

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178号	大原 伸騎	Association between maternal history of mental illness and neurodevelopment of children during the first 3 years: The Japan Environment and Children's Study (精神疾患の既往のある母親から出生した子どもの3歳までの精神神経発達について)	1
甲総医博第179号	大石 大	Kinematics of Trapeziometacarpal Joint During First Dorsal Interosseous Maneuver in Osteoarthritic Patients: An Imaging Study Using Real-Time Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography (第一背側骨間筋手技中における母指CM関節症罹患関節の動態－リアルタイムMRIと超音波画像検査を用いた解析－)	7
甲総医博第180号	山根 真由香	Physical Activity and Sedentary Time Correlate with Body Composition in Patients with Asthma; a Multicenter Observational Study (喘息患者における身体活動性と座位相当活動時間の体組成との関連：多施設共同観察研究)	13
甲総医博第181号	岩田 英樹	Urinary [TIMP-2]·[IGFBP7], TIMP-2, IGFBP7, NGAL, and L-FABP for the prediction of acute kidney injury following cardiovascular surgery in Japanese patients (日本人患者における心血管手術後の急性腎障害発生予測に対する尿中バイオマーカー[TIMP-2]·[IGFBP7]、TIMP-2、IGFBP7、NGAL、およびL-FABPの有用性)	20
甲総医博第182号	廣田 誠二	Impact of weather conditions on the development of subarachnoid hemorrhage: A retrospective analysis (気象条件がくも膜下出血の発症に及ぼす影響：後方視的研究)	27
甲総医博第183号	畠中 重克	Colonization of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in healthy pregnant women and its impact on perinatal care: A cross-sectional study (健常妊婦における基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌のコロニー形成と周産期医療への影響：横断研究)	33

氏名(本籍)	大原 伸騎	(高知県)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	甲総医博第178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7年7月1日	
学位論文題目	Association between maternal history of mental illness and neurodevelopment of children during the first 3 years: The Japan Environment and Children's Study	
(精神疾患の既往のある母親から出生した子どもの3歳までの精神神経発達について)		
発表誌名	Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports, 2025, 4:e70073 https://doi.org/10.1002/pcn5.70073 2025年2月19日	
審査委員 主査 教授 藤田 博一 副査 教授 池田 真理子 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

学位論文要旨

氏名	大原 伸騎
論文題目	Association between maternal history of mental illness and neurodevelopment of children during the first 3 years: The Japan Environment and Children's Study (精神疾患の既往のある母親から出生した子どもの3歳までの精神神経発達について)
背景・目的 <p>周産期によく見られる合併症の一つに、うつ病や不安障害などの精神疾患が挙げられる。妊娠中や出産後の母親の精神疾患が、子どもの精神神経発達に悪影響を及ぼす可能性は、これまで多くの研究で報告されている。一方で、妊娠前の精神疾患の既往が、出産後の子どもの精神神経発達にどのような影響を与えるかについては、これまで十分な研究が行われていない。そこで本研究では、母親の精神疾患の既往が、子どもの早期の精神神経発達に及ぼす影響について評価することとした。</p>	
方法 <p>本研究では、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加した母子ペアのうち、64,389組を対象にデータ解析を行った。妊娠初期に実施された質問票をもとに、うつ病、不安障害、統合失調症のいずれかの診断歴がある母親を「曝露群」、診断歴のない母親を「対照群」として分類した。子どもの精神神経発達は、生後1、2、3歳の各時点において、「日本版 Ages and Stages Questionnaires 第3版（J-ASQ-3）」を用い、保護者が記入する形式で評価された。対象となる5つの発達領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会性）について、年齢ごとのカットオフ値を基準に発達遅滞の有無を判定した。解析には多変量ロジスティック回帰分析を用い、子どもの性別、在胎週数、両親の年齢および学歴、妊娠中の母親の喫煙および飲酒の有無を共変量として調整した。</p>	
結果 <p>1歳時点では、曝露群の子どもにおいて、粗大運動および問題解決の2領域で、発達遅滞のリスクが対照群と比べて有意に高かった。また2歳および3歳では、それぞれの時点におけるすべての発達領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会性）において、曝露群が対照群よりも有意に高い発達遅滞のリスクを示した。</p>	

考察

本研究の結果から、母親の精神疾患の既往が、子どもの精神神経発達に早期から影響を及ぼすことが示された。粗大運動スキルには、歩行や立位といったバランスや協調動作が含まれ、問題解決スキルには、模倣、物の操作、物と物との関係の理解といった能力が含まれる。本研究では、1歳時点でこれらの領域における発達遅滞のリスクが曝露群で高いことが示され、その後の成長過程において他の領域でも発達遅滞が見られるようになる傾向が認められた。

精神神経発達への影響には、遺伝的要因に加え、妊娠中あるいは出産後の精神疾患の再発、母親の育児行動の変化、父親の育児参加の程度といった環境的要因が関与している可能性がある。また、妊娠前の精神疾患の既往が妊娠中のメンタルヘルスに影響を及ぼし、それが胎児の神経発達に関連する可能性も指摘されている。さらに、妊娠中または産後の精神的ストレスやうつ状態が、子どもの神経発達に悪影響を及ぼすことを示した先行研究があり、本研究の結果は、こうした知見を支持し、補完するものである。

本研究の限界としては、自己申告による精神疾患の過少報告の可能性や、標準化された診断基準を使用していないこと、および母親の精神疾患の発症時期や持続期間の情報が不明確であるといった点が挙げられる。さらに、妊娠中の母親の精神状態や育児環境、母親の発達障害特性などの要因が子どもの神経発達に与える影響についても十分に考慮されていないため、これらの点を踏まえて、さらなる研究が求められる。

結論

母親に精神疾患の既往がある場合、1歳時点で粗大運動および問題解決領域の発達遅滞リスクの上昇を認め、2歳および3歳ではすべての領域で発達遅滞リスクが高くなる可能性が示された。これらの結果から、特に生後1年以内の早期から適切な介入や育児支援を行うことが、こうした子どもたちの精神神経発達を促進する上で重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

	氏名	大原 伸騎
	主査氏名	藤田 博一 
審査委員	副査氏名	池田 真理子 
	副査氏名	安田 誠史 

題 目 Association between maternal history of mental illness and neurodevelopment of children during the first 3 years: The Japan Environment and Children's Study (精神疾患の既往のある母親から出生した子どもの3歳までの精神神経発達について)

著 者 Nobuki Ohara, Naomi Mitsuda, Keiko Yamasaki, Masamitsu Eitoku, Narufumi Suganuma, Shizuka Komatsu, Hiroaki Kazui, Hidetoshi Takahashi, the Japan Environment and Children's Study (JECS)

発表誌名、巻(号)、ページ、年月

Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports, 2025, 4:e70073

<https://doi.org/10.1002/pcn.70073>

2025年2月19日

要 旨

【背景・目的】

周産期によく見られる合併症の一つに、うつ病や不安障害などの精神疾患が挙げられる。妊娠中や出産後の母親の精神疾患の有病状況が、子どもの精神神経発達に悪影響を及ぼす可能性は、これまで多くの研究で報告されている。一方で、妊娠前の精神疾患の既往が、出産後の子どもの精神神経発達にどのような影響を与えるかについては、これまで十分な研究が行われていない。そこで本研究では、母親の精神疾患の既往が、子どもの早期の精神神経発達に及ぼす影響について評価することを目的とした。

【方法】

本研究では、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加した母子ペアのうち、64,389組を対象にデータ解析を行った。妊娠初期に実施された質問票をもとに、うつ病、不安障害、統合失調症のいずれかの診断歴がある母親を「曝露群」、診断歴のない母親を「対照群」として分類した。子どもの精神神経発達は、生後1、2、3歳の各時点において、「日本版 Ages and Stages Questionnaires 第3版 (J-ASQ-3)」を用い、保護者が記入する形式で評価された。対象となる5つの発達領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会性）について、J-ASQ-3で採用されている年齢ごとのカットオフ値に到達していないことを発達遅滞あ

りと判定した。解析には多変量ロジスティック回帰分析を用い、母親の精神疾患の既往歴をたずねた質問票に含まれていた両親の年齢および学歴、そして妊娠中の母親の喫煙および飲酒の有無、さらに子どもの性別と在胎週数を共変量として調整した。

【結果】

1歳時点では、曝露群の子どもにおいて、粗大運動および問題解決の2領域で、発達遅滞ありのオッズが対照群と比べて有意に高かった。また2歳および3歳では、それぞれの時点におけるすべての発達領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会性）において、曝露群が対照群よりも発達遅滞ありのオッズが有意に高かった。

【考察】

本研究の結果から、母親の精神疾患の既往が、子どもの精神神経発達に早期から影響を及ぼす因子であることが示された。粗大運動スキルには、歩行や立位といったバランス、筋力や協調運動が反映される動作が含まれ、問題解決スキルには、模倣、物の操作、物と物との関係の理解といった能力が含まれる。本研究では、1歳時点でこれらの領域における発達遅滞のリスクが曝露群で高いことが示され、その後の成長過程において他の領域でも発達遅滞が見られるようになる傾向が認められた。

子どもの精神神経発達には、遺伝的要因、妊娠中あるいは出産後の母親の精神疾患の再発といった医学的要因に加え、母親の育児行動の変化、父親の育児参加の程度といった環境的要因が影響していると考えられる。妊娠前の精神疾患の既往が妊娠中のメンタルヘルスに影響を及ぼし、それが胎児の神経発達に関連する可能性がある。さらに、妊娠中または産後の精神的ストレスやうつ状態が子どもの神経発達に悪影響を及ぼすことを示した先行研究がある。本研究の結果は、こうした知見を支持し、補完するものである。

本研究の限界としては、母親の精神疾患の既往の把握が自己申告に基づいており、医療専門職による標準化された診断基準を使用していないこと、自己申告による精神疾患の既往の過少報告の可能性や、医療専門職による精神神経発達の評価を行っていないこと、および母親の精神疾患の発症時期や持続期間の情報が不明確であるといった点が挙げられる。さらに、妊娠中の母親の精神状態や育児環境、母親の発達障害特性などの要因が子どもの神経発達に与える影響についても十分に考慮されていないため、これらの点を踏まえて、さらなる研究が求められる。

【結論】

母親に精神疾患の既往がある場合、1歳時点で粗大運動および問題解決領域の発達遅滞リスクが高く、2歳および3歳ではすべての領域で発達遅滞リスクが高かった。これらの結果から、特に生後1年内の早期から適切な介入や育児支援を行うことが、こうした子どもたちの精神神経発達を促進する上で意義を有すると考えられた。

以上のように、本論文は高知大学も参加している大規模疫学調査「エコチル調査」の結果を用いて、精神疾患の既往を有する母親と子どもの精神神経発達との関係を明らかにした医学的に高い価値を有するものである。さらに審査委員一同は、公開審査で質疑応答を行い、これらの内容をふまえ、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。

最終試験 報告書
学力確認

氏名	大原 伸騎
----	-------

実施年月日 最終試験 学力確認	令和 7年 6月 11日
方法 (該当を○で囲む) 口頭 筆答	
最終試験 の結果の要旨 学力確認	

公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。

質疑応答では、1歳時に、J-ASQ-3（日本版 Ages and Stages Questionnaire 第3版）の「粗大運動」と「問題解決」の項目において有意に遅滞がみられたことの分析、精神運動発達の遅滞を1歳未満の時点で発見し支援することの重要性と具体的な方策、本研究の統計解析において共変量として出生時体重を用いなかった理由などの質問に申請者は概ね的確に答えた。さらに、現在も調査が続く「エコチル調査」を活用して、臨床上有益なエビデンスを得るために研究活動を続けていく意思も表明した。

以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士（医学）を授与するに相応しいものと判断した。

決定 (該当を○で囲む。)	◎	否
主査 氏名	藤田 博一	印
副査 氏名	池田 真理子	印
副査 氏名	安田 誠史	印

氏名(本籍)	大石 大	(高知県)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	甲總医博第179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7年7月22日	
学位論文題目	Kinematics of Trapeziometacarpal Joint During First Dorsal Interosseous Maneuver in Osteoarthritic Patients: An Imaging Study Using Real-Time Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography (第一背側骨間筋手技中における母指CM関節症罹患関節の動態—リアルタイムMRIと超音波画像検査を用いた解析—)	
発表誌名	Journal of Hand Surgery、DOI: 10.1016/j.jhsa.2024.12.018	2025年2月7日
審査委員		
	主査 教授	山上 卓士
	副査 教授	中根 裕信
	副査 教授	関 安孝

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px; text-align: center;">氏名</td><td style="width: 50%; padding: 5px; text-align: center;">大石 大</td></tr> </table>	氏名	大石 大
氏名	大石 大		
論文題目	<p style="margin: 0;">Kinematics of Trapeziometacarpal Joint During First Dorsal Interosseous Maneuver in Osteoarthritic Patients : An Imaging Study Using Real-Time Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography (第一背側骨間筋手技中における母指CM関節症罹患関節の動態 リアルタイムMRIと超音波画像検査を用いた解析—)</p>		

(論文要旨)

【背景・目的】母指手根中手関節症(CM関節症)は中高年者の最大33%が罹患し、疼痛、変形、神経筋システムの障害を引き起こす疾患である。本症に対する保存療法の一つに第1背側骨間筋(FDI)の筋力訓練(FDI訓練)があり、屍体研究では第一中手骨(MC1)の亜脱臼が求心位方向に改善することが報告されているが、CM関節症患者における効果は検討されていない。本研究の目的は、リアルタイムMRIとUSを用いて両群の運動学的差異を明らかにすることである。

【方法】CM関節症10手(平均64歳)及び健常母指10手(平均49歳)を対象とした。本研究では動態観察を目的としてFDI訓練を模した示指外転運動を『FDI手技』として定義し、以下の解析を行った。リアルタイムMRIを用いた動態観察は、3テスラMRI装置の中で被験者の上肢を前腕・手関節中間位、母指対立位で固定し、FDI手技中のCM関節を側面像及び正面像で動画撮影した。解析には二次元画像解析ソフトを用い、大菱形骨に対するMC1の移動距離と大菱形骨長軸に対するMC1長軸の回転角度を測定した。また、冠状断像からFDIの体積を計測し、各被験者のBMIで正規化した値を記録した。USを用いた動態観察は、前腕中間位・母指対立位とした対象のCM関節背側からプローブを当て、FDI手技中の動態を長軸像で観察した。運動中にMC1が大菱形骨に対して亜脱臼が改善するものをグループA、明らかな変化がないものをグループB、亜脱臼が悪化するものをグループCとして分類した。CM関節症患者には装具による治療とFDI訓練を指導し、治療開始前と1か月後に疼痛とピンチ力を評価した。

【結果】リアルタイムMRIによる観察の結果、CM関節症のMC1は側面像で橈側に 0.6 ± 0.2 (平均±標準誤差)mm移動し、 $3.1 \pm 1.9^\circ$ 尺側に内転しており、正面像では掌側に 0.1 ± 0.2 mm移動し、 $5.9 \pm 1.2^\circ$ 掌側に内転していた。健常母指のMC1は側面像で掌側に 1.1 ± 0.4 mm移動し、 $5.7 \pm 0.8^\circ$ 橈側に外転しており、正面像では掌側に 0.2 ± 0.1 mm移動し、 $0.7 \pm 2.5^\circ$ 掌側に内転していた。側面像の移動量及び角度変化と正面像の角度変化において群間に有意差を認めた($p < 0.05$)。FDIの体積はCM関節症患者 $28[26-32]$ (中央値[四分位範囲]) cm³/BMIに対して健常人は $39[38-41]$ cm³/BMIと健常人で有意に大きかった($p < 0.05$)。USによる動態観察を分類した結果、各グループ(A・B・C)の人数は、CM関節症で(0・6・4)、健常手で(4・6・0)であった。全対象者のリアルタイムMRI側面像における最大橈側移動距離をUSによる分類に基づいて群間比較を行った結果、亜脱臼が悪化するグループCはグループA、Bよりも有意に橈側方向への移動距離が大きかった($p < 0.05$)。

CM関節症に対する治療の結果、疼痛VASは 74.5 ± 14.6 (平均±標準偏差)から 30.3 ± 8.1 に有意に減少し、平均ピンチ力は 1.7 ± 0.6 から 2.6 ± 0.7 kgに有意に改善した($p < 0.05$)。

【考察】健常母指においては MC1 の尺側および掌側への移動が見られ、過去の報告にみられる MC1 の背側亜脱臼の減少と一致する結果が得られた。一方、重症 CM 関節症では FDI 手技中に MC1 の橈側への移動が増加し、尺側および背側への内転運動が認められた。これは臨床上観察される MC1 が亜脱臼する方向に酷似しており、変形を悪化させる可能性があると考えられた。また、筋体積の解析から FDI の萎縮に起因する筋力の不均衡が、MC1 の亜脱臼増悪に関連していることが推察された。本研究の結果、FDI 訓練は MC1 の亜脱臼改善に効果的でないか、むしろ悪化させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

	氏名	大石 大
審査委員	主査氏名	山上 卓士 
	副査氏名	中根 裕信 
	副査氏名	関 安孝 

題 目 Kinematics of Trapeziometacarpal Joint During First Dorsal Interosseous Maneuver in Osteoarthritic Patients: An Imaging Study Using Real-Time Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography
(第一背側骨間筋手技中における母指 CM 関節症罹患関節の動態
—リアルタイム MRI と超音波画像検査を用いた解析—)

著 者 Dai Ooishi, Hiroaki Ueba, Koji Ao, Masashi Izumi, Masahiko Ikeuchi

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年月
Journal of Hand Surgery, DOI: 10.1016/j.jhsa.2024.12.018
2025年2月7日

要 旨

【背景・目的】

母指手根中手関節症(CM 関節症)は中高年者の最大 33%が罹患し、疼痛、変形、神経筋システムの障害を引き起こす疾患である。本症に対する保存療法の一つに第 1 背側骨間筋(FDI)の筋力訓練(FDI 訓練)があり、屍体研究では第一中手骨(MC1)の亜脱臼が求心位方向に改善することが報告されているが、CM 関節症患者における効果は検討されていない。本研究の目的は、リアルタイム MRI と US を用いて両群の運動学的差異を明らかにすることである。

【方法】

CM関節症10手(平均64歳)及び健常母指10手(平均49歳)を対象とした。本研究では動態観察を目的としてFDI訓練を模した示指外転運動を『FDI手技』として定義し、以下の解析を行った。リアルタイムMRIを用いた動態観察は、3テスラMRI装置の中で被験者の上肢を前腕・手関節中間位、母指対立位で固定し、FDI手技中のCM関節を側面像及び正面像で動画撮影した。解析には二次元画像解析ソフトを用い、大菱形骨に対するMC1の移動距離と大菱形骨長軸に対するMC1長軸の回転角度を測定した。また、冠状断像からFDIの体積を計測し、各被験者のBMIで正規化した値を記録した。USを用いた動態観察は、前腕中間位・母指対立位とした対象のCM関節背側からプローブを当て、FDI手技中の動態を長軸像で観察した。運動中にMC1が

大菱形骨に対して亜脱臼が改善するものをグループA、明らかな変化がないものをグループB、亜脱臼が悪化するものをグループCとして分類した。CM関節症患者には装具による治療とFDI訓練を指導し、治療開始前と1か月後に疼痛とピンチ力を評価した。

【結果・考察】

リアルタイムMRIによる観察の結果、CM関節症のMC1は側面像で橈側に 0.6 ± 0.2 (平均土標準誤差)mm 移動し、 $3.1 \pm 1.9^\circ$ 尺側に内転しており、正面像では掌側に 0.1 ± 0.2 mm 移動し、 $5.9 \pm 1.2^\circ$ 掌側に内転していた。健常母指のMC1は側面像で掌側に 1.1 ± 0.4 mm 移動し、 $5.7 \pm 0.8^\circ$ 橈側に外転しており、正面像では掌側に 0.2 ± 0.1 mm 移動し、 $0.7 \pm 2.5^\circ$ 掌側に内転していた。側面像の移動量及び角度変化と正面像の角度変化において群間に有意差を認めた($p<0.05$)。FDIの体積はCM関節症患者 $28[26-32]$ (中央値[四分位範囲]) cm³/BMIに対して健常人は $39[38-41]$ cm³/BMIと健常人で有意に大きかった($p<0.05$)。USによる動態観察を分類した結果、各グループ(A・B・C)の人数は、CM関節症で(0・6・4)、健常手で(4・6・0)であった。全対象者のリアルタイムMRI側面像における最大橈側移動距離をUSによる分類に基づいて群間比較を行った結果、亜脱臼が悪化するグループCはグループA、Bよりも有意に橈側方向への移動距離が大きかった($p<0.05$)。

CM関節症に対する治療の結果、疼痛VASは 74.5 ± 14.6 (平均土標準偏差)から 30.3 ± 8.1 に有意に減少し、平均ピンチ力は 1.7 ± 0.6 から 2.6 ± 0.7 kgに有意に改善した($p<0.05$)。

【結論】

健常母指においてはMC1の尺側および掌側への移動が見られ、過去の報告にみられるMC1の背側亜脱臼の減少と一致する結果が得られた。一方、重症CM関節症ではFDI手技中にMC1の橈側への移動が増加し、尺側および背側への内転運動が認められた。これは臨床上観察されるMC1が亜脱臼する方向に酷似しており、変形を悪化させる可能性があると考えられた。また、筋体積の解析からFDIの萎縮に起因する筋力の不均衡が、MC1の亜脱臼増悪に関連していることが推察された。本研究の結果、FDI訓練はMC1の亜脱臼改善に効果的でないか、むしろ悪化させる可能性が示唆された。

公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。質疑応答では、評価手法の標準化に関する認識、統計学的手法の選択根拠および適用の妥当性、本治療法の他部位への展開の可能性、CM関節機能に関する他筋群の動態解析、治療効果予測への応用の可能性、得られた知見が今後の治療指針に及ぼす影響、測定方法の選択基準、FDI運動の予防的介入としての位置付け、さらには将来的研究展望等について質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。

以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士(医学)を授与するに相応しいものと判断し、合格とした。

最終試験 報告書
学力確認

		氏名	大石 大
実施年月日 最終試験 学力確認	令和 7年 6月 23日	方法(該当を○で囲む。)	<input checked="" type="radio"/> 口頭 <input type="radio"/> 筆答
最終試験 の結果の要旨 学力確認	公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。		
質疑応答では、評価手法の標準化に関する認識、統計学的手法の選択根拠および適用の妥当性、本治療法の他部位への展開の可能性、CM 関節機能に関する他筋群の動態解析、治療効果予測への応用の可能性、得られた知見が今後の治療指針に及ぼす影響、測定方法の選択基準、FDI 運動の予防的介入としての位置付け、さらには将来的研究展望等について質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。			
以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士（医学）を授与するに相応しいものと判断し、合格とした。			
決定（該当を○で囲む。）		合	否
主査 氏名	山上 卓士		印
副査 氏名	中根 裕信		印
副査 氏名	関 実孝		印

氏名(本籍)	山根 真由香	(広島県)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	甲総医博第180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7年9月2日	
学位論文題目	Physical Activity and Sedentary Time Correlate with Body Composition in Patients with Asthma; a Multicenter Observational Study (喘息患者における身体活動性と座位相当活動時間の体組成との関連:多施設共同観察研究)	
発表誌名	Journal of Asthma and Allergy、18、835-846	
審査委員		
	主査 教授	池内 昌彦
	副査 教授	大畠 雅典
	副査 教授	畠山 豊

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名	山根 真由香
論文題目	Physical Activity and Sedentary Time Correlate with Body Composition in Patients with Asthma; a Multicenter Observational Study(喘息患者における身体活動性と座位相当活動時間の体組成との関連:多施設共同観察研究)
(論文要旨)	
<p>背景：喘息は長期的な生活の質に影響を及ぼし、様々な症状を特徴とする慢性気道炎症性疾患である。身体活動は、疾患の発症リスクや総死亡率に影響することが指摘されている。さらに、座位相当活動は身体活動とは無関係に、心血管疾患、糖尿病、がんの発症と死亡率の増加と関連している。</p> <p>二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)による体組成の評価は、様々な疾患の発症リスクや予後不良と関連している。National Health and Nutrition Examination Surveyの前向きコホート研究では、脂肪量の増加と除脂肪体重の減少の両方が喘息患者の生存率の低下と関連していた。またCTで求めた脊柱起立筋断面積(ESM_{csA})の低値は、COPDや肺炎患者における予後不良因子と関連していた。しかし、喘息患者における座位相当行動と体組成との関連は明らかではない。</p> <p>目的：喘息患者において、座位相当活動を含む身体活動と、体組成および臨床的特徴との関連を明らかにすることとした。</p> <p>方法：2019年3月から2020年12月にかけて、6つの病院と1つの健診センターから成人喘息患者と健常対照者を募集した。すべての喘息患者は、有意な気道可逆性または気道過敏性を示した。除外基準は、過去6週間以内に喘息の増悪があった患者、喘息またはCOPD以外の呼吸器疾患有する患者、身体活動の評価を妨げる併存疾患有する患者とした。対照群は健診センターや呼吸器クリニックに掲示した広告で募集し、呼吸器疾患や身体活動に影響を及ぼす疾患の既往がない人を対象とした。合計159名の喘息患者と46名の健常対照者を最初に登録した。参加者は2週間、加速度計を装着し、天候と活動を記録した日記をつけた。雨天時を除く特別な活動のない3日間について、1日あたりの歩数と座位相当活動時間を算出した。座位相当活動時間は、1.5 METS以下の活動に費やした総時間とした。全参加者にスパイロメトリーを実施し、喘息コントロールは、ACQスコア、 mMRCを用いて評価した。運動耐容能を判定するため、6分間歩行試験を実施し、6分間歩行距離を算出した。喘息患者にDXAを用いて全身の脂肪量と除脂肪量を測定した。脂肪量指数(FMI)と除脂肪量指数(LMI)は、それぞれ脂肪量/身長²、除脂肪量/身長²として算出した。59人の喘息患者に対して、CTにて第12胸椎下部のESM_{csA}を算出した。</p> <p>結果：背景因子のうち、喘息患者において就労していることが歩数の高値と関連していた。性別、生活状況、ペットの飼育、小児喘息の既往、合併症を含む他の因子は、歩数や座位相当活動時間と有意な関連を示さなかった。臨床的特徴については、ACQスコアの高値と血中好酸球</p>	

数の増加は、いずれも長時間の座位相当活動時間と歩数の低値と有意に関連していた。mMRC スコアが高いことは、歩数の低値と相関していた。喘息患者では、歩数の低値は FMI の高値と関連していた。長時間の座位相当活動時間は LMI の低値と関連し、ESM_{CSA} は低下傾向であった。多変量解析では、年齢、性別、喫煙年数、喫煙状況、経口コルチコステロイドの使用などの背景因子とは無関係に、歩数と FMI、および座位相当活動時間と LMI の間に有意な逆相関が認められた。長時間の座位相当活動時間は、背景因子で調整した後、ESM_{CSA} と負の相関を示した。

考察：この横断研究では、喘息患者における身体活動、座位相当活動と体組成の関連を検討した。まず喘息患者において、長時間の座位相当活動時間は、背景となる危険因子とは無関係に、LMI の低値と関連していた。背景因子を調整した後、長時間の座位相当活動時間と ESM_{CSA} の間に負の相関が観察された。これは、喘息患者において座位相当行動と筋肉量の減少との関連と一致している。LMI および ESM_{CSA} の低値は、サルコペニアの潜在的な指標として、また心血管疾患および呼吸器疾患の独立した予後不良因子となりうる。

さらに喘息患者において、歩数の低値が FMI の高値と独立して関連していることも示された。BMI とは無関係に FMI が高値であることは、歩数が心血管疾患およびインスリン抵抗性の危険因子となる可能性がある。脂肪量の増加は喘息の重症度と相関しており、炎症反応や脂肪組織からのアディポサイトカインの分泌異常が原因である可能性がある。ゆえに、本研究の結果から、身体活動性の低下は、脂肪量の増加を通じて代謝および心血管系の健康リスクを増加させ、喘息の重症度に影響を及ぼす可能性が示唆される。

この研究では、症状コントロールの不良が、喘息患者の長時間の座位相当活動時間や歩数の低値と関連していることが明らかになった。重症喘息に関する先行研究では、症状コントロール不良は長時間の座位相当活動時間と関連していたが、喘息患者と対照群との間で座位相当活動時間に有意差は認めなかった。さらに、今回の結果は、喘息患者における好酸球数の増加と長時間の座位相当活動時間との関連を明らかにした。喘息患者において血中好酸球数の増加は、呼吸機能の低下、症状コントロール不良、増悪、運動誘発性気管支収縮と関連していることからも、座位相当活動時間が疾患の病態生理と関連していることを示唆している。したがって、喘息患者の身体活動レベルを高めるには、身体活動を促進する指導とともに、適切な薬物治療を行うことが重要である。

結論：本研究では、喘息患者において座位相当活動と運動不足が体組成と関連していることを示している。血中好酸球数の上昇および症状コントロール不良は、喘息患者における座位相当活動時間の増加および歩数の減少と関連している。われわれの知見は、座位相当活動と運動不足が喘息管理における修正可能な危険因子となりうることを示唆しているが、因果関係を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。薬物療法と身体活動性を増加させる非薬物療法の両方の介入を含む包括的アプローチによって喘息患者の体組成と健康転帰を改善できるかどうかについては、さらなる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

	氏名	山根 真由香
	主査氏名	池内 昌彦  印
審査委員	副査氏名	大畑 雅典  印
	副査氏名	畠山 豊  印

題 目 Physical Activity and Sedentary Time Correlate with Body Composition in Patients with Asthma; a Multicenter Observational Study
(喘息患者における身体活動性と座位相当活動時間の体組成との関連:多施設共同観察研究)

著 者 Mayuka Yamane, Hiroshi Iwamoto, Kazuma Kawamoto, Toshihito Otani, Naoko Higaki, Keita Murakawa, Ayumi Fukatsu-Chikumoto, Tsunahiko Hirano, Yoshihiro Amano, Takeshi Isobe, Kazuto Matsunaga, Noboru Hattori, Akihito Yokoyama

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年月
Journal of Asthma and Allergy、18、835–846

要 旨

【背景】喘息は長期的な生活の質に影響を及ぼし、様々な症状を特徴とする慢性気道炎症性疾患である。身体活動は、疾患の発症リスクや総死亡率に影響することが指摘されている。さらに、座位相当活動は身体活動とは無関係に、心血管疾患、糖尿病、がんの発症と死亡率の増加と関連している。二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)による体組成の評価は、様々な疾患の発症リスクや予後不良と関連している。National Health and Nutrition Examination Surveyの前向きコホート研究では、脂肪量の増加と除脂肪体重の減少の両方が喘息患者の生存率の低下と関連していた。またCTで求めた脊柱起立筋断面積(ESMCSA)の低値は、COPDや肺炎患者における予後不良因子と関連していた。しかし、喘息患者における座位相当行動と体組成との関連は明らかではない。

【目的】喘息患者において、座位相当活動を含む身体活動と、体組成および臨床的特徴との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】2019年3月から2020年12月にかけて、6つの病院と1つの健診センターから成人喘息患者と健常対照者を募集した。すべての喘息患者は、有意な気道可逆性または気道過敏性を示した。除外基準は、過去6週間以内に喘息の増悪があった患者、喘息またはCOPD以外の呼吸器疾患有する患者、身体活動の評価を妨げる併存疾患有する患者とした。対照群は健診センターや呼吸器クリニックに掲示した広告で募集し、呼吸器疾患や身体活動に影響を及ぼす疾患の既往がない人を対象とした。合計159名の喘息患者と46名の健常対照者を最初に登録した。参加者は2週間、加速度計を装着し、天候と活動を記録した日記をつけた。雨天時を除く特別な活動のない3日間について、1日あたりの歩数と座位相当活動時間を算出した。座位相当活動時間は、1.5 METS以下の活動に費やした総時間とした。全参加者にスパイロメトリーを実施し、喘息コントロールは、ACQスコア、 mMRC を用いて評価した。運動耐容能を判定するため、6分間歩行試験を実施し、6分間歩行距離を算出した。喘息患者にDXAを用いて全身の脂肪量と除脂肪量を測定した。脂肪量指数（FMI）と除脂肪量指数（LMI）は、それぞれ脂肪量/身長²、除脂肪量/身長²として算出した。59人の喘息患者に対して、CTにて第12胸椎下部のESM_{CSA}を算出した。

【結果】背景因子のうち、喘息患者において就労していることが歩数の高値と関連していた。性別、生活状況、ペットの飼育、小児喘息の既往、合併症を含む他の因子は、歩数や座位相当活動時間と有意な関連を示さなかった。臨床的特徴については、ACQスコアの高値と血中好酸球数の増加は、いずれも長時間の座位相当活動時間と歩数の低値と有意に関連していた。mMRCスコアが高いことは、歩数の低値と相関していた。喘息患者では、歩数の低値はFMIの高値と関連していた。長時間の座位相当活動時間はLMIの低値と関連し、ESM_{CSA}は低下傾向であった。多変量解析では、年齢、性別、喫煙年数、喫煙状況、経口コルチコステロイドの使用などの背景因子とは無関係に、歩数とFMI、および座位相当活動時間とLMIの間に有意な逆相関が認められた。長時間の座位相当活動時間は、背景因子で調整した後、ESM_{CSA}と負の相関を示した。

【考察】この横断研究では、喘息患者における身体活動、座位相当活動と体組成の関連を検討した。まず喘息患者において、長時間の座位相当活動時間は、背景となる危険因子とは無関係に、LMIの低値と関連していた。背景因子を調整した後、長時間の座位相当活動時間とESM_{CSA}の間に負の相関が観察された。これは、喘息患者において座位相当行動と筋肉量の減少との関連と一致している。LMIおよびESM_{CSA}の低値は、サルコペニアの潜在的な指標として、また心血管疾患および呼吸器疾患の独立した予後不良因子となりうる。

さらに喘息患者において、歩数の低値がFMIの高値と独立して関連していることも示された。BMIとは無関係にFMIが高値であることは、歩数が心血管疾患およびインスリン抵抗性の危険因子となる可能性がある。脂肪量の増加は喘息の重症度と相関しており、炎症反応や脂肪組織からのアディポサイトカインの分泌異常が原因である可能性がある。ゆえに、本研究の結果から、身体活動性の低下は、脂肪量の増加を通じて代謝および心血管系の健康リスクを増加させ、喘息の重症度に影響を及ぼす可能性が示唆される。

この研究では、症状コントロールの不良が、喘息患者の長時間の座位相当活動時間や歩数の低値と関連していることが明らかになった。重症喘息に関する先行研究では、症状コントロール不良は長時間の座位相当活動時間と関連していたが、喘息患者と対照群との間で座位相当活動時間に有意差は認めなかった。さらに、今回の結果は、喘息患者における好酸球数の増加と長時間の座位相当活動時間との関連を明らかにした。喘息患者において血中好酸球数の増加は、呼吸機能の低下、症状コントロール不良、増悪、運動誘発性気管支収縮と関連していることからも、座位相

当活動時間が疾患の病態生理と関連していることを示唆している。したがって、喘息患者の身体活動レベルを高めるには、身体活動を促進する指導とともに、適切な薬物治療を行うことが重要である。

【結論】本研究では、喘息患者において座位相当活動と運動不足が体組成と関連していることを示している。血中好酸球数の上昇および症状コントロール不良は、喘息患者における座位相当活動時間の増加および歩数の減少と関連している。われわれの知見は、座位相当活動と運動不足が喘息管理における修正可能な危険因子となりうることを示唆しているが、因果関係を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。薬物療法と身体活動性を増加させる非薬物療法の両方の介入を含む包括的アプローチによって喘息患者の体組成と健康転帰を改善できるかどうかについては、さらなる研究が必要である。

以上のように、本論文は喘息患者における座位相当活動を含む身体活動量と体組成の関連性を明らかにした初めての報告であり、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。

最終試験
報告書
学力確認

		氏名	山根 真由香
実施年月日 最終試験 学力確認	令和 7 年 8 月 4 日 方法(該当を○で囲む。) 口頭 筆答		
最終試験 の結果の要旨 学力確認			
公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。			
質疑応答では、回帰分析における回帰係数の解釈、身体活動量と脂肪比率の因果関係、体組成評価に用いる DXA 法の原理、筋量の指標として脊柱起立筋を選択した理由、呼吸器疾患におけるサルコペニアの特徴、などについて質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。今後も本研究で築いたネットワークを使って呼吸器疾患に関する多施設研究を進めていく意欲を示した。			
以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士（医学）を授与するに相応しいものと判断した。			
決定（該当を○で囲む。）		合	否
主査 氏名	池内 昌彦		印
副査 氏名	大畠 雅典		印
副査 氏名	白山 豊		印

氏名(本籍)	岩田 英樹	(愛知県)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	甲總医博第181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7年9月2日	
学位論文題目	Urinary [TIMP-2]・[IGFBP7], TIMP-2, IGFBP7, NGAL, and L-FABP for the prediction of acute kidney injury following cardiovascular surgery in Japanese patients (日本入患者における心臓血管手術後の急性腎障害発生予測に対する尿中ハイオマーカー [TIMP-2]・[IGFRP7]、TIMP-2、IGFRP7、NGAL、およびL-FARP の有用性)	
発表誌名	Clinical and Experimental Nephrology	
審査委員		
	主査 教授 宮内 雅人	
	副査 教授 宮地 英行	
	副査 教授 齊藤 源頤	

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名	岩田 英樹
論文題目	Urinary [TIMP-2]•[IGFBP7], TIMP-2, IGFBP7, NGAL, and L-FABP for the prediction of acute kidney injury following cardiovascular surgery in Japanese patients (日本人患者における心血管手術後の急性腎障害発生予測に対する尿中バイオマーカー [TIMP-2]•[IGFBP7]、TIMP-2、IGFBP7、NGAL、および L-FABP の有用性)

(論文要旨)

・背景と目的

急性腎障害(Acute Kidney Injury : AKI)は世界的な健康問題であり、特に心臓手術関連AKI(Cardiac Surgery-Associated AKI : CSA-AKI)は発症頻度が高く、術後の合併症や死亡率の上昇と強く関連している。近年、尿細管のストレスを反映する新規バイオマーカーとして、Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2(TIMP-2)およびInsulin-like Growth Factor Binding Protein 7(IGFBP7)が注目されており、これらの乗算指標である[TIMP-2]•[IGFBP7]は、AKIの早期予測において高い有用性が報告されている。しかし、これまでの研究の多くは欧米で実施されており、アジア人集団におけるエビデンスは限られている。また、どのバイオマーカーが最も優れており、いつ測定するのが最も適切かを比較検討した包括的な研究は存在しない。

本研究では、心臓血管外科手術を受けた日本人集団を対象に、[TIMP-2]•[IGFBP7]、TIMP-2、IGFBP7、Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin(NGAL)、およびLiver Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)の予測性能を評価し、さらに最適な測定タイミングを検討することを目的とした。

・方法

2022年7月から2023年10月に高知大学医学部附属病院で心臓血管外科手術を受けた成人患者を対象に前向き観察研究を実施した。除外基準は、18歳未満、維持透析中、腎移植歴のある者とした。術前およびICU入室後0~8時間まで2時間間隔、ならびに入室後1日目・2日目に尿を採取し、各バイオマーカーを測定した。主要評価項目は、KDIGO基準により定義されたAKIの発生率とした。

統計解析はR software (version 4.1.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて行った。連続変数はMann-Whitney U検定、カテゴリ変数はFisherの正確確率検定で比較し、有意水準は $p < 0.05$ とした。感度および特異度の解析は、受信者動作特性(ROC)曲線を用いて行った。

・結果

最終的に38例が解析対象となり、このうち13例(34.2%)がAKIを発症した。AKI群では、心不全の既往率が高く、術前の血清クレアチニン値(SCr)は有意に高値で、推定糸球体濾過量(eGFR)は有意に低値を示した。また、麻酔・手術時間や出血量も有意に多かった。

AKIを発症しなかった群では、いずれの時点でも尿中バイオマーカーの有意な上昇は認められなかった。一方、AKI群では、ICU入室後0～8時間のいずれかの時点で、全てのバイオマーカーが術前より有意に上昇した。

ROC解析の結果、[TIMP-2]•[IGFBP7]は、ICU入室後0～4時間の時点でAKIを高精度に予測(AUC > 0.9)した。L-FABPは0～4時間、NGALは0～2時間でそれぞれ良好な予測精度(AUC 0.75–0.9)を示した。[TIMP-2]•[IGFBP7]はICU入室後2時間時点での最も高い予測精度(AUC=0.932)を示し、他のマーカーも同時点で高い精度を示した(TIMP-2: 0.914、IGFBP7: 0.851、L-FABP: 0.782、NGAL: 0.760)。

・考察

TIMP-2およびIGFBP7は、G1期細胞周期停止に関するバイオマーカーであり、尿細管のストレスを早期に反映する。これらは、腎機能の低下が明らかになる前の段階で異常を検出できることから、いわゆる“subclinical AKI”的診断にも有用とされている。一方で、従来の診断指標であるSCrや尿量は、腎障害の発生から遅れて変化するため、診断や治療の遅れにつながる可能性がある。こうした背景から、尿中バイオマーカーの併用による早期診断が注目されている。

本研究では、尿中[TIMP-2]•[IGFBP7]、NGAL、L-FABPがCSA-AKIの発症予測に有用であることが示された。特に[TIMP-2]•[IGFBP7]は、ICU入室後2時間の測定において最も高い予測精度(AUC)を示し、他のマーカーを上回った。また、全てのバイオマーカーでICU入室後0～4時間の測定が高い予測性能を示したことから、この時間帯がCSA-AKI診断に適した測定時期である可能性が示唆された。

本研究は、日本人を含むアジア人集団において、尿中[TIMP-2]•[IGFBP7]を中心としたバイオマーカーの診断的有用性と、適切な測定時期に関する新たな知見を提供した。これらの結果は、CSA-AKIのリスク評価や早期介入の検討に向けた基盤となると考えられる。

論文審査の結果の要旨

	氏名	岩田 英樹
審査委員	主査氏名 宮内 雅人	
	副査氏名 宮地 英行	
	副査氏名 齊藤 源頤	

題 目 Urinary [TIMP-2]・[IGFBP7], TIMP-2, IGFBP7, NGAL, and L-FABP for the prediction of acute kidney injury following cardiovascular surgery in Japanese patients
(日本人患者における心血管手術後の急性腎障害発生予測に対する尿中バイオマーカー [TIMP-2]・[IGFBP7]、TIMP-2、IGFBP7、NGAL、および L-FABP の有用性)

著 者 Hideki Iwata, Taro Horino, Yuki Osakabe, Satoshi Inotani, Keisuke Yoshida, Keita Mitani, Yutaka Hatakeyama, Yujiro Miura, Yoshio Terada, Takashi Kawano

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年月
Clinical and Experimental Nephrology Published online:07 April 2025

要 旨

【背景・目的】

急性腎障害(Acute Kidney Injury : AKI)は世界的な健康問題であり、特に心臓手術関連AKI(Cardiac Surgery-Associated AKI : CSA-AKI)は発症頻度が高く、術後の合併症や死亡率の上昇と強く関連している。近年、尿細管のストレスを反映する新規バイオマーカーとして、Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2(TIMP-2)およびInsulin-like Growth Factor Binding Protein 7(IGFBP7)が注目されており、これらの乗算指標である[TIMP-2]・[IGFBP7]は、AKIの早期予測において高い有用性が報告されている。しかし、これまでの研究の多くは欧米で実施されており、アジア人集団におけるエビデンスは限られている。また、どのバイオマーカーが最も優れており、いつ測定するのが最も適切かを比較検討した包括的な研究は存在しない。

本研究では、心臓血管外科手術を受けた日本人集団を対象に、[TIMP-2]・[IGFBP7]、TIMP-2、IGFBP7、Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin(NGAL)、およびLiver Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)の予測性能を評価し、さらに最適な測定タイミングを検討することを目的とした。

【方法】

2022年7月から2023年10月に高知大学医学部附属病院で心臓血管外科手術を受けた成人患者を対象に前向き観察研究を実施した。除外基準は、18歳未満、維持透析中、腎移植歴のある者とした。術前およびICU入室後0～8時間まで2時間間隔、ならびに入室後1日目・2日目に尿を採取し、各バイオマーカーを測定した。主要評価項目は、KDIGO基準により定義されたAKIの発生率とした。統計解析はR software (version 4.1.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて行った。連続変数はMann-Whitney U検定、カテゴリ変数はFisherの正確確率検定で比較し、有意水準は $p < 0.05$ とした。感度および特異度の解析は、受信者動作特性(ROC)曲線を用いて行った。

【結果】

最終的に38例が解析対象となり、このうち13例(34.2%)がAKIを発症した。AKI群では、心不全の既往率が高く、術前の血清クレアチニン値(SCr)は有意に高値で、推定糸球体濾過量(eGFR)は有意に低値を示した。また、麻酔・手術時間や出血量も有意に多かった。

AKIを発症しなかった群では、いずれの時点でも尿中バイオマーカーの有意な上昇は認められなかった。一方、AKI群では、ICU入室後0～8時間のいずれかの時点で、全てのバイオマーカーが術前より有意に上昇した。

ROC解析の結果、[TIMP-2]・[IGFBP7]は、ICU入室後0～4時間の時点でAKIを高精度に予測(AUC > 0.9)した。L-FABPは0～4時間、NGALは0～2時間でそれぞれ良好な予測精度(AUC 0.75–0.9)を示した。[TIMP-2]・[IGFBP7]はICU入室後2時間時点で最も高い予測精度(AUC=0.932)を示し、他のマーカーも同時点で高い精度を示した(TIMP-2: 0.914、IGFBP7: 0.851、L-FABP: 0.782、NGAL: 0.760)。

【考察】

TIMP-2およびIGFBP7はG1期細胞周期停止に関与するバイオマーカーであり、従来の診断指標であるSCrや尿量の変化に先行して尿細管ストレスを検出し得るため、いわゆる“subclinical AKI”的把握に有用と考えられている。アジア人における知見が限られる中で、本研究は日本人の心臓血管外科術後患者を対象に、複数のバイオマーカーを同一条件で比較し、最適な測定タイミングを検討した点に独自性がある。測定した尿中バイオマーカーはいずれもICU入室後0～4時間で良好な予測性能を示し、特に2時間時点における[TIMP-2]・[IGFBP7]のAUCが最も高かった。これらの所見から、ICU入室後0～4時間（特に2時間）がCSA-AKIの発症予測に適した測定タイミングである可能性が示唆された。なお、単施設・小規模で術式や周術期管理の不均一性を残す点は限界であり、一般化には慎重さを要する。

【結論】日本人の心臓血管外科術後患者において、尿中[TIMP-2]・[IGFBP7]、TIMP-2、IGFBP-7、NGAL、L-FABPはCSA-AKIの発症予測に有用であり、特にICU入室後2時間の[TIMP-2]・[IGFBP7]が最も高い予測精度を示した。本結果は、日本人を含むアジア人集団での有用性と、最適な測定タイミング（ICU入室後0～4時間、理想的には2時間時点）を示し、今後の多施設研究および早期介入試験の設計の基盤となると考えられる。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。心臓手術関連AKIの予測は、予後に影響を及ぼすため重要である。本論文は新規バイオマーカーのAKI予測に対する有用性を詳細な時間経過とともに示した初めての論文であり、今後の集中治療分野でのAKI予測に影響を与える貴重な論文である。以上の内容をふまえ、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。

最終試験
報告書
学力確認

		氏名	岩田 英樹
実施年月日 最終試験 学力確認	令和 8 年 8 月 5 日 方法(該当を○で囲む。) <input checked="" type="checkbox"/> 口頭 <input type="checkbox"/> 筆答		
最終試験 学力確認	の結果の要旨		
<p>学位論文の審査は、令和7年8月5日午後6時00分より約1時間にわたり行った。 公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。</p> <p>質疑応答では、対象症例が心臓血管術後患者であること、急性腎不全(AKI)Stage1の軽症者が多いこと、など背景因子、さらには手術侵襲によるアウトカムへの影響について質問を行った。今回のAKI発症早期のバイオマーカーの有用性の機序について細胞周期促進因子など基礎研究に基づいた的確な考察を行った。今後の研究の展望、集中治療領域における敗血症等の他の疾患への応用、検査方法の確立に向けた具体的な取り組みについても質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者は的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。</p> <p>以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士（医学）を授与するに相応しいものと判断し、合格とした。</p>			
決定(該当を○で囲む。)		<input checked="" type="checkbox"/>	否
主査 氏名	宮内 雅人 		
副査 氏名	藤原 順 		
副査 氏名	宮地 浩行 		

氏名(本籍)	廣田 誠二	(福岡県)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	甲総医博第182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7年9月16日	
学位論文題目	Impact of weather conditions on the development of subarachnoid hemorrhage: A retrospective analysis (気象条件がくも膜下出血の発症に及ぼす影響: 後方視的研究)	
発表誌名	The American Journal of Emergency Medicine, Volume94, Page15–20	
審査委員		
	主査 教授 上羽 哲也	
	副査 教授 宮内 雅人	
	副査 教授 古宮 淳一	

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名	廣田 誠二
論文題目	Impact of weather conditions on the development of subarachnoid hemorrhage:A retrospective analysis (気象条件がくも膜下出血の発症に及ぼす影響：後方視的研究)

(論文要旨)

【背景・目的】

くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) は、突然死や重篤な後遺症を引き起こす緊急性の高い疾患である。発症に影響を与える気象要因に関する報告は多いが、発症時刻の気象条件に着目した研究は少ない。本研究では、SAH 発症時点と気象条件との関連を明らかにすることを目的とし、高知県の救急搬送データを用いて検討を行った。

【方法】

高知医療ネットより 2015 年 4 月～2021 年 12 月の救急搬送データを収集し、非外傷性 SAH 症例を対象とした。対照群には、突発性で気象の影響を受けない交通事故例を使用した。ロジスティック回帰分析により、発症に関連する気象因子を抽出したのち、性別・年齢・発症月・発症時間帯・搬送した消防本部でマッチングした症例对照研究を行い、条件付きロジスティック回帰分析を実施した。解析に用いた気象指標は、発症時の気温、相対湿度、大気圧、および以下の気温変化指標である：TDP (前日最高- 当日最低気温)、TCP (当日- 前日の平均気温)、TDP post 1 (2 日前の最高- 前日の最低気温)、TCP post 1 (前日- 2 日前の平均気温) などである。気象庁の 4 観測地点（室戸・足摺・高知・宿毛）のデータを統合し使用した。

【結果】

総搬送件数 272,634 件中、非外傷性 SAH は 848 例であった。そのうち、男性が 234 名、女性が 614 名だった。ER での初療時に死亡が確認されたのは約 9% (79 名) だった。マッチング前の解析では、発症時の気温と相対湿度、TDP post 1、TCP post 1 が有意な因子であり、マッチング後の解析では発症時の気温のみが関連していた（オッズ比 0.953、p=0.021）。五分位解析では、高知県の年間平均気温を含む第 3 五分位 (16.8～21.9°C) に対し、第 1 五分位 ($\leq 11.1^{\circ}\text{C}$) で発症リスクが約 2 倍であった（オッズ比 2.061、p=0.006）。

【考察】

SAH 発症は低気温と有意に関連していた。発症は午前 7～9 時、午後 5～7 時に二峰性を示し、発症月や季節による差は認められなかった。高齢群（70 歳以上）に比べて若年

群（70歳未満）では日中の発症（午前11時～午後4時）の割合が高く、これはこの時間帯の職業活動や身体活動と関連している可能性がある。一方、高齢者における夕方のピーク（午後5～7時）は、家族が帰宅するまで症状に気づくのが遅れることを反映している可能性がある。寒冷時の高齢者への環境整備（衣類や暖房、断熱性向上）が予防に寄与する可能性がある。WHO（世界保健機関）は室温18°C以上の環境整備を推奨しているが、高知県の冬季室内温度は14～16°Cとされ、住宅改修支援も重要と考えられる。

【強みと限界】

本研究は県全域の救急搬送の全データを用い、発症時刻と気象の直接的関係を高精度に評価できること、また来院時心肺停止症例や救急室で死亡する症例も網羅できた点が強みである。一方、自走来院例を含まないこと、患者の既往歴や屋内外の発症環境が不明であること、地域の限定性などが限界である。

【結論】

本研究により、発症時の低気温がSAH発症に有意に関連することが示された。気象変動に応じた予防対策と広域での検証が今後の課題である。

論文審査の結果の要旨

	氏名	廣田 誠二
審査委員	主査氏名	上羽 哲也 
	副査氏名	宮内 雅人 
	副査氏名	古宮 淳一 

題 目 Impact of weather conditions on the development of subarachnoid hemorrhage:
A retrospective analysis
(気象条件がくも膜下出血の発症に及ぼす影響：後方視的研究)

著 者 Seiji Hirota , Tsubasa Murakami , Marina Minami , Masamitsu Eitoku ,
Kingo Nishiyama , Narufumi Suganuma , Takashi Kawano

発表誌名、巻(号)、
The American Journal of Emergency Medicine, 2025, Volume94, Page15–20

要 旨

【背景・目的】

くも膜下出血は、突然死や重篤な後遺症を引き起こす緊急性の高い疾患である。発症に影響を与える気象要件に関する論文は多いが、発症時刻の気象条件に着目した研究は少ない。本研究は、くも膜下出血発症時点と気象条件との関連を明らかにすることを目的とし、高知県の救急搬送データを用いて検討している。

【方法】

高知医療ネットより2015年4月より2021年2月までの救急搬送データを収集し、非外傷性くも膜下出血症例を対象とした。対照群には、突発性で気象の影響を受けない交通事故例を使用した。ロジスティック回帰分析により発症に関連する気象因子を抽出したのち、性別・発症月・発症時間帯・搬送した消防本部でマッチングした症例対照研究を行い、条件付きロジスティック回帰分析を実施した。解析に用いた気象指標は、発症時の気温・相対湿度・大気圧および以下の気温変化指標である：TDP（前日最高－当日最低気温）、TCP（当日－前日の平均気温）、TDPpost1(2日前の最高－当日最低気温)、TCPpost1 (前日－2日前の平均気温) などである。気象庁の4観測地点

(室戸・足摺・高知・宿毛) のデータを統合使用した。

【結果・考察】

総搬送件数272,634件中非外傷性くも膜下出血は848例であった。そのうち、男性が234名女性が614名であった。初療時に死亡が確認されたのは約9%(79名)であった。マッチング前の解析では、発症時の気温と相対湿度、TDPpost1が有意な因子であり、マッチング後の解析では発症時の気温のみが関連していた（オッズ比0.953, p=0.021）。五分位解析では、高知県の年間平均気温を含む第3五分位（16.8～21.9°C）に対し、第1五分位（≤11.1°C）で発症リスクが約2倍であった（オッズ比2.61, p=0.006）。

くも膜下出血は低気温と有意に関連しており、発症は午前7～9時、午後5～7時に二峰性を示し、発症月や季節による差は認めなかった。高齢群（70歳以上）に比べ若年者群（70歳未満）では日中の発症（午前11～午後4時）の割合が高く、この時間帯の就業活動と関連していることが示唆された。一方高齢者における夕方のピークは家族が帰宅するまで発症に気づくのが遅れることを反映している可能性がある。寒冷時の高齢者への衣類、暖房、断熱性などの環境整備が予防に寄与する可能性がある。世界保健機関は室温18°C以上の環境整備を推奨しているが、高知県の冬季室内温度は14～16°Cとされ、住宅改修支援も重要と考えられる。

本研究の強みは、県全域の救急搬送の全データを用い発症時刻と気象の関係を高精度に評価できたこと、また来院時心肺停止症例や救急室での死亡例も網羅できたことである。一方、限界については自走来院例を含まないこと、患者の既往歴や屋内外の発症環境が不明であること、地域の限定性などが挙げられる。

【結論】

本研究により発症時の低気温がくも膜下出血発症に有意に関連することが示された。気象変動に応じた予防対策と広域での検証が今後の課題である。

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。

最終試験
報告書
学力確認

		氏名	廣田 誠二
実施年月日 最終試験 学力確認	令和 7年 8月 25日	方法(該当を○で囲む。) <input checked="" type="checkbox"/> 口頭 <input type="checkbox"/> 筆答	
最終試験 の結果の要旨 学力確認	公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。 質疑応答では、open source intelligence を用いた本研究手法における限界点について既往歴などの情報取得の限界点について、条件つきロジスティック回帰分析の限界点について質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。また、将来の本研究の展望についても自分の考えを明瞭に述べた。		
以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士（医学）を授与するに相応しいものと判断し、合格とした。			
決定(該当を○で囲む。)		<input checked="" type="checkbox"/>	否
主査 氏名	上羽 哲也		印
副査 氏名	宮内 雅人		印
副査 氏名	古窪 清一		印

氏名(本籍)	畠中 重克	(大阪府)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	甲総医博第183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7年9月16日	
学位論文題目	Colonization of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in healthy pregnant women and its impact on perinatal care: A cross-sectional study (健常妊婦における基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌のコロニー形成と周産期医療への影響: 横断研究)	
発表誌名	Journal of Neonatal-Perinatal Medicine	In press
審査委員		
	主査	教授 大畠 雅典
	副査	教授 山岸 由佳
	副査	教授 浜田 幸宏

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px; text-align: center;">氏名</td><td style="width: 50%; padding: 5px; text-align: center;">畠中 重克</td></tr> </table>	氏名	畠中 重克
氏名	畠中 重克		
論文題目	Colonization of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in healthy pregnant women and its impact on perinatal care: A cross-sectional study (健常妊婦における基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌のコロニー形成と周産期医療への影響:横断研究)		
(論文要旨)			
<p>背景 薬剤耐性菌の脅威は国際社会の大きな課題となっており、世界保健機関（WHO）は2015年の世界保健総会で「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」を採択し、加盟国に具体的な対策と数値目標の設定を求めていた。本邦でも2016年に厚労省がアクションプランを策定し、様々な対策を実施したが、2020年の数値目標はほとんどが未達であった。特に基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌は増加の一途をたどっていた。ESBL産生菌の保菌は病院を利用する人だけではなく、健常な人にも広がっているという報告がある。健康な人の中でも、妊婦は特別な注意が必要である。海外の先行文献を見ると、子宮頸管の肥大、子宮の成長、膀胱へのストレスなど、妊婦の生理学的变化がESBL産生菌による感染に対する感受性の増加と関連している可能性があると報告している。本研究では、この地域の耐性菌保菌率の現状を明らかにすることを目的とし、分娩前後の保菌率および新生児の保菌率を調査した。本邦における健常な妊婦を対象にESBL産生菌の保菌を調べた報告は今のところ見つけられず、本研究が最初であると思われる。</p>			
<p>対象および方法 府中病院産科を受診した妊婦で2019年4月1日から2020年3月31日までに妊娠、出産し、当院小児科で1ヶ月検診を受診した新生児を対象とした。また、高次機能専門施設へ転院した妊婦は除外した。試料の採取については、妊婦は妊娠後期のB群溶血性レンサ球菌（GBS）スクリーニングのために採取された臍・肛門スワブ、新生児は誕生直後に咽頭、臍、肛門を拭いた3種類のスワブ、1ヶ月検診時に肛門を拭いたスワブを検体として用いた。これらの検体に対して血液寒天培地とESBL/AmpC鑑別培地を用いてスクリーニングし、CLS1推奨のDDST法でESBL産生菌と同定した。菌種同定は自動分析装置を用いて同定した。母児共に保菌のペアについて各菌株の耐性遺伝子検出および類似性解析を実施し、母児から検出された菌株の一一致を検証した。</p>			
<p>結果および考察 494人の妊婦のうち、ESBL産生菌保有者は33人であり、全員が大腸菌であることが確認された。妊婦の保菌率は6.7%であった。新生児の保菌率は出生直後が1.0%、生後1か月健診時が6.9%であった。ESBL産生菌が検出された33人の妊婦のうち15人が新生児にESBL産生菌を伝播させた。45.5%であった。さらに、母親と子どもから検出された13組のうち、菌株が死滅した3組を除いた12組について耐性遺伝子の検出とPFGEを行ったところ、10組で耐性遺伝子が一致しデンドログラムでも85%以上の相同性が認められた。これは母子間の垂直感染が最も考えられる。一方で、ESBL産生菌陰性であった妊婦461例中、新生児21例（4.5%）がESBL産生菌陽性であった。陽性のほとんどは1ヶ月検診で検出された。垂直感染だけでは説明できない。</p>			
<p>結論 健康な妊婦にもESBL保菌者が存在し、その約半数が新生児に伝播させる。しかし、垂直感染以外の感染経路も否定できない。したがって、医療環境や新生児の家族における感染管理、ならびに妊婦</p>			

における抗菌薬適正使用を推進することが重要である。

論文審査の結果の要旨

	氏名	畠中 重克
	主査氏名	大畠 雅典 
審査委員	副査氏名	山岸 由佳 
	副査氏名	浜田 幸宏 

題 目 Colonization of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in healthy pregnant women and its impact on perinatal care: A cross-sectional study
(健常妊婦における基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌のコロニー形成と周産期医療への影響: 横断研究)

著 者 Shigekatsu Hatanaka, Yukiko Ohashi, Tamae Mitsuhashi, Rie Imada, Misato Kawamura, Shigemi Okusa, Yuriko Takenaka, Yoko Ichikawa, Michiya Kobayashi

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年月
Journal of Neonatal-Perinatal Medicine
In press

要 旨

【背景・目的】

薬剤耐性菌の脅威は国際社会の大きな課題となっており、世界保健機関は2015年に「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」を採択し、具体的な対策と数値目標の設定を求めている。本邦でも2016年に厚生労働省がアクションプランを策定したが、2020年での数値目標のほとんどは未達であった。特に基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase, ESBL) 産生菌は増加の一途をたどっている。ESBL産生菌の保菌は患者のみならず、健常者にも広がっている。健常者の中でも、妊婦は特別な注意が必要とされる。海外の先行文献によると、子宮頸管の肥大、子宮の成長、膀胱へのストレスなど妊婦の生理学的变化がESBL産生菌感染に対する感受性の増加と関連している可能性が報告されている。しかしながら、本邦における健常妊婦のESBL産生菌の保菌の現状、および新生児への伝播率については十分に明らかにされていない。本研究では、健常妊婦の分娩前後のESBL保菌率および新生児の保菌率を調査した。

【方法】

府中病院（大阪府和泉市）産科を受診した妊婦で、2019年4月1日から2020年3月31日までに妊娠・出産し、当院小児科一か月検診を受診した新生児を本研究の対象とした。また、高次機能専門施設へ転院した妊婦は除外した。妊婦からの試料採取については、妊娠後期のB群溶血性レンサ球菌スクリーニングのために採取された臍・肛門スワブを用いた。新生児からの試料採取については、出生直後に咽頭、臍、肛門を拭いた3種類のスワブ、および一か月検診時には肛門を拭いたスワブを用いた。これらの検体に対して血液寒天培地とESBL/AmpC鑑別培地を用いてスクリーニングし、CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) 推奨のダブルディスクシナジーテスト (double disc synergy test, DDST) 法でESBL産生菌と同定した。菌種同定は自動分析装置を用いて同定した。母児共に検出されたESBL産生菌については、各菌株の耐性遺伝子検出および類似性解析を実施し、両者間での菌株の一致を検証した。

【結果・考察】

494組の母児ペアが本研究に登録された。出産年齢は17歳から44歳で、中央値は31歳であった。2人が35週で早産し、117人が帝王切開で出産した。494人の妊婦のうち、ESBL産生菌保有者は33人（6.7%）であり、全てが大腸菌であることが確認された。新生児36人（7.3%）からESBL産生菌が検出され、その全てが大腸菌であった。出生直後の新生児の保菌率は1.0%（5/49）であり、生後一か月の健診時の保菌率は6.9%（34/494）であった。3人は両時期でESBL産生菌が検出された。ESBL産生菌が検出された33人の妊婦のうち15人が新生児にESBL産生菌を伝播させた。その垂直伝播率は45.5%であった。出生時にはESBL産生菌が検出されなかった新生児31人のうち、13人に生後一か月の健診時にESBL産生菌が検出された。

母親と新生児から検出された15組のうち、菌株が死滅した3組を除いた12組について耐性遺伝子の検出とパルスフィールド電気泳動法 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) を行ったところ、10組で耐性遺伝子が一致し、PFGEデンドログラムでも85%以上の相同性が認められた。これらの結果は母子間の垂直感染を示唆するものである。一方、ESBL産生菌陰性であった461人の妊婦のうち、新生児21人（4.5%）からESBL産生菌が検出されたが、そのほとんどは生後一か月の健診時に検出されたものであった。垂直感染だけでこの事象を説明することは困難であると考えられた。

【結論】

本調査において、健常妊婦にもESBL保菌者が存在し、その約半数が新生児に伝播させたことが示された。しかし、垂直感染以外の新生児への感染経路も考えられた。したがって、医療環境や新生児の家庭環境における感染管理、ならびに妊婦における抗菌薬適正使用を推進することが重要である。

以上のように、本論文は本邦における健常妊婦を対象にESBL産生菌の保菌現状を明らかにし、それが新生児に伝播させ得ることを示したものである。加えて、妊婦および新生児の家庭環境や医療環境における感染管理の重要性を再認識させるものであり、医学的に価値を有する論文である。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。

最終試験
報告書
学力確認

		氏名	畠中 重克
実施年月日 最終試験 学力確認	令和7年8月20日 方法(該当を○で囲む。) <input checked="" type="radio"/> 口頭 <input type="radio"/> 筆答		
最終試験 学力確認	の結果の要旨		
<p>公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。</p> <p>質疑応答では、本研究のバックグラウンド、方法、研究結果とそれに基づいた考察について質問がなされた。いずれの質問に対しても申請者の回答は概ね適切であった。申請者は基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌に関する知識を備え、本研究の限界や今後の展望についても自らの考えを述べた。</p> <p>本研究は単施設での研究ではあるが、ESBL産生菌保有妊婦から新生児への伝播率を示した新規性のある研究であると判断された。</p> <p>以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士(医学)を授与するに相応しいものと判断し、合格とした。</p>			
決定(該当を○で囲む。)	<input checked="" type="radio"/> 合	否	
主査 氏名	大畠 雅典		
副査 氏名	山岸 由佳		
副査 氏名	浜田 寧宏		