

学位論文審査結果要旨

氏 名	日野 亜弥子			
論文審査委員	主査 所属	障害機構系	病態機構部門	田中 良哉
	副査 所属	環境・産業生態系	環境生態部門	川本 俊弘
		障害機構系	災害外科部門	佐伯 覚
		系	部門	
		系	部門	

論文題目

Changes in the psychosocial work characteristics and insulin resistance among Japanese male workers: a three-year follow-up study

(心理社会的職場環境の経年変化がインスリン抵抗性の発生に与える影響: 日本人男性労働者における3年間の縦断研究)

学位論文審査結果要旨

職場に於ける心理社会的職場環境とメタボリック症候群の発症との関連性が注目されるが、既報では一致した知見は得られていない。本研究では、心理社会的職場環境の経年変化に着目し、糖尿病やメタボリック症候群の発症の前段階であるインスリン抵抗性の発生に与える影響について検討した。

某企業の健康管理部門が 2008 年度に実施した人間ドック受診者のうち、血清インスリン値を測定し、糖尿病の既往がなく、3年後の 2011 年度に欠損値のない男性従業員 1,815 名を解析対象とした。両時点で、心理社会的職場環境、インスリン抵抗性(HOMA-IR \geq 2.5)、基本属性、生活習慣および BMI を測定し、心理社会的職場環境の変化を独立変数、インスリン抵抗性の有無を従属変数とした階層的ロジスティック回帰分析を行い、以下の結果を得た。

心理社会的職場環境の中央値で対象者を 2 群(高群、低群)に分類した後、ベースラインから 3 年後への心理社会的職場環境の該当区分の変化によって、対象者を 4 群(低値持続群、増加群、減少群、高値持続群)に分類、生活習慣についても 3 年間の変化によって同様に分類したところ、上司の支援の減少群は高値持続群に比べ、インスリン抵抗性の発生リスクが有意に高かった(OR=2.44, 95%CI:1.48-4.02)。基本属性、生活習慣および BMI を調整後、その関連は弱まったものの、なお有意だった(OR=2.19, 95%CI:1.23-3.91)。上司の支援の増加や、その他の心理社会的職場環境の変化とインスリン抵抗性の発生との間には、有意な関連は認められなかった。



以上より、上司の支援の減少は、インスリン抵抗性の発生リスクを増加させ、将来の糖尿病の発症リスクを増加させること、上司の支援の減少とインスリン抵抗性との関連は生活習慣や BMI によって部分的には説明できるが、上司の支援の減少による直接的な影響の方がより大きい可能性が示唆された。一方、仕事の要求度および仕事のコントロールの変化と、インスリン抵抗性との間には、有意な関連は認められなかった。今後、上司の支援の変化と糖尿病の発症を結びつける心理学的・生理学的メカニズムを明らかにしていく必要がある。

本論文では、職場環境に於いて上司の支援の減少はインスリン抵抗性の発生を予測する危険因子であり、上司の支援を高く維持することで、糖尿病の発症を予防できる可能性が示唆された。心理社会的職場環境と糖尿病などの発症との関連性を示した重要な報告である。よって、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 29 年 2 月 14 日

氏 名	日野 亜弥子
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) Changes in the psychosocial work characteristics and insulin resistance among Japanese male workers: a three-year follow-up study (心理社会的職場環境の経年変化がインスリン抵抗性の発生に与える影響：日本人男性労働者における 3 年間の縦断研究)</p> <p>論文要旨</p> <p>【目的】 これまで、国内外の多くの先行研究で心理社会的職場環境と糖尿病発症との関連が調べられているが、一致した知見は得られていない。また、心理社会的職場環境の経年変化に着目し、糖尿病発症の前段階であるインスリン抵抗性との関連について検討した研究は行われていない。そこで本研究では、心理社会的職場環境の経年変化がインスリン抵抗性の発生に与える影響について検討した。</p> <p>【方法】 2008 年度 (ベースライン時：T1) および 2011 年度 (フォローアップ時：T2) に某健康管理部門が実施した人間ドックを受診した者のうち、血清インスリン値を測定し、糖尿病の既往がなく、欠損値のない男性従業員 1,815 名を解析対象とした。人間ドック時に、心理社会的職場環境 (仕事の要求度、仕事のコントロール、上司の支援、同僚の支援：職業性ストレス簡易調査票 [下光ら, 2000])、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR)、基本属性、生活習慣および BMI を測定した。</p> <p>T1、T2 それぞれの時点において、心理社会的職場環境の中央値で対象者を 2 群 (高群、低群) に分類した後、T1 から T2 への心理社会的職場環境の該当区分の変化によって、対象者を 4 群 (低値持続群、増加群、減少群、高値持続群) に分類した。また、生活習慣についても T1 から T2 への変化によって、各々の変数を 3 または 4 群に分類した。</p> <p>心理社会的職場環境の変化を独立変数、インスリン抵抗性の有無 (HOMA-IR\geq2.5) を従属変数とした階層的ロジスティック回帰分析を行った。</p> <p>【結果】 解析の結果、上司の支援の減少群は高値持続群に比べ、インスリン抵抗性の発生リスクが有意に高かった (OR=2.44, 95%CI:1.48-4.02)。基本属性、生活習慣および BMI を調整後、その関連は弱まったものの、なお有意だった (OR=2.19, 95%CI:1.23-3.91)。上司の支援の増加や、その他の心理社会的職場環境の変化とインスリン抵抗性の発生との間には、有意な関連は認められなかった。</p> <p>【考察】 上記の結果から、(1) 上司の支援の減少は、インスリン抵抗性の発生リスクを増加させ、将来の糖尿病の発症リスクを増加させる可能性、(2) 上司の支援の減少とインスリン抵抗性との関連は、生活習慣や BMI によって部分的には説明できるが、上司の支援の減少による直接的な影響の方がより大きい可能性が示唆された。上司の支援の低値持続群に対する増加群のインスリン抵抗性の発生リスクは有意ではなかったが、これは「上司との対人関係は、悪化すると不満足感が高まるが、改善しても満足感が高まるとは限らない」とする、先行研究の知見と一致していた。一方、同僚の支援の変化とインスリン抵抗性との間に有意な関連は認められなかった。諸外国に比べ上下関係を重視する日本社会においては、同僚の支援よりも上司の支援の方が、インスリン抵抗性の発生により強い影響を与えた可能性がある。</p> <p>仕事の要求度および仕事のコントロールの変化と、インスリン抵抗性との間には、有意な関連は認められなかった。本研究の解析対象は、自発的に血清インスリン値測定を希望した者であり、血清インスリン値測定を希望しなかった他の従業員に比べ、仕事の要求度が低く、仕事のコントロールが高い傾向があり、関連が過小評価された可能性がある。</p> <p>【結論】 上司の支援の減少は、インスリン抵抗性の発生を予測する危険因子である可能性が示唆された。上司の支援を高く維持することで、糖尿病の発症を予防できる可能性がある。今後、上司の支援の変化と糖尿病の発症を結びつける心理学的・生理学的メカニズムを明らかにしていく必要がある。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	厚井 志郎			
論文審査委員	主査 所属	障害機能系	災害外科部門	田中 文啓 
	副査 所属	生体適応系	生体機構部門	岩井 佳子 
		障害機構系	病態機構部門	久岡 正典 
		系	部門	
		系	部門	
論文題目				
KIAA1199 is induced by inflammation and enhances malignant phenotype in pancreatic cancer (膵癌においてヒアルロン酸分解酵素 KIAA1199 は炎症により誘導され悪性度を高める)				
学位論文審査結果要旨				
【背景および目的】				
<p>膵癌は早期に浸潤や遠隔転移をきたす極めて悪性度の高い固形癌である。近年の診断・治療の進歩にもかかわらず予後は極めて不良であり、新たな治療戦略の開発が求められている。</p> <p>申請者らはこれまでに癌の間質に豊富に存在するヒアルロン酸(HA)に注目し、1) 膵癌における HA の過剰発現と予後因子としての有用性、2) HA 分解酵素により分解された低分子 HA による膵癌細胞の遊走能を促進すること、3) 膵癌では HA 分解酵素のひとつである HYALI が高発現しており、その阻害により膵癌細胞の遊走能が低下すること、を報告してきた。つまり、HA の過剰産生とその分解が膵癌の進展に重要な役割を果たしていることが示唆される。</p> <p>KIAA1199 は新規に同定された HA 分解酵素であり、膵癌をはじめ種々の癌での発現亢進が報告されている。そこで今回、膵癌細胞における KIAA1199 の機能解明とその発現制御における炎症の関与について検討した。</p>				
【方法】				
<p>膵癌細胞株(BxPC-3 と PANC-1)を用いて <i>in vitro</i> での検討を行った。KIAA1199 高発現株 BxPC-3 に対しては siRNA により KIAA1199 発現をノックダウンし、KIAA1199 低発現株 PANC-1 に対してはベクター導入により KIAA1199 を強制発現させ、細胞の悪性形質(増殖能、遊走能、浸潤能)の変化を検討した。増殖能は MTT アッセイ、遊走能はトランスウェル細胞遊走アッセイ、浸潤能はマトリゲルを用いた細胞浸潤アッセイ、によりそれぞれ評価した。</p> <p>KIAA1199 の発現制御における炎症の関与については、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1β や抗炎症剤である COX 阻害剤 NS-398 を投与し、KIAA1199 発現と遊走能の変化を評価した。</p>				
【結果】				
<p>KIAA1199 高発現株 BxPC-3 の KIAA1199 発現を抑制すると、増殖能と遊走能が有意に低下した。逆に、低発現株 PANC-1 に対して KIAA1199 を強制発現させると、遊走能と浸潤能が有意に亢進した。また KIAA1199 の強制発現により、細胞培養上清中の低分子 HA 濃度は有意に上昇した。</p> <p>KIAA1199 低発現株 PANC-1 に対して IL-1β を投与すると、KIAA1199 の発現の発現が亢進し同時に遊走能も有意に亢進した。一方、KIAA1199 高発現株 BxPC-3 に対して NS-398 を投与すると、KIAA1199 発現が低下し遊走能も有意に低下した。</p>				
【考察と結論】				
<p>本研究により、1) KIAA1199 が膵癌細胞の遊走能や浸潤能を亢進させる、2) KIAA 発現により低分子 HA 濃度が上昇する、3) 炎症により KIAA1199 発現が亢進し膵癌細胞の遊走能が亢進する、ことが示された。この結果は、膵癌の進展における、“炎症 → KIAA1199 発現亢進 → HA 分解亢進 → 低分子 HA 増加 → 遊走能や浸潤能亢進” というカスケードの重要性を示唆しており、新たな診断や治療戦略を考える上で重要な知見である。よって、本学の学位論文として適格であると判断した。</p>				
平成 29 年 3 月 31 日				

氏 名 厚井 志郎

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

KIAA1199 is induced by inflammation and enhances malignant phenotype in pancreatic cancer
(膵癌においてヒアルロン酸分解酵素 KIAA1199 は炎症により誘導され悪性度を高める)

論文要旨

【目的】膵癌は最も悪性度が高い固形癌であり、比較的早期にリンパ系、血管系、神経系、および周囲臓器へ浸潤し、最終的に遠隔転移をもたらす。近年の診断、治療の進歩にも関わらず生存率は消化器癌の中で依然として最も低く、新たな治療戦略が必要である。膵癌は豊富な間質が特徴で、癌の間質は癌の増殖や進展に大きな影響を及ぼすことが報告されている。ヒアルロン酸 (HA) は、間質の細胞外マトリックスを構成する重要な構成因子で、種々の癌において HA の過剰発現が報告されている。我々はこれまでに(1)膵癌における HA の過剰発現および予後因子としての有用性、(2)HA 分解酵素 によって分解された低分子 HA が高分子 HA よりも膵癌細胞の遊走能を著明に促進する、さらに、(3)膵癌では HA 分解酵素のひとつである HYAL1 が高発現しており、HYAL 阻害剤を用いると膵癌細胞の遊走能が阻害されることを報告した。つまり、膵癌の悪性形質においては、HA の産生のみならず分解も重要な役割を果たしていると考えられる。KIAA1199 は最近同定された新規 HA 分解酵素であり、膵癌を含めた種々の癌において発現が亢進していることが報告されている。今回、膵癌細胞における KIAA1199 の機能解析および発現制御における炎症の関与について検討した。

【方法】膵癌細胞株 2 種(BxPC-3, PANC-1)、および非腫瘍性膵管上皮細胞(HPDE)を用いた。膵癌細胞株の *KIAA1199* mRNA 発現を定量的 RT-PCR で評価した。KIAA1199 高発現株に対して siRNA を用いて KIAA1199 発現をノックダウンし、トランスウェル細胞遊走アッセイで遊走能の変化と MTT アッセイで増殖能の変化を調べた。一方、KIAA1199 低発現株に対して KIAA1199 発現ベクターの導入を行い、KIAA1199 強制発現モデルを作成し、遊走能および浸潤能の変化をトランスウェル細胞遊走アッセイおよび細胞浸潤アッセイで検討した。さらに、培養上清中の低分子 HA 濃度を遠心式フィルターで分離後、ELISA 法で評価した。KIAA1199 発現制御における炎症の関与について、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1 β 、また COX-2 阻害剤である NS-398 を投与し、KIAA1199 の mRNA 発現変化と膵癌の遊走能について検討した。



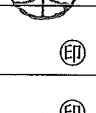
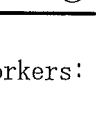
【結果】(1)KIAA1199 高発現株(BxPC-3)に対して KIAA1199 発現を抑制すると、有意に遊走能と増殖能の低下を認めた。(2)逆に、KIAA1199 低発現株(PANC-1)に対して KIAA1199 を強制発現させると、有意に遊走能と浸潤能の亢進を認めた。また KIAA1199 の強発現により、培養上清中の低分子 HA 濃度は有意な増加を認めた。(3)発現制御に関して、KIAA1199 低発現株(PANC-1)に対して IL-1 β の投与を行うと、*KIAA1199* mRNA の発現増加を認め、同時に遊走能の有意な亢進を認めた。一方、KIAA1199 高発現株(BxPC-3)に対して、NS-398 の投与を行うと、*KIAA1199* mRNA 発現の低下および遊走能の有意な低下を認めた。

【考察】最近、新たな HA 分解酵素として同定された KIAA1199 は、その発現と予後不良との相関が報告されている。また、KIAA1199 発現が上皮間葉転換の誘導や EGFR signaling の活性化を介して癌の運動能、浸潤能、転移と関連する事などが報告されている。本研究において我々は KIAA1199 発現が膵癌細胞の遊走能、浸潤能を亢進させることを示し、さらに、KIAA1199 発現によって癌の進展に重要である低分子 HA の濃度が増加していることを見出した。今回の結果により、膵癌細胞における KIAA1199 発現が HA の分解を促進し、低分子 HA が増加する事を介して、膵癌細胞の遊走能および浸潤能を高めている可能性が示唆された。

また、KIAA1199 発現制御に関しては、これまでに低酸素状態や NF- κ B による発現誘導が報告されている。膵癌の発生と進展に炎症(慢性膵炎)が関与していることは分かっているが、本研究で我々は炎症によって *KIAA1199* の発現と遊走能が亢進することを示した。今回の結果より、炎症、KIAA1199 発現上昇、および遊走能の亢進という新たな膵癌進展における悪性化サイクルが示唆された。

【結論】膵癌細胞において、KIAA1199 は、低分子 HA を増加させることによって膵癌細胞の遊走能および浸潤能を亢進させることが示唆された。またその発現制御には、炎症が関与している可能性が示唆された。

学位論文審査結果要旨

氏 名	中川 悠子						
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態 系	環境生態	部門	川本 俊弘		
	副査 所属	環境・産業生態 系	環境適応医学	部門	吉村 玲児		
		生体情報	系	生理情報	部門	藤木 通弘	
			系		部門		

論文題目

Changes in drinking habits and psychological distress in Japanese non- or occasional drinking workers: a one-year prospective cohort study

(非飲酒者または機会飲酒者である日本人労働者の飲酒習慣の変化と心理的ストレス：1年間の追跡研究)

学位論文審査結果要旨

本研究は非飲酒者または機会飲酒者である日本人労働者を対象に、1年後の飲酒習慣の変化とそれに関連する心理的ストレスについて検討を行ったものである。

調査対象は単一企業に勤務する労働者 10,129 名の内、2008 年 4 月～9 月 (T1) の調査で飲酒習慣がないと回答し、2009 年 4 月～6 月 (T2) の質問票調査においても欠損値のない 2,495 名 (平均年齢: 37.1 歳, 男性: 2,109 名, 女性: 386 名) である。質問票を用いて心理的ストレス反応 (GHQ12 項目版)、1 週間あたりの飲酒量、基本属性 (年代, 性別, 婚姻状況), 居住形態 (独居・家族と同居), 喫煙状況 (非喫煙者・禁煙者・喫煙者), 職位 (管理職・非管理職), 職種 (事務職・技術職) を T1 および T2 の時点で調べた。GHQ 得点は Goldberg 法で採点し、4 点以上で心理的ストレス反応ありとした。さらに T1 では、職業性ストレス簡易調査票 (BJSQ) を Web ベースで実施し、仕事の量的負担, 仕事のコントロール, 上司の支援, 同僚の支援を評価した。飲酒量は、男性では非飲酒群, 少量飲酒開始群 (1-79g/週), 中等量飲酒開始群 (80g 以上/週)、女性では非飲酒群, 少量飲酒開始群 (1-39g/週)、中等量飲酒開始群 (40g 以上/週) の 3 群に分けた。

多重ロジスティック回帰分析を用い、基本属性、職業性ストレス、T1 の心理的ストレス反応の有無を調整し、飲酒習慣の変化が心理的ストレス反応に及ぼす影響を調べたところ、男性では少量飲酒開始群に対して、非飲酒群の心理的ストレス反応ありのオッズ比が 1.72 (95%信頼区間: 1.12-2.63)、中等量飲酒開始群の心理的ストレス反応ありのオッズ比が 1.99 (95%信頼区間: 1.09-3.63) と有意に高かった。一方、女性では、飲酒習慣の変化と心理的ストレス反応との間に有意な関連は認められなかった。






少量飲酒開始群と比較して非飲酒群の心理的ストレス反応ありのリスクが高かったことは、西欧の先行研究の知見と一致していた。本研究の非飲酒群の中には健康問題などの理由で禁酒している者 (禁酒者) が含まれており、これにより非飲酒群の心理的ストレス反応ありのリスクが高くなった可能性も考えられたが、日本人では非飲酒者群に占める禁酒者の割合は小さいことが報告されており、本研究における禁酒者の影響は限定的だったと考えた。一方、中等量飲酒開始群は、心理的ストレス反応が高く、1 年以内という短期間で非飲酒から飲酒量 80g 以上/週に増加したことから、今後心理的ストレス反応がさらに高いとされる大量飲酒者に移行していく可能性のある者が多く含まれていると考えられた。

本研究は非飲酒男性労働者が短期間で 80g/週以上のアルコールを習慣的に摂取するようになった場合には、心理的ストレス反応について注意を払う必要であることを示唆したものであり、産業医学的意義が高く、本学学位論文として適格であると判断した。

平成 29 年 5 月 29 日

氏 名	中川 悠子
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) Changes in drinking habits and psychological distress in Japanese non- or occasional drinking workers: a one-year prospective cohort study (非飲酒者または機会飲酒者である日本人労働者の飲酒習慣の変化と心理的ストレス：1年間の追跡研究)</p> <p>論文要旨</p> <p>【目的】飲酒量とうつ病や自殺のリスクはJカーブの関連を示すことが報告されており、大量飲酒者だけでなく、非飲酒者もうつ病や自殺のリスクが高いことが明らかになっている。本研究では、非飲酒者または機会飲酒者である日本人労働者を対象に、1年間の飲酒習慣の変化と心理的ストレスとの関連について検討を行った。</p> <p>【方法】調査時期・対象：単一企業に勤務する労働者 10,129 名を対象に、2008 年 4 月～9 月 (T1) および 2009 年 4 月～6 月 (T2) に調査を実施し、T1 時に飲酒習慣がないと回答し、かつ欠損値のない 2,495 名 (平均年齢：37.1 歳、男性：2,109 名、女性：386 名) を解析対象とした。調査項目：T1, T2 ともに GHQ12 項目版を用いて心理的ストレス反応を評価するとともに、1 週間あたりの飲酒量、および基本属性として、年代 (20 歳代・30 歳代・40 歳代・50 歳代)、性別、婚姻状況 (既婚・未婚)、居住形態 (独居・家族と同居)、喫煙状況 (非喫煙者・禁煙者・喫煙者)、職位 (管理職・非管理職)、職種 (事務職・技術職) を尋ねた。また、T1 では、職業性ストレス簡易調査票 (BJSQ) を用いて職業性ストレス (仕事の量的負担、仕事のコントロール、上司の支援、同僚の支援) を評価した。分析方法：解析は性差を考慮し、男女別に行った。厚生労働省の「健康日本 21」および先行研究の知見を踏まえ、男性は 80g/週未満、女性は 40g/週未満を望ましい飲酒量とし、これらの飲酒量をカットオフ値として対象者を男女とも 3 群に分類した (男性：非飲酒群、少量飲酒開始群 (1-79g/週)、中等量飲酒開始群 (80g 以上/週)、女性：非飲酒群、少量飲酒開始群 (1-39g/週)、中等量飲酒開始群 (40g 以上/週))。GHQ 得点は Goldberg 法で採点し、4 点以上で心理的ストレス反応ありとした。多重ロジスティック回帰分析を用い、少量飲酒開始群に対する非飲酒群および中等量飲酒開始群の心理的ストレス反応のオッズ比を求めた。</p> <p>【結果】男性では、T2 の基本属性、T1 の職業性ストレス、および T1 の心理的ストレス反応の有無を調整後、少量飲酒開始群に対する非飲酒群および中等量飲酒開始群の心理的ストレス反応のオッズ比が有意に高かった (非飲酒群：オッズ比=1.72, 95%信頼区間=1.12-2.63, 中等量飲酒開始群：オッズ比=1.99, 95%信頼区間=1.09-3.63)。一方、女性では、飲酒習慣の変化と心理的ストレスとの間に有意な関連は認められなかった。</p> <p>【考察】男性では、少量飲酒開始群と比較し非飲酒群および中等量飲酒開始群の心理的ストレス反応のリスクが有意に高く、西欧諸国における先行研究の知見と一致していた。中等量飲酒開始群は、飲酒開始後、比較的短期間で飲酒量が増加したことから、今後、心理的ストレス反応のリスクが高いとされる大量飲酒者に移行していく可能性のある者が多く含まれていると考えられた。一方、非飲酒者群のリスク上昇については、禁酒者の影響を示唆する報告もあるが、日本人を対象とした先行研究では、非飲酒者群に占める禁酒者の割合は小さいことが報告されており、本研究においても、禁酒者の影響は限定的と考えられた。女性においては、少量および中等量飲酒開始群が少数であることが結果に影響した可能性が考えられた。</p> <p>【結論】本研究では、通常、飲酒問題への介入が必要とされる飲酒量よりも少ない基準で「中等量の飲酒」を定義しているが、習慣的な飲酒を開始した後、短期間で 80g/週以上のアルコールを摂取している男性労働者においては、心理的ストレス反応について注意が必要であることが示唆された。今後、より長期間の追跡研究が必要と考える。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	村松 圭司			
論文審査委員	主査 所属	障害機構系	災害医学部門	藤本 直浩 
	副査 所属	生体情報系	生殖生理部門	楠原 浩一 
		障害機構系	病態機構部門	齋藤 光正 
		系	部門	
		系	部門	

論文題目

Efficacy of antimicrobial catheters for prevention of catheter-associated urinary tract infection in acute cerebral infarction.

(急性期脳梗塞患者におけるカテーテル関連尿路感染症予防のための抗菌カテーテルの有効性)

学位論文審査結果要旨

【背景】高度な排尿障害をもつ患者において、尿道留置カテーテルは排尿管理法として広く行われている。しかし、長期留置によりほとんどの症例で細菌尿を認めるようになり、中には敗血症等の重篤な疾患を生じる。このような留置カテーテルによる尿路感染症(catheter-associated urinary tract infection: CAUTI)の発症を予防するために、抗菌薬または銀のコーティングを行い抗菌作用をもつカテーテルが開発されたが、その有用性についてはコンセンサスが得られていない。

【目的】急性期脳梗塞患者において抗菌カテーテルの CAUTI 発症予防効果を評価する。

【方法】2012年4月から2014年3月の間に、本研究に参加した1181病院に主病名が脳梗塞(ICD-10; I63S)で入院し、尿道留置カテーテルが使用された患者のDPCデータを用いて、抗菌カテーテル使用の有無によるCAUTI発症率を調べた。なお、入院後2日以内に抗菌薬を使用した患者、副傷病に誤嚥性肺炎がある患者、入院後24時間以内に死亡した患者、ADLスコアが不明な患者、通常のカテーテルと抗菌カテーテルの両方を使用された患者は対象から除外した。統計学的解析には医療機関の違いを調整するためマルチレベルロジスティック回帰分析を用いた。

【結果】対象は27,548名で、抗菌カテーテル使用群は11,921名(43%)、非使用群15,627名であった。手術を受けた患者の割合が使用群で16%、非使用群で20%と有意差を認めたが、その他の背景因子では両群間に有意差を認めなかった。CAUTI発症と関連する因子としては、年齢、インスリン投与中の糖尿病、低ADL、長い在院日数は高いCAUTI発症率と相関し、手術施行、組織プラスミノゲンアクチベーター投与を受けていた患者では発症率は低かった。抗菌カテーテル使用群、非使用群ではCAUTI発症率に有意差を認めなかった(8.3% vs 8.8%) が、患者因子による層別解析を行うと、インスリン投与を受けている糖尿病患者では抗菌カテーテル使用群は非使用群と比較してCAUTI発症が少なかった(OR=0.68; 95%CI=0.52-0.89; p=0.005)。






【結語】急性脳梗塞を発症しインスリン投与を受けている糖尿病患者では抗菌カテーテルを使用することにより、CAUTIの発症率を低下させる可能性がある。

【審査結果】これまで、抗菌作用を持つ尿道留置カテーテルの使用によるCAUTIのリスク減少については明確ではなかった。本研究では対象を急性脳梗塞患者にしぼり、約23万人の入院エピソードから2.7万人以上の膨大なデータを基に、抗菌カテーテル使用が有効な患者集団があることを示した。

本研究の結果は、抗菌カテーテルの適正な使用法の解明につながる重要な知見であると考えられ本学の学位論文として適格であると判断した。

氏名	村松圭司
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) Efficacy of Antimicrobial Catheters for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infection in Acute Cerebral Infarction (急性期脳梗塞患者におけるカテーテル関連尿路感染症予防のための抗菌カテーテルの有効性)</p>	
<p>論文要旨</p>	
<p>【目的】 カテーテル関連尿路感染症は一般的な院内感染症であり、医療費増加や在院日数延長と関連することが知られている。抗菌膀胱留置カテーテルはカテーテル表面での細菌増殖を抑えることで尿路感染症予防に効果があると考えられているが、これまでの検証において、一致した見解は得られていない。また、脳梗塞患者に尿路感染症が合併しやすいことも知られているが、脳梗塞患者における抗菌カテーテルの効果を検証した既存の研究はない。本研究の目的は、脳梗塞患者における抗菌カテーテルの感染尿路感染症予防効果を検証することである。</p>	
<p>【方法】 本研究に参加する1,181病院の診断群分類(DPC)データを用いて、2012年4月1日から2014年3月31日の間に急性期治療のために入院し、期間中1回以上留置尿道カテーテルを使用した27,548名の脳梗塞患者を対象とした。患者の性別、年齢、併存症・合併症、滞在期間、Barthel Indexで評価した日常生活動作(ADL)、手術、病院の研究期間中の症例数およびカテーテルの種類(抗菌カテーテルとそれ以外)に関するデータを抽出した。抗菌性カテーテルによるカテーテル関連尿路感染症の予防効果を検証するため、マルチレベルロジスティック回帰分析を行った。</p>	
<p>【結果】 カテーテル関連尿路感染症の発生割合は、抗菌カテーテル使用群で8.3%、非使用群で8.8%であった。年齢、入院期間中にインスリン治療が行われた糖尿病患者、低いADL、長い在院日数がカテーテル関連尿路感染症の発生増加と有意に関連していた。手術が行われた症例および組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)で治療した症例ではカテーテル関連尿路感染症の発生が有意に少なかった。全体では抗菌カテーテルの使用はカテーテル関連尿路感染症の発生と有意な関連は認められなかった。一方で、併存症としてインスリン治療が行われた糖尿病がある群に限った解析では、抗菌カテーテルを使用されなかった群と比較し、使用した群で有意にカテーテル関連尿路感染症の発生が少なかった。</p>	
<p>【考察】 尿糖の高い状態が、カテーテル感染の原因菌増加と尿路感染症の発生に関連することが知られており、抗菌カテーテルは尿糖が高いことによる細菌増加が原因となるカテーテル関連尿路感染症を予防する効果を有すると考えられた。</p>	
<p>【結論】 抗菌カテーテルの使用は、急性脳梗塞患者におけるカテーテル関連尿路感染症の発生率の低下と関連していなかった。しかしながら、インスリン治療を受けた糖尿病患者では抗菌カテーテルはカテーテル関連尿路感染症の発生予防に寄与する可能性が示唆された。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	中 田 博 文					
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	井上 真澄		
	副査 所属	生体情報 系	病態情報 部門	鈴木 秀明		
	副査 所属	生体情報 系	生理情報 部門	藤木 通弘		
		系				
		系				

論文題目

Development of a method for estimating oesophageal temperature by multi-locational temperature measurement inside the external auditory canal
(外耳道内の多点温度計測による食道温推定法の開発)

学位論文審査結果要旨

労働現場における熱中症の発生の予防対策として、暑熱曝露による生体影響を測定しながら作業を調整する方法が考えられる。ただ、実際の労働現場で核心温を測定する方法は確立されていない。労働現場で簡易に核心温を測定できる部位として外耳道が注目されている。しかし、外耳道温は外気温や皮膚温にも影響されるため核心温を正しく測定できないという問題がある。申請者は、この問題を解決するため、外耳道の 3 箇所を測定することにより、核心温を推定する方法を開発することを目的に研究した。

健康な成人男性 11 名を対象に、産業医科大学人工気候室で 3 つの環境条件（室温 24℃、32℃、40℃）で、エルゴメーターによる運動（80W）を 45 分間実施させた。また、輻射熱の影響を評価するために、32℃の環境条件では温熱ヒーター（900W）を使用した条件でも運動を実施させた。外耳道の 3 箇所（外耳道口、根部、遠位部）で温度を測定する機器を独自に開発した。運動開始前 5 分間の安静時から運動終了後 10 分間の安静時まで、開発した機器で外耳道温、さらに熱電対センサで食道温そして直腸温を連続測定した。輻射熱の条件を除く 3 つの環境条件で運動開始後 10～40 分の間に測定した 3 箇所の外耳道温を使用して、食道温を推定する回帰式を導出し、得られた推定値と実測値を比較した。

3 つの外耳道温から食道温を推定するために 18 種類の重回帰式を作成し、そのうち最適であったものは決定係数 (R^2) が 0.904 であった。いずれの環境条件でも、推定値は、実測値の時間変化に良く追随した。輻射熱が存在する条件では、推定値のほうが約 0.1℃高くなった。

推定値の重回帰式に外耳道口外側の項を含めることで決定係数が改善したことは、外耳道温が環境温によって大きな影響を受けることを示していると考えた。労働現場の環境条件は多彩で風速の条件も加わることから、今後、本研究で開発した食道温推定法の妥当性を実際の現場で検討する必要があると考えられる。

申請者は、独自に作製した機器を用いて測定した外耳道の 3 箇所の温度をもとに、連続的かつ簡便に食道温を推定する方法を開発した。この方法により、24℃～40℃の環境条件で正確に核心温を推定出来ることが明らかになった。申請者の開発した方法は、種々の労働現場での応用が期待される。本学位論文は産業医学的に有意義である判断されたため、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 29 年 8 月 3 日

氏 名	中田 博文
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
<p>Development of a method for estimating oesophageal temperature by multi-locational temperature measurement inside the external auditory canal (外耳道内の多点温度計測による食道温推定法の開発)</p>	
論文要旨	
目的	
<p>労働現場における熱中症の発生には個人差があり、その予防対策として暑熱曝露による生体影響を測定しながら作業を調整する方法が考えられるが、実際の労働現場で核心温 (ISO 9886: 食道温、直腸温、鼓膜温、外耳道温、膀胱内温、腸管内温) を測定する方法は確立されていない。私たちは、労働現場で簡易に核心温を測定できる部位として侵襲性の少ない外耳道に注目してきたが、外耳道温は外気温や皮膚温にも影響されるため核心温を正しく測定できないという問題があった。本問題を解決するため、外耳道に 3 箇所測定点を設けて、核心温の中でも身体活動や環境温の変化をすばやく反映しやすい食道温を推定することを目的に研究した。</p>	
方法	
<p>健康な成人男性 11 名を対象に、産業医科大学人工気候室 (TBL-15FW5CPX 型、タバイエスペック) を使用して、3 つの環境条件 (室温 24℃、32℃、40℃、相対湿度はいずれも 50%、風速 0.15m/s 以下) で、エルゴメーターによる運動 (80W) を 45 分間実施させた。また、輻射熱の影響を評価するために、32℃ の環境条件では温熱ヒーター (900W) を使用した条件でも実施させた。外耳道温を測定するために耳栓形状物の遠位端、根部、外耳道口の 3 箇所に設置したサーミスタで外耳道温を測定して無線通信が可能な機器を開発した。運動開始前 5 分間の安静時から運動終了後 10 分間の安静時まで、開発した機器で測定した外耳道温、口から約 40~45cm の位置まで嚥下させて留置した熱電対センサで測定した食道温、肛門から約 15cm の位置まで挿入した熱電対センサによる直腸温の 3 つの体温指標を連続測定した。食道温または直腸温が 38.5℃ に達した場合はその時点で終了とした。輻射熱の条件を除く 3 つの環境条件で運動開始後 10~40 分の間に測定した 3 箇所の外耳道温を使用して食道温を推定する回帰式を導出し、得られた外耳道温の推定値とその実測値及び直腸温を比較した。</p>	
結果	
<p>すべての測定期間を通じて計測された食道温は $37.68 \pm 0.36^{\circ}\text{C}$ (平均値 \pm S.D.、以下同じ)、直腸温は $37.70 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$、外耳道温は遠位端、根部、外耳道口でそれぞれ $36.86 \pm 0.78^{\circ}\text{C}$、$36.40 \pm 1.24^{\circ}\text{C}$、$35.12 \pm 2.82^{\circ}\text{C}$ であった。運動の開始や終了の際に認めた温度変化は食道温や外耳道温のほうが直腸温より早かった。3 つの外耳道温から食道温を推定するために 18 種類の重回帰式を作成し、そのうち最適であったものは決定係数 (R^2) が 0.904 であった。推定値と実測値の差の中央値を被験者ごとに確認すると、-0.12°C から 0.17°C の範囲であった。いずれの環境条件でも、推定値は、実測値の時間変化に良く追従した。輻射熱が存在する条件では、推定値のほうが約 0.1°C 高くなった。</p>	
考察	
<p>運動実測した食道温が直腸温よりも鋭敏な温度変化を示すことは、生理学的な機序や先行研究の結果と一致した。推定値の重回帰式に外耳道口外側の項を含めることで決定係数が改善したことは、外耳道温が環境温によって大きな影響を受けることを示していると考えた。労働現場の環境条件は多彩で風速の条件も加わることから、今後、本研究で開発した食道温推定法の妥当性を実際の現場で検討する必要がある。</p>	
結論	
<p>私たちは、外耳道温を 3 箇所で測定することによって連続的かつ簡便に食道温を推定する方法を開発し、24℃~40℃の環境条件で良好な相関があることを明らかにした。</p>	