

氏 名	澤田 哲郎
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	乙第 736 号
学位授与年月日	平成 29 年 6 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	慢性進行性間質性肺炎の臨床経過における修飾因子に関する検討
論 文 審 査 委 員	(委員長)教授 小 山 信一郎 (委 員)教授 遠 藤 俊 輔 准教授 松 原 大 祐

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

喫煙が特発性非特異性間質性肺炎 (idiopathic NSIP: iNSIP) と膠原病関連非特異性間質性肺炎 (collagen vascular disease-associated NSIP: CVD-NSIP) に及ぼす影響を明らかにすること。

### 2 研究方法

当科において、1995 年 1 月から 2012 年 5 月までに、当院で胸腔鏡下肺生検を施行し、臨床所見、画像所見とともに総合的に診断した、iNSIP 16 例と CVD-NSIP 15 例を対象とし、喫煙歴を有する喫煙群と喫煙歴のない非喫煙群とに分け、各症例における患者背景、肺機能検査、Krebs von den Lungen6 (KL-6)、surfactant proteinD (SP-D)、気管支肺胞洗浄液所見、および 2 年間の臨床経過を比較検討した。また NSIP31 例を 16 例の iNSIP と 15 例の CVD-NSIP に分け、同様の検討を行った。

### 3 研究成果

肺機能検査では、喫煙群 (n=15) において%FVC  $74.5 \pm 7.5\%$  で非喫煙者 (n=16) とくらべて有意に高く、FEV1.0/FVC  $78.3 \pm 20.4\%$  であり、拡散能は喫煙群で%DLco/VA  $72.4 \pm 10.6\%$  であり、非喫煙者とくらべて有意に低かった。血清 SP-D 値は  $487 \pm 342\text{ng/ml}$  と喫煙群で有意に高値を示した。喫煙群と非喫煙群の無増悪生存曲線は、非喫煙群が喫煙群に比し有意に良好であった ( $p=0.0489$ )。また、喫煙、非喫煙群ともに IP の悪化による死亡例はなく、予後に差を認めなかった。また治療を開始してから 2 年間で NSIP が悪化した症例は、喫煙群 15 例中 6 例、非喫煙群 16 例中 2 例で、NSIP が悪化した 8 例のうち 5 例は 40 pack-year 以上の重喫煙者であった。

### 4 考察

今回は、NSIP パターンの間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) における喫煙の臨床的特徴や IP の悪化への影響に関する検討を行った。喫煙群は、非喫煙者と比較して FEV1.0%の低下と%FVC の上昇を示し、%DLco/VA は有意に低下していた。HRCT 上気腫性変化を認めたのは喫煙群 15 例のうち 2 例のみであったが、HRCT 上では認められないが喫煙により肺気腫様変化が生じた結果、肺の弾性収縮圧が低下することにより、気道の開存を支持する力が弱くなり気道閉

塞が起こりやすくなる。その結果、FEV1%の低下を認め、さらにチェックバルブ機構の働きにより肺の過膨張が進み、肺線維化による肺容量減少と相殺し、%FVC が上昇を示したものと考えられた。また、喫煙群において DLco/VA が有意に低値であったことは、喫煙が拡散能に影響を与えて

いることが示唆された。IP 患者における喫煙は肺泡毛細血管膜の肥厚、肺泡の虚脱および破壊による有効換気面積の減少、肺の血流障害、換気・血流比不均衡による相乗効果によってガス交換は障害され、DLco が顕著に低下するものと考えられる。IP では拡散能が低いほど予後不良と報告されており、IP を評価する際、喫煙歴の有無を確認し喫煙歴のある場合、スパイロメトリに加えて肺拡散能の評価をすることが重要であると考えられる。

また、iNSIP や CVD-NSIP における喫煙、非喫煙群の SP-D 値を比較した結果、喫煙群で高い傾向を認めた。SP-D は親水性の糖蛋白質で C 型レクチンのコレチン・サブグループに属し、II 型肺泡上皮細胞に特異的に発現する。血清 SP-D 値は喫煙者で高く、喫煙と血清 SP-D 値の関連が報告されており、本研究の結果はこれまでの報告を支持するものであった。しかし、血清 SP-D 値を上昇させる正確なメカニズムは明らかになっていない。現在最も広く受け入れられている仮説によると、SP-D は肺泡と毛細血管間の透過性によって肺内から血中へ移行する。さらに Aoshiba らは喫煙刺激によって引き起こされた酸化ストレスが II 型肺泡上皮細胞の老化を引き起こしていると報告している。以上から、喫煙により II 型肺泡上皮細胞の老化・障害を引き起こし、肺泡と毛細血管間の透過性が亢進し毛細血管に流入した結果、血清 SP-D 値が上昇した可能性が考えられる。

本研究では、iNSIP と CVD-NSIP との間に予後の差を認めなかった。しかし、喫煙群 15 例中 6 例、非喫煙群 16 例中 2 例が治療を開始してから 2 年後までに NSIP が悪化した。喫煙群で NSIP が悪化した 6 例中 5 例が 40 pack-year 以上の重喫煙者であった。以上の結果から、経過中に IP の悪化を示す NSIP 症例の一部で既喫煙が影響している可能性が考えられ、特に 40 pack year 以上の重喫煙者においては注意深く経過を追う必要があると考えられた。今後さらに症例数を蓄積し、IP のマーカーである血清 KL-6 値や血清 SP-D 値、肺機能、胸部 CT 所見の経過を追ひ、喫煙が NSIP パターンの IP の臨床経過や生命予後に及ぼす影響を検討する必要があると考えられた。

## 5 結論

経過中に NSIP の悪化を示す症例の一部で既喫煙が影響している可能性が考えられ、特に 40 pack year 以上の重喫煙者においては注意深く経過を追う必要があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

論文は、非特異性間質性肺炎〈nonspecific interstitial pneumonia: NSIP〉における喫煙の関与を明らかにする目的で、当科における喫煙歴のある特発性 NSIP(idiopathic NSIP: iNSIP)および膠原病関連 NSIP (collagen vascular disease-associated NSIP ; CVD-NSIP) の臨床的特徴や経過を、喫煙歴のない対照群と比較検討したものである。

全症例胸腔鏡下肺生検を行って病理学的に背景が確定されており、また、膠原病の診断について

も専門医の判断を仰いでいた。特に 40pack-year の重喫煙者において、DLco/VA および SP-D と非常に高い相関を示しており、興味深かった。新規性のある論文である事は、評価されたが、今後さらに症例を重ねるとさらに良い論文になるであろう事が指摘された。

以上より、学位に相応しい論文であると認定し、合格とした。

## 試問の結果の要旨

非特異性間質性肺炎パターンの間質性肺炎における喫煙の影響」についてプレゼンテーションされた。プレゼンテーションは、明朗、快活に行われた。

論文は、非特異性間質性肺炎〈nonspecific interstitial pneumonia: NSIP〉における喫煙の関与を明らかにする目的で、当科における喫煙歴のある特発性 NSIP(idiopathic NSIP : iNSIP)および膠原病関連 NSIP (collagen vascular disease-associated NSIP ; CVD-NSIP) の臨床的特徴や経過を、喫煙歴のない対照群と比較検討したものである。

全症例胸腔鏡下肺生検を行って病理学的に背景が確定されており、また、膠原病の診断についても専門医の判断を仰いでいて、症例の選択において適切な対応をされていた。考察についても一つ一つのテーマについて丁寧に考察されていた。新規性のある論文である事が評価されたが、今後さらに症例を重ねると、さらに良い論文になるであろう事が指摘された。また、審査委員からの質疑応答にも丁寧に答え、論文の修正訂正事項について真摯に対応され、審査委員全員一致で学位論文に相応しいと判断した。