＊＊＊

高知大学学位授与記録

＊＊＊

本学は，次の者に博士（医学）の学位を授与したので，学位規則（昭和２８年文部省令第９号）第８条の規定に基づき，その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目　　次

学位記番号	氏　　名	学　位　論　文　の　題　目	ページ
甲総医博第106号	小田　翔太	Promising Effect of Visually-Assisted Motor Imagery Against Arthrogenic Muscle Inhibition – A Human Experimental Pain Study (関節因性筋抑制に対する視覚情報を併用した運動イメージの介入効果 –ヒト実験的疼痛モデルを用いた研究)	1
甲総医博第107号	冨田　理生	Macrophage-derived exosomes attenuate the susceptibility of oral squamous cell carcinoma cells to chemotherapeutic drugs through the AKT/GSK-3β pathway (マクロファージ由来エクソソームはAKT/GSK-3β経路を介して口腔扁平上皮癌細胞の抗癌剤感受性を減弱させる)	6
甲総医博第108号	野上　祥子	Radiographic diagnosis of Pneumoconioses by AIR Pneumo-trained physicians: Comparison with low-dose thin-slice computed tomography （AIR Pneumo 受講者によるじん肺の胸部Ｘ線診断能：低線量薄層CTとの比較）	11
甲総医博第109号	松島　幸生	Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome （双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー治療後の3歳時の神経発達障害について）	16
甲総医博第110号	上村　直	Adverse effects of prolonged postoperative hospital stay on long-term survival of pancreatic adenocarcinoma （膵癌手術後の入院期間が長期生存に及ぼす影響）	21

甲総医博第111号	山本　雅樹	Brain hydrogen sulfide suppresses the micturition reflex via brain GABA receptors in rats （脳内硫化水素は脳内GABA受容体を介してラットの排尿反射を抑制する）	25
甲総医博第112号	小森　香	Verbal Abuse during Pregnancy Increases frequency of newborn hearing screening referral: The Japan Environment and Children's Study （妊娠中に受けた暴言による新生児聴覚スクリーニング要精査の増加(JECS)）	30
甲総医博第113号	下嶽　ユキ	Comparative evaluation of anthropometric measurements and prevalence of hypertension: community based cross-sectional study in rural male and female Cambodians （身体測定値と高血圧有病率との比較評価ーカンボジアにおける農村在住の男女を対象とする住民検診での検討）	35
甲総医博第114号	上田　素子	Preoperative clinical features and high pulmonary wedge pressure with a discordant pattern as prognostic factor in hemodialysis patients with severe aortic valve stenosis （透析中の重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の予後規定因子の検討：discordant パターンを伴った肺動脈楔入圧高値の重要性）	40
甲総医博第115号	兵頭　勇己	A Simple Method to Identify Real-world Clinical Decision Intervals of Laboratory Tests from Clinical Data （臨床データから臨床検査の実臨床判断範囲を特定するための簡易手法）	45

氏　名（本籍）	小田　翔太　　（福岡県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第106号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月4日
学位論文題目	Promising Effect of Visually-Assisted Motor Imagery Against Arthrogenic Muscle Inhibition - A Human Experimental Pain Study （関節因性筋抑制に対する視覚情報を併用した運動イメージの介入効果 -ヒト実験的疼痛モデルを用いた研究）
発 表 誌 名	Journal of Pain Research、2021(14)、(285-295)DOI:https://doi.org/10.2147/JPR.S282736 2021年2月3日
審査委員	主査　教授　河野　崇 副査　教授　上羽　哲也 副査　教授　山口　正洋

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

氏　名	小田　翔太

審査委員	主査氏名	河野　崇
	副査氏名	上羽　哲也
	副査氏名	山口　正洋

題　目　Promising Effect of Visually-Assisted Motor Imagery Against Arthrogenic Muscle Inhibition – A Human Experimental Pain Study
(関節因性筋抑制に対する視覚情報を併用した運動イメージの介入効果 -ヒト実験的疼痛モデルを用いた研究)

著　者　Shota Oda, Masashi Izumi, Shogo Takaya, Nobuaki Tadokoro, Koji Aso, Kristian Kjær Petersen, Masahiko Ikeuchi

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Journal of Pain Research、2021(14)、(285-295)
DOI: https://doi.org/10.2147/JPR.S282736, 2021 年 2 月 3 日

要　旨

関節因性筋抑制(Arthrogenic muscle inhibition: AMI)は、関節痛などの刺激が中枢あるいは末梢神経性に作用して筋力を低下させる現象である。AMIの発生は患者のADL/QOL低下につながる。また、AMIは運動器リハビリテーションの妨げともなるが、その有効な対処法は現時点では存在しない。近年、運動イメージを用いたリハビリテーション介入は、運動関連脳領域の機能を高めることにより、脳卒中後あるいは脊髄損傷後の運動機能回復を促進することが知られている。本研究では、AMIに運動イメージ介入が有効であるとの仮説を立て、ヒトモデルを用いて検証した。今回、高張食塩水をヒトの筋、腱、靭帯などに投与して作成するヒト実験的疼痛モデルを用いた。この実験系は、特定の構造物由来の痛みの強さや広がり、その痛みによって二次的に運動機能変化などが評価可能である。患者を対象とした臨床研究では、各患者にみられる病態の不均一性によって、純粋に痛みそのものによる影響を検証することが困難であるが、本モデルではこの問題を克服可能と考えた。本研究では、健常成人ボランティア10名(男性8名、女性2名)を対象とした。痛みを誘発する高張食塩水 (5.8%) を片側足関節のアキレス腱裏の脂肪組織に持続

投与（0.154 ml/min）した。実験はAとBの二つのセッションに分けて実施した。実験Aでは、ヒラメ筋を被検筋として運動神経興奮性の指標であるH/M比、実験Bでは足関節底屈の最大等尺性筋力および下腿三頭筋の筋活動量をそれぞれ評価項目とした。介入は、実験開始前に撮影した被験者自身の足関節底背屈運動の映像を3分間提示し、運動は行わずにイメージのみを促した。実験Aでは、介入コントロールとして別部位（手指屈曲伸展運動）の映像による効果も検討した。評価は、ベースライン（食塩水投与前）、介入前（食塩水投与後で、痛みの強度が一定となった状態）、介入後（3分間の運動イメージを行った後）、痛みが完全に消失して10分後の4点で行った。高張食塩水投与によって、足関節近傍に持続する一定強度の痛みが生じ、等張食塩水投与時に比べ有意に強かった（P=0.005）。痛みが生じた高張食塩水投与時には、H/M比、筋力および筋活動はいずれもベースラインと比較して有意に低下したが（H/M比：75.3±2.6%、筋力：61.7±15.1%、筋活動：54.2±4.5%)、足関節の運動イメージを行うことで改善を認めた(H/M比：114.7±2.4%、筋力：75.9±4.8%、筋活動：116.3±13.4%、P<0.05）。しかし、遠隔部位である手指の運動イメージでは改善を認めなかった(H/M比：80.1±6.2%)。等張食塩水投与時の、H/M比、筋力および筋活動はいずれもベースラインと比較して変化を認めなかったが、足関節の運動イメージを行うことでH/M比および筋活動は有意に上昇した（P<0.05）。本研究では、高張食塩水を持続投与することで、一定の痛み強度が持続する実験的足痛モデルを開発し、AMIに対する運動イメージの即時効果を明らかにした。このモデルは過去に報告されているヒト実験的膝痛モデルと同様に、痛みによってH/M比、筋力および筋活動が大幅に低下した。これまでAMIを評価するH/M比の測定は、膝伸展筋を被検筋として実施されてきたが、測定の技術的な困難さが課題となっていた。しかし、本研究で実施したヒラメ筋のH/M比の測定は簡便で再現性が高いことが報告されており、痛みに関連するAMIを評価するモデルとしてより有用であると考えられる。提示する映像によってH/M比に対する効果が異なることは興味深く、治療を行う際には標的とする関節運動のイメージを提示する事の重要性が示された。また、等張食塩水投与時においても運動イメージはH/M比および筋活動を上昇させたことから、運動イメージを用いた介入は痛みの有無に関わらず有用な手段であると考えられる。また、このアプローチは、高価な機器やマンパワーを必要とせず、ほとんどの運動器リハビリテーションにすぐに応用できる点で、非常に有用である。運動イメージによる長期的な効果については今後の検討課題であるが、AMIに対する新規治療戦略の手がかりになると期待される。

以上のように、本論文はヒト実験的疼痛モデルにおいて、運動イメージはAMIを改善することで関連する疾患のリハビリテーションに有用であることを論理的かつ科学的に示したものであり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

別記様式第７号

論 文 要 旨

	氏 名	小田 翔太
論 文 題 目	Promising Effect of Visually-Assisted Motor Imagery Against Arthrogenic Muscle Inhibition – A Human Experimental Pain Study (関節因性筋抑制に対する視覚情報を併用した運動イメージの介入効果 –ヒト実験的疼痛モデルを用いた研究)	

(論文要旨)

関節因性筋抑制(Arthrogenic muscle inhibition: AMI)は、末梢・中枢神経系の機能変化が関与した関節周囲筋の筋出力低下であり、関節痛はその誘因の一つであることが知られている。AMIは種々の運動器リハビリテーションにおいて考慮すべき病態であるが、その対応策は未だ確立していない。運動器疼痛の基礎研究において、高張食塩水をヒトの筋、腱、靭帯などに投与して作成するヒト実験的疼痛モデルは、特定の構造物由来の痛みの強さや広がり、その痛みによって二次的に生じる運動機能変化などが評価可能である。患者を対象とした臨床研究では、各患者にみられる病態の不均一性によって、純粋に痛みそのものによる影響を検証することが困難であるが、本モデルではこの問題を克服可能である。本研究では、AMIに対抗する手段として運動イメージに着目し、その効果をヒト実験的疼痛モデルを用いて検証することを目的とした。

健常成人10名を対象に、痛みを誘発する高張食塩水を片側足関節のKager's fat padに持続投与し、痛みが持続するモデルを作成した。実験はAとBの二つのセッションに分けて実施し、実験Aではヒラメ筋を被検筋として運動神経興奮性の指標であるH/M比、実験Bでは足関節底屈の最大等尺性筋力および下腿三頭筋の筋活動量を評価項目とした。介入は、実験開始前に撮影した被験者自身の足関節底背屈運動の映像を提示し、3分間実際の運動は行わずにイメージのみを促した。実験Aでは、介入のコントロールとして手指の屈曲伸展運動（離握手）の映像も提示し、部位の違いによる影響も検討した。評価は、ベースライン（食塩水投与前)、介入前（食塩水投与後で、痛みの強度が一定となった状態)、介入後（3分間の運動イメージを行った後)、痛みが完全に消失して10分後の4点で行った。

高張食塩水投与によって、足関節近傍に持続する一定強度の痛みが生じ、等張食塩水投与時に比べ有意に強かった（P=0.0005)。痛みが生じた高張食塩水投与時には、H/M比、筋力および筋活動はいずれもベースラインと比較して有意に低下したが(H/M比：75.3±2.6%、筋力：61.7±15.1%、筋活動：54.2±4.5%)、足関節の運動イメージを行うことで改善を認めた(H/M比：114.7±2.4%、筋力：75.9±4.8%、筋活動：116.3±13.4%、P<0.05)。しかし、遠隔部位である手指の運動イメージでは改善を認めなかった(H/M比：80.1±6.2%)。等張食塩水投与時の、H/M比、筋力および筋活動はいずれもベースラインと比較して変化を認めなかったが、足関節の運動イメージを行うこ

とでH/M比および筋活動は有意に上昇した（$P<0.05$）。

本研究では、高張食塩水を持続投与することで、一定の痛み強度が持続する実験的足痛モデルを開発し、AMI に対する運動イメージの即時効果を明らかにした。このモデルは過去に報告されているヒト実験的膝痛モデルと同様に、痛みによって H/M 比、筋力および筋活動が大幅に低下した。これまで AMI を評価する H/M 比の測定は、膝伸展筋を被検筋として実施されてきたが、測定の技術的な困難さが課題となっていた。しかし、本研究で実施したヒラメ筋の H/M 比の測定は簡便で再現性が高いことが報告されており、痛みに関連する AMI を評価するモデルとしてより有用であると考えられる。提示する映像によって H/M 比に対する効果が異なることは興味深く、治療を行う際には標的とする関節運動のイメージを提示する事の重要性が示された。また、等張食塩水投与時においても運動イメージは H/M 比および筋活動を上昇させたことから、運動イメージを用いた介入は痛みの有無に関わらず有用な手段であると考えられる。

このアプローチは、高価な機器やマンパワーを必要とせず、ほとんどの運動器リハビリテーションにすぐに応用できる点で、非常に有用である。運動イメージによる長期的な効果については今後の検討課題であるが、AMI に対する新規治療戦略の手がかりになると期待している。

氏　名（本籍）	冨田　理生　　（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第107号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月4日
学位論文題目	Macrophage-derived exosomes attenuate the susceptibility of oral squamous cell carcinoma cells to chemotherapeutic drugs through the AKT/GSK-3β pathway （マクロファージ由来エクソソームはAKT/GSK-3β経路を介して口腔扁平上皮癌細胞の抗癌剤感受性を減弱させる）
発 表 誌 名	Oncology Reports、44 (5)、1905～1916、2020年9月

審査委員　主査　教授　宇高　恵子
副査　教授　前田　長正
副査　教授　井上　啓史

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

		氏　名	冨田　理生
審査委員	主査氏名	宇高　恵子	印
	副査氏名	前田　長正	印
	副査氏名	井上　啓史	印

題　目　Macrophage-derived exosomes attenuate the susceptibility of oral squamous cell carcinoma cells to chemotherapeutic drugs through the AKT/GSK-3β pathway
(マクロファージ由来エクソソームはAKT/GSK-3β経路を介して口腔扁平上皮癌細胞の抗癌剤感受性を減弱させる))

著　者　RIKI TOMITA, ERI SASABE, AYUMI TOMOMURA, TETSUYA YAMAMOTO

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Oncology Reports、44 (5)、1905～1916　2020年9月

要　旨

富田理生さんの学位審査は2/5/2021（金）に、約1時間にわたり行いました。まず、公開で研究内容の発表をしました。

【背景・目的】

高知大歯科口腔外科学講座では、研究室で樹立された口腔扁平上皮細胞がん細胞OSC-4が分泌するexosomeが、自分自身あるいは近傍のOSC-4細胞に取り込まれ、腫瘍の進展を亢進させることを報告し、そのメカニズムが、PI3K/AKT軸の活性化を誘導し、ERKやc-jun N-terminal kinase 1/2経路の活性化を引き起こすことによることを明らかにしてきた。腫瘍の成長には腫瘍細胞自身の他に、マクロファージや線維芽細胞などから成る間質細胞の影響が多くの研究から示唆されていることから、本研究ではマクロファージに注目して、それらが分泌するexosomeがOSC-4の増殖や浸潤に及ぼす影響を調べた。

【方法と結果】

PMAで分化誘導した単球系腫瘍細胞株THP-1あるいは、GM-CSFで7日間マクロファージへと分化誘導した末梢血単球（PHM）を5% exosome-free FBS入り培養液で48時間培養し、分泌されたexosomeを回収し、実験に使った。

1. THP-1あるいはPHMから分泌されたexosomeをOSC-4細胞に加えて培養し、蛍光

標識した exosome の取り込み、細胞増殖と遊走能、浸潤能に及ぼす影響を比較した。その結果、いずれの細胞由来の exosome も増殖を促進したが、遊走と浸潤は PHM では変化が乏しかった。それらの変化は Akt、GSK-3b のリン酸化を介したものであった。

2. Western blot で exosome に含まれる種々のケモカイン量を調べたところ、THP-1 由来の exosome は PHM に比べて 1.5 倍以上多かった。
3. さらに抗がん剤である 5-FU および CDDP の OSC-4 細胞に対する増殖抑制とアポトーシス誘導に対する両 exosome の効果を調べたところ、exosome の増殖促進効果により抑制が一部相殺されたように見受けられた。

【考察】

腫瘍細胞由来であれ、正常の骨髄由来であれ、マクロファージ由来の exosome は OSC-4 細胞に腫瘍の進展を促進するように働くことがわかった。

審査員からは、マクロファージの腫瘍細胞株や、健常人の末梢血由来のマクロファージから得られた exosome を用いた研究となっているが、臨床教室である強みを活かして、手術検体から分離した腫瘍浸潤マクロファージを使ったデータもあれば、より生理的意義が大きかったであろうと助言があった。また、exosome に含まれる miRNA の解析や Akt inhibitor の作用への直接効果を調べたかどうか質問があった。これらの質問に申請者は行った実験に言及し、適切に議論することができた。これらのことから、審査員一同、申請者の研究は、学位研究として十分な内容のものであると判断した。

学位論文要旨

	氏名	冨田 理生
論文題目	Macrophage-derived exosomes attenuate the susceptibility of oral squamous cell carcinoma cells to chemotherapeutic drugs through the AKT/GSK-3β pathway (マクロファージ由来エクソソームはAKT/GSK-3β経路を介して口腔扁平上皮癌細胞の抗癌剤感受性を減弱させる)	

(論文要旨)

【目的】口腔扁平上皮癌組織においては、癌間質へのリンパ球、マクロファージ、好中球などの高度な集積がしばしば認められ、癌細胞とともにがん微小環境が形成されている。その構成細胞の一つである腫瘍関連マクロファージ (TAM) は、癌細胞の増殖促進、血管新生誘導、細胞外基質のリモデリング、がん転移の促進、抗腫瘍免疫の抑制作用を有しており、癌の悪性進展を促進する。また、TAMは化学療法を受けた癌組織に浸潤し、抗癌剤の耐性獲得にも関与することが報告されている。しかしながら、口腔扁平上皮癌 (OSC) の抗癌剤耐性獲得におけるTAMの関与については十分に明らかにされていない。

エクソソームは多様な細胞から細胞外に分泌される膜小胞で、近年、排出されたエクソソームが他の細胞内に取り込まれ、内包物質 (タンパク質、脂質、核酸など) を介して取り込んだ細胞の機能に影響を及ぼすことが明らかにされ、エクソソームが細胞間情報伝達物質として機能すると考えられるようになってきている。我々はこれまでに、OSC細胞が分泌するエクソソームに着目した研究を行い、①OSC細胞の分泌するエクソソームはOSC細胞自身の増殖・遊走・浸潤を濃度依存的に促進し、それらの作用は紫外線およびプロテイナーゼK処理により減弱すること、②エクソソーム処理によりOSC細胞のAkt、ERK、JNKのリン酸化が亢進し、それらの阻害剤はエクソソームにより誘導されるOSC細胞の増殖・遊走・浸潤を抑制することを報告し、OSCにおいて癌細胞分泌エクソソームが腫瘍の発育・進展を促進していることを明らかにしてきた。そこで、本研究ではTAMが分泌するエクソソームがOSC細胞の抗癌剤感受性に及ぼす影響について検討した。

【方法】ヒト単球様細胞株THP-1を10 nMのPMA存在下に24時間培養、また、健常人末梢血よりFicoll-Paqueを用いた密度勾配遠心法にて分画、採取した末梢血由来単球 (PBMC) を、5 ng/mLのGM-CSFの存在下に7日間培養し、両細胞をマクロファージに分化させた。その後、THPおよびPBMC由来マクロファージ (PHM) を無血清状態で48時間培養し、培養上清からエクソソームを分離した。そして、OSC細胞の増殖、遊走、浸潤に及ぼす分離したエクソソームの影響をそれぞれWST-1アッセイ、Wound healing assay、Invasion assayにて検討するとともに、両エクソソーム中のケモカインレベルをケモカインアッセイにて検討した。さらに、抗癌剤感受性に対する影響を検討するため、100 μMの5-FUあるいはCDDPの存在および非存在下にOSC-4細胞をマクロファージの培養上清あるいはエクソソームを含む培養液で培養した後、増殖、アポトーシス、細胞周期に及ぼす影響をそれぞれWST-1アッセイ、Annexin-VおよびPI染色によるフローサイトメトリー法を用いて検討した。

【結果】THP-1およびPHM細胞由来エクソソームはともに時間依存的にOSC-4細胞に取り込まれ、濃度依存的にOSC-4細胞の増殖を促進した。OSC-4細胞の遊走および浸潤はTHP-1エクソソームにより促進されたが、PHMエクソソームにでは影響されなかった。THP-1由来エクソソームに含まれるケモカインレベルはCCL-1、-2、-3、-4、-20、-24、CXCL-8、-10および-13いずれにおいても、PHM由来エクソソームの1.5倍以上であった。OSC-4細胞の5-FU、CDDPに対する感受性は、THP-1およびPHM由来マクロファージの培養上清、両細胞由来エクソソームの添加により濃度依存的に低下した。5-FUおよびCDDP処理はOSC-4細胞にG2 arrestおよびアポトーシスを誘導したが、マクロファージ由来エクソソーム添加によりそれらは抑制された。さらに、両細胞由来エクソソームはOSC-4細胞においてAktならびにGSK-3βのリン酸化を亢進し、抗癌剤処理によるAktのリン酸化抑制効果を打ち消した。そこで、両細胞由来エクソソームの存在下、PI3K阻害剤（LY294002）あるいはAKT阻害剤（MK-2206）を併用すると、抗がん剤に対する感受性は増強した。

【考察】マクロファージ由来エクソソームはOSC細胞に取り込まれ、OSC細胞にG2 arrestを誘導するとともに、アポトーシスの誘導抑制、AKT/GSK-3βシグナル経路の活性化をもたらし、抗癌剤感受性を低下させることが明らかとなった。

氏　名（本籍）	野上　祥子　　（兵庫県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第108号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月4日
学位論文題目	Radiographic diagnosis of Pneumoconioses by AIR Pneumo-trained physicians: Comparison with low-dose thin-slice computed tomography （AIR Pneumo 受講者によるじん肺の胸部Ｘ線診断能：低線量薄層CTとの比較）
発 表 誌 名	Journal of occupational health. 62(1):e12141.2020年7月27日

審査委員　主査　教授　横山　彰仁
副査　教授　山上　卓士
副査　教授　木村　智樹

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

	氏　名	野上　祥子

審査委員	主査氏名	横山　彰仁	印
	副査氏名	山上　卓士	印
	副査氏名	木村　智樹	印

題　目　Radiographic diagnosis of Pneumoconioses by AIR Pneumo-trained physicians: Comparison with low-dose thin-slice computed tomography
(AIR Pneumo 受講者によるじん肺の胸部X線診断能：低線量薄層 CT との比較)

著　者　Shoko Nogami, Naw Awn J-P, Munenobu Nogami, Tomomi Matsui, Nlandu Roger Ngatu, Taro Tamura, Yukinori Kusaka, Harumi Itoh, Narufumi Suganuma

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Journal of occupational health. 62(1):e12141.　2020 年 7 月 27 日

要　旨

【背景・目的】胸部単純写真を用いた、2000 年改訂版 ILO International Classification of Radiograph of Pneumoconiosis (ILO/ICRP2000) の分類法は世界中で広く用いられているが、この手法を理解し、日常臨床に取り入れるためには、ある一定のトレーニングを要する。AIR Pneumo (The Asian Intensive Reader of Pneumoconiosis) はこれに基づき、胸部単純写真の診断能力を改善するための研修プログラムである。また、AIR Pneumo プログラムの認定基準は、米国の National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) B Reader (NIOSH 認定医師) の認定基準に類似している。

一方、胸部 CT は肺病変の診断において標準的かつ確実な手法として確立しており、特に薄層 CT は、肺の二次小葉を描出するため粒状影及び線状網状陰影などの早期塵肺における画像所見を特徴づけることが出来、他の診断方法と比して優れている。しかしながら、じん肺審査・評価において CT は採用されていない。

今回、申請者らは、AIR Pneumo プログラムは、薄層 CT で validate された職業環境関連肺疾患の胸部単純写真所見の診断能を向上させることができる、との仮説をたて、これを証明すること

を目的に研究した。具体的には、建設労働者において薄層 CT にて検出される職業環境関連肺疾患所見の頻度を見出すことと、胸部単純写真における当該所見の診断能を AIR Pneumo 認定医師及び NIOSH 認定医師により評価させ比較することである。

【方法】97 例の男性建設労働者を対象に低線量薄層 CT と胸部単純撮影を同一日に行った。NIOSH 認定医師と放射線診断専門医がそれぞれ薄層ＣＴを独立して読影した。薄層 CT 読影における両者の一致所見を基準として、胸部単純画像による診断能と統計学的に比較した。胸部単純画像は NIOSH 認定医師 1 名と 3 名の AIR Pneumo 認定医師からなる 4 人の医師により ILO/ICRP2000 に従って独立読影された。

【結果・考察】薄層 CT にて、97 例のうち 9 例に不整形または線状陰影、44 例に胸膜プラークが認められた。不整形陰影については、4 人の読影者は胸部単純画像上、9 例のうちそれぞれ 5、4、3、2 例を指摘した。同様に胸膜プラークについて、44 例のうち、各人 16、15、9、5 例を指摘した。また、薄層 CT の読影結果を基準としたときに、訓練を受けた読影医が読影した胸部単純画像の不整形陰影に対する特異度は 94～100%であり、また胸膜プラークのそれは 86～96%であった。

薄層 CT で得られた結果を基準とすると、当然単純写真の感度は低いものの、様々な背景を持つ AIR Pneumo 認定医師あるいは NIOSH 認定医師による石綿関連疾患の診断能は、一定程度の感度と特異度を有していることがわかった。

【結論】建設労働者の薄層 CT 上、不整形陰影は 9.3%に見られ、また胸膜プラークは 45.4%に見られた。今回の検討のように低曝露者を対象とした胸部単純画像の読影では、軽微な所見を拾い上げる能力を問われることとなるが、AIR Pneumo 認定医師または NIOSH 認定医師による胸部単純写真の診断能は、ILO/ICRP2000 に沿った塵肺陰影の分類を行う上で、許容範囲内と考えられた。

以上のように、本論文はじん肺における薄層CTの有用性を示すと同時に、これまでの標準的に用いられる単純レントゲン写真の読影において、修練された医師の能力は許容範囲であり、修練の認定制度が役立つものであることが示された。以上のように、本研究は社会医学的に高い価値を有するものであり、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

別記様式第７号

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	野上 祥子
論 文 題 目	Radiographic diagnosis of Pneumoconioses by AIR Pneumo-trained physicians: Comparison with low-dose thin-slice computed tomography (AIR Pneumo 受講者によるじん肺の胸部X線診断能：低線量薄層 CT との比較)	

【背景】胸部単純写真は塵肺のスクリーニング検査として標準的な手法であり、再現性のある診断を行うための国際的基準である 2000 年改訂版 ILO International Classification of Radiograph of Pneumoconiosis (ILO/ICRP2000) は広く用いられている。しかしながら、この分類手法を公衆衛生学的な観点から理解し、日常臨床に取り入れるためには、ある一定のトレーニングを要する。AIR Pneumo (The Asian Intensive Reader of Pneumoconiosis) は ILO/ICRP 2000 に基づき、胸部単純写真の診断能力を改善するために計画された研修プログラムである。また、AIR Pneumo プログラムの認定基準は、米国の National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) B Reader (NIOSH 認定医師) の認定基準に評価項目が類似している。

胸部 CT は肺病変の診断において標準的かつ確実な手法として確立しており、肺病変の検出能や診断能の評価を行う上で基準となる検査方法である。特に薄層 CT は、肺の二次小葉を描出するため粒状影及び線状網状陰影などの早期塵肺における画像所見を特徴づけることが出来、他の診断方法と比して優れているとされている。

そこでわれわれは、AIR Pneumo プログラムは、薄層 CT で規定された職業環境関連肺疾患の胸部単純写真における診断能を向上させることができる、との仮説を立てた。

【目的】建設労働者において薄層 CT にて検出される職業環境関連肺疾患の頻度を見出すことと、その診断能を AIR Pneumo 認定医師及び NIOSH 認定医師により評価された胸部単純写真と比較することである。

【方法】97 例の男性建設労働者を対象に低線量薄層 CT と胸部単純撮影を同一日に行った。NIOSH 認定医師と放射線診断専門医がそれぞれ薄層ＣＴを独立して読影した。薄層 CT 読影における両者の一致所見を基準として、その診断能を胸部単純画像と統計学的に比較した。胸部単純画像は NIOSH 認定医師１名と３名の AIR Pneumo 認定医師からなる４人の医師により ILO/ICRP2000 に従って独立読影された。

【結果】薄層 CT にて、97 例のうち９例に不整形または線状陰影、44 例に胸膜プラークが見られた。胸部単純画像上、４人の読影者は不整形陰影のある９例のうち、それぞれ 5、4、3、2 例を指摘した。

同様に胸膜プラークのある44例のうち、16、15、9、5例を指摘した。
薄層CTの読影結果を基準としたときに、訓練を受けた読影医が読影した胸部単純画像の不整形陰影に対する特異度は94～100%であり、また胸膜プラークのそれは86～96%であった。
【考察】今回の検討により、様々な背景を持つAIR Pneumo認定医師あるいはNIOSH認定医師による胸部単純写真を用いた石綿関連疾患の診断能は、薄層CTで得られた結果を基準とすると、一定程度に高い感度と特異度を有していることがわかった。また我々の検討では、円形陰影、大陰影、びまん性胸膜陰影などの所見は薄層CT上見られず、これは比較的軽度の石綿を含む粉塵曝露歴を有する建設労働者の所見として矛盾しない結果であった。すなわち、低曝露者を対象とした胸部単純画像の読影では、軽微な所見を拾い上げる能力を問われることとなり、読影者を育成する上で確実な教育システムが求められると言える。結語として、建設労働者の薄層CT上、不整形陰影は9.3%に見られ、また胸膜プラークは45.4%に見られた。AIR Pneumo認定医師またはNIOSH認定医師による胸部単純写真の診断能は、ILO/ICRP2000に沿った塵肺陰影の分類を行う上で、許容範囲内と考えられた。

氏　名（本籍）	松島　幸生　　（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第109号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月4日
学位論文題目	Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome （双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー治療後の3歳時の神経発達障害について）
発 表 誌 名	Prenatal Diagnosis. 2020;40:1013-1019 2020年5月

審査委員　主査　教授　奥谷　文乃
副査　教授　山上　卓士
副査　教授　藤枝　幹也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

		氏　名	松島　幸生
審　査　委　員	主　査　氏　名	奥谷　文乃	印
	副　査　氏　名	藤枝　幹也	印
	副　査　氏　名	山上　卓士	印

題　目　Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome（双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー治療後の3歳時の神経発達障害について）

著　者　Sachio Matsushima、 Katsusuke Ozawa、 Rika Sugibayashi、 Kohei Ogawa、 Keiko Tsukamoto、 Osamu Miyazaki、 Seiji Wada、 Yushi Ito、 Haruhiko Sago

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Prenatal Diagnosis. 2020;40:1013- 1019　2020年5月

要　旨

【背景・目的】

一卵性双胎妊娠は300例に1例の頻度でみとめられる。ほとんどは単一胎盤から両児が栄養を受け、胎盤上の吻合血管を介して互いの循環に接続するといった特徴がある。吻合血管の血流バランスが崩れると双胎間輸血症候群（TTTS）を生じ、この発症率は10%と決して低くはない。TTTSは吻合血管を介し、受血児と供血児が存在し、いずれの児においても病態は異なれ、心不全をきたし、放置したときの致死率は６０%以上と報告されている。胎児鏡下レーザー手術（FLS）は胎盤吻合血管をレーザーで焼灼することにより、TTTSを治療する方法であり、わが国においては、本研究のおこなわれた国立成育医療研究センターで2002年から導入された。FLSにより、現在、両児の生存率は70%、1児以上の生存となれば90%以上に達している。しかしながら双胎であることおよびTTTSによる早産や胎内発育不全といった危険因子があることから、FLS治療をしてもなお、出生後の長期的な神経発達予後が注目されている。渉猟するかぎり、TTTSでFLSを施行された児の神経発達評価に関する報告は、例数が不十分であったり、評価時期が一定でなかったりすることで十分とはいえず、また画像検査による器質的検索もなされていない。

本研究ではわが国の東日本で最も多くのFLSがなされている施設において、神経発達について3歳時点での知能検査を行い、また胎生40週に相当する時期（修正40週）に実施した超音波検査およびMRI検査のデータとの相関を検索した。神経発達評価を機能的かつ器質的におこなうことを目的としている。

【方法】

2003～2014 年に国立成育医療研究センターで TTTS に対して FLS を施行後の生存児の神経発達予後を後方視的に調査した。対象は妊娠 16～26 週に TTTS に対して FLS を施行した一絨毛膜二羊膜双胎である。本研究は国立成育医療研究センター内の倫理委員会において承認されている。TTTS の診断には羊水過少児と羊水過多児の共存により確定され、病期分類には Quintero 分類を使用した。胎盤吻合血管は YAG レーザーを用いて焼灼凝固した。FLS 後、出生までは毎週、パルスドップラーを含めた超音波検査で胎児の状態を評価した。出生児は超音波検査で脳の形態評価を行い、修正 40 週前後に 1.5 テスラの MRI 装置で脳画像を撮像した。生存児の神経発達評価は修正 3 歳前後に小児科医師により津守式または新版 K 式による発達指数（DQ）で行われた。神経発達遅延は 70 点＜DQ と定義した。脳性麻痺（Cerebral palsy: CP）、両側性失明、両側性難聴、神経発達遅延を神経発達障害（Neurodevelopmental impairment: NDI）と定義した。FLS 施行妊娠週数、分娩時週数、出生体重、Quintero 分類ステージ、異常超音波検査所見、在胎不当過小、供血児/受血児の生存数をロジスティック回帰分析で NDI 移行に対する予測変数として解析した。統計解析は Stata 13 ソフトウェア・プログラムを用いて行い、P 値＜0.05 を有意差ありとした。

【結果】

2003～2014 年に FLS を施行した一絨毛膜二羊膜双胎 424 例のうち、上記の条件を満たし追跡可能であった、110 例の双胎からの 188 児を対象とした。MRI は 97.9%（184/188）で行われた。FLS を施行した平均週数は 21.2±2.3 週であり、平均分娩週数は 33.3±3.4 週であった。供血児が 84 例（44.7%）、受血児が 104 例（55.3%）であった。出生体重の平均は供血児で 1609g、受血児で 1895g であった。修正 3 歳±6 ヶ月での神経発達評価では CP6 例（3.2%）、神経発達遅延 12 例（6.4%）であった。NDI は全体で 16 例（8.5%）に認めた。供血児と受血児の NDI の発生率はそれぞれ、8.3%と 8.7%と大きな差はなかった。脳 MRI で孔脳症・多発梗塞巣などの異常所見を認めたものは NDI16 例中 9 例（56%）であった。CP の 6 例は全例に脳 MRI で異常所見を認めた。一方で、CP のない神経発達遅延のある 10 例中、7 例は脳 MRI で異常所見を認めなかった。NDI のリスク因子としては分娩週数と出生児体重に有意な関連があった。

【考察】

TTTS で FLS 治療を行なって出生した児を追跡したところ、NDI （CP 含む）とは修正 3 歳時点で 8.5%（CP のみでは 3.2%）と非常に高値であった。NDI の発現には分娩週数と出生児体重が統計学的に関連が認められたが、在胎不当過小は関連を認めなかった。画像検査結果との関連では、CP 児は全例脳 MRI で異常所見を認めた。しかし、脳超音波検査で異常を認めた CP 児は 1/3 しかいなかった。このことから、脳 MRI は FLS 後の CP 発現の予測に有効と考えられる。

本研究のオリジナリティは、TTTS に対し FLS を施行した児に関し、症例数の多い施設において長期的な神経発達予後を系統的な脳画像を含めて評価した点にある。本研究の限界は当センターで分娩となった児に限られた分析という点、神経発達評価方法が日本独自のものである点、NDI の危険因子を分析した際のサンプルサイズが小さく、多変量解析はできなかった点、神経発達予後に影響を及ぼすことが知られている患者の社会的および学歴に関する情報が不足している点である。

TTTS は頻度は低いとはいえ、発症を避けることのできない疾患である。FLS 治療により生命予後がかなり改善したものの、出生児の神経発達障害が高い頻度で起こるという課題も残されている。本研究によって得られた成果を活用し、FLS の手法・実施時期・早産予防治療などを工夫すれば、本課題の解決に近づくことができる。その点で、本研究は医学的のみならず社会的にも極めて有用と考えられる。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

学位論文要旨

	氏名	松島 幸生
論文題目	Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome (双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー治療後の3歳時の神経発達障害について)	

(論文要旨)

1. Introduction

一絨毛膜性 (MC) 双胎は、両児が胎盤を共有しており、胎盤上の吻合血管を介して互いの循環に接続するといった特徴がある。MC双胎では吻合血管の血流バランスが崩れると双胎間輸血症候群 (TTTS) を生じる。TTTSはMC双胎の死亡率で最も多い原因である。胎児鏡下レーザー手術 (FLS) は胎盤吻合血管をレーザーで焼灼することにより、TTTSを治療する方法である。現在、両児の生存率は70%、1児以上の生存となれば90%以上に達している。FLS後の長期的な神経発達予後が注目されている。日本では2016年までに1660例のFLSが施行されているが、日本における神経発達の長期予後についての論文はいまだない。また、FLS施行後の生存児において、脳MRIによって脳形態評価を行った文献はほとんどなく、MRI検査を組み合わせたFLS後の生存児の長期的な神経発達評価は十分には行われていなかった。

そこで、本研究では日本におけるFLS後の生存児の修正3歳での神経発達予後を調査することを目的とした。また、神経発達障害 (NDI) に関連する予後因子の同定、異常な脳MRI所見とその後のNDIとの関連についても調べた。

2. Materials and methods

我々は、2003～2014年に国立成育医療研究センターでTTTSに対してFLSを施行後の生存児の神経発達予後を後方視的に調査した。対象は妊娠16～26週にTTTSに対してFLSを施行した一絨毛膜二羊膜双胎である。本研究は国立成育医療研究センター内の倫理委員会において承認されている。TTTSの診断には1児の羊水過少 (MVP≦2cm)、他児の羊水過多 (MVP≧8cm) を、病気分類にはQuintero分類を使用した。胎盤吻合血管はYAGレーザーを用いて焼灼凝固した。FLS後、出生までは毎週、パルスドップラーを含めた超音波検査で胎児の状態を評価した。出生児は超音波検査で脳の評価を行い、修正40週頃に1.5テスラのMRI装置で脳画像を撮像した。生存児の神経発達評価は修正3歳前後に小児科医師により津守式または新版K式による発達指数 (DQ) で行われた。神経発達遅延は70点<DQと定義した。NDIは脳性麻痺、両側性失明、両側性難聴、または神経発達遅延と定義した。FLS施行妊娠週数、分娩時週数、出生体重、Quintero分類ステージ、異常ドップラー所見、SGA児、ドナー児/レシピエント児の生存数をロジスティック回帰分析でNDI移行に対する予測変数として解析した。統計解析はStata 13ソフトウェア・プログラムを用いて行い、P値<0.05を有意差ありとした。

3. Results

2003～2014年にFLSを施行した一絨毛膜二羊膜（MD）双胎は424例だった。他院で分娩となった282例、11例の自然流産、10例の子宮内両児死亡を除く、121例が当院で管理を行った。
最終的に110のMD双胎で188例の児を対象とした。MRIは97.9%（184/188）で行われた。FLSを施行した平均週数は21.2±2.3週であり、平均分娩週数は33.3±3.4週であった。ドナー児が84例（44.7%）、レシピエント児が104例（55.3%）であった。出生体重の平均はドナー児で1609g、レシピエント児で1895gであった。修正3歳±6ヶ月での神経発達評価ではCP6例（3.2%）、神経発達遅延12例（6.4%）であった。NDIは全体で16例（8.5%）に認めた。ドナー児とレシピエント児のNDIの発生率はそれぞれ、8.3%と8.7%であった。脳MRIで異常所見を認めたものはNDI16例中9例（56%）であった。CPの6例は全例に脳MRIで異常所見を認めた。一方で、CPのない神経発達遅延のある10例中、7例は脳MRIで異常所見を認めなかった。NDIのリスク因子としては分娩週数と出生児体重に有意な関連があった。

4. Discussion

これはTTTSのためにFLSを施行した児の長期的な神経発達予後を系統的な脳画像を含めて評価した最初の論文である。CPとNDIは修正3歳時点でそれぞれ3.2%と8.5%に認めた。分娩週数と出生児体重がNDIと関連していたが、SGA児はNDIとは関連を認めなかった。このことから、分娩時週数はNDI発生の独立リスク因子と考えられた。CPとなった児は全例、脳MRIで異常所見を認めた。しかし、脳超音波検査で異常を認めたCP児は1/3しかいなかった。このことから、脳MRIはFLS後の神経発達遅延の予測ではなく、CP発現の予測に有効かもしれない。
本研究の強みはコホートの大きさ、そして神経発達評価に脳MRIを組み合わせた点である。本研究の限界は当センターで分娩となった児に限られた分析という点、神経発達評価方法が日本独自のものである点、NDIの危険因子を分析した際のサンプルサイズが小さく、多変量解析はできなかった点、神経発達予後に影響を及ぼすことが知られている患者の社会的および学歴に関する情報が不足している点である。

氏　名（本籍）	上村　直　　（和歌山県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第110号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月4日
学位論文題目	Adverse effects of prolonged postoperative hospital stay on long-term survival of pancreatic adenocarcinoma （膵癌手術後の入院期間が長期生存に及ぼす影響）
発 表 誌 名	Annals of Cancer Research and Thetrapy, 2021; 29(1): 11-16 DOI https://doi.org/10.4993/acrt.29.1 2021年1月26日

審査委員　主査　教授　内田　一茂
副査　教授　降幡　睦夫
副査　教授　井上　啓史

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

氏　名	上村　直

審査委員	主査氏名	内田　一茂	印
	副査氏名	降幡　睦夫	印
	副査氏名	井上　啓史	印

題　目　Adverse effects of prolonged postoperative hospital stay on long-term survival of pancreatic adenocarcinoma（膵癌手術後の入院期間が長期生存に及ぼす影響）

著　者　Sunao Uemura, Teiichi Sugiura, Yukiyasu Okamura, Takaaki Ito, Yusuke Yamamoto, Ryo Ashida, Kazuhiro Hanazaki and Katsuhiko Uesaka

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Annals of Cancer Research and Thetrapy, 2021; 29(1): 11-16
DOIhttps://doi.org/10.4993/acrt.29.11
2021年1月26日

要　旨

【背景・目的】

膵癌は、いまだ予後不良の消化器癌の一つであるが、その原因にはいくつもの因子があげられている。その一つとしては膵癌に対する手術は合併症が他の消化器癌の手術と比較して多く、それが原因で死亡もしくは術後補助化学療法の導入の遅延などがまず予想される。食道癌においては、合併症が原因で術後補助化学療法が導入できずに予後に影響することが報告されており、大腸癌においては根治切除ができたとしても合併症により炎症が遷延することで免疫機能が落ちることで予後に影響することが報告されている。そこで今回上村らは、腫瘍、術後合併症、在院日数、術後補助化学療法の有無を含む様々な因子と予後について検討した。

【方法】

2007年から2014年に静岡県立静岡がんセンターにて行われた膵癌手術症例295例を対象として解析した。ただし術後死亡した2例は対象外とした。

【結果・考察】

男性173例、女性120例。平均年齢は69.0歳（33-88歳）。術式は、膵頭十二指腸切除228例、膵体尾部切除62例、膵全摘3例で、このうち118例に門脈合併切除を、8例に腹腔動脈合併切除行った。手術時間は平均408分（129-932分）、出血量は850ml（76-5006ml）、輸血は27例に行

われた。腫瘍については、部位は頭部 231 例、体尾部 62 例、TNM 分類では T1（腫瘍が膵臓に限局しており，最大径が 20mm 以下である）6 例、T2（腫瘍が膵臓に限局しており，最大径が 20mm を超えている）7 例、T3（腫瘍の浸潤が膵を超えて進展するが，腹腔動脈（CA）もしくは上腸間膜動脈（SMA）に及ばないもの）、T4（腫瘍の浸潤が CA もしくは SMA に及ぶもの）16 例であった。所属リンパ節への転移が認められたものは 221 例、組織学的には高分化 90 例、中分化 196 例、低分化 7 例であった。また腫瘍マーカーである CA19-9 が 300 を超えるものが 84 例、300 未満が 209 例であった。術後在院日数は平均 20 日（7-189 日）、術後合併症ありが 163 例、術後補助化学療法をされたものは 204 例であった。

術後合併症については、Clavien-Dindo 分類を用いると 0（合併症なし）130 例、Ⅰ 13 例、Ⅱ 50 例、Ⅲa 86 例、Ⅲb 5 例、Ⅳ 9 例であった。合併症の詳細は、膵液漏（Grade B/C）69 例、切開部 surgical site infection（SSI）27 例、臓器体腔 SSI98 例、胃排出遅延 17 例、腹腔内膿瘍 13 例、クロストリディウム腸炎 9 例、腹膜炎 5 例、出血 3 例、胆汁漏 3 例、門脈血栓 2 例、カテーテル感染 2 例、肝膿瘍 2 例、肺炎 2 例であった。

全患者の生存期間中央値は 24 ヶ月、観察期間は 56 ヶ月だった。Clavien-Dindo 分類でわけた生存期間中央値は 0（合併症なし）24 ヶ月、Ⅰ 24 ヶ月、Ⅱ 26 ヶ月、Ⅲa 26 ヶ月、Ⅲb /Ⅳ 27 ヶ月で合併症の重症度によって差はなく、Clavien-Dindo 分類と予後には関係がないことがわかった。しかし在院日数については、6 週間以内のものは生存期間中央値が 24 ヶ月なのに対して 6 週間を超えたものは 14 ヶ月と有意に差があった（$p<0.008$）。

それぞれの因子と生存期間中央値の関係を多変量解析すると、年齢（70 歳未満）（HR:1.39, $p=0.038$）、術後在院日数 6 週間以内（ハザード比（HR）:1.82, $p=0.005$）、CA19-9（300 未満）（HR:1.79, $p<0.001$）、リンパ節転移（HR:2.92, $p<0.001$）、術後補助化学療法（HR:1.73, $p=0.002$）が独立したより良好な長期予後が望める因子であった。術後合併症による入院期間の延長が、術後補助化学療法の導入が遅れ予後に関わることが予想されるが、この解析ではそれぞれは独立した因子で別なものであることがわかった。

術後在院日数が 6 週間を超えることが予後に関与する因子であることが示されたが、在院日数の延長に関係する合併症について検討すると、膵液漏（Grade B/C）（$p<0.001$）、臓器体腔 SSI（$p<0.001$）、腹腔内膿瘍（$p<0.001$）があげられた。術後在院日数が予後に関与していることについては、これらの合併症が在院日数に関与するが予後には影響しないことより、合併症以外の様々な因子が関与していることがわかった。術後在院日数を短くすることは、術後合併症だけでなく患者背景、患者教育をはじめとする術前の管理から常に考えておく必要があると言える。

【結論】

Clavien-Dindo分類による合併症は膵癌手術症例における予後とは関係が認められなかった。一方術後在院日数が 6 週間を超えることは、所属リンパ節転移、CA19-9高値（>300）、術後補助化学療法の欠如と同じく予後不良となる因子であることがわかった。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

学位論文要旨

氏名	上村 直

論文題目	Adverse effects of prolonged postoperative hospital stay on long-term survival of pancreatic adenocarcinoma (膵癌手術後の入院期間が長期生存に及ぼす影響)

(論文要旨)

背景：膵臓手術では術後合併症の頻度が多く、時に合併症が術後死亡や長期成績に影響することがある。術後長期成績に合併症が関与する原因として術後補助化学療法の欠落が原因とされ、食道癌術後入院期間の延長が補助化学療法の欠落と長期予後に影響すると報告されている。大腸癌領域においては術後合併症が術後の炎症所見の遷延により免疫機能の低下を来し、そのため術後補助化学療法によらず術後合併症が予後因子と報告されている。一方、膵癌においては、術後合併症や術後入院期間、補助化学療法の有無についての検討は十分ではない。

対象と方法：2007 年から 2014 年に静岡県立静岡がんセンターで膵癌に対して手術を施行した 295 例を対象とした。術後死亡の 2 例は対象外とした。

結果：平均年齢は 69 歳で、男性は 173 例であった。膵頭十二指腸切除術（PD）228 例、膵体尾部切除術（DP）62 例、膵全摘術（TP）3 例、このうち門脈合併切除術を 118 例に併施した。平均手術時間は 408 分、平均出血量得は 850ml であった。術後入院期間は平均 20 日、合併症は 165 例に認めた。また、204 例に術後補助化学療法を施行した。術後合併症分類（Clavien-Dindo 分類）で Grade0, I, II, IIIa, IIIb/IV で MST はそれぞれ、24, 24, 26, 26. 27 ヶ月と合併症の重症度によっては差を認めなかった。しかしながら、術後入院期間が 6 週未満では MST は 26 ヶ月である一方で 6 週以上では 14 ヶ月と有意差を認めた（$p = 0.008$）。多変量解析では、70 歳以上の年齢（OR: 1.39, $p = 0.038$）、術後 6 週以上の入院期間（OR: 1.82, $p = 0.005$）、CA19-9 高値（OR: 1.79, $p < 0.001$）、リンパ節転移（OR: 2.92, $p < 0.001$）、術後補助化学療法の有無（OR: 1.73, $p = 0.002$）がそれぞれ独立した長期予後因子であった。

考察：この研究では、術後合併症分類と予後には関連がないことが示された。術後合併症によって術後補助化学療法の導入の遅延や欠落につながる可能性はあるが、この研究では入院期間の延長と術後時補助各療法の有無は多変量解析でそれぞれ独立した予後因子であった。膵癌術後の重篤な合併症である膵液漏や腹腔内出血に対する集学的治療を適切に行うことで術後の免疫抑制を最小限にし、合併症からの回復を強化することが予後に寄与すると考えられた。また、入院期間が術後長期予後因子であることが示された。合併症が起こった場合にその複雑性とその合併症管理が成功するか否かによって入院期間は影響される可能性があり、さらに患者の全身状態によって合併症からの回復に必要な期間が決まる場合がある。したがって、入院期間は単なる全生存の直接的な因子ではなく、これらの術後合併症や手術内容、患者要因等の複数の因子を集約する指標としての役割を有する可能性があると考えられた。

氏　名（本籍）	山本　雅樹　　（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第111号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位論文題目	Brain hydrogen sulfide suppresses the micturition reflex via brain GABA receptors in rats （脳内硫化水素は脳内GABA受容体を介してラットの排尿反射を抑制する）
発 表 誌 名	Nitric Oxide. 104-105 ： 44~50 2020年　9月

審査委員　主査　教授　山口　正洋
副査　教授　井上　啓史
副査　教授　古谷　博和

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

		氏　名	山本　雅樹
審査委員	主査氏名	山口　正洋	印
	副査氏名	井上　啓史	印
	副査氏名	古谷　博和	印

題　目　Brain hydrogen sulfide suppresses the micturition reflex via brain GABA receptors in rats
(脳内硫化水素は脳内 GABA 受容体を介してラットの排尿反射を抑制する)

著　者　Masaki Yamamoto, Takahiro Shimizu, Suo Zou, Shogo Shimizu, Youichirou Higashi, Mikiya Fujieda, Motoaki Saito

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Nitric Oxide. 104-105 : 44~50　2020 年　9 月

要　旨

【背景・目的】

硫化水素(Hydrogen Sulfide;H_2S)は有毒ガスと認識されているが、脳、肺、心臓、消化管などで生合成され、一酸化窒素や一酸化炭素と同様のガス性伝達物質として、神経伝達調節、平滑筋弛緩、細胞保護や抗炎症など様々な生理活性を有することが明らかとなっている。排尿機能調節における H_2S の役割については、H_2S が膀胱における内因性弛緩因子である可能性が高知大学医学部薬理学講座より初めて報告された。一方、排尿機能調節に関わる脳においてもH_2Sは生合成されるが、脳内H_2Sが排尿機能調節に果たす役割は不明である。そこで、脳内H_2Sが排尿反射におよぼす影響、およびその脳内機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ウレタン麻酔下の雄性 Wistar 系 rat を実験に用いた。膀胱内圧測定(CMG)のためカテーテルを膀胱に挿入し、その後脳室内投与(icv)のための開頭術、また静脈内投与(iv:icv した薬物が体循環への漏出による影響を調べる目的で実施)のため大腿静脈へのカテーテル挿入を行った。施術 2 時間後、生理食塩水を膀胱内へ持続注入(12 ml/h)することで CMG を開始し、その 1 時間後に H_2S ドナーである GYY4137(GYY、3 or 10 nmol/rat)または非選択的H_2S合成酵素阻害薬であるAOAA(30 or 100 μg/rat)を脳室内または静脈内に投与した。また、H_2Sの生理作用にGABA受容体が関与する例が知られていることから、$GABA_A$ 遮断薬 SR95531(SR、0.1 nmol/rat)または $GABA_B$ 遮断薬 SCH50911(SCH、0.1 nmol/rat)の脳室内前処置の影響を評価した。GYY または AOAA 投与 30 分前から投与直前(-30～0 分)、および投与直後から 30 分間隔(0～30 分、30～60 分、60～90 分)の排尿間隔(ICI、排尿頻度の指標)

および最大膀胱排尿圧(MVP、膀胱収縮力の指標)の平均値を求め、これら値から icv あるいは iv 前後での変化率を算出し、比較した。

【結果】

①GYY の icv は用量依存的に ICI を延長したが、MVP には有意な影響を与えなかった。また同用量 GYY の iv による ICI の有意な変化は認めなかった。②AOAA の icv は用量依存的に ICI を短縮したが、MVP には有意な影響を与えなかった。また同用量 AOAA の iv による ICI の有意な変化は認めなかった。さらに AOAA の icv は、残尿量や排尿効率に影響を与えずに、一回排尿量と膀胱容量を有意に減少させた。③AOAA の icv によって誘発された ICI 短縮は、GYY の脳室内前処置下で有意に抑制された。④SR または SCH の脳室内前処置は、GYY の icv によって誘発される ICI の延長を有意に抑制した。

【考察・結論】

①の結果から、GYY の脳室内投与による H_2S 供給は、膀胱収縮性には影響を与えずに、中枢性に排尿反射を抑制することが推測された。また②の結果から、AOAA の脳室内投与による H_2S 生合成阻害は膀胱収縮性には影響を与えずに、中枢性に排尿反射を促進させるものと考えられた。一方で AOAA は非選択的な阻害薬であることから、③AOAA 脳室内投与による ICI の短縮に対する H_2S 供給の影響を検討し、AOAA による排尿反射抑制には少なくとも脳内における内因性 H_2S の産生低下が関与する可能性が考えられた。続いて、④の結果より、GYY 脳室内投与は脳内 $GABA_A$ および $GABA_B$ 受容体を介して排尿反射を抑制すると考えられた。これは H_2S が脳内 GABA 受容体機能を調節し、脳内 GABA 受容体が排尿反射抑制に関与するというこれまでの知見と整合していた。

以上より、脳内 H_2S は、膀胱収縮性に影響せず、脳内 $GABA_A$ および $GABA_B$ 受容体を介してラットの排尿反射を抑制することが明らかとなった。

以上本論文は、H_2S の中枢神経系における排尿調節機構について、脳室内への薬剤投与と排尿生理機能測定を組み合わせた詳細な解析によって明らかにした。この知見は、未だ末梢性に作用する排尿治療薬しか存在しない段階において、中枢性に作用する新たな排尿治療薬の開発に結びつく、非常に重要なものと考えられる。

よって、審査員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

別記様式第7号

学位論文要旨

	氏名	山本 雅樹
論文題目	Brain hydrogen sulfide suppresses the micturition reflex via brain GABA receptors in rats (脳内硫化水素は脳内GABA受容体を介してラットの排尿反射を抑制する)	

(論文要旨)

【背景】硫化水素(Hydrogen Sulfide;H_2S)は有毒ガスと認識されているが、脳、肺、心臓、消化管などで生合成され、一酸化窒素や一酸化炭素と同様のガス性伝達物質として、様々な生理学的作用(神経伝達調節、平滑筋弛緩、細胞保護や抗炎症など)を有することが明らかとなっている。排尿機能調節におけるH_2Sの役割については、H_2Sが膀胱における内因性弛緩因子である可能性が高知大学医学部薬理学講座より初めて報告された。一方、排尿機能調節に関わる脳においてもH_2Sは生合成されるが、脳内H_2Sが排尿機能調節に果たす役割は不明である。

【目的】脳内H_2Sが排尿反射におよぼす影響、およびその脳内機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】ウレタン麻酔下の雄性Wistar系ratを実験に用いた。膀胱内圧測定(CMG)のためカテーテルを膀胱に挿入し、その後脳室内投与(icv)のための開頭術、また静脈内投与(iv:icvした薬物が体循環への漏出による影響を調べる目的で実施)のため大腿静脈へのカテーテル挿入、を行った。施術2時間後、生理食塩水を膀胱内へ持続注入(12 ml/h)することでCMGを開始し、その1時間後にGYY4137(GYY、H_2Sドナー、3 or 10 nmol/rat)またはAOAA(非選択的H_2S合成酵素阻害薬、30 or 100 μg/rat)を脳室内または静脈内に投与した。また、脳室内投与GYYによって誘発された反応に対するSR95531(SR、$GABA_A$遮断薬、0.1 nmol/rat)またはSCH50911(SCH、$GABA_B$遮断薬、0.1 nmol/rat)脳室内前処置の影響も評価した。GYYまたはAOAA投与30分前から投与直前(-30～0分)、および投与直後から30分間隔(0～30分、30～60分、60～90分)の排尿間隔(ICI、排尿頻度の指標)および最大膀胱排尿圧(MVP、膀胱収縮力の指標)の平均値を求め、これら値からicvあるいはiv前後での変化率を算出し、比較した。

【結果】①GYYのicvは用量依存的にICIを延長したが、MVPには有意な影響を与えなかった。また同用量GYYのivによるICIの有意な変化は認めなかった。②AOAAのicvは用量依存的にICIを短縮したが、MVPには有意な影響を与えなかった。また同用量AOAAのivによるICIの有意な変化は認めなかった。さらにAOAAのicvは、残尿量や排尿効率に影響を与えずに、一回排尿量と膀胱容量を有意に減少させた。③AOAAのicvによって誘発されたICI短縮は、GYYの脳室内前処置下で有意に抑制された。④SRまたはSCHの脳室内前処置は、GYYのicvによ

って誘発されるICIの延長を有意に抑制した。

【考察】①の結果から、GYYの脳室内投与によるH_2S供給は、膀胱収縮性には影響を与えずに、中枢性に排尿反射を抑制することが推測された。また②の結果から、AOAAの脳室内投与によるH_2S生合成阻害は膀胱収縮性には影響を与えずに、中枢性に排尿反射を促進させるものと考えられた。一方でAOAAは非選択的な阻害薬であることから、③AOAA脳室内投与によるICIの短縮に対するH_2Sを供給の影響を検討した。結果、予めGYYによりH_2Sを供給しておくことでAOAAによるICI短縮が抑制されたことから、AOAAによる排尿反射抑制には少なくとも脳内における内因性H_2Sの産生低下が関与する可能性が考えられた。以上から、脳内の内因性H_2Sが、排尿反射の抑制に関与することが示唆された。続いて、H_2Sは脳内GABA受容体機能を調節する、脳内GABA受容体が排尿反射抑制に関与する、との報告を踏まえ、GYY脳室内投与によるICI延長の機序をGABA受容体に注目して検討を行った。④の結果、$GABA_A$および$GABA_B$受容体遮断薬の脳室内前投与がGYY脳室内投与によるICI延長を抑制した、より、GYY脳室内投与は脳内$GABA_A$および$GABA_B$受容体を介して排尿反射を抑制すると考えられた。

【結論】脳内H_2S は、膀胱収縮性に影響せず、脳内$GABA_A$および$GABA_B$受容体を介してラットの排尿反射を抑制することが明らかとなった。

氏　名（本籍）	小森　香　　（栃木県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第112号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位論文題目	Verbal Abuse during Pregnancy Increases frequency of newborn hearing screening referral: The Japan Environment and Children's Study （妊娠中に受けた暴言による新生児聴覚スクリーニング要精査の増加(JECS)）
発 表 誌 名	Child Abuse & Neglect, 90: 193-201 2019年４月

審査委員　主査　教授　奥谷　文乃
副査　教授　兵頭　政光
副査　教授　安田　誠史

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

		氏　名	小森　香
審査委員	主査氏名	奥谷　文乃	印
	副査氏名	兵頭　政光	印
	副査氏名	安田　誠史	印

題　目　Verbal Abuse during Pregnancy Increases frequency of newborn hearing screening referral: The Japan Environment and Children's Study
(妊娠中に受けた暴言による新生児聴覚スクリーニング要精査の増加(JECS))

著　者　Kaori Komori, Masahiro Komori, Masamitsu Eitoku, Sifa Marie Joelle Muchanga, Hitoshi Ninomiya, Taisuke Kobayashi, Narufumi Suganuma, the Japan Environment and Children's Study (JECS) Group

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Child Abuse & Neglect, 90: 193-201　2019年4月

要　旨

【背景・目的】

ドメスティック・バイオレンスが社会問題として取り沙汰される中、妊婦が胎児の父親である場合が多いパートナーから受ける暴力についても大きな関心が持たれている。妊婦であることから、暴力は身体的・性的よりも、情緒的なものが多く、暴言を浴びせるなどによる精神的苦痛が、産後うつや育児放棄を誘発する可能性が報告されている。一方で、このような妊娠中に受ける情緒的暴力が胎児へ及ぼす影響についてはほとんど報告がない。環境省による出生コホート研究のエコチル調査（JECS）にて収集されたデータを用いて、妊娠中にパートナーから妊婦が受けた暴言による情緒的暴力が胎児の発達に及ぼす影響を検討した。特に児の感覚機能の指標として、新生児聴覚スクリーニング検査（NHS）結果を解析に利用した。

【方法】

2011年1月から2014年3月までにJECSの全国15地域からのデータに登録された104,102人から、妊娠中に実施された質問票調査において、妊娠中にパートナーから受けた暴言と暴力の頻度に関する質問に有効回答があり、かつNHSが実施された79,985組の妊婦とその児を解析対象とした。危険因子を2種類のドメスティック・バイオレンス（暴言と暴力）とし、潜在的交絡因子として妊婦・児の特性それぞれ8項目ずつをとりあげNHS結果との関連を解析した。多変量解析にはロジステック回帰分析を用い、各共変量の欠損値を多重代入法によって推定してから解析を行った。

【結果・考察】

79,985 組の妊婦とその児のうち、10,786 (13.5%)人の妊婦がパートナーから暴言を受けており、978 (1.2%) 人が暴力を受けていた。暴言が「全くなし・稀にあり・ときどき／しばしばあり」の 3 群に分けると、妊婦の特性として、年齢・教育歴・収入・出産回数・飲酒・喫煙・騒音環境・psychological distress のスケールである K6 のスコアが暴言に有意に関連しており（χ 2 検定)、いわゆる社会的に不遇で不健康な生活をしている妊婦が暴言を受ける傾向が強かった。児の特性としては性別・出生児体重・在胎期間・Apgar スコア・ビリルビン濃度・頭顔面奇形・NICU 滞在期間などと暴言との間には有意な関連はなく、多胎児の方が単胎児よりも暴言を受けている傾向にあった。

また、787 (0.98%) 人の児が NHS にて要精査となった。パートナーからの暴言の頻度が増えると要精査となった新生児の割合が増え、暴言が「全くなし」では 0.96%、「稀にあり」では 1.02%、「ときどき／しばしばあり」では 1.34%と増加し、傾向性の検定で有意であった (P=0.046)。潜在的交絡因子の影響を調整する多変量解析を行うと、妊娠中にパートナーから暴言を受けていた妊婦の児が NHS で要精査となる割合は、暴言を受けていない妊婦の児と比べて有意に高かった（調整オッズ比 1.44; 95% 信頼区間: 1.05-1.98)。

なお、暴力については「全くなし／稀にあり・ときどき・しばしばあり」の 2 群に分けて検討したが、暴力と NHS 結果との間に有意な関連はなかった (P=0.393)。

本研究により、妊娠中のパートナーからの暴言が胎児の聴覚機能に影響を与える可能性が示された。その機序には暴言による妊婦の精神的なストレス、胎児が不快な環境にさらされること、暴言という騒音、の 3 点の影響の可能性があると考えた。

母体のストレスにより交感神経系が優位になり、アドレナリン・コルチゾールなどのホルモン分泌が起こると、末梢血管の収縮が起こり、子宮への血流を減少させ、結果として子宮内の成長を遅延させる可能性があるとされる。また、これらのホルモンが胎盤を通過し、胎児の神経系および免疫系に影響を及ぼす可能性が考えられる。次に、胎児の心拍数と母親の心拍数が同期しているため、言葉の暴力によって引き起こされる母親の心拍数の増加は胎児の心拍数を増加させる。故に、パートナーに怒鳴られることで母は頻脈となり、それが胎児にとって不快な環境となり、妊娠中および出産後の子供の聴覚機能の発達に悪影響を与える可能性がある。妊婦が 1 日 8 時間以上大音量の騒音 (> 85 dB) にさらされると、新生児難聴の発生率が上がると報告されている。また、学齢期の子供が騒音レベル 65～ 85 dB にさらされると、難聴の発生率が上がることも報告されている。母親がパートナーから怒鳴られ、その母親がパートナーに怒鳴り返すと、双方の怒鳴り声は 90 dB 以上になる可能性があり、新生児の聴覚機能障害を引き起こす可能性も考えられる。

本研究の限界として、さまざまなバイアスがある。例えば JECS 参加に対する志願者バイアス、NHS 未受検の 18,125 (18.5%) 人の児が除外されている選択バイアス、暴言の頻度に関する情報バイアスが挙げられる。また NHS で要精査となっても 40～50%は正常であり、先天性難聴の有病率が 0.1%と元々高くないことから、妊婦への暴言が胎児の難聴の関連因子であるか特定することはさらに困難と考えられる。また、難聴の要因として遺伝的素因があるが、本研究では親の聴覚についての情報が無く、この点について調整できなかった。

【結論】

妊娠中のパートナーからの度重なる暴言が NHS 結果に影響を与えることが明らかにされた。今後、妊娠への精神的な影響だけでなく、胎児への身体的な影響の点から、パートナーからの暴言を防止する必要があると考えられた。

研究内容について、口頭発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

別記様式第７号

学位論文要旨

	氏名	小森 香
論文題目	Verbal Abuse during Pregnancy Increases frequency of newborn hearing screening referral: The Japan Environment and Children's Study (妊娠中に受けた暴言による新生児聴覚スクリーニング要精査の増加(JECS))	

(論文要旨)

背景・目的

妊娠中のパートナーからの暴力には身体的、性的、情緒的暴力を含んでいる。このうち情緒的暴力について、両親からの暴言が子供への聴覚に影響を及ぼす報告はあるが、妊婦へのパートナーからの暴言が胎児への聴覚については調べられていない。今回、我々は、環境省による出生コホート研究のエコチル調査（JECS）にて収集されたデータを用いて、妊娠中にパートナーから妊婦が受けた暴言が胎児の聴覚機能の発達に及ぼす影響を検討した。

方法

JECSの全国データに登録された104,102人から、選別された79,985組の妊婦とその子供を対象とした。アウトカムの評価には新生児聴覚スクリーニングを用いた。危険因子としては２種類のドメスティック・バイオレンス（暴言と暴力）を用い、共変量には16種類の因子を用いた。関連性の解析には多重代入法後、ロジスティック回帰分析を行った。

結果

79,985組の妊婦とその子供のうち、10,786（13.5%）人の妊婦がパートナーから暴言を受けており、978（1.2%）人が暴力を受けていた。また、787（0.98%）人の新生児が新生児聴覚スクリーニング検査にて要精査となった。パートナーからの暴言の頻度が増えると要精査となる新生児の頻度発生が増え、暴言が「少し」では1.02%、「時々/かなり」では1.34%と増加した。妊娠中にたびたび配偶者から暴言を受けていた妊婦の新生児が新生児聴覚検査の要精査となる率は、暴言を受けていない妊婦の新生児が新生児聴覚検査の要精査となる率と比べて優位に高かった（オッズ比1.44; 95% 信頼区間: 1.05-1.98)。

考察

本研究により、妊娠中のパートナーからの暴言が胎児の聴覚機能に影響を与えることが示された。その機序には妊婦の暴言による精神的なストレス、胎児が不快な環境にさらされること、暴言という騒音、の3点の影響の可能性があると考えた。

母体のストレスにより放出された血管収縮作用をもつホルモンは、子宮への血流を減少させ、結果として子宮内の成長を遅延させる可能性があるとされる。また、胎盤を通過し、胎児の神経系および免疫系に影響を及ぼす可能性があるとされる。次に、胎児の心拍数と母親の心拍数が同期しているため、言葉の暴力によって引き起こされる母親の心拍数の増加は胎児の心拍数を増加させる。故に、パートナーに怒鳴られることで母は頻脈となり、それが胎児にとって不快な環境となり、妊娠中および出産後の子供の聴覚機能の発達に悪影響を与える可能性がある。最後に、妊婦が1日8時間以上大音量の騒音（> 85 dB）にさらされると、新生児難聴の発生率が上がると報告される。また、学齢期の子供が騒音レベル65～ 85 dBにさらされると、難聴の発生率が上がることも報告されている。母親がパートナーから怒鳴られ、その母親がパ

ートナーに怒鳴り返すと、双方の怒鳴り声は90 dB以上になる可能性があり、新生児の聴覚機能障害を引き起こす可能性がある。

研究の限界として、今回の調査では18,125（18.5%）人の新生児が新生児聴覚スクリーニング検査を受検しておらず、この未受検者と受検者との間に違いが見られている。また、聴覚異常の要因として遺伝的素因があるが、本研究では親の聴覚についての情報が無く、この点について調整できなかった。また、暴言の程度による差も検討できていない。

結論

妊娠中のパートナーからの度重なる暴言が新生児聴覚スクリーニングに影響を与えることが明らかにされた。今後、妊娠への精神的な影響だけでなく、胎児への身体的な影響の点から、パートナーからの暴言を防止する必要があると考えられた。

氏　名（本籍）	下嶽　ユキ　　（岩手県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第113号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位論文題目	Comparative evaluation of anthropometric measurements and prevalence of hypertension: community based cross-sectional study in rural male and female Cambodians （身体測定値と高血圧有病率との比較評価ーカンボジアにおける農村在住の男女を対象とする住民検診での検討）
発 表 誌 名	Heliyon Volume 6, Issue 7,□http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).Heliyon 6 (2020) e044328□July 2020

審査委員　主査　教授　高田　淳
副査　教授　瀬尾　宏美
副査　教授　安田　誠史

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

		氏　名	下嶽　ユキ
審査委員	主査氏名	高田　淳	印
	副査氏名	瀬尾　宏美	印
	副査氏名	安田　誠史	印

題　目　Comparative evaluation of anthropometric measurements and prevalence of hypertension: community based cross-sectional study in rural male and female Cambodians
（身体測定値と高血圧有病率との比較評価―カンボジアにおける農村在住の男女を対象とする住民検診での検討）

著　者　Yuki Shimotake, Etongola P.Mbelambela, Sifa MJ.Muchanga, Antonio F.Villanueva, Sok Seng Yan, Marina Minami, Rie Shimomoto, Ambis Joelle Lumaya, Narufumi Suganuma

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Heliyon Volume 6, Issue 7,
.http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).Heliyon 6 (2020) e04432
8 July 2020

要　旨

【背景・目的】

今回の調査が行われたカンボジアは、1970年代後半に歴史的な大虐殺があり、当時生き残った医師は国内で30名程度とも言われ、その後の医療体制も非常に遅れている。近年、生活習慣病の増加に対して国をあげて取り組んでいるが、医療資源の多くは都市部に集中している現状がある。

今回の対象疾患である高血圧は、心血管疾患の主たる危険因子の一つで公衆衛生上も大きな問題であり、その有病率は途上国においても増加している。一方で肥満は高血圧、インシュリン抵抗性、脂質異常症などの危険因子に関連し、心血管疾患の増加につながるという報告は多い。しかしながら、肥満の頻度や、危険因子との関連の強さについては、体格指数（BMI）、腹囲（WC）、腹囲身長比（WHtR）など、どの指標を用いるかによっても異なる。2010年のカンボジア保健省

の調査では、男性の10.5%、女性の16.3%が過体重であり、また、男性の11.8%、女性の16.9%が中等度のリスクを持つ中心性肥満であった。高血圧の有病率は増加していると推定され、政府も国家保健戦略計画の中で高血圧対策を優先事項に指定した。しかし、特に医療体制が整備されていない農村部での高血圧の実態調査は不十分であるため、高血圧の予防とコントロールのためにデータベースを構築することが求められている。本研究の目的は、カンボジアにおける農村地区住民の高血圧の有病率および肥満の頻度を明らかにし、高血圧と肥満との関係および、その性差について検討することである。

【方法】

対象は、カンボジアの農村地区である、クラチェ州のコ・チュレイン島のヘルスポストで2015年11月の健康診断を受診した18歳以上の成人276人（男性94人と女性182人）。血圧は10分間の安静座位の後、看護師によって聴診法で測定された。測定の結果高血圧と判断された場合は、5分間の安静の後に再度測定し、２回の測定値で低い方を採用した。高血圧の診断はJNC7のガイドラインを用いて収縮期140以上、（かつ／または）拡張期90 mmHg以上とした。身長、体重を測定し、BMI、WC、WHtRの3つの指標を用いて肥満度の分析を行った。BMIは18.5kg/m^{2}未満（低体重）、18.5以上—25未満（正常）、25以上—30未満（過体重）、30以上（肥満）の4群に分類した。WCでは男性で85cm、女性で90cm以上を中心性肥満、WHtRについては0.5以上を肥満と定義した。生活背景として教育歴、年間所得についても調査した。次に血圧と３つの肥満に関する指標との関連性を年齢と所得で調整した上で、多変量ロジスティック回帰分析にて検討した。

【結果・考察】

対象の平均年齢は49.6歳（男性49.3、女性49.7）で性差はなかった。教育歴については、全体の52.4%で教育歴が全く無いかあるいはprimary schoolまでの教育歴しかなかった。低い教育歴は、男性の46.8%、女性の56.8%と女性に多い傾向があった。平均年収では年間収入が500ドル以下の住民が57.6%を占め、男性48.4%、女性62.4%がこの貧困層であり、これも女性に多かった。

高血圧は対象の30.6%に認められ、男性（38.3%）の方が女性（26.4%）よりも有意に有病率が高かった（$p<0.05$）。 これは対象の中に閉経前の女性も多く含まれるため、性ホルモンの血圧に対する影響もあり、同年代の男性に比して血圧が低値となっていることが影響していると考えられた。

肥満度についてはBMIでは15.9%が過体重ないし肥満と判定され、男性（10.6%）より女性（18.7%）に多い傾向があった。WCでの中心性肥満の割合は27.2%で、これも男性（10.6%）より女性（35.7%）で高かった。WHtRによる肥満とされたのは46.7%で、これも女性（55.0%）の方が男性（30.9%）よりも高かった。高血圧と肥満の関連についての多変量解析では、男性の場合はBMI [aOR 4.37（1.01-18.81）とWC [aOR 7.55（1.42–39.99）]が有意に関連したが、女性ではWC [aOR 3.24（1.54–6.83）]のみ関連がみられた。

肥満と高血圧の関連および性差については、これまでも各指標について異なる人種を対象に検討されているが、一定した結論は得られていない。これらの違いの原因は明ら

かではないが、体内の脂肪分布の性差や、人種や民族による違いなども影響していると推定される。

【結論】

今回の調査の結果、コ・チュレイン島での高血圧の有病率は、男女ともに以前行われたカンボジアの全国調査での有病率、男性30.5%、女性25.1%より高い傾向にあった。

高血圧と肥満度の関連は、性別や指標によって異なっており、男性ではBMI及びWCが関連し、一方、女性ではWCのみが関連するという結果であった。

今回の参加者の多くは低学歴で高血圧に対する認識は薄く、また低所得で薬剤の入手も含めて医療へアクセスに困難を抱えている。今後、縦断的な調査の継続と並行して、肥満の減少につながる身体運動および食生活を含む生活習慣改善の指導が重要な取り組みと考えられる。

別記様式第７号

学位論文要旨

	氏名	下嶽　ユキ
論文題目	Comparative evaluation of anthropometric measurements and prevalence of hypertension: community based cross-sectional study in rural male and female Cambodians 身体測定値と高血圧有病率との比較評価—カンボジアにおける農村在住の男女を対象とする住民検診での検討	

（論文要旨）

【序論】

高血圧は心血管疾患の主たる危険因子の一つで公衆衛生上も大きな問題であり、その有病率は途上国においても増加している。一方、肥満の頻度や、危険因子との関連の強さについては、体格指数 body mass index（BMI）、腹囲 waist circumference（WC）、腹囲身長比 waist to height ratio（WHtR）など、どの指標を用いるかよって異なる。2010年のカンボジアの調査では、男性の10.5%、女性の16.3%が太りすぎと分類され、男性の11.8%、女性の16.9%が中心性肥満と分類された。高血圧の有病率は増加していると推定され、政府も国家保健戦略計画の中で高血圧対策を優先事項に指定した。しかし、特に医療体制が整備されていない農村部での高血圧の実態調査は不十分であるため、高血圧の予防とコントロールのためエビデンスに基づいたデータを構築することが求められている。本研究の目的は、カンボジアにおける農村地区住民の高血圧の有病率および肥満の頻度を明らかにし、高血圧と肥満との関係および、その性差について検討することである。

【方法】

2015 年11 月21 日～11 月27 日、18歳以上の健康な成人276人を対象に集団調査を行った。クラチェ州のコ・チュレイン島、ヘルスポストに来た男性94人と女性182人を対象とした。血圧は10分の安静座位の後に収縮期血圧および拡張期血圧を測定した。身体測定については、身長、体重からBMI、WCおよびWHtRを算出して脂肪指数の分析を行った。次に交絡因子を調整した後で、多変量解析により男性及び女性における身体測定値と高血圧との関連性について検証した。

【結果】

高血圧の有病率は、男性（38.3%）の方が女性（26.4%）よりも高かった。各種身体測定値の検討では、WC は女性（35.7%）の方が男性（10.6%）よりも高かった。WHtR も女性（55.0%）の方が男性（30.9%）よりも高かった。多変量解析では、男性の場合、BMI が高く[aOR 4.37（1.01-18.81）WC も高く[aOR 7.55（1.42–39.99）]、高血圧有病率の高リスクに関連していることが分かった。一方、女性の場合、WC[aOR 3.24（1.54–6.83）]のみ高血圧有病率リスクに関連がみられた。

【結論】

高血圧と肥満の関連性の検討については、使用する指標や性別によって結果が異なる。調査の結果、カンボジア、クラティ州コ・チュレイン島農村地区の住民の場合、高血圧と関連する指標としては、男性ではBMI 及びWC が、一方、女性では、WC のみが妥当と考えられる。

今後、縦断的な調査の継続と並行して、肥満の減少につながる身体運動および食生活を含む生活習慣改善の指導が重要な取り組みと考えられる。

氏　名（本籍）	上田　素子　　（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第114号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位論文題目	Preoperative clinical features and high pulmonary wedge pressure with a discordant pattern as prognostic factor in hemodialysis patients with severe aortic valve stenosis （透析中の重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の予後規定因子の検討：discordant パターンを伴った肺動脈楔入圧高値の重要性）
発 表 誌 名	International Heart Journal（in press）

審査委員　主査　教授　瀬尾　宏美
副査　教授　佐藤　隆幸
副査　教授　寺田　典生

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

	氏　名	上田　素子

審査委員	主査氏名	瀬尾　宏美	印
	副査氏名	佐藤　隆幸	佐藤
	副査氏名	寺田　典生	印

題　目　Preoperative clinical features and high pulmonary wedge pressure with a discordant pattern as prognostic factor in hemodialysis patients with severe aortic valve stenosis（透析中の重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の予後規定因子の検討：discordant パターンを伴った肺動脈楔入圧高値の重要性）

著　者　Motoko Ueda, Toru Kubo, Yuri Ochi, Asa Takahashi, Kazuya Miyagawa, Yuichi Baba, Tatsuya Noguchi, Takayoshi Hirota, Naohito Yamasaki, Masaki Yamamoto, Hideaki Nishimori, Shiro Sasaguri, Kazumasa Orihashi, Hiroaki Kitaoka

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
International Heart Journal
(in press)

要　旨

【背景・目的】

血液透析は大動脈弁狭窄症を含む心血管疾患発症の重要なリスクの一つである。また、大動脈弁狭窄症は、透析患者における死亡の独立した危険因子でもある。このような中、透析患者の重症大動脈弁狭窄症に対しての弁置換術後の予後は、非透析患者の術後と比べると、不良であることが報告されている。本研究の目的は、術前の臨床所見を詳細に検討することで、透析患者における重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の予後規定因子を明らかにすることである。

【対象・方法】

対象は、2007年6月から2016年1月までに当院で重症大動脈弁狭窄症に対して大動脈弁置換術を受けた、18人の維持透析患者を含む、合計109人とした。術前の臨床データ、手術内容、術後生存率を後ろ向きに検討した。臨床データとして、以下の内容を評価した。年齢、性別、体表面積、NYHA分類、併存疾患（高血圧症、糖尿病、陳旧性心筋梗塞、脳血管疾患、COPD）、投薬内容、心不全入院歴、心拍リズム、経胸壁心エコー所見、右心カテーテルデータ。そして手術リスク評価としてEuroSCORE IIを用いた。また、手術内容として、生体弁か機械弁か、大動脈弁置換術単独か、冠動脈バイパス同時手術か、僧帽弁同時手術かを調査した。

【結果・考察】

透析患者の透析期間は平均7.7±4.6年で、非透析群のeGFRは60.7±16.6mL/min/1.73m^{2}であった。対象全体の平均年齢は77.8±7.5歳、40%が男性であった。38人（35%）はNYHA IIIもしくはIVで、23

人（21%）は心房細動であった。年齢、性別、BSA、NYHA分類、心拍リズム、心不全入院歴の有無、手術内容、EuroSCOREⅡには透析群、非透析群の間で有意差はみられなかった。併存疾患として、陳旧性心筋梗塞合併率が透析群で有意に多かったが、高血圧症、糖尿病、脳血管疾患、COPDの合併には有意差を認めなかった。

経胸壁心エコー所見では、両群間の弁口面積に有意差を認めなかったが、大動脈弁の最大流速と平均圧較差は非透析群で高値であった。一方で、透析群の方が左室拡張末期径は大きく、心室中隔壁が厚く、左室心筋重量係数が高く、左室駆出率が低く、E/e'が高く、肺動脈楔入圧が高かった。

全体の術後平均観察期間は3.2±2.3年であり、29人が死亡していた。透析群は非透析群よりも予後が悪く、透析群の術後3年生存率は36.2%、非透析群の術後3年生存率は84.9%であった。

生存群と死亡群の術前の臨床指標を検討したところ、全体では、心室中隔壁厚、左室心筋重量係数、E/e'、肺動脈楔入圧、透析患者の因子において、有意差を認めた。透析群において前記4つの指標に対して、ROC曲線を用いて求めたカットオフ値でそれぞれ2群に分けたところ、単変量解析にて、高い肺動脈楔入圧が透析患者の術後死亡率の唯一の予測因子であった。透析群においては、右房圧に比して異常に高い肺動脈楔入圧が観察され、肺動脈楔入圧のdiscordantパターンがあることが示唆された。

透析患者でこのような検討はこれまで報告されていない。ただし、limitationとして、患者数が少なく、今後さらなる検討が必要である。

【結論】

透析患者の大動脈弁置換術の予後規定因子として、discordantパターンを伴った肺動脈楔入圧高値が重要であると考えられる。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。透析患者でみられる大動脈弁狭窄症と一般の大動脈弁狭窄症の病因や自然経過について、透析患者でみられる糖尿病合併の影響について、透析患者に対する心エコー検査の役割について、透析と臓器の石灰化との関連について、等の質疑応答が行われ、申請者は適切に自らの考えを述べることができた。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

学位論文要旨

	氏名	上田 素子
論文題目	Preoperative clinical features and high pulmonary wedge pressure with a discordant pattern as prognostic factor in hemodialysis patients with severe aortic valve stenosis (透析中の重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の予後規定因子の検討：discordant パターンを伴った肺動脈楔入圧高値の重要性)	

(論文要旨)

【背景】

血液透析は大動脈弁狭窄症を含む心血管疾患発症の重要なリスクの一つである。また、大動脈弁狭窄症は、透析患者における死亡の独立した危険因子でもある。このような中、透析患者の重症大動脈弁狭窄症に対しての弁置換術後の予後は、非透析患者の術後と比べると、悪いことが報告されている。

【目的】

術前の臨床所見を詳細に検討することで、透析中の重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の予後規定因子を明らかにする。

【対象】

2007 年 6 月から 2016 年 1 月までに当院で重症大動脈弁狭窄症に対して大動脈弁置換術を受けた、18 人の維持透析患者を含む、合計 109 人とした。

【方法】

術前の臨床データ、手術内容、術後生存率を後ろ向きに検討した。

臨床データとして、以下の内容を評価した。年齢、性別、体表面積、NYHA 分類、併存疾患(高血圧、糖尿病、陳旧性心筋梗塞、脳血管疾患、COPD)、投薬内容、心不全入院歴、心拍リズム、経胸壁心エコー所見、右心カテーテルデータ。そして手術リスク評価として EuroSCORE II を用いた。また、手術内容として、生体弁か機械弁か、大動脈弁置換術単独か、冠動脈バイパス同時手術か、僧帽弁同時手術かを調査した。

【結果】

透析患者の透析期間は平均 7.7±4.6 年で、非透析群の eGFR は 60.7±16.6ml/min/1.73m^2 であった。対象全体の平均年齢は 77.8±7.5 歳、40%が男性であった。38 人(35%)は NYHAⅢもしくはⅣで、23 人(21%)は心房細動であった。年齢、性別、BSA、NYHA 分類、心拍リズム、心不全入院歴の有無、手術内容、EuroSCORE II には透析、非透析間で有意差はみられなかった。併存疾患として、陳旧性心筋梗塞合併率が透析患者で有意に多かったが、高血圧、糖尿病、脳血管疾患、COPD の合併には有意差を認めなかった。

経胸壁心エコーデータでは、両群間の弁口面積に有意差は認めなかったが、大動脈弁の最大流速と平均圧較差は非透析群で高値であった。一方で、透析群の方が左室拡張末期径は大きく、心室中隔壁が厚く、左室心筋重量係数が高く、左室駆出率が低く、E/e'が高く、肺動脈楔入圧が高かった。

全体の術後平均観察期間は 3.2±2.3 年であり、29 名が死亡していた。透析群は非透析群よりも予後が悪く、透析群の術後3年生存率 36.2% vs 非透析群の術後 3 年生存率 84.9%であった。

生存群と死亡群の術前の臨床指標を検討したところ、全体では、心室中隔壁厚、左室心筋重量係数、E/e'、肺動脈楔入圧、透析患者の因子において、有意差を認めた。透析群において前記 4 つの指標に対して、ROC 曲線を用いて求めたカットオフ値でそれぞれ 2 群に分けたところ、単変量解析にて、高い肺動脈楔入圧が透析患者の術後死亡率の唯一の予測因子であった。透析群においては、右房圧に比して異常に高い肺動脈楔入圧が観察され、肺動脈楔入圧の discordant パターンがあることが示唆された。

【考察】
透析患者でこのような検討はこれまで報告されていない。ただし、limitation として、患者数が少なく、今後さらなる検討が必要である。

【結論】
透析患者の大動脈弁置換術の予後規定因子として、discordant パターンを伴った肺動脈楔入圧高値が重要であると考えた。

氏　名（本籍）	兵頭　勇己　　（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第115号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位論文題目	A Simple Method to Identify Real-world Clinical Decision Intervals of Laboratory Tests from Clinical Data （臨床データから臨床検査の実臨床判断範囲を特定するための簡易手法）
発 表 誌 名	Informatics in Medicine Unlocked（in press）

審査委員　主査　教授　栗原　幸男
副査　教授　菅沼　成文
副査　教授　瀬尾　宏美

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

論文審査の結果の要旨

氏　名	兵頭　勇己

審査委員	主査氏名　栗原　幸男	
	副査氏名　菅沼　成文	
	副査氏名　瀬尾　宏美	

題　目　A Simple Method to Identify Real-world Clinical Decision Intervals of Laboratory Tests from Clinical Data
（臨床データから臨床検査の実臨床判断範囲を特定するための簡易手法）

著　者　Yuki Hyohdoh, Yutaka Hatakeyama, Yoshiyasu Okuhara

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Informatics in Medicine Unlocked (in press)

要　旨

【背景・目的】

病院情報システム（hospital information system: HIS）に蓄積されている血液検査を臨床研究や疫学研究で利用する場合、研究対象の検査項目が定期的に検査されていないため、時系列的な分析のためには欠測検査項目の補完が必要になる。補完の1つの方法として、検査が実施されなかったことは臨床上検査を実施する必要がない状態と判断されたためと考え、臨床医が実際に問題ないと判断している値の範囲（real-world clinical decision intervals: RCDIs）で補完する方法がある。しかし、このRCDIsを特定する手法は確立されていないので、本研究ではそれに取り組むこととした。

【方法】

高知大学医学部附属病院の外来患者の血液検査データ（35項目）を対象とした。検査実施後、次回の検査オーダーまでの日数（検査間隔）は臨床医の判断を反映していると仮定した。すなわち、検査間隔が長いほど臨床医が問題ないと判断した検査値であり、検査間隔が短いほど何らかの異常を呈すると判断した検査値とした。HISに蓄積された多くの検査値は問題ないとされるが、異常値を除く処理を実施するために、各検査項目のデータに対して検査間隔の自然対数値およびその逆数を重みとしてデータをリサンプリングし、前者から後者の分布の差分を計算することにより異常値を除去した。得られた分布を臨床医が問題ないと判断した検査値の分布とし、2.5%点および97.5%点を求めてRC

DIsを推定した。

推定 RCDIs の評価は、臨床医が実際に診療録へ「問題なし」等と記載した際の検査値の分布と、RCDIs を算出した分布を、2 つの分布の相違性を表す尺度である Kullback-Leibler (KL) 情報量にて比較した。さらに、ヘモグロビン (Hb) 値の推定 RCDIs の妥当性を検証するために、年齢および性別を共変量とし、説明変数を Hb 値が閾値以下か否か、目的変数を経口鉄剤の処方有無とし、閾値として既存の基準範囲 (reference intervals: RIs) および推定 RCDIs を適用したロジスティックモデルを構築した (RIs モデルおよび RCDIs モデル)。2 つの予測モデルの性能を、ROC 曲線および AUC の 95%信頼区間を用いて比較した。

【結果・考察】

多くの推定RCDIsの分布は実際に問題ないと判断した検査値の分布と比較しKL情報量が小さく、類似する傾向が認められた。Hb値の年齢別RCDIsは、20～39歳にて男性14.0–17.2 g/dL 女性 11.9–14.8 g/dL、40～59歳にて男性13.4–16.8 g/dL 女性12.1–14.8 g/dL、60～79歳にて男性12.8–16.3 g/dL 女性11.8–14.6 g/dLであり、経口鉄剤処方時点のHb値の推移と同様の傾向を示した。既存のRIでは年齢依存性が示されていないが、RCDIsの本推定モデルでは年齢依存性が引き出されており、正に臨床医の判断が反映されている。さらに、経口鉄剤処方の予測モデルのAUCは、RIsモデル0.723 [0.719- 0.727]、RCDIsモデル0.744 [0.740- 0.748] であり、統計的な有意差があった。RCDIsモデルの方が少し高い予測性があった。

【結論】

臨床医が実際に問題ないと判断している値の範囲RCDIsを抽出する手法として、本研究で提案した検査実施間隔に着目した手法が有望な手法であると結論された。

以上のように、本論文は膨大な検査データから簡易な方法で臨床医の判断基準を引き出せることを示した論文である。また、今後の発展性も大いに期待されるものであり、医学的に高い意義のある論文である。

よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

別記様式第７号

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	兵 頭 勇 己
論 文 題 目	A simple method to identify real-world clinical decision intervals of laboratory tests from clinical data （臨床データから臨床検査の実臨床判断範囲を特定するための簡易手法）	

（論文要旨）

【背景】

臨床検査の一つである血液検査は臨床判断の際に多用される情報の一つであり、その結果は病院情報システム (hospital information system: HIS) に蓄積されていることから、実臨床の評価を行う研究や疫学研究にて解析対象とすることが多い。しかしながら、HIS データを利用した解析は欠測への対処が必要であり、さらに実臨床では問題のない患者ほど検査が不要と判断されるため、欠測には偏りが存在する。血液検査結果の適切な欠測値補完には、臨床医が実際に問題ないと判断している検査値の頻度分布や値の範囲 (real-world clinical decision intervals: RCDIs) が必要であるが、実際に RCDIs を特定する手法は確立されていない。

【目的】

本研究では、検査オーダの間隔と検査結果の関連性が示されていることに着目し、HIS に蓄積された血液検査データから RCDIs を特定する簡便な手法を提案、RCDIs を推定する。

【方法】

高知大学医学部附属病院の外来患者の血液検査データ (35 項目) を対象とした。検査実施後、次回の検査オーダーまでの日数 (検査間隔) は臨床医の判断を反映していると仮定した。すなわち、検査間隔が長いほど臨床医が問題ないと判断した検査値であり、検査間隔が短いほど何らかの異常を呈すると判断した検査値とした。HIS に蓄積された多くの検査値は問題ないとされるが、異常値を除く処理を実施するために、各検査項目のデータに対して検査間隔の自然対数値およびその逆数を重みとしてデータをリサンプリングし、前者から後者の分布の差分を計算することにより異常値を除去した。得られた分布を臨床医が問題ないと判断した検査値の分布とし、2.5%点および 97.5%点を求めて RCDIs を推定した。

推定 RCDIs の評価は、臨床医が実際に診療録へ「問題なし」等と記載した際の検査値の分布と、RCDIs を算出した分布を、2 つの分布の相違性を表す尺度である Kullback-Leibler (KL) 情報量にて比較した。さらに、ヘモグロビン (Hb) 値の推定 RCDIs の妥当性を検証するために、年齢および性別を共変量とし、説明変数を Hb 値が閾値以下か否か、目的変数を経口鉄剤の処方有無とし、閾値として既存の基準範囲 (reference intervals: RIs) および推定

RCDIsを適用したロジスティックモデルを構築した (RIsモデルおよびRCDIsモデル)。2つの予測モデルの性能を、ROC曲線およびAUCの95%信頼区間を用いて比較した。

【結果】
多くの推定RCDIsの分布は実際に問題ないと判断した検査値の分布と比較しKL情報量が小さく、類似する傾向が認められた。Hb値の年齢別RCDIsは、20～39歳にて男性14.0–17.2 g/dL 女性 11.9–14.8 g/dL、40～59歳にて男性13.4–16.8 g/dL 女性12.1–14.8 g/dL、60～79歳にて男性12.8–16.3 g/dL 女性11.8–14.6 g/dLであり、経口鉄剤処方時点のHb値の推移と同様の傾向を示した。さらに、経口鉄剤処方の予測モデルのAUCは、RIsモデル0.723 [0.719–0.727]、RCDIsモデル0.744 [0.740–0.748] であった。

【考察】
本結果は、検査オーダの実施間隔情報という簡単に算出可能な情報のみを利用することで、蓄積されたHISのデータから臨床医の集団知を抽出できる可能性を支持するものである。さらに提案手法で推定したHb値のRCDIsに関して、一般に年齢別のRIsは設定されてないにも関わらず貧血に関する臨床判断値と同様に年齢別の傾向が認められた。これは、本手法は既に確立されたRIsの推定とは異なり、臨床医の判断が含有されたRCDIsを推定するという本手法の特徴および妥当性を示す一つの結果であると考える。

【結論】
検査オーダの間隔情報と検査結果値のみを使用し RCDIs を特定する簡便な手法を提案した。本手法は、検査結果に基づく臨床医の意思決定に関するエビデンスの可視化や、検査データに特化した欠損値代入法の確立と欠損のため従来は観察研究に活用されなかったデータの有効利用、HIS に蓄積されたデータからの患者病態特定 (フェノタイピング) などに広く応用が可能である。