

氏名	飯島 裕基
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 785 号
学位授与年月日	令和 2 年 2 月 27 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	肉芽腫性肺疾患における疫学および合併症に関する検討
論文審査委員	(委員長) 教授 佐藤 健夫 (委員) 教授 遠藤 俊輔 教授 牧野 伸子

論文内容の要旨

1 研究目的

過敏性肺炎とサルコイドーシス (サ症) は肉芽腫性肺疾患を代表する疾患である。これらの疫学は遺伝的素因と環境要因が関与し、本邦でも生活環境の変容とともに慢性過敏性肺炎の原因抗原やサ症の好発年齢が変化している事が報告されている。一方で夏型過敏性肺炎 (SHP) の疫学変化については未だ明らかになっていない。そこで今回、栃木県南部地域における SHP の経年的な発症人数の変化と、それに関与している可能性のある環境変化について検討を行なった。また、臨床医は肉芽腫性疾患と悪性疾患の合併症例をしばしば経験するが、特にサ症における肺癌合併例では腫大リンパ節の評価に難渋する事が多い。これは肺癌の正確な病期分類を困難なものにし、その後の肺癌の治療方針決定と予後を左右するため重要なテーマである。そこで次に、リンパ節腫脹を伴うこれらの合併例における画像的評価の有用性と限界について検討を行なった。

2 研究方法

(研究 1) 自治医科大学附属病院における診療情報録を元に、1990 年から 2015 年までの SHP の発症人数の経年的な推移を後ろ向きに観察した。年齢、性別、喫煙歴、症状が出現した月、SHP の診断で入院した月、および住居環境に関する傾向をまとめた。また SHP の経年的な発症数の変化について評価し、国内の住居環境の変容や夏季の気候条件との関係について検討した。

(研究 2) 自治医科大学附属病院における診療情報録を元に、当院でサ症合併肺癌と診断された患者の臨床経過を後ろ向きに観察した。サ症の発症年齢と診断方法、臓器病変、サ症の診断から肺癌診断までの期間、肺癌の組織型、腫大リンパ節の分布、および治療方法について検討した。また、肺癌の切除を行った症例において、腫大リンパ節の分布や FDG 集積の有無などの画像所見と術後の病理所見の関係について検討した。

3 研究成果

(研究 1) 24 家族における 25 人が対象となった。年齢と性別はそれぞれ 50 歳台と女性が多かった。25 人中 19 人が非喫煙者であった。症状の出現は 8 月が最多であったが入院は 10 月が最多

であった。住居の種類は、24 家族中、詳細不明であった 3 家族を除いた 21 家族が全て築 10 年以上の木造住居であった。5 年毎の SHP の発症数の推移では、1990 年代前半の 5 年間で 7 人であったが、その後徐々に減少を認め、2010 年代前半の 5 年間では 2 人のみであった。2000 年代後半の 5 年間の発症数のみ一過性に増加していたが、これは 2006 年に 4 人の発症者を認めた事によるものであった。発症数の一過性の増加を認めた 2006 年は、月間降雨量が比較的多く月間日照時間が少ない年であった。月間降雨量を月間日照時間で除した R/D 比(Rainfall/daylight ratio)とその年の発症数の増減が相関している傾向が見られ、これらは SHP の発症に影響をおよぼす重要な気候条件である可能性が考えられた。

(研究 2) 対象 18 例においてサ症の診断の平均年齢は 61.9 歳であった。半数が男性であり 11 人が喫煙者であった。サ症の病変はリンパ節が 15 人と最も多く、サ症と診断されてから肺癌と診断されるまでの平均期間は 7.9 年であった。リンパ節腫大は 15 例において認め、そのうちサ症に典型的な両側肺門リンパ節腫脹は 6 例のみであり、残り 9 例は非典型的な縦隔のみのリンパ節腫大または片側の肺門リンパ節腫脹であった。これらのうち 10 例が当院で肺癌の切除術を行い、全症例において N 因子は 0 であった。

4 考察

本検討は、SHP 発症の経年的変化に関する初めての報告である。今回の検討では SHP の発症数は 1990 年代後半より減少傾向を認めていた。近年国内の住居環境は変容してきており、1968 年には 81.7%を占めた木造住居が 2008 年には 58.9%に減少している。こうした変化が経年的な疫学変化に影響を与えている可能性が考えられた。一方で、SHP の発症数が全体として減少傾向にある中で一過性に増加を認める年もあり、降雨量の増加や日照時間の減少といった特定の気候条件も SHP の発症に関与している可能性があると考えられた。

また、サ症と肺癌の合併例では、画像検査によりリンパ節転移が疑われても病理学的には N 因子が 0 である症例を多く認めた事を報告した。画像所見による腫大リンパ節の正確な診断は困難であると考えられた。日常臨床において、このような N 因子の過大評価により根治可能な手術適応症例を見逃してしまう可能性がある事を考慮し、両疾患の合併例において腫大リンパ節を伴う場合は、できる限り術前に生検を行うべきであると考えられた。

5 結論

肉芽腫性肺疾患における疫学および合併症に関する検討を行なった。住居環境の変化や気候条件が栃木県南部地域の SHP の発症人数の推移に関与している可能性が考えられた。また、サ症と肺癌の合併例では、腫大リンパ節の評価は画像的評価のみでは不十分であった。こうした症例では正確な病期診断を目的とし、できる限り術前の病理学的評価を行うべきである。

論文審査の結果の要旨

・本学位論文では夏型過敏性肺炎、サルコイドーシスの2つの肉芽腫性疾患について臨床的な検討を行った。前者の夏型過敏性肺炎については栃木県南部での解析を行いその発症は年次ごとに減少しており居住環境や気候の影響が考えられること、後者についてはサルコイドーシスに合併した肺癌では胸腔内リンパ節腫脹がみられてもサルコイドーシスの病変がほとんどで、サルコイドーシスに合併した肺癌でリンパ節腫脹をみたときに転移か否かの見極めが肺癌治療を考える上で重要であることを明らかにした。

・上記の結果については夏型過敏性肺炎についてこれまで解析されたことがない内容で新規性があり疫学的見地から大変興味深く、またサルコイドーシスの研究結果については合併した肺癌の手術適応を判断する上で外科的見地から大変重要な知見である。

・各委員からは以下の点について学位論文に追記が求められた。

- 1) 夏型過敏性肺炎の解析において、宇都宮市の気候を代表としているが、中には実際の居住地が宇都宮市ではない方もいるであろう。気候の代表点を宇都宮市一カ所としたことの研究上の問題点、研究上の **limitation** について記載すること。
- 2) 夏型過敏性肺炎の解析で発症と気候の関連を解析した図3と図4において、1994年にR/D比が低いにも拘わらず本症が多く発症した理由、また本症の発症と湿度が関連しない理由についての考察を追加すること。
- 3) サルコイドーシスでは肺癌がリンパ節に転移しづらい可能性があるとする、その想定される機序はなにか、特に免疫学的機序が想定されるのであればそれについて考察を追加すること。
- 4) EBUS-TBNA の **limitation** があれば記載すること。

・本学位論文は2つの肉芽腫性疾患についての臨床的検討を行っており、その内容は学位論文としての価値があるが、学位論文に各委員から指摘された上記の点について追記を要する。

以上

試問の結果の要旨

・学位申請者である飯島氏からは2つの肉芽腫性疾患である夏型過敏性肺炎、サルコイドーシスの背景、研究を行うに至った着目点、研究方法、研究結果、考察が発表された。発表内容はわかりやすく丁寧であった。

・審査委員からは以下の質問があった。

夏型過敏性肺炎について

- 1) 図 3 で月間降水量／月間日照時間 (R/D) を指標として用いたのはなぜか。この指標は他の論文でも用いられているのか。
- 2) 西日本など降水量の多い地域、雨期のある国でも夏型過敏性肺炎は多いのか。
- 3) トリコスポロンによる夏型過敏性肺炎の発症について実験的な知見はあるか。
- 4) 気候について宇都宮市を代表とした理由はなにか。症例が多くない場合はできるだけ細かくそれぞれの土地の気象との関連を調べた方がいいのではないか。また全国調査をする場合はどこを基準とするかが問題となるがどう判断するか。
- 5) HLA を調べる必要はあるか。
- 6) 図 3 の 1994 年の夏型過敏性肺炎の発症の多い月で月間降水量／月間日照時間が低いこと、夏型過敏性肺炎発症と湿度との相関がはっきりしない理由はどのように考察するか。
- 7) 全国での木造住宅の割合の推移のデータはあるが栃木県のデータはあるか。
サルコイドーシスについて
 - 1) 肺癌がサルコイドーシスより先に診断されている例はあるか。
 - 2) リンパ節で肺癌とサルコイドーシスの所見が混在することはあるか。
 - 3) 今回の検討でリンパ節転移の有無の評価は適切か。手術でリンパ節転移が陰性のリンパ節よりも遠方にスキップして転移が生じている可能性はないか。病理がないリンパ節で転移なしと判断したのは臨床的な判断か。
 - 4) EBUS-TBNA は 1 カ所調べれば十分か。診断のストラテジーはどのようにするか。
 - 5) 今回の検討でサルコイドーシスがあったから肺癌が早期に診断された可能性はあるか。
 - 6) 肺癌がサルコイドーシスのリンパ節に転移しづらい可能性があるとのことだが免疫学的な機序はありうるか。
 - 7) EBUS-TBNA で陰性ならそのリンパ節は転移なしと判断していいか。
 - 8) サルコイドーシスで免疫チェックポイントに関する報告はあるか。

・飯島氏は上記の質問に対して以下の様に回答された。質問に対して落ち着いて応対し、回答内容は的確であった。

夏型過敏性肺臓炎について

- 1) 月間降水量／月間日照時間は独自に採用した指標で、今回はこれが適切と判断した。
- 2) 西日本、雨期などでも夏型過敏性肺臓炎は多いようだ。
- 3) トリコスポロンに関する実験的な報告については知る範囲ではなかった。
- 4) 患者は宇都宮以外にも分布したが、この研究では気象条件はこの地区の気候を代表する宇都宮を選択した。全国調査などを行う場合にどこを基準とするかについては十分に検討する必要があるであろう。
- 5) 免疫学的な背景を調べる上では HLA を調べる価値はあるだろう。
- 6) 本研究では患者数が十分ではなかったため一部相関が見られなかった可能性がある。全国調査など症例数が増えればより傾向がはっきりするであろう。
- 7) 栃木での木造住宅の割合の推移のデータは調べた限りではなかった。
サルコイドーシスについて
 - 1) 知る範囲では報告はない。

- 2) 知る範囲では報告はない。
- 3) 指摘の通りリンパ節転移がスキップしている可能性もあるが、本研究では得られた外科所見を基にそれより遠方のリンパ節には転移はある可能性は低いと判断し解析を行った。
- 4) EBUS-TBNA どのようにリンパ節転移を評価するかは今後の課題である。
- 5) サルコイドーシスがあることで定期的に検査が行われ肺癌が早期に診断された可能性はあると考える。
- 6) リンパ節に肉芽腫があることで転移しづらくなっている可能性があるが、免疫学的機序があるかは不明である。知る限りでは報告はない。
- 7) EBUS-TBNA 癌所見が陽性であれば転移ありと判断できるが、EBUS-TBNA で陰性であっても、そのリンパ節での癌転移は陰性とは必ずしもいえない。そのような limitation はある。
- 8) 知る範囲では報告はない。

・発表内容、質疑応答については丁寧かつ的確と判断され合格とする。

以上