2011. 12
特集号

国立大学法人 高知大学学報

（題字：相良祐輔学長）

高知大学学位授与記録第五十一号

法人企画課広報戦略室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第１５条に基づき、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。

＊＊

高 知 大 学 学 報

＊＊

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
甲医博第 134 号	岡上　裕介	Comparison of in-vivo bioactivity and compressive strength of a novel superporous hydroxyapatite with beta-tricalcium phosphates （新しい骨補填材料の生体内活性と力学的強度に関する実験的研究：超高気孔率ハイドロキシアパタイトとβ型リン酸三カルシウムとの比較）	1
甲医博第 135 号	秦　麗紅 (Qin Lihong)	Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan （日本の非都市部における精神病未治療期間の研究）	6

氏 名（本籍）	岡上　裕介（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲医博第 134 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	平成 23 年 10 月 31 日
学位論文題目	Comparison of in-vivo bioactivity and compressive strength of a novel superporous hydroxyapatite with beta-tricalcium phosphates （新しい骨補填材料の生体内活性と力学的強度に関する実験的研究：超高気孔率ハイドロキシアパタイトとβ型リン酸三カルシウムとの比較）
発 表 誌 名	Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery　(in press)

審査委員　主査　教授　山本　哲也
副査　教授　降幡　睦夫
副査　教授　小川　恭弘

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　　岡 上 裕 介

論　文　題　目　Comparison of in-vivo bioactivity and compressive strength of a novel superporoushydroxyapatite with beta-tricalcium phosphates
(新しい骨補填材料の生体内活性と力学的強度に関する実験的研究：超高気孔率ハイドロキシアパタイトとβ型リン酸三カルシウムとの比較)

(論文要旨)

【目的】整形外科分野において、種々の疾患に対する骨欠損に対し、骨移植、とりわけ自家骨移植が広く一般に用いられているが、採骨部への侵襲、供給量の限界や手術時間、出血量が増大するなどの問題がある。そこで、骨に代わる補填材料としてさまざまな人工骨が開発され使用されてきた。superporous hydroxyapatite (HAp-S) は、細胞が材料内部まで侵入することができる十分な大きさの気孔と、それらをつなぐ気孔間連通孔を持ち、さらに気孔壁表面にも micropore を有する新たな骨補填材料である。本研究の目的は、HAp-S の生体内における bioactivity および力学的特性を明らかにすることである。

【方法】実験は日本白色家兎（雄　2500g～3000g）24 羽を用いて行った。比較対象として、吸収性骨補填材料として広く一般に使用されている beta-tricalcium phosphates (β-TCP) を設定した。HAp-S または β-TCP を家兎の大腿骨顆部に埋入し、充填後 2 週、4 週、8 週、12 週の時点でそれぞれ安楽死させ、大腿骨遠位部を採取した。各群 6 羽ずつ標本を採取し、micro CT を用いて材料の吸収と新生骨の骨形成を定量評価し、また圧縮破壊試験で埋入部の圧縮強度を計測した。

【結果】Hap-S 群では、埋植後早期より材料中心部に至るまで気孔壁に沿った新生骨の侵入を認め、新生骨量は経時的に増加し、材料埋植後 2 週に比べ 8 週で 2 倍増 ($P<0.05$)、12 週で 3 倍増 ($P<0.01$) になっていた。β-TCP 群の新生骨量は、4 週で最大量となり、その後有意な変化はなく、12 週において 2 群間に有意差を認めた ($P<0.01$)。材料の吸収に関しては、両群ともに経時的に吸収を認めたが、8 週、12 週において β-TCP 群の方が有意に吸収されていた量が大きかった ($P<0.01$)。圧縮強度は Hap-S 群では、材料の骨侵入により経時的に増加し、材料埋植後 12w で材料強度の約 6 倍になっていた。一方 β-TCP 群は 2w で材料強度の約 2 倍の値を示したがその後の有意な増加は認めず、4 週、8 週、12 週において 2 群間に有意差を認めた ($P<0.05$)。

【考察】従来の HA に比して HAp-S が大きく異なる点は、十分な大きさの気孔間連通孔と気孔表面の micropore を有している点であり、細胞が材料内部まで容易に侵入することができ、材料内部での骨形成が可能になる。HAp-S と β-TCP は、いずれも、材料内部までの骨形成や吸収、骨置換に有利な構造を持つ。β-TCP は、HAP-S に比して焼結温度が低く、また Ca/P 比が低いため、材料自体の溶解度が高く、早期に吸収された。しかし、あまりにも早期に材料の吸収がなされると、骨形成の足場が少

なくなり、新生骨量の増加が抑制される。本研究においても、新生骨量はHAp-Sで有意に増加し、それとともに圧縮強度も高くなっていた。我々は、強度の必要な部分に骨補填材料として用いる場合は、骨形成の足場を残しつつ、緩徐に吸収されるHAp-Sの方が有利であると考える。

論文審査の結果の要旨

	氏　名	岡 上 裕 介

審 査 委 員	主 査 氏 名	山 本 哲 也	印
	副 査 氏 名	降 幡 睦 夫	印
	副 査 氏 名	小 川 恭 弘	印

題　目　Comparison of in-vivo bioactivity and compressive strength of a novel superporoushydroxyapatite with beta-tricalcium phosphates
（新しい骨補填材料の生体内活性と力学的強度に関する実験的研究：
超高気孔率ハイドロキシアパタイトとβ型リン酸三カルシウムとの比較）

著　者　Yusuke Okanoue, Masahiko Ikeuchi, Ryuichi Takemasa, Toshikazu Tani, Toshio Matsumoto, Michiko Sakamoto, Masanori Nakasu

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (in press)

要　旨

【背景・目的】整形外科分野においては、種々の疾患によって生じる骨欠損に対し、骨移植、なかでも自家骨移植が広く一般的に用いられているが、採骨部への侵襲、手術時間・出血量の増大、採骨量の制限などの問題がある。そこで、自家骨に代わる補填材料としてさまざまな人工骨が開発され、臨床使用されてきたが、まだまだ改良の余地が残されている。申請者らのグループは、細胞が材料内部まで侵入することができる十分な大きさの気孔とそれらを繋ぐ気孔間連通孔を持ち、さらには気孔壁表面にも Micropore を有する新たな骨補填材料である Superporous hydroxyapatite（HAP-S）を開発した。そこで、本研究においては、HAP-S の生体内における Bioactivity ならびに力学的特性を吸収性骨補填材料であるβリン酸3カルシウム（β-TCP）を比較対照として検討した。

【対象と方法】HAP-S または β-TCP を日本白色家兎（体重2.5～3.0Kg 雄）の大腿骨顆部に形成した骨欠損部に埋入し、埋入後 2、4、8 および 12 週の時点で大腿骨遠位部を採取した。各群 6 羽ずつから標本を作製し、MicroCT を用いて新生骨および残存骨補填材料の量を定量するとともに、骨補填材埋入部の圧縮強

度を圧縮破壊試験にて計測した。

【結果】HAP-S 群における新生骨量は経時的に増加し、埋入 2 週後に比べて 8 週後では約 2 倍（$p<0.05$）、12 週後では約 3 倍（$p<0.01$）と有意に増加した。これに対し、β-TCP 群では埋入 4 週後では 2 週後の約 2 倍と有意に新生骨量は増加したが（$p<0.01$）、その後は減少し、12 週後には 2 週後のレベルにまで低下し、2 群間に有意差が認められた（$p<0.01$）。骨補填材料の吸収に関してはいずれの材料の残存量も経時的に減少し、吸収が認められた。埋入 2 週および 4 週後における残存量は両群間に違いは認められなかったが、8 週および 12 週後においてはβ-TCP 群の残存量が HAP-S 群に比べ有意に低値であった（$p<0.01$）。

HAP-S 群の圧縮強度は経時的に増加し、4 週以降では材料そのものの強度に比べ有意に増強し（$p<0.01$）、埋入 12 週後では材料自体の強度の 6 倍にまで増強した。一方、β-TCP 群では埋入 2 週後で材料自体の強度の約 2 倍の強度を示したが、その後はやや低下し、埋入 4 週、8 週および 12 週後の時点において両群間に有意差が認められた（$p<0.05$）。

【考察】HAP-S はβ-TCP に比べ吸収速度が遅かったが、これは HAP-S がβ-TCP に比べて焼結温度が高く、さらには Ca/P 比が高いために溶解度が低く、その結果吸収されにくかったものと考えられる。新生骨量および圧縮強度はいずれも HAP-S の方がβ-TCP に比べ優れていた。これは、HAP-S が十分な大きさの気孔間連通孔と気孔表面の Micropore を有しているため、細胞が材料内部まで容易に侵入することができ、材料内部での骨形成が可能になったためと推察される。以上より、骨補填材料、とりわけ強度の必要な部分に用いる骨補填材料は、吸収が遅く、骨伝道能の優れた HAP-S が有利で、臨床上非常に有用と思われた。

本研究は、新たに開発された骨補填材料の Bioactivity ならびに力学的特性を明らかにし、臨床使用する上での有用性を示すとともに今後の更なる発展を示唆したものであり、医学的に価値あるものと思われる。よって、審査員一同は申請論文が高知大学博士（医学）の学位授与に値するものと判断した。

氏 名（本籍）	秦　麗紅（Qin　Lihong）（中国）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲医博第 135 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	平成 23 年 12 月 28 日
学位論文題目	Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan （日本の非都市部における精神病未治療期間の研究）
発 表 誌 名	Early Intervention Psychiatry (in press)

審査委員　主査　教授　安田　誠史
副査　教授　菅沼　成文
副査　教授　瀬尾　宏美

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　　秦 丽 红

論文題目　Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan（日本の非都市部における精神病未治療期間の研究）

（論文要旨）

【目的】

精神病未治療期間（DUP）は、精神病症状の発症から初めて抗精神病薬を服用するまでの期間を指す。この指標は疾患の転帰と関連することや、地域の精神保健サービスの普及を反映している点で、その意義が近年重要視されている。しかし、これまでの研究は主として西欧諸国で行われ我が国での研究は乏しかった。また都市部を中心とした研究が中心であり、非都市部における研究はきわめて少なかった。今回我々は、従来からの精神保健ケアシステムや日本的対人関係の特色を残している日本の非都市部を対象地域とし、統合失調症におけるDUPの測定とその社会的・臨床的関連要因を明らかにしようとした。

【方法】

本研究は高知県で行われた後方視的コホート研究である。対象は、2005年4月1日～2007年3月31日に県内11の医療機関を受診した統合失調症の患者108人で、11機関の内訳は総合病院精神科4、単科精神科病院6、精神科クリニック1であった。この患者数は、高知県における統合失調症の推定初発患者の約30%に相当した。

医療機関をこの間に受診した外来患者を連続的に調査し、1）ICD-10で統合失調症と診断され、2）年齢が15-55歳の患者を含めた。診断は、共著者2名のうちの1人が確認し、評価者間信頼係数はκ=0.88と良好であった。DUPの判定は特徴的精神病症状の発現から生涯最初の抗精神病薬服用までの期間とし、測定の評価者間信頼性はICC=0.85と良好であった。

関連要因として、1）性別・年齢・教育などの人口統計学的要因、2）家族による受診の勧め、受診時同伴者の有無などの救助探索的要因、3）発症年齢、発症様式、症状重症度、1年後転帰などの臨床的要因を収集した。発症様式と症状重症度は評価者間一致を高めるためのトレーニングを行い、いずれも高い信頼性が得られた。本研究のプロトコールは、高知大学医学部倫理委員会の承認を得た。

【結果】

研究基準を満たした患者は108人であった。性別では女性がやや多く、平均発症年齢は27.4歳、初回受診時の平均年齢は30.1歳であった。患者の多くは仕事を持たず、家族と同居していた。患者の54%

は単科精神病院、44%は総合病院精神科、2%は精神科クリニックを受診した。大部分が家族の勧めで受診し、その際家族が付き添っていた。

DUP の中央値（範囲）は 10.5（0.1-312）月、平均（標準偏差）は 34.6（59.7）月であった。5 年を超える非常に長い DUP の患者は 22 人（18.5%）であった。また処方された抗精神病薬の平均用量はクロルプロマジン換算で 281.5 mgであり、中身は主として非定型抗精神病薬であった。得られた主要な結果は以下の通りである。

1．DUP と関連した要因は、発症年齢（年齢が若いほど DUP が長い）と発症様式（急性発症の方が DUP が短い）であった。

2．雇用、居住地域、施設からの距離、施設の違いは DUP と関連しなかった。

3．DUP は治療開始後 12 か月時点での改善を独立的に予測した。

【考察】

対象患者は外来の連続受診例であること、対象機関に偏りはないこと、居住地域が一般県民のそれとほぼ同じであることより、今回のサンプルは地域を代表するものと見なせる。

平均 DUP は約 3 カ月で、これまでの報告の中で最も長い所に位置した。その理由として、単科精神病院の患者が多かったこと、精神科クリニックの少ない地域であること、精神疾患に対する偏見が非都市部ほど強いことが考えられた。

DUP と転帰とが関連したことは過去の研究と一致した。多くの患者は家族の援助を受けて受診しており、DUP を短くするには家族への支援が重要と考えられた。特に精神科治療に関する社会的関心が乏しく偏見が強い地域では、家族に対する適切な情報を提供することがより一層重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

氏　名	秦　麗紅

審査委員	主査氏名	安田誠史	印
	副査氏名	菅沼成文	印
	副査氏名	瀬尾宏美	印

題　目　Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan
（日本の非都市部における精神病未治療期間の研究）

著　者　Qin Lihong, Shinji Shimodera, Hirokazu Fujita, Ippei Morokuma, Atsushi Nishida, Naoto Kamimura, Masafumi Mizuno, Toshi A Furukawa, Shimpei Inoue

発表誌名、巻（号）、ページ（　～　）、　年　月
Early Intervention Psychiatry (2011/9/22 accepted now in production)

要　旨

【目的】 精神病未治療期間（duration of untreated psychosis, 以下 DUP）は、精神病症状の発症から初めて抗精神病薬を服用するまでの期間である。DUP は精神病の転帰と関連することや、地域での精神保健サービスの普及状況を反映しているという点で、臨床精神医学的のみならず社会精神医学的にも重要視されている。しかし、これまでの研究は主として西欧諸国で行われ我が国での研究は乏しかった。また都市部を中心とした研究が中心で、非都市部における研究はきわめて少なかった。申請者らは、これまでの日本の精神医療の特徴や、患者と家族との関係性の日本的特色が残っている非都市部で、統合失調症患者の DUP の実態と、DUP の長さに関連する社会的因子と臨床的因子を検討した。そして、日本の非都市部における精神病患者の DUP 短縮を目指すうえでの課題を明らかにした。

【方法】 対象は、2005 年 4 月-2007 年 3 月に高知県内 11 の医療機関（総合病院精神科 4、単科精神科病院 6、精神科クリニック 1）を受診した統合失調症の患者 108 人であった。この患者数は、高知県における統合失調症の推定初発患者数の約 30%に相当した。

該当期間中の外来患者全員を連続的に調査し、1) 診断名が International Classification of

Diseases-10th revision に基づく統合失調症で、2) 年齢が 15-55 歳の患者 108 人を解析対象とした。診断は、共著者 2 人が独立に、診療録に基づいて行なった。診断に関する評価者間信頼性は κ 値が 0.88 と良好であった。DUP の測定では、共著者 2 人が、診療録に基づき、特徴的精神病症状の発現から生涯最初の抗精神病薬服用までの期間を測定した。DUP 測定に関する評価者間信頼性は級内相関係数が 0.85 と良好であった。

DUP の関連要因として、診療録から、1)性別、年齢、同居家族などの社会人口学的特性、2) 家族による受診の勧め、受診時同伴者の有無などの救助探索的要因と、3)発症年齢、発症様式、症状重症度などの臨床的要因を収集した。また、治療開始 6 ヵ月後と 12 ヵ月後の転帰を、診療録に基づいて、Clinical Global Impression improvement score (以下、CGI-improvement score) を使って評価した。診療録に基づく発症様式と症状重症度の測定については、評価者間一致を高めるためのトレーニングを行い、いずれについても高い信頼性が得られた。本研究のプロトコールについては、高知大学医学部倫理委員会の承認を得た。

【結果】 解析対象となった患者 108 人のうち女性は 57 人 (53%) で、平均発症年齢は 27.4 歳、初回受診時の平均年齢は 30.1 歳であった。86 人 (80%) が家族と同居していた。患者の 54%は単科精神病院、44%は総合病院精神科、2%は精神科クリニックを受診した。78 人 (72%) が家族の勧めで、85 人 (79%) が家族に付き添われて受診した。処方された抗精神病薬は主として非定型抗精神病薬で、平均の処方用量はクロルプロマジン換算で 281.5 mg であった。

DUP の中央値 (範囲) は 10.5 (0.1-312) ヵ月、平均 (標準偏差) は 34.6 (59.7) ヵ月であった。

DUP を被説明変数、検討した関連要因のうち主要なものを説明変数とする重回帰分析では、DUP と有意に関連した要因は、発症年齢 (年齢が低いほど DUP が長い)、初診時年齢 (年齢が高いほど DUP が長い) および発症様式 (急性発症の方が DUP が短い) の 3 つであった。12 ヵ月後の転帰を明らかにできた 58 人を対象に、CGI-improvement score を被説明変数、DUP とその主要な関連要因を説明変数とする重回帰分析を行なうと、DUP だけが治療開始 12 か月後の転帰と関連した。

【考察】 本研究での平均 DUP は 35 ヵ月で、日本の都市部での先行研究で報告されている平均 DUP (14-32 ヵ月) より長かった。非都市部では都市部に比べ、精神科クリニックが少なく、入院主体から外来主体への精神医療の転換が住民側に認知されている度合いも少なく、精神病治療に対する偏見が強いと考えられる。これらの背景が、非都市部の患者の DUP が長くなったことに影響した可能性がある。

本研究の対象者の約 80%が家族に付き添われて受診したことからも、非都市部の精神病患者では、家族が治療開始に重要な役割を果たしている。本研究は、非都市部では、家族に対して、患者の年齢および症状の発症様式と DUP との関連について適切な情報提供を行なうことが、DUP の短縮につながる可能性を示唆している。

DUP が短いと、脳内の器質的あるいは機能的変化が初期の段階から抗精神病薬による治療が開始されるため、精神病の転帰が良好になると考えられている。従って、精神病患者の DUP の短縮は、その地域の精神医療の水準と質とを向上させることにつながると期待される。患者の家族に、DUP に関連する発症年齢と発症様式について適切な情報提供を行なうことが、DUP の短縮につながることを示唆した本研究は、日本の非都市部だけでなく、日本よりも DUP が長い発展途上国での、精神医療の水準と質とを向上させる取り組みに貢献しうると評価できる。

以上の内容を踏まえ、審査員全員が、本研究は、高知大学博士（医学）の学位授与に値するものであると判断した。