

信州大学において審査された医学博士論文要旨

氏名 (所属教室)	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
楊 揚 (代謝制御学)	乙第1206号	29. 9.13	Decreased fatty acid β -oxidation is the main cause of fatty liver induced by polyunsaturated fatty acid deficiency in mice (多価不飽和脂肪酸欠乏により生じる脂肪肝の主因は脂肪酸 β 酸化の低下である)	山田充彦	駒津光久 沢村達也
柳澤 新 (画像医学)	乙第1207号	29.10.25	Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎の診断における3D-MR胆管膵管撮影を用いた畳み込み最大値投影法の有用性)	宮川 眞一	田中 榮司 本郷 一博
椎名隆之 (外科学(2))	乙第1208号	29.11. 8	Higher Tissue Levels of Thymidylate Synthase Determined by ELISA Are Associated with Poor Prognosis of Patients with Lung Cancer (ELISA法を用いて測定した肺癌組織のチミジル酸合成酵素の高発現は肺癌患者の不良な予後と関連する)	小泉 知展	大森 栄 花岡 正幸
丁 欣 (加齢生物学)	乙第1209号	29.11.22	Amyloidosis-inducing Activity of Blood Cells in Mouse AApoAII Amyloidosis (マウス血球細胞のAApoAIIアミロイドーシス誘発活性)	竹下 敏一	山田 充彦 能勢 博
相澤 仁志 (歯科口腔 外科学)	乙第1210号	29.12.27	Difference in glycogen metabolism (glycogen synthesis and glycolysis) between normal and dysplastic/malignant oral epithelium (口腔正常粘膜上皮と異型/悪性粘膜上皮におけるグリコーゲン代謝(グリコーゲン合成と分解)の相違)	本田 孝行	菅野 祐幸 小泉 知展
安永能周 (形成再建 外科学)	乙第1211号	30. 2.14	Near-Infrared Irradiation Increases Length of Axial Pattern Flap Survival in Rats (近赤外線照射はラットにおいて有軸型皮弁の生着範囲を延長させる)	中山 淳	加藤 博之 伊藤 研一
萩原利浩 (脳神経外 科学)	乙第1212号	30. 2.14	Relationship between muscle dissection method and postoperative muscle atrophy in the lateral suboccipital approach to vestibular schwannoma surgery (外側後頭下到達法による聴神経腫瘍摘出術における筋層剥離法と術後筋委縮の関連性について)	杠 俊介	多田 剛 佐々木 克典

田邊愛子 (スポーツ 医学)	乙第1213号	30. 2.14	Seasonal influence on adherence to and effects of an interval walking training program on sedentary female college students in Japan (女子大学生におけるインターバル速歩トレーニング実施率の季節差と効果)	佐々木克典	多田 剛 小泉知展
黒住昌弘 (画像医学)	乙第1214号	30. 2.14	Evaluation of hemodynamic imaging findings of hypervascular hepatocellular carcinoma: Comparison between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using radial volumetric imaging breath-hold examination with k-space-weighted image contrast reconstruction and dynamic computed tomography during hepatic arteriography (多血性肝細胞癌の血行動態に関する検討: r-VIBE-KWIC法を用いたダイナミックMRIと肝動脈造影下CTとの比較)	中山 淳	田中榮司 榎 俊介
三代澤幸秀 (小児医学)	乙第1215号	30. 2.28	Presepsin as a predictor of positive blood culture among newborns suspected sepsis (プレセプシンによる新生児敗血症疑診例における血培陽性症例の予測)	中沢洋三	榎 俊介 竹下敏一
吾妻寛之 (外科学(2))	乙第1216号	30. 3.28	Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy Versus Sternotomy Thymectomy in Patients With Thymoma (胸腺腫患者における鏡視下胸腺摘出術と胸骨縦切開胸腺摘出術の比較)	石塚 修	宮川真一 小泉知展

Decreased fatty acid β -oxidation is the main cause of fatty liver induced by polyunsaturated fatty acid deficiency in mice (多価不飽和脂肪酸欠乏により生じる脂肪肝の主因は脂肪酸 β 酸化の低下である)

揚 揚

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】多価不飽和脂肪酸(PUFA)は必須栄養素であり、その欠乏により脂肪肝が生じることが知られている。このメカニズムは主に肝臓の「脂肪酸合成の増加」と「脂肪酸分解の低下」に起因すると考えられてきた。しかし、その根拠となったげっ歯類を用いた実験には幾つかの問題点がある。例えば、PUFA欠乏食として長鎖脂肪酸含量が極端に少ない飼料が使われており、PUFA欠乏と長鎖脂肪酸欠乏の両方の影響が混在している可能性がある。また、PUFA含有食には魚油などn-3 PUFAを豊富に含む油類が使われており、特定のn-3 PUFAに偏った作用をみて

いる可能性がある。さらに、PUFA投与量が生理的摂取量に比べて過剰であり、PUFAの生理的な作用を反映していない可能性がある。そこで本研究では、これらの問題点を解決し、PUFA欠乏により生じる脂肪肝の生理的な発生メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】PUFA欠乏食として、長鎖脂肪酸を一般食と同程度含む14%硬化ヤシ油配合食(HCO食)を用いた。この飼料を用いてC57BL/6オスマウスを飼育し、n-3 PUFAとn-6 PUFAの偏りが少ないPUFA含有油(亜麻仁油と大豆油の等量混合物; PUFA(+))群、または、PUFA非含有油(ヤシ油; PUFA(-))群

を生理的摂取量 (0.1 mL/mouse/2d) で経口投与した。飼育2週後及び5週後にマウスを安楽死させ、肝臓と血清を回収し、肝臓及び血清中の脂質含量・血清ケトン体含量・肝臓の脂肪酸代謝関連遺伝子の発現量・肝臓の核内転写因子のDNA結合能などを調べた。以上の実験結果をPUFA (+) 群とPUFA (-) 群間で比較し、PUFA 欠乏により生じる脂肪肝が間違いなく「脂肪酸合成の増加」と「脂肪酸分解の低下」の2つの変化に起因するか否かを再検証した。

【結果と考察】HCO食飼育により肝臓トリグリセリド含量と血清遊離脂肪酸含量は飼育期間依存的に増加し、PUFA (-) 群では、PUFA (+) 群に比べて、より顕著な増加がみられた。PUFA (+) 群では、肝臓のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α) のDNA結合能、PPAR α の主要標的遺伝子の発現量、及び、血清ケトン体含量が増加しており、肝臓においてPPAR α 機能が強化され脂肪酸分解が促進していると考えられた。一方、PUFA (-) 群では、肝臓PPAR α のDNA結合能、PPAR α により強く発現がコントロールされるミトコンドリア脂肪酸 β 酸化系遺伝子群の発現量、及び、血清ケトン体含量が、PUFA (+) 群に比べて有意に低く、肝臓のPPAR α が十分に機能していないことが示唆された。脂肪酸合成に関連する主要酵素の遺伝子発現量は、PUFA (+) 群とPUFA (-) 群の間に差はなかった。以上をまとめると、HCO食負荷によって肝臓への脂肪酸供給が増加した結果、PUFA (+) 群ではPPAR α 活性を高めて脂肪酸分解を促進させることにより、脂肪酸の過剰供給に対応したと考えられた。一方、PUFA (-) 群では、このようなPPAR α の対応変化は誘導されなかったため、過剰供給された脂肪酸を十分に分解することができず、脂肪肝に至ったと考えられた。

【結論】PUFA 欠乏により生じる脂肪肝の主因は「脂肪酸分解の低下」であり、これはPPAR α の対応変化が乏しいことに起因することが示唆された。また、生理的摂取レベルのPUFAは、肝臓のPPAR α の対応変化を誘導するために必須であることが示唆された。PUFA摂取量の減少、及び、それに伴う飽和脂肪酸の摂取量増加は、非アルコール性脂肪性肝疾患の発症・進展に関連することが報告されている。当該疾患患者では肝臓のPPAR α 応答性が低下している可能性があり、肝臓PPAR α 機能を高める治療は症状緩和に有用である可能性がある。また、本研究から得られた知見は、PUFA 欠乏が懸念される臨床的状况に

取り組む際に有用な情報を提供するものと思われる。

(論文審査の結果の要旨)

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の欠乏により生じる脂肪肝は、主に肝臓の「脂肪酸合成の増加」と「脂肪酸分解の低下」に起因する機序が提唱されてきた。しかし、その根拠となったげっ歯類を用いた実験には幾つかの問題点がある。そこで、楊は過去の実験系の問題点を以下の方法で解決し、PUFA 欠乏に伴う脂肪肝が間違いなく上記の2つの変化によって生じるか否かを検証した。

- ・過去のPUFA 欠乏食を用いた実験系では、長鎖脂肪酸の摂取量が不足していた。そこで、長鎖脂肪酸を通常食と同程度含むPUFA 欠乏食として14%硬化ヤシ油食 (HCO食) を用いた。
- ・過去のPUFA 投与実験ではn-3 PUFA に偏った投与が行われており、その投与量は生理的摂取量に比べて過剰であった。そこで、マウスのHCO食による飼育において、n-3/n-6 PUFA の配合バランスに偏りが無いPUFA 含有油を生理的摂取量に近づけて経口投与した (PUFA (+) 群)。一方、対照群 (PUFA (-) 群) には、HCO食による飼育下で、PUFA 非含有油を同様に投与した。

以上の実験系において、脂肪肝の程度や肝臓の脂肪酸代謝関連分子の変化に関して、PUFA (+) 群とPUFA (-) 群間で比較した結果、楊は以下の成績を得た。

1. HCO食飼育により肝臓トリグリセリド含量と血清遊離脂肪酸含量は飼育期間依存的に増加し、PUFA (-) 群では、PUFA (+) 群に比べて、顕著に増加した。
2. PUFA (+) 群では、肝臓PPAR α のDNA結合能、PPAR α の主要標的遺伝子の発現量、及び、血清ケトン体含量が増加しており、肝臓のPPAR α 活性の上昇によって脂肪酸分解が促進していると考えられた。
3. PUFA (-) 群では、肝臓PPAR α のDNA結合能、ミトコンドリア β 酸化系遺伝子群の発現量、及び、血清ケトン体含量が、PUFA (+) 群に比べて有意に低く、肝臓のPPAR α が十分に機能していないことが示唆された。
4. 脂肪酸合成関連遺伝子の発現量は、PUFA (+) 群とPUFA (-) 群の間に差はなかった。

以上から、HCO食負荷によって肝臓への脂肪酸供給が増加した結果、PUFA (+) 群では、PPAR α 活

性を高めて脂肪酸分解を促進させることにより、脂肪酸の過剰供給に対応したと考えられた。一方、PUFA (-) 群では、このような PPAR α の機能変化は誘導されなかったため、過剰供給された脂肪酸を十分に分解することができず、脂肪肝に至ったと考えられた。従って、PUFA 欠乏により生じる脂肪肝の主因は

「脂肪酸分解の低下」であり、これは PPAR α の適応変化が乏しいことに起因することが示唆された。また、生理的摂取レベルの PUFA は、肝臓の PPAR α の適応変化を誘導するために必須であることが示唆された。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。

Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎の診断における3D-MR 胆管膵管撮影を用いた畳み込み最大値投影法の有用性)

柳 澤 新

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】自己免疫性膵炎 (AIP) の診断基準では、膵管の狭細像等の評価は、逆行性胆管膵管造影 (ERCP) が用いられている。近年普及した MR 胆管膵管撮影 (MRCP) が AIP の診断に有用との報告が散見されるが、空間分解能が ERCP に劣るため、分枝膵管等の微細構造の評価においては補助的な役割に甘んじてきた。

これに対して、近年、高磁場 MRI を用いて3次元的な画像収集を行うことにより、分解能の高い画像を得ることが可能となった。また、従来の MRCP 画像では、呼吸停止下に撮像されたが撮像時間が長いこと呼吸停止が不十分となり腹壁の motion artifact がしばしば問題となった。これに対して、横隔膜の動きを監視しながら撮像する navigator-echo trigger 法が開発され、motion artifact が軽減した高分解能画像が得られるようになってきた。

一方、画像再構成法として最大値投影法 (MIP) が従来の MRCP に用いられてきたが、背景信号の影響を受け分枝膵管等の微細構造の評価が難しかった。これを解決する方法として、畳み込み最大値投影法 (partial MIP) による微細構造の評価が有用視されているが、腹部領域における有用性は未だ確立されていない。

今回我々は、高磁場 (3T) MR 装置を利用し navigator-echo trigger 法で撮像した MRCP 元画像から partial MIP を含めた MRCP 画像を作成し、ERCP との比較検討で、AIP における主膵管および分枝膵管の形態評価における3次元 MRCP 画像の有用性を検討した。

【対象・検討項目】AIP の診断基準で AIP 1 型と診断され、かつ3D-MRCP と ERCP を施行した24例 (男性16例、女性8例、平均62歳) を対象とした。

元画像5枚分 (MIP₅)、元画像10枚分 (MIP₁₀)、全ての

元画像 (full-MIP)、及びこれらの全ての画像 (a-MIP) の MRCP 画像において、主膵管狭細部の長さ (NR-MPD)、複数の主膵管狭細像 (SK-MPD)、狭細部からの分枝膵管描出 (SB-MPD) について、ERCP 像、その描出能の5および3段階評価、および各所見の陽性率を比較検討した。各 MRCP 画像間の比較は Friedman test、陽性率の比較は Fisher's exact test を用い、統計学的有意差は $P < 0.05$ とした。

【結果】NR-MPD と SK-MPD の中央値はいずれの MRCP 像も4であり、有意差を認めなかった。一方、SB-MPD の中央値は、full-MIP の値が2であり他群の値より有意に低かった。

MIP₅、MIP₁₀、full-MIP、a-MIP、ERCP における NR-MPD の陽性率は、0.92、0.86、0.83、0.86、0.50、SK-MPD の陽性率は0.86、0.75、0.79、0.86、0.42であり、ERCP の値が MRCP 群より有意に低かった。一方、SB-MPD の陽性率は0.79、0.86、0.43、0.83、0.86であり、full-MIP の値が他群より有意に低かった。

【考察・結論】本検討では、full-MIP の SB-MPD の描出能が、他の partial MIP 群と比較して劣っていた。Full-MIP と partial MIP の信号雑音比 (SNR) の違いが一因として挙げられる。Full-MIP の場合、背景の他器官 (腸管、腎臓等) の信号が混在するため SNR が低下し、分枝膵管等の微細構造の描出が不明瞭化すると考えられる。一方、NR- および SK-MPD の描出能には有意差を認めなかった。主膵管レベルの管腔構造では、full-MIP でも SNR が保たれるためと考えられる。

さらに、NR- および SK-MPD の陽性率が、ERCP と比較して MRCP の方が高いことが示唆された。ERCP は造影剤を用いて逆行性に膵管造影を行うため、造影剤注入に伴う膵管内圧上昇および膵管拡張を来し、AIP

のような軽微な膵管狭窄を過小評価する恐れがある。また、患者にとって侵襲的な検査であり、術後膵炎や出血等の合併症を来す可能性がある。一方、partial MIPなどのMRCPは、ERCPより非侵襲的な検査であり、かつ、ほぼ自然な膵管の状態を反映した画像が得られるため、この意味ではMRCPの方がより自然な状態での病態の把握につながると思われる。

本検討より、AIPの診断において、高磁場MR(3T)MR装置を利用しnavigator-echo trigger法で撮像した3次元MRCP画像のpartial MIPが膵管の形態評価に有用であることが示された。

(論文審査の結果の要旨)

MR胆管膵管造影(MRCP)は、逆行性胆管膵管造影(ERCP)に比して空間分解能が劣るため、自己免疫性膵炎(AIP)における主膵管の形態評価にはERCPが用いられている。MRCPの画質低下は、主に背景信号のノイズおよび呼吸停止不良に伴う腹壁のmotion artifact等に起因していた。近年、高磁場MR装置にて3次元データが収集可能となり、かつ、横隔膜の動きを利用し撮像するnavigator-echo trigger法が開発され、MRCPの画質は向上した。一方、MRCPの画像表示法である最大値投影法(MIP)は、分枝膵管等の微細構造の描出が困難であった。畳み込み最大値投影法(partial MIP)は微細構造を評価できる可能性が示唆されているが、腹部領域における有用性は証明されていない。今回我々は、高磁場MR装置を用いnavigator-echo trigger法を併用して撮像した

MRCP元画像からpartial MIPを含めたMRCP画像を作成し、ERCPとの比較検討で、AIPにおける主膵管および分枝膵管の形態評価における3D MRCP画像の有用性を検討した。

AIP1型と診断され、かつ3D MRCPとERCPを施行した24例に対し、partial MIP、full MIP、ERCP画像を用いて、主膵管狭細部の長さ(NR-MPD)、複数の主膵管狭細像(SK-MPD)、狭細部からの分枝膵管描出(SB-MPD)について、MRCPでは5段階、ERCPでは3段階で評価し、各所見の描出能を各MRCP群で比較し、各所見の陽性率をERCPと各MRCP群で比較検討した。

その結果以下の結論を得た。

1. NR-MPDとSK-MPDの中央値は有意差を認めなかった。一方、SB-MPDの中央値は、full-MIPの値が他群の値より有意に低値を示した。
2. NR-MPDおよびSK-MPDの陽性率は、ERCPの値がMRCP群より有意に低値を示した。一方、SB-MPDの陽性率は、full-MIPの値が他群の値より有意に低値を示した。

以上より、高磁場MR装置を利用し、navigator-echo trigger法を併用して撮像した3D MRCPは、AIPの診断においてERCPと同等の膵管評価が可能であり、かつ、partial MIPは、特に分枝膵管のような微細な膵管の形態評価に有用である。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。

Higher Tissue Levels of Thymidylate Synthase Determined by ELISA Are Associated with Poor Prognosis of Patients with Lung Cancer (ELISA法を用いて測定した肺癌組織のチミジル酸合成酵素の高発現は肺癌患者の不良な予後と関連する)

椎名 隆之

(論文の内容の要旨)

【緒言】チミジル酸シンターゼ(TS)は、チミジル酸生合成およびDNA複製において必須である。ジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)は、ピリミジン異化における律速酵素であり、5-フルオロウラシル(5-FU)の異化作用において重要である。今回、TSとDPDの発現と肺癌患者の臨床病理学的因子および予後との関連を比較検討した。

【対象および方法】2004年4月から2007年12月までに信州大学医学部附属病院で手術を施行された168人の肺癌患者を対象とした。切除検体から腫瘍組織検体と

非腫瘍肺組織検体を採取し、 -80°C で新鮮凍結保存した。酵素免疫測定法は、組換えヒトTSおよびブタ肝臓から抽出された精製DPDを用いて、抗TSおよび抗DPDポリクローナル抗体を産生した。TSまたはDPDのELISAプレートを調製し、肺癌組織または正常肺組織をホモジナイズしたタンパク質を抽出、タンパク質含量を比色定量した。ELISAを用いて1mgのタンパク質に含まれるTSまたはDPDの量(ng)を測定した。

【結果】患者背景は、年齢35歳から89歳(平均 69.5 ± 9.7 歳)、男性109人と女性59人、既喫煙者または現喫

煙者は107人、非喫煙者は61人であった。組織型は、腺癌107例、扁平上皮癌39例、その他（大細胞癌9例、小細胞癌5例、多形癌3例、カルチノイド腫瘍3例、腺扁平上皮癌2例）22例、病理病期ⅠA期59例、ⅠB期34例、ⅡA期8例、ⅡB期23例、ⅢA期33例、ⅢB期7例、Ⅳ期4例であった。168例のうち、術後補助化学療法として59例にUFTを少なくとも2年間または癌の再発まで300 mg/日の用量で経口投与し平均治療期間は358日（14-947日）であった。また、術後の観察期間中央値は57.0カ月（0.3-132.6カ月）と長期観察を行った。

TSおよびDPD発現レベルを、同一患者の腫瘍および非腫瘍肺組織で比較した。TS発現の中央値は、腫瘍組織で10.4 ng/mg および正常肺組織で2.2 ng/mg、DPD発現の中央値は、腫瘍組織で264.3 ng/mg および正常肺組織で105.8 ng/mg であり、TSおよびDPDの両方が、腫瘍組織で高発現していた（ $p<0.01$ ）。

腫瘍組織におけるTSおよびDPD発現を臨床病理学的因子について比較した。性別では、TS発現は女性に低くDPD発現は性差がなく、非喫煙者のTS発現は喫煙者よりも低かったがDPD発現は差がなかった。病理病期では、Ⅱ期と比較してⅠ期はTS発現が低かったがDPD発現は病理病期による違いは認めなかった。組織型では、TS発現は非腺癌非扁平上皮癌と比較して腺癌および扁平上皮癌において有意に低かったがDPD発現は、組織型の違いに差を認めなかった。

臨床病理学的因子の単変量分析では、TS発現は、男性、喫煙者および非腺癌が高発現、DPD発現は、性別、喫煙歴に差はなく、非腺癌よりも腺癌において高発現であった。これらの因子を多変量解析すると、TS発現は非腺癌組織よりも腺癌において低く（ $p<0.05$ ）、DPD発現は女性および非喫煙者で有意に低かった（ $p<0.001$, $p<0.05$ ）。

全生存期間の中央値は81.4カ月、3年生存率72.6%、5年生存率58.5%、10年生存率35.4%であった。TS発現の中央値により2群に分けた場合、TS低発現は良好な生存であり（ $p<0.01$ ）、DPD発現の中央値により2群に分けた場合、DPD低発現と高発現では生存に差は認められなかった。さらに、TSおよびDPD発現により4群に層別化した場合、TSおよびDPD発現が共に低発現は、共に高発現より良好な予後を有した（ $p<0.01$ ）。Cox比例ハザード回帰分析では、喫煙歴のみが独立した予後因子であった。TSおよび

DPDの発現は、単独でも組み合わせても、肺癌患者の独立した予後因子ではなかった。

腺癌患者107例をTSおよびDPD発現により4群に層別化した場合、TS低発現およびDPD低発現は、TS高発現およびDPD高発現よりも有意に良好な予後を有した（ $p<0.05$ ）。Cox比例ハザード回帰分析では、TS低発現、喫煙歴は独立した予後因子であった。

テガフル-ウラシル（UFT）にて術後補助療法施行59例をTSおよびDPD発現により4群に層別化した場合、TS高発現およびDPD高発現は、他の3群よりも予後不良な傾向であり、Cox比例ハザード回帰分析では、TS低発現は独立した予後因子であった。

【結語】本研究では、肺癌組織におけるTS発現と肺癌患者の長期予後との間に有意な相関があり、ELISAは測定方法が複雑ではあるが、TSおよびDPD発現を測定する有用な方法であることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

臨床検体におけるELISA法によるThymidylate Synthase (TS) およびDihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 発現が、肺癌患者の臨床病理学的因子および予後と関連するかどうかを検討した。酵素活性測定とELISA法でのタンパク定量で相関関係が示されていたため、ELISA法でTSとDPDを測定した。

また、5-Fluorouracil (5-FU) 系抗癌剤は、TS阻害率が抗腫瘍効果と相関するとされ、5-FUの不活化因子としてDPDを阻害することにより抗腫瘍効果が増強するとされている。

肺癌ではUFTによる術後補助化学療法がstageⅠAのT1bとstageⅠBの腺癌症例に対して推奨されており、肺癌組織におけるTSやDPD値が、術後補助療法の1つであるUFT治療の効果の予測因子となり得るか。

肺癌術後患者に対し、TSやDPD値により個別化治療への有用性の裏付けとなり得るか。これらも検討した。

その結果以下の成績を得た。

1. TSおよびDPD発現は、非腫瘍肺組織と比べ腫瘍組織において高値であった。TS (ng/mg protein) : 腫瘍部の中央値10.4 (0.49-337.71), 非腫瘍部の中央値2.2 (0.0-174.21), DPD (ng/mg protein) : 腫瘍部の中央値264.3 (5.90-1333.14), 非腫瘍部の中央値105.8 (24.95-589.96) であった。
2. 臨床因子では、TSは、女性、非喫煙者、腺癌で

- 低値であり、DPDは、性別、喫煙歴、組織型で差は認めなかった。
3. 組織型におけるTSは、他の組織型は、腺癌や扁平上皮癌と有意差を認め、DPDでは、腺癌、扁平上皮癌、他の組織型に差を認めなかった。
4. TS低発現は、高発現よりも長期生存 ($p < 0.01$) であり、DPDは生存と相関しなかった ($p = 0.12$)。TSおよびDPDともに低発現は、ともに高発現よりも有意に生存期間が延長した ($p < 0.01$)。

5. UFTの術後補助化学療法を59人の患者に施行し、TSおよびDPDの高発現は最も予後が悪かった。
- 以上より、肺癌腫瘍部のTSやDPDをELISA法で測定した値は、個別化された肺癌患者の予後予測に役立つ可能性があり、TSをターゲットにした化学療法の効果予測因子として期待される。
- 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のあるものと認めた。

Amyloidosis-inducing Activity of Blood Cells in Mouse AApoAII Amyloidosis (マウス血球細胞のAApoAIIアミロイドーシス誘発活性)

丁 欣

(論文の内容の要旨)

【背景・目的】アミロイドーシスは本来、生理的機能を持つタンパク質が加齢・炎症等の生体変化やタンパク質の突然変異等が原因となって重合し、微細な線維(アミロイド線維)を形成し、主として細胞外に沈着する病態の総称である。マウス老化アミロイドーシスは、血清高密度リポタンパク質(HDL)のアポリポタンパク質A-II(ApoA-II・APOA2)がアミロイド線維(AApoAII)を形成して、全身臓器に沈着する疾患である。これまでに、AApoAIIアミロイドーシスでは、アミロイドーシスを発症したマウスの糞、母乳、唾液、筋肉を介して、アミロイド線維が他の個体に取り込まれ、線維形成のseedとして作用することにより「伝播(Transmission)」が可能であることが報告されてきた。最近、プリオン病や炎症に伴う反応生(AA)アミロイドーシス、さらにアルツハイマー病(A β アミロイドーシス)では血液や血球成分を介した伝播の可能性が報告されている。本研究では、マウスAApoAIIアミロイドーシスにおける白血球、赤血球、血漿のアミロイドーシス誘発活性を解析することによって、血液を介したアミロイドーシスの伝播が病態に及ぼす影響を明らかにしようとした。

【方法】アミロイドーシスを好発するC型ApoA-IIアリル(*Apoa2*^C)を持つ、2カ月齢の雌SAMR1.SAMP1-*Apoa2*^C(R1.P1-*Apoa2*^C)マウスの尾静脈に、AApoAIIアミロイド線維を投与してアミロイドーシスを誘発した。アミロイド沈着程度の異なる4、6、9、12カ月齢のR1.P1-*Apoa2*^CマウスとAApoAII投与による誘発がなく、アミロイド沈着のない12カ月齢R1.P1-*Apoa2*^C及び2カ月齢*Apoa2*^{ノックアウト}(R1-

Apoa2^{-/-})マウスから血液を採取し、血漿、白血球、赤血球分画を分離した。これらの分画をレシピエントのR1.P1-*Apoa2*^Cマウスの尾静脈に投与し、2カ月後のアミロイド沈着(Amyloid Index: AI)を測定して(Congo-red染色後の緑色偏光)、アミロイドーシス誘発活性(amyloidosis-inducing activities; AIA)を求めた。また、各分画を6Mグアニジン塩酸で変性処理をして線維構造を破壊し、そのアミロイドーシス誘発活性を解析した。さらに、9カ月齢のマウスから分離した白血球と赤血球分画をPBSでホモジナイズし、可溶性(Sol)と不溶性分画(3KG-P)に分離し、アミロイドーシス誘発活性の測定と、電子顕微鏡とAPOA2抗体を用いたWestern blot解析を行った。

【結果】アミロイドが沈着したR1.P1-*Apoa2*^Cマウスから分離した白血球および赤血球分画をレシピエントマウスへ投与すると、アミロイド沈着を誘発したが、アミロイド沈着のないR1.P1-*Apoa2*^C及びR1-*Apoa2*^{-/-}マウスの白血球及び赤血球分画の投与はアミロイド沈着を誘発しなかった。白血球分画のAIAはマウスの月齢に伴い増加する傾向が見られたが、12カ月齢では低下した。9カ月齢マウスの白血球分画のAIAは不溶性分画(3KG-P)にのみ存在し、この不溶性分画には電子顕微鏡下で、アミロイド線維様物質が観察された。また、不溶性分画には抗APOA2抗体と反応するタンパク質バンド(MW: 7~15 kDa)が検出された。さらに、6Mグアニジン塩酸溶液処理によって、タンパク質を変性させると、アミロイドーシス誘発能力は消失した。予想に反して、アミロイド沈着の有無に関係なく、全てのマウスの血漿はアミロイドーシス誘発活性を示した。

【考察】 AApoAII 沈着マウスの白血球の伝播活性は、不溶性分画中にアミロイド線維様物質や抗 APOA2抗体と反応するタンパク質が見いだされたこと、グアニジン塩酸処理で活性が消失したことから、AApoAII線維に起因することが示唆された。これらの結果は、AApoAII アミロイドーシスでの血球を介した臓器間あるいは個体間の伝播の可能性を示している。一方、アミロイドーシスを発症していない R1.P1-*Apoa2*^Δ マウスや APOA2が存在しない R1-*Apoa2*^{-/-} マウスの血漿中にも、アミロイドーシス発症マウスとほぼ同等なアミロイドーシス誘発活性が存在することが明らかになり、マウス血漿中には AApoAII 線維以外のアミロイドーシス誘発物質が存在することが示唆された。この物質についての今後の検討が必要である。

これらの知見は、アミロイドーシスの発症機構の解明や治療法の開発に重要な情報を与えると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

アミロイドーシスは可溶性の蛋白質が変性してアミロイド線維に重合、沈着し、組織障害を引き起こす疾患群である。マウス老化アミロイドーシスでは、アポリポタンパク質 A-II (ApoA-II・APOA2) が、アミロイド線維 (AApoAII) を形成し、全身に沈着する。AApoAII アミロイドーシスでは、発症したマウスから排出された糞、ミルク、唾液や筋肉を介してアミロイド線維が他の個体に取り込まれ、線維形成の seed として作用することによる伝播の可能性が示されてきた。今回、AApoAII アミロイドーシスの伝播機構をより詳細に解明するために、マウス AApoAII アミロイドーシスにおける白血球、赤血球、血漿のアミロイドーシス誘発活性を解析した。

アミロイド沈着程度の異なる 4, 6, 9, 12カ月齢の R1.P1-*Apoa2*^Δ マウスと AApoAII 投与による誘発がな

く、アミロイド沈着のない12カ月齢 R1.P1-*Apoa2*^Δ 及び2カ月齢 *Apoa2*ノックアウト (R1-*Apoa2*^{-/-}) マウスから血液を採取し、血漿、白血球と赤血球分画に分離した。さらに、各血液成分から可溶性と不溶性分画を分離した。これらの分画をレシピエントマウスに投与し、アミロイドーシス伝播活性 (AIA) を解析した。また、9カ月齢のマウスから分離した白血球と赤血球分画でアミロイドーシス誘発物質の特性を解析した。

その結果、丁 欣は次の結論を得た。

1. 白血球分画や赤血球分画には、アミロイドーシスを発症したマウスにのみ、アミロイドーシス誘発活性を持つ物質の存在が示唆された。
2. 予想に反して、血漿にはアミロイドーシスの発症とは無関係にアミロイドーシス誘発活性を持つ物質の存在が示唆された。
3. 各分画のアミロイドーシス誘発活性は、タンパク質変性処理で消失した。
4. 白血球及び赤血球の誘発活性を持つ物質は不溶性分画に分布することが示唆された。
5. アミロイドーシス誘発活性を示した白血球の不溶性分画には、電子顕微鏡下でアミロイド線維様構造物が観察され、Western blot 解析で APOA2抗体と反応するタンパク質バンドが観察された。

以上の結果より、AApoAII アミロイドーシスでは、血球を介した、臓器間あるいは個体間の伝播の可能性が示唆された。

以上のような、丁 欣の研究成果は、アミロイドーシスの発症機構の解明や治療法の開発に重要であると考えられる。

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。

Difference in glycogen metabolism (glycogen synthesis and glycolysis) between normal and dysplastic/malignant oral epithelium (口腔正常粘膜上皮と異型/悪性粘膜上皮におけるグリコーゲン代謝 (グリコーゲン合成と分解) の相違)

相澤 仁志

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】 ヨード生体染色は口腔扁平上皮癌 (OSCC) の診断・治療に用いられ、主に粘膜の正常上皮と異型上皮の鑑別でその有用性が認められている。現在までの信州大学歯科口腔外科学教室での研究により、ヨード生体染色の不染域ではグリコーゲンの発現が低下し

ており、その機序として OSCC においてグリコーゲンの代謝異常があると推察された。そこで本研究では OSCC のグリコーゲンの代謝に関する詳しい検討を行っており、グリコーゲン合成酵素である glycogen synthase (GS), phospho-glycogen synthase (PGS) とグリコーゲン分解酵素である glycogen phosphory-

lase isoenzyme BB (GPBB), グリコーゲン調整酵素である glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の発現について検討した。

【対象と方法】 2011年6月から2014年9月までの期間、信州大学医学部附属病院特殊歯科・口腔外科で診断を受け、治療を行った未治療 OSCC 55例から組織を採取した。手術により切除された摘出物に JG (歯科用ヨードグリセリン溶液) 染色を施行し、不染域および染色域を含む組織を採取した。その際、腫瘍が内向性で十分な染色が得られなかった症例や、切除量が少量であった症例などを除去し、最終的に21例を検討対象とした。採取した組織から凍結切片を作製し、連続切片に HE, PAS 染色を行うとともに免疫組織学的に GS, PGS, GPBB, GLP1, 参考として P53, Ki67 染色を行い、JG 染色および PAS とこれら酵素の発現状況を比較検討した。GS, PGS, GPBB 染色の評価の方法として JG 染色域, JG 不染域で粘膜領域をそれぞれ基底層, 傍基底層, 表層の3層に分け、各層でランダムに選んだ5箇所400倍視野内で、全上皮(腫瘍)細胞数のうち染色されていた細胞の割合の平均値を陽性細胞数として評価した。検定は Wilcoxon 符号付順位検定を用い、各層での JG 染色域と JG 不染域間の有意差を評価した。加えて、in vitro 研究として、同意を得た健康ボランティアから提供を受けた正常歯肉上皮細胞 (NHEK), 東北大学から提供いただいた不死化角化上皮細胞 (HaCaT), Japanese Collection of Research Bioresources から提供いただいた SAS, HSC-2, HSC-3, Ca9-22 の4種の OSCC 細胞, 九州大学から提供いただいた SQUU-A, SQUU-B の2種の OSCC 細胞を当教室の培養器で培養し、それぞれからタンパク質と RNA を抽出。タンパク質を用いて Western Blotting 法で GS と GPBB のタンパク質の発現を比較した。また抽出した RNA からリアルタイム PCR 法を用いて GS と GPBB の発現を定量解析した。また培養中の細胞を用いて GS と GPBB へ蛍光抗体染色を行い蛍光強度の検出を行った。

【結果と考察】 JG 染色域では、上皮細胞は組織学的にすべて正常であり (HE 染色), PAS 染色陽性を示した。JG 不染域では、異型上皮細胞の出現を認め、PAS 染色では陽性細胞 (グリコーゲンの発現) が低下していた。免疫染色では GS, PGS の陽性細胞は JG 染色域, 不染域とともに均等に認められ、陽性細胞率に優位な差は認めなかった。GLP-1 は両者とも発現を認めなかった。GPBB の陽性細胞数は JG 染色域で少な

く、JG 不染域において有意に多かった (Wilcoxon 符号付順位検定, $P < 0.01$)。

また Western Blotting では、正常細胞と腫瘍細胞で GS, PGS ともにバンドが出現したものの差異は認めなかったが、GPBB では腫瘍細胞においてバンドの出現が顕著であった。リアルタイム PCR 法においても、GS の発現は腫瘍細胞, 正常細胞で差はなかったが、GPBB の発現は腫瘍細胞で有意に増加していた (Wilcoxon 符号付順位検定, $P < 0.01$)。蛍光抗体染色では、腫瘍細胞は正常細胞に比較して GPBB の蛍光強度が有意に強くなっていた (arbitrary unit での比較: Wilcoxon 符号付順位検定, $P < 0.01$)。

以上の結果より、悪性化している上皮ではグリコーゲン合成能に変化はないが分解酵素の増加を認めることから、グリコーゲン分解が活発に行われていることが考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

ヨード生体染色 (JG 染色) は口腔扁平上皮癌 (OSCC) の診断・治療に用いられ、主に正常粘膜上皮と異型上皮の鑑別でその有用性が認められている。現在までの信州大学歯科口腔外科学教室での研究により、ヨード生体染色の不染域ではグリコーゲンの発現が低下しており、その機序として OSCC においてグルコース代謝の増加およびグリコーゲンの代謝異常があると推察された。がん細胞におけるグルコースの大量消費 (Warburg 効果) は以前から知られているが、グリコーゲン代謝に関する研究は行われていない。そこで相澤は、OSCC におけるグリコーゲン代謝を解明するために、グリコーゲン合成酵素である glycogen synthase (GS), phospho-glycogen synthase (PGS) とグリコーゲン分解酵素である glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB), グリコーゲン調整酵素である glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の発現状況を検討することにした。具体的には(1)ヨード生体染色域と不染域組織における GS, PGS, GPBB, GLP-1 の発現状況を免疫染色により検討 (in vivo study) し、(2)培養正常歯肉上皮細胞と培養癌細胞において、GS, GPBB の発現状況 (蛍光抗体染色), Western Blotting 法による GS, GPBB タンパク質の検出, および、Real-time PCR 法による GS, GPBB の mRNA 定量解析を行い比較検討 (in vitro study) した。

その結果以下の成績を得た。

1. 免疫染色における検討では、JG 染色および非染色で GS, PGS, GLP-1 の陽性細胞数に有意な違い

を認めなかったものの、GPBB 陽性細胞数は JG 不染域が JG 染色域より有意に多かった (Wilcoxon 符号付順位検定, $P < 0.01$)。

2. 蛍光抗体染色, Western Blotting 法, Real-time PCR 法のいずれにおいても, 正常細胞に比べてがん細胞において, GPBB の有意な増加がみられた以上より, OSCC では Warburg 効果によるグルコース大量消費を行うために細胞外からのグルコース

取り込みが亢進していると同時に, 消費を賄うため, 細胞内に蓄えられていたグリコーゲンの分解も活発になっていると考えられた。本研究を応用することにより, OSCC の早期発見や腫瘍制御の一助として臨床応用される可能性が示唆された。

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。

Near-Infrared Irradiation Increases Length of Axial Pattern Flap Survival in Rats (近赤外線照射はラットにおいて有軸型皮弁の生着範囲を延長させる)

安 永 能 周

(論文の内容の要旨)

【背景】我々のグループはラットを用いた動物実験で, 近赤外線の照射が血管平滑筋細胞のアポトーシスを誘導し, 真皮下血管網に対して熱エネルギーを介さずに持続的な血管拡張を引き起こすことを報告してきた。近赤外線が持つこの血管拡張作用が, 再建外科で用いる皮膚を含んだ移植組織 (皮弁) の末梢部分に生じ得る壊死を予防できるかどうか明らかにするため, ラットの背部に作成した有軸型皮弁の生着範囲が近赤外線照射によって延長するかどうか, 研究した。

【方法】12匹のラットを6匹ずつコントロール群と近赤外線照射 (NIR) 群に分け, それぞれ, 除毛した背部正中の皮膚に両側の深骨骨回旋動静脈を血管茎にした 10×5 cm の有軸型島状皮弁をデザインした。NIR 群には皮弁の右半分のみ 30 J/cm^2 の近赤外線を5パス照射した。照射直後に真皮下血管網を含むように皮筋層の下で皮弁を挙上し, ポリエチレン製のフィルムを敷いて周囲や下床からの血流を遮断してから, 元の場所に縫い付けた。コントロール群には近赤外線を照射せず, それ以外は同じ操作を行った。照射による熱の発生を避けるため, 近赤外線の照射には接触型冷却装置を備えた機器を使用した。

7日後にラットから皮弁を切り離し, NIR 群照射側, NIR 群非照射側, コントロール群左側, コントロール群右側の生着範囲をそれぞれ, 計測した。

【結果】NIR 群では照射側 (73.3 ± 11.7 mm) の生着範囲が非照射側 (67.3 ± 14.9 mm) よりも大きかった ($p = .03$)。コントロール群では左右で生着範囲に差が無かった (左側 57.8 ± 4.5 mm, 右側 59.0 ± 3.6 mm)。コントロール群の左右の平均値は 58.4 ± 3.9 mm で, 変動係数 (標準偏差 ÷ 平均値) は 6.7% であった。コ

ントロール群 (左右の平均) と NIR 群の非照射側の生着範囲に有意差は無かった。

【結論】近赤外線照射はラットにおいて有軸型皮弁の生着範囲を延長させる。

本研究結果を臨床応用できれば, 従来よりも大きな皮弁の移植や, 血流障害のある部位からの皮弁移植が可能になり, 組織欠損に対する再建手術をより安全かつ低侵襲に行えるようになる。

また, 副次的成果として, 本研究で開発したラット皮弁モデルが同一個体内にコントロールを持ち, かつ, 実験結果のばらつきが小さいモデルであることが明らかになった。この皮弁モデルを用いることで, 種々の物質や電磁波に皮弁生着範囲の延長作用があるかどうかを研究する際に, 最小限の実験動物の犠牲で結果を得られる可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

近赤外線の照射はラットにおいて血管平滑筋細胞のアポトーシスを誘導し, 真皮下血管網に対して熱エネルギーを介さずに持続的な血管拡張を引き起こす。そこで近赤外線の血管拡張作用によって皮弁の末梢部分に生じ得る壊死を予防できるかどうかを明らかにするため, ラットの背部に作成した有軸型皮弁の右半分に近赤外線を照射して, 近赤外線が皮弁の生着範囲を延長するかどうかを検討した。

その結果, 安永は以下の成績を得た。

1. コントロール群では左側 (57.8 ± 4.5 mm) と右側 (59.0 ± 3.6 mm) の生着範囲に有意差が無かった。
2. コントロール群の左右の生着範囲の平均は 58.4 ± 3.9 mm で, 変動係数は 6.7% であった。
3. 近赤外線照射群では照射側 (73.3 ± 11.7 mm) の

生着範囲が非照射側 (67.3±14.9 mm) より大きかった ($p = .03$)。

4. 全ての個体で照射側の生着範囲が非照射側を 1 mm から 13 mm 上回り、照射側が短縮した個体はなかった。
5. コントロール群 (58.4±3.9 mm) と近赤外線照射群の非照射側 (67.3±14.9 mm) の生着範囲には有意差は無く、非照射側が同一個体内のコントロールになり得た。

Relationship between muscle dissection method and postoperative muscle atrophy in the lateral suboccipital approach to vestibular schwannoma surgery (外側後頭下到達法による聴神経腫瘍摘出術における筋層剥離法と術後筋萎縮の関連性について)

荻原利浩

(論文の内容の要旨)

【背景と目的】聴神経腫瘍は小脳橋角部腫瘍の代表的な疾患であり、低侵襲治療が推奨される近年においても、開頭腫瘍摘出術が選択されることが多い。手術法は経迷路到達法や側頭下到達法などいくつか提唱されているが、その中でも脳神経温存の優位性から、外側後頭下到達法による開頭腫瘍摘出術は最も普及している一般的な術式である。本術後に皮弁部の術後筋萎縮に伴い、整容的な問題や頭痛、後頸部痛が生じることがあるが、その病態について調べた研究は過去に報告はない。本研究では、外側後頭下到達法による聴神経腫瘍摘出術における、皮膚切開および筋層剥離法と術後筋萎縮の関連性について検討した。

【対象と方法】2002年から2011年の間に、信州大学医学部附属病院で聴神経腫瘍摘出術を行った53症例のうち、術後3年以上フォローアップが可能であった35例を本研究の対象とした。放射線治療の既往、再手術例、神経線維腫症症例、他院でのフォローアップ症例、定期的な術後MRIを施行されていない症例は、検討から除外した。聴神経腫瘍摘出のための外側後頭下到達法における皮膚切開のデザインはバリエーションがある。すなわち、一般的に本術式の皮膚切開法として、皮膚切開直下の筋群をそのまま深部に切開し骨に至る皮膚翻転がないS字型切開 (S型)、後頭部正中切開を側方に展開して、筋群を皮膚と共に翻転するJ字型皮膚切開 (J型)、皮膚をC字型に切開翻転し、各筋毎に剥離して筋腹を切開しない方法 (C型)、の3群に分類される。当院では2004年まではS型、04年から07年まではJ型、07年以降はC型を用いている。各患

以上より、近赤外線照射はラットにおいて有軸型皮弁の生着範囲を延長させると考えられた。また、本研究で開発したラット皮弁モデルは同一個体内にコントロールを持つため、少ない個体数で有意差を得ることが可能であり、皮弁生着範囲に関する研究の加速や動物愛護に寄与する可能性がある。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。

者の術後MRIT2WIの後頭顆レベルでの水平断にて、後頭筋と皮膚の面積を左右それぞれ測定し、健側と比較した萎縮率 ((健側面積 - 患側面積) / (健側面積) × 100 (%)) を算出し、3群での筋萎縮の程度を比較、検討した。

【結果】症例の内訳は、S型切開が14例 (40.0%)、J型切開が6例 (17.1%)、C型切開が15例 (42.9%)であった。何れの皮膚切開型においても、術後1年目と比較し2年目は有意に萎縮が進んだが、3年目以降萎縮は進行しなかった。このため術後2年目で各々の萎縮率を比較した。術後筋萎縮はC型切開群 (mean ± SD, 4.0% ± 6.9%) では、S型切開群 (17.1% ± 9.8%) やJ型切開群 (17.6% ± 10.0%) と比較し、術2年後での筋萎縮率は有意差をもって低かった。3群で、年齢、体重、腫瘍径、手術時間に有意差はなかった。

【結論】外側後頭下アプローチによる聴神経腫瘍摘出術術後には、整容的合併症を起こす可能性がある。多層性筋層剥離法を行うC型切開は、他の方法と比較し、術後筋萎縮の観点から優れていると思われる。また、J型、S型でみられる閉創時の筋縫合の不適切、不十分な張力が、術後筋萎縮の大きな要因であることが示唆された。すなわち、後頭部創部の萎縮という点においては、皮膚をC字型に切開翻転し、各筋毎に剥離して筋腹を切開しない、かつ十分な張力をかけ閉創できるC型切開方法は、外側後頭下アプローチによる聴神経腫瘍摘出術に、より積極的に使用すべきと考えられた。術後の筋萎縮を評価するためには、少なくとも術後2年間はMRIによる定期的なフォローアップを行

うべきである。

(論文審査の結果の要旨)

外側後頭下アプローチは、聴神経腫瘍摘出術に用いられる一般的な手術法である。本術後に皮弁部の術後筋萎縮に伴い、整容的な問題や頭痛、後頸部痛が生じることがあるが、その病態について調べた研究は過去に報告はない。本研究では、外側後頭下到達法による聴神経腫瘍摘出術における、皮膚切開および筋層剥離法と術後筋萎縮の関連性について検討した。

2002年から2011年まで当院で聴神経腫瘍摘出術を行った53症例のうち、術後3年以上フォローアップが可能であった35例を本研究の対象とした。聴神経腫瘍摘出のための外側後頭下到達法における皮膚切開のデザインはバリエーションがある。すなわち、本術式の皮膚切開法として、皮膚切開直下の筋群をそのまま深部に切開し骨に至る皮膚翻転がないS字型切開法14例(40.0%)、後頭部正中切開を側方に展開して、筋群を皮膚と共に翻転するJ字型皮膚切開法6例(17.1%)、皮膚をC字型に切開翻転し、各筋毎に剥離して筋腹を切開しないC字型皮膚切開法15例(42.9%)の3群に分類した。3群間で、年齢、体重、腫瘍径、手術時間に有意差はなかった。各患者の術後MRIT2WIの後頭顆レベルでの水平断にて、後頭筋と皮膚の面積

を左右それぞれ測定し、健側と比較した萎縮率((健側面積-患側面積)/(健側面積)×100(%))を算出し、3群での筋萎縮の程度を比較、検討した。

その結果、次の結論を得た。

1. 何れの皮膚切開型においても、術後1年目と比較し2年目は有意に萎縮が進んだが、3年目以降萎縮は進行しなかった。
2. 術後筋萎縮はC群(mean±SD, 4.0%±6.9%)では、S群(17.1%±9.8%)やJ群(17.6%±10.0%)と比較し、手術2年後での筋萎縮率は有意差を持って低かった。
3. J型、S型でみられる閉創時の筋縫合の不適切、不十分な張力が、術後筋萎縮の大きな要因であるという新たな知見を得た。
4. 皮膚をC字型に切開翻転し、各筋毎に剥離して筋腹を切開しない、かつ十分な張力をかけ閉創できるC型切開方法が整容的な観点からは優れていることが分かった。

これらの結果より、外側後頭下到達法による聴神経腫瘍摘出術には、多層性筋層剥離を行うC型切開法を積極的に勧めるべきである。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。

Seasonal influence on adherence to and effects of an interval walking training program on sedentary female college students in Japan (女子大学生におけるインターバル速歩トレーニング実施率の季節差と効果)

田 邊 愛 子

(論文の内容の要旨)

【目的】 運動は若年者の現在、将来にわたる健康増進に重要である。しかし、屋外で実施する運動の実施率は環境温の影響を受けることが予想される。そこで、運動習慣のない女子大学生を対象にインターバル速歩トレーニング(IWT)を行い、実施率の季節差とその効果を検討した。

【方法】 夏期は5~11月までの176日間(8月7日~9月26日の51日間を夏休み)とし、運動習慣のない女子大学生48名(18-22歳)を対象に、身長・体重、自転車エルゴメータによる最高酸素摂取量($\dot{V}O_{2peak}$)、脚伸展および屈曲筋力を測定した。その後、コントロール群(CNT)24名とIWT群24名に無作為に振り分け、CNT群には通常通りの生活を、IWT群には各個人の自由な時間帯に1回30分・週に4日以上IWTを行う

ように指示し、その間の消費エネルギー量を携帯型カロリー計で記録させた。被験者は2週間に一度大学管理センターに訪れ、担当者はメイトに蓄積されたデータをサーバへ転送し、トレーニング指導を行った。冬期は11~4月までの140日間(2月9日~4月6日の47日間を冬休み)とし、47名(18-24歳)を対象に体力測定を行った後、CNT群24名とIWT群23名に無作為に振り分け、夏期と同様に実施した。夏期、冬期それぞれ介入後には介入前と同様、体力測定を行った。**【結果】** 夏期の最高気温は $26 \pm 6^\circ\text{C}$ (SD)(9-35°C)に対し、冬期の $7 \pm 5^\circ\text{C}$ (-3-20°C)より高かった($P < 0.001$)。約50日間の夏休み中のトレーニング実施日数は 2.1 ± 0.3 (SE)日/週と冬休み期間中の 4.2 ± 0.3 日/週と比較して低かった($P < 0.001$)。それに伴い、速歩エネルギー消費量/週も夏休みでは冬休みの

1/2であった ($P < 0.02$)。一方、それぞれの授業期間中の実施日数は約2日/週と差はなかった ($P > 0.8$)。また、IWT実施率に対する気温の影響について解析したところ、夏休み中には、被験者が涼しい時間帯を敢えて選んでIWTを実施したことを示唆する結果を得た。また、IWT後の効果では、冬期で $\dot{V}O_{2peak}$ と脚屈曲筋力が向上したが(共に $P < 0.01$)、CNT群では変化はなかった(共に $P > 0.3$)。一方、夏期では $\dot{V}O_{2peak}$ は両群で低下し(共に $P < 0.05$)、CNT群で膝屈曲筋力が低下した($P < 0.001$)。

【結論】運動習慣のない女子大学生におけるIWTの実施率と効果は夏期に低下し、それには高い環境温が影響していることが示唆された。一方、冬期には一定レベル以上の実施率が得られ、体力向上効果が得られた。

(論文審査の結果の要旨)

運動は若年者の現在、将来にわたる健康増進に重要である。しかし、屋外で実施する運動の実施率は環境温の影響を受けることが予想される。そこで、運動習慣のない女子大学生を対象にインターバル速歩トレーニング(IWT)を行い、実施率の季節差とその効果を検討した。

(1)夏期は5~11月までの176日間とし、運動習慣のない女子大学生48名(18-22歳)を対象に、身長・体重、自転車エルゴメータによる最高酸素摂取量($\dot{V}O_{2peak}$)、脚伸展および屈曲筋力を測定した。その後、コントロール群(CNT)24名とIWT群24名に無作為に振り分け、CNT群には通常通りの生活を、IWT群には各個人の自由な時間帯に1回30分・週に4日以上IWTを行うように指示し、その間の消費エネルギー量を携帯型カロリー計で記録させた。被験者は2週間に一度データを大学管理センターに訪れ、担当者メイトに蓄

積されたデータをサーバへ転送し、トレーニング指導を行った。(2)冬期は11~4月までの140日間とし、47名(18-24歳)を対象に体力測定を行った後、CNT群24名とIWT群23名に無作為に振り分け、夏期と同様に実施した。夏期、冬期それぞれ介入後には介入前と同様、体力測定を行った。

その結果以下の成績を得た。

1. 夏期の最高気温は $26 \pm 6^\circ\text{C}$ (SD) ($9 - 35^\circ\text{C}$) に対し、冬期の $7 \pm 5^\circ\text{C}$ ($-3 - 20^\circ\text{C}$) より高かった ($P < 0.001$)。
2. 約50日間の夏休み中のトレーニング実施日数は 2.1 ± 0.3 (SE) 日/週と冬休み期間中の 4.2 ± 0.3 日/週と比較して低かった ($P < 0.001$)。それに伴い、速歩エネルギー消費量/週も夏休みでは冬休みの1/2であった ($P < 0.02$)。一方、それぞれの授業期間中の実施日数は約2日/週と差はなかった ($P > 0.8$)。
3. IWT実施率に対する気温の影響について、夏休み中では被験者が涼しい時間帯を敢えて選んでIWTを実施したことを示唆する結果を得た。
4. IWT後の効果では、冬期で $\dot{V}O_{2peak}$ と脚屈曲筋力が向上したが(共に $P < 0.01$)、CNT群では変化はなかった(共に $P > 0.3$)。一方、夏期では $\dot{V}O_{2peak}$ は両群で低下し(共に $P < 0.05$)、CNT群で膝屈曲筋力が低下した ($P < 0.001$)。

以上により、運動習慣のない女子大学生におけるIWTの実施率と効果は夏期に低下し、それには高い環境温が影響していることが示唆された。一方、冬期には一定レベル以上の実施率が得られ、体力向上効果が得られた。これらのことにより、今後、IWTプログラムは大学授業への導入や健康増進プログラムとしての活用が期待される。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。

Evaluation of hemodynamic imaging findings of hypervascular hepatocellular carcinoma : Comparison between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using radial volumetric imaging breath-hold examination with k-space-weighted image contrast reconstruction and dynamic computed tomography during hepatic arteriography (多血性肝細胞癌の血行動態に関する検討 : r-VIBE-KWIC法を用いたダイナミックMRIと肝動脈造影下CTとの比較)

黒住昌弘

(論文の内容の要旨)

【背景・目的】肝細胞癌を適切に治療する際に、進行肝細胞癌と早期肝細胞癌や異型結節との鑑別は重要で、これには病変の血行動態を画像的に評価することが肝

要である。Single-level dynamic computed tomography during hepatic arteriography (以下 dyn-CTHA) 所見が血行動態の gold standard であるが、侵襲的で放射線被曝を伴うという問題点がある。

現在、放射線被曝を伴わずに肝細胞癌の血行動態を評価可能な検査として、肝特異性造影剤 (Gd-EOB-DTPA) を用いた dynamic MRI (以下 DCE-MRI) が広く利用されている。問題点は、従来の細胞外液性造影剤に比して使用量が半量であるため、しばしば至適な動脈優位相が得られなかった。新しい撮像法である radial volumetric imaging breath-hold examination with k-space-weighted image contrast reconstruction (以下 r-VIBE-KWIC) 法は、体動アーチファクトや折り返しアーチファクトに強く、撮像データを分割再構成することで、高空間分解能でかつ高時間分解能な画像が得られる撮像法である。この撮像法を用いて DCE-MRI を施行することで、高率に至適タイミングの動脈優位相を得ることが可能である。さらに MRI 画像を多分割することで、dyn-CTHA に匹敵する高時間分解能画像が得られる可能性があるが、両者を比較検討した報告はない。

我々は、多血性肝細胞癌に対して施行された r-VIBE-KWIC 法による DCE-MRI と dyn-CTHA を比較検討し、r-VIBE-KWIC 法を用いた DCE-MRI の有用性を検討した。

【対象・検討項目】多血性肝細胞癌に対して外科的切除が行われ、術前に r-VIBE-KWIC 法による DCE-MRI と dyn-CTHA が施行された14例 (男9, 女5 平均67.9歳), 14結節 (13-31 mm, 平均径20.3 mm) を対象とした。

DCE-MRI は、Gd-EOB-DTPA を毎秒 2 mL で静注し、注入開始25秒後より約24秒間の動脈優位相を撮像、データを8分割して、約3秒毎の動脈優位相像を作成した。

dyn-CTHA は、標的病変を中心に撮像断面を固定し、総肝動脈もしくは左右の肝動脈からヨード造影剤を毎秒 1 mL で注入直後から60秒間連続撮影、1秒間隔で画像を再構成した。

肝細胞癌の血行動態を表す以下の4つの画像所見、early staining (以下 ES), peri-tumoral low-intensity or low-density bands (以下 PLB), corona enhancement (以下 CE), washout (以下 WO) の有無を2名の放射線科医が評価し、各検査での有所見数および κ 統計量による読影者間の一致率を検討した。また、各検査での腫瘍濃染持続時間に関して、相関関係の有無や差異について統計学的に検討した。

【結果】ES, PLB, CE, WO の有所見数は、DCE-MRI/dyn-CTHA でそれぞれ14/14 (100%), 10/12 (83%),

11/14 (78%), 4/14 (29%) で読影者間の一致率は良好であった。病変の濃染持続時間には有意な相関が認められ ($r=0.762$, $P<0.002$), 中央値はそれぞれ24秒 (9-24) と23秒 (8-35) で、統計学的な有意差は認められなかった。

【考察・結論】DCE-MRI で ES を全例に認めたことから、至適な動脈優位相が得られていると考えられる。一方、PLB, CE は一部の例で描出されず、DCE-MRI の撮像時間が短いことや経静脈的な造影剤投与であるため腫瘍周囲正常肝実質が門脈血流により増強されたことが関与している可能性がある。DCE-MRI で WO の描出率が悪かった理由として、動脈優位相の撮像時間が短く WO 現象が始まる前に撮像が終了したためと推察される。また、EOB を取り込む肝細胞癌でも見られず、注意が必要である。逆に、動脈優位相で29%に WO がみられたということは、動脈優位相の時間分解能が低いと、ES と WO を含む信号が平均化され、早期濃染を過小評価する可能性がある。

r-VIBE-KWIC 法による DCE-MRI は、多血性肝細胞癌の血行動態評価において、WO 以外で dyn-CTHA と同等の診断が期待できる。

(論文審査の結果の要旨)

肝細胞癌を適切に治療する際に、進行肝細胞癌と早期肝細胞癌や異型結節との鑑別は重要で、これには病変の血行動態を画像的に評価することが肝要である。Single-level dynamic computed tomography during hepatic arteriography (dyn-CTHA) 所見が血行動態の gold standard であるが、侵襲的で放射線被曝を伴うという問題点がある。放射線被曝を伴わずに肝細胞癌の血行動態を評価可能な検査として、肝特異性造影剤 (Gd-EOB-DTPA) を用いた dynamic MRI (DCE-MRI) が広く利用されているが、しばしば至適な動脈優位相が得られなかった。新しい撮像法である radial volumetric imaging breath-hold examination with k-space-weighted image contrast reconstruction (r-VIBE-KWIC) 法は、体動アーチファクトや折り返しアーチファクトに強く、撮像データを分割再構成することで、高空間分解能でかつ高時間分解能な画像が得られる撮像法である。この撮像法を用いて DCE-MRI を施行することで、高率に至適タイミングの動脈優位相を得ることが可能である。さらに MRI 画像を多分割することで、dyn-CTHA に匹敵する高時間分解能画像が得られる可能性があるが、両者を比較検討した報告はない。黒住昌弘は、多血性肝細胞癌に対して施行さ

れた r-VIBE-KWIC 法による DCE-MRI と dyn-CTHA を比較検討し、r-VIBE-KWIC 法を用いた DCE-MRI の有用性を検討した。具体的には多血性肝細胞癌に対して外科的切除が行われ、術前に r-VIBE-KWIC 法による DCE-MRI と dyn-CTHA が施行された14例、14結節を対象に、肝細胞癌の血行動態を表す以下の4つの画像所見、early staining (ES), peritumoral low-intensity or low-density bands (PLB), corona enhancement (CE), washout (WO) の有無を2名の放射線科医が評価し、各検査での有所見数および κ 統計量による読影者間の一致率を検討した。また、各検査での腫瘍濃染時間に関して、相関関係の有無や差異について統計学的に検討した。

その結果、黒住は次の結論を得た。

1. ES, PLB, CE, WO の有所見数は、DCE-MRI/

dyn-CTHA でそれぞれ14/14 (100%), 10/12 (83%), 11/14 (78%), 4/14 (29%) で、読影者間の一致率は良好であった。

2. 病変の濃染時間には有意な相関が認められ ($r=0.762, P<0.002$), 中央値はそれぞれ24秒 (9-24) と23秒 (8-35) で、統計学的な有意差は認められなかった。

これらの結果より、r-VIBE-KWIC 法による DCE-MRI は、WO 以外の所見について dyn-CTHA と同等の診断が期待できる。肝細胞癌の臨床において、本法によるダイナミック MRI が臨床応用される可能性が高い。

以上より、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。

Presepsin as a predictor of positive blood culture among newborns suspected sepsis (プレセプシンによる新生児敗血症疑診例における血培陽性症例の予測)

三代澤 幸 秀

(論文の内容の要旨)

【背景】 新生児医療の進歩に伴い発症頻度は低下しているが、新生児敗血症はいまだに臨床的に重要な疾患のひとつである。新生児敗血症は生後7日以内に発症する早発型敗血症と、生後7日以降に発症する遅発型敗血症に分類される。新生児、特に早産児においては敗血症の死亡率は高く、症状もはっきりしないことが多い。敗血症診断のゴールドスタンダードは血液培養であるが、菌の検出に時間がかかり、新生児では検体量も限られるため、偽陰性となることも多い。白血球数やCRP、プロカルシトニンなど様々なバイオマーカーが存在するが、正確な診断は困難である。早期診断、早期治療が重要であるため、臨床症状やバイオマーカーの数値から敗血症を否定できない新生児には広域に抗菌薬が使用され結果的に母子分離や耐性菌の発生などが問題になっている。新規バイオマーカーであるプレセプシンは成人の敗血症診断については有用性が多数報告されているが、新生児領域での検討は少ない。今回我々は新生児敗血症の診断におけるプレセプシンの有用性を検討した。

【方法】 2014年9月から2015年12月までの期間に、信州大学医学部附属病院と、長野県立こども病院のNICUに入院した新生児を対象に検討を行った。生後30日以内に発症した敗血症群13例と、コントロール群

として早産児18例を前方視的に比較検討した。加えて、非敗血症正期産児群として、前期破水や母の発熱、出生した児の無呼吸発作や呼吸障害など何らかの早発型敗血症を疑わせる臨床的所見を有する正期産の新生児35例において、生後3日間、白血球、CRP、プレセプシンの推移を評価した。

【結果】 血中のプレセプシン値は敗血症群ではコントロール群より有意に高かった ($p<0.001$)。AUCは0.868 (95%信頼区間0.71-1.00)。カットオフ値795 pg/mlで感度85%、特異度89%、陽性的中率85%、陰性的中率89%であった。非敗血症正期産児群では白血球、CRP群では日齢毎に変動が見られたが、プレセプシンは安定して低値を示した。

【考察】 この研究で我々は新生児敗血症の診断にプレセプシンが有用であることを示した。プレセプシンはコントロール群と比較し、敗血症群では有意に高値であった。また非敗血症正期産児群では、プレセプシンは生後3日間他のバイオマーカーよりも安定して正常値を示しており、疑陽性となる可能性が低いことが示された。プレセプシンによる新生児敗血症診断に関する過去の2件の報告では、cut-off値をそれぞれ788 pg/ml, 800.5 pg/ml, 感度を67%, 93%, 特異度はいずれも100%としている。我々の研究ではcut-off値は795 pg/ml, 感度89%, 特異度85%であった。

新生児のプレセプシンの正常値についてもいくつかの報告があり、603.5から643 pg/mlとされており、在胎週数による差はないとされている。我々の早産児コントロール群での中央値は501 pg/mlと過去の報告よりやや低値であった。白血球数、CRPは代表的な敗血症の指標であるが、新生児早期では分娩時のストレスや呼吸障害など敗血症以外の様々な要因で高値となりやすいことが知られている。今回我々是非敗血症正期産児群において、生後3日間プレセプシンを白血球、CRPと比較し、感染以外の要因では変動することが少ないことを示した。以上よりプレセプシンは敗血症の診断に有用で、敗血症以外の要因に左右されにくく、無用な抗菌薬の投与や、入院による母子分離を防ぐことに役立つ可能性があると考えた。

【結論】 プレセプシンは他のバイオマーカーと比較して、新生児の敗血症を正確に診断するための指標となる可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

新規バイオマーカーであるプレセプシン(可溶性CD14サブタイプ)は、CRPやプロカルシトニンなどの既存の炎症マーカーと比較して、感染症に特異的に

反応するとされ、成人領域では有用性が多数報告されているが新生児領域での検討は少ない。そこで我々は生後30日以内に発症した敗血症群13例と、コントロール群として早産児18例を前方視的に比較検討した。加えて、非敗血症正期産児群として、何らかの早発型敗血症を疑わせる臨床的所見を有する正期産の新生児35例において、生後3日間、白血球、CRP、プレセプシンの推移を評価した。

その結果以下の成績を得た。

血中のプレセプシン値は敗血症群ではコントロール群より有意に高かった($p < 0.001$)。AUCは0.868(95%信頼区間0.71-1.00)。カットオフ値795 pg/mlで感度85%、特異度89%、陽性的中率85%、陰性的中率89%であった。非敗血症正期産児群では白血球、CRP群では日齢毎に変動が見られたが、プレセプシンは安定して低値を示した。

以上より、プレセプシンは敗血症を既存のマーカーに劣らない精度で診断でき、非敗血症の症例をより鋭敏に鑑別できると考えられた。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。

Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy Versus Sternotomy Thymectomy in Patients With Thymoma. (胸腺腫患者における鏡視下胸腺摘出術と胸骨縦切開胸腺摘出術の比較)

吾妻寛之

(論文の内容の要旨)

【緒言】 胸腺摘出術は胸骨縦切開にて行われてきたが、近年VATSによる胸腺摘出術の有用性が報告されており、日本でも約30%の症例がVATSで行われるようになった。2013年に日本胸腺研究会主導で縦隔上皮性腫瘍の全国的な集計が行われ、我々はその大規模データベースを用いてVATS胸腺摘出術と胸骨縦切開胸腺摘出術を比較しVATSの妥当性を検討した。

【対象および方法】 日本の32施設から集計された1991年から2010年までに手術が施行された胸腺上皮性腫瘍2835例のデータベースより、胸腺腫2422例を抽出した。この胸腺腫のうちVATS症例は349例、胸骨縦切開症例は1,917例だった。VATSの適応外のⅢ、Ⅳ期胸腺腫、非完全切除例、VATS開始前の1994年以前の症例を除外し、術式以外の要因を排除するために propensity score によるマッチングを行った。腫瘍径、正岡病期、組織型、術前後の治療、performance status、悪性腫瘍の既往の有無、重症筋無力症の有無を評価項

目として Propensity score を算出し、マッチングさせたVATS群140例、胸骨縦切開(ST)群140例を対象とした。

評価項目を全生存期間、無再発生存期間、再発形式、切除断端の遺残腫瘍の有無、合併症発生率とし、2群間で比較を行いVATSの非劣勢を検討した。

【結果】 VATS群、ST群のそれぞれの患者背景は、年齢(ST群57.3歳 vs VATS群56.9歳)、男性(59例 vs 63例)、重症筋無力症(51例 vs 46例)、平均腫瘍径(3.9 cm vs 3.9 cm)、正岡Ⅱ期(64例 vs 59例)、組織型 type B2, 3(55例 vs 51例)、と2群間に差を認めなかった。2群間で差を認めたのは観察期間中央値(ST群5.2年 vs VATS群3.7年, $p < 0.001$)と拡大胸腺全摘術(ST群88例 vs VATS群56例, $p < 0.001$)だった。生存率の比較では、5年全生存率がST群97.1%、VATS群97.9%、5年無再発生存率はそれぞれ95.0%と93.9%だった。全生存率と無再発生存率ともに2群間に差を認めなかった(全生存率 $p =$

0.74, 無再発生存率 $p=0.91$)。また, 胸膜播種などの再発形式も 2 群間で差を認めなかった。合併症発生率は 2 群間で差を認めなかった ($p=0.25$)。また, 創感染や縦隔炎, 重症筋無力症のクリーゼなどの主要合併症の発生率にもそれぞれ差を認めなかった。切除断端の陽性率も 2 群間に差を認めなかった。

以上より, 胸腺摘出術において VATS の胸骨縦切開に対する非劣勢が示された。

【考察】 VATS 胸腺摘出術について, 腫瘍径の大きい腫瘍では術中の腫瘍の損傷や播種が増えるのではないかと, VATS では胸膜を切開するため播種再発が増えるのではないかとする報告が散見される。しかし, 本研究では VATS において腫瘍径 >5 cm の胸腺腫の切除断端の陽性率, 播種再発率は増加せず, 腫瘍径は VATS の絶対的な適応基準とならないことが示された。また, VATS の胸膜播種発生率は ST 群と同等であり, VATS による胸膜播種増加はないことが示された。

本研究の限界として, 観察期間が短く予後や再発形式については検討が不十分であることが挙げられた。

【結語】 本研究では VATS 胸腺摘出術の非劣勢を示すことができた。しかし, 胸腺腫は長期予後についてはさらなる追跡調査が必要である。

(論文審査の結果の要旨)

胸腺摘出術において, 胸腔鏡下手術 (VATS) の低侵襲性や安全性が報告されるようになってきた。しかし, VATS では胸膜播種が増加する懸念や, 大きい腫瘍では被膜損傷の危険性について報告されている。

また, 予後についても小規模な研究が多く大規模研究が行われていないのが現状である。

本研究では胸腺研究会の大規模データベースを用い, I, II 期胸腺腫における VATS 胸腺摘出術と胸骨縦切開による胸腺摘出術を予後, 再発形式, 切除断端陽性率, 合併症発生率について比較し, その非劣勢を示すことで VATS の妥当性を検討した。

また, VATS による胸膜播種の増加, VATS 適応基準における腫瘍径の妥当性についても検討を行った。

その結果, 吾妻は次の結論を得た。

1. 正岡 I, II 期の胸腺腫において, VATS 群と胸骨縦切開 (ST) 群間に生存率, 無再発生存率の差を認めなかった。
2. VATS 群と ST 群で再発率, 特に胸膜播種の発生率に差を認めなかった。
3. VATS 群と ST 群で切除断端陽性率に差を認めなかった。
4. VATS 群と ST 群で合併症率に差を認めなかった。
5. VATS 群において, 腫瘍径 5 cm を超える症例は切除断端陽性率や合併症発生率は増加しなかったが, 再発率は増加した。しかし, 腫瘍径 5 cm を超える症例での再発率は VATS 群と ST 群と同等であり, VATS の適応外とする理由とはならなかった。

これらの結果により, VATS は胸骨縦切開と比較し予後や切除断端陽性率, 再発率, 合併症発生率が同等であることを示せた。また, 胸膜を広範囲に切開する VATS でも胸膜播種の発生率は上昇しないこと, VATS の適応基準において腫瘍径は絶対的な適応とはならないことが示唆された。

以上に対し, 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。