10

氏名(生年月日)	西村　勝治（ニシムラ　カツジ）
本　　籍	
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	乙第2519号
学位授与の日付	平成20年7月18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	**Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus** **（血液-脳関門の障害は全身性エリテマトーデスにおけるステロイド誘発性精神障害の危険因子である）**
主論文公表誌	Psychoneuroendocrinology　第33巻　395-403頁　2008年
論文審査委員	（主査）教授　石郷岡　純 （副査）教授　内山真一郎，加藤　義治

論文内容の要旨

〔目的〕

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）において高率に発症するといわれるステロイド誘発性精神障害（corticosteroid-induced psychiatric disorders; CIPDs）の頻度および危険因子を明らかにする．

〔対象および方法〕

1999年8月から2004年12月までに本学青山病院膠原病リウマチ内科に連続的に入院し，SLEの増悪のためにステロイドが開始あるいは増量された患者のべ161例のうち，中枢神経（central nervous system; CNS）ループス22例を除く139例を対象として前向きコホート研究を行った．ステロイドの開始/増量後8週間以内に新たに精神症状が出現し，かつステロイドの減量に伴って消退したものをCIPDsと定義し，感染や代謝異常などによる二次性の精神症状を除外した．危険因子の同定のために，CIPDsが発症した群（14例）と発症しなかった群（ステロイド量をマッチングした97例）との間で，治療前の臨床的特徴，血液検査，神経学的検査（脳波，脳MRI，髄液検査を含む）の所見を比較した．さらに潜在性のCNS病変を検討するために，神経学的検査所見をCNSループス群と比較した．

〔結果〕

139例中14例（10.1%）にCIPDsが発症した．ロジステック回帰分析の結果，CIPDsの独立した危険因子は血液-脳関門（blood-brain barrier; BBB）の障害の指標である$Q_{albumin}$（髄液と血清とのアルブミン比）の異常（オッズ比33.3；95%信頼区間3.64-304；$p=0.002$）と血清補体価の低下（オッズ比0.91；95%信頼区間0.83-1.00；$p=0.047$）であった．CIPDsが発症した群の45%（11例中5例）に$Q_{albumin}$の異常を認めた．CIPDsが発症した群では発症しなかった群より$Q_{albumin}$値が高値だったが，CNSループス群ではさらに高値を示した（Jonckheere-Terpstra検定，$p<0.001$）．

〔考察〕

CIPDsを厳しく定義したため，頻度は過小評価されている可能性がある．BBBの障害は従来CNSループスとの関連で注目され，抗体が血中からCNSに移行することがCNSループス発症の端緒と考えられている．文献上，SLEにおけるBBBの障害とCIPDsとの関連を指摘した報告はない．ステロイドのCNSへの移行が促進された可能性があるが，両者の因果関係は証明されていない．

〔結論〕

SLEにおけるCIPDsの頻度は10%であり，危険因子は$Q_{albumin}$の異常と血清補体価の低下であった．SLEにおけるBBBの障害はCNSループスのみならず，CIPDsにも関連していることが示唆された．

論 文 審 査 の 要 旨

本論文は全身性エリテマトーデス患者を対象として，ステロイド誘発性精神障害の頻度と危険因子を明らかにするために行われた前向きコホート研究である．研究デザインとして優れている点は，中枢神経ループスとの鑑別が困難なステロイド誘発性精神障害を厳密に定義していること，髄液を含む神経学的な検査がステロイド治療前に行われていること，前向きコホートであること，統計的手法として危険因子を特定するために多変量解析が用いられていることにある．血液-脳関門の透過性亢進がステロイド誘発性精神障害の最も重要な危険因子だったという指摘は，その病因・病態を考える上でも大変興味深い．この研究成果は長期にわたる膠原病内科との共同研究に基づくものであり，何よりも著者の臨床研究に対する地道な努力に負うところが大きい．

結果として，わが国のコンサルテーション・リエゾン精神医学において類を見ない独創的で質の高い研究となった．

11

氏名(生年月日)	竹尾幸子（タケオ サチコ）
本籍	
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	乙第2520号
学位授与の日付	平成20年7月18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	**腋窩リンパ節転移陽性乳癌における原発巣とリンパ節転移巣のHER2発現状況についての検討**
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌　第78巻　第4号　189-197頁　2008年
論文審査委員	（主査）教授　亀岡　信悟 （副査）教授　小林　槇雄，八木　淳二

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

Human epidermal growth factor receptor type 2（HER2）は，ヒト癌遺伝子により産生される膜蛋白質受容体で，抗腫瘍薬トラスツズマブの標的蛋白である．現在トラスツズマブの適応は原発巣のHER2発現状況により決定されているため，術後再発乳癌において原発巣と転移巣のHER2発現状況が一致しているかは，トラスツズマブの治療効果を予測する上で極めて重要な問題である．今回我々は原発巣切除時リンパ節転移を呈していた乳癌症例の原発巣およびすべての転移リンパ節のHER2発現状況をスコア化し詳細に比較し検討を行った．

〔対象および方法〕

平成12年6月から平成14年11月までに当科で根治術を施行した原発性乳癌365例のうちリンパ節転移を認めた107例を対象とし，原発巣とその転移リンパ節787個すべてにimmunohistochemistry（IHC）法の一つであるハーセプテストを実施し，スコア化，比較検討を行った．

〔結果〕

原発巣とリンパ節転移巣のHER2スコア一致率は69.2%（107例中74例）であった．不一致症例33例中，原発巣のスコアより転移リンパ節の最大スコアが低い症例は13例（39.4%），高い症例は11例（33.3%）であった．同一症例中転移リンパ節間のスコア不一致を16例に認めた．8例11個のリンパ節上で同一リンパ節内に異なるスコアの転移巣の混在を認めた．

107例中41例（38.3%）の原発巣にHER2染色性不均一を認めた．原発巣とリンパ節転移巣のHER2スコアの