

## 信州大学において審査された医学博士論文要旨

氏名 (所属講座)	学位授与 番号	授与年月日	博 士 論 文 名	学位審査委員	
				主 査	副 査
北原弘恵 (外科学(1))	乙第1135号	23. 7.27	COP35, a cholangiocarcinoma-binding oligopeptide, interacts with the clathrin heavy chain accompanied by GRP78 (胆管癌結合ペプチドである COP35は GRP78を伴いクラスリン重鎖に結合する)	鎌田 徹	谷口俊一郎 田中榮司
古舘佐起子 (耳鼻咽喉 科学)	乙第1136号	23.10.12	Clinical Profile of Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus (CMV) Infection: CMV DNA Diagnosis Using Preserved Umbilical Cord (先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染性難聴児の臨床的特徴: 保存臍帯を用いた診断)	小池 健一	本田孝行 塩沢丹里
神田博仁 (分子薬理学 (薬剤))	乙第1137号	23.11.30	Development of an online incident-reporting system for management of medical risks at hospital (医療リスクマネージメントのための速報性を重視したオンラインインシデント報告システムの構築)	大森 栄	福嶋義光 本郷一博
樋口一美 (小児医学)	乙第1138号	23.12.14	Telecommunication system for children undergoing stem cell transplantation (造血幹細胞移植を受ける小児のための遠隔コミュニケーションシステム)	池田修一	天野直二 川真田樹人
高橋耕平 (外科学(2))	乙第1139号	23.12.28	Indicators of survival after open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms and an index for predicting aneurysmal rupture potential (破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術後の救命に関わる指標および破裂を予測するための因子)	池田 宇一	川真田樹人 岡元和文
瀬戸達一郎 (外科学(2))	乙第1140号	23.12.28	Upregulation of the apoptosis-related inflammasome in cardiac allograft rejection (マウス同種異系心移植モデルにおける, アポトーシス関連インフラマソームの増加)	池田 宇一	中山 淳 竹下敏一
石垣範雄 (運動機能学)	乙第1141号	24. 1.25	Analysis of pelvic movement in the elderly during walking using a posture monitoring system equipped with a triaxial accelerometer and a gyroscope (人体姿勢モニタリング装置 posture monitoring system を用いた高齢者の歩行における骨盤の動きの解析)	能勢 博	角谷真澄 本郷一博
田辺智明 (泌尿器科学)	乙第1142号	24. 1.25	Analysis of the Pressure-Flow Study in Weak Detrusor Patients with Benign Prostatic Hypertrophy (排尿筋収縮能が弱い前立腺肥大症患者の膀胱内圧・尿流検査の分析)	田中榮司	久保惠嗣 大森 栄

神田慎太郎 (内科学(1))	乙第1143号	24. 3. 8	Second-line chemotherapy of platinum compound plus CPT-11 following ADOC chemotherapy in advanced thymic carcinoma : analysis of seven cases (進行胸腺がんに対する ADOC 療法後の 2 次化学療法としてのプラチナ製剤と CPT-11併用療法：7 症例の解析)	本田 孝行	宮川 真一 塩沢 丹里
中村 朋子 (眼科学)	乙第1144号	24. 3.28	Development of spontaneous neuropathy in NF-kBp50-deficient mice by calcineurin-signal involving impaired NF-kB activation (NF-kBp50ノックアウトマウスにおける自然発生視神経障害は、NF-kB-カルシニューリンシグナルにより生ずる)	新藤 隆行	中山 淳 奥山 隆平

COP35, a cholangiocarcinoma-binding oligo-peptide, interacts with the clathrin heavy chain accompanied by GRP78 (胆管癌結合ペプチドである COP35は GRP78を伴いクラスリン重鎖に結合する)

### 北原 弘 恵

#### (論文の内容の要旨)

【背景と目的】胆管癌 (CCA) の罹患率は世界的に上昇の傾向を示している。しかし、予後は未だ悪く、外科的切除をのぞき有効な治療法は確立されておらず、胆管癌を効果的に標的とする新しい治療の発見が待たれている。バイオパンニング法はファージライブラリーを用いて標的組織や細胞に結合するペプチドを同定する分子生物学的手法である。今回、バイオパンニング法を用いて胆管癌結合ペプチドを同定し、その特異的結合性を検討した。

【方法と結果】(1) ヒト正常胆管上皮細胞株 MMNK-1 を *in vitro* で12個のアミノ酸配列を持つペプチド提示ファージライブラリーと共培養した後、非結合ファージをヒト CCA 由来細胞株 RBE と共培養し、RBE 細胞に結合しているファージを抽出精製するサイクルを 3 回反復した (バイオパンニング法)。その結果得られた CCA 結合ファージの DNA 解析および RBE 細胞への結合試験により、結合ファージにおける提示ペプチドのアミノ酸配列は TPVLETPKLLW と同定し、COP35 (CCA-binding oligopeptide #35) と命名した。(2) COP35提示ファージと各種ヒト由来細胞株への結合能を *in vitro* で測定すると、正常胆管上皮由来細胞株に比べ癌細胞由来細胞株に有意に多く結合していた。(3) NHS-fluorescein 付加 COP35およびコントロールペプチド (Control Peptide ; CP) を合成し RBE 細胞ならびに CCA 手術患者より得られた CCA 組織

への結合性を蛍光顕微鏡で検討したところ、NHS-fluorescein 付加 COP35は RBE 細胞および CCA 組織には結合したが、CP では結合が認められなかった。(4) RBE 細胞と COP35または CP を共培養した後に 5-FU を添加し、MTSassay を行うと、COP35には腫瘍増殖阻害効果を認められた。(5) COP35の結合物質を同定するために、RBE 細胞を NP-40で溶解させ、ビオチン付加 COP35およびストレプトアビジン-アガロースビーズと共に沈殿させ、SDS-PAGE で192 kDa に現れたバンドの質量分析を行ったところ、クラスリン重鎖 (CHC) であった。また COP35のペプチド濃度を希釈し、同様にペプチド沈降を行い、78kDa にバンドを認め、質量分析を行ったところ HSP70 family である分子シャペロン GRP78/BiP であった。(6) CHC および GRP78の結合を検証するために、RBE 細胞を NP-40で溶解させた後に抗 CHC 抗体にて免疫沈降を行ったところ、内因性 GRP78は抗 CHC 抗体ともに沈降してきており、CHC と GRP78の結合が確認された。RBE 細胞における CHC と GRP78の蛍光免疫染色でも結合を確認した。(7) RBE 細胞および CCA 組織にて、COP35および CHC, GRP78の蛍光染色を行ったこと、3 色の蛍光信号は細胞膜に重なって観察された。(8) クラスリン依存性エンドサイトーシスを阻害するクロルプロマジン投与下に NHS-fluorescein 付加 COP35を RBE 細胞と共培養し、蛍光顕微鏡にて検討したところ、COP35の

RBE細胞への取り込みは阻害されていた。(9) RBE細胞にプラスミドを用いてCHCおよびGRP78を過剰発現させた後に、COP35と5-FUを共培養しMTS Assayで測定すると、CPに比べCOP35ではRBE細胞の増殖が有意に阻害された。また同様にsiRNAによりCHCおよびGRP78をノックダウンすると、COP35とCP投与によりRBE細胞の増殖に有意差は認められなかった。またクロロプロマジンを投与した場合はCOP35とCPで腫瘍増殖に有意差は認められなかった。(10) CCA手術患者より得られたCCA組織でのCHCおよびGRP78の発現を免疫組織化学的に検討したところ、CHCおよびGRP78は非癌部に比べ癌部で強く発現していた。またCOP35蛍光強度とCHC、GRP78免疫活性を数値化して、相関関係を検討したところ、COP35とCHCは強く相関関係が認められた。

【考察】 バイオパンニング法を用いてCCA細胞およびCCA組織に結合するCOP35を同定した。COP35はクラスリン依存性エンドサイトーシスを介して細胞内へ取り込まれて、CHCに結合すると考えられた。またCOP35はGRP78を伴いCHCに結合すると考えられた。COP35は5-FUのRBE細胞に対する腫瘍増殖阻害作用を増強しており、CHCおよびGRP78はその作用に関わる分子であると考えられた。今後、COP35を利用し、胆管癌への分子標的治療や診断への応用が期待される。

#### (論文審査の結果の要旨)

バイオパンニング法はペプチド提示ファージライブラリーを用いて標的組織や細胞に結合する未知のペプチドを同定する分子生物学的手法である。そこで北原は、バイオパンニング法を用いて胆管癌選択的結合性を有すると考えられるCOP35を同定し、その胆管癌選択的結合性ならびに結合物質の同定、胆管癌治療への応用における意義を、(1) 合成COP35ペプチドによ

る胆管癌細胞株および組織への結合性の検討、(2) COP35の結合物質の同定、(3) MTS AssayによるCOP35の癌増殖に対する影響の評価、(4) COP35結合物質の過剰発現およびノックダウンによるCOP35の癌増殖に対する影響の評価、(5) 胆管癌組織でのCOP35およびCOP35の結合物質による免疫組織化学による検討、により検討した。

その結果以下の成績を得た。

1. NHS-fluorescein付加COP35は胆管癌細胞株ならびに胆管癌手術検体より得られた胆管癌組織への結合を認めた。
2. RBE細胞とCOP35を共培養した後に5-FUを添加した場合、COP35には腫瘍増殖阻害効果を認めた。
3. COP35はGRP78を伴いクラスリン重鎖(CHC)に結合していると考えられた。
4. COP35はクラスリン依存性エンドサイトーシスを介して細胞内へ取り込まれていた。
5. RBE細胞にてCHCおよびGRP78を過剰発現させ、COP35および5-FUを添加すると、RBE細胞増殖阻害作用が増強されていた。また同様にCHCおよびGRP78をノックダウンさせ、COP35および5-FUを添加すると、RBE細胞増殖阻害作用は軽減していた。
6. 胆管癌手術検体からの得られた胆管癌組織でのCHCおよびGRP78は非癌部に比べ癌部で強く発現していた。またCOP35とCHCには強い相関関係が認められた。

以上より、COP35は胆管癌選択的結合性があるものと考えられた。今後、COP35を利用した胆管癌への新しい分子標的治療や診断への応用が期待される。研究戦略、解析手技も充分練られたものであり、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 Profile of Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus (CMV) Infection : CMV DNA Diagnosis Using Preserved Umbilical Cord (先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染性難聴児の臨床的特徴：保存臍帯を用いた診断)

古 舘 佐起子

#### (論文の内容の要旨)

【研究要旨】 先天性CMV感染症は遺伝子変異と並び、小児難聴における重要な原因の一つである。我々は保存臍帯からCMV-DNAを同定することによって先天

性CMV感染症を診断するとともに、遺伝子検査を併用することで小児感音難聴児の原因診断率を上げることができると考え、本研究を行った。

【研究目的】 両側性または一側性の小児先天性感音難

聴児において、保存臍帯から CMV-DNA を同定することで、遡及的に先天性 CMV 感染症を診断し、その有病率や臨床像を検討する目的で本研究を行った。

【研究方法】2008年5月から2009年9月の16カ月間に当科小児難聴外来を受診し、検査への同意が得られた、難聴以外に明らかな合併症のない、0から12歳の小児感音難聴児134名（両側性46名、一側性88名）を対象とした。採取された保存臍帯より DNA を抽出、定量的 PCR にて CMV-DNA の有無を診断した。両側感音難聴児についてはインバーダー法を用い日本人難聴患者に高頻度で見出される13遺伝子47変異の有無について検査を行った。

【研究結果】CMV-DNA は両側感音難聴児の8.7%（4/46名）、一側性感音難聴児の9.1%（8/88名）で同定され、難聴の遺伝子変異は両側性感音難聴児の21.7%（10/46名）で同定された。CMV-DNA 陽性難聴患者の臨床像として、両側感音難聴児4名はいずれも重度難聴であり、うち3名が遅発性発症だった。一側性感音難聴児8名の聴力は中等度～重度難聴だった。8名中2名が遅発性発症、2名が先天性発症であった。

【考察】従来一般的な先天性 CMV 感染症の診断方法は、生後2週以内の尿・血液からの CMV-DNA の分離や母体または児の血清 CMV-IgM の証明によってなされてきた。近年、先天性 CMV 感染症は遅発性・進行性の小児感音難聴の原因の一つとして注目されており、ガスリーカードや保存臍帯からの遡及的診断方法が用いられるようになってきたが、難聴患者における頻度や臨床像などについては不明な点が多い。今回の検討で約10%弱の小児難聴患者が先天性 CMV 感染症による難聴であることが明らかになった。また一側性難聴については従来ほとんど報告例がなかったが、本研究において両側性難聴とほぼ同等の頻度であることが明らかになった。

また、先天性 CMV 感染症による難聴の臨床像についても、従来報告されていた両側性・一側性の軽度～重度の難聴、遅発性・進行性・変動性の経過のいずれも確認された。従って臨床像からの診断は困難であり、本研究のような遡及的診断が必要と思われた。無症候性の両側高度感音難聴の原因のうち、遺伝子変異によるものはおよそ50%であるとされており、頻度が高い遺伝子変異は *GJB2*, *SLC26A4*, *CDH23* などである。本研究では両側感音難聴児の21.7%（10/46）で遺伝子変異が同定された。特に両側高度～重度感音難

聴について検討すると遺伝子変異は32.1%（9/28）、CMV-DNA は14.3%（4/28）と高頻度であり、合計すると約50%の診断率となった。このように早期診断と適切な療育が必要とされる両側高度感音難聴で診断率が上がったことから、本検査は臨床上有用な検査であると考えられた。

【結論】無症候性小児感音難聴児の約9.0%で CMV-DNA が同定され、小児難聴の原因として先天性 CMV 感染症が重要な位置をしめることが明らかになった。一側性難聴患者でもその頻度はほぼ同等であり、従来の報告でもみられる多彩な臨床像を有していた。特に両側高度～重度感音難聴児においては、先天性 CMV 感染症の診断とインバーダー法による難聴遺伝子検査を併せると、46.4%という高い頻度での診断が可能であり、原因不明の小児感音難聴児にはこの2つの検査を組み合わせる行うことが望ましいと考えられた。

#### （論文審査の結果の要旨）

新生児の0.5-1%は先天性 CMV 感染症を来し、そのうち10%は症候性であるが、90%は生下時には症状のない無症候性感染であり、その35%が遅発性に難聴を来す。難聴のタイプは様々で、その聴力像は両側性、一側性、軽度から重度難聴まで多彩であることが知られている。海外では先天性 CMV 感染症は遺伝子変異と並び、小児難聴における重要な原因の一つであるとして注目されているが本邦における詳細は不明であり、また一側性難聴における CMV 感染の重要性については詳細な検討がなされていない。先天性 CMV 感染症の診断には出生後2週以内の尿からの CMV-DNA 分離が golden standard とされているが、この方法では遅発性に難聴を発症した場合診断ができない。そこで我々は、本邦における有病率および臨床像を明らかにすることを目的に、(1)難聴以外に明らかな合併症のない（無症候性の）0-12歳の小児感音難聴児134名（両側性46名、一側性88名）を対象として保存臍帯から DNA を分離し定量的 PCR で CMV-DNA を同定することによって遡及的に先天性 CMV 感染症を診断し、先天性 CMV 感染性難聴の臨床像の検討を行った。また(2)遺伝子検査（先進医療：日本人難聴患者に高頻度で見出される13遺伝子47変異のインバーダースクリーニング）を併用することで小児感音難聴児の原因を検討した。

その結果、以下の成績を得た。

1. 134例中12例（9.0%）に保存臍帯中の CMV-DNA が同定された。

2. 両側性感音難聴の46例中4例 (8.7%), 一側性感音難聴の88例中8例 (9.1%) がCMV-DNA陽性であり, 先天性CMV感染性難聴と診断した。
3. 難聴の遺伝子変異は両側性感音難聴の46例中10例 (21.7%) で同定された。
4. 特に両側高度～重度難聴においては先天性CMV感染性難聴と遺伝性難聴を併せると46.4%の症例で原因診断が可能であった。
5. 遺伝性難聴と先天性CMV感染性難聴の合併例は認められなかった。
6. 両側性感音難聴の臨床像として, 4例はいずれも重度難聴であり, うち3例は新生児聴覚スクリーニング検査をPASSしており, 遅発性に発症して進行性の経過を辿ったことが明らかとなった。
7. 一側性感音難聴の臨床像として, 8例の聴力は中等度～重度難聴だった。8例中2例は新生児聴覚ス

クリーニング検査をPASSしており, 遅発性に発症して進行性の経過を辿ったことが明らかとなった。また2例が新生児聴覚スクリーニングで要精査であり先天性発症であった。

以上より, 本邦における無症候性先天性CMV感染性難聴の頻度は, 両側性/一側性ともに約9%程度で, その経過や臨床像が多様であることが分かった。特に新生児期に無症状で新生児聴覚スクリーニングをPASSする例であっても遅発性に難聴が発症・進行することがあるため, 現状では慎重なフォローアップが重要であると考えられる。また一側性難聴について多数の母集団で検討された報告は世界的にもないため, 一側性難聴についての先天性CMV感染症の頻度を明らかにしたことは意義深いと考える。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して認めた。

## Development of an online incident-reporting system for management of medical risks at hospital (医療リスクマネジメントのための速報性を重視したオンラインインシデント報告システムの構築)

神 田 博 仁

### (論文の内容の要旨)

【目的】安全管理の基本は, 医療行為についての日常的な情報収集とその分析である。医療事故の防止には事故事例だけでなく, インシデント事例の収集および分析が重要と考えられている。インシデント事例の報告のためには, 事実の詳細や責任の所在など, インシデントの発見者(当事者)が報告内容について検討することが必要になり, その結果, 報告書の提出には時間を要していた。しかし, インシデント事例の収集にあたっては, まず事例が発生したか否かを早急に知ることが重要であり, 速報性と詳細の把握という, 相反する要求に応えるため, 事例の発生の報告自体と詳細な報告を基本的に分離する必要があると考え, 速報としての第1報の報告と, 詳細報告としての第2報を行うという運用を考案した。

【方法】このインシデント事例報告制度の運用にあたっては, 入力の容易さ, 情報共有の迅速化を考慮し, 平成11年秋より, インシデント事例を発見者(当事者)が自発的に容易に報告できるよう, イントラネットを利用したオンラインインシデント報告システムの開発に着手した。システムの構築にあたっては, 速報性と詳細の把握という, 相反する要求を満たすため, 入力

は「第1報告」と「第2報告」に区分し, 2度, 報告を行うこととした。第1報告ではインシデント報告の迅速性を重視し, 入力内容を最小限に絞り込み, 入力を簡便化することで発見者(報告者)の入力への心理的負担を軽減することとした。また併せて, 関係者が事態を迅速に把握できるよう, 第1報告が入力されると同時に, 電子メールによりインシデントの内容を関係者に通知することとした。第2報告においては, 事象の詳細を入力するとともに, 原因分析を可能とするための入力項目を設けることとした。

【結果】第1期(2001年7月～2003年3月)のシステム構築では, 基本運用の確立を目的とした。検討の結果, 第1報告の入力項目は, 発見日時・場所・問題となった行為・事象レベルなどとした。発見者(報告者)名については項目を設けず, 匿名での報告とした。第1報告が入力されると同時に自動送信されるメールの宛先は, インシデント事例発生部署のリスクマネジメントとした。第2報告では, 入力の容易さおよび内容の多様性への対応のため, コード入力の一部の項目にとどめ, 事例に対する発生経過・対応・対策を自由文テキスト入力とした。事例発生時の医療従事者間の相互関係については選択して入力できるようにした。ま

た、第2報告については、入力の手間を考慮し、7日以内に入力することとした。担当部署リスクマネージャが部署でその報告を行うことで、インシデント事例を迅速に収集し、医療事故予防のために活用できるようになった。

第2期システム（2003年4月～2005年9月）の構築においては、第1期に作成したシステムの操作性の改善に加えて、情報をより迅速かつ効果的に解析できるように、集計機能の改善と機能の追加を行った。インシデントの匿名入力については、重大なインシデントの際には、第2報を待つまでもなく事態の把握に努める必要があり、匿名性が障害となる事例があったことから、入力者所有の院内 PHS 番号の入力を必須項目とした。第1報告は24時間以内、第2報告は7日以内としたが、2005年10月～2006年3月までの半年間に報告された951件において、1報告までに24時間以上経過したものは307件（32.3%）で、48時間以内には、789件（83.0%）の報告が行われており、第1報告はほぼ運用規定通りに、延滞なく入力されていることがわかった。反対に、1報告後、30分以内に第2報告が行われた事例が548（5.0%）件あった。これは、第1報告と第2報告が連続して入力されたことを示し、軽微なインシデントについては、詳細報告が必要ないためと思われる。

【考察】本報告において電子化により紙媒体による報告時からの増加が認められており、電子化による入力の負担はないものと考えられる。第1報告のような簡易入力を用意しなかった場合、第2報告の入力状況に見られるように、80%以上の事例が報告されるまでには、2週間を要すると想定される。その一方で、詳細入力に2週間以上かかっている事例については、第1報告により、インシデント事例が存在したという証拠がなければ、そもそも詳細入力を督促することすら困難であり、報告されずにいた可能性が高い。入力が面倒な事例こそ検討が必要な事例であると考えられ、第1報告により重要なインシデント事例を掘り起こすことに成功していると考えられる。また、入力に自由文テキストを採用したことで、報告者がインシデント内容を報告者の観点で自由に入力できることから、選択入力では得られない事故の側面や考え方などがわかった。

#### （論文審査の結果の要旨）

医療事故の防止には事故事例だけでなくインシデント事例の収集および分析が重要と考えられている。事

例の収集にあたっては、事例が発生したことを早急に知ることが重要であるが、インシデント事例の報告のためには、事実の詳細や責任の所在など、インシデントの発見者（当事者）が報告内容について検討することが必要になり、その結果、報告書の提出には時間を要していた。この速報性と詳細の把握という、相反する要求に応えるため、事例発生報告と詳細な報告を分離し、速報としての第1報の報告と、詳細報告としての第2報を行うという運用を考案した。運用にあたっては、入力の容易さ、情報共有の迅速化を考慮し、オンラインでの報告入力システムとした。

第1報通知は、速やかに報告可能な環境を設定することを重視し、報告項目を限定することにより容易に入力できるようにした。第1報が入力されると、電子メールにより報告内容が関係部署および関係診療科の医療安全管理者に通知され、第2報通知（詳細報告）は、一覧からの選択入力と自由文テキスト入力を併用し、詳細な情報を部署医療安全管理者により入力することとした。運用を通して、即時性を重んじる第1報告と詳細分析のための第2報告という本システムの基本コンセプトは、きわめて有効に機能することが確認された。さらに、作成したシステムの操作性の改善に加えて、情報をより迅速かつ効果的に解析できるように、集計機能の改善と機能の追加を行った。このシステムの有用性を評価するために、これまでに報告されたインシデントレポートを対象にして報告システムデータベースから報告件数、事象発生から2報通知までの時間経過などについて検討し、以下の結論を得た。

構築したインシデント報告システムを活用することでレポートの分析が容易になり、病院全体としてのリスクマネジメントに対する取り組みの結果、改善・対策により発見の容易な事象報告が減少し、相対的に、発見が困難な事象が増加したと推察された。

速報性や情報の共有に重きを置いた本システムのような例はなく、1報通知、2報通知を分離したことにより、インシデントの発生の報告や伝達をスムーズに行うことができ、本システムは、安全管理を支援するシステムとして有用性は高いと考えられる。

1報通知、2報通知を分離したことにより、単に迅速性を重んじるということだけでなく、リスクマネジメントのためのインシデント事例の収集効果を高め、重要なインシデント事例を掘り起こすことに成功したと考えられる。

入力に自由文テキストを採用したことで、報告者が

インシデント内容を報告者の観点で自由に入力できることから、選択入力では得られない事故の側面や考え方などがわかった。

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。

## Telecommunication system for children undergoing stem cell transplantation (造血幹細胞移植を受ける小児のための遠隔コミュニケーションシステム)

樋 口 一 美

### (論文の内容の要旨)

**【背景と目的】**造血幹細胞移植は小児白血病などの血液疾患に対する最も効果的な治療法の一つである。感染症対策として、好中球が着着するまでの期間、患児は無菌室に隔離される。移植前処置として8Gyに減量した全身放射線照射を用いたところ、治療関連毒性は減少した。しかし、無菌室隔離による心理的、精神的ストレスが顕在化し、ストレスの軽減が必要となった。そこで、移植を受ける患児のストレスを軽減させるために、コンピュータを使用した遠隔コミュニケーションシステムを開発し、その有効性を評価した。

**【方法】**2005年4月から2008年10月に、移植を受けた患児15名(男児8名,女児7名,3-14歳)を対象とした。無菌室の遠隔コミュニケーションシステムは遠隔会議システム(Meeting Plaza)、書画投影スタンド、スピーカ一体型のマイク、コンピュータ用webカメラ等を組み合わせて作製した。システム開発においては、幼児でも操作可能な簡単な操作手順、身体状態が悪い患児がベッドに寝たままでも会話ができること、排泄や食事の時など患児が画面に映りたくない時には、レンズをカバーで覆うようなwebカメラを使用するなどの工夫を行った。院内学級には、2台のコンピュータを入れ、一つは教師や他の患児との会話用に、他の一つは書画投影スタンド上の教科書などを無菌室の患児に示す学習用にした。2台のwebカメラは卓上と天井に固定し、リモートコントロールで操作し、院内学級のいたるところを映せるようにした。患児宅にも同様のシステムを設置し、ログインID、パスワード、ユーザー名の入力により患児と家族のプライバシーを保護した。患児宅とは既存のインターネット回線を使用し、無菌室と院内学級間では病院の診療業務を妨げないように専用回線を使用した。

**【結果】**10名の患児が院内学級の教師や他の患児と遠隔コミュニケーションを行った。その日数は無菌室にいた期間の64.6±32.3%であった。これにより患児は地元の学校で受けていた学習を継続できた。6人部

屋にいた時は教師に反抗的であった患児は、システム使用後、教師の言うことに従うようになった。13名の患児が自宅の家族らと遠隔コミュニケーションを行った。その日数は無菌室にいた期間の68.0±34.8%であった。13名のうち10名は、頻繁にシステムを用いて兄弟姉妹らと遠隔コミュニケーションを図った。3名の患児は自宅にいるペットにも呼びかけた。患児の1人はwebカメラで写した地元の花火大会をリアルタイムで楽しんだ。2名の患児は、遠隔コミュニケーションが楽しかったため、無菌室から出たくないと述べた。一方、4名の患児は、無菌室に隔離された孤独感を抱いたり、会話が弾まなかったりしたため、システムをほとんど使用しなかった。移植関連症状の有無や程度とシステム使用の可否について検討した。無症状日と有症状日の間で、院内学級との遠隔コミュニケーションの頻度に有意差は認められなかった(71.3±31.9% vs. 64.3±36.0%, p=0.64)。同様に自宅との遠隔コミュニケーションの頻度に有意差は認められなかった(73.6±43.0% vs. 73.6±35.9%, p=0.99)。また、嘔吐の有無によるシステムの使用状況について検討した。嘔吐の有無による院内学級との遠隔コミュニケーションシステムの使用頻度に有意差は認められなかった(43.3±37.6% vs. 66.6±34.4%, p=0.21)。同様に自宅との遠隔コミュニケーションシステムの使用頻度に有意差は認められなかった(59.9±37.7% vs. 71.8±35.4%, p=0.43)。

**【考察と結論】**遠隔コミュニケーションの効果として、無菌室に入ることによる学習の中断を軽減した。また、院内学級の朝会が1日の始まりの合図となり、食事や服薬を済ませる等、患児が規則正しい生活を過ごすことに役立った。インターネット回線を使用したコンピュータによる遠隔コミュニケーションシステムは、コミュニケーションを行う画面の大きさも適当であった。インターネットを使用した遠隔コミュニケーションシステムは無菌室に隔離された患児のQOLの改善に有効であった。移植関連症状の有無に関係なくこの

システムが使用されたことは、体調が悪い患児における遠隔コミュニケーションシステムの有効性を示唆していた。このシステムにより、移植を受ける患児らが家族やクラスメート・教師に和まされたり励まされたりすることで、無菌室隔離による抑うつ状態が軽減され、医療コンプライアンスの向上に繋がることが期待される。

(論文審査の結果の要旨)

小児白血病などに対する最も効果的な治療の一つとして造血幹細胞移植が行われる。当科では移植前処置の全身放射線照射を8Gyに減量した結果、治療関連毒性は減少した。一方、無菌室隔離による心理的、精神的ストレスが顕在化し、ストレスの軽減が必要となった。そこで、ストレスを軽減させるために、コンピュータを使用した遠隔コミュニケーションシステムを開発し、その有効性を評価した。

2005年4月～2008年10月に移植を受けた患児15名を対象に、遠隔会議システム(Meeting Plaza)を使用し、無菌室と院内学級及び患児宅をインターネットで接続し遠隔コミュニケーションを行った。

院内学級とは10名がシステムを使用し、その日数は無菌室にいた期間の64.6±32.3%であった。コンピュータの画面で教材を見て学習し、他の児と会話をした。自宅とは13名がシステムを使用し、その日数は無菌室にいた期間の68.0±34.8%であった。面会できない兄弟との会話を楽しみ、ペットを見て喜んだ。

一方、4名の患児は、孤独感を抱いたり、会話が弾まず、システムをほとんど使用しなかった。

移植関連症状の有無や程度とシステム使用の可否について検討した。無症状日と有症状日の間で、院内学級との遠隔コミュニケーションの頻度及び自宅との遠隔コミュニケーションの頻度に有意差はなかった。また、嘔吐の有無による院内学級との遠隔コミュニケーションシステムの使用頻度及び自宅との遠隔コミュニケーションシステムの使用頻度に有意差はなかった。

このシステムの導入で、学習の中断という問題を軽減した他、教師に反抗的だった患児が、システム使用後は院内学級への参加を楽しみにした。朝会を1日の始まりとし、食事や服薬を済ませる等の効果もみられた。2名の患児は、家族とのコミュニケーションがとても楽しかったため、退室時に「コンピュータがあるから無菌室から出たくない」と言った。このような言葉は、医師らを驚かせた。

以上より、遠隔コミュニケーションシステムは、造血幹細胞移植を受ける患児のストレスを軽減させる効果があると考えられた。

造血幹細胞移植を受ける患児のストレス軽減のために、コンピュータによる遠隔コミュニケーションシステムを使用した例は他にはなく、極めて重要な研究であり、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。

Indicators of survival after open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms and an index for predicting aneurysmal rupture potential (破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術後の救命に関わる指標および破裂を予測するための因子)

高橋 耕平

(論文の内容の要旨)

【背景】近年、腹部大動脈瘤に対する待機的手術成績が向上している一方、破裂性腹部大動脈瘤の治療成績は、未だ30～70%と高い死亡率が報告されている。腹部大動脈瘤破裂に対する手術成績に影響する因子として、年齢、術前合併症、術前低血圧またはショック、血清クレアチニン値、技術的問題や術後合併症などが報告されている。本研究では、まず第一に、他施設の成績と比較して救命率の高い当院における破裂性腹部大動脈瘤の救命率にかかわる術前因子について検討し、他の報告と比較・検討した。次に、ガイドラインでは腹部大動脈瘤の待機手術の適応は最大瘤径5.0～5.5

cm以上であるが、それ以下の瘤径で破裂した症例も報告される一方、瘤径が6.0 cm以上の未破裂瘤も存在することから、動脈瘤の最大径が破裂を予測する因子として最も有用な因子であることは論を俟たないものの、破裂を予測するための新たな因子の提唱が待たれている。そこで、本研究では破裂性腹部大動脈瘤の形状の特徴として、経験的に動脈瘤の頸部側の立ち上がり角度が急峻である症例が多い点に着目し、簡便に算出可能で実践的で、臨床応用可能な動脈瘤頸部の立ち上がり角度の簡易指数を考案して検討することを第二の目的とした。

【方法】本研究は、2004年1月から2009年6月までの

期間に、信州大学医学部附属病院において施行した腎動脈下、あるいは傍腎動脈の腹部大動脈瘤破裂に対し開腹下にて手術を行った連続症例を対象とした後ろ向き研究である。対象患者数は43名で男性35名、女性8名であった。対照群として未破裂腹部大動脈瘤に対し待機的に手術を施行した症例のうち破裂性腹部大動脈瘤と瘤径に有意差を認めない症例群を無作為に抽出した。また、破裂を予測するNobel Index (NI) を  $(3/4xD)/L$  (D:動脈瘤の最大径, L:動脈瘤頸部から動脈瘤の最大径までの中心軸長の4分の3)とし、比較検討を行った。NIについては、43例中CTのDICOMデータが入手可能であった25例について検討した。

**【結果】**全在院死亡率は18.6% (8/43)であった。術中死亡率は7.0% (3/43)であり死亡の原因は持続する出血と不可逆的なショックに起因するものであった。死亡と統計学的に有意な関連があった術前、術中因子は、術前ショック・インデックス、血小板数、術中出血量、術中最低血圧、破裂タイプ (free rupture または closed rupture)、血腫の進展範囲、術前全身状態 (ASA 分類)、CT上の造影剤血管外漏出の有無であった。全因子のうち術前全身状態以外の項目は、破裂による出血量を反映しているものと考えられた。NIは破裂群では $2.7 \pm 1.2$ であり、待機手術群では $1.9 \pm 0.9$ であり有意差を認めた ( $p=0.018$ )。特に動脈瘤径が6.0 cm以下の症例のみについて検討したところ、動脈瘤径が6.0 cm以下の症例では、待機手術群では1例を除いてNIが2.3以下であり、破裂群では1例を除いて3.0以上であった。動脈瘤径が6.0 cm以下の症例における破裂群では $NI 3.0 \pm 1.0$ 、待機手術群では $1.8 \pm 0.9$ であり同様に有意差を認めた ( $p=0.03$ )。

**【結論】**NIが2.0未満の場合には従来の直径を指標とした治療方針が推奨され、 $NI > 3.0$ の症例は、動脈瘤の最大径が6.0 cm以下であっても破裂の危険が比較的高いことが示唆された。今回考案した破裂予測因子は腹部大動脈瘤の待機手術における治療方針を決める補助因子として、特に動脈瘤径が6.0 cm以下の症例において有用であると考えられた。

#### (論文審査の結果の要旨)

破裂性腹部大動脈瘤の手術治療成績は、未だ30%から70%と高い死亡率が報告されている。本研究では、第一に、他の報告に比べ高い救命率である当院における破裂性腹部大動脈瘤の緊急手術後の救命率にかかわる術前因子について検討し、他の報告と比較する

ことを目的とした。また、待機手術においては、瘤径5.0~5.5 cm以上が、標準的に手術が推奨される基準とされているものの、それ以下の瘤径で破裂した報告も存在する一方、瘤径6.0 cm以上の未破裂動脈瘤が発見されることも実際の臨床では認められる。このような臨床上の事実から、破裂を予測するための新たな因子の提唱が待たれているため、我々は、破裂性腹部大動脈瘤の形状の特徴として、経験的に動脈瘤の頸部側の立ち上がり角度が急峻である症例が多い点に着目し、簡便に算出が可能で実践的で、臨床応用可能な動脈瘤頸部の立ち上がり角度の簡易指数を考案し、これについて検討することを第二の目的とした。

その結果以下の成績を得た。

1. 全在院死亡率は18.6% (8/43)であった。
2. 術中死亡率は7.0% (3/43)であり死亡の原因は持続する出血と不可逆的なショックに起因するものであった。
3. 死亡と統計学的に有意な関連があった術前、術中因子は、術前ショック・インデックス、血小板数、術中出血量、術中最低血圧、破裂タイプ (free rupture または closed rupture)、血腫の進展範囲、術前全身状態 (ASA 分類)、CT上の造影剤血管外漏出の有無であった。
4. 破裂を予測するNobel Index (NI) を  $(3/4xD)/L$  (D:動脈瘤の最大径, L:動脈瘤頸部から動脈瘤の最大径までの中心軸長の4分の3)とした。NIは破裂群では $2.7 \pm 1.2$ であり、待機手術群では $1.9 \pm 0.9$ であり有意差を認めた ( $p=0.018$ )。
5. 特に動脈瘤径が6.0 cm以下の症例のみについて検討したところ、動脈瘤径が6.0 cm以下の症例では、待機手術群では1例を除いてNIが2.3以下であり、破裂群では1例を除いて3.0以上であった。動脈瘤径が6.0 cm以下の症例における破裂群では $NI 3.0 \pm 1.0$ 、待機手術群では $1.8 \pm 0.9$ であり同様に有意差を認めた ( $p=0.03$ )。

以上よりNIが2.0未満の場合には従来の最大瘤径を指標とした治療方針が推奨され、 $NI > 3.0$ の症例は、動脈瘤の最大径が6.0 cm以下であっても破裂の危険が比較的高いことが示唆された。今回我々が考案した破裂予測因子は腹部大動脈瘤の待機手術における治療方針を決める補助因子として、特に動脈瘤径が6.0 cm以下の症例において有用であると考えられた。

腹部大動脈瘤の破裂を予測する新しい指標を提唱した本論文は、きわめて重要な研究であり、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。

Upregulation of the apoptosis-related inflammasome in cardiac allograft rejection (マウス同種異系心移植モデルにおける、アポトーシス関連インフラマソームの増加)

瀬戸 達一郎

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】心臓移植後の急性拒絶反応は、炎症細胞の浸潤と心筋細胞壊死を伴う。また遠隔期の移植心冠動脈病変の発症にも、影響するとされている。IL1- $\beta$ は炎症性サイトカインの一つで、移植心での発現を認め、また虚血再灌流障害にも関与しており、炎症機転の重要なメディエーターの一つと考えられている。活性型のIL1- $\beta$ の産生にはインターロイキン変換酵素であるCaspase-1が必要で、最近Caspase-1がインフラマソームと名付けられたアダプター分子の多量体により活性化されることが明らかとなった。アポトーシス関連スペック様カードタンパク質 (Apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase recruitment domain; ASC) はインフラマソームの構成成分であるアダプター分子の一つであり、caspase-1を介したIL1- $\beta$ の活性化の制御により、炎症やアポトーシスに関与していると考えられている。

【方法】同種異系心移植モデル (allograft) としてBALB/cマウスの心臓をC3H/Heマウスの腹部に移植し、同種同系モデル (isograft) としてC3H/Heマウスの心臓をC3H/Heマウスへ移植する。移植後1, 4, 7, 12日に移植心を採取し、拒絶反応の進展とASCやIL1- $\beta$ の発現を経時的に解析した。また拒絶反応を抑えるために、移植後タクロリムスを投与した群でも解析を行った。

【結果】①移植心での組織像の変化とASC及びIL1- $\beta$ の発現: Isograftでは、拒絶反応は認めないが、allograftにおいては、単核球浸潤の増加と心筋障害を認めた。タクロリムス投与群においては、単核球の浸潤は著明に減少していた。Injury scoreを用いて評価すると、isograftでは低値に対し、allograftでは経時的に増加していた。タクロリムス投与群においては、isograftと同レベルに抑えられた。ASCの発現を免疫染色で解析すると、isograftでわずかに認めるのに対し、allograftでは経時的に増加を認め、単核球浸潤の部位に優位であった。IL1- $\beta$ の発現についても、ASC同様の結果が得られた。

②移植心でのASCやサイトカインmRNAの発現: 正常な心臓組織では、ASC mRNAの発現は低値で、isograftでは、わずかな発現増加を認めるのみであった。Allograftでは有意な発現増加を認め、タクロリムス投与により有意に抑制された。IL1- $\beta$ の発現はASC同様に、allograftで有意な上昇を認め、タクロリムス投与により抑制された。IFN- $\gamma$ , IL-10のmRNAの発現においても、ASCと同様の傾向を示した。

【考察】マウスの同種異系心移植心モデルにおいて、拒絶反応に伴いASCの発現増加を認め、移植後の炎症反応にASCが関与していると考えられた。またタクロリムス投与でASC発現の抑制が認められ、ASCが同種移植における免疫応答と関係していることが示唆された。また移植心において、炎症機転のメディエーターであるIL1- $\beta$ がASCによって活性化されている可能性があると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

心臓移植後の急性拒絶反応は、炎症細胞の浸潤と心筋細胞壊死を伴う。また遠隔期の移植心冠動脈病変の発症にも、急性拒絶は影響するとされている。IL1- $\beta$ は炎症性サイトカインの一つで、移植心で発現しており、また虚血再灌流障害にも関与しており、炎症機転の重要なメディエーターの一つと考えられている。活性型のIL1- $\beta$ の産生にはインターロイキン変換酵素であるCaspase-1が必要で、最近Caspase-1がインフラマソームと名付けられたアダプター分子の多量体により活性化されることが明らかとなった。アポトーシス関連スペック様カードタンパク質 (Apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase recruitment domain; ASC) はインフラマソームの構成成分であるアダプター分子の一つであり、Caspase-1を介したIL1- $\beta$ の活性化の制御により、炎症やアポトーシスに関与していると考えられている。同種異系心移植モデル (allograft) としてBALB/cマウスの心臓をC3H/Heマウスの腹部へ、同種同系モデル (isograft) としてC3H/Heマウスの心臓をC3H/Heマウスへ移植し、移植後1, 4, 7, 12日に移植心を採取し、拒

絶反応と ASC や IL1- $\beta$  の発現を経時的に評価した。タクロリムス投与群も作成し、解析を行った。

その結果、瀬戸は次の結論を得た。

1. 組織学的検討において allograft 群で、単核球浸潤の増加と心筋障害を認めた。タクロリムス投与群においては、単核球の浸潤は著明に減少していた。Injury score を用いた評価では、allograft 群では経時的に増加し、タクロリムス投与群においては、isograft 群と同レベルに抑えられた。
2. ASC の免疫染色では、isograft 群でわずかに認めただけのに対し、allograft では経時的な増加を認め、単核球浸潤の部位に優位な傾向を示した。IL1- $\beta$  の発現についても、ASC 同様の結果が得られ、拒絶反応における ASC の関与が示唆された。
3. ASC mRNA の発現は、isograft 群でわずかな発

現増加を認めるのみであったのに対し、allograft 群では有意な発現増加を認め、タクロリムス投与により抑制された。IL1- $\beta$  の mRNA の発現においても、ASC と同様の傾向を示した。

これらの実験結果より、ASC が同種移植における免疫応答と関係していることが示唆された。また移植心において、炎症機転のメディエーターである IL1- $\beta$  が ASC によって活性化されている可能性があると考えられた。移植心における ASC の関与についてはさらなる解析が必要だが、ASC の抑制によりインフラマソームを介した移植心の炎症が抑制される可能性が示唆され、臨床的にも有用な論文であり、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。

Analysis of pelvic movement in the elderly during walking using a posture monitoring system equipped with a triaxial accelerometer and a gyroscope (人体姿勢モニタリング装置 posture monitoring system を用いた高齢者の歩行における骨盤の動きの解析)

石 垣 範 雄

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】 高齢者の転倒は加齢とともに増加し、高齢化社会が進む現在における大きな社会的問題となっている。近年では、様々な高齢者の歩行の評価が行われているが、歩幅や歩行速度などの局所的評価や歩行時の加速度変化を調査したものが多く、加齢に伴った歩行時の全身的な安定性については十分に評価されていない。また過去の報告において、正常歩行には骨盤運動が重要であり、この骨盤の動きを解析することの重要性を指摘された。しかし加齢に伴う骨盤運動の変化を定量的に解析した報告はほとんど行われていない。我々は、転倒の危険を有する高齢者の歩行の特徴の解明には、正常者の歩行時の骨盤運動とどのような違いがあるかを明らかにする必要があると考えた。本研究の目的は、小型、軽量で、角度・角速度・加速度の3つのパラメーターを同時に測定可能な新しい人体姿勢モニタリング装置を使用して、高齢者の歩行時の骨盤運動を定量的に解析し、高齢者の歩行の特徴を明らかにすることである。

【方法】 60歳以上の自力歩行可能で、日常生活に制限がない高齢者95名を本研究の対象とした。対象を、開眼片脚起立時間15秒未満、3 m timed up and go test 11秒以上を基準とし、両方とも当てはまらない安定

群：S群40例と、どちらか一方もしくは両方に当てはまる不安定群：U群55例の2群に分け、比較検討を行った。調査項目は、基礎的身体機能として等尺性最大膝伸展筋力、重心動揺検査、10 m 歩行所要時間を測定した。重心動揺検査は、重心動揺計を用い、重心動揺総軌跡長（以下 LNG）、外周面積（以下 Area）を開眼時、閉眼時それぞれで測定した。歩行動作時の骨盤運動の評価は、まず平地歩行時に第2仙骨部に装着した人体姿勢モニタリング装置から導出した波形に基づいて、X軸、Y軸、Z軸方向への角速度、加速度を測定した。解析は、3軸各方向の骨盤運動の変化の大きさを検討するために歩行が定常化した10 m 歩行中央の3歩行周期中の角度、角速度、加速度の3軸方向における正方向と負方向のピーク値の差（ピーク差）を算出し検討に用いた。

【結果】 下肢筋力は左右ともU群がS群に対し有意に低値であった。重心動揺検査においては、LNG、Areaの両方において開眼、閉眼ともU群がS群に対し有意に高値であった。10 m 歩行所要時間も、U群がS群に対し有意に高値であった。歩行時の身体動揺における3軸方向のピーク差では、角度においては3軸すべての方向においてU群がS群より有意に低値であった。角速度のピーク差ではX軸方向、Z軸方向に

においてU群がS群より有意に低値であった。加速度のピーク差では3軸すべての方向においてU群がS群より有意に低値であった。すなわち安定群S群に比べ不安定群U群は、下肢筋力、静的バランス能力が低下しており、さらに3軸ほぼすべての方向において歩行時の身体動揺性が低下していた。

【考察】ジャイロセンサーと3軸加速度計の機能を併せ持つ新しい人体姿勢モニタリング装置を用いて、角度、角速度、加速度を同時に測定することにより骨盤の実際の動きを直接とらえることで、より詳細に不安定な高齢者の歩行を描出することが可能であった。不安定性を有する高齢者は、不安定性の少ない高齢者よりも歩行時の骨盤運動が緩徐であった。これらの結果から、本研究で用いた人体姿勢モニタリング装置を用いた歩行解析システムは、高齢者における歩行時の転倒リスクのスクリーニングに活用できる可能性があるものと考えている。

#### (論文審査の結果の要旨)

高齢者の転倒は加齢とともに増加し、高齢化社会が進む現在における大きな社会的問題となっている。近年では、様々な高齢者の歩行の評価が行われているが、加齢に伴った歩行時の全身的な安定性については十分に評価されていない。さらに歩行における骨盤運動は重要とされているものの、加齢に伴う骨盤運動の変化を定量的に解析した報告はほとんど行われていない。そこで石垣は、新しい人体姿勢モニタリング装置(Pocket-IMU)を使用して、高齢者の歩行時の骨盤運動を定量的に解析し、高齢者の歩行の特徴を明らかにするため、60歳以上の歩行・日常生活活動が自立した高齢者95例を、開眼片脚起立時間15秒未満、3m timed up and go test 11秒以上を基準とし、両方とも

当てはまらない安定群：S群40例と、どちらか一方もしくは両方に当てはまる不安定群：U群55例の2群に分け、比較検討を行った。

その結果以下の結果を得た。

1. 基礎的身体機能として、等尺性最大膝伸展筋力、重心動揺計による静止時重心動揺検査、10 m 歩行所要時間を測定し、これらの項目はすべてS群に比べU群が有意に低下していた。
2. 歩行時の骨盤の角度の変化では、X軸・Y軸・Z軸すべての方向における正方向と負方向のピークの差(以下ピーク差)が、S群に比べU群で有意に低下していた。
3. 歩行時の骨盤の角速度の変化では、X軸・Z軸の方向におけるピーク差が、S群に比べU群で有意に低下していた。
4. 歩行時の骨盤の加速度の変化では、X軸・Y軸・Z軸すべての方向におけるピーク差が、S群に比べU群で有意に低下していた。

以上より、小型・軽量で角度・角速度・加速度の3つのパラメーターを同時に測定可能な人体姿勢モニタリング装置を使用することで、不安定性を有する高齢者は、下肢筋力・静的バランス能力が低下し、歩行時の骨盤運動が緩徐になっているという特徴を、より簡便に検出することが可能であった。このことから、本研究で用いた人体姿勢モニタリング装置を用いた歩行解析システムは、高齢者における歩行時の転倒リスクのスクリーニングに活用できる可能性がある。

高齢化社会の転倒予防に関する新しい測定方法と指標を提唱した本論文は極めて重要な研究であり、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。

### Analysis of the Pressure-Flow Study in Weak Detrusor Patients with Benign Prostatic Hypertrophy (排尿筋収縮能が弱い前立腺肥大症患者の膀胱内圧・尿流検査の分析)

田 辺 智 明

#### (論文の内容の要旨)

【目的】前立腺肥大症で起こる下部尿路症状に対しては、 $\alpha$ ブロッカーや5 $\alpha$ 還元酵素阻害剤のような薬物療法が有効であるが、無効例では腺腫を除去する経尿道的前立腺切除術などの外科的治療が行われている。ただし、手術によっても下部尿路症状の改善しない患者がいる。これまで膀胱出口部閉塞と排尿筋低活動が手術結果に影響を及ぼす要素であることは知られてい

る。一般的に排尿筋が弱い(weak detrusor)患者に対する手術は、良い結果が得られないとされてきた。しかし、weak detrusor 患者の手術を避けるべきかどうかには議論があり、また手術を検討せざるを得ない場合がある。その場合に、手術後の結果を予測することが出来れば術前のインフォームドコンセントに有用である。本研究では前立腺肥大症患者に対する手術適応を検討するために、ビデオ膀胱内圧・尿流検

査 (Pressure/Flow Study : PFS) を施行し, weak detrusor 群に対しての手術を後ろ向きに検討した。PFS 検査を施行した288例で検査の結果と, 手術施行の有無から, weak detrusor 患者に対しての手術の意義について検討を加えた。

【対象と方法】2001年2月から2010年4月の間に膀胱内圧・尿流検査を行った288例(平均71.5±7.1歳)を対象とし Schäfer のノモグラムから閉塞の程度と detrusor の強さを判定し, 臨床的背景を検討した。閉塞の程度は, 0, I, II, III, IV, V, VI に分けられ, detrusor の強さは, very weak, weak, normal, strong の4群に分けられた。測定はコンピューター尿流動態検査装置 (Urovision®; Life Tec 社) を使用した。14 Fr.と4.7 Fr.の経尿道的カテーテルを, 膀胱内への注入と圧測定のために留置した。直腸内に腹圧測定のために14 Fr.のカテーテルを留置した。造影剤コンレイ®を30 ml/minで膀胱内に注入した。初発尿意時 (first desire to void : FDV), 最大尿意時 (maximum desire to void : MDV) の膀胱容量, 膀胱内圧, 排尿量, 尿流率を筋電図と同時に測定した。残尿量は最後にカテーテル挿入で測定した。各 detrusor 群間で最大尿意時膀胱容量, 1回排尿量, 残尿率, 最大尿流率(Qmax), 排尿筋過活動(detrusor overactivity)の有無, 手術の有無(経尿道的前立腺切除, 前立腺被膜下摘除), 前立腺切除(摘除)重量などを比較検討した。

weak detrusor 群においては, 手術施行群と手術未施行群で閉塞度, 最大尿意時膀胱容量, 最大尿流率, 排尿筋過活動の有無, 尿閉の有無, 脳, 脊髄疾患の有無などを比較検討した。

【結果】排尿筋収縮能は59例が strong, 151例が normal, 74例が weak, 4例が very weak の判定であった。尿流測定における最大尿流率, 残尿率, 膀胱容量, 排尿筋過活動の出現率, 実際の手術施行率は, それぞれ, strong 群で9.0 ml/sec, 42.5 %, 292 ml, 49.2 %, 69.5 %, normal 群で8.8 ml/sec, 42.4 %, 302 ml, 41.8 %, 49.0 %, weak 群で5.9 ml/sec, 46.5 %, 307 ml, 35.5 %, 31.6 %, very weak 群で2.8 ml/sec, 83.7 %, 415 ml, 25.0 %, 0.0 %であった。weak 患者群74例中, 26例の手術施行群は48例の手術未施行群と比較すると, 閉塞度が有意に高かった (P<0.001)。排尿筋過活動は手術未施行群で有意に高かった (P<0.05)。尿閉率は手術施行群では38.5 %で, 手術未施行群では18.5 %であった。排尿筋

weak 群の74例中には, 尿閉のためカテーテル留置の既往がある患者が10名含まれていた。このすべてが術後にカテーテルフリーになった。手術施行群26例中1例では, 術前にはカテーテルフリーであったが, 術後2病日に脳梗塞を発症し, カテーテル留置が必要となった。この患者は術後に発症した脳梗塞により排尿筋収縮能が低下したと考えられた。

【まとめ】本研究では, 手術適応がないとされていた weak detrusor 患者のカテーテル留置例が, カテーテルフリーになる可能性があることが示唆された。この点から, weak detrusor 患者に対する手術適応の検討は意義のあることと考えられた。

#### (論文審査の結果の要旨)

これまで排尿筋収縮が弱い (weak detrusor) 患者に対して, 前立腺肥大症の手術(経尿道的前立腺切除術, 前立腺被膜下摘除術)を施行しても良い結果は得られないとされてきた。しかし, 患者の希望が強かったり, 尿閉でカテーテルが留置されていたりして手術を検討せざるを得ない場合がある。本研究では前立腺肥大症患者に対する手術適応を検討するために, ビデオ膀胱内圧・尿流検査 (Pressure/Flow Study : PFS) を施行し, weak detrusor 群に対しての手術の有用性を後ろ向きに検討した。PFS 検査を施行した288例を対象に, この検査結果, 手術の有無, 手術後の経過から, weak detrusor 患者に対する手術の意義について検討した。

Schäfer のノモグラムから閉塞の程度と detrusor の強さを判定し, 臨床的背景を検討した。閉塞の程度は, 0, I, II, III, IV, V, VI の7群に分け, detrusor の強さは, very weak, weak, normal, strong の4群に分けた。各 detrusor 群間で最大尿意時膀胱容量, 1回排尿量, 残尿率, 最大尿流率 (Qmax), 排尿筋過活動 (detrusor overactivity) の有無, 手術の有無(経尿道的前立腺切除, 前立腺被膜下摘除), 前立腺切除(摘除)重量などを比較検討した。weak detrusor 群においては, 手術施行群と手術未施行群で閉塞度, 最大尿意時膀胱容量, 最大尿流率, 排尿筋過活動の有無, 尿閉の有無, 脳, 脊髄疾患の有無等を比較検討した。

1. 各 detrusor 群間の比較で有意差を認めたのは, 年齢, 1回排尿量, 最大尿流率, 前立腺の切除重量であった。
2. weak detrusor 群の手術施行群, 手術未施行群の比較で有意差を認めたのは, 1回排尿量, 最大尿流

率, Schäfer の閉塞度, 排尿筋過活動であった。尿管の既往は, 手術施行群で多い傾向を認めた。

3. weak detrusor 群74例中, 手術施行群の26例には尿管でカテーテル留置患者が10名存在した。この10名は術後に全例カテーテルフリーになった。
4. weak detrusor 群で手術施行群26例中, 排尿筋過活動が生じた例は5例, 手術未施行群の48例中, 排尿筋過活動を生じた例は20名であり, 両者間で有意差を認めた。排尿筋過活動は, 脊髄疾患や脳疾患で生じることが知られている。本研究で, 手術未施行群に排尿筋過活動例が多かったことは, 排尿筋過活動例に対しては手術が不適応であると判断されてい

る可能性が示唆された。

PFS は前立腺肥大症の手術に際して手術の効果を予測することが可能であり, インフォームドコンセントを得るのに有用であった。本論文で, weak detrusor 患者においても, 手術によりカテーテルフリーとなる患者の存在が確認され, weak detrusor 患者に対して手術適応を検討することの意義が示された。前立腺肥大症に対する手術適応について新たな視点から検討を加え, 臨床的に意義のある結論を得たことから, 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。

## Second-line chemotherapy of platinum compound plus CPT-11 following ADOC chemotherapy in advanced thymic carcinoma : analysis of seven cases (進行胸腺がんに対する ADOC 療法後の 2 次化学療法としてのプラチナ製剤と CPT-11 併用療法 : 7 症例の解析)

神 田 慎太郎

### (論文の内容の要旨)

【背景と目的】胸腺がんは, 胸腺由来の腫瘍の中でも, 進行・転移といった悪性腫瘍の性質を強く呈する予後不良な一群である。切除不能例や術後再発例に対して, 化学療法が施行されることが多いがまれな疾患であるため, その病態は未解明で, また大規模前向き臨床試験による治療方法の検証等が行われていないことから, 標準的的化学療法は確立していない。進行/再発胸腺がんに対する初期化学療法としては, シスプラチンを含む白金製剤を用いた化学療法の有効性が実地診療上示唆されていることから, 当科では ADOC 療法 (シスプラチン+ドキソルビシン+ビンクリスチン+シクロフォスファミド) を頻用してきた。しかし, 本治療に無効例および治療後の再増悪はほぼ必発であることから, 2 次化学療法の必要性は高い。しかしこれまでに既治療例に対する化学療法の有用性を検討した報告は世界的にも認められない。そこで我々は, 初回化学療法 (ADOC 療法) 無効/再増悪例に対して, 2 次化学療法として白金製剤 (シスプラチンまたはカルボプラチン) + 塩酸イリノテカン併用療法 (IP 療法) を行い, その効果を検討した。

【対象と方法】1996年から2006年までに当科で進行/再発胸腺がん (正岡分類IV期) と診断し, 1 次化学療法として ADOC 療法を施行し, 無効またはその後再増悪を来して 2 次化学療法として IP 療法を行った 7 例を後方視的に解析した。腫瘍縮小効果評価には

Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) version 1.0, 有害事象評価には Community Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (NCI-CTC) version 2.0 を用いた。

今回用いた 2 次化学療法の IP 療法は, 白金製剤 (シスプラチン (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) またはカルボプラチン (AUC 4, day 1)) と塩酸イリノテカン (60 mg/m<sup>2</sup>, day 1・8・15) を併用し, 4 週毎に投与した。

【結果】対象症例の年齢中央値は56歳 (36~71歳), 男性 4 人, 女性 3 人, ECOG performance status は 0~1, 組織型は扁平上皮がんが 5 例, 小細胞がんが 1 例, 未分化がんが 1 例であった。IP 療法は 2~4 サイクル行われた。腫瘍縮小効果は, 2 例に partial response (PR), 4 例に stable disease (SD), 1 例に progressive disease (PD) であり, 奏効割合は 28.6% であった。PD 症例は前治療の ADOC 療法が無効であったが, IP 療法で胸腔内病変は著明に縮小したが, 肝転移の新病変出現のため総合評価を PD とした症例であった。全症例の生存期間中央値は17.5カ月であり, 1 年生存率85.7%, 2 年生存率42.8% であった。有害事象として, 全例で grade 3 以上の好中球減少を呈したが, 発熱や感染は認めなかった。下痢が57.1%に認められたが全て grade 2 以下であった。【結論】以上の結果は, 再発性胸腺がんでも化学療法感受性を有すると考えられ, 初回治療無効/再増悪例

であっても、逐次の化学療法により有用性が得られる可能性が示唆された。IP 療法は既治療進行胸腺がんに対して有効であり、特に塩酸イリノテカンが胸腺がんに対して有望な薬剤であると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

進行胸腺がんに対して、初回化学療法としてはADOC療法(シスプラチン+ドキシソルピシン+ビンクリスチン+シクロフォスファミド)などプラチナ製剤とアンスラサイクリン系抗がん剤を含む多剤併用療法が用いられることが多い。しかし、その後の再増悪時に対する2次治療についての検討は少ない。そこで我々は、初回化学療法(ADOC療法)無効/再増悪例7例に対して、2次化学療法としてプラチナ製剤(シスプラチンまたはカルボプラチン)+塩酸イリノテカン併用療法(IP療法)を行い、その効果を後方視的に検討した。IP療法は、非小細胞肺癌に対する標準的用法・容量に準じて、シスプラチン(80 mg/m<sup>2</sup>, day 1)またはカルボプラチン(AUC 4, day 1)と塩酸イリノテカン(60 mg/m<sup>2</sup>, day 1・8・15)を4週毎に投与した。

その結果以下の成績を得た。

1. 対象症例の年齢中央値は56歳(36~71歳)、男性4人、女性3人、ECOG performance statusは0~1、組織型は扁平上皮がんが5例、小細胞がんが1例、未分化がんが1例であった。正岡分類で、進行期IV a期が3例、IV b期が4例(うち術後再発が1例)であった。前治療であるADOC療法は1例で1サイクルのみが行われたが、他の症例では4サイクルが行われた。治療後無効ないしは再増大後に2次治療としてIP療法を行った。

Development of spontaneous neuropathy in NF- $\kappa$ Bp50-deficient mice by calcineurin-signal involving impaired NF- $\kappa$ B activation (NF- $\kappa$ Bp50ノックアウトマウスにおける自然発生視神経障害は、NF- $\kappa$ B-カルシニューリンシグナルにより生ずる)

中 村 朋 子

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】転写因子であるNF- $\kappa$ B/Relファミリーは、細胞の生死に重要な役割を担うとされており、p65/p50のサブユニットから成る。以前、我々の研究グループは、サブユニットの一つであるp50が欠損したNF- $\kappa$ Bp50ノックアウト(p50-deficient)マウスが年齢依存性に網膜神経節細胞(RGCs)のアポトーシスと視神経障害を来し、ヒト正常眼圧緑内障

2. IP療法は2~4サイクル行われ、腫瘍縮小効果はcomplete response (CR) 0例, partial response (PR) 2例, stable disease (SD) 4例, progressive disease (PD) 1例であり、奏効割合28.6%, 無増悪生存期間中央値は4カ月であった。
3. 全症例の生存期間中央値は17.5カ月、1年生存率85.7%, 2年生存率42.8%であり、これまでの報告と同程度であった。
4. 有害事象として、全例でgrade 3以上の好中球減少を認められたが、発熱性好中球減少や感染は認めなかった。下痢が57.1%に認められたが全てgrade 2以下であった。
5. IP療法でPRが得られた2症例は前治療ADOC療法でもPRが得られた症例であった。ADOC療法1サイクル行ってPDとなった症例が1例あり、IP療法は4サイクルが行われその症例の多発胸膜播種病変を著明に縮小した(総合効果では、新肝転移出現のためPDとなった)。

2次治療としてIP療法である程度の腫瘍縮小が得られた今回の結果は、今後前向き臨床試験により検証されることが望ましいが、①1次治療で用いられたプラチナ製剤が引き続き有効である、②塩酸イリノテカンが胸腺がんに対してアクティブである、という2つの可能性を示唆するものであった。これまで胸腺がんの2次治療に関して、症例数は少ないものの、本研究のように集計して検討した報告はない。本論文は初回化学療法後に再発を来した胸腺がんであっても、2次化学療法が有用である可能性を示す貴重な報告である。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。

(NTG)に非常に近い臨床的症状を示すことを報告した。ヒトNTGについては、依然として病因为不明であり、根本的な治療法も確立されていない。今回、我々は、NTGモデルマウスともいえるp50-deficientマウスにおける自然発症視神経障害を調節するシグナルカスケードを解明するために研究を行った。

【対象と方法】p50-deficientマウスと野生型マウスから抽出した網膜、培養ラット網膜神経節細胞(RGC-

5) を用いて、ウエスタンブロッティングとルシフェラーゼレポーターアッセイを行い、RGCs 死を調節するプロアポトーシスファクターの発現と活動性を調べた。過去に神経保護作用があると報告された様々な化学物質 (NMDA 阻害剤: メマンチン, カルシウムブロッカー: ロメリジン, カルシニューリン阻害剤: タクロリムス) を用いて, 合成グルタミン酸である N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 誘導性アポトーシス (実験的緑内障) に対する神経保護作用を調べ, NMDA 誘導性アポトーシスにおけるシグナルカスケードを調べた。この実験結果をふまえ, p50-deficient マウスに対して化学物質の長期投与を行い, 神経保護作用を組織病理学的に確認した。

**【結果】** ウエスタンブロッティングとルシフェラーゼレポーターアッセイより, p50-deficient マウスの網膜と NMDA 処理をした RGC-5 において, NF- $\kappa$ B に誘導された BCL2-associated X protein (Bax), プロアポトーシスファクターである活性型カスパーゼ 3 の発現が認められた。更に, p50-deficient マウスと NMDA 処理をした RGC-5 では, アポトーシスを誘導すると報告されている活性型カルシニューリンが認められた。

カルシニューリン阻害剤であるタクロリムスを前投与することにより, NMDA 処理をした RGC-5 を用いた *in vitro* の実験と, NMDA で前処置をした p50-deficient マウスの NMDA 誘導性 RGCs 死が抑制された。In *vitro* の実験においてさらに詳しく見てみると, タクロリムスの投与により Bax と活性型カスパーゼ 3 の発現低下, 活性型カルシニューリンの発現低下が認められた。これらの実験結果をふまえて行われた p50-deficient マウスへのタクロリムスの長期投与によって, NTG モデルマウスの網膜に特徴的な視神経乳頭陥凹, 視神経線維の繊維化, RGCs 数の低下が回避されており, p50-deficient マウスの自然発症 RGCs 死と視神経萎縮が抑制されたことを組織学的に確認した。

**【結論】** タクロリムスの長期投与により, p50-deficient マウスの自然発症 RGCs 死が抑制された。今回の実験結果より, カルシニューリンの活性化が NF- $\kappa$ B 誘導性の Bax とカスパーゼ 3 の活性を誘導して, p50-deficient マウスの自然発症 RGCs 死を調節していることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

正常眼圧緑内障 (Normal tension glaucoma,

NTG) は, 正常眼圧を呈しながら視神経乳頭陥凹, 視神経減少, 視野欠損を認める 40 歳以上に多い病気である。その病態は, 年齢依存性に生じる網膜神経節細胞 (RGCs) のアポトーシスである。

NF- $\kappa$ B は p50/p65 のサブユニットからなり, 免疫応答, 炎症, 網膜神経節細胞のアポトーシスに深く関連する転写調節因子であるが, まだ不明な点も多い。今回, 我々は先天的に NF- $\kappa$ Bp50 を欠損し, 月齢依存性に RGCs アポトーシスを呈する NF- $\kappa$ Bp50 deficient mice (p50KO) を正常眼圧緑内障モデルマウスとして用い, NTG の発症機序, 治療薬を検討した。

p50KO マウス網膜の免疫染色とウエスタンブロットにより, ワイルドタイプマウス (WT) に比較し, p50KO マウスの網膜において NF- $\kappa$ B (p65) が恒常的に活性化し, アポトーシス調節因子である Bax, caspase 3, 活性化カルシニューリンが発現しており, ルシフェラーゼアッセイにより, NF- $\kappa$ B が直接 Bax を発現させることが確認された。

次に, 培養ラット網膜神経節細胞 (RGC-5) を用いて, *in vitro* の実験を行った。アポトーシスを起こす神経伝達物質である N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) /グルタミン酸を添加し, p50 を強発現させた RGC-5 とカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスを投与した RGC-5 のアポトーシスの様子を観察した。p50 とタクロリムスは, RGC-5 の NMDA/グルタミン酸誘導性アポトーシスを抑制した。ウエスタンブロット, Oligonucleotides and electrophoretic mobility shift assay (EMSA), ルシフェラーゼアッセイによりタクロリムスの RGCs 保護効果は, カルシニューリン誘導性の NF- $\kappa$ B 抑制によるものと推察された。

最後に, 2 カ月齢の p50KO にタクロリムスを 8 カ月間腹腔内投与し, 月齢依存性 RGCs アポトーシスに対する神経保護効果を確認した。タクロリムスを投与されたマウスでは, 有意に RGCs アポトーシスが抑制された。

今回の実験にて, 中村は次の結論を得た。

1. p50KO マウスでは, NF- $\kappa$ B の恒常的活性化が起きており, p50 欠損がカルシニューリンシグナルを介して月齢依存性の RGCs アポトーシスが起きている可能性が示唆された。p50/p50 ホモダイマーが NF- $\kappa$ B の活性を制御している可能性が考えられた。
2. NF- $\kappa$ B は, カルシウムによって活性化される。

タクロリムスをはじめとするカルシウムシグナルを介する薬剤は、RGCs 保護効果を示すことが確認された。

3. カルシニューリンを抑制することにより、NF- $\kappa$ B の活性を制御して RGCs アポトーシスを抑制できることが示唆された。

これらの結果により、カルシニューリンシグナルを抑制するタクロリムスが NF- $\kappa$ B の活性化を制御し、RGCs アポトーシスを抑制すると考えられた。NTG の治療法に更なる知見となる可能性がある。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。

---