

氏 名	なが お たい し 長 尾 大 志
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2538 号
学位授与の日付	平 成 15 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	慢性経過の肺線維症に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 和 田 洋 巳	教 授 真 鍋 俊 明	教 授 三 嶋 理 晃
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

間質性肺炎は肺胞間質の炎症性傷害にもとづく線維化による肺正常構造の破壊改変により呼吸機能障害を来す疾患である。

臨床的特徴としては、呼吸困難や乾性咳嗽等の自覚症状、胸部 X 線上びまん性網状粒状陰影や肺容積減少、拘束性機能障害と拡散能低下、労作時低酸素血症などの所見がある。治療に関わらず予後不良の転帰をたどる症例も多い。間質性肺炎は外科的肺生検の発展、CT の進歩、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 細胞所見の蓄積などにより分類されてきた。特に特発性間質性肺炎 (IIP) の中で UIP 病変を呈し予後不良な特発性肺線維症 (IPF/UIP) の独立性が明確にされた一方で、非 UIP 病変を示す IIP 群、および膠原病に伴う UIP 病変と非 UIP 病変などの位置付けが検討課題として残されている。

第一に、IPF/UIP と比較して、膠原病性間質性肺炎の UIP 病変の病態、線維化、臨床経過予後について検討した。

IPF/UIP 患者において BALF リンパ球が増加しないことは、肺線維芽細胞の増殖活性化という特殊な炎症病態を示唆する重要な所見であることを、長井らは、以前から強調し、一方膠原病に伴う UIP 病変の場合には BALF リンパ球が増加していることを今回明らかにした。このリンパ球増加の差異に関連する組織所見を明らかにするために、組織標本の炎症細胞分布及び線維化の度合いを比較検討した。病理所見の各項目について 3—5 段階に分け評価し、外科的肺生検によって UIP と診断された膠原病性間質性肺炎 15 例、IPF 16 例の計 31 例を比較した。結果として、膠原病性間質性肺炎症例は IPF 症例に比して、fibrosis, alveolar space cellularity, honeycombing の各項目でスコアが有意に低下していた。肺胞壁には主にリンパ球が存在し、気腔内に存在する細胞は殆どがマクロファージであった。他の項目ではスコアの有意差はなかった。すなわち、膠原病性間質性肺炎では IPF に比較し線維化の程度が軽度であり、IPF の方が気腔内の細胞の存在が大きいことが示された。これらの特徴が、BALF 所見、臨床経過・予後の IPF と膠原病性間質性肺炎との差異に関連している可能性がある。

第二に、IIP の UIP 病変の進行速度を CT 所見による半定量的評価を用いて検討した。IIP 症例で外科的肺生検により UIP と診断され、少なくとも 2 回以上経時的に CT を施行された 26 症例を検討した。

CT スコアは肺野を 6 区画 (左右各上中下) に分割し、CT 上各々の区画の蜂巢肺 (HC) あるいはすりガラス影 (GG) の広がりを 5 段階に分け評価した。これら各区画のスコアの合計を HC スコア及び GG スコアとして数値化した。

結果として、HC スコアは不可逆的に進行したが、GG スコアは可逆的であった。HC スコアは %VC、%DLCO および PaO₂ と負の相関を認めたが、GG スコアは肺機能との相関は認めなかった。死亡群では生存群に比して、初回 HC スコア、HC スコアの増加率ともに有意に高値であった。

以上から、IIP 症例において CT 所見による初回 HC スコアと HC スコアの増加率は、共に予後の評価上有用であった。

本研究では、間質性肺炎の予後因子として重要な特発性と二次性の背景の差異として、IIP と膠原病性間質性肺炎の UIP 病変を比較し、病理組織学的に線維化の程度、気腔内の細胞の存在に差があることを示した。また、IIP における UIP 病変の予後不良性を、蜂巢肺の経時的増加速度という点から CT 所見による半定量的評価を用いて明らかにした。

論文審査の結果の要旨

特発性肺線維症（IPF/UIP）は、間質性肺炎の中でも特異な病態を有し、難治性の疾患である。本研究では、1）IPF/UIP 症例の線維化を、膠原病が背景にあり通常型間質性肺炎（UIP）病変をもつ症例（UIP-CVD）と病理学的に比較すること、2）IPF/UIP の病変のうち蜂巢肺（HC）の経時的変化を高分解能 CT（HRCT）所見を用いて評価することの2課題から検討した。

第1の検討は、IPF/UIP 症例と UIP-CVD 症例から外科的肺生検で得た標本を用いて、炎症、線維化の広がりと強さを6段階にスコア化し比較した。その結果強皮症以外の UIP-CVD では IPF/UIP より線維化の程度が軽度であり、気腔内の細胞（主にマクロファージ）の存在が小さいことが示された。

第2の検討では、IPF/UIP の病変の進行を HRCT 所見の半定量的評価を用いて検討した。肺野面積にしめる HC 病変の割合をスコア化し評価した。その結果 HC スコアは肺機能と負の相関を認め、死亡群では生存群に比して、初診時 HC スコア、HC スコア増加率共に有意に高値であった。初診時 HC スコアと HC スコア増加率は、共に予後の評価上有用と考えられた。

以上の研究は、IPF/UIP の病態の解明に貢献し管理、治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年11月18日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。