HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 小児呼吸器感染症の病態と治療法の検討 ： ヒトボカウイルス感染症とインフルエンザ［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 中川, 直子 |
| Description | 配架番号：2125 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第11601号 |
| Issue Date | 2014-12-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/57760 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Naoko_Nakagawa_review.pdf, 審査の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中川直子

| | | |
|---|---|---|
| | 主査 | 教授　西村正治 |
| 審査担当者 | 副査 | 教授　渥美達也 |
| | 副査 | 教授　有川二郎 |
| | 副査 | 教授　橋野　聡 |

## 学 位 論 文 題 名

小児呼吸器感染症の病態と治療法の検討：ヒトボカウイルス感染症とインフルエンザ
（The pathogenesis and treatment of respiratory tract infections in children : Human bocavirus and influenza virus infections.）

この研究は、小児呼吸器感染症領域において新しく発見されたヒトボカウイルス（以下 HBoV と略す）感染症の病態解析と、既知の感染症としてインフルエンザを取り上げ 2 種類の吸入型ノイラミニダーゼ阻害薬（ザナミビルとラニナミビル）の治療効果の比較検討、という二つのテーマにより構成される研究である。

審査にあたり、渥美達也教授から、申請者がこの低い頻度であるが呼吸器感染症の患者から HBoV1-4 が検出されたことをどう考えるか、と質問があった。申請者は、HBoV1 に関しては呼吸器感染症患者からの報告が多く、呼吸器感染症に何らかの影響を及ぼしているとは思われるが、他の呼吸器ウイルスとの同時検出が多いことも HBoV の特徴であり、直接的な病原性や、間接的に HBoV の存在が他のウイルスへ影響を及ぼしている可能性も考えられる、と回答した。渥美達也教授から、インフルエンザ研究に関して各吸入薬の処方数はどのように予測したか、と質問があった。申請者は、研究計画で、前年度の市販後調査から、研究対象となる小児の年齢層では二種類の吸入薬はほぼ処方割合は半々で、個々の施設の偏りはあっても多施設にした場合には二薬剤はおおよそ同数の処方数となると予測を立てた、と回答した。橋野聡教授から、HBoV 研究で、複数回検査した患者の内訳はどうか、と質問があった。申請者は、複数回調べた患者は 76 人で、年齢は多くが生後半年から 2 歳、複数回の間隔は半年から一年以上で、異なるエピソードの受診と検査と思われ、また、その患者はかかりつけ医としてよく通院している患者だった、と回答した。橋野聡教授から、HBoV が検出された患者には何か特異的な症状があるのか、また重症化などの報告は、との質問があった。申請者は、HBoV が検出される患者は、発熱、咳嗽、鼻水、など非特異的な呼吸器感染症の症状であること、過去の報告では、先天性心疾患の乳児が重症の呼吸器感染症を発症し HBoV の単独検出があった報告や成人で悪性リンパ腫の患者が肺炎になり肺胞洗浄液から HBoV が検出された報告があったことを回答した。橋野聡教授から、二峰性のときにウイルスが再増加しているのか、と質問があった。申請者は、二峰性は低頻度で二峰性のタイ

ミングで来院してウイルス量を測定することは難しいが、数名二峰性時の検体を採取した結果では、ウイルスが検出された症例と検出されなかった症例とがあり、ウイルスが再増加していた可能性、ウイルスはいなくともインフルエンザで低年齢児に一定の割合で起こる免疫学的な応答を見ている可能性がある、と回答した。有川二郎教授からは、インフルエンザはA型に比較しB型での吸入薬の効果が弱いのは薬剤のウイルスの作用レセプターへの親和性の違いなのか、との質問があった。申請者は、2薬剤とも他の研究ではインフルエンザA型に比較してB型への50%阻害濃度が高いという報告がある、と回答した。有川二郎教授から、抗インフルエンザ薬はこの2薬剤のどちらがいいとか、この研究からのメッセージはあるか、との質問があった。申請者は、低年齢児は熱が長く続く傾向があること、ラニナミビルを投与したほうが二峰性の頻度が高かったことから、低年齢の児に吸入薬を処方する際にはザナミビルを処方するほうが適切であると思われた、と回答した。西村正治教授からは、どちらの研究も残念な点があり、ウイルスが検出され呼吸器感染症に関連があるかを調べる際に、急性期と回復期の症状のデータを比べることが大切で、この研究のプロトコールを考えるときに症状のある時と回復した時との咽頭ぬぐい検体を調べることにしていたら、その検出の違いで呼吸器感染症との関係性をもっと強く証明できたのではないか、との研究計画の時点での改善点の指摘があった。西村正治教授は、インフルエンザの研究を始めるに際し2薬剤にどういう効果があると仮説としたか、と質問があった。申請者は、この研究のモデルにした日本臨床内科医会が2001年から行っているインフルエンザスタディで、成人でのこの2薬剤の解熱効果を比較した結果があり、治療開始から24時間後の時点ではザナミビルの方が解熱率が高かった、という報告があり、小児でも熱の記録を詳細に取れば、ザナミビルがラニナミビルより早く熱が下がるのではないかと仮説を立てた、と回答した。西村正治教授は、二峰性はあっても熱の全体の長さが変わらないのであれば特に問題はないのではないか、との質問があった。申請者は、二次感染や合併症はなくとも、特に低年齢児では熱が長引いたり、二峰性の経過をとることがあるとを臨床医に伝えた意味はある、と回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども合わせ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。