

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185号	都築 たまみ	Pregnant Women With Ulcerative Colitis Have a Higher Risk of Delivering Small-For-Gestational-Age Infants: The Japan Environment and Children's Study (JECS) (潰瘍性大腸炎合併妊娠ではSGA児を出産するリスクが上昇する：エコチル調査)	1
甲総医博第186号	竹内 慎哉	Quantitative Analysis of Diagnostic Reasoning Using Initial Electronic Medical Records (初診時カルテを用いた診断推論の定量的分析)	6
甲総医博第187号	森下 祐介	Subacute intranasal oxytocin improves neurological recovery after ischemic stroke (亜急性期経鼻オキシトシン投与は虚血性脳卒中後の神経学的回復を改善する)	11
甲総医博第188号	市原 大聖	Hypoxia-mediated Krebs von den Lungen-6 expression in breast cancer: Implications for tumor invasion and metastasis (乳癌における低酸素介在性Krebs von den Lungen-6発現：腫瘍浸潤および転移への示唆)	15
甲総医博第189号	濱田 知里	Centrally administered thromboxane A2 analogue facilitates the micturition reflex in rats (トロンボキサンA2アナログの脳室内投与はラットの排尿反射を促進する)	21
甲総医博第190号	MD TASNIM ALAM	Differential potentiation of odor aversion and yawning by melanocortin 4 receptor signaling in distinct regions of the ventral striatum (腹側線条体のメラノコルチン4受容体を介した匂い嫌悪および欠伸の誘導)	26
甲総医博第191号	尾崎 マリナ	Efficacy of Automated Supply Artery Tracking Software Using Preoperative Computed Tomography for Renal Carcinoma (腎癌の供給動脈の同定における術前CTを用いた自動動脈追跡ソフトの有用性の検討)	31
甲総医博第192号	河合 亮	Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan (脳神経外科医がシャント術の実施を躊躇する特発性正常圧水頭症患者の特徴：我が国における全国病院調査)	36

甲総医博第193号	工藤 仁隆	Low dietary fiber diet does not reduce risk for adhesive small bowel obstruction development: self-controlled study (低食物繊維食は癒着性小腸閉塞の発症リスクを低下させない：自己対照研究)	41
甲総医博第194号	中山 智晴	Heel-Elevation Effects on Sit-to-Stand Movement in Patients with Parkinson's Disease - A Randomized Crossover Study (パーキンソン病患者における踵補高が立ち座り動作に及ぼす影響 - ランダム化クロスオーバー試験)	46
甲総医博第195号	横畠 和宏	Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation for Older Critically Ill Patients in the ICU: A Randomized Controlled Trial (集中治療室における高齢重症患者に対する神経筋電気刺激療法の有効性：ランダム化比較試験)	51
甲総医博第196号	Lawrence Henry Ofose- Appiah	Clinical Impact and Genetic Analysis of Enteric Viruses Associated With Acute Gastroenteritis in Greater Accra, Ghana: A Comprehensive Study of Five Viruses (ガーナ、グレート・アクラ州における急性胃腸炎に関連する腸管ウイルスの臨床的影響と遺伝子解析：5種類のウイルスに関する包括的研究)	57
甲総医博第197号	水口 紀代美	Quantitative evaluation for intravascular structures of vertebral artery dissection with a novel zoomed high-resolution black-blood MR imaging (高分解能ブラックブラッドMRIを用いた椎骨動脈解離の血管内構造の定量的解析)	62
甲総医博第198号	加賀野井 聖二	Impairments in the sense of self in children with autism spectrum disorder (自閉症スペクトラム障害児における自己意識の障害)	66
乙総医博第70号	島本 力	Diagnostic Performance and Interobserver Agreement of Diuretic 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Cancer (上部尿路がん診断における利尿剤併用18F-FDG PET/CTの診断能力と読影者間誤差)	70
乙総医博第71号	三浦 友二郎	Hemodynamic performance and midterm clinical outcomes after surgical aortic valve replacement using trifecta and perimount magna valves: a Japanese single-center experience (Trifecta弁およびPerimount Magna弁を用いた外科的大動脈弁置換術後の血行動態および中期臨床成績— 日本人患者を対象とした単施設研究 —)	75

氏 名（本籍）	都築 たまみ （高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第185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8年3月3日
学位論文題目	Pregnant Women With Ulcerative Colitis Have a Higher Risk of Delivering Small-For-Gestational-Age Infants: The Japan Environment and Children's Study (JECS) (潰瘍性大腸炎合併妊娠ではSGA児を出産するリスクが上昇する：エコチル調査)
発 表 誌 名	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
	審査委員 主査 教授 安田 誠史 副査 教授 内田 一茂 副査 教授 山田 久方

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	都築 たまみ
論 文 題 目	Pregnant Women With Ulcerative Colitis Have a Higher Risk of Delivering Small-For-Gestational-Age Infants: The Japan Environment and Children's Study (JECS) (潰瘍性大腸炎合併妊娠ではSGA児を出産するリスクが上昇する：エコチル調査)	
(論文要旨)		
【目的】 潰瘍性大腸炎は主に生殖年齢層で発症するため、妊娠・授乳・妊娠転帰への影響が懸念される。欧米人と比較するとアジア人では発症頻度が低いと言われていたが、近年はアジア人で潰瘍性大腸炎の発症頻度が増加傾向であるという報告が増えている。潰瘍性大腸炎合併妊娠のリスクに関する研究は多数存在するが、そのほとんどが欧米からのものであり、日本人集団を対象とした大規模な研究は少ない。本研究は、環境省が主導する「子どもの健康と環境に関する全国調査(日本エコチル調査)」で得られたデータを使用し、潰瘍性大腸炎合併妊娠の周産期リスクを評価した。		
【方法】 エコチル調査は2011年から2014年に日本全国で出生した約10万組の児と両親が対象となっている。本研究では、妊娠初期と中期に妊婦に実施した質問紙を用いた調査、妊娠初期の妊婦の血液検査、および妊娠・分娩期に診療録から取得したデータを用いて解析を行った。 104,062例がエコチル調査に組み入れられており、この中から、多胎妊娠、潰瘍性大腸炎の有無が不明、クローン病合併妊娠、胎児発育の評価が困難(母の分娩歴の有無、分娩週数、児性別、出生体重が不明)である症例を除外し、97,075例を解析対象とした。このうち214例が潰瘍性大腸炎を合併していた(0.2%)。潰瘍性大腸炎を合併していない96,861例を対照群とし、両群の患者背景、周産期転帰、新生児所見について検討した。検定にはt検定、 χ^2 検定を行い、small-for-gestational-age (SGA)児のリスクについては、母体年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠中の体重増加、妊娠高血圧症候群、早産、母体合併症、新生児の先天異常を調整変数として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。 さらに、潰瘍性大腸炎群について、妊娠初期の血液検査でヘモグロビン値 $<10\text{g/dL}$ かつ血小板数 $>26\text{万}/10^6$ である症例を有症状群、そうではない症例を無症状群に分けて多変量ロジスティック回帰分析を行った。 有意水準5%で検定を行い、統計解析は stata SE17 を用いた。		
【結果】 潰瘍性大腸炎合併妊娠では、対照群と比較して妊娠時の年齢が高く、喫煙率が低かつ		

た。妊娠時の体型(BMIにより、やせ(<18.5)、標準(18.5~24.9)、肥満(≥ 25.0)に分類)は、両群に差はないが、対照群で妊娠中の体重増加量が多かった。

分娩週数、分娩方法、妊娠中の合併症(早産、死産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病等)には特に両群で差は認めなかった。

出生体重の平均値は両群に差がないが、SGA児の割合は、潰瘍性大腸炎合併妊娠で12.2%、対照群で7.9%であった。単変量・多変量解析においてもSGA児のリスクは、潰瘍性大腸炎合併妊娠で上昇した(COR:1.62, 95%CI:1.07-2.44, AOR:1.65, 95%CI:1.07-2.54)。さらに妊娠初期の血液検査で、有症状群と無症状群に分けて比較すると、SGA児のリスクは、有症状群においてさらに上昇した(COR:2.05, 95%CI:1.16-3.61, AOR:1.94, 95%CI:1.05-3.59)。

【考察】

潰瘍性大腸炎合併妊娠ではSGA児のリスクが上昇することが本研究で明らかとなった。さらに妊娠初期に貧血と血小板上昇を認める場合、それらが無い症例よりも、SGA児のリスクが上昇していた。

潰瘍性大腸炎はヨーロッパや北米で多く、アジアでは少ないと発症頻度には地域差があると言われていた。しかし近年ではアジアでの発症頻度が上昇していると報告されている。また10~30歳代に好発するため、日本においても潰瘍性大腸炎合併妊娠は増加すると予測される。

これまでの報告では、炎症性腸疾患の重症度に比例して、周産期のリスクは上昇すると言われている。潰瘍性大腸炎では、早産、SGA児、新生児死亡、帝王切開での分娩が上昇するとの報告があるが、周産期リスクは上昇しなかったという報告もあり、一定の見解は得られていない。

潰瘍性大腸炎は増悪と寛解を繰り返す炎症性腸疾患であり、完治することはない。妊娠を希望する場合は寛解期に妊娠することが推奨されている。今回のデータからは、潰瘍性大腸炎の症状を直接把握することができなかったため、既報をもとに妊娠初期の採血データから症状の有無を推測した。ヘモグロビン値の低下は下血や粘血便による貧血を反映し、また血小板数の上昇は大腸の炎症を反映すると仮定した。妊娠初期の血液検査で、貧血があり、血小板数が上昇している症例では、有症状時に妊娠、それらが無い症例は無症状時の妊娠とし、両群を比較した結果、有症状群でよりSGA児のリスクが上昇していた。

本研究の強みとしては、潰瘍性大腸炎と妊娠のリスクに関する日本での研究としては、全国から症例が集まっており、対象となった症例数が多い。一方で本研究にはいくつかの限界がある。まず、潰瘍性大腸炎の有無に関して、患者本人への調査紙より取得したため、診断の根拠は不明確である。治療経過、投薬内容、最終の内視鏡所見などの潰瘍性大腸炎の所見、自覚症状の有無についてはデータがなく、潰瘍性大腸炎の状態については詳細が得られていない。今回この症状を反映するものとしてヘモグロビン値と血小板数に着目したが、妊娠初期のデータしか得られておらず、妊娠中の経過についても評価できていない。さらにSGAと判定する基準は、日本人のデータを使用しており、他の人種ではこの結果は当てはまらない可能性がある。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	都築 たまみ
審 査 委 員	主 査 氏 名 安田 誠史	
	副 査 氏 名 内田 一茂	
	副 査 氏 名 山田 久方	

題 目 Pregnant Women With Ulcerative Colitis Have a Higher Risk of Delivering Small-For-Gestational-Age Infants: The Japan Environment and Children's Study (JECS)
(潰瘍性大腸炎合併妊娠ではSGA児を出産するリスクが上昇する：エコチル調査)

著 者 Tamami Tsuzuki, Marina Minami, Ryuhei Nagai, Yusuke Oki, Hedeyuki Miyachi, Masamitsu Eitoku, Narufumi Suganuma, Nagamasa Maeda, and The Japan Environment and Children's Study Group

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、年 月
The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2025, 51
2025年10月11日

要 旨

【目的】

潰瘍性大腸炎は主に生殖年齢層で発症するため、妊娠・授乳・妊娠転帰への影響が懸念される。近年はアジア人で潰瘍性大腸炎の発症頻度が増加傾向であるという報告が増えている。潰瘍性大腸炎合併妊娠のリスクに関する研究のほとんどが欧米からのものであり、日本人集団を対象とした大規模な研究は少ない。本研究は、環境省が主導する「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」で得られたデータを使用し、潰瘍性大腸炎合併妊娠の周産期リスクを評価した。

【方法】

エコチル調査は2011年から2014年に日本の複数の地域で出生した約10万組の児と両親が対象となっている。本研究では、妊娠初期と中期に妊婦に実施した質問票調査、妊娠初期の妊婦の血液検査、および妊娠・分娩期に診療録から取得したデータを用いて解析を行った。

104,062人の母親がエコチル調査に組み入れられており、この中から、多胎妊娠、質問票調査で尋ねた潰瘍性大腸炎の現病歴が不明、クローン病合併妊娠、胎児発育の評価が困難(母の分娩歴、分娩週数、児性別、児の出生体重が不明)であった母親を除外し、97,075人を解析対象とした。このうち214人が潰瘍性大腸炎を合併していた(0.2%)。潰瘍性大腸炎を合併していなかった96,861人を対照群とし、両群の間で母親の特性、周産期転帰、および新生児所見を比較した。2群の差の統計学的有

意性の検定には連続変数の場合はt検定を、カテゴリ変数の場合は χ^2 乗検定を用いた。2群の間で出現頻度に差が認められた新生児所見については、その所見の有無を従属変数、潰瘍性大腸炎の有無を独立変数、母親の特性（年齢、妊娠中の喫煙習慣、妊娠中の飲酒習慣、妊娠中の体重増加、妊娠高血圧症候群の有無、妊娠高血圧症候群以外の合併症の有無）、早産の有無、児の先天異常の有無を調整変数として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

さらに、解析対象者を、妊娠初期の血液検査結果がヘモグロビン値 $<10\text{g/dL}$ かつ血小板数 $>26\text{万}/\mu\text{L}$ であった有所見群（論文では症状あり群と呼称）、そうではない無所見群（論文では症状なし群と呼称）とに分類し、それぞれの群における潰瘍性大腸炎有無と新生児所見有無との関連を、多変量ロジスティック回帰分析によって検討した。

有意水準5%で検定を行い、統計解析はstata SE17を用いた。

【結果】

潰瘍性大腸炎合併妊娠では、対照群と比較して妊娠時の年齢が高く、喫煙率が低かった。妊娠時のBody Mass Indexの分布については両群の間で差が見られなかったが、妊娠中の体重増加量については対照群の方で体重増加量が多かった。分娩週数、分娩方法、妊娠中の合併症（早産、死産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病等）については両群で差は認められなかった。

出生体重の平均値は両群の間に差がないが、small-for-gestational-age(SGA)児の割合は、潰瘍性大腸炎合併妊娠では12.2%、対照群では7.9%で、潰瘍性大腸炎合併妊娠の方が高かった。多変量ロジスティック回帰分析で算出した潰瘍性大腸炎とSGA児との関連を表す多変量調整オッズ比は1.65、95%信頼区間1.07-2.54であった。妊娠初期の血液検査所見に基づいて有所見群と無所見群に分けて行った検討では、潰瘍性大腸炎とSGAとの関連を表す多変量調整オッズ比は有所見群のみで有意に高かった（多変量調整オッズ比は有所見群では1.94、95%信頼区間1.05-3.59、無所見群では1.2、95%信頼区間0.58-2.48）。

【考察】

潰瘍性大腸炎合併妊娠ではSGA児のリスクが高く、妊娠初期に貧血と血小板上昇を認める場合にSGA児のリスクが高いことが明らかになった。

先行研究では、炎症性腸疾患の重症度に比例して、周産期のリスクは上昇すると報告されている。潰瘍性大腸炎についての先行研究では、早産、SGA児、新生児死亡、帝王切開での分娩のリスクが高まるという報告があるが、周産期における医学的問題のリスクは高まらなかったという報告もあり、一定の見解は得られていない。

潰瘍性大腸炎は増悪と寛解を繰り返す疾患であり、妊娠を希望する場合は寛解期に妊娠することが推奨されている。エコチル調査の項目には、潰瘍性大腸炎の症状を把握するための項目が含まれていないため、既報をもとに、妊娠初期における血液検査所見を用いて寛解状態か否かを推測した。ヘモグロビン値の低下は下血や粘血便による貧血を反映し、また血小板数の上昇は大腸の炎症を反映すると仮定した推測である。妊娠初期の血液検査で貧血があり、かつ血小板数が上昇している場合（非寛解状態に対応していると考えられる場合）に、SGA児のリスクが高かった。

本研究の強みは、日本人大規模集団で潰瘍性大腸炎の妊娠転帰を検討したことである。一方で本研究にはいくつかの限界がある。まず、潰瘍性大腸炎の現病歴を対象者からの自主申告により取得したため、その情報の医学的妥当性が不明である。治療経過、投薬内容、最終の内視鏡所見などの潰瘍性大腸炎の所見、自覚症状の有無については調査されていないため、潰瘍性大腸炎の重篤度を医学的には評価できなかった。本研究で着目したヘモグロビン値と血小板数は、妊娠初期にしか評価されておらず、妊娠中の経過を評価できなかった。さらにSGAの判定基準が、日本人の出生時体重のデータに基づいていたため、日本人以外への本研究結果の一般化には注意が必要である。

本論文は、潰瘍性大腸炎合併妊娠でリスクが高まる周産期のアウトカム、そして潰瘍性大腸炎の妊娠初期の病勢によってそのアウトカムの頻度が異なることを大規模集団で明らかにしたものであり、日本人での潰瘍性大腸炎合併妊娠の医学的管理指針の整備に貢献しうる成果である。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。

氏 名（本籍）	竹内 慎哉	（東京都）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第186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8年3月3日	
学位論文題目	Quantitative Analysis of Diagnostic Reasoning Using Initial Electronic Medical Records	
	（初診時カルテを用いた診断推論の定量的分析）	
発 表 誌 名	Diagnostics (Basel)	

審査委員	主査	教授	藤田 博一
	副査	教授	関 安孝
	副査	教授	盛實 篤史

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	竹内 慎哉
論 文 題 目	Quantitative Analysis of Diagnostic Reasoning Using Initial Electronic Medical Records (初診時カルテを用いた診断推論の定量的分析)	
(論文要旨) 【序論】 診断推論は臨床現場においても医学教育においても重要であるが、経験豊富な医師ほど無意識的に行われるため、その認知過程は見えにくい。電子カルテの普及により、診断推論を可視化できる可能性が広がっているが、既存の報告は機械学習を用いた分類精度重視の研究が多く、人間にとって理解しにくい。一方で、推論過程が説明可能な教育的価値を備えたシステムの構築はなされていない。 本研究は、初診時の電子カルテ内に診断推論に有用な情報が含まれるかを検証し、単純なテキスト分析とロジスティック回帰によってその可視化が可能かを探ることを目的とした。 【方法】 2008年から2022年の間に高知大学病院を初診で受診した患者のうち、主訴が「めまい」および「頭痛」であった患者の電子カルテの記録を後方視的に解析した。自然言語処理ツール(GiNZA)で症状・病名に関連する単語を抽出し、単語の出現頻度の差と臨床的妥当性から単語を選定した。さらに抽出した単語が肯定表現か否定表現かもどうか分析し、年齢・性別と共にロジスティック回帰分析を用いて最終診断との関連を解析した。アウトカムとしての最終診断は、めまい群についてはめまい関連疾患か失神関連疾患か、頭痛群については脳外科関連疾患かどうか、とした。 【結果】 めまい群では1277例中248例、頭痛群では1904例中616例を解析対象とした。 めまい群では48語が診断に有意な関連を示し、「耳鼻科」「耳鳴り」「嘔吐」などがめまい疾患に関連していた。頭痛では45語が抽出され「喫煙」「JCS」「CTA」「クモ膜下出血」などが神経外科疾患に関連していた。 肯定・否定の表現を加えた場合、診断に有意な関連が出現する単語もあり、そのAUCはいずれのモデル0.9以上であり、十分な識別性能を示した。		

【考察】

今回の結果では、めまい群において「嘔吐」はめまい疾患と関連がある、など臨床経験と整合する内容も多かった。肯定・否定の構文的依存関係を解析に組み込んだ場合、AUCがわずかに低下したケースも見られたが、全体的には識別精度は高く維持されていた。これは、構文情報の追加によって機械学習の性能は必ずしも向上しないが、語句の文脈的な使われ方をより精緻に捉えることができるという点で、診断推論の可視化には有用であると考えられる。

さらに、今回の手法は単純なロジスティック回帰を用いており、機械学習や深層学習のように可視化されない手法と異なり、語句が診断に与える影響を人間が直感的に理解しやすいという特徴がある。これは教育面、特に医学生や研修医への診断推論教育において重要な意味を持つ。

【結論】

初診時の電子カルテには診断に関連する情報が豊富に含まれており、簡易な自然言語処理と統計解析により診断推論の可視化が可能であることが示された。これは診断学教育や人間が理解可能な診断支援システムの開発に応用できる。今後は、他施設データや専門性による差異も含めた解析を通じ、電子カルテの最適化や診断学教育の強化に応用できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	竹内 慎哉
審 査 委 員	主 査 氏 名	藤田 博一	
	副 査 氏 名	関 安孝	
	副 査 氏 名	盛實 篤史	

題 目 Quantitative Analysis of Diagnostic Reasoning
Using Initial Electronic Medical Records
(初診時カルテを用いた診断推論の定量的分析)

著 者 Shinya Takeuchi, Yoshiyasu Okuhara, Yutaka Hatakeyama

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Diagnostics (Basel);15(12):1561.
2025年6月18日

要 旨

【背景・目的】

診断推論は臨床現場においても医学教育においても重要であるが、経験豊富な医師ほど無意識的に行われるため、その認知過程は見えにくい。電子カルテの普及により、診断推論を可視化できる可能性が広がっているが、電子カルテは自由記述であるため、二次利用が進まない原因となっている。また、既存の報告は機械学習を用いた分類精度重視の研究が多く、人間にとって理解が難しく、推論過程が説明可能な教育的価値を備えたシステムの構築はなされていない。

本研究は、初診時の電子カルテ内に診断推論に有用な情報が含まれるかを検証し、単純なテキスト分析とロジスティック回帰を用いて、医学教育に応用可能な形で推論プロセスを可視化することができるかを探ることを目的とした。

【方法】

2008年から2022年の間に高知大学病院を初診で受診した患者のうち、主訴が「めまい」および「頭痛」であった患者の電子カルテの記録を後方視的に解析した。自然言語処理ツール(GiNZA)で症状・病名に関連する単語を抽出し、単語の出現頻度の差と臨床的妥当性から単語を選定した。

さらに抽出した単語が肯定表現か否定表現といった係り受け情報の有無によってどのような影響があるか分析し、年齢・性別と共にロジスティック回帰分析を用いて最終診断との関連を解析した。アウトカムとしての最終診断は、めまいコホートについてはめまい関連疾患か失神関連疾患か、頭痛群については脳外科関連疾患かどうか、とした。

【結果】

めまいコホートでは1277例中248例、頭痛群では1904例中616例を解析対象とした。

めまいコホートでは有意な関連を示した「眼振」「耳鳴り」「嘔吐」などの48語を抽出した。肯定表現、否定表現といった係り受けの情報がない場合、AUCは0.975であったが、係り受け情報がある場合のAUCは0.931とわずかに低下したものの、より文脈に沿った単語の意味づけができた。

頭痛コホートでは「喫煙」「JCS」「CT Angiography」「クモ膜下出血」など45語が抽出された。「CT」「血腫」「くも膜下出血」の肯定表現の係り受け情報がある場合は、脳神経外科疾患に関連していた。また、「手術」「アレルギー」の否定表現も脳神経外科疾患に関連していた。係り受け情報の有無によるAUCの有意な差はなかった。

肯定・否定の表現を加えた場合、診断に有意な関連が出現する単語もあり、そのAUCはいずれのモデル0.9以上であり、十分な識別性能を示した。

【考察】

今回の結果では、めまいコホートにおいて「嘔吐」はめまい疾患と関連がある、など臨床経験と整合する内容も多かった。肯定・否定の構文的依存関係を解析に組み込んだ場合、AUCがわずかに低下したケースも見られたが、全体的には識別精度は高く維持されていた。これは、構文情報の追加によって機械学習の性能は必ずしも向上しないが、語句の文脈的な使われ方をより精緻に捉えることができるという点で、診断推論の可視化には有用であると考えられる。

さらに、今回の手法は単純なロジスティック回帰を用いており、機械学習や深層学習のように可視化されない手法と異なり、語句が診断に与える影響を人間が直感的に理解しやすいという特徴がある。これは教育面、特に医学生や研修医への診断推論教育において重要な意味を持つ。

【結論】

初診時の電子カルテには診断に関連する情報が豊富に含まれており、簡易な自然言語処理と統計解析により診断推論の可視化が可能であることが示された。これは診断学教育や人間が理解可能な診断支援システムの開発に応用できる。今後は、他施設データや専門性による差異も含めた解析を通じ、電子カルテの最適化や診断学教育の強化に応用できる可能性がある。

以上のように、本論文は本学の電子カルテ情報を医学教育等に活用できることを示した研究であり、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。

氏 名（本籍）	森下 祐介（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第187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8年3月3日
学位論文題目	Subacute intranasal oxytocin improves neurological recovery after ischemic stroke (亜急性期経鼻オキシトシン投与は虚血性脳卒中後の神経学的回復を改善する)
発 表 誌 名	Journal of Pharmacological Sciences

審査委員	主査	教授	松下	拓也
	副査	教授	上羽	哲也
	副査	教授	数井	裕光

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	森下 祐介
論 文 題 目	Subacute intranasal oxytocin improves neurological recovery after ischemic stroke (亜急性期経鼻オキシトシン投与は虚血性脳卒中後の神経学的回復を改善する)	
【背景・目的】 脳梗塞を含む脳卒中は主要な死亡要因である。また、致死に至らない場合でも運動障害などの後遺症による QOL 低下が深刻な課題である。中枢神経系の免疫担当細胞であるミクログリアは、脳虚血に応答して速やかに活性化し病変部位へ集積する。活性化ミクログリアは機能的多様性を示し、TNFαなどの炎症性サイトカインを産生する炎症促進型 (M1) と IL-10 などの抗炎症性サイトカインを産生して組織修復と炎症終息を担う神経修復型 (M2) に大別される。M1 型の増加は二次性の神経傷害を増悪させる一方、M2 型の誘導は機能回復に寄与することから、ミクログリアの極性制御は脳卒中後遺症に対する有望な治療戦略と考えられている。しかし、これを標的とした有効な治療薬は確立していない。 現在、脳卒中後の機能回復は主にリハビリテーションに委ねられているが、リハビリテーションにイヌなどを介在させる動物介在療法が機能回復を促進させること、さらにイヌとの触れ合いがヒトの尿中オキシトシン (OXT) 量を増加することが報告されている。そこで、本研究は、亜急性期の中大脳動脈永久閉塞 (pMCAO) モデルマウスを用い、OXT の経鼻投与が機能回復に及ぼす効果と、その作用機序としてのミクログリアへの影響を明らかにすることを目的とした。 【方法】 雄性 ICR マウスの右側中大脳動脈を永久閉塞して脳梗塞モデルを作成した。閉塞 3 日目に神経学的重症度スコア (mNSS) を測定することで神経機能の障害レベルを定量化し、3 日目および 5 日目に OXT あるいは生理食塩水を経鼻投与した。7 日目に再度 mNSS による機能評価、生存率および HE 染色により梗塞容積について検討した。さらに、脳梗周辺領域におけるミクログリアの表現型を M1 マーカー (CD16/32) および M2 マーカー (CD206) に対する抗体を用いた免疫組織染色により評価した。加えて、傷害側脳組織における炎症性サイトカイン (TNFα) および抗炎症性サイトカイン (IL-10) の mRNA 発現変化をリアルタイム PCR により解析した。 【結果】 生理食塩水投与群は mNSS に有意な変化は認められなかったが、OXT 投与群では 1 回目の値より 2 回目の方が有意に低値であり機能回復が認められた。さらに、OXT 投与群の生存率は有意に向上し、梗塞容積は生理食塩水投与群と比して有意に縮小していた。梗塞周辺領域では、OXT 投与により CD16/32 陽性ミクログリアおよび TNFα mRNA 発現が減少し、対照的に CD206 陽性ミクログリアおよび IL-10 mRNA 発現が増加していた。 【考察】 本研究は、pMCAO 後 3 日目という亜急性期に OXT を経鼻投与することで神経機能の回復が認められ、生存率の向上および梗塞容積の縮小が得られることを示した。これらの結果は、梗塞周辺領域におけるミクログリアの極性変化、すなわち M1 型の抑制と M2 型の促進を伴っていた。また TNFα の発現抑制および IL-10 の発現促進が認められ、OXT 投与が脳梗塞後の炎症応答およびミクログリアの表現型に影響を及ぼすことが示された。以上の結果から、本研究は脳梗塞亜急性期における OXT の経鼻投与が機能回復に関与することを示した点に意義があり、脳卒中後遺症に対する新たな治療戦略の可能性を示唆する。		

論文審査の結果の要旨

		氏 名	森下 祐介
審 査 委 員	主 査 氏 名	松下 拓也	
	副 査 氏 名	上羽 哲也	
	副 査 氏 名	數井 裕光	

題 目 Subacute intranasal oxytocin improves neurological recovery after ischemic stroke
(亜急性期経鼻オキシトシン投与は虚血性脳卒中後の神経学的回復を改善する)

著 者 Yusuke Morishita, Youichirou Higashi, Daichi Tani, Mio Togo,
Takahiro Shimizu, Mikiya Fujieda, Motoaki Saito

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Journal of Pharmacological Sciences 159(3) (151～158)
2025 年 11 月

要 旨

【背景・目的】

脳梗塞を含む脳卒中は主要な死亡要因である。また、致死に至らない場合でも運動障害などの後遺症による QOL低下が深刻な課題である。中枢神経系の免疫担当細胞であるミクログリアは、脳虚血に応答して速やかに活性化し病変部位へ集積する。活性化ミクログリアは機能的多様性を示し、TNF α などの炎症性サイトカインを産生する炎症促進型(M1)とIL-10などの抗炎症性サイトカインを産生して組織修復と炎症終息を担う神経修復型(M2)に大別される。M1型の増加は二次性の神経傷害を増悪させる一方、M2型の誘導は機能回復に寄与することから、ミクログリアの極性制御は脳卒中後遺症に対する有望な治療戦略と考えられている。しかし、これを標的とした有効な治療薬は確立していない。

現在、脳卒中後の機能回復は主にリハビリテーションに委ねられているが、リハビリテーション

にイヌなどを介在させる動物介在療法が機能回復を促進させること、さらにイヌとの触れ合いがヒトの尿中オキシトシン（OXT）量を増加することが報告されている。そこで、本研究は、亜急性期の中大脳動脈永久閉塞（pMCAO）モデルマウスを用い、OXTの経鼻投与が機能回復に及ぼす効果と、その作用機序としてのミクログリアへの影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

雄性ICR マウスの右側中大脳動脈を永久閉塞して脳梗塞モデルを作成した。閉塞3日目に神経学的重症度スコア（mNSS）を測定することで神経機能の障害レベルを定量化し、3日目および5日目にOXT あるいは生理食塩水を経鼻投与した。7日目に再度mNSS による機能評価、生存率およびH&E染色により梗塞容積について検討した。さらに、脳梗塞周辺領域におけるミクログリアの表現型を M1マーカー（CD16/32）およびM2マーカー（CD206）に対する抗体を用いた免疫組織染色により評価した。加えて、傷害側脳組織における炎症性サイトカイン（ $\text{TNF}\alpha$ ）および抗炎症性サイトカイン（IL-10）のmRNA 発現変化をリアルタイムPCRにより解析した。

【結果】

生理食塩水投与群はmNSSに有意な変化は認められなかったが、OXT投与群では1回目の値より2回目の方が有意に低値であり機能回復が認められた。さらに、OXT 投与群の生存率は有意に向上し、梗塞容積は生理食塩水投与群と比して有意に縮小していた。梗塞周辺領域では、OXT 投与によりCD16/32 陽性ミクログリアおよび $\text{TNF}\alpha$ mRNA 発現が減少し、対照的にCD206陽性ミクログリアおよびIL-10 mRNA発現が増加していた。

【考察】

本研究は、pMCAO後3日目という亜急性期にOXTを経鼻投与することで神経機能の回復が認められ、生存率の向上および梗塞容積の縮小が得られることを示した。これらの結果は、梗塞周辺領域におけるミクログリアの極性変化、すなわち M1型の抑制とM2型の促進を伴っていた。また $\text{TNF}\alpha$ の発現抑制およびIL-10の発現促進が認められ、OXT 投与が脳梗塞後の炎症応答およびミクログリアの表現型に影響を及ぼすことが示された。以上の結果から、本研究は脳梗塞亜急性期における OXTの経鼻投与が機能回復に関与することを示した点に意義があり、脳卒中後遺症に対する新たな治療戦略の可能性を示唆する。

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。

氏 名（本籍）	市原 大聖（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第188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8年3月23日
学位論文題目	Hypoxia-mediated Krebs von den Lungen-6 expression in breast cancer: Implications for tumor invasion and metastasis (乳癌における低酸素介在性Krebs von den Lungen-6発現：腫瘍浸潤および転移への示唆)
発 表 誌 名	Oncology Reports

審査委員	主査	教授	倉林 睦
	副査	教授	大畑 雅典
	副査	教授	田村 昌也

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	市原大聖
論 文 題 目	Hypoxia-mediated Krebs von den Lungen-6 expression in breast cancer: Implications for tumor invasion and metastasis (乳癌における低酸素介在性Krebs von den Lungen-6発現：腫瘍浸潤および転移への示唆)	
(論文要旨)		
背景・目的 乳癌は女性のがん死亡の主要因であり、生物学的な不均一性が個別化医療の障壁となる。浸潤・転移の成立には癌細胞内の遺伝子変異に加え、腫瘍微小環境（TME, tumor microenvironment）との相互作用が深く関与する。KL-6 はムチン 1（MUC1）上のシアル化糖鎖抗原で、間質性肺炎のバイオマーカーとして用いられる一方、多くの悪性腫瘍で血清上昇が報告される。しかし乳癌における機能的意義は不明確であった。腫瘍内低酸素は低酸素誘導因子（HIF, hypoxia-inducible factor）の活性化を介して浸潤・転移や TME リモデリングを駆動するが、低酸素が KL-6 発現へ及ぼす影響は未検討である。そこで本研究では、乳癌における低酸素環境による KL-6 誘導の有無と、KL-6 が浸潤関連形質に果たす役割を検証した。		
方法 高知大学医学部附属病院で治療を受けた乳癌 30 例の切除組織を用い、KL-6 と HIF-1 α を免疫組織化学染色で評価し、Allred スコアで発現を定量した。細胞実験では乳癌細胞株 MCF-7、MDA-MB-231 を用い、蛍光免疫細胞染色とウェスタンブロッティングで KL-6 の発現量と局在を解析し、創傷治癒アッセイで KL-6 中和抗体の影響を検討した。3 次元スフェロイド培養では内部低酸素化と KL-6 発現の経時変化を追跡し、塩化コバルト（CoCl2）による化学的低酸素モデルで HIF-1 α 、低酸素マーカーの LOX-1、ならびに KL-6 の変動を評価した。さらに免疫電子顕微鏡で、超微細構造レベルの局在を確認した。		
結果 臨床検体では再発・転移群で KL-6 高発現が 7/9 例、無再発・無転移群で 7/21 例に認められた。HIF-1 α 高発現も再発・転移群 4/9 例、無再発・無転移群 1/21 例と偏りがみられた。症例数の制約から記述統計に留まるが、KL-6 高発現と予後不良との関連が示唆されたことから、細胞培養による検討を実施した。 通常培養下では MCF-7 が MDA-MB-231 より KL-6 発現が高かった一方、KL-6 中和抗体により MCF-7 の遊走能は有意に低下し、KL-6 が細胞遊走を正に制御することが示された。 3 次元スフェロイドでは、MDA-MB-231 で KL-6 が顕著に上昇した。形成 6 日目に HIF-1 α の核内移行と低酸素プローブ陽性を伴う内部低酸素が確認され、これに並行して KL-6 発現が増強した。CoCl2 処理でも HIF-1 α と LOX-1 の上昇に加え、KL-6 陽性細胞率が有意に増加した（P<0.001）。3 次元マトリックス内では、KL-6 がスフェロイドから周囲へ伸びる浸潤性突起に強く集積した。免疫電子顕微鏡でも、KL-6 は細胞膜、突起、細胞間接触部位への局在を示した。		
考察 乳癌では低酸素環境が HIF-1 α を介して KL-6 発現を亢進させ、KL-6 が浸潤挙動に寄与する可能性が高い。基底状態で KL-6 が高い MCF-7 に対し、悪性度の高い MDA-MB-231 では低酸素ストレス応答と		

して KL-6 が誘導され、低酸素下での HIF-1 α と MUC1 に連なる経路の活性化が示唆された。KL-6 が認識するのは MUC1 上の $\alpha 2, 3$ -シアル化エпитープであり、シアル化は細胞接着や遊走の促進に関与する。突起への集積所見は、KL-6 が単なるバイオマーカーにとどまらず、細胞とマトリックスの相互作用を介して浸潤を機能的に支えることを裏づける。臨床検体数の少なさと化学的低酸素モデルの限界を踏まえつつも、KL-6 は乳癌の低酸素適応と浸潤・転移機構の一端を担い、予後予測因子や治療標的となり得る。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	市原 大聖
審 査 委 員	主 査 氏 名 倉林 睦	
	副 査 氏 名 大畑 雅典	
	副 査 氏 名 田村 昌也	

題 目 Hypoxia- mediated Krebs von den Lungen- 6 expression in breast cancer:
Implications for tumor invasion and metastasis
(乳癌における低酸素介在性 Krebs von den Lungen-6 発現：腫瘍浸潤および転移への示唆)

著 者 TAISEI ICHIHARA, YOSHIHIRO HAYASHI, TAKUYA SATO, MITSUKO IGUCHI, MAKOTO TOI,
HIRONAGA SATAKE and ICHIRO MURAKAMI

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
Oncology Reports
In press

要 旨

【背景・目的】

乳癌は、世界中の女性におけるがん関連の罹患率および死亡率の主要な原因であり続け、著しい生物学的不均一性を特徴としている。この不均一性は治療反応や臨床転帰に大きく影響し、個別化医療の実施に対する主要な課題となっている。乳癌の進行、特に浸潤、転移、治療抵抗性は、がん細胞内の遺伝子変異だけでなく、腫瘍微小環境 (TME) との複雑な相互作用によって引き起こされる。Krebs von den Lungen-6 (KL-6) は、mucin 1 (MUC1) 上のシアル化糖鎖抗原で、間質性肺炎のバイオマーカーとして用いられているが、多くの悪性腫瘍で血清KL-6レベルの上昇が報告されている。しかしながら乳癌における機能的意義は不明である。腫瘍内低酸素状態とそれに続く低酸素誘導因子 (HIF, hypoxia-inducible factor) の活性化は、癌細胞の浸潤、転移、およびTMEのリモデリングの主要な中心的な推進因子である。HIF-1 α を介したMUC1調節は確立されているが、低酸素がKL-6発現に及ぼす影響については未報告である。本研究では、乳癌細胞およびスフェロイドモデルにおいて、低酸素がKL-6発現に及ぼす影響と浸潤性行動との関連性を調査することを目的とした。

【方法】

高知大学医学部附属病院で治療を受けた乳癌30症例の切除組織を用い、KL-6とHIF-1 α を免疫組織化学染色で評価し、ALLredスコアで発現を定量した。細胞実験では乳癌細胞株MCF-7、MDA-MB-231を用い、蛍光免疫細胞染色とウエスタンブロッティングでKL-6の発現量と局在を解析し、創傷治癒アッセイでKL-6中和抗体の影響を検討した。尚、MCF-7細胞は強いE-カドヘリン発現と低いビメンチン発現を特徴とするルミナルA上皮性表現型を示すのに対し、MDA-MB-231細胞は、E-カドヘリン、ビメンチン、N-カドヘリンの発現喪失、Ras 関連 C3 ボツリヌス毒素基質-細胞外シグナル制御キナーゼ-活性化 B 細胞核因子 κ 軽鎖エンハンサーシグナル伝達経路の活性化、マトリックスメタロプロテイナーゼ活性の上昇など、間葉系プログラムを示す細胞株であり、これらの特性は、細胞外マトリックスの分解、間質への接着、運動性を促進し大きな浸潤能をもたらす。3次元スフェロイド培養では内部低酸素化とKL-6発現の経時変化を追跡し、塩化コバルトによる化学的低酸素モデルでHIF-1 α 、低酸素マーカーのLOX-1、並びにKL-6の変動を評価した。さらに免疫電子顕微鏡で、超微細構造レベルでのKL-6の局在を確認した。

【結果・考察】

臨床切除乳癌検体では、KL-6の高発現は再発または転移の増加と有意に関連しており、再発転移群ではKL-6高発現が7/9例、無再発・無転移群で7/21例に認められ、KL-6高発現と予後不良の関連性が示唆された。HIF-1 α の発現上昇も同様に、再発転移群4/9例、無再発・無転移群1/21例と偏りがみられた。培養細胞による検討において通常培養下では、MCF-7細胞はKL-6の基礎発現が高かった一方で、KL-6中和抗体によるKL-6の機能阻害はMCF-7細胞の遊走能を有意に抑制した。3次元スフェロイドでは、MDA-MB-231細胞でKL-6発現の顕著な上方制御が観察され、形成6日目にHIF-1 α の核内移行と低酸素プローブ陽性を伴う内部低酸素が確認されるとともに、KL-6の発現が増強していた。MCF-7細胞に対して塩化コバルト処理を行った化学的低酸素状態においても、HIF-1 α とLOX-1の上昇に加え、KL-6の陽性細胞率が有意に増加していた。免疫電子顕微鏡においても、KL-6は細胞膜上および突出構造内に局在していることが確認された。以上の結果より、乳癌では低酸素状態がHIF-1 α を介してKL-6発現を亢進させ、KL-6が浸潤性挙動に寄与する可能性が高いことが考えられる。基底状態ではKL-6の発現が高いMCF-7細胞に対し、悪性度の高いMDA-MB-231では低酸素ストレス応答としてKL-6が誘導され、低酸素下でのHIF-1 α とMUC1に連なる経路の活性化が示唆される。KL-6が認識するのは、MUC上の $\alpha 2,3$ シアル化エピトープであり、シアル化は細胞接着や遊走の促進に関与する。KL-6の細胞膜上および突出構造内への集積所見は、KL-6が単なるバイオマーカーにとどまらず、細胞とマトリックスの相互作用を介して浸潤を機能的に支えることを裏付けるものと考えられる。臨床検体数の少なさと化学的低酸素モデルの限界を踏まえつつも、低酸素状態がHIF-1 α を介して乳癌細胞におけるKL-6発現を増強し、KL-6は、乳がんの低酸素応答と腫瘍細胞の浸潤・転移機構の一端を担い、予後予測や治療標的になり得る可能性を示唆するものであると考えられる。

【結論】

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。

HIF-1とMUC1との関連性、KL-6とMUC1との関連性および腫瘍におけるKL-6の上昇などから、今回の一連の研究が想起されたことなどが説明された。質疑応答では、臨床症例に関する質問として、予後との関連性など層別化解析は行われたか、乳癌症例においてKL-6はマーカーとして上昇して

いたか（KL-6の血中濃度は上昇していたか）、臨床症例の手術摘出組織において分化度とKL-6の発現性に関連があったかなどの質問がなされた。今回の乳癌臨床症例における検討は少数症例であり、層別化解析は困難で、KL-6の血中濃度は測られておらず、臨床症例における検討には限界があることを率直に明らかにしたうえで、組織型とKL-6の発現との関連性はなかったことが説明された。そのうえで、ルミナルA上皮性表現型を示すMCF-7細胞にて基底状態でみられるKL-6の高発現と、より上皮間葉転換としての性格を有するMDA-MB-231細胞において低酸素下で発現が亢進されるKL-6では機能が異なり、低酸素下で高発現するKL-6がTME内での細胞間及び細胞間-マトリックス相互作用により腫瘍細胞の浸潤に関与しているのではないかとの考察が、これまでの知見なども交え説明された。また、KL-6は免疫チェックポイント阻害薬の効果を減弱させ予後不良となる可能性などが先行研究の結果を基に述べられ、予後予測因子、また治療戦略の指標となりうることが説明された。他臓器癌腫におけるKL-6上昇の状況などの知見を含めながら、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た。

氏 名（本籍）	濱田 知里（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第189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8年3月23日
学位論文題目	Centrally administered thromboxane A2 analogue facilitates the micturition reflex in rats （トロンボキサンA2アナログの脳室内投与はラットの排尿反射を促進する）
発 表 誌 名	Scientific reports

審査委員	主査	教授	中根	裕信
	副査	教授	井上	啓史
	副査	教授	数井	裕光

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	濱田 知里
論 文 題 目	Centrally administered thromboxane A ₂ analogue facilitates the micturition reflex in rats (トロンボキサン A ₂ アナログの脳室内投与はラットの排尿反射を促進する)	
(論文要旨)		
【背景・目的】 排尿機能制御においては膀胱と尿道からなる下部尿路組織が蓄尿と尿排出の機能を担うが、これらは末梢神経のみならず脊髄より上位の中樞神経系によって複雑に制御されている。中樞神経系では神経伝達物質であるグルタミン酸や GABA などが排尿制御に関わるが、これら神経伝達物質に対し、その作用を調節する neuromodulator が存在する。こういった中樞神経系の neuromodulator の一つに血小板凝集をはじめ様々な生理的作用を持つアラキドン酸代謝物であるトロンボキサン A₂ (TxA₂) がある。当薬理学教室では以前、TxA₂ アナログのラット脳室内投与が血中ノルアドレナリン・アドレナリン上昇を誘発し、交感神経系賦活に関与することを報告している。脳内 TxA₂ は、排尿制御機能に関わる脳内神経系の興奮を調節するのみならず、交感神経系の賦活による膀胱弛緩および尿道収縮を介した蓄尿促進にも関与する可能性が考えられる。しかしながら、排尿制御機能における脳内 TxA₂ の役割の詳細は未だ不明である。本研究では脳内 TxA₂ が排尿機能へおよぼす影響を明らかにすることを目的とした。		
【方法】 ウレタン麻酔 (0.8 g/kg、腹腔内投与) 下の雄性ラットに対して、開腹後膀胱頂部から膀胱カテーテルを挿入、生理食塩水を注入し排尿反射を誘発した。同時に、膀胱カテーテルを介して膀胱内圧を測定し、排尿間隔 (ICI、排尿頻度の指標) および最大排尿圧 (MVP、膀胱収縮性の指標) を解析した。また、ステンレスカニューレを介して側脳室に TxA₂ 受容体 (TP 受容体) アゴニスト U-46619 (1 nmol、10 nmol) および TP 受容体アンタゴニスト S-18886 (300 nmol)、AMPA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト DNQX (0.3 nmol、3 nmol) を投与した。		
【結果】 U-46619 脳室内投与は、MVP に影響を与えることなく用量依存的に ICI を短縮した。ICI の短縮の要因としては残尿量の増加、もしくは膀胱感受性の亢進が考えられるため、残尿量を評価した。結果、U-46619 (10 nmol) 脳室内投与は 1 回排尿量および膀胱容量を減少させたが、残尿量および排尿効率に影響しなかった。U-46619 による ICI 短縮は S-18886 を脳室内に前処置することで抑制された。さらに、排尿機能制御との関係が示されているイオン型グルタミン酸受容体に着目して、DNQX を用いた実験を行った。結果、DNQX の脳室内前処置は U-46619 による ICI 短縮を抑制した。		
【考察】 U-46619 脳室内投与は残尿量を増加させることなく ICI を短縮させたため、脳内 TxA₂ は蓄尿に伴う膀胱感受性亢進によって ICI 短縮を引き起こしていると考えられる。以前当教室では、U-46619 100 nmol および 300 nmol のラット脳室内投与が用量依存的に血中ノルアドレナリンおよ		

びアドレナリンを上昇させた一方、30 nmol では有意な上昇を惹起しないことを報告した。今回 ICI 短縮を認めた U-46619 の用量は 10 nmol であり血中アドレナリンおよびノルアドレナリンを上昇させない 30 nmol よりも低用量であった。また、ノルアドレナリンおよびアドレナリンが下部尿路組織に作用した場合、 β_3 受容体を介した膀胱弛緩および α_1 受容体を介した尿道収縮により蓄尿が促進される。このことから脳内 TxA_2 は交感神経系賦活とは異なる機序によって排尿を促進すると考えられる。

U-46619 による ICI 短縮は TP 受容体アンタゴニストにより抑制されたことから、脳内 TP 受容体を介した作用であることが確認された。一方、U-46619 脳室内投与により ICI 短縮が観察されたものの、S-18886 脳室内投与のみで ICI 延長は誘発されなかった。したがって生理的なレベルの脳内 TxA_2 では排尿機能に影響を与えないと推測される。

グルタミン酸受容体にはイオン型、代謝型が存在しており、イオン型である NMDA 型および AMPA 型受容体は脳内で排尿促進に働くことが示されている。イオン型グルタミン酸受容体アンタゴニストのうち、NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト MK-801 を用いた予備検討では U-46619 による ICI 短縮に影響しなかった。一方で AMPA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト DNQX は U-46619 による ICI 短縮を抑制した。このことから脳内 TxA_2 の排尿促進作用に少なくとも脳内 AMPA 型グルタミン酸受容体を介する可能性が示唆された。

【結論】

TxA_2 アナログ U-46619 の脳室内投与は脳内 TP 受容体および AMPA 受容体を介し排尿を促進することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	濱田 知里
審 査 委 員	主 査 氏 名	中根 裕信	
	副 査 氏 名	井上 啓史	
	副 査 氏 名	数井 裕光	

題 目 Centrally administered thromboxane A₂ analogue facilitates the micturition reflex in rats
(トロンボキサン A₂ アナログの脳室内投与はラットの排尿反射を促進する)

著 者 Chisato Hamada, Takahiro Shimizu, Mio Togo, Youichirou Higashi, Nobutaka Shimizu, Junichi Furumiya, Motoaki Saito

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
Scientific reports, 2025, 15: 42626
2025 年 11 月 28 日

要 旨

【背景・目的】

排尿機能制御においては膀胱と尿道からなる下部尿路組織が蓄尿と尿排出の機能を担うが、これらは末梢神経のみならず脊髄より上位の中樞神経系によって複雑に制御されている。中樞神経系では神経伝達物質であるグルタミン酸や GABA などが排尿制御に関わるが、これら神経伝達物質に対し、その作用を調節する **neuromodulator** が存在する。こういった中樞神経系の **neuromodulator** の一つに血小板凝集をはじめ様々な生理的作用を持つアラキドン酸代謝物であるトロンボキサン A₂ (TxA₂) がある。当薬理学教室では以前、TxA₂ アナログのラット脳室内投与が血中ノルアドレナリン・アドレナリン上昇を誘発し、交感神経系賦活に関与することを報告している。脳内 TxA₂ は、排尿制御機能に関わる脳内神経系の興奮を調節するのみならず、交感神経系の賦活による膀胱弛緩および尿道収縮を介した蓄尿促進にも関与する可能性が考えられる。しかしながら、排尿制御機能における脳内 TxA₂ の役割の詳細は未だ不明である。本研究では脳内 TxA₂ が排尿機能へおよぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

ウレタン麻酔 (0.8 g/kg、腹腔内投与) 下の雄性ラットに対して、開腹後膀胱頂部から膀胱カテーテルを挿入、生理食塩水を注入し排尿反射を誘発した。同時に、膀胱カテーテルを介して膀胱内圧を測定し、排尿間隔 (ICI、排尿頻度の指標) および最大排尿圧 (MVP、膀胱収縮性の指標) を解析した。また、ステンレスカニューレを介して側脳室に TxA₂ 受容体 (TP 受容体) アゴニスト U-46619 (1 nmol、10 nmol) および TP 受容体アンタゴニスト S-18886 (300 nmol)、AMPA 型グルタミン酸受容体ア

ンタゴニスト DNQX (0.3 nmol、3 nmol) を投与した。

【結果】

U-46619 脳室内投与は、MVP に影響を与えることなく用量依存的に ICI を短縮した。ICI の短縮の要因としては残尿量の増加、もしくは膀胱感受性の亢進が考えられるため、残尿量を評価した。結果、U-46619 (10 nmol) 脳室内投与は 1 回排尿量および膀胱容量を減少させたが、残尿量および排尿効率に影響しなかった。U-46619 による ICI 短縮は S-18886 を脳室内に前処置することで抑制された。さらに、排尿機能制御との関係が示されているイオン型グルタミン酸受容体に着目して、DNQX を用いた実験を行った。結果、DNQX の脳室内前処置は U-46619 による ICI 短縮を抑制した。

【考察】

U-46619 脳室内投与は残尿量を増加させることなく ICI を短縮させたため、脳内 TxA_2 は蓄尿に伴う膀胱感受性亢進によって ICI 短縮を引き起こしていると考えられる。以前当教室では、U-46619 100 nmol および 300 nmol のラット脳室内投与が用量依存的に血中ノルアドレナリンおよびアドレナリンを上昇させた一方、30 nmol では有意な上昇を惹起しないことを報告した。今回 ICI 短縮を認めた U-46619 の用量は 10 nmol であり血中ノルアドレナリンおよびアドレナリンを上昇させない 30 nmol よりも低用量であった。また、ノルアドレナリンおよびアドレナリンが下部尿路組織に作用した場合、 β_3 受容体を介した膀胱弛緩および α_1 受容体を介した尿道収縮により蓄尿が促進される。このことから脳内 TxA_2 は交感神経系賦活とは異なる機序によって排尿を促進すると考えられる。

U-46619 による ICI 短縮は TP 受容体アンタゴニストにより抑制されたことから、脳内 TP 受容体を介した作用であることが確認された。一方、U-46619 脳室内投与により ICI 短縮が観察されたものの、S-18886 脳室内投与のみで ICI 延長は誘発されなかった。したがって生理的なレベルの脳内 TxA_2 では排尿機能に影響を与えないと推測される。

グルタミン酸受容体にはイオン型、代謝型が存在しており、イオン型である NMDA 型および AMPA 型受容体は脳内で排尿促進に働くことが示されている。イオン型グルタミン酸受容体アンタゴニストのうち、NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト MK-801 を用いた予備検討では U-46619 による ICI 短縮に影響しなかった。一方で AMPA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト DNQX は U-46619 による ICI 短縮を抑制した。このことから脳内 TxA_2 の排尿促進作用に少なくとも脳内 AMPA 型グルタミン酸受容体を介する可能性が示唆された。

【結論】

TxA_2 アナログ U-46619 の脳室内投与は脳内 TP 受容体および AMPA 受容体を介し排尿を促進することが明らかとなった。

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。

氏 名（本籍）	MD TASNIM ALAM （バングラデシュ人民共和国）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第190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8年3月23日
学位論文題目	Differential potentiation of odor aversion and yawning by melanocortin 4 receptor signaling in distinct regions of the ventral striatum (腹側線条体のメラノコルチン4受容体を介した匂い嫌悪および欠伸の誘導)
発 表 誌 名	Frontiers in Neuroscience

審査委員	主査	教授	齊藤	源顕
	副査	教授	中根	裕信
	副査	教授	松下	拓也

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	ALAM MD TASNIM
論 文 題 目	Differential potentiation of odor aversion and yawning by melanocortin 4 receptor signaling in distinct regions of the ventral striatum (腹側線条体のメラノコルチン4受容体を介した匂い嫌悪および欠伸の誘導)	
(論文要旨)		
[背景・目的] 嗅覚系脳領域には摂食に関連した多種多様な神経調節シグナル分子が発現しており、代謝状態に応じた嗅覚行動の調節に寄与していると考えられる。メラノコルチンとその受容体は、エネルギー代謝の恒常性、摂食行動や体重の調節において中心的な役割を担っており、メラノコルチン4受容体 (Melanocortin 4 receptor; MC4R) は満腹状態で活性化し食欲抑制に働く。しかし、MC4Rを介したシグナルが食べ物の匂いに対する応答性など摂食時の行動をどのように制御しているかは不明である。 嗅結節は嗅皮質の一領域であると同時に腹側線条体の一領域でもあり、匂いが誘導する意欲的行動に深く関わっている。嗅結節は異なる機能を持つ亜領域構造を有しており、これまでの研究によりMC4Rが嗅結節前内側部に高発現し、嗅結節外側部では発現が少ないことが示されている。そこで本研究では嗅結節前内側部におけるMC4Rシグナルの嗅覚行動における役割を、その活性化や抑制操作により検討した。更に検討過程で見出した腹側線条体の別領域におけるMC4Rシグナルの新たな働きについて検討した。 [方法] 8週齢の野生型オスマウス(C57BL/6)の嗅結節前内側部、嗅結節外側部、または腹側線条体の別領域である側坐核に、薬剤注入カニューレを留置した。空腹状態のマウスに匂い（オイゲノール；丁子の匂い）とえさ報酬（砂糖）を同時に提示する連合学習を連続4日間行い、翌日よりカニューレからMC4Rアゴニストあるいは生理食塩水（対照）を連日注入し、学習した匂いに対する行動をテストした。テスト1-3日目は匂いをケージの床敷の下に埋め、マウスが匂いの場所、それ以外の場所を掘り返す行動を評価した。テスト4-5日目は床敷を除いた状態で匂いに近づき探索する誘引行動、匂いから遠ざかる忌避行動を評価した。MC4Rアンタゴニストの影響は匂いのみを4日間提示した後にカニューレからMC4Rアンタゴニストまたは生理食塩水を注入し同様の方法にて評価した。また、MC4Rアゴニスト注入前後の脳の内部温度を、側坐核外側部に留置したガイドカニューレから温度プローブを刺入して計測した。以上の実験終了後マウスを還流固定し、カニューレの位置を組織学的に確認した。		

[結果]

匂いと砂糖の連合学習を行った後に嗅結節前内側部に生理食塩水を注入した対照マウスは、テスト1-3日目は匂いの場所を盛んに掘り返し、4-5日目は匂いに近づく誘引行動を示した。一方、連合学習を行った後嗅結節前内側部にMC4Rアゴニストを注入したマウスは、テスト1-3日目では匂いの場所を掘り返す行動が著明に減少し、匂い以外の場所を掘り返す行動が増加した。テスト4-5日目では匂いの誘引行動が減少し、匂いから遠ざかる忌避行動が頻繁に観察された。これらの匂い行動変化はMC4Rアゴニストを嗅結節外側部や側坐核に注入した際には観察されなかった。また、嗅結節前内側部にMC4Rアンタゴニストを注入すると本来ニュートラルな匂いの場所を掘り返す行動や匂いの誘引行動が促進した。

全く予想外に、MC4Rアゴニストを側坐核に注入すると欠伸や背伸びといった行動が誘発された。欠伸、背伸びが脳の内部温度の上昇に伴って起こるという仮説に基づき温度測定したところ、アゴニスト注入によって間欠的な脳内温度の上昇が起こり、引き続いて欠伸や背伸びが誘発されていた。これらの影響はMC4Rアゴニストを嗅結節前内側部に注入しても観察されなかった。

[考察・結論]

嗅結節前内側部へのMC4Rアゴニスト注入によって誘引的な匂いが忌避的に変化し、同部へのMC4Rアンタゴニスト注入によってニュートラルな匂いが誘引的に変化することが判明した。このことは、メラノコルチンシグナルが嗅結節前内側部に作用して匂いの意味付けを忌避的な方向に制御していることを示している。また、メラノコルチンシグナルが側坐核に作用して欠伸、背伸びを誘導し、これが脳の内部温度の上昇によって起こることが示唆された。これらの結果より、メラノコルチンシグナルが腹側線条体の異なる領域への異なる作用を通じて、摂食による満腹時の行動を統合的に制御していると考えられた。空腹・満腹の状態遷移は生体の様々な機能を制御しており、本研究によりその神経機構の一端が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	MD TASNIM ALAM
審 査 委 員	主 査 氏 名	齊藤 源顕 
	副 査 氏 名	中根 裕信 
	副 査 氏 名	松下 拓也 

題 目 Differential potentiation of odor aversion and yawning by melanocortin 4 receptor signaling in distinct regions of the ventral striatum
(腹側線条体のメラノコルチン4受容体を介した匂い嫌悪および欠伸の誘導)

著 者 Md Tasnim Alam, Md Monjurul Ahasan, Shogo Shimizu, Yoshihiro Murata, Mutsuo Taniguchi and Masahiro Yamaguchi

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Frontiers in Neuroscience, 19 巻, 1668410 (01~15)
2025 年 11 月 4 日

要 旨

[背景・目的]

嗅覚系脳領域には摂食に関連した多種多様な神経調節シグナル分子が発現しており、代謝状態に応じた嗅覚行動の調節に寄与していると考えられる。メラノコルチンとその受容体は、エネルギー代謝の恒常性、摂食行動や体重の調節において中心的な役割を担っており、メラノコルチン4受容体(Melanocortin 4 receptor; MC4R)は満腹状態で活性化し食欲抑制に働く。しかし、MC4Rを介したシグナルが食べ物の匂いに対する応答性など摂食時の行動をどのように制御しているかは不明である。

嗅結節は嗅皮質の一領域であると同時に腹側線条体の一領域でもあり、匂いが誘導する意欲的行動に深く関わっている。嗅結節は異なる機能を持つ亜領域構造を有しており、これまでの研究によりMC4Rが嗅結節前内側部に高発現し、嗅結節外側部では発現が少ないことが示されている。そこで本研究では嗅結節前内側部におけるMC4Rシグナルの嗅覚行動における役割を、その活性化や抑制操作により検討した。更に検討過程で見出した腹側線条体の別領域におけるMC4Rシグナルの新たな働きについて検討した。

[方法]

8 週齢の野生型オスマウス (C57BL/6) の嗅結節前内側部、嗅結節外側部、または腹側線条体の別領域である側坐核に、薬剤注入カニューレを留置した。空腹状態のマウスに匂い (オイゲノール; 丁子の匂い) とえさ報酬 (砂糖) を同時に提示する連合学習を連続 4 日間行い、翌日よりカニューレから MC4R アゴニストあるいは生理食塩水 (対照) を連日注入し、学習した匂いに対する行動をテストした。テスト 1-3 日目は匂いをケージの床敷の下に埋め、マウスが匂いの場所、それ以外の場所を掘り返す行動を評価した。テスト 4-5 日目は床敷を除いた状態で匂いに近づき探索する誘引行動、匂いから遠ざかる忌避行動を評価した。MC4R アンタゴニストの影響は匂いのみを 4 日間提示した後にカニューレから MC4R アンタゴニストまたは生理食塩水を注入し同様の方法にて評価した。また、MC4R アゴニスト注入前後の脳の内部温度を、側坐核外側部に留置したガイドカニューレから温度プローブを刺入して計測した。以上の実験終了後マウスを還流固定し、カニューレの位置を組織学的に確認した。

[結果]

匂いと砂糖の連合学習を行った後に嗅結節前内側部に生理食塩水を注入した対照マウスは、テスト 1-3 日目は匂いの場所を盛んに掘り返し、4-5 日目は匂いに近づく誘引行動を示した。一方、連合学習を行った後嗅結節前内側部に MC4R アゴニストを注入したマウスは、テスト 1-3 日目では匂いの場所を掘り返す行動が著明に減少し、匂い以外の場所を掘り返す行動が増加した。テスト 4-5 日目では匂いの誘引行動が減少し、匂いから遠ざかる忌避行動が頻繁に観察された。これらの匂い行動変化は MC4R アゴニストを嗅結節外側部や側坐核に注入した際には観察されなかった。また、嗅結節前内側部に MC4R アンタゴニストを注入すると本来ニュートラルな匂いの場所を掘り返す行動や匂いの誘引行動が促進した。

全く予想外に、MC4R アゴニストを側坐核に注入すると欠伸や背伸びといった行動が誘発された。欠伸、背伸びが脳の内部温度の上昇に伴って起こるという仮説に基づき温度測定したところ、アゴニスト注入によって間欠的な脳内温度の上昇が起こり、引き続いて欠伸や背伸びが誘発されていた。これらの影響は MC4R アゴニストを嗅結節前内側部に注入しても観察されなかった。

[考察・結論]

嗅結節前内側部への MC4R アゴニスト注入によって誘引的な匂いが忌避的に変化し、同部への MC4R アンタゴニスト注入によってニュートラルな匂いが誘引的に変化することが判明した。このことは、メラノコルチンシグナルが嗅結節前内側部に作用して匂いの意味付けを忌避的な方向に制御していることを示している。また、メラノコルチンシグナルが側坐核に作用して欠伸、背伸びを誘導し、これが脳の内部温度の上昇によって起こることが示唆された。これらの結果より、メラノコルチンシグナルが腹側線条体の異なる領域への異なる作用を通じて、摂食による満腹時の行動を統合的に制御していると考えられた。空腹・満腹の状態遷移は生体の様々な機能を制御しており、本研究によりその神経機構の一端が明らかとなった。

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。

氏 名（本籍）	尾崎 マリナ（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第191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8年3月23日
学位論文題目	Efficacy of Automated Supply Artery Tracking Software Using Preoperative Computed Tomography for Renal Carcinoma (腎癌の供給動脈の同定における術前CTを用いた自動動脈追跡ソフトの有用性の検討)
発 表 誌 名	Interventional Radiology

審査委員	主査	教授	瀬尾	智
	副査	教授	北岡	裕章
	副査	教授	中根	裕信

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	尾崎 マリナ		
論 文 題 目	Efficacy of Automated Supply Artery Tracking Software Using Preoperative Computed Tomography for Renal Carcinoma (腎癌の供給動脈の同定における術前CTを用いた自動動脈追跡 ソフトの有用性の検討)			
(論文要旨) 背景・目的： 腎癌に対するアブレーション療法前のリピオドールを用いた経カテーテル動脈塞栓術 (TAE) は、CT ガイド下手技において腫瘍の視認性向上、治療効果の向上、出血リスクの低減に有用とされている。しかし腎動脈は解剖学的に複雑であり、TAE 中に撮像される血管造影や腎動脈造影下 CT では腫瘍供給動脈の同定が困難な場合がある。近年、血管自動追跡ソフト (Automated Supply Artery Tracking Software :ASATS) が肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術 (TACE) や出血時の緊急 TAE に用いられ、その有用性が多数報告されている。しかし腎癌における ASATS の有用性に関する報告は乏しい。本研究では、経静脈性造影 CT を用いた腎癌供給動脈同定における ASATS の有用性を検討した。				
材料・方法： 単一腎癌に対するアブレーション療法前にTAEを実施した10例を対象とした。放射線診断医1名および放射線技師1名が術前に撮像された経静脈性造影CTの動脈相画像をそれぞれASATS (IVRシミュレータ, SYNAPSE VINCENT, FUJI FILM) に適用し、腫瘍供給動脈の候補 (Extracted feeding vessels : EFVs) を抽出した。術中の血管造影により実際の腫瘍供給動脈 (Real supply arteries : RSAs) を同定し、EFVと比較した。EFVがRSAと一致したものをtrue-positive EFV、一致しないものをfalse-positive EFVと定義した。観察者間のEFV一致率、感度、陽性的中率を評価した。EFVの抽出は腫瘍と血管の距離 (基準値 $\leq 20\text{mm}$) に依存していたため、ROC解析により距離基準値のカットオフ値を算出し評価を行った。またtrue-positive EFV の末梢分枝における検出限界についても検討した。				
結果： 10例から計20本のRSAsが同定された。EFVsは観察者1で32本、観察者2で34本抽出され、観察者間の一致率は80%であった。全症例で少なくとも1本のRSAが検出され、true-positive EFVsは両者で完全に一致した。ASATSの感度は両者とも70%、陽性的中率は43.8%および41.2%であった。ROC解析で得られたカットオフ値 (12.1 mm) を適応すると、感度は観察者2でごくわずかに低下したものの、陽性的中率はそれぞれ73.7%、68.4%へ改善した。false-positive EFVsが3本以上の症例は認められなかった。true-positive EFVの検出可能な末梢分枝の限界は第4分枝であった。				

考察：

ASATSに関する既報の多くが肝細胞癌に対するTACEに関するものであり、いずれも術中cone-beam CT arteriographyを用いたものであった。腎癌に関しては腎動脈造影下CTを用いた2件の報告に限られ、いずれも特定のIVR-CT専用のソフトウェアを用いたものであった。本研究は経静脈性造影CTを用いたASATSの有用性を初めて報告するものである。観察者間の一致率は80%と高く、IVR経験に依存せず安定した結果が得られた。陽性的中率は肝細胞癌における報告より低値であったが、距離基準をカットオフ値へ変更することで大幅に改善し、false-positive EFVsを最小化しつつ供給動脈同定の精度向上が可能であると考えられた。

術前の経静脈性造影CTを用いたASATSは、不要な動脈造影を回避し、被曝や造影剤使用量の削減、手技時間の短縮に寄与する可能性がある。また経静脈性造影CTは侵襲性が低く、IVR-CTを有さない施設でも利用可能である。今後は距離基準値の最適化を通じてfalse-positive EFVsの減少とtrue-positive EFVsの増加を図る必要がある。

結論：

腎癌に対する経静脈性造影CTを用いたASATSは、腫瘍供給動脈の同定に有用であり、距離基準をROC解析で得られたカットオフ値に変更することで精度が向上する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	尾崎 マリナ
審 査 委 員	主 査 氏 名	瀬尾 智	
	副 査 氏 名	北岡 裕章	
	副 査 氏 名	中根 裕信	

題 目 Efficacy of Automated Supply Artery Tracking Software Using Preoperative Computed Tomography for Renal Carcinoma
(腎癌の供給動脈の同定における術前 CT を用いた自動動脈追跡ソフトの有用性の検討)

著 者 Marina Osaki, Rika Yoshimatsu, Tomohiro Matsumoto, Tomoaki Yamanishi, Hitomi Maeda, Kensuke Osaragi, Junki Shibata, Takashi Karashima, Keiji Inoue, Takuji Yamagami

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
Interventional Radiology 2025 年 10 巻 e2024-0026 頁
2025 年 3 月 28 日

要 旨

【背景・目的】

腎癌に対するアブレーション療法前のリピオドールを用いた経カテーテル動脈塞栓術 (TAE) は、CT ガイド下手技において腫瘍の視認性向上、治療効果の向上、出血リスクの低減に有用とされている。しかし腎動脈は解剖学的に複雑であり、TAE 中に撮像される血管造影や腎動脈造影下 CT では腫瘍供給動脈の同定が困難な場合がある。近年、血管自動追跡ソフト (Automated Supply Artery Tracking Software :ASATS) が肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術 (TACE) や出血時の緊急 TAE に用いられ、その有用性が多数報告されている。しかし腎癌における ASATS の有用性に関する報告は乏しい。本研究では、経静脈性造影 CT を用いた腎癌供給動脈同定における ASATS の有用性を検討した。

【材料・方法】

単一腎癌に対するアブレーション療法前に TAE を実施した 10 例を対象とした。放射線診断医 1 名および放射線技師 1 名が術前に撮像された経静脈性造影 CT の動脈相画像をそれぞれ ASATS (IVR シミュレータ, SYNAPSE VINCENT, FUJI FILM) に適用し、腫瘍供給動脈の候補 (Extracted feeding vessels :EFVs) を抽出した。術中の血管造影により実際の腫瘍供給動脈 (Real supply

arteries :RSAs)を同定し、EFVと比較した。EFVがRSAと一致したものをtrue-positive EFV、一致しないものをfalse-positive EFVと定義した。観察者間のEFV一致率、感度、陽性的中率を評価した。EFVの抽出は腫瘍と血管の距離(基準値 $\leq 20\text{mm}$)に依存していたため、ROC解析により距離基準値のカットオフ値を算出し評価を行った。またtrue-positive EFVの末梢分枝における検出限界についても検討した。

【結果】

10例から計20本のRSAsが同定された。EFVsは観察者1で32本、観察者2で34本抽出され、観察者間の一致率は80%であった。全症例で少なくとも1本のRSAが検出され、true-positive EFVsは両者で完全に一致した。ASATSの感度は両者とも70%、陽性的中率は43.8%および41.2%であった。ROC解析で得られたカットオフ値(12.1 mm)を適応すると、感度は観察者2でごくわずかに低下したものの、陽性的中率はそれぞれ73.7%、68.4%へ改善した。false-positive EFVsが3本以上の症例は認められなかった。true-positive EFVの検出可能な末梢分枝の限界は第4分枝であった。

【考察】

ASATSに関する既報の多くが肝細胞癌に対するTACEに関するものであり、いずれも術中cone-beam CT arteriographyを用いたものであった。腎癌に関しては腎動脈造影下CTを用いた2件の報告に限られ、いずれも特定のIVR-CT専用のソフトウェアを用いたものであった。本研究は経静脈性造影CTを用いたASATSの有用性を初めて報告するものである。観察者間の一致率は80%と高く、IVR経験に依存せず安定した結果が得られた。陽性的中率は肝細胞癌における報告より低値であったが、距離基準をカットオフ値へ変更することで大幅に改善し、false-positive EFVsを最小化しつつ供給動脈同定の精度向上が可能であると考えられた。

術前の経静脈性造影CTを用いたASATSは、不要な動脈造影を回避し、被曝や造影剤使用量の削減、手技時間の短縮に寄与する可能性がある。また経静脈性造影CTは侵襲性が低く、IVR-CTを有さない施設でも利用可能である。今後は距離基準値の最適化を通じてfalse-positive EFVsの減少とtrue-positive EFVsの増加を図る必要がある。

【結論】

腎癌に対する経静脈性造影CTを用いたASATSは、腫瘍供給動脈の同定に有用であり、距離基準をROC解析で得られたカットオフ値に変更することで精度が向上する可能性が示された。

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。

氏 名（本籍）	河合 亮（愛媛県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第192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8年3月23日
学位論文題目	Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan (脳神経外科医がシャント術の実施を躊躇する特発性正常圧水頭症患者の特徴：我が国における全国病院調査)
発 表 誌 名	Fluids and Barriers of the CNS

審査委員	主査	教授	藤田 博一
	副査	教授	安田 誠史
	副査	教授	松下 拓也

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	河 合 亮
論 文 題 目	Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan (脳神経外科医がシャント術の実施を躊躇する特発性正常圧水頭症患者の特徴:我が国における全国病院調査)	
(論文要旨)		
【背景】 現在の特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)診療ガイドラインには、近年増加傾向にある超高齢患者、変性疾患併存患者、および重度の身体疾患合併患者などに対するシャント術実施基準は明確にされていない。そこで我々は iNPH 患者に対する診療の現状や、シャント術の実施に消極的になる iNPH 患者の特徴を知るために、脳神経外科医に対する全国アンケート調査を行った。		
【方法】 iNPH 診療に詳しい脳神経外科医と認知症診療医とが連携してアンケートを作成した。調査対象は、脳神経外科学会専門研修プログラム基幹施設、連携施設、その他施設の 1220 施設で、調査期間は 2023 年 10 月 10 日から同年 12 月 11 日とした。		
【結果】 1220 施設のうち、656 施設から回答が得られた(回答率 53.8%)。このうち、iNPH 患者に対するシャント術を行わない方針としている施設は 4.6%で、2022 年に iNPH 患者に対するシャント術を 1 例も実施しなかった施設は 21.2%であった。2022 年に実施したシャント術件数は、1 施設あたり 1~5 件が最も多く、57.1%を占めた。 2022 年にシャント術を 1 例以上実施した 450 施設の中で、シャント術の実施に年齢を考慮しないと回答した施設は 35.3%であった。シャント術を実施する際に年齢を考慮すると回答した 268 施設(59.6%)の中で、90 歳以上でシャント術の適応がないと考える施設は 57.8%であった。併存疾患については、シャント術の実施に消極的である施設の割合は、450 施設中、脳血管障害、整形外科疾患、透析、パーキンソン症候群、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)、統合失調症がある場合に、それぞれ 10.0%、11.5%、29.8%、19.5%、42.7%、44.2%であった。さらに、出血性脳血管障害や微小出血など出血を伴っている場合、抗凝固薬または抗血小板薬を休薬できない場合、大血管に重度な狭窄がある場合は、それぞれ 13.3%、34.0%、30.7%であった。同様に disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)を認めない患者、十分なケアを受けていない/施設入所中の患者については、それぞれ 41.5%、56.0%であった。 シャント術の適応に影響を与える要因を明らかにするため、二項ロジスティック回帰分析を行った。その結果、2022 年のシャント術実施件数は、90 歳以上の患者、脳血管障害、パーキンソン症候群、AD それぞれを併存している患者、DESH を認めない患者、十分なケアを受けていない/施設入所中の患者の有意な予測因子であることが示された。透析、AD、統合失調症の有意な予測因子は、内科連携施設の存在があることであった。透析と AD については、そ		

れぞれ施設形態、認知症専門医の資格を有することが有意な予測因子であった。

【結論】

脳神経外科医がシャント術の実施に消極的になる割合の高い患者の特徴は、90 歳以上、AD 併存患者、統合失調症併存患者、DESH を認めない患者、家族からのケアが不十分な患者や施設入所者であった。また、脳神経外科施設におけるシャント術の年間実施件数が多いほど、併存疾患を有する iNPH 患者にシャント術が実施される可能性が高かった。本調査結果を認知症診療医が知ることによって、脳神経外科医がシャント術適応と考える iNPH 患者を適切に紹介できるようになり、脳神経外科医と認知症診療医との診療連携が向上すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	河合 亮
審 査 委 員	主 査 氏 名 藤田 博一	
	副 査 氏 名 安田 誠史	
	副 査 氏 名 松下 拓也	

題 目 Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan
(脳神経外科医がシャント術の実施を躊躇する特発性正常圧水頭症患者の特徴:我が国における全国病院調査)

著 者 Ryo Kawai, Hiroaki Kazui, Tetsuya Ueba, Natsuko Nakamura, Marina Minami, Madoka Nakajima, Shigeki Yamada, Haruhiko Kishima, Hideki Kanemoto, Chifumi Iseki, Etsuro Mori

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Fluids and Barriers of the CNS 22(1):69
2025年7月4日

要 旨

【背景・目的】

現在の特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)診療ガイドラインには、近年増加傾向にある超高齢患者、変性疾患併存患者、および重度の身体疾患合併患者などに対するシャント術実施基準は明確にされていない。そこで我々はiNPH患者に対する診療の現状やシャント術の実施に消極的になるiNPH患者の特徴を知るために、脳神経外科医に対する全国アンケート調査を行った。

【方法】

iNPH診療に詳しい脳神経外科医と認知症診療医とが連携してWebアンケートを作成した。調査対象は、脳神経外科学会専門研修プログラム基幹施設、連携施設、その他施設の1220施設で、調査期間は2023年10月10日から同年12月11日とした。

【結果・考察】

1220施設のうち、656施設から回答が得られた（回答率53.8%）。このうち、iNPH患者に対するシャント術を行わない方針としている施設は4.6%で、2022年にiNPH患者に対するシャント術を1例も実施しなかった施設は21.2%であった。2022年に実施したシャント術件数は、1施設あたり1～5件が最も多く、57.1%を占めた。

2022年にシャント術を1例以上実施した450施設の中で、シャント術の実施に年齢を考慮しないと回答した施設は35.3%であった。シャント術を実施する際に年齢を考慮すると回答した268施設（59.6%）の中で、90歳以上でシャント術の適応がないと考える施設は57.8%であった。併存疾患については、シャント術の実施に消極的である施設の割合は、450施設中、脳血管障害、整形外科疾患、透析、パーキンソン症候群、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）、統合失調症がある場合に、それぞれ10.0%、11.5%、29.8%、19.5%、42.7%、44.2%であった。さらに、出血性脳血管障害や微小出血など出血を伴っている場合、抗凝固薬または抗血小板薬を休薬できない場合、大血管に重度な狭窄がある場合は、それぞれ13.3%、34.0%、30.7%であった。また、disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)を認めない患者、十分なケアを受けていない/施設入所中の患者については、それぞれ41.5%、56.0%であった。

シャント術の適応があると評価することに影響を与える要因を明らかにするため、二項ロジスティック回帰分析を行った。その結果、2022年のシャント術実施件数が多いことは、90歳以上の患者、脳血管障害、パーキンソン症候群、ADそれぞれを併存している患者、DESHを認めない患者、十分なケアを受けていない/施設入所中の患者について適応があると評価することの有意な予測因子であった。透析、AD、統合失調症患者について適応があると評価することの有意な予測因子は、内科連携施設の存在があることであった。さらに、透析とAD患者について適応があると評価することについては、それぞれ施設形態、認知症専門医の資格を有することが有意な予測因子であった。

【結論】

脳神経外科医がシャント術の実施に消極的になる割合の高い患者の特徴は、90歳以上、AD併存患者、統合失調症併存患者、DESHを認めない患者、家族からのケアが不十分な患者や施設入所者であった。また、脳神経外科施設におけるシャント術の年間実施件数が多いほど、併存疾患を有するiNPH患者にシャント術が実施される可能性が高かった。本調査結果を認知症診療医が知ることによって、脳神経外科医がシャント術適応と考えるiNPH患者を適切に紹介できるようになり、脳神経外科医と認知症診療医との診療連携が向上すると考えられる。

以上のように、本論文は日本における特発性正常圧水頭症を適切な医療につなげるための重要な研究であり、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。

氏 名（本籍）	工藤 仁隆	（熊本県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第193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8年3月23日	
学位論文題目	Low dietary fiber diet does not reduce risk for adhesive small bowel obstruction development: self-controlled study (低食物繊維食は癒着性小腸閉塞の発症リスクを低下させない：自己対照研究)	
発 表 誌 名	BMC Nutrition	

審査委員	主査	教授	瀬尾	智
	副査	教授	宮地	英行
	副査	教授	加部	泰明

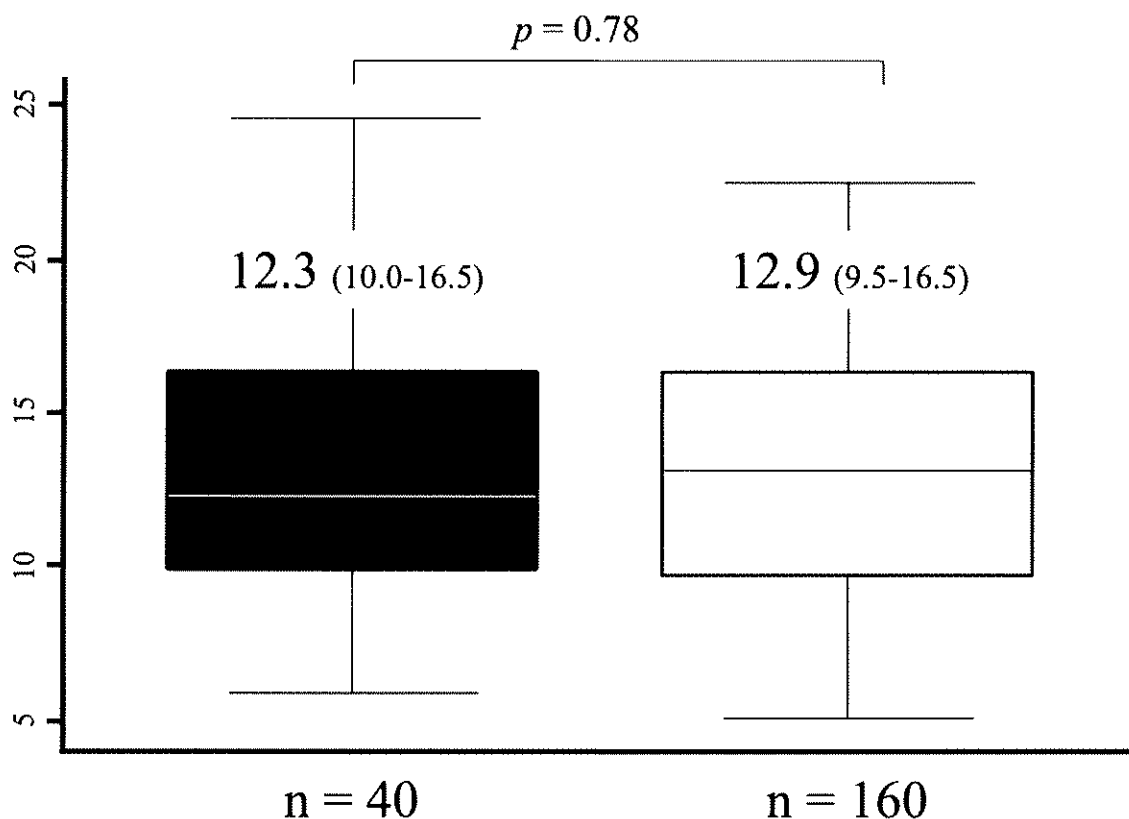
論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	工藤仁隆
論 文 題 目	Low dietary fiber diet does not reduce risk for adhesive small bowel obstruction development: self-controlled study (低食物繊維食は癒着性小腸閉塞の発症リスクを低下させない：自己対照研究)	
(論文要旨)		
【背景】 癒着性小腸閉塞（adhesive small bowel obstruction：ASBO）は、腹部手術後に高頻度にみられる重篤な合併症であり、発症後もしばしば再発する。腸管壊死や穿孔を伴うと緊急手術が必要となり、死亡率も上昇するため、その予防は臨床上きわめて重要である。一方、術後患者や ASBO 既往のある患者に対し、腸管内容量を減らし閉塞を防ぐ目的で低食物繊維食を勧める実践がインターネット等で広く紹介されているが、その有効性を検証した疫学研究はほとんどない。本研究では、摂取した食物繊維量と ASBO 発症リスクの関連を、自己対照デザインにより検証した。		
【方法】 2017 年 4 月～2022 年 3 月に飯塚病院に ASBO で入院した患者のうち、介護施設での詳細な食事記録が得られた症例を対象とした。ICD-10 コードと CT 所見から癒着性小腸閉塞と診断された成人患者を登録し、腹部手術歴がない症例や発症時期が不明な症例、経管栄養など通常食でない症例は除外した。ASBO 発症直前の 24 時間を” case period”、その 5～8 週間前の同一時間帯の 4 期間の 24 時間を” control periods” と定義し、施設の献立表と日本食品標準成分表第 7 版を用いて各期間の総食物繊維量 (g/日) を算出し、熱型表から食事摂取量を確認し、24 時間の総食物繊維量を算出した。まず case period と control periods の食物繊維摂取量および、きのこ類・根菜・海藻・豆類・生野菜など潜在的な発症リスクとなりうる高繊維食材（潜在的リスク食材）の摂取量を対応のある t 検定で比較した。さらに、食物繊維量を連続変数とし、症例期間と対照期間をペアとして条件付きロジスティック回帰を用いた多変量解析を行った。また食物繊維量だけでなく、いくつかの共変量を組み入れて同様の結果になるか確認した。Model 1 は食物繊維量のみ、Model 2 は食物繊維量に加えて総摂取量を、Model 3 はさらに潜在的リスク食材の摂取量を共変量として組み入れ、ASBO 発症のオッズ比と 95%信頼区間を推定した。感度分析として、症例期間および対照期間の単回の食事に含まれる食物繊維量を比較し、サブグループ解析として年齢による効果修飾を検討した。		
【結果】 最終的に 40 例 (control periods 160 件) が解析対象となり、平均年齢は 82 歳、女性は 19 例 (48%) であった (表 1)。食物繊維摂取量の中央値は case period で 12.3 g/日 (IQR 10.0- 16.5)、control periods で 12.9 g/日 (IQR 9.5- 16.5) であり、有意差は認めなかった ($p=0.78$)。症例の約 4 分の 1 は、case period と control periods の全期間で <10 g/日の低食物繊維食であったが、低食物繊維食の有無と ASBO 発症との関連は認められず、そのオッズ比は 1.18 (95%CI 0.34- 4.0) であった。潜在的リスク食材の摂取量や総摂取量を段階的に調整した多変量条件付きロジスティック回帰でも、食物繊維 1g 増加あたりの ASBO 発症オッズ比は 1.00 (95%信頼区間 0.90- 1.11) と、関連はみられなかった。さらに、80 歳未満 (n=16) および 80 歳以上 (n=24) に層別した年齢サブグループ解析においても、それぞれのオッズ比は 1.01 (0.80- 1.28)、0.99 (0.87- 1.13) であり、年齢との交互作用も有意ではなかった (p for interaction=0.86)。単回の食事中食物繊維量を用いた感度分析でも同様の結果であった。		

(図) Case periodとControl periodsにおける1日あたりの食物繊維摂取量
症例期間（黒）と対象期間（白）における食物繊維摂取量を箱ひげ図で比較した。両者の差の有意性を評価するためにt検定を実施したが、統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.78$)。



【考察】臨床現場でしばしば行われている「腸閉塞予防のための低食物繊維食」という食事指導の効果を、自己対照型ケースクロスオーバーデザインを用いて検証した。対象患者の食物繊維摂取量は、日本人に推奨される摂取量より全体として低く、その範囲内での増減ではASBOリスクが大きく変化しない可能性が示唆された。一般的に食物繊維摂取が心血管疾患や全死亡リスクの低下と関連することが報告されており、不必要な食物繊維制限は、かえって不利益をもたらす可能性がある。本研究は介護施設入所中の高齢者を対象とした単施設の研究であり、全体的に食物繊維摂取量が少なかったため、一般化には限界がある。しかし、条件付きロジスティック回帰、単回食事を用いた感度分析、年齢層別のサブグループ解析のいずれでも結果は一貫しており、低食物繊維食がASBO発症を抑制するという実証的根拠は得られなかった。したがって、ASBO予防のみを目的とした画一的な食物繊維制限は慎重であるべきであり、栄養指導は患者の全身的な健康利益と生活の質を踏まえて個別化することが望ましい。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	工藤 仁隆
審 査 委 員	主 査 氏 名	瀬尾 智 
	副 査 氏 名	宮地 英行 
	副 査 氏 名	加部 泰明 

題 目 Low dietary fiber diet does not reduce risk for adhesive small bowel obstruction development: self-controlled study
(低食物繊維食は癒着性小腸閉塞の発症リスクを低下させない：自己対照研究)

著 者 Masataka Kudo, Ken-ei Sada, Sho Sasaki, Shigemi Morishita, Naofumi Dobashi, Hiroyuki Oda, Mizuki Ninomiya, Masaru Kubokawa, Hideyuki Kashiwagi, Shunichi Fukuhara, Narufumi Suganuma

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
BMC Nutrition 11: 208~215 2025年11月10日

要 旨

【背景】

癒着性小腸閉塞 (adhesive small bowel obstruction: ASBO) は、腹部手術後に高頻度にみられる重篤な合併症であり、発症後もしばしば再発する。腸管壊死や穿孔を伴うと緊急手術が必要となり、死亡率も上昇するため、その予防は臨床上きわめて重要である。一方、術後患者やASBO既往のある患者に対し、腸管内容量を減らし閉塞を防ぐ目的で低食物繊維食を勧められているが、その有効性を検証した疫学研究はほとんどない。本研究では、摂取した食物繊維量とASBO発症リスクの関連を、自己対照デザインにより検証した。

【方法】

2017年4月～2022年3月に飯塚病院にASBOで入院した患者のうち、介護施設での詳細な食事記録が得られた症例を対象とした。ICD-10コードとCT所見から癒着性小腸閉塞と診断された成人患者を登録し、腹部手術歴がない症例や発症時期が不明な症例、経管栄養など通常食でない症例は除外した。ASBO発症直前の24時間を” case period”、その5～8週間前の同一時間帯の4期間の24時間を” control periods” と定義し、施設の献立表と日本食品標準成分表第7版を用いて各期間の総食物繊維量 (g/日) を算出し、熱型表から食事摂取量を確認し、24時間の総食物繊維量を算出した。まずcase periodとcontrol periodsの食物繊維摂取量およ

び、きのこ類・根菜・海藻・豆類・生野菜など潜在的な発症リスクとなりうる高繊維食材（潜在的风险食材）の摂取量を対応のあるt検定で比較した。さらに、食物繊維量を連続変数とし、症例期間と対照期間をペアとして条件付きロジスティック回帰を用いた多変量解析を行った。また食物繊維量だけでなく、いくつかの共変量を組み入れて同様の結果になるか確認した。Model 1は食物繊維量のみ、Model 2は食物繊維量に加えて総摂取量を、Model 3はさらに潜在的风险食材の摂取量を共変量として組み入れ、ASBO発症のオッズ比と95%信頼区間を推定した。感度分析として、症例期間および対照期間の単回の食事に含まれる食物繊維量を比較し、サブグループ解析として年齢による効果修飾を検討した。

【結果】

最終的に40例（control periods 160件）が解析対象となり、平均年齢は82歳、女性は19例（48%）であった。食物繊維摂取量の中央値は case period で12.3 g/日（IQR 10.0- 16.5）、control periods で12.9 g/日（IQR 9.5- 16.5）であり、有意差は認めなかった（ $p=0.78$ ）。症例の約4分の1は、case period と control periods の全期間で <10 g/日の低食物繊維食であったが、低食物繊維食の有無とASBO発症との関連は認められず、そのオッズ比は1.18（95%CI 0.34- 4.0）であった。潜在的风险食材の摂取量や総摂取量を段階的に調整した多変量条件付きロジスティック回帰でも、食物繊維1g増加あたりのASBO発症オッズ比は1.00（95%信頼区間0.90- 1.11）と関連はみられなかった。さらに、80歳未満（ $n=16$ ）および80歳以上（ $n=24$ ）に層別した年齢サブグループ解析においても、それぞれのオッズ比は1.01（0.80- 1.28）、0.99（0.87- 1.13）であり、年齢との交互作用も有意ではなかった（ p for interaction=0.86）。単回の食事中食物繊維量を用いた感度分析でも同様の結果であった。

【考察】

臨床現場でしばしば行われている「腸閉塞予防のための低食物繊維食」という食事指導の効果を、自己対照型ケースクロスオーバーデザインを用いて検証した。対象患者の食物繊維摂取量は、日本人に推奨される摂取量より全体として低く、その範囲内での増減ではASBOリスクが大きく変化しない可能性が示唆された。一般的に食物繊維摂取が心血管疾患や全死亡リスクの低下と関連することが報告されており、不必要な食物繊維制限は、かえって不利益をもたらす可能性がある。本研究は介護施設入所中の高齢者を対象とした単施設の研究であり、全体的に食物繊維摂取量が少なかったため、一般化には限界がある。しかし、条件付きロジスティック回帰、単回食事をを用いた感度分析、年齢層別のサブグループ解析のいずれでも結果は一貫しており、低食物繊維食がASBO発症を抑制するという実証的根拠は得られなかった。したがって、ASBO予防のみを目的とした画一的な食物繊維制限は慎重であるべきであり、栄養指導は患者の全身的な健康利益と生活の質を踏まえて個別化することが望ましい。

【結論】

本研究では、腹部手術後の患者におけるASBO予防に低繊維食が有効であることを裏付けるエビデンスは得られなかった。特に腹部手術後の高齢患者においては、ASBO予防のために食物繊維摂取量を制限する必要はない可能性が示唆された。

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。

氏 名（本籍）	中山 智晴	（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第194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8年3月23日	
学位論文題目	Heel-Elevation Effects on Sit-to-Stand Movement in Patients with Parkinson's Disease - A Randomized Crossover Study （パーキンソン病患者における踵補高が立ち座り動作に及ぼす影響 - ランダム化クロスオーバー試験）	
発 表 誌 名	NeuroRehabilitation	

審査委員	主査	教授	数井	裕光
	副査	教授	北岡	裕章
	副査	教授	池内	昌彦

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	中山 智晴
論 文 題 目	Heel-Elevation Effects on Sit-to-Stand Movement in Patients with Parkinson's Disease – A Randomized Crossover Study (パーキンソン病患者における踵補高が立ち座り動作に及ぼす影響 – ランダム化クロスオーバー試験)	
(論文要旨)		
目的：パーキンソン病（PD）患者の座位から立位への動作は、平衡障害、無動、筋強剛、姿勢異常など、疾患に内在する要因によって損なわれる（Wright et al., 2010; Rocchi et al., 2002; Yu et al., 2000; Mak et al., 2002）。PD 患者は立位姿勢において重心位置が荷重中心位置に対して後方偏位を示すことが明らかになった（Oku et al., 1991）。したがって、PD 患者における踵上げは、重心の前方移動と姿勢アライメントの改善を通じて、立位姿勢と歩行の安定性に有益な効果をもたらすことが報告されている（Oku et al., 1995; 宇野ら, 2021）。足関節背屈可動域（ROM）の制限がPD 患者の重心後方偏位に寄与すると考えられるため、踵上げは足関節背屈 ROM の3段階に応じて調整された（宇野ら, 2021）。しかしながら、座り立ち動作に代表される平衡障害に対する踵上げの高さの影響、およびこの影響が足関節背屈可動域に依存するかどうかは明らかにされていない。本研究では、PD 患者における傾斜板を用いた踵補高が立ち座り動作に及ぼす影響を検証し、異なる傾斜角度の影響を評価するとともに、この効果に関連する臨床的要因を特定することを目的とする。 方法：36名のPD 患者を対象とした無作為化クロスオーバー試験を実施した。参加者は無作為に均等に2群（グループA「フラット条件先行群」およびグループB「踵挙上条件先行群」）に割り当てられた。踵挙上には傾斜角度5°、10°、15°の3種類の傾斜板を用いた。各群内で、参加者は3つのサブグループに無作為に割り当てられた：(1) 5°→10°→15°、(2) 10°→15°→5°、(3) 15°→5°→10°。これにより潜在的な順序効果を軽減した。平坦条件と踵挙上条件下での5回立ち座りテスト（FTSTS）測定間には、反復的な座位から立位への動作練習に伴うキャリーオーバー効果や疲労効果を軽減するためのウォッシュアウト期間として、10分間の休息間隔を挿入した。PD 症状の日内変動や日間変動を回避し、単回セッション評価の実用性を確保するため、10分間の休息期間を採用した。 結果：全参加者（n=36）の水平状態におけるFTSTSの中央値持続時間は14.5秒（四分位範囲[IQR]：12.7- 20.2 秒）であった。踵挙上状態におけるFTSTS 持続時間は以下の通り：5° 傾斜時：13.8 秒（IQR：10.5- 17.2）、10° 傾斜時：14.6 秒（IQR：11.7- 16.4）、15° 傾斜時：13.6 秒（IQR：11.4 - 16.3）。3つの踵挙上条件間におけるFTSTS 持続時間の差は統計的に有意ではなかった。全体として、FTSTS 持続時間は平坦条件と比較して踵挙上条件で短縮され、中央値差は2.3 秒（IQR：0.5～5.4 秒）、減少率は14.0％（IQR：6.7～27.1％）であった。5° 傾斜（補正P<0.01）、10° 傾斜（補正P<0.05）、15° 傾斜（補正P<0.01）条件では、水平条件と比較してFTSTS 持続時間の有意な短縮が認められた。傾斜角度や足関節背屈可動域はFTSTS 短縮効果と関連しなかった。多変量回帰分析では、平面条件下でのFTSTS 時間とパーキンソン病統一評価スケールPartⅢにおける立ち上がり項目が、踵補高条件によるFTSTS 短縮効果と有意な正の相関を示した。 結論：本無作為化クロスオーバー試験は、踵上げがPD 患者の起立時および起立動作時のパフォーマンスを改善することを実証した。その効果は、平坦な条件下での起立機能障害がより重篤な個人、		

および座位から起立への移行速度が遅い個人においてより顕著な傾向を示した。最適な傾斜角度は依然として不明であり、今後の慎重な分析が必要である。

本無作為化クロスオーバー試験は、踵上げが FTSSST（起立安定性歩行テスト）所要時間を短縮することで、PD 患者の起立動作能力を改善することを実証した。踵上げが起立動作に及ぼす効果は、足関節背屈可動域や踵上げの高さのみに依存するものではないようである。これらの知見は、個別化された踵上げ戦略が PD 患者の移動能力と機能的自立性を向上させる可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	中山 智晴
審 査 委 員	主 査 氏 名	数井 裕光	
	副 査 氏 名	北岡 裕章	
	副 査 氏 名	池内 昌彦	

題 目 Heel-Elevation Effects on Sit-to-Stand Movement in Patients with Parkinson' s Disease - A Randomized Crossover Study
(パーキンソン病患者における踵補高が立ち座り動作に及ぼす影響 - ランダム化クロスオーバー試験)

著 者 Tomoharu Nakayama, Fuka Nakajima, Mami Tai, Hiroshi Yamasaki,
Hirokazu Furuya, Takuya Matsushita

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
NeuroRehabilitation, 57(4), (586~595)
2025 年 12 月

要 旨

【背景・目的】

パーキンソン病 (PD) 患者は、平衡障害、無動、筋強剛、姿勢異常等のために座位から立位への動作が困難になる。またこの動作に時間を要するPD患者ほど転倒しやすく、制限された日常生活を余儀なくされることもわかっている。またPD患者では、立位時に重心位置が荷重中心位置よりも後方に偏位しており、この後方偏位は足関節背屈可動域 (ROM) の制限によるとの報告がある。さらにPD患者は踵を挙げると、重心が前方に移動し姿勢アライメントが改善して、立位姿勢と歩行が安定する可能性も指摘されている。そこで本研究ではPD患者に対して傾斜板を使って踵を挙上させると座位から立位への動作が円滑になるか、その効果は傾斜角によって異なるのかを明らかにするとともに、この効果に関連する要因を明らかにした。

【方法】

36名のPD患者を対象とした無作為化クロスオーバー試験を実施した。参加者は無作為に2群（グループA「平面条件先行群」、およびグループB「踵挙上条件先行群」）に割りつけられた。踵の挙上には、傾斜角度5、10、15度の3種類の傾斜板が用いられた。そして各群内で、参加者はさらに3グループに無作為に割りつけられた。すなわち（1）5→10→15度群、（2）10→15→5度群、（3）15→5→10度群である。平面条件と踵挙上条件下で、5回立ち座りテスト（Five-Times Sit-to-Stand Test: FTSTS）を実施した。FTSTSでは、被検者は可能な限り速く、立ち上がり座る動作を5回繰り返し、その時間が測定された。座位から立位への動作の繰り返しによるキャリーオーバー効果や疲労効果を軽減するためにウォッシュアウト時間として、平面条件と踵挙上条件の間に10分間のインターバルを挟んだ。

【結果・考察】

参加者は男/女19/17、平均年齢 75.5 ± 7.2 歳、Hoehn Yahr stage (II/III/IV)は10/22/4、L-ドーパ内服量は 301.3 ± 103.1 mg/日、MMSE 24.9 ± 3.4 、足関節背側伸展可動域 14.3 ± 7.9 度、膝伸展筋力対体重比 0.34 ± 0.09 kgf/kg、膝伸展角度 143.2 ± 10.9 度であった。平面状態におけるFTSTS時間の中央値は14.5秒（IQR:12.7-20.2秒）であった。踵挙上状態におけるFTSTS時間中央値は、5度傾斜時:13.8秒（IQR:10.5-17.2）、10度傾斜時:14.6秒（IQR:11.7-16.4）、15度傾斜時:13.6秒（IQR:11.4-16.3）であった。踵挙上条件下の3つ傾斜角の条件間で、FTSTS時間は統計学的に有意差を認めなかった。全例データにおいて、FTSTS時間は、平面条件と比較して踵挙上条件で短縮され、中央値差は2.3秒（IQR:0.5-5.4秒）、減少率は14.0%（IQR:6.7-27.1%）であった。また5度、10度、15度傾斜の全ての条件において、平面条件と比較してFTSTS時間の有意な短縮が認められた。FTSTS短縮効果と関連する因子の検討においては、最も短縮効果が大きかった傾斜板の角度と足関節背側伸展可動域との間には有意な相関は認められなかった。しかし多変量回帰分析では、平面条件下のFTSTS時間が長いほど、またUPDRSpart3の立ち上がり項目の評価点が悪いほど、FTSTSの平面条件と比較した踵挙上条件の短縮の程度が有意に大きいことが明らかになった。

【結論】本無作為化クロスオーバー試験によって、PD患者の踵の挙上が、立ちあがり座るという一連の動作を円滑にさせることが明らかになった。そしてこの効果は、立ち上がりの障害が重篤な患者ほど、また通常の状態で立ち上がり座るという動作の速度が遅い患者ほど顕著であった。「踵の挙上を何度挙げれば効果が最大になるか」については本研究では明らかにならなかったため、今後の課題は残る。しかし本研究はPD患者の立位・着座動作を踵の挙上という簡便な方法で改善させようという臨床上重要な知見を提供しており、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。

氏 名（本籍）	横畠 和宏	（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第195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8年3月23日	
学位論文題目	Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation for Older Critically Ill Patients in the ICU: A Randomized Controlled Trial （集中治療室における高齢重症患者に対する神経筋電気刺激療法の有効性：ランダム化比較試験）	
発 表 誌 名	Critical Care Explorations	

審査委員	主査	教授	河野 崇
	副査	教授	池内 昌彦
	副査	教授	佐藤 隆幸

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	横島 和宏
論 文 題 目	Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation for Older Critically Ill Patients in the ICU: A Randomized Controlled Trial (集中治療室における高齢重症患者に対する神経筋電気刺激療法の有効性：ランダム化比較試験)	
(論文要旨)		
背景・目的 集中治療室（ICU）に入院した重症患者における急性の筋力低下は、ICU 関連筋力低下（ICU-acquired weakness，ICU-AW）と呼ばれ、重症病態以外に原因がないにもかかわらず、臨床的に検出された筋力低下と定義されている。ICU-AW を予防・軽減するために、各患者の状態に合わせた早期離床や複数のケアを組み合わせる包括的な管理が重要であることが報告されている。しかし、重症患者では、不安定な臨床状態や安静度制限のために、離床開始が遅れるケースが存在する。神経筋電気刺激（Neuromuscular electrical stimulation, NMES）は、不動患者の筋量と機能を維持する治療法として広く行われている。一方で、以前に報告された重症患者に対する NMES の介入効果のメタアナリシスでは、Medical Research Council sum score（MRCss）で測定した筋力に有意な改善は見られなかった。さらに、重症患者の臨床診療ガイドラインでは、NMES の使用に関するコンセンサスがまだ得られていない現状にある。ICU では、様々な疾患、重症度、年齢、入院前の機能状態、併存疾患、および脆弱性の程度を持つ多様な集団が治療されるため、NMES へのレスポンスを特定する必要性と、MRCss を使用した筋力評価の限界が指摘されている。本研究の目的は、ICU 入室した高齢の重症患者を対象に早期離床と NMES を組み合わせた介入により、Hand-Held dynamometer（HHD）で測定した下肢筋力と退院時の身体機能が改善されるという仮説を検証した。		
方法 対象は 2020 年 10 月から 2024 年 4 月までに、高知医療センター ICU へ入室した患者である。エントリー基準は、65 歳以上かつ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）II スコア 21 以上の患者とした。除外基準は、ICU 入室 72 時間未満が予想される、元々 Clinical Frailty Scale 5 以上、脳卒中や頭部外傷、骨折などで退院時に歩行困難が予測される疾患、恒久的ペースメーカー挿入（PMI）、予後不良の悪性腫瘍、治療差し控え指示（DNAR）、重度認知症、COVID-19 患者である。患者は研究に同意が得られたのちに、NMES 群と対照群に 1:1 で割り付けられた。介入チーム以外は割付を盲検化した。早期離床リハビリテーションは両群で行われ、ICU 入室 48 時間以内に開始、離床プロトコルに準じて座位・立位・歩行へと進めた。NMES は入室翌日を目標に、ベルト電極式骨格筋電気刺激機器を用いて、20Hz で 1 日 60 分、連続歩行距離が 100m 以上可能となるまで実施した。主要評価項目は体重補正した大腿四頭筋等尺性筋力（Quadriceps isometric strength, QIS）とし、初回離床時および退院時に HHD で測定した。副次評価項目は MRCss、退院時 6 分間歩行距離、Barthel Index などを評価した。		

結果

本研究では ICU へ入室した 1693 例をスクリーニングし、65 歳以下 239 例、APACHE II スコア 21 未満 772 例、ICU 在室日数 72 時間未満 170 例、虚弱 112 例、脳卒中や頭部外傷 147 例、外傷性骨盤・下肢骨折 55 例、予後不良の悪性腫瘍 48 例、PMI 6 例、重度認知症 10 例、DNAR41 例、COVID-19 46 例、自殺未遂 3 例を除外し、同意の得られた 44 例を無作為化した。死亡や退院時評価が困難な患者 12 例が除外され、32 例 (NMES 群 17 例、対照群 15 例) の主要および副次評価項目を解析した。平均年齢は 77.6 歳、平均 APACHE II スコアは 29.7 点であり、両群の背景因子に大きな差はなかった。NMES は平均 9.6 日実施され、有害事象は認めなかった。主要評価項目である QIS の平均値は、初回離床時 NMES 群 0.34 ± 0.09 vs. 対照群 0.20 ± 0.1 kgf/kg ($p < 0.001$)、退院時 0.46 ± 0.13 vs. 0.30 ± 0.13 kgf/kg ($p = 0.002$) であった。MRCss は初回測定時の中央値 38 (interquartile range; IQR, 36-44) vs. 36 (IQR, 34-36) 点 ($p = 0.037$)、退院時の中央値 52 (IQR, 48-55) vs. 51 (45-58) 点 ($p = 0.90$)、退院時 6 分間歩行距離は 342 (IQR, 295-370)m vs. 220 (IQR, 147-293)m ($p = 0.006$)、および Barthel Index 100 (IQR, 95-100) vs. 75 (IQR, 58-95) 点 ($p = 0.008$) であった。

考察

本研究では、高齢の重症患者に対し早期離床に NMES を追加することで、下肢筋力低下を予防し、6 分間歩行距離、Barthel Index の改善に寄与することが明らかとなった。特に HHD を用いた QIS 評価により、MRCss では捉えにくい筋力の微細な変化を検出することが可能であった。対象を ADL が自立していた高齢者に限定したことで、筋力のばらつきが抑えられ、初回筋力測定時の ICU-AW は 88.5% と高頻度で確認された。加齢や重症度、ICU-AW のリスクが高い集団において NMES は有効である可能性が示された。QIS は身体機能や予後と関連する指標であり、今回 NMES 群の初回離床時の QIS が、自立歩行が可能となる基準値を上回っていたことは、臨床的にも意義が大きいことが示唆された。本研究結果は単施設の小さなサンプルサイズであるため、大規模、多施設研究などさらなる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	横島 和宏
審 査 委 員	主 査 氏 名 河野 崇	
	副 査 氏 名 池内 昌彦	
	副 査 氏 名 佐藤 隆幸	

題 目 Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation for Older Critically Ill Patients in the ICU: A Randomized Controlled Trial
(集中治療室における高齢重症患者に対する神経筋電気刺激療法の有効性：ランダム化比較試験)

著 者 Kazuhiro Yokobatake, Hiroaki Kitaoka, Atsushi Morizane, Kensaku Kashima, Daichi Nishimori, Shingo Nishimura, Yumi Sakyō, Shinya Takeuchi, Yasumasa Kawano, Tomoko Sugimura

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
Critical Care Explorations, 7 (12):e1345
2025 年 11 月 25 日

要 旨

【背景・目的】

集中治療室 (Intensive Care Unit : ICU) に入室する重症患者では、急性の筋力低下を呈することが多く、これは ICU 関連筋力低下 (ICU-acquired weakness : ICU-AW) と総称される。ICU-AW は、重症病態以外に明らかな原因がないにもかかわらず臨床的に検出される筋力低下と定義され、人工呼吸期間の延長、在院日数の増加、身体機能低下、さらには長期予後の悪化とも関連する重要な周術期・集中治療関連合併症である。これまでの報告では、ICU-AW の発症頻度は重症度や評価方法により異なるものの、約 50% に達するとされている。

ICU-AW に対する有効な薬物療法は確立されておらず、現在は各患者の状態に応じた早期離床やリハビリテーションを中心とした包括的管理が予防・軽減策として推奨されている。しかし、実臨床においては、循環・呼吸動態の不安定性、鎮静の必要性、安静度制限などにより、早期離床の開始が遅延する症例も少なくない。

神経筋電気刺激 (Neuromuscular electrical stimulation : NMES) は、不動患者に対して筋収縮を誘発し、筋量および筋機能の維持を目的として用いられてきた介入法である。整形外科領域や慢性疾患領域では一定の有効性が示されている一方、重症患者を対象とした先行研究やメタアナリシスでは、Medical Research Council sum score (MRCss) を主要評価項目とした場合、NMES による筋力改善効果は一貫して示されていない。また、重症患者診療ガイドラインにおいても、NMES 使用に関する明確なコンセンサスは得られていないのが現状である。

ICU では、疾患背景、重症度、年齢、入院前の身体機能、併存疾患、脆弱性 (frailty) の程度が多様であり、NMES の効果が期待される患者集団 (レスポnder) を同定する必要性が指摘されている。さらに、MRCss は主観的要素を含み、筋力の微細な変化を捉えにくいという限界も報告されている。本研究の目的は、ICU に入室した高齢の重症患者を対象に、早期離床リハビリテーションに NMES を併用することで、Hand-Held dynamometer (HHD) を用いて客観的に評価した下肢筋力および退院時の身体機能が改善されるという仮説を検証することである。

【方法】

本研究は、2020 年 10 月から 2024 年 4 月までの期間に、高知医療センター ICU に入室した患者を対象として実施した、単施設・評価者盲検・無作為化比較試験である。

エントリー基準は、ICU 入室時年齢 65 歳以上かつ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコア 21 以上とした。除外基準は、ICU 入室 72 時間未満が予想される症例、入室前 Clinical Frailty Scale 5 以上、脳卒中や頭部外傷、骨折などにより退院時の歩行困難が予測される疾患、恒久的ペースメーカー挿入例、予後不良の悪性腫瘍、治療差し控え指示 (DNAR)、重度認知症、COVID-19 患者などとした。

研究参加について本人または代諾者から文書同意を取得した後、対象患者を NMES 群と対照群に 1:1 で無作為に割り付けた。介入チーム以外の医療従事者および評価者は群割付を盲検化した。両群とも ICU 入室 48 時間以内に早期離床リハビリテーションを開始し、標準化された離床プロトコールに従い、座位・立位・歩行へと段階的に進めた。NMES 群では、これに加えて、ベルト電極式骨格筋電気刺激機器を用い、大腿四頭筋を中心に 20Hz、1 日 60 分の NMES を、連続歩行距離が 100m 以上可能となるまで実施した。

主要評価項目は、体重補正した大腿四頭筋等尺性筋力 (Quadriceps isometric strength : QIS) とし、初回離床時および退院時に HHD を用いて測定した。副次評価項目として、MRCss、退院時 6 分間歩行距離、Barthel Index などを評価した。

【結果・考察】

本研究では ICU 入室患者 1,693 例をスクリーニングし、基準を満たさない症例を除外した結果、同意の得られた 44 例を無作為化した。死亡や退院時評価が困難であった 12 例を除外し、最終的に 32 例 (NMES 群 17 例、対照群 15 例) を解析対象とした。平均年齢は 77.6 歳、平均 APACHE II スコアは 29.7 点であり、両群間で背景因子に有意差は認めなかった。NMES は平均 9.6 日間実施され、有害事象は認められなかった。

主要評価項目である QIS は、初回離床時に NMES 群 0.34 ± 0.09 kgf/kg、対照群 0.20 ± 0.10 kgf/kg ($p < 0.001$)、退院時には NMES 群 0.46 ± 0.13 kgf/kg、対照群 0.30 ± 0.13 kgf/kg ($p = 0.002$) と、いずれも NMES 群で有意に高値を示した。

一方、MRCss は初回測定時には NMES 群でやや高値を示したものの、退院時には両群間で有意差を認めなかった。これに対し、退院時 6 分間歩行距離および Barthel Index はいずれも NMES 群で有意に改善しており、筋力向上が実際の身体機能改善につながった可能性が示唆された。本研究の重要な知見は、高齢かつ重症度の高い ICU 患者において、早期離床に NMES を追加することで、下肢筋力低下を抑制し、身体機能および ADL の改善に寄与することを示した点である。特に、HHD を用いた QIS 評価により、MRCss では捉えにくい筋力の微細な変化を客観的に検出できた点は、評価手法としての新規性と臨床的意義を有すると考えられる。

また、対象を入院前 ADL が自立していた高齢者に限定したことで、筋力のばらつきを抑制でき、初回評価時に ICU-AW が高頻度に確認された点も、本研究の結果解釈を支持する要素である。QIS は身体機能や予後と関連する指標であり、NMES 群では初回離床時から自立歩行に必要とされる基準値を上回っていたことは、臨床的にも意義深い。

一方で、本研究は単施設・小規模研究であるため、結果の一般化には限界があり、今後は多施設・大規模研究による検証が必要である。

【結論】

高齢の重症 ICU 患者において、早期離床リハビリテーションに NMES を併用することで、HHD を用いて評価した下肢筋力および退院時の身体機能が有意に改善した。本研究は、NMES の有効性を示

す患者集団および適切な評価指標を提示した点で、集中治療領域における筋力評価およびリハビリテーション戦略の発展に寄与するものである。

以上のように、本論文は、高齢の重症 ICU 患者における神経筋電気刺激の臨床的有用性を、客観的筋力評価を用いた無作為化比較試験により明らかにしたものであり、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。

氏 名（本籍）	Lawrence Henry Ofosu-Appiah（ガーナ共和国）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第196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8年3月23日
学位論文題目	Clinical Impact and Genetic Analysis of Enteric Viruses Associated With Acute Gastroenteritis in Greater Accra, Ghana: A Comprehensive Study of Five Viruses (ガーナ、グレート・アクラ州における急性胃腸炎に関連する腸管ウイルスの臨床的影響と遺伝子解析：5種類のウイルスに関する包括的研究)
発 表 誌 名	Journal of Medical Virology

審査委員	主査	教授	池田	真理子
	副査	教授	大畑	雅典
	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

	氏 名	Lawrence Henry Ofosu-Appiah
論 文 題 目	Clinical Impact and Genetic Analysis of Enteric Viruses Associated with Acute Gastroenteritis in Greater Accra, Ghana: A Comprehensive Study of Five Viruses (ガーナ、グレート・アクラ州における急性胃腸炎に関連する腸管ウイルスの臨床的影響と遺伝子解析：5種類のウイルスに関する包括的研究)	
(論文要旨)		
Enteric viruses are significantly associated with acute gastroenteritis globally. Despite a decrease in severe rotavirus associated diarrhoea, Ghana still records high diarrhoea burden. Meanwhile aetiological investigations in hospital settings do not routinely include viral testing. Rotavirus vaccination is thought to alter enteric viral populations and impact evolution. To better understand virus-specific effects in acute gastroenteritis in both children and adults, we tested fecal samples from 228 patients at two hospitals in Accra from January to December 2019, using multiplex and singleplex PCR assays. The clinical impact of detected viruses was assessed using a modified Vesikari score system. Partial viral genome sequences were obtained by Sanger Sequencing and their genetic diversity and evolutionary history, traced by phylogenetic analyses. At least one enteric virus was found in 86 (37.7%) patient samples, with 36.9% of the population under five infected. Single infections of rotavirus, norovirus, adenovirus, sapovirus and astrovirus were 33, 14, 8, 6, and 1, respectively, while coinfections were 24. Rotavirus accounted for 33.3% of 24 clinically severe cases (modified Vesikari score > 7). Three out of 10 rotavirus cases with evidence of vaccination experienced severe gastroenteritis. Diverse genotypes, including RVA G2P[4], G1P[8], G12P[8] and G12P[6]; AdV F40 and F41; NoV GII.4 Sydney 2012, GII.6 and GI.3, several of which clustered with contemporary strains from the Americas, Europe and Asia, were detected. This study also provides the first report of SaV GI.1, GI.7 and GII.8 detection in humans in Ghana. RVA G2P[4] and AdV F were associated with higher proportions of hospitalizations. While RVA continues to		

have a profound clinical impact on gastroenteritis, AdV and SaV produce an equally severe disease. In contrast, NoV and AstV showed a generally mild to moderate impact on clinical disease severity.

論文審査の結果の要旨

		氏 名	Lawrence Henry Ofosu-Appiah
審 査 委 員	主 査 氏 名	池田 真理子	
	副 査 氏 名	大畑 雅典	
	副 査 氏 名	浜田 幸宏	

題 目 Clinical Impact and Genetic Analysis of Enteric Viruses Associated With Acute Gastroenteritis in Greater Accra, Ghana: A Comprehensive Study of Five Viruses (ガーナ、グレート・アクラ州における急性胃腸炎に関連する腸管ウイルスの臨床的影響と遺伝子解析：5種類のウイルスに関する包括的研究)

著 者 Lawrence Henry Ofosu - Appiah, Manami Negoro, Jennifer Xolali Amexo, Dodzi Kofi Amelor, Prince Baffour Tonto, Dennis Odai Laryea, Keiko Yamasaki, Franklin Asiedu - Bekoe, Ken Sugata, Hiroki Hori, Narufumi Suganuma, Kiyosu Taniguchi

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
Journal of Medical Virology, 2025; 97:e70216 PMID: 39935201
DOI: [10.1002/jmv.70216](https://doi.org/10.1002/jmv.70216)
2025 年 2 月

要 旨

【背景・目的】

急性胃腸炎は、乳幼児を中心に世界的に高い罹患率を示す感染症であり、特に低・中所得国においては現在も重要な公衆衛生課題である。近年、ロタウイルスワクチンの導入により重症ロタウイルス胃腸炎の発症率および死亡率は減少傾向にあるものの、ガーナを含むサブサハラ・アフリカ地域では、依然として急性胃腸炎による医療機関受診や入院が多く報告されている。

一方で、ロタウイルス以外の腸管ウイルス、すなわちノロウイルス、アデノウイルス、サポウイルス、アストロウイルスの疫学的動向や分子遺伝学的特徴、ならびにそれらが臨床重症度に及ぼす影響については、ガーナにおいて十分な検討がなされてこなかった。

本研究は、ガーナ・グレートアクラ地域における急性胃腸炎患者を対象として、5種類の主要な腸管ウイルスについて検出頻度、遺伝子型分布、ならびに臨床的重症度との関連を包括的に解析し、同地域における急性胃腸炎の実態を分子疫学および臨床的観点から明らかにすることを目的とした。

【方法】

2019年1月から12月にかけて、ガーナ・グレートアクラ地域の2つの主要医療機関を受診した急性胃腸炎患者228例から便検体を収集した。これらの検体に対し、抗原迅速検査およびRT-PCR法を用いて、ロタウイルス (RVA)、ノロウイルス (NoV)、アデノウイルス (AdV)、サポウイルス (SaV)、アストロウイルス (AstV) の検出を行った。陽性検体については、部分遺伝子配列（主にVP1またはVP7領域）を決定し、分子系統解析を行った。臨床的重症度の評価には modified Vesikari score (mVS) を用い、軽症・中等症・重症に分類した。また、単独感染と混合感染の別、年齢群別分布、入院の有無との関連について統計学的解析を行った。

【結果・考察】

1. 腸管ウイルスの検出頻度

全228検体のうち、86例 (37.7%) において少なくとも1種類の腸管ウイルスが検出された。検出頻度はロタウイルスが最も高く33例 (38.4%)、次いでノロウイルス14例 (16.3%)、アデノウイルス8例 (9.3%)、サポウイルス6例 (7.0%)、アストロウイルス1例 (1.2%) であった。

これらの結果から、ロタウイルスが依然として主要な病因である一方、ロタウイルス以外の腸管ウイルスも一定の割合で急性胃腸炎に関与していることが明らかとなった。

2. 年齢分布および感染様式

腸管ウイルス感染は5歳未満の小児に多く認められたが、ノロウイルスおよびサポウイルスについては学童期以降や成人例においても検出され、年齢を問わず感染が成立していることが示された。

また、86例中24例 (27.9%) において2種類以上のウイルスによる混合感染が認められた。

3. 臨床重症度との関連

mVS に基づく解析では、ロタウイルス感染例において重症例の割合が最も高かった。一方、アデノウイルスおよびサポウイルス感染例においても、ロタウイルス感染例と同程度の重症度を示す症例が存在した。

特に混合感染例では、単独感染例と比較して入院率が高く（混合感染例68.8%、単独感染例41.9%）、重症例の割合も高い傾向が認められ、複数ウイルス感染が臨床経過に影響を及ぼす可能性が示唆された。

氏 名（本籍）	水口 紀代美（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第197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8年3月23日
学位論文題目	Quantitative evaluation for intravascular structures of vertebral artery dissection with a novel zoomed high-resolution black-blood MR imaging (高分解能ブラックブラッドMRIを用いた椎骨動脈解離の血管内構造の定量的解析)
発 表 誌 名	The Neuroradiology Journal

審査委員	主査	教授	山上	卓士
	副査	教授	松下	拓也
	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	水口 紀代美
論 文 題 目	Quantitative evaluation for intravascular structures of vertebral artery dissection with a novel zoomed high-resolution black-blood MR imaging (高分解能ブラックブラッドMRIを用いた椎骨動脈解離の血管内構造の定量的解析)	
(論文要旨) 背景： 非脳卒中性（脳出血や脳梗塞を伴わない）椎骨動脈解離（VAD）はMRIで診断されるが、血管内の微細構造の描出には依然として課題がある。本研究では、新規の高解像度ブラックブラッド撮像法（Z-HB MRI）を用いて血管内構造を取得し、その画像をプロファイルカーブ処理により解析することで、VADを他の椎骨動脈病変と識別できるかを評価することを目的とした。 方法： 非脳卒中性 VAD 患者 21 名および症候性の椎骨動脈アテローム性プラークを有する患者 18 名を対象に、Z-HB MRI 撮像とプロファイルカーブ解析を実施した。VAD 群では解離部位と正常部位、アテローム性病変群ではプラーク部位の軸位 Z-HB 画像を取得した。血管内信号のスキャンパターンを分類し、さらにプロファイルカーブによる定量指標を用いて、各病変の識別能を ROC 解析で検討した。 結果： 計 140 枚の Z-HB 画像をプロファイルカーブ処理した結果、血管内信号パターンは「ルーメン型」「非対称型」「オメガ型」の 3 つに分類された。 非対称型には VAD およびアテローム性病変が混在し、オメガ型には VAD および正常血管が混在していた。 非対称型における定量解析では、VAD の壁内血腫とアテローム性プラークを AUC 0.80 で識別できた。オメガ型では、VAD の内膜フラップと正常血管にみられる血流アーチファクトを AUC 0.93 で識別可能であった。 結論： Z-HB MRI とプロファイルカーブ処理を組み合わせることで、非脳卒中性 VAD の血管内構造を超高解像度で解析でき、VAD を正常血管およびアテローム性プラークから高精度に識別できることが示された。		

論文審査の結果の要旨

	氏 名	水口 紀代美
審 査 委 員	主 査 氏 名	山上 卓士 
	副 査 氏 名	松下 拓也 
	副 査 氏 名	古宮 淳一 

題 目 Quantitative evaluation for intravascular structures of vertebral artery dissection with a novel zoomed high-resolution black-blood MR imaging
(高分解能ブラックブラッド MRI を用いた椎骨動脈解離の血管内構造の定量的解析)

著 者 Kiyomi Minakuchi, Hitoshi Fukuda, Hirohisa Miyake, Tomonori Maeda, Naoki Fukui, Akihito Moriki, Masanori Morimoto and Tetsuya Ueba

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、年 月
The Neuroradiology Journal. 2023 Oct;36(5):563-571
2023 年 3 月 14 日

要 旨

【背景・目的】

非脳卒中性（脳出血や脳梗塞を伴わない）椎骨動脈解離（VAD）はMRIで診断されるが、血管内の微細構造の描出には依然として課題がある。本研究では、新規の高解像度ブラックブラッド撮像法（Z-HB MRI）を用いて血管内構造を取得し、その画像をプロファイルカーブ処理により解析することで、VADを他の椎骨動脈病変と識別できるかを評価することを目的とした。

【方法】

非脳卒中性VAD患者21名および症候性の椎骨動脈アテローム性プラークを有する患者18名を対象に、Z-HB MRI撮像とプロファイルカーブ解析を実施した。VAD群では解離部位と正常部位、アテローム性病変群ではプラーク部位の軸位Z-HB画像を取得した。血管内信号のスキャンパターンを分類し、さらにプロファイルカーブによる定量指標を用いて、各病変の識別能をROC解析で検討した。

【結果・考察】

計140枚のZ-HB画像をプロファイルカーブ処理した結果、血管内信号パターンは「ルーメン型」「非対称型」「オメガ型」の3つに分類された。

非対称型にはVADおよびアテローム性病変が混在し、オメガ型にはVADおよび正常血管が混在していた。

非対称型における定量解析では、VADの壁内血腫とアテローム性プラークをAUC 0.80で識別できた。オメガ型では、VADの内膜フラップと正常血管にみられる血流アーチファクトをAUC 0.93で識別可能であった。

本研究では、ズーム技術と、VADの血管内構造に対するプロファイルカーブ解析を組み合わせた。ズーム技術により、FOVを狭めることで小血管領域の実質的な超高分解能画像が得られた。また、プロファイルカーブ解析により、血管内構造の定性的および定量的評価が可能となった。

【結論】

Z-HB MRIとプロファイルカーブ処理を組み合わせることで、非脳卒中性VADの血管内構造を超高分解像度で解析でき、VADを正常血管およびアテローム性プラークから高精度に識別できることが示された。

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、年齢による所見への影響、撮像タイミングの結果への影響、正常血管におけるオメガ型出現に対する考察、ルーメン型出現時の取り扱い、検討した分類カテゴリーの限界、AI診断への応用、臨床使用時の課題、今後の改善点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。

氏 名（本籍）	加賀野井 聖二 （高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第198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8年3月23日
学位論文題目	Impairments in the sense of self in children with autism spectrum disorder (自閉症スペクトラム障害児における自己意識の障害)
発 表 誌 名	Psychiatry Reserch

審査委員	主査	教授	藤田	博一
	副査	教授	山口	正洋
	副査	教授	池田	真理子

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	加賀野井 聖二		
論 文 題 目	Impairments in the sense of self in children with autism spectrum disorder (自閉症スペクトラム障害児における自己意識の障害)			
(論文要旨) 【背 景】 自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会性コミュニケーションの困難と限定的で反復的な行動を伴う神経発達障害です。これらの特徴に加えて、ASD 児はしばしば非定型的な感覚処理および運動協調の課題を経験します。これらの感覚運動的差異は、身体化された自己感覚、すなわち主体性、所有感、そして物語的アイデンティティの経験を妨げる可能性があります。これらの要因が小児においてどのように相互作用するかを検討した研究はほとんどありません。この関係性を明らかにすることで、自己認識と日常生活機能の改善を目的とした介入に役立つ可能性があります。				
【方 法】 ASD 児 22 名と定型発達児 25 名を対象に、3 つの尺度を用いて評価を行いました。1 つは、主体性、所有感、そして物語的自己を評価する身体化された自己感覚尺度 (ESSS)、もう 1 つは感覚処理パターンを評価する感覚プロファイル (SP)、そしてもう 1 つは視覚フィードバックの有無で運動の正確さを測定する視覚誘導到達課題です。これらの尺度間の群間差異と相関関係を分析し、感覚、運動、および自己関連機能間の関連性を探りました。				
【結 果】 ASD 児は ESSS のすべてのサブスケールで有意に高い得点を示し、身体化された自己認識の困難さが増していることを示しました。また、視覚フィードバックがない場合、SP 得点が高く、到達エラーも大きかったことが示されました。TD 児では、ESSS サブスケールは大きな相互相関 ($r > 0.55$) を示し、統合された自己認識を示唆しています。対照的に、ASD 児では、オーナーシップとナラティブ・セルフの間に大きな相関が 1 つしか見られず ($r = 0.57$)、自己概念が断片化していることを示唆しています。				
【結 論】 ASD 児は、TD 児と比較して、感覚運動処理と自己表象において独特のパターンを示します。感覚調節と自己統合を標的とした介入は、結果を改善する可能性があります。児童に適切な自己認識尺度の妥当性を検証し、発達の経時的な変化を調査するには、さらなる研究が必要です。				

論文審査の結果の要旨

		氏 名	加賀野井 誠二
審 査 委 員	主 査 氏 名	藤田 博一	
	副 査 氏 名	山口 正洋	
	副 査 氏 名	池田 真理子	

題 目 Impairments in the sense of self in children with autism spectrum disorder
(自閉症スペクトラム障害児における自己意識の障害)

著 者 Seiji Kaganoi, Ken Sawada, Satoko Sota, Shiho Nagano, Hidetoshi Takahashi,
Hiroaki Kazui

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Psychiatry Reserch 352 (10) : 1～8
2025 年 10 月 1 日

要 旨

【背景】

自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会的コミュニケーションの困難と、限定的で反復的な行動を伴う神経発達症である。これらの診断的な特徴に加えて、ASDを抱える小児は、感覚刺激に対する過敏さや鈍麻などの非定型的な感覚処理と、運動協調の課題 (不器用さなど) をしばしば経験する。こうした感覚運動の差異は、自分自身の身体と結びついた「身体的自己意識 (Embodied Sense of Self: ESS)」の形成を妨げる可能性がある。ESSは、自らの行動を制御しているという「主体感」、身体や運動が自分のものであるという「所有感」、そして過去から未来へ続く一貫した「物語的自己」という3つの要素から構成される。これまで、小児においてこれらの感覚、運動、自己意識の要因がどのように相互作用するかを検討した研究はほとんどなかった。この関係性を明らかにすることは、自己認識と日常生活機能の根本的な改善を目指す介入において非常に重要である。

【方法】

年齢と性別をマッチさせた8～12歳のASD児22名と定型発達(TD)児25名を対象に評価を行った。本研究では以下の3つの尺度および課題を用いた。1つ目は、主体感、所有感、物語的自己の3側面を評価する身体的自己意識尺度 (ESSS) である。2つ目は、日常における感覚処理パターン (低

登録、感覚探求、感覚過敏、感覚回避など）を保護者の報告から評価する感覚プロファイル（SP）である。3つ目は、視覚フィードバックの有無が運動制御に与える影響を測定する視覚誘導性到達課題である。この課題では、画面上にペンの位置（カーソル）が表示される条件と、表示されない（視覚的フィードバックがなく内的予測に依存する）条件で運動の正確さ（到達エラー）を測定した。これらの指標間の群間差異と相関関係を統計的に分析し、感覚、運動、および自己関連機能の関連性を探った。

【結果】

ASD児はESSSのすべてのサブスケールにおいてTD児よりも有意に高い得点を示し、身体的自己認識において強い困難を抱えていることが明らかになった。また、SPにおいても感覚過敏や低登録をはじめとする全象限で高値を示した。運動面では、視覚フィードバックがある条件では両群に差はなかったが、視覚フィードバックがない条件においてのみ、ASD児の到達エラーが有意に大きかった。各指標の相関関係を見ると、TD児ではESSSの各サブスケール間に強い相互相関（ $r > 0.55$ ）が見られ、統合された自己認識が形成されていることが示唆された。対照的に、ASD児では所有感と物語的自己の間にのみ相関が見られ（ $r = 0.57$ ）、自己概念が断片化していることが示唆された。さらに、児童の行動上の問題について、TD児では自己意識のスコアと相関していたが、ASD児では自己意識とは相関せず、感覚探求や感覚過敏などの感覚処理特性と強く相関していた。

【結論】

ASD児はTD児と比較して、感覚運動処理と身体的自己表象において独特の断片的なパターンを示すことが確認された。視覚情報欠如時の運動誤差の増大や感覚変調は、自己構築の困難さと密接に関連している。したがって、固有感覚などの感覚調節を促しつつ、主体感や自己統合を同時に標的とした介入が、彼らの適応機能を改善する可能性がある。今後は、児童に適切な自己認識尺度の正式な妥当性検証を行い、発達に伴う経時的な変化を調査するためのさらなる研究が必要である。

以上のように、本論文は自閉症スペクトラム症を抱える小児への介入方法を検討するために重要な知見となる、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。

氏 名（本籍）	島本 力	（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	乙総医博第70号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与年月日	令和8年3月20日	
学位論文題目	Diagnostic Performance and Interobserver Agreement of Diuretic 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Cancer （上部尿路がん診断における利尿剤併用18F-FDG PET/CTの診断能力と読影者間誤差）	
発 表 誌 名	Cureus	

審査委員	主査	教授	瀬尾	智
	副査	教授	倉林	睦
	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

	氏 名	島 本 力
論 文 題 目	Diagnostic Performance and Interobserver Agreement of Diuretic 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Cancer (上部尿路がん診断における利尿剤併用 18F-FDG PET/CT の診断能力と読影者間誤差)	
(論文要旨)		
背景：上部尿路がんは、尿路上皮癌の中でも稀であり、およそ5%程度といわれている。しかし上部尿路がんは、早期では症状に乏しく、早期に診断することが困難であり、診断時には40%が筋層浸潤し、治療を行っても、5年生存率は50%程度である。 我々は上部尿路がんを診断する際、超音波、Computed Tomography (CT)に加え、侵襲的な逆行性腎盂尿管造影(RP)などの画像検査を行うことが多い。JUA, EAUガイドラインでは、上部尿路がん診断において、その検出能の高さから、CT urographyが上部尿路がん診断の第一選択とされているが、造影剤の使用によるアレルギーや腎機能低下している患者に問題がある。 一方¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography /computed tomography (PET/CT)は、各種がん診断に広く用いられており、尿路上皮がんの転移巣診断の有用性も報告されている。しかし尿路上皮がん原発巣診断は、¹⁸F-FDGの尿への生理的排泄の影響で困難とされてきた。今回我々は、利尿剤を用いた強制利尿を行うことで、¹⁸F-FDGの生理的排泄の影響をなくした上で単純/造影PET/CTを撮影し、MRIや造影CTと比較することで、上部尿路がんの評価における利尿薬併用FDG PET/単純CT (drtPET/CT) および利尿薬併用FDG PET/造影CT (drtPET/ceCT) の有用性を検討した。 方法：上部尿路がんが疑われdrtPET/CT、造影CT、MRI検査を行った29名の患者を対象とした。年齢の平均は73歳(43～84)歳、29症例中男性は24、女性5症例であった。29症例のうち20症例で画像的に上部尿路がんが強く疑われ、17症例で腹腔鏡下全腎尿管摘出術、1症例で経尿道的尿管腫瘍切除術、転移病変のあった1症例に化学療法を施行した。また1症例は高齢および併存疾患のため経過観察とした。手術を行った症例では腎盂9例、尿管9例に病変を認め、組織病理学的には、全例尿路上皮がんでした。病期はpTis/pTa/pT1/pT2/pT3/pT4がそれぞれ1/4/2/5/6/1症例で、悪性度は2症例で低悪性度、16症例で高悪性度であった。 浸潤パターンは、それぞれ2例、7例、3例でINFa、INFb、INFcであった。静脈侵襲(v)およびリンパ管侵襲(ly)は、それぞれ4例と6例で陽性であった。 患者は利尿剤投与前後のFDG PET/単純CTおよび造影CT、拡散強調画像(DWI)を含むMRIを施行した。通常のPET/CT (stdPET/CT)、利尿剤併用PET/単純CT (drtPET/CT)、利尿剤併用PET/造影CT (drtPET/ceCT)、造影CT (ceCT)、拡散強調画像(DWI)を含むMRI撮影を行った。各画像検査を泌尿器科医と核医学・放射線科認定医がそれぞれ読影し、観察者間一致率および各検査法の診断性能を評価した。 結果：stdPET/CT、drtPET/CT、drtPET/ceCT、ceCT、MRIのκ値はそれぞれ0.381、0.567、0.7031、0.448、0.185であり、drtPET/ceCTが最も高く、良好な観察者間一致率(>60%)を示した唯一の検査法であった。drtPET/ceCT、drtPET/CT、ceCTの曲線下面積はそれぞれ0.92/0.88/0.86であり、drtPET/ceCTは、stdPET/CT (P=0.027) およびMRI (P=0.047) よりも有意に高かった。		

結論：本研究において、drtPET/ceCTは上部尿路上皮がんの検出において最高の診断能と最も高い観察者間一致率を示した。この検査は、FDGの尿中排泄に伴う困難を克服し、上部尿路がんの検出率を向上させる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	島本 力
審 査 委 員	主 査 氏 名	瀬尾 智 
	副 査 氏 名	倉林 睦 
	副 査 氏 名	浜田 幸宏 

題 目 Diagnostic Performance and Interobserver Agreement of Diuretic 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Cancer
(上部尿路がん診断における利尿剤併用 18F-FDG PET/CT の診断能力と読影者間誤差)

著 者 Tsutomu Shimamoto, Takashi Karashima, Munenobu Nogami, Keiji Inoue, Takuji Yamagami

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
Cureus. 2024 Aug 29;16(8):e68160. doi: 10.7759/cureus.68160. eCollection 2024
2024 年 8 月 29 日

要 旨

【背景・目的】

上部尿路癌は、尿路上皮癌の中でも稀であり、およそ5%程度である。しかし早期では症状に乏しく、診断することが困難であり、診断時には40%が筋層浸潤し、治療を行っても、5年生存率は50%程度と言われている。

我々は上部尿路癌を診断する際、超音波、Computed Tomography (CT)に加え、侵襲的な逆行性腎盂尿管造影 (RP)などの画像検査を行うことが多い。JUA, EAUガイドラインでは、上部尿路がん診断において、その検出能の高さから、CT urographyが上部尿路癌診断の第一選択とされているが、造影剤の使用によるアレルギーや腎機能低下している患者に問題がある。

一方18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)は、各種がん診断に広く用いられており、尿路上皮癌の転移巣診断の有用性も報告されている。しかしその原発巣診断は、18F-FDGの尿への生理的排泄の影響で困難とされてきた。今回我々は、利尿剤を用い強制利尿を行い、18F-FDGの生理的排泄の影響をなくした上で単純及び造影PET/CTを撮影。それらをMRIや造影CT (ceCT)と比較することで、上部尿路癌の評価における利尿薬併用FDG PET/単純CT (drtPET/CT) および利尿薬併用FDG PET/造影CT (drtPET/ceCT)

の有用性について検討を行った。

【方法】

上部尿路癌が疑われdrtPET/ceCT、drtPET/CT、ceCT、MRIを行った29名の患者を対象とした。年齢の平均は73歳（43～84）歳、29症例中男性は24、女性5症例であった。29症例のうち20症例で画像的に上部尿路癌を強く疑われ、17症例で腹腔鏡下腎尿管全摘術、1症例で経尿道的尿管腫瘍切除術、転移病変のあった1症例で化学療法を施行した。また1症例は高齢および併存疾患のため経過観察とした。手術を行った症例では腎盂9例、尿管9例に病変を認め、組織病理学的には、全例尿路上皮がんでした。病期はpTis/pTa/pT1/pT2/pT3/pT4がそれぞれ1/4/2/5/6/1症例で、悪性度は2症例で低悪性度、16症例で高悪性度であった。浸潤パターンは、それぞれ2例、7例、3例でINFa、INFb、INFcであった。静脈侵襲（v）およびリンパ管侵襲（ly）は、それぞれ4例と6例で陽性であった。

患者は利尿剤投与前後のFDG PET/単純CTおよび造影CT、拡散強調画像（DWI）を含むMRIを施行した。通常のPET/CT（stdPET/CT、drtPET/CT、drtPET/ceCT、ceCT、拡散強調画像（DWI）を含むMRIを行った。各画像検査を泌尿器科医と核医学・放射線科認定医それぞれ1人が読影し、観察者間一致率および各検査法の診断能を評価した。

【結果・考察】

stdPET/CT、drtPET/CT、drtPET/ceCT、ceCT、MRIの κ 値はそれぞれ0.381、0.567、0.7031、0.448、0.185であり、drtPET/ceCTが最も高く、良好な観察者間一致率（>60%）を示した唯一の検査法であった。drtPET/ceCT、drtPET/CT、ceCTの曲線下面積はそれぞれ0.92/0.88/0.86であり、drtPET/ceCTは、stdPET/CT（ $P=0.027$ ）およびMRI（ $P=0.047$ ）よりも有意に高かった。

【結論】

本研究において、drtPET/ceCTは上部尿路癌の検出において最も高い診断能と観察者間一致率を示した。この検査は、FDGの尿中排泄に伴う困難を克服し、上部尿路癌の検出率を向上させる可能性がある。

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。

氏 名（本籍）	三浦 友二郎（東京都）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙総医博第71号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	令和8年3月20日
学位論文題目	Hemodynamic performance and midterm clinical outcomes after surgical aortic valve replacement using trifecta and perimount magna valves: a Japanese single-center experience (Trifecta弁およびPerimount Magna弁を用いた外科的大動脈弁置換術後の血行動態および中期臨床成績— 日本人患者を対象とした単施設研究 —)
発 表 誌 名	Journal of Cardiothoracic Surgery

審査委員	主査	教授	瀬尾 智
	副査	教授	河野 崇
	副査	教授	菅沼 成文

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	三浦 友二郎
論 文 題 目	Hemodynamic performance and midterm clinical outcomes after surgical aortic valve replacement using trifecta and perimount magna valves: a Japanese single-center experience. (Trifecta 弁および Perimount Magna 弁を用いた外科的大動脈弁置換術後の血行動態および中期臨床成績— 日本人患者を対象とした単施設研究 —)	
(論文要旨)		
Background Bioprosthetic valves are widely used in surgical aortic valve replacement (SAVR), particularly in elderly patients. With the increasing adoption of transcatheter aortic valve implantation, bioprostheses with superior hemodynamic performance are required for SAVR. The Trifecta valve, an externally mounted bovine pericardial valve, has been reported to provide a larger effective orifice area and reduced prosthesis- patient mismatch. However, concerns regarding early structural valve deterioration (SVD) have emerged, warranting evaluation of its midterm outcomes.		
Objective This single-center retrospective cohort study aimed to compare the hemodynamic performance and midterm clinical outcomes of the Trifecta and Perimount Magna bioprosthetic valves in Japanese patients undergoing SAVR or modified Bentall procedures.		
Methods Between 2013 and 2019, 500 patients who underwent SAVR or aortic root replacement using either a Trifecta or Magna valve were retrospectively analyzed. The primary endpoint was all-cause mortality, and the secondary endpoint was major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE). Genetic matching using 17 baseline variables was performed to create a matched cohort of 131 patients in each group. Serial echocardiographic assessments were conducted, and survival and competing-risk analyses were performed.		
Results In-hospital mortality was 1.5% in both groups. At discharge, the Trifecta group demonstrated significantly lower mean pressure gradients and prosthesis- patient mismatch, along with higher effective orifice area and effective orifice area index. However, these hemodynamic advantages diminished after six months. Long-term survival did not differ significantly between the groups. MACCE rates increased after 2.7 years in the Trifecta group, and seven cases of SVD were observed exclusively in the Trifecta cohort, whereas none occurred in the Magna group.		
Discussion		

Although the Trifecta valve provided superior early hemodynamic performance, these benefits were not sustained in the midterm period and did not translate into improved clinical outcomes. The occurrence of SVD may offset early advantages, particularly in Japanese patients with small aortic annuli.

Conclusion

Despite favorable early hemodynamics, the Trifecta valve did not improve midterm outcomes following SAVR or modified Bentall procedures. Careful and long-term surveillance is essential for patients receiving the Trifecta valve due to the risk of midterm structural valve deterioration.

【背景】

外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement : SAVR) において、生体弁は高齢患者を中心に広く使用されている。近年、経カテーテル的大動脈弁植込み術 (TAVI) の普及に伴い、SAVR においてもより優れた血行動態を有する生体弁が求められている。Trifecta 弁は外側マウント型構造により有効弁口面積 (effective orifice area : EOA) が大きく、患者- 人工弁不適合 (prosthesis- patient mismatch : PPM) を回避し得るとされてきた。一方で、近年 Trifecta 弁における早期の構造的弁劣化 (structural valve deterioration : SVD) が報告されており、その中期成績に関する検証が求められている。

【目的】

本研究は、日本人患者を対象とした単施設後ろ向き観察研究として、Trifecta 弁と Carpentier- Edwards Perimount Magna (以下 Magna) 弁を用いた SAVR および modified Bentall 手術後の血行動態および中期臨床成績を比較検討することを目的とした。

【方法】

2013 年から 2019 年に静岡市立静岡病院で SAVR、弁温存手術、または modified Bentall 手術を施行された連続症例のうち、Trifecta 弁または Magna 弁を使用した 500 例を解析対象とした。主要評価項目は全死亡、副次評価項目は主要心血管・脳血管イベント (major adverse cardiac and cerebrovascular events : MACCE) とした。背景因子の偏りを補正するため、17 因子を用いた genetic matching により 1 対 1 マッチングを行い、各 131 例ずつの matched cohort を作成した。術後心エコー検査により血行動態指標を経時的に評価し、生存解析および競合リスク解析を行った。

【結果】

院内死亡率は両群とも 1.5% であった。退院時において Trifecta 群は Magna 群と比較し、平均圧較差および PPM が有意に低く、EOA および EOA index は有意に高値であった。しかしこれらの血行動態的優位性は 6 か月以降には減弱し、2 年以降では左室駆出率が Trifecta 群で低値を示すのみであった。5 年および 8 年生存率に有意差は認められなかった。一方、MACCE は術後 2.7 年以降に Trifecta 群で増加傾向を示し、観察期間中に Trifecta 群では 7 例に SVD を認めたが、Magna 群では認められなかった。

【考察】

Trifecta 弁は早期血行動態において一定の優位性を示したが、その効果は中期以降持続せず、SVD 発生に伴い臨床転帰の改善には結びつかなかった。日本人患者では小さな大動脈弁輪が多く PPM 回避が重要であるが、近年の弁輪拡大術の安全性向上を考慮すると、Magna 弁を用いた戦略も有効な選択肢と考えられる。

【結論】

Trifecta 弁は SAVR および modified Bentall 手術後の中期予後を改善するには至らず、特に中期以降の SVD に注意を要する。Trifecta 弁植込み患者に対しては、定期的かつ慎重な経過観察が重要である。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	三浦 友二郎
審 査 委 員	主 査 氏 名	瀬尾 智	
	副 査 氏 名	河野 崇	
	副 査 氏 名	菅沼 成文	

題 目 Hemodynamic performance and midterm clinical outcomes after surgical aortic valve replacement using trifecta and perimount magna valves: a Japanese single-center experience
(Trifecta 弁および Perimount Magna 弁を用いた外科的大動脈弁置換術後の血行動態および中期臨床成績— 日本人患者を対象とした単施設研究 —)

著 者 Yujiro Miura, Nao Ichihara, Shinji Kawaguchi, Ryota Nomura, Masanao Nakai,
Fumio Yamazaki, Tomoya Onodera, Hiroaki Kitaoka

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、年 月
Journal of Cardiothoracic Surgery. 20 巻 1 号 p. 326-337
2025 年 8 月 8 日

要 旨

【背景】

外科的大動脈弁置換術(surgical aortic valve replacement:SAVR)において、生体弁は高齢患者を中心に広く使用されている。近年、経カテーテル的大動脈弁植込み術(TAVI)の普及に伴い、SAVR においてもより優れた血行動態を有する生体弁が求められている。Trifecta 弁は外側マウント型構造により有効弁口面積(effective orifice area:EOA)が大きく、患者-人工弁不適合(prosthesis-patient mismatch:PPM)を回避できるとされてきた。一方で、近年 Trifecta 弁における早期の構造的弁劣化(structural valve deterioration:SVD)が報告されており、その中期成績に関する検証が求められている。

【目的】

本研究は、日本人患者を対象とした単施設後ろ向き観察研究として、Trifecta 弁と Carpentier-Edwards Perimount Magna (以下 Magna) 弁を用いた SAVR および modified Bentall 手術後の血行動態および中期臨床成績を比較検討することを目的とした。

【方法】

2013 年から 2019 年に静岡市立静岡病院で SAVR、弁温存手術、または modified Bentall 手術を施行された連続症例のうち、Trifecta 弁または Magna 弁を使用した 500 例を解析対象とした。主要評価項目は全死亡、副次評価項目は主要心血管・脳血管イベント(major adverse cardiac and

cerebrovascular events:MACCE)とした。背景因子の偏りを補正するため、17因子を用いた genetic matching により 1 対 1 マッチングを行い、各 131 例ずつの matched cohort を作成した。術後心エコー検査により血行動態指標を経時的に評価し、生存解析および競合リスク解析を行った。

【結果】

院内死亡率は両群とも 1.5%であった。退院時において Trifecta 群は Magna 群と比較し、平均圧較差および PPM が有意に低く、EOA および EOA index は有意に高値であった。しかしこれらの血行動態的優位性は 6 か月以降には減弱し、2 年以降では左室駆出率が Trifecta 群で低値を示すのみであった。5 年および 8 年生存率に有意差は認められなかった。一方、MACCE は術後 2.7 年以降に Trifecta 群で増加傾向を示し、観察期間中に Trifecta 群では 7 例に SVD を認めたが、Magna 群では認められなかった。

【考察】

Trifecta 弁は早期血行動態において一定の優位性を示したが、その効果は中期以降持続せず、SVD 発生に伴い臨床転帰の改善には結びつかなかった。日本人患者では小さな大動脈弁輪が多く PPM 回避が重要であるが、近年の弁輪拡大術の安全性向上を考慮すると、Magna 弁を用いた戦略も有効な選択肢と考えられる。

【結論】

Trifecta 弁は SAVR および modified Bentall 手術後の中期予後を改善するには至らず、特に中期以降の SVD に注意を要する。Trifecta 弁植込み患者に対しては、定期的かつ慎重な経過観察が重要である。

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。