

論文内容要旨

しめい 氏名	ふくはら なおこ 福原 奈緒子
学位論文題名	Cholesteryl-palmitate crystals in bronchoalveolar lavage fluid smears as a possible prognostic biomarker for choronic interstitial pneumonia : A preliminary study
<p>【背景】間質性肺炎は、種々の原因による肺の炎症とコラーゲンやプロテオグリカン等の細胞外マトリックスの過剰な蓄積により呼吸機能が障害される難治性疾患である。特に、特発性肺線維症 (IPF) は平均生存期間が約 3 年と予後不良とされているが有効な治療は確立されておらず、IPF を中心とした間質性肺炎の詳細な病態解明が必要とされている。気管支肺胞洗浄 (BAL) は間質性肺炎等のびまん性肺疾患の診断や病態解析のために日常診療で行われ、BAL 液中の細胞分画や炎症性サイトカイン、成長因子等の解析が行われている。我々は、日常診療において、びまん性肺疾患症例では時に BAL 液スミア標本上にコレステロール様結晶が存在することを見出し、本研究では、種々のびまん性肺疾患における結晶出現の頻度を評価し、その意義について検討した。</p> <p>【対象と方法】びまん性肺疾患の精査のため当科で BAL を施行した 289 症例を対象とした。まず初めに、BAL 液スミア標本上のコレステロール様結晶の有無と結晶数を評価し、臨床指標との関連を検討した。次に、結晶面角の計測、顕微赤外吸収スペクトルによる成分分析、更に、一部の症例では high performance liquid chromatography (HPLC) を用いて BAL 液中の結晶成分の定量分析を行った。</p> <p>【結果】289 例のびまん性肺疾患において、BAL 液スミア標本上に結晶を認めた症例は 75 例 (26.0%) であり、特発性間質性肺炎や膠原病肺を含む慢性間質性肺炎 (CIP) 症例で結晶出現頻度が高かった (60/170 (35.3%))。臨床データが得られた CIP 148 例の解析では、結晶(+)群 (54 例) は結晶(-)群 (94 例) に比較して KL-6、SP-D が高値であり、%VC が低値であった。また、結晶数は血清 LDH、KL-6、SP-D と有意な正の相関を示した。更に、予後を追跡できた症例の検討では、BAL 施行 1 年後の結晶(+)群の生存率は結晶(-)群より有意に低値であった (35/46 vs 67/75, $p < 0.05$)。結晶解析では、面角は $126 \pm 2^\circ$, $144 \pm 2^\circ$ でありコレステロール結晶の面角とは異なった。また、結晶の成分は赤外線吸収スペクトル解析から、パルミチン酸コレステロールであることが判明し、HPLC による BAL 液上清中のパルミチン酸コレステロール濃度の解析では、結晶(+)群 ($n=6$) では結晶(-)群 ($n=4$) と比較して有意に高値であった (0.580 ± 0.257 vs 0.032 ± 0.019 ug/ml, $p < 0.01$)。</p> <p>【結論】 CIP 患者において高頻度に認められる BAL 液スミア標本上の結晶はパルミチン酸コレステロール結晶であり、CIP の予後予測因子として使用できる可能性がある。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 28 年 8 月 4 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名：福原奈緒子 氏 (呼吸器内科学講座)

学位論文題名：Cholesteryl-palmitate in bronchoalveolar lavage fluid as a possible prognostic biomarker for chronic interstitial pneumonia: A preliminary study

間質性肺炎は肺の炎症と細胞外マトリックスの蓄積を主徴とする難治性疾患である。その病態の解明は十分でなく治療法についても改善の余地が大きいと考えられている。著者らは日常診療で行われる気管支肺胞洗浄 (BAL) の採取液のスミア中にコレステロール様の結晶が存在することに着目し、その詳細な検討を行った。

289 例の BAL を施行した症例を対象として、BAL 中の結晶の有無と呼吸機能や血液生化学的検査等、各種臨床的なパラメータとの関連について検討した。その結果スミア上に結晶が確認された症例では KL-6 や、SP-D といった間質性肺炎のマーカーが高値であり、有意に呼吸機能 (%VC) が低下していることを見出した。予後追跡が可能であった症例についての検討でも、結晶を認めた群は予後不良であった。

さらに著者は HPLC などを用いた結晶の成分解析も行い、本析出物がパルミチン酸コレステロールであることを明らかにした。

これまで、このような体液中のコレステロール結晶の有無と疾患との関連について行われた検討としてネフローゼ症候群などは認められるものの、肺病変との関連を検討した報告は少なく、間質性肺炎においては皆無であった。今後、定量的な解析手法の開発や BAL 中に結晶が検出される詳細なメカニズムの解析といった課題はあるものの、将来的に、間質性肺炎の予後予測マーカーとしての応用などが考慮されるところであり、本研究の学術的意義は大きいと判断した。

以上の点を鑑み、本研究は本学の学位授与に値するものと考えられる。

論文審査委員 主査 臓器再生外科学講座 鈴木弘行
副査 病理病態診断学講座 田崎和洋
副査 消化器リウマチ膠原病内科学講座 小林浩子