

京都大学	博士 (医学)	氏 名	富岡 洋海
論文題目	The clinical course and new treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症の臨床経過、新治療についての検討)		
(論文内容の要旨)			
特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は慢性経過で肺の線維化が不可逆的に進行する原因不明の致死的な疾患である。本症の臨床経過ならびに新治療についての検討を行った。 1) IPF の急性増悪 これまで十分な検討がなされていない IPF の急性増悪について、連続 27 症例を prospective に検討した。ステロイド大量療法を基本とした治療を行ったが、IPF 急性増悪の死亡率は高く、15 例 (56%) が死亡した。死亡群は生存群と比べ、受診時の PaO2/FiO2 が有意に低値であった (mean±SE, 131±23.0 vs 215±25.7, P<0.05)。急性増悪の誘因として、最近、気管支喘息や COPD の増悪との関連が指摘されている <i>Chlamydophila pneumoniae</i> の感染の可能性についても検討を行った。ELISA による <i>C. pneumoniae</i> IgG, IgA 抗体について、ペア血清での検査が可能であった 15 例のうち 2 例 (13%) が抗体価の有意な上昇を示し、本菌の急性感染あるいは再活性感染であることが示された。 2) IPF における健康関連 quality of life (HRQL) の経時的検討 難治性の慢性疾患である IPF では、患者の視点に立脚した医療評価が重要であるが、HRQL についての、特に経時的検討は乏しい。一般的 HRQL 質問票である Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36) を用いた横断的、経時的検討を行った。46 例が参加した横断的調査では、国民標準値と比較し、SF-36 の 8 つのすべての下位尺度において有意な低下がみられた。1 年以上生存し、同じ条件下での再検査が実施できた 32 例による経時的検討では、身体機能と身体の痛みの 2 つの下位尺度において有意な悪化が観察され、身体的 HRQL の経時的悪化が明らかであった。%VC、%DLco、6 分間歩行試験での歩行距離、酸素飽和度最低値、HRCT スリガラス状陰影スコアの変化はいくつかの SF-36 下位尺度の変化と有意な相関を認めたが、3 つの下位尺度 (身体の日常役割機能、精神の日常役割機能、社会生活機能) については、その経時的変化と臨床的パラメータの変化との間に有意な相関は認めなかった。HRQL は、呼吸機能や HRCT などの臨床的アセスメントでは推定できない領域をも評価しており、IPF 患者のルーチンの評価に組み込むべきである。 3) IPF に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法の検討 IPF ではオキシダントによる肺胞上皮障害の関与が報告されており、抗酸化作用を有する NAC の長期 (1 年間) 吸入療法の効果を検討するため、30 例の IPF 患者を対象に randomized, open-label study を行った。NAC 群 (NAC 352 mg/day 吸入) と対照群 (塩酸ブロムヘキシン 4 mg/day 吸入) との比較では、肺機能 (VC、DLco)、6 分間歩行距離、HRQL の変化量について有意差は見られなかったが、6 分間歩行中の酸素飽和度最低値変化量 (-0.3±2.1 % vs -6.8±1.8%, P<0.05)、血清 KL-6 変化量 (-482±220 U/ml vs 176±204 U/ml, P<0.05)、HRCT スリガラス状陰影スコア変化量 (-1.3±1.6 vs 6.7±1.5, P<0.01) については有意差を認めた。NAC 長期吸入療法は本症の進行を遅らせる可能性が示唆され、今後、大規模な臨床研究による検証が必要と考えられた。			

(論文審査の結果の要旨)

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis:IPF)は、治療に反応せず肺の線維化が不可逆的に進行する原因不明の疾患であり、急性増悪の制御、新治療法の開発と共に患者の quality of life(QoL)の管理も重要である。

連続27症例のIPFの急性増悪について、初のprospectiveな検討を行った。死亡率は56%と高く、受診時のPaO2/FiO2が予後因子となった。通常の細菌検査では検出不可能な *Chlamydophila pneumoniae* の感染が急性増悪に関与した可能性を示した。

経時的報告がなかった健康関連QoLを32名において検討した所、一般的健康関連QoL質問票であるSF-36の身体的尺度が有意な悪化を示し、病態の進展に関連する肺機能や高分解能CTスコアの変化は、いくつかのSF-36下位尺度の変化と有意な相関を認めた。

新治療法として、抗酸化作用を有するN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法の効果について、30例を対象に randomized studyを行った。6分間歩行中酸素飽和度最低値、血清KL-6、高分解能CTによるスコアの各変化量について有意差を認め、NAC吸入療法は本症の進行を遅らせる可能性を示した。

以上の研究はIPF患者の管理、病態解明及び新治療法の確立に貢献し、難病である本症の今後の研究の展開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20年5月7日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。