘍抑制などさまざまな効果が報告されている。アガリクスの抗腫瘍効果は未だに完全には解明されていないことから、本研究では腫瘍移植マウスモデルを用いてアガリクスの抗腫瘍効果を検討した。

【材料・方法】アガリクス (MH101010, ホクト(株) 保有株) 子実体 (茸本体) の熱水抽出物 (FAG) を凍結乾燥して実験に用いた。[実験①] ICR マウスにマウス Sarcoma 180 細胞を皮下移植し、その後 FAG100 mg/kg を20日間連続して腹腔内投与した。投与終了後、腫瘍を摘出して腫瘍阻止率 (%) を求めた。[実験②] In vitro において、Sarcoma 180細胞に対する FAG の直接的傷害性 (%) を評価した。[実験③] 正常マウスから採取した腹腔細胞に FAG を添加して培養し、上清中の産生サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) を定量した。[実験④] FAG ならびに3種の市販キノコ抽出物中のエンドトキシン (LPS; Endotoxin Unit (EU) /mg) を定量した。さらに、LPS を選択的に吸着するポリミキシン B 固定化カラムを用いてエンドトキシンを除去した FAG (Et-removed FAG) を調製し、[実験①] および [実験③] と同様の評価を行った。

【結果】[実験①] 腫瘍移植マウスでの腫瘍増殖は FAG 投与により有意に抑制された。しかしながら計3回の再現実験で腫瘍阻止率に差が見られた。用いた FAG 6 サンプルは、エンドトキシン量が全て異なっており (1544.3~3064.5 EU/mg)、腫瘍阻止率の差は FAG 中のエンドトキシン量と相関を示した ($R^2=0.3046$)。[実験②] Sarcoma 180細胞に対する FAG

の直接的傷害性は無かった。[実験③] 腹腔細胞からの IL-6 および TNF- α 産生は、FAG 濃度依存的に増加した (IL-1 β は検出限界以下)。[実験④] Et-removed FAG は、IL-6 産生をほとんど誘導しなかったが、TNF- α 産生を FAG の約1/2まで誘導した。Et-removed FAG に混入エンドトキシン当量の LPS を加えるとこれらの産生量は FAG と同程度まで回復した。Et-removed FAG を腫瘍移植マウスに投与した場合の腫瘍阻止率は約60%であり、FAG では90%であった。FAG 中のエンドトキシン量は、市販キノコ3種と比較して顕著に高かった (FAG: 2098 EU/mg, 3種平均: 1.7 EU/mg)。

【考察】FAG を Sarcoma 180移植マウスに腹腔内投与すると腫瘍増殖が抑制されることが確認できたが、FAG サンプル間で腫瘍阻止率に差が見られ、その差は抽出物に混入しているエンドトキシン量と相関を示すことが新たに見出された。腹腔細胞からの IL-6、TNF- α 産生は、FAG 濃度依存的に増加したが、Et-removed FAG では、IL-6産生はほとんど誘導されず、TNF- α 産生は FAG の約1/2まで誘導されたことから、FAG 由来成分は TNF- α 産生を優位に誘導すると考えられた。さらに Et-removed FAG への LPS の添加によってそれらの産生は完全に回復したことから、FAG 由来成分とエンドトキシンが相乗的に協同して腹腔細胞からの TNF- α および IL-6産生を増強することが示唆された。Et-removed FAG を腫瘍移植マウスに投与した結果、腫瘍抑制作用が減弱し、その腫瘍阻止率は相関図における推定値に近似であったことから、FAG の抗腫瘍活性は、混入エンドトキシンによって増強されるかもしれないと結論づけた。最後に、栽培工程において堆肥の覆土処理をするアガリクスのみエンドトキシン混入がみられたことから、混入したエンドトキシンは堆肥に由来すると推測した。

(論文審査の結果の要旨)

アガリクスには抗腫瘍効果があると言われており、これまでに腫瘍増殖抑制や宿主免疫増強を経た腫瘍抑制などさまざまな効果が報告されているが、その作用機序は完全には解明されていない。そこで小林はアガリクスの抗腫瘍効果について再現性実験を行い、腫瘍の増殖抑制作用を確認したが、同時に抽出物中にエンドトキシンが混入していることを新たに見出した。そこでアガリクスにより引き起こされる腫瘍増殖抑制や免疫増強作用と、エンドトキシンとの関係を検討した。その結果以下の成績を得た。

1. Sarcoma 180移植マウスへのアガリクス熱水抽出物の腹腔内投与によって腫瘍の増殖抑制作用を確認した。
2. 6 サンプルのアガリクス抽出物投与群の腫瘍増殖抑制に差が認められ、その差は、混入エンドトキシン濃度の差と考えられた。
3. Sarcoma 180細胞に対するアガリクス熱水抽出物の直接的な細胞死誘導作用は認められなかった。
4. 腹腔細胞からの IL-6, TNF- α 産生は、アガリクス熱水抽出物により濃度依存的に増加した。
5. エンドトキシンを除去した抽出物は、IL-6産生を誘導しなかった。
6. エンドトキシンを除去した抽出物は、エンドトキシン未除去抽出物の1/2程度の TNF- α 産生を誘導した。
7. エンドトキシンを除去した抽出物にエンドトキシン (LPS) を再添加すると、IL-6, TNF- α 産生はエンドトキシン未除去抽出物投与と同等となった。
8. エンドトキシンを除去した抽出物を腹腔内投与すると、腫瘍阻止率は56.8%であり、エンドトキシン未除去抽出物では91.8%であった。これらの値は、腫瘍阻止率とエンドトキシン濃度との相関グラフの推定値と近似であった。
9. エンドトキシン濃度は、エリンギ、マイタケ、ブナシメジと比較してアガリクスが著しく高かった。以上より、アガリクス由来成分は、TNF- α 産生を誘導し、免疫応答増強を介して腫瘍増殖抑制を引き起こしたが、この作用はエンドトキシンにより増強されることが示唆された。なお、エンドトキシン混入は、アガリクス栽培時の覆土処理で用いる堆肥に由来すると推測した。本研究では、アガリクスの抗腫瘍効果がエンドトキシンによって増強されていることを初めて見出した。したがって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Relation between expression of $\alpha 1$ -adrenoceptor mRNAs in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms (下部尿路症状を有する男性の尿流動態検査所見と膀胱上皮における $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA 発現との関連性に関する検討)

栗崎 功己

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】下部尿路症状を有する前立腺肥大症の治療に用いる $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬は、前立腺および前立腺部尿道の平滑筋の緊張を緩和することで排出症状を改善するが、蓄尿症状も改善することが知られている。しかしその機序には不明な点が多い。動物モデルでは、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬が膀胱血流を改善したり、膀胱容量を増加させたりするという報告が見られるが、ヒトの膀胱上皮における $\alpha 1$ アドレナリン受容体と蓄尿症状との関連を検討した報告はこれまでに認めない。本研究では、下部尿路症状を有する男性の膀胱上皮に存在する $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の発現と、尿流動態検査所見との関連性を検討した。

【対象と方法】本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。2006年10月から2009年1月の間に、信州大学泌尿器科で前立腺肥大症と診断された20名を対象とした。前立腺肥大症に対する経尿道的手術または開放手術時に、膀胱後壁粘膜を膀胱生検に準じた方法で採取した。 $\alpha 1$ アドレナリン受容体には $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$ の各サブタイプの存在が知られているため、本研究でも $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の $\alpha 1a$, $\alpha 1b$, $\alpha 1d$ の各サブタイプの発現を RT-PCR を用いて測定した。各 $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の発現量は、ddCt 値で評価した。また全例で術前に尿流動態検査を行い、その蓄尿期における初発尿意 (First desire to void ; FDV), 最大尿意 (Strong desire to void ; SDV) を測定した。初発尿意が200 ml未満または最大尿意が300 ml未満をグループ1 (n=13), 初発尿意が201 ml以上かつ最大尿意が301 ml以上をグループ2 (n=7) とした。手術前後の国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score ; IPSS) と過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score ; OABSS) も評

価した。前立腺特異抗原 (prostate specific antigen ; PSA) が基準値4.1 ng/ml 以上を示した症例では、事前に前立腺生検を行った。統計学的解析には Mann-Whitney U test を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

【結果】グループ1とグループ2とでは、平均初発尿意 (141.0 ± 13.5 ml と 299.0 ± 48.1 ml, $p = 0.003$), 平均最大尿意 (247.0 ± 21.9 ml と 444.0 ± 32.5 ml, $p = 0.003$) とも有意な差を認めた。膀胱上皮における $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の発現では、 $\alpha 1a$ -および $\alpha 1b$ -mRNA はグループ1とグループ2との間で有位差は認めなかったが ($\alpha 1a : p = 0.097$, $\alpha 1b : p = 0.355$), $\alpha 1d$ -mRNA はグループ1でグループ2より有位に発現が増加していた ($p = 0.026$)。術前後に測定した OABSS と IPSS は、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の発現との関連は認めなかった。すなわち、術前に OABSS や IPSS が高値であったり、術後も OABSS によって過活動膀胱が残存していると判断されたりした症例でも、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の発現と OABSS, IPSS との関連は認めなかった。切除標本の病理組織学的診断は全例 hyperplasia で、悪性所見は認めなかった。

【考察】 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬によって下部尿路症状を有する前立腺肥大症症例で蓄尿症状が改善することは知られているが、その機序には不明な点が多い。膀胱は、排尿筋、血管構造、求心性および遠心性線維神経終末、上皮、間質細胞など様々な構造からなっている。これまでの動物モデルでの考察では、 $\alpha 1D$ アドレナリン受容体遮断薬を投与した場合に、排尿間隔の延長、膀胱容量の増大などを認めたとする報告が見られる。また、 $\alpha 1D$ アドレナリン受容体遮断薬は、膀胱の知覚神経の活性を、膀胱の ATP レベルを低下させることで阻害するという報告も見られる。臨床的には $\alpha 1D$ アドレナリン受容体遮断薬を投与した場合、排尿日誌、IPSS、QOL スコアなどを用いることで蓄尿症状が改善することを評価した報告が見られる。本研究においては、下部尿路症状を有する前立腺肥大症症例では、尿流動態検査の蓄尿期において、早く尿意を感じる群 (グループ1) で膀胱上皮での $\alpha 1a$, $\alpha 1b$, $\alpha 1d$ の各アドレナリン受容体 mRNA のうち、 $\alpha 1d$ アドレナリン受容体 mRNA の発現のみが有意に増加していた。膀胱上皮における $\alpha 1D$ アドレナリン受容体が、膀胱知覚において何らかの役割を担っている可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

下部尿路症状を有する前立腺肥大症の治療に用いる $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬は、前立腺および前立腺部尿道の平滑筋の緊張を緩和することで排出症状を改善するが、蓄尿症状も改善することが知られている。しかしその機序には不明な点が多い。動物モデルでは、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬が膀胱血流を改善したり、膀胱容量を増加させたりするという報告が見られるが、ヒトの膀胱上皮における $\alpha 1$ アドレナリン受容体と蓄尿症状との関連を検討した報告はこれまでに認めない。そこで栗崎は、2006年10月から2009年1月の間に、信州大学泌尿器科で前立腺肥大症と診断され、経尿道的前立腺切除術または開放手術を施行した20名を対象として、手術時に膀胱後壁より膀胱粘膜を採取、RT-PCR を用いて測定した $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA と、尿流動態検査所見との関連性を検討した。尿流動態検査所見上、2群に区分し、蓄尿期における初発尿意が200 ml 未満または最大尿意が300 ml 未満をグループ1 ($n = 13$), 初発尿意が201 ml 以上かつ最大尿意が301 ml 以上をグループ2 ($n = 7$) とした。

その結果以下の成績を得た。

1. 膀胱上皮には、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の $\alpha 1a$, $\alpha 1b$, $\alpha 1d$ の各サブタイプの発現が認められた。グループ1とグループ2との間で $\alpha 1d$ -mRNA はグループ1でグループ2より有意に発現が増加していた ($p = 0.026$)。一方、 $\alpha 1a$ -および $\alpha 1b$ -mRNA はグループ1とグループ2との間で有意差は認めなかった ($\alpha 1a : p = 0.097$, $\alpha 1b : p = 0.355$)。
2. 手術前後の国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score ; IPSS) と過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score ; OABSS) と $\alpha 1$ アドレナリン受容体 mRNA の発現との間に相関は認めなかった。

以上より、尿流動態検査における蓄尿期において、尿意を早く感じる群 (グループ1) での膀胱上皮における $\alpha 1d$ アドレナリン受容体 mRNA 発現が有意に多いことが示された。この結果から、膀胱上皮における $\alpha 1D$ アドレナリン受容体が膀胱知覚において何らかの役割を担っている可能性が示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Calponin h1 - S175T Point Mutation Enhances Resistance to Actin Cytoskeleton Perturbation in Human Cancer Cells (カルポニン h1 の S175T 点変異はヒト癌細胞におけるアクチン細胞骨格変動に対する抵抗性を増強させる)

菅谷 明美

(論文の内容の要旨)

【背景・目的】カルポニン h1 (CNh1) は、血管平滑筋から単離されたアクチン結合蛋白質であり、ミオシン ATPase 阻害を介して平滑筋収縮を抑制する。また、カルモデュリン、ミオシン、デスミン、ホスホリピッド等との結合が報告され、PKC、Ca²⁺/CaMK II そして RhoK の基質でもある。CNh1 は 4 領域を有する。すなわち、① ERK 等との結合が報告されている N 末端側の CH ドメイン、② アクチン結合領域とされる ABS 領域、③ やはりアクチン結合が示唆される CNR (カルポニンリピート) 領域、そして④ 3 つの CN isoform 間で異なる C-末端である。

CNh1 欠損マウスでは血管や腹膜などで細胞間接着および脆弱性がみられ、CNh1 の強制発現で改善される。また、CNh1 は、子宮平滑筋肉腫などの間葉系悪性形質転換細胞で発現が減弱化し CNh1 の強制発現はアクチン骨格を回復させ細胞運動性そして造腫瘍性を抑制する。本研究では HeLa 癌細胞における CNh1 の細胞運動抑制能を確認し、同細胞内でのアクチン骨格安定化や癌細胞の悪性形質抑制に対する CNh1 の責任領域解明を試みた。

【方法・結果】GFP 融合させた正常 CNh1 始め様々な欠損・点突然変異体を HeLa 細胞に導入し、発現は免疫染色やウェスタンブロット解析法によって、また細胞運動性の解析は金コロイド法で行った。その結果、1) HeLa 細胞においても CNh1 はアクチン骨格と結合し、細胞運動を抑制すること、2) アクチンとの結合には、ABS よりも、CNR1 領域が重要であること、また、3) PKC によってリン酸化される CNR1 内の S175 あるいは T184 の点突然変異体を用いた解析によって、CNh1 のアクチン結合が S175 により強く依存していること、さらに、3) S175 のセリンをスレオニンに換えた点突然変異体 (S175T) は、CytoD や PDBu などによるアクチン細胞骨格構造の破壊あるいは再編作用に対して、野生型の CNh1 より

もさらに強い抵抗効果を示すことが分かった。

【結論】CNh1 は上皮性形質転換細胞である HeLa 細胞においてもアクチン骨格に作用して細胞運動を抑制すること、アクチン結合において CNR1 領域が重要な責任領域であり、また S175 が癌細胞の運動性制御に重要であることが分かった。さらに正常 CNh1 に比べ S175T がアクチン安定化能や細胞運動抑制に関して亢進しており、この点に注目した CNh1 のがん治療への応用が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

CNh1 はアクチンとの結合を通してアクチン細胞骨格を安定化させる機能を持っていると考えられているが、その責任領域についてはいくつかの候補が挙げられているだけで細胞内反応では明確に同定されていない。

本研究では HeLa 癌細胞における CNh1 の細胞運動抑制能を確認し、同細胞内でのアクチン骨格安定化や癌細胞の悪性形質抑制に対する CNh1 の責任領域を決めるため、種々の点突然変異体や欠損変異体を多数作成し細胞内遺伝子導入と細胞骨格安定性を検討した。その結果、菅谷は次の結論を得た。

1. HeLa 細胞において CNh1 はアクチン骨格と結合し、細胞運動を抑制する。
2. アクチンとの結合には、ABS よりも、CNR1 領域が重要である。
3. CNR1 領域にある S175 アミノ酸はアクチン結合とアクチン細胞骨格の安定化に必須である。
4. S175T 変異体は PKC の活性化状態において、野生型 CNh1 よりも強力にアクチン細胞骨格を安定化する。

本論文は、HeLa 細胞を用いて CNh1 が、細胞内における CNh1 のアクチン骨格との相互作用を調べ、CNh1 の細胞内アクチンとの相互作用に重要な領域と其中での S175 が責任アミノ酸であることを示唆した。なお S175 アミノ酸の様々な点変異体を用いた実験結果より、S175T がより強くアクチンと安定して結合することを見出した。アクチン細胞骨格の安定化は癌化と癌転移を抑制する効果があるため、S175T 変異体は癌治療に有効であると期待されることを示唆するものであり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs (シロスタゾールの重症虚血肢の皮膚灌流圧に対する影響)

宮 下 裕 介

(論文の内容の要旨)

【背景】シロスタゾールはフォスフォジエステラーゼ-3 (PDE-3) 阻害薬として、閉塞性動脈硬化症に伴う跛行症状に対して、効果のある薬物と評価されている。シロスタゾールはPDE-3を阻害することで、細胞中のサイクリックAMPを増加させ、血管拡張作用と、抗血小板作用を発揮する。この作用により、跛行症状の患者の最大歩行距離を有意に増加させる。しかしながら、閉塞性動脈硬化症のより重篤な状態である重症虚血肢におけるシロスタゾールの効果については明らかではない。近年、皮膚灌流圧 (SPP) が重症虚血肢の皮膚の微小循環の評価に有効であることが知られてきた。SPPが40 mmHg以下に低下した創傷は治癒しづらと考えられている。今回我々はSPPの低下しているラザフォード3-4度の患者は重症虚血肢の前段階であると仮定し、そのような症例に対するシロスタゾールの効果を検討した。

【方法】本研究は多施設の前向き登録試験で行われた。14症例20病変の虚血肢に対しシロスタゾールを30日間投与し、術前術後の自覚症状 (ラザフォード分類)、足関節-上肢血圧比 (ABI), SPPを比較した。これらの観察項目はpaired t検定で統計学的に検討した。シロスタゾールは1日200 mgを投与したが、副作用で内服継続が困難な症例においては100 mgに減量した。

【結果と考察】14症例中5症例ではシロスタゾール200 mgの内服が困難で、100 mgに減量された。これらの症例では100 mgの内服継続は可能であった。登録された症例の合併症は糖尿病29%, 高血圧症79%, 高脂血症36%, であり、維持透析患者は29%, 5年以内の喫煙患者は86%であった。シロスタゾールは自覚症状を統計学的に有意に改善させ (ラザフォード3.45から2.90), SPPを統計学的に有意に増加 (24.5 mmHg → 42.8 mmHg) させた。また心拍数を76回/分から84回/分へと有意に上昇させた。しかし、血圧に有意な変動を生じず、ABIの変動は0.54から0.53で、有意な変化はみられなかった。本研究はシロスタ

ゾールが閉塞性動脈硬化症の患者の低下したSPPを改善させることを初めて示した。我々の研究において、SPPが改善した症例のうち、64%の患者で明らかな症状の改善を認めたことから、シロスタゾールの効果は微小な循環の改善により得られている可能性があると考えられた。シロスタゾールがABIや血圧の変化をもたらさないため、シロスタゾールの効果は閉塞・狭窄した動脈を拡張させることで得られてはいない可能性が高いと考えられる。CastronuovoらはSPPが45 mmHg以上あればほとんど創傷や潰瘍は治癒すると報告している。今回の我々の症例ではSPPは24.5 mmHgから42.8 mmHgまで改善しており、Castronuovoらの考案に基づく創傷の治癒率はほぼ50%からほぼ100%まで改善したことになる。Stanleyらはバイパス術および血管内治療により改善しなかった創傷・潰瘍がシロスタゾールの投与により改善したことを報告しており、我々の結果とも合致する。我々の研究の問題点は症例数が少ないことである。潰瘍や治癒していない創傷や壊疽を有する症例では血行再建が優先されるため、本研究に登録できなかったことがその理由である。シロスタゾールの効果と、動脈病変との相関、背景疾患との相関関係の検討は、今後の多施設での大規模研究で検討する必要がある。

(論文審査の結果の要旨)

シロスタゾールはフォスフォジエステラーゼ-3 (PDE-3) 阻害薬として、閉塞性動脈硬化症に伴う跛行症状に対し、効果のある薬物と評価されている。しかし閉塞性動脈硬化症に伴う重症虚血肢に対するシロスタゾールの効果については明らかではない。近年、皮膚灌流圧 (SPP) が重症虚血肢の皮膚の微小循環の評価に有効であることが知られてきた。今回我々はSPPが40 mmHg以下に低下したラザフォード3-4度の閉塞性動脈硬化症患者は重症虚血肢の前段階であると仮定し、そのような症例に対しシロスタゾールを30日間投与し、シロスタゾールの自覚症状、Ankle-Brachial Index (ABI), SPPの効果を3施設の前向き登録にて検討した。

その結果以下の成績を得た。

14症例20肢で検討がなされた。シロスタゾールは200 mg/日投与したが、5症例ではシロスタゾール200 mgの内服が困難で、100 mgに減量された。これらの症例では100 mgの内服継続は可能であった。登録された症例の合併症は糖尿病29%, 高血圧症79%, 高脂血症36%であり、維持透析患者は29%, 5年

以内の喫煙患者は86%であった。シロスタゾールは自覚症状を有意に改善させ（ラザフォード3.45から2.90）、SPPを有意に増加（24.5 mmHg→42.8 mmHg）させた。また心拍数を76回/分から84回/分へと有意に上昇させた。しかし、血圧には有意な変動を生じず、ABIの変動も0.54から0.53で、有意な変化ではなかった。

本研究はシロスタゾールが閉塞性動脈硬化症患者の低下したSPPを改善させることを初めて示した。シロスタゾールによりSPPが改善した症例のうち、64%の患者で明らかな症状の改善を認めたことから、シロスタゾールの効果は微小な循環の改善により得られている可能性があると考えられた。CastronuovoらはSPPが45 mmHg以上あればほとんど創傷や潰瘍は治癒すると報告している。今回の我々の症例ではSPPは24.5 mmHgから42.8 mmHgまで改善しているので、Castronuovoらの考案に基づくと創傷の治癒率はほぼ50%からほぼ100%まで改善したことになる。

以上の結果からシロスタゾールは跛行症状のみならず、重症虚血肢にも有効である可能性があると考えられた。

本論文は、重症虚血肢に対するシロスタゾールの有効性を示した臨床上有用な研究であり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Standard and limitation of intraoperative monitoring of the visual evoked potential (視覚誘発電位測定による術中モニタリングの実際と限界)

兒 玉 邦 彦

(論文の内容の要旨)

【背景】眼窩内腫瘍、傍鞍部腫瘍や動脈瘤、側頭葉や後頭葉の腫瘍など視覚路近傍に存在する腫瘍あるいは血管性病変の外科治療には視機能悪化の危惧があり、術中視機能モニタリングとして視覚誘発電位（visual evoked potential, VEP）が導入されてきている。しかし、術中VEPモニタリングがリアルタイムな術中視機能モニタリングとして十分に効率的で感度が良い方法であるかは明らかでない。そこでこれを明らかにするために術中VEPモニタリングでの波形変化と術後視機能を後方視的に解析・検討した。

【方法】2004年から2007年に信州大学医学部附属病院にて術中VEPモニタリングを53手術、106側（眼）に対して施行した。この研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者および家人よりインフォームド・コンセントを得て行った。対象の内訳は、眼窩病変2例、傍鞍部病変36例、皮質病変15例で、全例完全静脈麻酔（total intravenous anesthesia, TIVA）下に施行した。それぞれの眼に当科にて開発した専用のゴーグルを用いて、1 Hzで光度0-175 mCdの赤色（660 nm）フラッシュ刺激を与え、A+を不関電極とし、後頭部頭皮上の電極から40-100回加算してVEPを記録した。VEPは潜時100 ms近傍に観察された、小さな陰性波と大きな陽性波の電位差と定義し、手術開始前にこの電位が最大となる最小量の刺激（最大上刺激）条件を設定し、術中モニタリングを行った。最大上刺激となるフラッシュ刺激の強度は70-105 mCdで、その条件下でのVEP振幅は $3.5 \pm 1.2 \mu\text{V}$ であった。最低2回のVEP記録を行い波形の再現性を確認した。VEPと同時に網膜が刺激されているかを確認するために、両外眼角の電極から網膜電位図（electroretinogram, ERG）を記録し、ゴーグルの設置が適切であるか確認した。術中にVEP振幅が初期の振幅の50%以下に減少した場合に術者に報告し、VEP振幅が回復するまで手術手技を中断した。術中VEP変化と術後の視機能を後視野的に解析・検討した。

【結果】106側中103側（97%）で安定したVEP記録が得られた。安定したVEPは術前矯正視力0.4以上の場合に記録できたが、術前矯正視力0.3以下であった1側と偶発的にセボフルランが使用された2側では記録されなかった。VEP記録に関連する合併症は認めなかった。術中に一過性のVEP低下は3側に観察されたが、これらの例では術後に視機能は温存された。永続的なVEP低下は7側で観察され、いずれも術後視機能悪化が見られた。術中VEPに変化が見られなかった1側で、術後視力の改善が得られたが、部分視野欠損が観察された。

【考察】従来、術中VEPモニタリングは波形の再現性、安定性が低く、リアルタイムの術中視機能モニタリングとしての信頼性が低いと報告されていた。しかし、近年TIVAの導入より、長時間の手術でも再現性のある安定したVEP記録が可能となった。また、ある手術操作の前後でVEP波形変化が観察され、手術手技がVEP波形変化の原因と考えられる場合には、いったん手術手技を中断し、VEPの経時的変化を観

察すべきである。今回のシリーズでは術中 VEP が消失した 7 側では術後も重篤な視機能障害を生じた。一方、術中 VEP の一過性変化を観察した 3 側では術後視機能の悪化は認めなかった。我々の方法では 1 回 VEP 記録は 32 秒程度あれば可能で、リアルタイムな術中視機能モニタリングとして有用である。さらに時間分解能がよい方法では、今回の検討で術中 VEP 消失を認め、永続的視機能障害となった例でも、可逆的な段階で視機能障害の可能性を検出できる可能性がある。

術中の視覚路障害の機序は 1) 視覚路への血流障害、2) 視覚路への機械的障害、3) 1), 2) の両者の組み合わせがある。術中に、VEP 波形変化がどのような機序により生じているかの鑑別は容易でないが、手術の段階毎に VEP の維持を確認することは重要で、術後視機能温存に有用と考えられる。

今回の検討では、術後半盲を生じた例では急激な術中 VEP 変化として観察可能であった。しかし、術後、中心視力が維持され、1/4 盲を生じた例では術中 VEP 変化は観察されなかった。よって、中心視力に影響を与えない視野欠損は検出困難と考えられる。また、一側後頭葉の虚血が要因で半盲を生じていると考えられる場合には術中 VEP 波形変化として検出可能であった。一方、徐々に視放線や視視野に操作が加わった場合に生じる視野欠損は術中 VEP では波形変化として検出困難であり、現状での術中 VEP モニタリングの限界と考えられ、今後解決すべき課題である。

【結論】術中 VEP モニタリングは術後視機能を予見できる。つまり、可逆的な VEP 低下では術後視機能は温存される。術後視力低下を伴わない視野欠損は術中 VEP では感知できない可能性がある。視機能障害のリスクがある手術では術中 VEP モニタリングは必須である。

(論文審査の結果の要旨)

視覚路近傍に存在する腫瘍あるいは血管性病変の外科治療には視機能悪化の危惧があり、術中視機能モニタリングとして視覚誘発電位 (visual evoked potential, VEP) が導入されてきている。しかし、術中 VEP モニタリングがリアルタイムな術中視機能モニタリングとして十分に効率的で感度が良い方法であるかは明らかでない。そこで兒玉はこれを明らかにするために術中 VEP モニタリングでの波形変化と術後視機能を後方視的に解析・検討した。

その結果以下の成績を得た。

1. 106 側中 103 側 (97 %) で安定した VEP 記録が得られた。
2. 安定した VEP は術前矯正視力 0.4 以上の場合に記録できたが、術前矯正視力 0.3 以下であった 1 側と偶発的にセボフルランが使用された 2 側では記録されなかった。
3. VEP 記録に関連する合併症は認めなかった。
4. 術中に一過性の VEP 低下は 3 側に観察されたが、これらの例では術後に視機能は温存された。
5. 永続的な VEP 低下は 7 側で観察され、いずれも術後視機能悪化が見られた。

以上より、術中 VEP モニタリングはリアルタイムな術中視機能モニタリングとして十分に効率的で感度がよい有用な方法と考えられた。したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Effect of graft adaptation of the internal mammary artery on longitudinal phasic blood flow velocity characteristics after surgery (内胸動脈を用いた冠動脈バイパス術後の長軸方向血流速度特性に内胸動脈グラフト順応が及ぼす影響)

熊崎 節 央

(論文の内容の要旨)

【背景】冠動脈バイパス術後の左内胸動脈グラフトのドップラーフローワイヤーによる解析は、近位部あるいは中部から遠位部の開存を評価するのに有用であることが報告されている。過去には、左内胸動脈グラフトの流速は近位部は収縮期優位で遠位部は拡張期優位であることが示されている。しかしこの研究では、術後 1 カ月から数年後の左内胸動脈グラフトが対象となっている。一方、別の報告では、術後早期 (平均術後 8 日) の開存している左内胸動脈グラフトの近位部は拡張期優位だが、術後慢性期 (平均 19 カ月後) では収縮期優位となることが示されている。しかしこの報告では、左内胸動脈の近位部のみでの評価である。これまでに術後早期と慢性期で左内胸動脈グラフト全体 (近位部、中部、遠位部) をドップラーフローワイヤーで評価した報告はない。そこで今回の研究の目的は (1) 左内胸動脈グラフトの血流が順応していく過程を近位部から遠位部にわたってドップラーフローワイヤーで解析すること、(2) 術直後と術後 1 カ月以上経

過している開存している左内胸動脈グラフトと遠位に狭窄がある左内胸動脈グラフトの間の血流パターンの違いを明らかにすることである。

【方法】対象は当院で1996年から2000年の間に左内胸動脈を使用して冠動脈バイパス術を施行された124症例。そのうち12人は左内胸動脈グラフト遠位部に75%以上の狭窄を認め、術後1カ月以内にバルーン拡張術が施行された症例で、拡張術前にドップラーフローワイヤーで評価した。残りの112人は左内胸動脈グラフトに狭窄を認めなかった症例で、そのうち34人が本研究に登録された。合計46人の左前下行枝への左内胸動脈グラフトの近位部、中部、遠位部をドップラーフローワイヤーを用いて評価した。34人は狭窄のない左内胸動脈グラフト（A群：手術後1カ月未満の新しい左内胸動脈グラフト；22人，B群：手術後1カ月以上経過している古い左内胸動脈グラフト；12人）で、12人は遠位部に狭窄を伴う新しい左内胸動脈グラフト（C群）とした。

【結果】拡張期の平均血流速（the time-averaged peak velocities）、最大血流速（maximum peak velocities）、速度時間積分（velocity-time integrals）は、左内胸動脈グラフトの各部位（近位部、中部、遠位部）においてB群およびC群よりA群のほうが有意に大であった。しかし収縮期においては各部位間に差は認められなかった。上記3パラメーターの拡張期/収縮期比はすべての部位でB群またはC群よりA群が有意に大であった。しかしB群とC群の間では差は認められなかった。

【結論】遠隔期における内胸動脈グラフトの各部位（近位部、中部、遠位部）の拡張期/収縮期比は、手術後早期の狭窄を伴う左内胸動脈グラフトの拡張期/収縮期比と差が認められなかった。今回の流速パターンの解析結果から、左内胸動脈のドップラーフローワイヤーを用いたグラフト開存評価においては、評価時期を考慮する必要があると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

冠動脈バイパス術後の左内胸動脈グラフトのドップラーフローワイヤーによる解析は、近位部あるいは中部から遠位部の開存を評価するのに有用であることが報告されている。過去には、左内胸動脈グラフトの流速は近位部は収縮期優位で遠位部は拡張期優位であることが示されている。しかしこの研究では、術後1カ月から数年後の左内胸動脈グラフトが対象となっている。一方、別の報告では術後早期（平均術後8日）の

開存している左内胸動脈グラフトの近位部は拡張期優位だが、術後慢性期（平均19カ月後）では収縮期優位となることが示されている。しかしこの報告では、左内胸動脈の近位部のみでの評価である。これまでに術後早期と慢性期で左内胸動脈グラフト全体（近位部、中部、遠位部）をドップラーフローワイヤーで評価した報告はない。そこで今回、(1)左内胸動脈グラフトの血流が順応していく過程を近位部から遠位部にわたってドップラーフローワイヤーで解析すること、(2)術直後と術後1カ月以上経過している開存している左内胸動脈グラフトと遠位に狭窄がある左内胸動脈グラフトの間の血流パターンの違いを明らかにすることを目的に研究を行った。

その結果以下の成績を得た。

1. 拡張期においては平均血流速（the time-averaged peak velocities）、最大血流速（maximum peak velocities）、速度時間積分（velocity-time integrals）は、左内胸動脈グラフトの各部位（近位部、中部、遠位部）においてB群（手術後1カ月以上経過している古い左内胸動脈グラフト；12人）およびC群（遠位部に狭窄を伴う新しい左内胸動脈グラフト；12人）よりA群（手術後1カ月未満の新しい左内胸動脈グラフト；22人）のほうが有意に大であった。
2. 収縮期においては、各部位間に差は認められなかった。
3. 上記3パラメーターの拡張期/収縮期比は、すべての部位でB群またはC群よりA群が有意に大きかった。しかしB群とC群の間では差は認められなかった。

以上より、遠隔期の内胸動脈グラフトの各部位（近位部、中部、遠位部）の拡張期/収縮期比は、手術後早期の狭窄を伴う左内胸動脈グラフトの拡張期/収縮期比と同等であった。左内胸動脈のドップラーフローワイヤーを用いグラフト開存評価を行う際には、評価時期を考慮する必要があることが明らかになった。

本研究は、冠動脈バイパス術後のグラフト血管の血流が復元していく過程を明らかにするとともに、その狭窄評価時における留意点を明らかにした臨床上有用な研究であり、主査・副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Tendon grafts with peritendinous areolar tissue increase the survival of endotendinous tissues and diminish postoperative shrinkage (腱移植に際し腱周囲組織を付着させ移植することで移植腱の生着状態は改善しました移植腱の収縮も軽減する)

野 口 昌 彦

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】先天性眼瞼下垂症の治療においては下垂の程度を元に様々な術式が報告されている。我々は先天性眼瞼下垂症の原因のほとんどが上眼瞼挙筋における筋原性発育不全であるという見解から、大腿筋膜張筋腱を用いた腱移植による吊り上げ術を第一選択としてきた。同術式は長期的成績においての良好な結果を示すものの、一方で閉瞼障害や眼瞼後退といった問題が生じやすいとの問題点もあげられる。そのためわれわれは同術式に際し、移植する腱の長さを移植部位での最長となるように移植する、つまり閉瞼を意識した再建を行ってきた。しかし同様に長い腱移植を行った症例においても術後の経過とともに移植腱の収縮によると考えられる高度の閉瞼困難や眼瞼後退を生じた。このような症例では、移植腱周囲に十分な腱周囲組織 (PAT: peritendinous areolar tissue) を付着させずに移植がなされていた。この移植腱の収縮の一因として移植した腱への血行の再開が関与すると考え、腱組織への血行路が多く存在する PAT を十分に付けて移植することが移植腱の血行再開に、ひいては収縮予防に有効との仮説をたてた。この仮説を実験的に証明するためにラットを用い PAT の有無が移植腱の収縮と血流に及ぼす影響を調査した。

【方法】12匹のウィスター系雄性ラット (350-460 g) の前脛骨筋腱を用いた実験を行った。10 mm の長さに採取した前脛骨筋腱を、PAT を付着させたままの腱群と PAT を取り除いた腱群とに分け、それぞれの腱を無作為にラット背部第3腰椎横の左右脊椎起立筋筋膜に縫合固定した (固定糸間距離 7 mm)。固定後1ヵ月および5ヵ月時点で移植された腱の固定糸間距離の測定を行った。両腱群間の腱の長さを Wilcoxon の符号順位検定により統計学的に比較した。また採取した腱組織の組織学的評価を行った。

【結果】腱の固定糸間の距離は、PAT を付着させた前脛骨筋腱群では、1ヵ月後平均5.4 mm (収縮率

22.9%)、5ヵ月後平均4.5 mm (収縮率35.7%) であった。PAT を取り除いた腱群では1ヵ月後平均3.8 mm (収縮率48.6%) で、5ヵ月後平均2.9 mm (収縮率58.6%) であった。移植後1ヵ月および5ヵ月時ともに PAT を取り除いた腱において移植腱の長さは PAT を付着し移植した腱と比べ短く、両者間においては統計学的な有意差を認めていた ($p < 0.05$)。また組織学的評価においては、PAT を取り除いた前脛骨筋組織においては1ヵ月時点で中心壊死による移植腱の変性を認め、5ヵ月時点で同部は瘢痕に置換されていた。一方 PAT を付着させたまま移植された腱では観察期間を通じ腱組織の変性を認めず、また PAT 内の血行も維持されていた。

【考察】今回の実験結果より PAT を付着させたまま移植された腱は PAT を取り除いて移植された腱と比べ、移植後の収縮が少なくかつ組織像においてもより正常に近い形態が維持されていることが示された。PAT を取り除いて移植した腱の組織像において観察された中心壊死に引き続く瘢痕形成像より、このような移植後の血行障害による腱の変性が収縮の主要原因であることが示された。今回の実験から、移植後の腱の収縮を回避するには、腱周囲の PAT を温存することと、腱の血行を出来るだけ温存することが必要と考えられた。本実験に用いた前脛骨筋腱および眼瞼下垂症に用いられる大腿筋膜張筋腱ともに腱鞘を有さないことから滑液を介した腱組織への栄養路は存在しない。そのためこれらの腱における栄養は筋腱移行部から腱内を走行する血管と腱周囲の内外腱膜すなわち PAT 内を走行する血管により供給されることになる。移植腱における血行再開は植皮と同様に移植床からの血管侵入と移植床血管と移植腱内の血管との吻合を介した供給による。植皮においては特に後者が重要とされ、移植皮膚周囲に豊富な血管網を付着させ移植された皮膚の生着率は高く、また移植された皮膚も柔軟性に富んだものとなる。今回の実験結果にみられたように腱移植においても移植腱周囲に温存された PAT 内の血管網を介した血行再開が移植後の腱組織状態を良好に維持するためには重要と考えられた。

【結語】本研究は腱移植に際し腱周囲組織 (PAT) の温存が移植後の腱の収縮と血流障害を減じる効果があるという仮説を実験的に証明した。先天性眼瞼下垂の治療においては、腱移植後の成長を考慮する必要があり、この点からも移植された腱の収縮が少なく、また良好な血流状態が維持されることは重要であり PAT

を付着させての腱移植は臨床上有効な手術術式である。

(論文審査の結果の要旨)

先天性眼瞼下垂症の原因の多くが上眼瞼挙筋における筋原性発育不全であるという見解から、野口らはその治療において大腿筋膜張筋腱を用いた腱移植による吊り上げ術を第一選択としている。野口らは、同術式は長期成績においても良好な開瞼状態を維持するが、一方で閉瞼障害や眼瞼後退などの問題を生じやすいことから、同手術に際しては、閉瞼を意識した再建を行っている。しかし同様に長い腱移植を行った症例においても術後の経過とともに移植腱の収縮によると考えられる高度の閉瞼困難や眼瞼後退を生じていた。このような症例では移植腱周囲に十分な腱周囲組織 (PAT: peritendinous areolar tissue) が付着されずに移植されていた。これらから移植腱の収縮の一因として移植した腱への血行の再開が関与すると考え、腱組織への血行路が多く存在する PAT を十分に付けて移植することが移植腱の血行再開に、ひいては移植腱の収縮予防に有効との仮説をたてた。この仮説を実験的に証明するためにラットを用い PAT の有無が移植腱の収縮と血流に及ぼす影響を調査した。

12匹のウィスター系雄性ラットの前脛骨筋腱を用い、それらを PAT を付着させたままのものとして PAT を取り除いたものとに分け、それぞれをラット背部第3腰椎横の左右脊椎起立筋筋膜に縫合固定した (固定糸間距離 7 mm)。固定後 1 カ月および 5 カ月時点で移植された腱の固定糸間距離の測定を行い統計学的検討を行うとともに採取した腱組織の組織学的評価を行った。

その結果、野口らは次の結論を得た。

1. 移植後 1 カ月および 5 カ月時ともに PAT を取り除いた腱群において移植腱の長さは PAT を付着し移植した腱群と比べ短く、両者間において統計学的な有意差を認めていた ($p < 0.05$)。
2. 組織学的評価では PAT を取り除いた前頸骨筋組織において、1 カ月時点で中心壊死による移植腱の変性を認め、5 カ月時点で同部は瘢痕組織に置換されていた。
3. PAT を付着させたまま移植された腱では観察期間を通じ腱組織の変性を認めず、また PAT 内の血行も維持されていた。

これらの結果より腱移植に際し腱周囲組織 (PAT) の存在は移植後の腱を良好な状態に維持するとともに収縮を減じる効果があるという仮説の妥当性が証明された。先天性眼瞼下垂の治療においては腱移植後の成

長を考慮する必要もあり、この点からも移植された腱の収縮が少なく、また良好な状態に維持されることは重要であり PAT を付着させての腱移植は有効と考える。

発表とそれに続く質疑応答は適格であり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET による自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について)

尾崎 弥生

(論文の内容の要旨)

【背景】自己免疫性膵炎は高齢男性に多く認められ、膵腫大、閉塞性黄疸を高率に呈し膵癌との鑑別困難例が存在する。膵癌は早期診断が困難なため予後不良だが、FDG-PET が診断に有用であるとして広く用いられている。しかし、自己免疫性膵炎でも FDG-PET で膵に集積を認める例が報告されている。FDG-PET が膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別に有用であるとの報告があるが詳細は不明である。

【目的】FDG-PET が自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別に有用か否かを検証する。

【方法】2003年6月から2006年2月までに日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準を満たす自己免疫性膵炎15例 (男性/女性; 13/2, 年齢中央値63歳), 組織学的ないし画像所見及び臨床経過にて診断し得た膵癌26例 (男性/女性; 11/15, 年齢中央値66歳) を対象とした。FDG-PET は4時間絶食後に FDG を静注し、60分後に早期相、120分後に後期相を撮像した。FDG-PET に影響を及ぼすと考えられる血糖値や CRP など両疾患群で確認した。FDG 膵集積陽性率, SUV 値, 膵での集積様式 (辺縁, 形状, 集積パターン, 局在), 膵外集積部位につき、両疾患群で比較検討した。

【結果】FDG 集積に影響する因子である血糖値や CRP では両疾患群に差を認めなかった。膵病変における FDG 集積陽性率は、自己免疫性膵炎では100%で、膵癌の73.1%と比べ有意に高い陽性率であった。SUV 値の検討では、両疾患群に差を認めなかったが、SUV 早期相において6.6以上を呈するものは膵癌のみであった。集積様式では、形状・集積パターン・局在

において有意差を認めた。自己免疫性膵炎では、辺縁不整・びまん性・不均一パターン・膵内に多発の集積、膵癌では辺縁平滑・結節性・均一パターン・膵内に単発の集積を示す傾向を認めた。膵外集積に関しては、自己免疫性膵炎では肺門リンパ節の集積が有意に高頻度に認められた。その他、涙腺・唾液腺・胆管・後腹膜組織・前立腺といった部位に自己免疫性膵炎では集積を認めたが、膵癌ではこれらの部位への集積は全く認めなかった。

【結論】FDG-PET 単独では自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別は困難と考えられるが、集積様式や膵外集積部位を考慮することにより、膵癌を疑われてFDG-PETを施行された症例から自己免疫性膵炎症例を選別することが可能と考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

自己免疫性膵炎は高齢男性に多く認められ、膵腫大、閉塞性黄疸を高率に呈し膵癌との鑑別困難例が存在する。膵癌は早期診断が困難なため予後不良だが、FDG-PET が診断に有用であるとして広く用いられている。しかし、自己免疫性膵炎でもFDG-PETで膵に集積を認める例が報告されている。FDG-PETが膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別に有用であるとの報告があるが詳細は不明である。本研究では、自己免疫性膵炎15例（男性13例，女性2例，年齢中央値63歳），膵癌26例（男性11例，女性15例，年齢中央値66歳）を対象とし、患者背景，血液学的検査，FDG 膵集積陽性率，SUV 値，膵での集積様式【辺縁（平滑・不整），形状（結節性・びまん性），集積パターン（均一・不均一），局在（単発・多発）】，膵外集積部位につき，両疾患群で比較検討した。

その結果，尾崎は以下の結論を得た。

1. FDG集積に影響する因子である血糖値やCRPでは両疾患群に差を認めなかった。
2. 膵病変におけるFDG集積陽性率は，自己免疫性膵炎では100%で，膵癌の73.1%と比べ有意に高い陽性率であった。
3. SUV値の検討では，両疾患群に差を認めなかったが，SUV早期相において6.6以上を呈するものは膵癌のみであった。
4. 集積様式では，形状・集積パターン・局在において有意差を認めた。自己免疫性膵炎では，辺縁不整・びまん性・不均一パターン・膵内に多発の集積，膵癌では辺縁平滑・結節性・均一パターン・膵内に単発の集積を示す傾向を認めた。
5. 膵外集積に関しては，自己免疫性膵炎では肺門リンパ節の集積が有意に高頻度に認められた。その他，涙腺・唾液腺・胆管・後腹膜組織・前立腺といった部位に自己免疫性膵炎では集積を認めたが，膵癌ではこれらの部位への集積は全く認めなかった。

今回の研究はFDG-PETを用いて形態学的に自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について体系的に検討した最初の研究である。FDG-PET単独では自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別は困難と考えられたが，集積様式や膵外集積部位を考慮することによって鑑別の一助になる可能性が示唆された。

このことより，膵癌を疑われてFDG-PETを施行された症例から自己免疫性膵炎症例を選別することが可能と考えられた。

よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。