

結果：単変量解析（ χ^2 検定），ロジスティック回帰分析より重篤な併存疾患にのみ有意差がみられた。「重篤な併存疾患」を

係数 α とし、予測式内に代入する新しい術後呼吸機能予測式

$$F_{ppo} = [1 - \{(b - n) / (42 - n)\} \times \alpha] \times F$$

を考案した。術前予測値の $FEV_{1.0}$ （ $FEV_{1.0}$: forced expiratory volume in 1 second），6ヵ月目の $FEV_{1.0}$ 実測値等を代入して求めると $\alpha = 1.83$ となり，

$$F_{ppo} = [1 - \{(b - n) / (42 - n)\} \times 1.83] \times F$$

が得られた。この式を用いて，2008年6月から12月に至る患者のうち，根治肺葉切除施行し，重篤な併存疾患を持つ10症例で検証を行うと，10症例中7症例で近似（平均誤差 $1.79 \pm 0.32\%$ ）を得た。

結論：術後呼吸機能の異常な低下をもたらす因子として，重篤な併存疾患が重要であることが示唆された。この結果に基づき重篤な併存疾患を有する症例に対する術後呼吸機能予測式

$$F_{ppo} = [1 - (b - n) / (42 - n) \times 1.83] \times F$$

を考案した。更に考案した術後呼吸機能予測式を前向きに検討した結果，併存疾患を有する肺癌症例の術後呼吸機能予測に有用であることと考えられる。

氏名	守口将典
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1025号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	自己免疫性甲状腺疾患患者における膝島自己免疫に関する臨床的・遺伝的研究

論文審査委員(主査)	教授	池上博司
(副主査)	教授	船内正憲
(副主査)	教授	宮澤正顯

論文内容の要旨

【目的】

自己免疫性甲状腺疾患（AITD）と1型糖尿病はいずれも臓器特異的自己免疫性疾患であり、これまで1型糖尿病患者における甲状腺自己免疫に関して多数の報告がある。しかし、AITD患者における膵島自己免疫の実態やその臨床的・遺伝的背景に関しては明らかでない。そこで本研究では、AITD患者の膵島自己免疫の有病率を明らかにするとともに、抗体陽性者の臨床的、遺伝的特徴を解明することを目的とした。

【方法】

AITD患者866人（バセドウ病546人、橋本病320人）を対象とし、対照群として、非自己免疫性甲状腺疾患221人、及び定期健康診断を受けた健常対照者191人を用いた。AITD患者と対照群で、GAD抗体陽性率及び抗体価を比較するとともに、GAD抗体陽性AITD患者における糖尿病の頻度、臨床的特徴、遺伝的背景（*HLA-DRB1*、*DQB1*と*CTLA4*遺伝子型）を、抗体陰性患者と比較した。

【結果】

AITD患者のGAD抗体陽性率は健常対象者に比し、有意に高値（5.8% vs. 0.6%, $P < 0.001$ ）であった。糖尿病有病率はGAD抗体陽性AITD患者において抗体陰性者に比し、有意に高率（40.0% vs. 10.1%, $p < 0.0001$ ）であり、GAD抗体陽性者の中では高抗体価群で低抗体価群に比し有意に高率（64% vs. 16%, $p = 0.001$ ）であった。糖尿病合併AITD患者の中で比較すると、GAD抗体陽性者は陰性者に比し糖尿病発症年齢が有意に若く、BMIが有意に低値、HbA1c値が有意に高値、インスリン使用率が有意に高率であった。GAD抗体陽性AITD患者においては、1型糖尿病感受性ハプロタイプである*DRB1*0405-DQB1*0401*が抗体陰性者及び健常対照者に比し、有意に高頻度であった。*CTLA4*の+6230G>A多型（rs3087243）はAITDと有意な関連を示したが、GAD抗体の有無とは関連を認めなかった。

【考察】

本研究の結果、AITD患者は、GAD抗体の陽性率が健常対照者に比し有意に高いこと、GAD抗体陽性AITD患者は抗体陰性者に比し糖尿病を高率に合併すること、糖尿病患者は1型糖尿病の臨床的特徴を有すること、遺伝子型解析では1型糖尿病感受性のHLAハプロタイプが高頻度、抵抗性ハプロタイプが低頻度であることが明らかとなった。この結果は、AITD患者では高率に膵島自己免疫を認め、その多くが1型糖尿病の臨床的・遺伝的背景を有していることを示すものであり、AITD患者における膵島関連自己抗体の測定ならびに1型糖尿病の発症・進展への対応が重要であることを示唆している。

【結論】

AITD患者においてGAD抗体が高率に陽性を示し、陽性者では高率に糖尿病を有すること、GAD抗体陽性AITD患者の糖尿病は臨床的、遺伝的に1型糖尿病の特徴を有することが示された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成21年12月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第34巻 第4号
	公 表 内 容	平成21年12月 日 発行予定
	全 文	

【目的】

自己免疫性甲状腺疾患(AITD)と1型糖尿病はいずれも臓器特異的自己免疫性疾患であり、これまで1型糖尿病患者における甲状腺自己免疫に関して多数の報告がある。しかし、AITD患者における膵島自己免疫の実態やその臨床的・遺伝的背景に関しては必ずしも明らかでない。そこで本研究では、AITD患者の膵島自己免疫の有病率を明らかにするとともに、抗体陽性者の臨床的、遺伝的特徴を解明することを目的とした。

【方法】

AITD患者866人(バセドウ病546人、橋本病320人)ならびに対照者412人(非自己免疫性甲状腺疾患221人、定期健康診断を受けた健常対照者191人)を対象とした。AITD患者と対照者で、GAD抗体陽性率及び抗体価を比較するとともに、GAD抗体陽性AITD患者における糖尿病の頻度、臨床的特徴、遺伝的背景(*HLA-DRB1*、*DQB1*と*CTLA4*遺伝子型)を、抗体陰性患者と比較した。

【結果】

AITD患者のGAD抗体陽性率は健常対象者に比し、有意に高値(5.8% vs. 0.6%, $P < 0.001$)であった。糖尿病有病率はGAD抗体陽性AITD患者では抗体陰性者に比し、有意に高率(40.0% vs. 10.1%, $p < 0.0001$)であり、GAD抗体陽性者の中では高抗体価群で低抗体価群に比し有意に高率(64% vs. 16%, $p = 0.001$)であった。糖尿病合併AITD患者の中で比較すると、GAD抗体陽性者は陰性者に比し糖尿病発症年齢が有意に若く、BMIが有意に低値、HbA1c値が有意に高値、インスリン使用率が有意に高率であった。GAD抗体陽性AITD患者においては、1型糖尿病感受性ハプロタイプである*DRB1*0405-DQB1*0401*が抗体陰性者及び健常対照者に比し、有意に高頻度であった。*CTLA4*の+6230G>A多型(rs3087243)はAITDと有意な関連を示したが、GAD抗体の有無とは関連を認めなかった。

【考察】

AITD患者においては、GAD抗体の陽性率が健常対照者に比し有意に高いこと、GAD抗体陽性者は抗体陰性者に比し糖尿病を高率に合併すること、GAD抗体陽性糖尿病患者は1型糖尿病の臨床的特徴を有することが示され、遺伝解析においても1型糖尿病感受性のHLAハプロタイプが高頻度、抵抗性ハプロタイプが低頻度であることが明らかとなった。これらの結果は、AITD患者では高率に膵島自己免疫を認め、その多くが1型糖尿病の臨床的・遺伝的背景を有していることを示すものであり、AITD患者における膵島関連自己抗体の測定ならびに1型糖尿病の発症・進展への対応が重要であることを示唆している。

【結論】

AITD 患者において GAD 抗体が高率に陽性を示し、陽性者では高率に糖尿病を有すこと、GAD 抗体陽性 AITD 患者の糖尿病は臨床的、遺伝的に 1 型糖尿病の特徴を有することが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、自己免疫性甲状腺疾患(AITD)患者における膵島自己免疫の有病率を明らかにし、膵島関連自己抗体陽性者の臨床的、遺伝的特徴を検討したものである。多数例の AITD 患者を対象とした詳細な解析により、AITD 患者において膵島自己免疫を有する患者が有意に高率であること、膵島関連自己抗体陽性者における糖尿病有病率が有意に高いこと、抗体陽性糖尿病患者は臨床的・遺伝的に 1 型糖尿病の特徴を有すること、AITD 患者で膵島関連自己抗体が高値の場合にはインスリン治療を必要とする糖尿病へ発展する傾向があることが示された。以上より、本論文は、AITD 患者における膵島関連自己抗体の陽性率と、抗体陽性者における臨床的、遺伝的特徴を明確に示し、AITD 患者における膵島自己免疫の診断と 1 型糖尿病の発症・進展への対応の重要性を示す研究内容であるといえる。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会(平成 22 年 2 月 8 日)での審査を行った結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。

氏名	辰 巳 千 栄
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第 1026 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis Using Serum Fibrotic Markers, Transient Elastography (FibroScan) and Real-Time Tissue Elastography (血清線維化マーカー、FibroScan、Real-Time Tissue Elastography を用いた肝線維化の非侵襲的測定法)
論文審査委員 (主査)	教授 工 藤 正 俊
(副主査)	教授 伊 藤 浩 行
(副主査)	教授 村 上 卓 道