
 *
 *
 * **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101号	天野 絵梨	Fasting plasma mannose levels are associated with insulin sensitivity independent of BMI in Japanese individuals with diabetes (日本人糖尿病患者において空腹時血漿マンノース値はBMIと独立してインスリン感受性に相関する)	1
甲総医博第102号	穴吹 和貴	Sex-specific differences in the association between birth weight and lung volume in Japanese young adults (日本の若年成人での出生体重と肺容量の相関における性差)	6
甲総医博第103号	南場 寛文	Effects of MRgFUS Treatment on Musculoskeletal Pain: Comparison between Bone Metastasis and Chronic Knee/Lumbar Osteoarthritis (筋骨格系疼痛に対するMRガイド下集束超音波治療の効果：骨転移と変形性膝関節症/腰椎症の比較)	11

氏名(本籍)	天野 絵梨 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第101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2年9月15日
学位論文題目	Fasting plasma mannose levels are associated with insulin sensitivity independent of BMI in Japanese individuals with diabetes (日本人糖尿病患者において空腹時血漿マンノース値はBMIと独立してインスリン感受性に相関する)
発表誌名	Diabetology & Metabolic Syndrome 10 : article number 882018年12月

審査委員	主査	教授	齊藤	源顕
	副査	教授	山口	正洋
	副査	教授	花崎	和弘

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	天野 絵梨
論文題目	英文題目 Fasting plasma mannose levels are associated with insulin sensitivity independent of BMI in Japanese individuals with diabetes (日本語訳題目) 日本人糖尿病患者において空腹時マンノース値は BMI と独立してインスリン感受性に相関する)	
(論文要旨)		
<p>【背景・目的】 肥満はインスリン抵抗性の病因として重要な因子であり、2 型糖尿病のリスクを大幅に上昇させる。近年オミクスデータを用いた細胞特異的統合ネットワークの分析において、糖尿病のない高度肥満者では、グルコースのエピマーであるマンノースの肝臓におけるリン酸化障害・利用障害、空腹時マンノース値の上昇が存在することが明らかになった。また、空腹時マンノース値は BMI と独立してインスリン感受性に関連しており、その相関度は空腹時グルコース値よりも強いことが明らかになった。しかしながら、インスリン抵抗性が 2 型糖尿病の病態形成に重要な役割を果たし、2 型糖尿病における血漿マンノース濃度の調節障害が報告されているにもかかわらず、糖尿病患者におけるマンノースとインスリン感受性の関連は未だ明らかとされていない。本研究は様々な耐糖能障害を有する集団において、マンノースとインスリン感受性の関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】 高血圧症や脂質異常症で外来通院中で、糖尿病と診断されたことがなく、糖尿病薬による治療も受けていない日本人に 75g 経口ブドウ糖負荷試験を施行、正常型 (NGT)、境界型 (IGT)、糖尿病型 (DM) に分類し各群 25 名、計 75 名のデータを収集した。[年齢：65±11 歳、BMI：24.9±3.8kg/m² (平均±SD)；男/女：34/41]。インスリン感受性の指標として QUICKI と Matsuda index (MI) を用い、空腹時マンノース濃度 (M₀) は HPLC 法を用いて測定した。肥満度の指標として血中レプチン値も用いた。MI とレプチンに関しては正規分布する対数変換値(ln-)を用いた。</p> <p>【結果】 単回帰分析では 3 群すべてで ln-MI は BMI (NGT：r=-0.639、IGT：r=-0.466、DM：r=-0.613) と ln-レプチン (NGT：r=-0.480、IGT：r=-0.447、DM：r=-0.593) に負に相関した。ln-MI と M₀ は NGT (r=0.241、p=0.245) と IGT (r=-0.296、p=0.152) では有意な相関はなく、DM (r=-0.626、p<0.001) でのみ負に相関した。同様の結果がインスリン感受性の指標として MI の代わりに QUICKI を用いた場合でも得られた。重回帰分析では DM において QUICKI (Q) と MI (M) は BMI (Q：β=-0.413；M：β=-0.400) と M₀ (Q：β=-0.413；M：β=-0.426) に独立して相関し、両者により Q、MI とも変動の 51.2% を説明し (P<0.001)、BMI 単独で説明される変動 (Q：38.4%、M：37.6%) よりも大であった。</p> <p>【結論】 日本人糖尿病患者において空腹時マンノース値は BMI と独立してインスリン感受性に相関する。</p>		

【考察】糖尿病患者のインスリン抵抗性は肥満と独立した非糖尿病患者では存在しないマンノース代謝障害に反映されるなんらかの因子と関連する可能性がある。マンノース代謝障害と糖尿病の発症・重症化の関連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	天野 絵梨
審査委員	主査氏名	齊藤 源顕	
	副査氏名	山口 正洋	
	副査氏名	花崎 和弘	

題目 Fasting plasma mannose levels are associated with insulin sensitivity independent of BMI in Japanese individuals with diabetes

(日本人糖尿病患者において空腹時血漿マンノース値はBMIと独立してインスリン感受性に相関する)

著者 Eri Amano, Shogo Funakoshi, Kumiko Yoshimura, Seiki Hirano, Satoko Ohmi, Hiroshi Takata, Yoshio Terada and Shimpei Fujimoto

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年 月
Diabetology & Metabolic Syndrome 10 : article number 88
2018年12月

要旨

【背景・目的】

肥満はインスリン抵抗性の病因として重要な因子であり、2型糖尿病のリスクを大幅に上昇させる。近年オミクスデータを用いた細胞特異的統合ネットワークの分析において、糖尿病のない高度肥満者では、グルコースのエピマーであるマンノースの肝臓におけるリン酸化障害・利用障害、空腹時マンノース値の上昇が存在することが明らかになった。また、空腹時マンノース値はBMIと独立してインスリン感受性に関連しており、その相関度は空腹時グルコース値よりも強いことが明らかになった。しかしながら、インスリン抵抗性が2型糖尿病の病態形成に重要な役割を果たし、2型糖尿病における血漿マンノース濃度の調節障害が報告されているにもかかわらず、糖尿病患者におけるマンノースとインスリン感受性の関連は未だ明らかとされていない。本研究は様々な耐糖能障害を有する集団において、マンノースとインスリン感受性の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】

高血圧症や脂質異常症で外来通院中で、糖尿病と診断されたことがなく、糖尿病薬による治療も受けていない日本人に 75g 経口ブドウ糖負荷試験を施行、正常型 (NGT)、境界型 (IGT)、糖尿病型 (DM) に分類し各群 25 名、計 75 名のデータを収集した。[年齢: 65 ± 11 歳、BMI: $24.9 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ (平均 \pm SD); 男/女: 34/41]。インスリン感受性の指標として QUICKI と Matsuda index (MI) を用い、空腹時マンノース濃度 (M_0) は HPLC 法を用いて測定した。肥満度の指標として血中レプチン値も用いた。MI とレプチンに関しては正規分布する対数変換値 ($\ln \cdot$) を用いた。

【結果】

単回帰分析では 3 群すべてで $\ln \cdot$ MI は BMI (NGT: $r = -0.639$, IGT: $r = -0.466$, DM: $r = -0.613$) と $\ln \cdot$ レプチン (NGT: $r = -0.480$, IGT: $r = -0.447$, DM: $r = -0.593$) に負に相関した。 $\ln \cdot$ MI と M_0 は NGT ($r = 0.241$, $p = 0.245$) と IGT ($r = -0.296$, $p = 0.152$) では有意な相関はなく、DM ($r = -0.626$, $p < 0.001$) でのみ負に相関した。同様の結果がインスリン感受性の指標として MI の代わりに QUICKI を用いた場合でも得られた。重回帰分析では DM において QUICKI (Q) と MI (M) は BMI (Q: $\beta = -0.413$; M: $\beta = -0.400$) と M_0 (Q: $\beta = -0.413$; M: $\beta = -0.426$) に独立して相関し、両者により Q、MI とも変動の 51.2% を説明し ($P < 0.001$)、BMI 単独で説明される変動 (Q: 38.4%, M: 37.6%) よりも大であった。

【結論と考察】

日本人糖尿病患者において空腹時マンノース値は BMI と独立してインスリン感受性に相関する。糖尿病患者のインスリン抵抗性は肥満と独立した非糖尿病患者では存在しないマンノース代謝障害に反映されるなんらかの因子と関連する可能性がある。マンノース代謝障害と糖尿病の発症・重症化の関連についてはさらなる研究が必要である。

以上のように、空腹時マンノース値は BMI と独立した新たなインスリン抵抗性のバイオマーカーになり得る可能性を示した。以上を総合的に判断し、審査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) の学位を授与されるに相応するものと判断した。

氏名(本籍)	穴吹 和貴 (香川県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第102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2年9月15日
学位論文題目	Sex-specific differences in the association between birth weight and lung volume in Japanese young adults (日本の若年成人での出生体重と肺容量の相関における性差)
発表誌名	Respiratory Investigation 57 (6) : 598 ~ 604 2019年6月

審査委員	主査	教授	藤枝	幹也
	副査	教授	前田	長正
	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	穴吹 和貴
論文題目	<p>Sex-specific differences in the association between birth weight and lung volume in Japanese young adults (日本の若年成人での出生体重と肺容量の相関における性差)</p>	
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景・目的】 胎児期の発育不良は、肺容量の最大到達点を下げ、将来の肺疾患発症につながる可能性がある。低出生体重が成人期の低肺機能に関連しているとの報告がこれまでにいくつかあるが、相関がみられなかったとする報告もあり、結果は一致していない。本研究の目的は、日本人における出生体重と成人期肺機能との相関の有無を調査することであり、特に性差に注目した。</p> <p>【方法】 2012年4月から2015年3月までの3年間に、年齢が20歳代かつ現在喫煙していない高知大学医学部生徒200人から同意を得て、肺機能検査を実施した。肺機能検査手技に問題があった者と、呼吸器疾患に罹患している者の計7人は除外した。出生時体重と3歳時体重は、母子手帳から情報を得た。呼吸器疾患の既往や喫煙歴についても本人から聴取した。BMIは身長と体重から算出した。肺機能検査の各種項目と、出生時体重や3歳時体重との相関を統計学的に解析した。さらに男女別で分けて解析した。本研究は、当大学倫理委員会で承認を得た(承認番号25-49)。</p> <p>【結果】 男性91人と女性102人の計193人を分析した。参加者の平均年齢は23.3歳だった。平均出生体重は3.17kg、平均3歳時体重は14.4kgで、男女で有意差はなかった。低出生体重児(2.5kg未満)は7人含まれていた。FVC(努力性肺活量)は有意差を持って男性の方が大きかった。全例もしくは男性において、出生体重は3歳時体重と有意な相関がみられたが、女性のみでは相関がみられなかった。出生体重、3歳時体重は、成人期身長、成人期体重とも有意な相関がみられた。出生体重は%FVC(%肺活量)と有意に相関しているが($r_s = 0.17, p = 0.018$)、1秒率とは相関していなかった。性別で分けて分析すると、男性では出生時体重と%FVCに有意な相関がみられたが($r_s = 0.22, p = 0.041$)、女性では有意な相関を認めなかった。3歳時体重と%FVCにおいても男性のみ有意に相関した($r_s = 0.32, p = 0.021$)。</p> <p>【考察】 この論文は、日本人を対象にして、出生体重と成人期肺容量の有意な相関を報告した初めての論文である。出生体重とFVCの実数とは男女ともに有意に相関するが、年齢、身長、性別を補正すると(%FVCで解析すると)、男性のみで有意となる。また、3歳時体重と%FVCでも解析し、男性のみ有意な相関を認めた。これらのことから、胎児期環境が出生時から成人期にわたり影響し、肺容量の差につながっている可能性がある。さらにこの事象には性差がある。</p> <p>これまでの報告において、出生体重と成人期肺機能の相関は結果が一致していない。このことは、対象の小児期環境、社会経済力の違いや人種差、(極、超)低出生体重児の存在が原因と考える。また、肺機能を実施する年齢や、喫煙歴のある者を被験者とするかどうかとも重要である。喫煙本数や期間は交絡因子として調整できるが、個々のタバコに対する感受性までは組み込めないからである。</p>		

我々の研究結果から、男性の成人期肺容量は胎児期環境に影響を受けやすいということ、もしくは、女性の成人期肺容量は思春期など出生後環境に強く影響を受けるということが示唆される。これまで性差について言及した論文は少ないが、女性と比較し男性において出生体重と成人期肺機能の相関が強かったと報告しているものがいくつかある。性差の原因については、性ホルモンの影響や成長過程の差などが考えられるが、現在のところ分かっていない。

【結論】

日本の若年成人では、出生体重と成人期肺容量とが有意に相関する。その関係は男性で特に顕著である。

論文審査の結果の要旨

		氏名	穴吹 和貴
審査委員	主査氏名	藤枝 幹也	
	副査氏名	前田 長正	
	副査氏名	菅沼 成文	

題目 Sex-specific differences in the association between birth weight and lung volume in Japanese young adults
(日本の若年成人での出生体重と肺容量の相関における性差)

著者 Kazuki Anabuki, Shintaro Miyamoto, Shin Akita, Tetsuya Kubota, Akihito Yokoyama

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年月
Respiratory Investigation 57 (6) : 598 ~ 604 2019年6月

要旨

【背景・目的】

低出生体重など子宮内発育不良は、肺容量の最大到達点を下げ、COPD（慢性閉塞性肺疾患）発症につながる可能性が指摘されている。低出生体重が成人期の低肺機能に関連しているとの報告はあるが、相関は見られないという報告もあり一定の見解は得られていない。本研究の目的は、日本人における出生体重と成人期肺機能との相関の有無について、さらに性差についても注目して検討することである。

【方法】

2012年4月から2015年3月までの3年間で、同意を得られた20歳代の非喫煙者である高知大学医学部学生200人のうち、肺機能検査手技に問題のあった例と呼吸器疾患に罹患している例の計7人をのぞく193人(男性91人、女性102人)を対象とした。母子手帳から出生体重と3歳時体重の情報を得て、呼吸器疾患の既往や過去の喫煙歴の情報は対象者自身から聴取した。努力性肺活量(FVC)、年齢・身長・性別で補正したFVC(%FVC)、1秒率(FEV₁/FVC)と、出生体重および3歳時体重との相関を統計学的に解析した。さらに性別による解析も行った。本研究は高知大学倫理委員会の承認得ている。

【結果・考察】

結果：

1. 平均出生体重は3.17kg、平均3歳時体重は14.4kgで性差は認められなかった。
出生体重が2.5kg未満の低出生体重児は7人含まれていた。
2. 出生体重と3歳時体重は全体および男性で相関が認められた。
3. 出生体重と3歳時体重は、成人期身長・成人期体重と有意な相関が認められた。
4. FVCは男性が女性に比して有意に高値であった。
%FVCは男女間に有意差がなかった。
5. 出生体重はFVC、%FVCと有意な相関がえられた。
6. 性別に比較すると、男性のみ、出生体重と3歳時体重が%FVCと有意な相関が認められた。

考察：

日本人を対象にして、出生体重と成人期肺機能を検討した初めての論文であり、非喫煙者で行った世界初の検討である。男性のみ、出生体重と3歳時体重が%FVCと有意な相関が得られたことから、胎児期環境が出生時から成人期にわたり肺容量に影響をおよぼし、性差も影響している可能性がうかがえた。

本研究から、成人男性の肺容量は胎生期環境の影響を受けやすいこと、あるいは成人女性の肺容量は思春期を含む出生後環境による影響を受けやすいことが示唆された。性差については性ホルモンなどの影響について今後の検討課題である。

【結論】

日本の若年成人では、出生体重および3歳時体重と成人期肺容量とが有意に相関し、このことは男性でのみ統計学的に有意であった。

以上のように、本論文は、対象者が医学生であること、対象数が少ないこと、母親の生活歴（妊娠中の喫煙や栄養状態）を調べていないなどのlimitationはあるが、日本人を対象にして、出生体重と成人期肺機能を検討した初めての論文であり、非喫煙者かつ3歳時体重と成人期肺機能をみた世界初の検討であり、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)	南場 寛文 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第103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2年9月15日
学位論文題目	Effects of MRgFUS Treatment on Musculoskeletal Pain: Comparison between Bone Metastasis and Chronic Knee/Lumbar Osteoarthritis (筋骨格系疼痛に対するMRガイド下集束超音波治療の効果：骨転移と変形性膝関節症/腰椎症の比較)
発表誌名	Pain Research and Management Volume 2019, Article ID 4867904, 7 pages https://doi.org/10.1155/2019/4867904 2019年9月2日

審査委員

主査	教授	山上	卓士
副査	教授	前田	長正
副査	教授	小林	道也

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	南場寛文
論文題目	Effects of MRgFUS Treatment on Musculoskeletal Pain: Comparison between Bone Metastasis and Chronic Knee/Lumbar Osteoarthritis (筋骨格系疼痛に対する MR ガイド下集束超音波治療の効果: 骨転移と変形性膝関節症/腰椎症の比較)	
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景と目的】</p> <p>MR ガイド下集束超音波治療 (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery:MRgFUS) は、MRI をガイドとして標的部位に高強度の音響エネルギーを正確に集中させることによって、局所を熱変性させる非侵襲的手法である。MRgFUS は、腫瘍を熱変性させて制御する治療として発展してきたが、近年では本態性振戦や癌の骨転移などに応用されつつあり、それぞれ優れた症状緩和効果が報告されている。</p> <p>集束超音波を骨に照射した場合、ほとんどのエネルギーは骨表面で吸収され、骨表層で温度上昇が得られるため、癌の骨転移における疼痛緩和効果は骨表面あるいは周辺の侵害受容器や感覚神経の変性に起因すると考えられる。つまり、骨表層に疼痛の発生源がある場合に高い鎮痛効果を得られることが推測される。</p> <p>現時点で、MRgFUS の筋骨格系疼痛に対する有効性の報告に関しては、有痛性骨転移(BM)にほぼ限定されており、筋骨格系疼痛の中でも患者数の多い変形性膝関節症 (K-OA) /腰椎症(L-OA) に対する効果は不明である。</p> <p>我々は、MRgFUS は K-OA や L-OA による慢性痛においても有効であるとの仮説を立て、BM の疼痛に対する臨床研究に加えて、K-OA と L-OA の疼痛に対する臨床研究を実施した。なお、治療対象となる患者選択に際しては、病変部位に比較的限局した圧痛点を有するものとした。</p> <p>本研究の目的は、3 種類の骨関節疾患 (BM、K-OA、L-OA) に対する治療前後の主観的疼痛と圧痛閾値の変化を後方視的に調査し、圧痛点を標的とした MRgFUS の疾患別治療効果を明らかにすることである。</p> <p>【方法】</p> <p>対象症例は、我々の施設で 2008 年以降に実施された BM、L-OA、および K-OA の患者に対する MRgFUS の臨床研究から後方視的に抽出した。痛みが 3 か月以上持続しており、痛みの強度が数値評価スケール(NRS)の点数が 4 以上であることに加え、骨表面の圧痛も伴っており、痛みの局在が明らかなのが登録され、BM は 10 人、L-OA は 11 人、K-OA は 18 人が対象症例となった。</p> <p>集束超音波の照射部位は骨関節表面の圧痛が強い部位としたが、特に L-OA では椎間関節の背側領域、K-OA では内側脛骨大腿関節の骨棘周囲に設定した。L-OA で治療対象とした椎間関節は、診断的ブロックによって痛みが 70%以上減少した事実に基づいて選択した。集束超音波の照射は、BM と L-OA に対しては体幹への照射に対応した ExAblate®2000 システム、K-OA に対しては四肢骨への照射用に開発された ExAblate®2100 コンフォーマルボーンシステムを用いて、MRI (GE Sigma EXCITE 3.0 T) と組み合わせて実施した。治療部位の目標治療温度は生体組織が瞬時に凝固壊死するとされる 55~60° に設定した。治療は全症例で 1 回のみ実施し、平均照射回数は K-OA および L-OA では 13 回、BM では 23 回であった。</p> <p>主要評価項目は、病変部の痛み (NRS) とし、直近の 24 時間の最大値を記録した。治療に対する反応性は、NRS 値が治療後 1 か月時点で 50%以上低下した場合に奏効者、50%未満を非奏効者と判定した。副次評価項目としては、治療標的部位の圧痛閾値を記録した。圧痛閾値は圧痛計を用いて 4</p>		

回測定し、最大値と最小値を除いた残りの2つの値の平均値を分析に使用した。

【結果】

MRgFUSに対する奏効者数は、BMでは治療後1週間時点で10人中6人、1か月時点で8人、3か月時点で8人であった。L-OAではそれぞれ11人中7人、7人、9人、K-OAではそれぞれ18人中9人、14人、12人であり、3群間の治療反応性に有意差はなかった。NRS値の中央値(範囲)は、BMではベースラインの6(4-8)から最終調査時には2(0-6)、L-OAでは8(4-9)から3(0-7)、K-OAでは7.5(5-9)から3(1-9)へといずれも有意に減少した(順に $p=0.0218$ 、 $p=0.0012$ 、 $p<0.0001$)。NRS値の減少に関して、3つのグループ間に有意差はなかった。圧痛閾値の中央値(範囲)は、BMではベースラインの107 kPa(40-432)から最終調査時には271 kPa(94-534)、L-OAでは273 kPa(66-427)から487 kPa(352-858)、K-OAでは156 kPa(50-249)から246 kPa(120-427)へといずれも有意に上昇した(順に $p=0.003$ 、 $p=0.0110$ 、 $p=0.0105$)。特に、奏効者においては、治療後の圧痛閾値の中央値は、治療前の値と比較してすべての評価時点で有意に高かった(1週 $p=0.0003$ 、1か月 $p<0.0001$ 、3か月 $p<0.0001$)。

【考察】




本研究において、K-OAおよびL-OAに対してもBMと同様に良好な疼痛緩和効果が得られた。その理由として、圧痛が限局している患者における痛みの発生機序は、原疾患の病態にかかわらず共通である点があげられる。つまり、圧痛点が疼痛発生源であり、同部位に腫瘍の進展や動作に伴う機械的刺激や、組織損傷の結果生じる炎症に伴う化学的刺激が加わって疼痛が発生している。MRgFUSによって、圧痛部位の侵害受容器や感覚神経が熱変性し、機械的・化学的侵害刺激が痛覚系へ入力されなくなることが鎮痛機序と考えられる。この鎮痛機序を考慮すると、患者選択において比較的限局した圧痛を有するものを選択し、その圧痛部位を中心に治療することが、治療効果を上げるポイントであると思われる。

MRgFUSのBMに対する治療効果は、鎮痛効果だけではなく腫瘍表層の変性による抗腫瘍効果も期待できる。一方、K-OAやL-OAに対しては、鎮痛以外のプラスとなる効果(関節保護効果)は不明である。熱エネルギーによって骨、軟骨、滑膜組織などに生じる変化を今後明らかにする必要がある。当初、膝や腰椎の骨壊死や関節破壊も懸念されたが、本研究において明らかな有害事象を生じた例はなく、少なくとも短期的にはK-OAおよびL-OAにおいても安全な治療法であるといえる。しかし、K-OAやL-OAは慢性に経過する退行性変性疾患であり、今後膝関節や腰椎に及ぼす長期的な影響を明らかにする必要がある。

【結論】

本研究は、難治性BMの治療として注目されているMRgFUSをK-OAやL-OAに応用し、疾患別の治療効果を比較した世界で最初の報告である。K-OAやL-OAに対するMRgFUSの疼痛緩和効果はBMと比べ遜色なく良好であった。MRgFUSは、比較的限局する圧痛を有する症例に実施すれば、有痛性骨転移のみならず変形性膝関節症/腰椎症に対しても新しい治療法として発展できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

	氏 名
	南場 寛文
審 査 委 員	主 査 氏 名 山上 卓士 
	副 査 氏 名 前田 長正 
	副 査 氏 名 小林 道也 

題 目 Effects of MRgFUS Treatment on Musculoskeletal Pain: Comparison between Bone Metastasis and Chronic Knee/Lumbar Osteoarthritis
 (筋骨格系疼痛に対するMRガイド下集束超音波治療の効果:骨転移と変形性膝関節症/腰椎症の比較)

著 者 Hirofumi Namba, Motohiro Kawasaki, Masashi Izumi, Takahiro Ushida, Ryuichi Takemasa, and Masahiko Ikeuchi

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
 Pain Research and Management Volume 2019, Article ID 4867904, 7 pages
<https://doi.org/10.1155/2019/4867904>
 2019年9月2日

要 旨

【背景と目的】

MRガイド下集束超音治療 (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery:MRgFUS) は、MRI をガイドとして標的部位に高強度の音響エネルギーを正確に集中させることによって、局所を熱変性させる非侵襲的手法である。MRgFUS は、腫瘍を熱変性させて制御する治療として発展してきたが、近年では本態性振戦や癌の骨転移などに応用されつつあり、それぞれ優れた症状緩和効果が報告されている。

集束超音波を骨に照射した場合、ほとんどのエネルギーは骨表面で吸収され、骨表層で温度上昇が得られるため、癌の骨転移における疼痛緩和効果は骨表面あるいは周辺の侵害受容器や感覚神経の変性に起因すると考えられる。つまり、骨表層に疼痛の発生源がある場合に高い鎮痛効果を得られることが推測される。

現時点で、MRgFUS の筋骨格系疼痛に対する有効性の報告に関しては、有痛性骨転移(BM)にはほぼ限定されており、筋骨格系疼痛の中でも患者数の多い変形性膝関節症 (K-OA) /腰椎症(L-OA) に対する効果は不明である。

申請者らは、MRgFUS はK-OA やL-OA による慢性痛においても有効であるとの仮説を立て、BM の疼痛に対する臨床研究に加えて、K-OA と L-OA の疼痛に対する臨床研究を実施した。なお、治療対象となる患者選択に際しては、病変部位に比較的限局した圧痛点を有するものとした。

本研究の目的は、3種類の骨関節疾患 (BM、K-OA、L-OA) に対する治療前後の主観的疼痛と圧痛

閾値の変化を後方視的に調査し、圧痛点を標的とした MRgFUS の疾患別治療効果を明らかにすることである。

【方法】

対象症例は、高知大学医学部附属病院で 2008 年以降に実施された BM、L-OA、および K-OA の患者に対する MRgFUS の臨床研究から後方視的に抽出した。痛みが 3 か月以上持続しており、痛みの強度が数値評価スケール(NRS)の点数が 4 以上であることに加え、骨表面の圧痛も伴っており、痛みの局在が明らかなものが登録され、BM は 10 人、L-OA は 11 人、K-OA は 18 人が対象症例となった。

集束超音波の照射部位は骨関節表面の圧痛が強い部位としたが、特に L-OA では椎間関節の背側領域、K-OA では内側脛骨大腿関節の骨棘周囲に設定した。L-OA で治療対象とした椎間関節は、診断的ブロックによって痛みが 70%以上減少した事実に基づいて選択した。集束超音波の照射は、BM と L-OA に対しては体幹への照射に対応した ExAblate®2000 システム、K-OA に対しては四肢骨への照射用に開発された ExAblate®2100 コンフォーマルボーンシステムを用いて、MRI (GE Sigma EXCITE 3.0 T) と組み合わせて実施した。治療部位の目標治療温度は生体組織が瞬時に凝固壊死するとされる 55~60° に設定した。治療は全症例で 1 回のみ実施し、平均照射回数は K-OA および L-OA では 13 回、BM では 23 回であった。

主要評価項目は、病変部の痛み (NRS) とし、直近の 24 時間の最大値を記録した。治療に対する反応性は、NRS 値が治療後 1 か月時点で 50%以上低下した場合に奏効者、50%未満を非奏効者と判定した。副次評価項目としては、治療標的部位の圧痛閾値を記録した。圧痛閾値は圧痛計を用いて 4 回測定し、最大値と最小値を除いた残りの 2 つの値の平均値を分析に使用した。

【結果】

MRgFUS に対する奏効者数は、BM では治療後 1 週間時点で 10 人中 6 人、1 か月時点で 8 人、3 か月時点で 8 人であった。L-OA ではそれぞれ 11 人中 7 人、7 人、9 人、K-OA ではそれぞれ 18 人中 9 人、14 人、12 人であり、3 群間の治療反応性に有意差はなかった。NRS 値の中央値(範囲)は、BM ではベースラインの 6 (4-8) から最終調査時には 2 (0-6)、L-OA では 8 (4-9) から 3 (0-7)、K-OA では 7.5 (5-9) から 3 (1-9) へといずれも有意に減少した(順に $p=0.0218$ 、 $p=0.0012$ 、 $p<0.0001$)。NRS 値の減少に関して、3 つのグループ間に有意差はなかった。圧痛閾値の中央値(範囲)は、BM ではベースラインの 107 kPa (40-432) から最終調査時には 271 kPa (94-534)、L-OA では 273 kPa (66-427) から 487 kPa (352-858)、K-OA では 156 kPa (50-249) から 246 kPa (120-427) へといずれも有意に上昇した(順に $p=0.003$ 、 $p=0.0110$ 、 $p=0.0105$)。特に、奏効者においては、治療後の圧痛閾値の中央値は、治療前の値と比較してすべての評価時点で有意に高かった(1 週 $p=0.0003$ 、1 か月 $p<0.0001$ 、3 か月 $p<0.0001$)。

【考察】

本研究において、K-OA および L-OA に対しても BM と同様に良好な疼痛緩和効果が得られた。その理由として、圧痛が限局している患者における痛みの発生機序は、原疾患の病態にかかわらず共通である点があげられる。つまり、圧痛点が疼痛発生源であり、同部位に腫瘍の進展や動作に伴う機械的刺激や、組織損傷の結果生じる炎症に伴う化学的刺激が加わって疼痛が発生している。MRgFUS によって、圧痛部位の侵害受容器や感覚神経が熱変性し、機械的・化学的侵害刺激が痛覚系へ入力されなくなることが鎮痛機序と考えられる。この鎮痛機序を考慮すると、患者選択において比較的限局した圧痛を有するものを選択し、その圧痛部位を中心に治療することが、治療効果を上げるポイントであると思われた。

MRgFUS の BM に対する治療効果は、鎮痛効果だけではなく腫瘍表層の変性による抗腫瘍効果も期待できる。一方、K-OA や L-OA に対しては、鎮痛以外のプラスとなる効果(関節保護効果)は不明である。熱エネルギーによって骨、軟骨、滑膜組織などに生じる変化を今後明らかにする必要がある。当初、膝や腰椎の骨壊死や関節破壊も懸念されたが、本研究において明らかな有害事象を生じた例はなく、少なくとも短期的には K-OA および L-OA においても安全な治療法であるといえる。しかし、K-OA や L-OA は慢性に経過する退行性変性疾患であり、今後膝関節や腰椎に及ぼす長期的な影響を明らかにする必要がある。

【結論】

本研究は、難治性 BM の治療として注目されている MRgFUS を K-OA や L-OA に応用し、疾患別の治療

効果を比較した世界で最初の報告である。K-OAやL-OAに対するMRgFUSの疼痛緩和効果はBMと比べ遜色なく良好であった。MRgFUSは、比較的限局する圧痛を有する症例に実施すれば、有痛性骨転移のみならず変形性膝関節症/腰椎症に対しても新しい治療法として発展できる可能性がある。

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、筋骨格系疼痛に対するMRガイド下集束超音治療の効果発現機序、本治療法の課題、今後の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。