

氏名(生年月日)	与 田 仁 志
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2551 号
学位授与の日付	平成 21 年 2 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	双胎間輸血症候群の心筋病理—受血児における心筋肥厚の臨床病理学的意義—
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 78 卷 第 10・11 号 479-491 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 小林 慎雄 (副査) 教授 小田 秀明, 安藤 智博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

近年の生殖医療技術の進歩と普及に伴い、多胎児の周産期管理が増加する中で特に、1 絨毛膜性 2 羊膜性双胎 (MD twin) に合併する双胎間輸血症候群 twin to twin transfusion syndrome (TTTS) の存在が注目される。受血児において観察される心筋肥厚は、胎児心不全や出生後の心不全と関連し、TTTS の周産期予後を不良にする因子であると考えられる。未だ不明な点が多々存在する受血児の心病変について病理学的検討を試みた。

〔対象および方法〕

1993～2006 年の 14 年間に日本赤十字社医療センターに入院した多胎児 1,126 名について、同期間の単胎児 4,904 名と比較し mortality と morbidity を検討した。また、出生前後でエコー所見など詳細な情報が得られ、羊水除去などの周産期管理を要した重症 TTTS において、予後不良群と予後良好群を比較検討した。死亡例は 23 (受血児 12, 供血児 11) 例あり、剖検が許可された 7 例の受血児を病理学的検討の対象とし、コントロール群として在胎週数、体重が近似した剖検心を設定した。肉眼的所見として心筋重量や心筋壁厚を、組織学的所見として心筋細胞径、心筋細胞腫大の有無、単位面積あたりの心筋細胞数、間質の浮腫、グリコーゲン沈着、錯綜配列、心内膜線維弾性症、好酸性虚血性変化などを比較検討した。

〔結果〕

MD twin が 2 絨毛膜性 2 羊膜性双胎 (DD twin) に比し有意に生命予後が不良であることが判明した。さらに TTTS の存在が MD twin の生命予後に影響を与えた。重症 TTTS ではその発症時期、羊水量、出生前管理期間、在胎週数、出生体重、新生児期合併症で生命予後に差が生じた。胎児水腫の有無や心機能では有意差を認めなかったものの、病理学的検討の主眼とした受血児の心筋肥厚は全例で観察されたことから胎内での TTTS が慢性化した所見であると考えられた。受血児群の心重量は正常心筋重量を大きく上回り、心筋壁の肉眼的計測で、コントロール群に比し有意に厚い心筋壁を有するのみでなく、組織学的計測においても心筋細胞径が大きく、かつ単位面積あたりの細胞数が少ないことが判明した。従来、心肥大の原因とされた間質浮腫や錯綜配列など、その他の検討事項は受血児に特異的所見とは言えなかった。

〔考察〕

受血児の心筋壁肥厚の原因としては心筋細胞の増生というより心筋細胞の肥大が主要な要因であると考えられた。さらに、受血児の心肥大は心内膜線維弾性症を伴うといった、胎内での高血圧や後負荷過剰状態を反映した特徴を有していた。この所見は、生後は前負荷・後負荷過剰からの脱却により、生存例においては徐々に心筋壁肥厚の改善がみられるという追跡結果を支持する所見であった。双胎の予後に影響を与えた TTTS の心筋病理の特徴が明らかにされたことは今後、この疾患群に対する適切な治療の可能性が示されるなどの臨床的意義を持つ。

〔結論〕

MD twin の予後に影響する TTTS でみられる受血児の心肥大は胎内環境を反映した心筋壁肥厚によるもの

で、病理学的には心筋細胞の肥大が主要な要因であると考えられた。

論文審査の要旨

本論文は、多胎児の予後不良因子としての1絨毛膜性2羊膜性双胎に発生する双胎間輸血症候群(TTTS)において、受血児における心筋肥厚の病理発生に関して形態学的に解析し、臨床病理学的意義を明らかにしたものである。

受血児の心重量は対象群の心重量を上回り、有意に心筋壁肥厚を認めた。組織学的には左室、右室ともに対象群に比して心筋細胞径が大きく、かつ、単位面積あたりの細胞数が少ないことから、心筋細胞の肥大が主要な要因と考えられた。その心肥大には心内膜線維弾性症を伴うなど受血児の胎内での高血圧や後負荷過剰状態を反映した特徴を有し、これまで肥厚の原因とされてきた間質浮腫や心筋細胞の錯綜配列、心筋細胞内のグリコーゲン沈着は特異的所見とはいえなかった。

今回の結果は、受血児の心筋肥厚の成因と特徴を明らかにしたことで、血管拡張剤の使用など、TTTSに対するより適切な周産期治療の可能性を示唆するもので、学術的価値ある業績と認める。

65

氏名(生年月日)	ハナ 花 井	コウ 豪
本 籍		
学位の種類	博士(医学)	
学位授与の番号	乙第2552号	
学位授与の日付	平成21年2月20日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)	
学位論文題目	Renal manifestations of metabolic syndrome in type 2 diabetes (2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームと腎症の関連に関する研究)	
主論文公表誌	Diabetes Research and Clinical Practice 第79巻 第2号 318-324頁 2008年	
論文審査委員	(主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 新田 孝作, 尾崎 眞	

論文内容の要旨

〔目的〕

糖尿病性腎症の病態には不明な点が多く、多岐にわたると推察されている。近年、内臓肥満を病態の基盤とするメタボリックシンドロームが、心血管病および慢性腎臓病の両者に深く関与する可能性が考えられている。しかし、糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームおよび内臓肥満と腎症との関連については、これまでほとんど検討されていない。本研究は、日本人2型糖尿病患者において、メタボリックシンドロームおよびその構成因子、とくに内臓肥満と腎症との関連を明らかにすることを目的とした。

〔対象および方法〕

当科通院中の、正常あるいは微量アルブミン尿期の成人2型糖尿病患者1,003名(女性421名、男性582名、年齢 62 ± 12 歳[平均 \pm 標準偏差])を対象とした。血清クレアチニン(Cr)2.0mg/dl以上の患者は除外した。メタボリックシンドロームの診断は、2005年に提唱された日本人における基準を用いた。腎障害の指標として、尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)および推算糸球体濾過量(eGFR)を用い、微量アルブミン尿およびeGFRの低下をそれぞれ $30 \sim 299$ mg/g CrおよびeGFR 60ml/min/1.73m²未満と定義した。

〔結果〕

微量アルブミン尿を有する患者の割合は、メタボリックシンドローム合併群で37.3%であり、非合併群19.2%