

氏名	アイノダ ユウスケ 相野田 祐 介
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2758 号
学位授与の日付	平成 25 年 1 月 25 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	<b>Analysis of clinical features of non-HIV Pneumocystis jirovecii pneumonia</b> (非 HIV 感染者のニューモシスチス肺炎における臨床的特徴に関する解析)
主論文公表誌	Journal of Infection and Chemotherapy 第 18 巻 第 5 号 722-728 頁 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 泉二登志子 (副査) 教授 八木 淳二, 川島 眞

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

ニューモシスチス肺炎 (PCP) は日和見感染症の 1 つであり, 細胞性免疫不全者で発症する。細胞性免疫不全の原因が HIV 感染症以外の場合では進行が早く, 一般的に早期の治療が必要とされている。しかしながら具体的にどの程度治療が遅れると, どのくらい臨床経過が悪化するかについてのデータは今までに全く不明確なままである。今回, 治療の遅れによる不利益を明確にするため, 発症から治療開始までの期間と, 気管内挿管や予後などとの相関について研究を行った。

### 〔対象と方法〕

2008 年 11 月から 2010 年 10 月までの間, 東京女子医科大学病院において, 非 HIV 感染者で PCP の診断となった患者を後方視的に調査した。発熱, または呼吸器症状などが出現した日を発症日とし, 治療開始までの日数を確認した。治療期間が 1 週間未満のものは除外した。

### 〔結果〕

対象症例は 24 例 (男性 10 例, 女性 14 例) であり, 事前の予防内服を行っている症例はなかった。発症から治療開始までの中央値は 7 日間であった。気管内挿管群と非挿管群 (12 : 12) で分けたときに, 発症から治療開始までの期間は 9 : 5.5 と有意差をもって気管内挿管群で治療の遅れが見られた ( $p=0.0071$ )。予後に関しては, 発症 40 日目から 80 日目の期間で, 気管内挿管群で死亡が多い傾向にあったが, 有意差は認めなかった ( $p=0.642$ )。発症から治療開始までの期間 7 日をカットオフとした場合, 気管内挿管となるかどうかについては感度 100%, 特異度 75% だった。一方で, 90 日以内の死亡群と生存群で分けた場合, 発症から治療開始までの期間に有意差は認めなかった。

### 〔考察〕

今回, 発症から治療開始までが 7 日以上の場合, 気管内挿管が必要となる重症化のリスクが有意に高まることが初めて示された。これにより, 今後 HIV 感染症を除く細胞性免疫不全者での PCP は, 発症から 7 日以内に治療を行うことで気管内挿管が必要なほどの重症化を回避できる可能性が高まることが示された。一方で, 予後には差がなかったが, これは基礎疾患のばらつきによるものと思われる。引き続き研究が必要であると考え。

### 〔結論〕

非 HIV 感染者における PCP は, 7 日以内に治療開始することで, 重症化を回避できる可能性が示された。

## 論文審査の要旨

HIV 感染症以外の原因によるニューモシスチス肺炎 (PCP) は, 進行が早く早期治療が必要であるが, どの程度治療が遅れると臨床経過が悪化するかは不明である。治療の遅れによる不利益を明確にするため, 発症から治療開始までの期間と, 気管内挿管や予後などとの相関について研究を行った。2008 年 11 月から 2 年間の間, 東

京女子医科大学病院において、非 HIV 感染 PCP 対象症例は 24 例で、発症から治療開始までの中央値は 7 日間であった。気管内挿管群と非挿管群に分けると、発症から治療開始までの期間は 9:5.5 日と有意差をもって気管内挿管群で治療の遅れが見られた。発症から治療開始までの期間 7 日をカットオフとした場合、気管内挿管となる可能性は感度 100%、特異度は 75%であった。発症から治療開始までの期間と予後との関連は認めなかった。非 HIV 感染 PCP は、発症から 7 日以内に治療を開始することで気管内挿管が必要なほどの重症化を回避できる可能性が高まることが示された。

氏名	堀内 喜代美
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2759 号
学位授与の日付	平成 25 年 1 月 25 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	<b>An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution</b> (多発性内分泌腺腫瘍症 1 型における原発性副甲状腺機能亢進症患者の遺伝型-表現型の分析: 単一施設での経験)
主論文公表誌	Surgery Today published online 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 齋藤加代子, 三谷 昌平

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

多内分泌腺腫瘍症 1 型 (以下 MEN1) は副甲状腺, 膵臓, 下垂体に腫瘍をきたし, 頻度は約 10 万人に 1~10 人と推測される, 常染色体優性遺伝の疾患である。MEN1 の責任遺伝子は 1997 年に同定されているが, その遺伝子変異部位と臨床症状との関連はいまだ不明である。そこで, MEN1 の原発性副甲状腺機能亢進症における遺伝子型-表現型, 遺伝型とその予後の関連性について検討した。

### 〔対象および方法〕

1983 年から 2009 年までに原発性副甲状腺機能亢進症の診断で副甲状腺摘出術を施行された 46 家系, 68 人を対象とした。MEN1 の診断根拠は, (1) 副甲状腺が多発腺腫大を認め, 病理学的に過形成の診断がついていること, (2) Brandi らによる MEN1 の診断基準を満たしていること, の 2 点とした。

説明と同意を得て DNA を抽出し解析し MEN1 遺伝子変異陽性の患者を対象として後ろ向き研究を行った。随伴病変の発現, その他の疾患の発現, 死因について, MEN1 遺伝子変異における変異様式と変異部位との関連を検討した。なお副甲状腺手術後の生存率は Kaplan-Meier 法を用いた。

### 〔結果〕

68 人中遺伝子検査に同意した 42 人全てにおいて MEN1 遺伝子は陽性であった。そのうち臨床情報が不明な 10 人を除いた 19 家系 32 人の解析を行った。男性 5 人, 女性 27 人, 手術時年齢は平均 45.6 歳, 経過観察期間は平均 153 ヶ月であった。MEN1 随伴病変は, 原発性副甲状腺機能亢進症がもっとも多く (100%), 次に膵神経内分泌腫瘍 (50%), 下垂体腫瘍 (47%) の順であった。変異部位は exon2 が最も多く 4 家系 10 人, 次いで exon3 に 3 家系 5 人であった。exon2 から 10 まですべて欠損している大欠損が 1 家系 3 人に認められた。副甲状腺手術後の全生存率は 5 年で 99.6%, 10 年で 95%, 20 年で 74.5%であった。MEN1 関連死因は 5 人 (16%) に認め, 内