

論文審査の要旨

本論文は肝切除術後の麻酔覚醒に関する研究で、現在もっとも一般的に使用されている吸入麻酔薬であるセボフルランを用いて全身麻酔施行後、セボフルラン投与中止後における呼名開眼や気管チューブ抜管までの時間をエンドポイントとして肝切除をしない単なる上腹部手術をコントロールとして、比較検討している。

その結果、肝切除群ではコントロール群に比較して、気管チューブ抜管までの時間が有意に約5分延長し、一定時間以内に抜管できる率の比であるハザード比が0.484で肝切除群では対照群の約2分の1であることが示された。肝切除群では出血量や血中アルブミン量にも術後有意差があったことが、麻酔薬であるセボフルランの薬物動態的効果に差を引き起こした可能性などが考察されている。

臨床フィールドにおける麻酔薬作用の検討として薬理的な意味があると同時に、手術室や術後回復室の効率的運用を考察する場合に、極めて価値ある内容であり学位論文として相応しいと審査した。

26

氏名 (生年月日)	タカ 高 橋 和 浩
本 籍	
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2449 号
学位授与の日付	平成 19 年 10 月 19 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	小児特発性ネフローゼ症候群における頻回再発予測指標としてのヘルパー T2 細胞によるインターロイキン 4 産生能の検討—初発未治療例における前向きコホート研究—
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 77 卷 第 5 号 244-251 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 八木 淳二, 堀 貞夫

論文内容の要旨

〔目的〕

小児特発性ネフローゼ症候群 (INS) は、ステロイドに対する反応性は良好なものの頻回に再発することが臨床上の重大な問題である。INS の原因は不明であるが、T 細胞機能異常が主たる病因と考えられている。本研究では、ヘルパー T1 (Th1)・T2 (Th2) 細胞数やそれぞれの細胞の主たる産生サイトカインであるインターフェロン- γ (IFN- γ) とインターロイキン 4 (IL-4) の血清濃度プロフィールが、小児 INS における頻回再発の予測に有用かどうかについて検討した。

〔対象および方法〕

初発例で、その後の臨床経過から頻回再発 (FR) 型と非 FR 型とに明確に区別可能であった 10 例 (FR 型 5 例, 非 FR 型 5 例) を対象に、前向きコホート研究を行った。ステロイド治療は国際小児腎臓病研究 (ISKDC) プロトコルに従い、また FR および非 FR の診断も ISKDC の定義に準じた。初回治療開始前、初回治療寛解 1 週後と 4 週後に採血を行い、フローサイトメトリーを用いて末梢血 Th1 (CD4 陽性・IFN- γ 陽性・IL-4 陰性)・Th2 (CD4 陽性・IFN- γ 陰性, IL-4 陽性) 細胞数を、そして ELISA 法にて血清 IFN- γ , IL-4 濃度をそれぞれ測定した。

〔結果〕

FR 群では、発症時の Th2 細胞数が非 FR 群や対照群より有意に増加していた ($p < 0.01$)。発症時の血清 IL-4 濃度と血清 IL-4 インデックス (Th2 細胞 1 個あたりの血清 IL-4 濃度) は、FR 群・非 FR 群ともに対象群と比べ

て有意に低値を示した($p < 0.001$, $p < 0.01$). その後, 非 FR 群は寛解 4 週後に対照群と同程度まで回復したのに対し, FR 群では低値が持続した. なお, 血清 IFN- γ 濃度は, 大多数の検体で検出感度以下であった.

〔考察〕

Th1・Th2 細胞機能バランス異常が小児 INS の病態に関与している可能性が示されてきた. 今回の検討では, Th2 細胞数と血清 IL-4 濃度の異常が示されたが, IL-4 の抗蛋白尿作用を考慮すると, FR 型 INS 例では寛解 4 週後の時点でも Th2 細胞による IL-4 産生能の障害が持続しているために, 頻回に再発するのではないかと考えられた.

〔結論〕

FR 型 INS では, Th2 細胞の IL-4 産生低下の持続がその病態に関与していること, そして初発時における Th2 細胞数と初発治療寛解 4 週後の時点での血清 IL-4 濃度測定が, 今後 FR となるかどうかの予測に有用な指標になり得る可能性が示された.

論文審査の要旨

本論文は, 小児特発性ネフローゼ症候群の病態としての免疫調節異常に関して, ヘルパー T 細胞の動態から検討したものである. 初発例を検討することが困難であるため, この領域の論文は少ない.

本研究の結果で興味深い点は, 頻回再発群において Th2 細胞の IL-4 産生能が持続的に低下していることである. IL-4 は末梢血単核球からの血管透過性因子の放出を抑制するという報告があり, IL-4 の低下が蛋白尿を惹起する可能性を指摘している.

よって, 小児特発性ネフローゼ症候群の患児において, 血中 IL-4 濃度を測定することは, 頻回再発を予測する有効な手段になると考えられ, 本研究の臨床的意義を認める.

氏名 (生年月日)	ソエ 副	ジマ 島	マコト 誠
本 籍			
学位の種類	博士 (医学)		
学位授与の番号	乙第 2451 号		
学位授与の日付	平成 19 年 10 月 19 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	Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene with adverse events with co-trimoxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus (日本人全身性エリテマトーデス患者における ST 合剤の副作用と N-acetyltransferase 2 遺伝子多型の関係)		
主論文公表誌	Arthritis Research & Therapy 第 9 巻 第 2 号 R23 頁 2007 年		
論文審査委員	(主査) 教授 山口 直人 (副査) 教授 泉二登志子, 松岡 雅人		

論文内容の要旨

〔背景・目的〕

Sulphamethoxazole-trimethoprim (ST 合剤) は主に免疫抑制状態で発生するニューモシスチス肺炎 (PCP) の治療, 予防に効果的な薬剤である. 免疫抑制剤使用下の全身性エリテマトーデス (SLE) では PCP がみられることがある. そのため, 免疫抑制状態の SLE 患者には PCP 予防のため ST 合剤の予防投与が行われるが, 予防量で