
博士論文要旨

論文提出者 渡邊 功

学位の種類 博士(医学)
学位記の番号 甲第1480号
学位授与の日付 平成25年6月14日
学位授与の要件 最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員 教授 伏木信次・教授 池谷 博・教授 松田 修

論文題目及び掲載誌

Watanabe I, Shigeta M, Inoue K, Matsui D, Ozaki E, Kuriyama N,
Ozasa K, Yamamoto T, Kanamura N, Watanabe Y.

**Personal Factors Associated with Smoking Among Marginalized and Disadvantaged Youth in Japan:
A Strong Relationship between Smoking and Convenience Store Use**
International Journal of Behavioral Medicine 2013; 20: 504-513.

審査結果の要旨

全日制高校生のみが対象となった2008年の全国調査では、定時制高校生が含まれていない高校生の喫煙率は男子8.6%、女子4.6%であり、1996年から2008年で喫煙者割合は約2/3まで低下した。2007年のShimaneらの報告では定時制高校3校では喫煙と飲酒が蔓延していた。また、自動販売機での購入において成人認証のためのIC cardが2008年に導入されたが、未成年の喫煙防止にはあまり効果がなかった。

そこで、申請者は定時制高校生徒と全国調査の全日制高校生の喫煙状況の比較すること、コンビニエンスストア(CS)の利用も含めた定時制高校生の喫煙と関連する因子を検討することを目的として本研究を実施した。2008年4月から2009年3月にかけて関西地方の定時制高校6校の生徒に対して無記名自記式質問票調査を行った。主要項目に欠損を認めた19人及び19歳以上の138人は除外し、540人を解析対象とした。本調査で、性・年齢・喫煙経験・喫煙状況・家族内喫煙者の有無・生活習慣・健康観を質問した。男女間の喫煙状況の比較には χ^2 検定を用い、喫煙者而非喫煙者の睡眠時間の比較にはt検定を用いた。Logistic回帰を用い、オッズ比(OR)、95%信頼区間(95%CI)、p値を求めた。対象者の平均年齢は 16.3 ± 1.0 歳であり、男性314人(58.1%)、女性226人(41.9%)であった。男女の喫煙経験割合・喫煙率には有意差を認めなかった。全日制高校生に比較し、定時制高校生の喫煙経験割合・喫煙率は非常に高値を示し、特に女性で顕著であった。喫煙者是非喫煙者に比し有意

に睡眠時間が短かった(6:55時間vs7:21時間)が、就寝時刻及び起床時刻で有意差は認めなかった。家族内喫煙者を持つ者はない者に比べて有意に喫煙傾向にあった(OR=2.54)。飲酒経験有りは喫煙と強い関連を認めた(OR=42.1)。喫煙とCS利用回数は有意な関連を認め、正の量反応関係を認めた(毎日行く、OR=12.5;時々行く、OR=3.63; p for trend<0.01)。男性においては朝食の欠食が喫煙と関連を認め(OR=2.05)、勉強をする者是非喫煙傾向を認めた(OR=0.56)。女性においてはテレビ視聴時間(≥ 3 時間、OR=0.23;0-3時間、OR=0.33)、Internet利用時間(OR=0.51)が喫煙に抑制に働いていた。喫煙状況と健康観では、明らかな関連は認めなかった。定時制高校生の喫煙には、健康に対する信念よりも朝食の欠食等の生活の乱れや家族・友人等の生活環境が大きく影響していると考えられた。また、CSではタバコ広告が氾濫しており、喫煙開始に影響を与えている可能性があった。

以上が本論文の要旨であるが、定時制高校生における喫煙状況および喫煙に関連する因子を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

参考文献(3編)

- 1) Matsui D, Shigeta M, Ozasa K, Kuriyama N, Watanabe I, Watanabe Y. Factors associated with influenza vaccination status of residents of a rural community in Japan. BMC Public Health 2011; 11.

- 2) 繁田正子, 松井大輔, 渡邊 功. 卒煙 (禁煙) の医学. 京府医大誌 2010; 119: 405-415.
- 3) 渡邊能行, 繁田正子, 栗山長門, 三谷智子, 尾崎悦子, 吉川 綾, 松井大輔, 渡邊 功, 濱田ひとみ. 最近, 増えた消化管疾患・減った消化管疾患. 総合臨 2009; 58: 1874-1878.

論文提出者 坂井 宏 実

学位の種類 博士 (医学)
 学位記の番号 甲第 1481 号
 学位授与の日付 平成 25 年 7 月 12 日
 学位授与の要件 最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
 論文審査委員 教授 伊藤義人・教授 松田 修・教授 山田 恵

論文題目及び掲載誌

Sakai H, Kokura S, Ishikawa T, Tsuchiya R, Okajima M, Matsuyama T, Adachi S, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T.
Effects of Anticancer Agents on Cell Viability, Proliferative Activity and Cytokine Production of Peripheral Blood Mononuclear Cells
 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 2013; 52: 64-71.

審査結果の要旨

一般的に化学療法は骨髄や末梢リンパ組織などの免疫細胞に対して抑制的に働くと考えられているが, 近年, 抗がん剤が免疫系を増強する方向に働くとする報告もある. 化学療法と免疫療法を併用することで相乗的な抗腫瘍効果を生ずる可能性が示唆されるが, 現在, 殺細胞性抗がん剤の免疫細胞に対する働きは明らかではない. 申請者は, 化学療法と免疫療法を組み合わせた有効な併用療法の構築を念頭に, 末梢血単核球 (PBMC) に対する抗がん剤の影響について検討を行った.

まず, PBMC の生存能に対する抗がん剤の影響を検討した. 健康人から血液を採取し, 種々の濃度の抗がん剤 (5FU, CDDP, CPT-11, GEM) と 2 時間反応させ, 生存能を WST-8 で測定した. その結果, 抗がん剤曝露群は非曝露群と生存能に有意差を認めなかった. 次に, PBMC の増殖能に対する影響を検討した. 抗がん剤と反応させた PBMC を PHA 5 $\mu\text{g/ml}$ で刺激し, BRDU を添加し 24 時間後に取り込みを測定した. その結果, 5FU, CPT-11 においては, 抗がん剤曝露群と抗がん剤非曝露群に増殖能に有意差はなかったが, CDDP においては 50 μM の濃度で, GEM では濃度依存的に有意に抑制された. 次に, PBMC のサイトカイン産生能に対する影響を検討した. 抗がん剤で反応させた PBMC を PHA で刺激し 48 時間培養した後, 上清中のサイトカイン (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ) を ELISA で測定した. その

結果, 5FU, CDDP においては IL-2 の産生が有意に抑制されていた. IL-10 でも同様の傾向を認めたが有意差は認めなかった. CPT-11 においては 10 μM 以上の濃度で TNF- α は抑制され, IL-2 はどの濃度でも有意に抑制された. IL-10 と IFN- γ は有意差を認めないものの抑制傾向を示した. GEM においては 10 μM の濃度で IFN- γ の産生は有意に増加し, IL-2 はその他の抗がん剤の場合と異なり抑制されなかった. TNF- α は 50 μM , 100 μM の濃度で抑制された. IL-10 は有意差を認めないものの濃度依存的に抑制傾向を示した.

このように GEM には 10 μM の濃度において PHA 刺激により IFN- γ の産生を増加させる, その他 3 種の抗がん剤に無い作用が認められた. そこで, 次に, GEM (10 μM) がリンパ球の population に与える影響と IFN- γ 産生細胞比率に与える影響を検討した. GEM に曝露させた PBMC を PHA で刺激し 48 時間培養の後 FACS を施行した. CD4 (+) および CD8 (+) T 細胞の比率は GEM 曝露で影響を受けなかったが, CD4 (+) Foxp3 (+) の Treg の比率は有意に抑制された. IFN- γ 産生は CD4 (+) T 細胞において GEM 曝露により有意に増加したが, CD8 (+) T 細胞では影響を認めなかった.

これらの結果より, GEM は Treg を抑制することで PBMC からの IFN- γ 産生を高める可能性があると考えられ, 免疫療法との併用によりさらなる効果の増強に結

びつく可能性があると考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、各種抗がん剤の免疫細胞への影響を詳細に検討し、免疫療法と化学療法の併用において基盤となる情報を提供した点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (1 編)

1) Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Okajima M,

Matsuyama T, Sakai H, Okumura Y, Adachi S, Yoshida N, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ando T, Uno K, Naito Y, Yoshikawa T. Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer. Clin Biochem 2012; 45: 207-211.

論文提出者 岡田 頼久

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第2095号
学位授与の日付	平成25年7月12日
学位授与の要件	学力の確認及び論文審査合格
論文審査委員	教授 松田 修・教授 山田 恵・教授 奥田 司

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Okada Y, Yamaguchi K, Nakajima T, Nishikawa T, Jo M, Mitsumoto Y, Kimura H, Nishimura T, Tochiki N, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Kagawa K, Okanoue T, Itoh Y.
Rosuvastatin Ameliorates High Fat and High Cholesterol Diet-induced Nonalcoholic Steatohepatitis in Rats
Liver International 2013; 33: 301-311.

審 査 結 果 の 要 旨

本邦では非アルコール性脂肪性肝疾患(以下:NAFLD)の患者数は1000万人以上と推定され、メタボリック症候群の肝臓での表現型とされている。高LDLコレステロール血症治療薬であるスタチン製剤は、脂質低下のみならず抗炎症・抗酸化作用による動脈硬化抑制などその作用は多岐にわたる。肝臓ではスタチンによる肝星細胞を介した線維化抑制作用の報告があるが、肝脂肪化やインスリン抵抗性をむしろ増悪させるとの報告もあり、未だに不明な点が多い。申請者は、NAFLDの中でも線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎(以下:NASH)に対するスタチンの効果を検討するために、ヒトNASHに類似すると近年報告された高脂肪高コレステロール食(以下:HFHC食)によるラットNASHモデルを作成し水溶性スタチンであるロスバスタチンの効果を検討した。

申請者は、肝脂肪化をH&E及びオイルレッドO染色、肝重量/体重比、肝組織中の脂質定量で検討した。肝炎は肝機能、肝内のTNF α やIL-6の発現レベル、肝組織の炎症細胞浸潤の程度で判定した。肝線維化はTGF β ・CTGF・collagenの発現レベル、Sirius Red染色、 α SMA

の免疫染色で判定した。NASHの主因とされる肝内過酸化脂質は、肝内のFFA・8-OHdG濃度や4-HNEの免疫染色で評価し、ミトコンドリアやペロキシゾームの β 酸化関連遺伝子及びカタラーゼ活性で活性酸素の消去系を評価した。結果、ロスバスタチン投与群では脂質合成系遺伝子であるsrebp-1cの発現抑制がみられ、HFHC食で誘導されたNASHの脂肪化改善を示した。肝炎については、ロスバスタチン投与群では肝内のTNF α やIL-6の発現レベルの低下、ALTの低下、組織学的に炎症細胞浸潤の軽減を認めた。線維化に関しては、線維化マーカーであるTGF β やCTGF, collagenの発現がロスバスタチンで著明に抑制されており、組織学的にも肝線維化の減少、肝星細胞の活性化の抑制が確認された。最後に、過酸化脂質に関しては、ミトコンドリアの β 酸化には変化がみられなかったが、ペロキシゾームの β 酸化関連遺伝子であるアシルCoAオキシダーゼが上昇、活性酸素消去系であるカタラーゼの活性上昇がみられ、肝内のFFAや8-OHdGの濃度低下、4-HNE減少が確認された。ロスバスタチンによるペロキシゾームの活性化が活性酸素除去に

働き NASH 改善に寄与したと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、ロスバスタチンによる NASH 改善効果が証明され、その機序が活性酸素除去の経路であるペロキシゾームの活性化を介することを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (3 編)

1) Nakajima T, Nakashima T, Yamaoka J, Shibuya A, Konishi E, Okada Y, Jo M, Nishikawa T, Itoh Y, Yoshikawa T. Greater age and hepatocellular aging are independent risk factors for hepatocellular carcinoma arising from non-B non-C non-alcoholic chronic liver

disease. *Pathol Int* 2011; 61: 572-576.

2) Jo M, Nishikawa T, Nakajima T, Okada Y, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Iwai M, Kagawa K, Itoh Y, Yoshikawa T. Oxidative stress is closely associated with tumor angiogenesis of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterology* 2011; 46: 809-821.

3) Nishikawa T, Nakajima T, Katagishi T, Okada Y, Jo M, Kagawa K, Okanoue T, Itoh Y, Yoshikawa T. Oxidative stress may enhance the malignant potential of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation. *Liv Int* 2009; 29: 846-856.

論文提出者 西 村 健

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第 2096 号
学位授与の日付	平成 25 年 7 月 12 日
学位授与の要件	学力の確認及び論文審査合格
論文審査委員	教授 加藤則人・教授 奥田 司・教授 八木田和弘

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y.

Prediction of a Favorable Clinical Course in Hepatitis C Virus Carriers

with Persistently Normal Serum Alanine Aminotransferase Levels: A long-term Follow-up Study

Hepatology Research 2013; 43: 557-562.

審 査 結 果 の 要 旨

トランスアミナーゼが持続的に正常 (persistently normal serum alanine aminotransferase, PNALT) である hepatitis C virus (HCV) キャリアは、トランスアミナーゼが上昇している C 型慢性肝炎の患者に比べ、肝線維化の進行は緩徐であるとされている。また、PNALT の HCV キャリアと C 型慢性肝炎患者のインターフェロンを基本とした治療効果は同等であると言われている。そこで PNALT の HCV キャリアの患者において ALT 異常値出現について予測することは、治療開始時期を決めるうえで有意義である。申請者は PNALT の HCV キャリア患者の ALT 異常値出現について予測するために、当院の外来に 10 年以上、原則として 3~6 ヶ月毎に通院した 49 人の PNALT の HCV キャリア患者の肝機能の推移を retrospective に検証した。49 人のうち 16 人は 10 年間の追跡期間終了までに ALT 値が 31 IU/L 以上となりペグイ

ンターフェロン α -2b とリバビリン併用療法により治療された。ほかの ALT 値 30 IU/L 以上となった患者は経過観察もしくはウルソデオキシコール酸により治療された。追跡終了点は ALT 値が 31 IU/L 以上となった点、もしくは最終通院時とした。PNALT の HCV キャリアの定義は、血清 HCV RNA が陽性であり、12 ヶ月以上の期間の 3 回以上の通院において血清 ALT 値が常に 30 IU/L 以下、血小板値が 15 万 / μ l 以上、BMI が 30 kg/m² 以下、C 型肝炎以外の肝臓病がないものとした。

初めに、PNALT の HCV キャリアのうち、ALT 値が 10 年間以上 30 IU/L 以下を保った患者 (n=8) とそうでなかった患者 (n=41) の臨床的特徴の違いを検討した。年齢、血小板数、BMI 値、ヘモグロビン値、HCV RNA 量、HCV 遺伝子型 (1 または 2 型)、フェリチン値、肝線維化スコア (F0/1,2)、肝炎症スコア (A0/1,2)、鉄沈着 (有/無)

は有意差が無かった。唯一、10年間以上ALT値が正常を維持した患者群では初診時ALT値がより低値であった(P=0.003)。次に、PNALT患者の初診時ALT値と臨床的結果を検討した。Receiver-operator curve (ROC)分析を行ったところ、ALT 30 IU/L以下を維持するための初診時のALTカットオフ値は19.5 IU/Lであった(感度75.6%、特異度87.5%、AUC 0.83、P=0.003)。初診時のALT値が19 IU/L以下の17人の患者の中で、9人が10年後も30 IU/L以下を維持していた。最後に閉経とALT値上昇の関係を検討した。女性のPNALTのHCVキャリア患者のALT異常値出現の年齢は閉経時期と考えられる45-55歳で最も頻度が高かった。閉経時期が既知の16人の患者の閉経開始年齢は48歳~56歳の間にあった。当院受診後に閉経時期を迎えた13人のうち10人は閉経後3年以内にALTが上昇し、3人は閉経の3年前に上昇していた。長期間ALT値が正常を維持した患者群では初診時のALT値が低く、女性にとっては閉経がALT値上昇のリスクとなる可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、C型慢性肝炎に対する適切な抗ウイルス療法を行ううえで重要な知見が本研究により得られた点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (3編)

1) Nishimura T, Yamaguchi K, Hashimoto H, Niimi T,

Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Sakamoto M, Ohnishi N, Nagao Y, Okita M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Treatment extension may benefit female genotype 1 chronic hepatitis C patients with complete early virological response to peginterferon-alpha-2b and ribavirin combination therapy. *Hepato Res* 2012; 42: 966-973.

2) Itoh Y, Nishimura T, Yamaguchi K, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Nagao Y, Sumida Y, Hashimoto H, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Yoshikawa T. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C patients infected with genotype 2 is associated with insulin resistance, hepatic fibrosis and affects cumulative positivity of serum hepatitis C virus RNA in peginterferon and ribavirin combination therapy. *Hepato Res* 2011; 41: 1145-1152.

3) Itoh Y, Nishimura T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Niimi T, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Takehara T, Hiasa Y, Onji M, Yoshikawa T. Simple formula to predict response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads. *Hepato Res* 2011; 41: 126-132.

論文提出者 横 溝 千 尋

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第2097号
学位授与の日付	平成25年7月12日
学位授与の要件	学力の確認及び論文審査合格
論文審査委員	教授 奥田 司・教授 八木田和弘・教授 加藤則人

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Yokomizo C, Yamaguchi K, Itoh Y, Nishimura T, Umemura A, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Fujii H, Tochiki N, Nakajima T, Okanoue T, Yoshikawa T.

High Expression of p300 in HCC Predicts Shortened Overall Survival in Association with Enhanced Epithelial Mesenchymal Transition of HCC Cells

Cancer Letters 2011; 310: 140-147.

審 査 結 果 の 要 旨

肝細胞癌は上皮間葉移行(以下: Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT)を契機に、より運動性の高い表現型を獲得し、被膜浸潤や脈管浸潤から肝内及び遠隔転移

を来し再発することで予後不良となる。よって、肝細胞癌のEMT制御は治療の重要なターゲットであると考えられる。申請者は、がん抑制遺伝子p53をアセチル化し

アポトーシスを誘導することでがん抑制に働くと考えられてきた p300 が、様々な転写因子の補助因子となり進行大腸癌や肝細胞癌で高発現していると近年報告されたことに注目し、肝細胞癌における p300 の発現と予後因子の関連をヒト臨床検体及び肝細胞株を用いて EMT 関連遺伝子を中心に解析を行った。

申請者は、ヒト肝癌の切除標本 45 症例において p300 の免疫染色を行い p300 が癌部で高発現し、その発現が TNM stage や微小血管浸潤、肝内転移と正の相関を示し、予後不良因子であることを統計学的に証明した。次に、p300 の発現が病理組織学的に脈管浸潤や肝内転移と有意な相関があることに着目し、肝細胞株を用いて p300 と EMT 関連遺伝子発現の検討を行った。

予想された通り、高い浸潤能を持つ低分化型肝細胞株である HLE は、比較的高分化型の肝細胞株である HepG2 や Huh7 と比較して p300 が高発現しており、以前の報告と同様に E-cadherin の発現が非常に低下していた。Small interfering RNA による p300 のノックダウン実験では、Huh7 と HLE において E-cadherin の発現が回復し、細胞浸潤・遊走能の低下がみられ、EMT が抑制されたと考えられた。また、最終的にアポトーシスに有意な差はみられなかったものの、p300 のノックダウンにより Huh7 と HLE では β カテニンの核内移行とサイクリン D1 の発現が低下することで細胞増殖能が抑制されていた。p300 と E-cadherin の発現における逆相関のメカ

ニズムを調べるために、E-cadherin の転写抑制因子の発現を検討したところ p300 のノックダウンにより Snail や Twist、HIF-1 の発現低下がみられた。さらに、HLE では p300 のノックダウンにより Twist のプロモーター活性の低下が確認された。以上から、Huh7 や HLE では p300 は E-cadherin を抑制する上流遺伝子群の発現上昇に寄与し E-cadherin を低下させることで EMT を促進していると考えられたが、HepG2 ではその作用は明らかではなかった。HepG2 は p53 が野生型であるが、Huh7 や HLE では変異しており p300 の p53 安定化作用によるアポトーシスの誘導が障害されていることで p300 の EMT 促進作用が前面に出たのではないかと推察した。

以上が本論文の要旨であるが、肝細胞癌における p300 の発現が予後不良因子であり EMT と強く関連していることを臨床検体および肝細胞株で明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (1 編)

- 1) Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Umemura A, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of IL-6 signaling exacerbates liver injury and suppresses antiapoptotic gene expression in methionine choline-deficient diet-fed db/db mice. *Lab Invest* 2011; 91: 609-618.

論文提出者 鳥海善貴

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第2098号
学位授与の日付	平成25年7月12日
学位授与の要件	学力の確認及び論文審査合格
論文審査委員	教授 池谷博・教授 中屋隆明・教授 渡邊能行

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Toriumi Y, Kamei T, Murata K, Takahashi I, Suzuki N, Mazda O.

Utility of Maoto in an Influenza Season Where Reduced Effectiveness of Oseltamivir Was Observed -a Clinical, Non-Randomized Study in Children

Forschende Komplementärmedizin 2012; 19: 179-186.

審 査 結 果 の 要 旨

オセルタミビル (Os) やザナミビル (Za) などのノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI) はインフルエンザに対する標準的な治療薬である。しかし 2007~08 年シーズンで

はインフルエンザ A (H1N1) の約 3% が Os 耐性であった。Za は耐性ウイルスの報告はほとんどないが、概ね 5 歳以上が適応である。一方、5 歳以下の小児はインフル

エンザ関連脳炎/脳症のリスクが高く、加えて低年齢の小児を持つ親我が子を早く治したいという希望が強い。それ故、低年齢の小児に対してインフルエンザ治療のさらなる選択肢が望まれる。麻黄湯は4種の生薬からなる漢方薬で、近年小児のインフルエンザAにおける解熱効果が報告された。しかし5歳以下の小児に焦点を置いた報告や、Os耐性インフルエンザが確認された直後のシーズンでの報告はこれまで無かった。そこで申請者は小児のインフルエンザにおける麻黄湯の有効性を調査した。

2009年1月～5月、発熱を伴い、インフルエンザ迅速キットで陽性を示した患者(5か月～15歳)を対象に、以下の治療が施行された:麻黄湯投与群;Os投与群;麻黄湯+Os投与群;Za投与群;麻黄湯+Za投与群。発熱期間が疾患の回復の指標に用いられた。

インフルエンザAでは、麻黄湯とZaは良好な解熱効果がみられたが、Osは単剤では良好な解熱効果がみられなかった。本研究が行われた2008～09年シーズンは、Os耐性インフルエンザA(H1N1)が広く流行し、国立感染症研究所はその99.6%がOs耐性であると報告しており、インフルエンザAと診断された本研究の患者の多くがこのインフルエンザA(H1N1)と考えられた。また本研究では、このようにOsの有効性が減弱していたと考えられるインフルエンザに多くの小児が罹患していた状況下で、とりわけ5歳以下で麻黄湯、及び麻黄湯+Osの有効性が認められた。インフルエンザBでは、治療群の人数が限られており確定的な結論は導きにくい。麻黄湯はOsやZaと同等の解熱効果が示唆された。

麻黄湯の成分にNAIと異なるインフルエンザウイルスの抑制機序が報告されているが、本成果は、ウイルスがNAIに対して耐性である無しに関わらず、麻黄湯には単剤投与でもNAIとの併用においても、インフルエンザ治療に対して幅広い適応が潜在していることを示唆した。それ故将来再びNAIに耐性のインフルエンザが流行した際、特に低年齢の小児において麻黄湯の有用性が期待される。

以上が本論文の要旨であるが、Osの有効性が減弱していたと考えられるインフルエンザ感染症において麻黄湯が有益であったことを明らかにし、特に吸入形式である点や適応の理由等でZaの使用が困難な5歳以下の小児においても有益であったという知見を得た点で、医学上価値を有すると考えられる。

参 考 論 文 (10編)

1) 鳥海善貴, 内山 温, 渡辺 浩, 井上 真, 山口清

次. 新生児期に発症した急性化膿性耳下腺炎の1例. 小児診療 2006; 69: 1215-1217.

- 2) Toriumi Y, Takusa Y, Uchiyama A, Kimura M, Sejima H, Yamaguchi S, Eda I, Nishino I, Nonaka I. Distal myopathy with rimmed vacuoles in a case of opercular syndrome. *Brain Dev* 2006; 28: 458-461.
- 3) Toriumi Y, Murata K, Taketani T, Uchiyama A, Ohie T, Yamaguchi S. A case of hyperinsulinism/hyperammonaemia syndrome: usefulness of the oral protein tolerance for the evaluation of treatment. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 182-183.
- 4) Murata K, Toriumi Y, Kamei T. Effect of Sho-Seiryu-To (Xiao-Qing-Long-Tang) on skin itching and peripheral eosinophil level in three elderly patients. *Orient Pharm Exp Med* 2005; 5: 167-171.
- 5) 鳥海善貴, 金井理恵, 木村正彦, 内山 温, 安田謙二, 田草雄一, 瀬島 斉, 山口清次. 悪性リンパ腫の化学療法中にreversible posterior leukoencephalopathy syndromeをきたした女児例. *日小児会誌* 2004; 108: 412-417.
- 6) 鳥海善貴, 内山 温, 田草雄一, 渡辺 浩, 内田由里, 木村正彦, 秦 幸吉, 宮崎康二, 山本和彦, 山口清次. 胎児期に著明な小脳低形成と滑脳症を認め出生後に先天性サイトメガロウイルス感染症と診断された1例. *小児科* 2003; 44: 1164-1168.
- 7) 内山 温, 金井理恵, 鳥海善貴, 安田謙二, 渡辺浩, 山口清次. 非ホジキンリンパ腫の治療中に汎発性帯状疱疹を発症した女児例. *小児科* 2002; 43: 1808-1811.
- 8) Kamei T, Toriumi Y, Tomioka H. Effect of Mao-bushi-saishin-to on infection of ofloxacin resistant bacteria and of unknown origin. *Complement Ther Med* 2000; 8: 276-279.
- 9) Kamei T, Nagura S, Toriumi Y, Kumano H, Kondoh T, Tomioka H. Effect of half the standard dose of Mao-bushi-saishin-to in two MRSA patients and one decubitus ulcer patient. *Am J Chin Med* 2000; 28: 301-304.
- 10) Kamei T, Kondoh T, Nagura S, Toriumi Y, Kumano H, Tomioka H. Improvement of C-reactive protein levels and body temperature of an elderly patient infected with *Pseudomonas aeruginosa* on treatment with Mao-bushi-saishin-to. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 235-239.