

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Serum oxidative stress in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease
別タイトル	肺Mycobacterium Avium Complex 症患者の血清酸化ストレス
作成者（著者）	若林, 宏樹
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松瀬厚人 / タイトル：Serum oxidative stress in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease / 著者：Hiroki Wakabayashi, Yasuo Matsuzawa, Sho Hayakawa, Tamako Irie, Hagino Rikitake, Ichiro Tatsuno / 掲載誌：Heliyon / 巻号・発行年等：5(11) : e02775, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661 甲第943号
学位記番号	甲第648号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD80677510

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

若林宏樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 648 号

学位申請者 : 若 林 宏 樹

学位論文 : Serum oxidative stress in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease

(肺 *Mycobacterium Avium* Complex 症患者の血清酸化ストレス)

著 者 : Hiroki Wakabayashi, Yasuo Matsuzawa, Sho Hayakawa, Tamako Irie, Hagino Rikitake, Ichiro Tatsuno

公表誌 : Heliyon 5 (11) : e02775, 2019

論文内容の要旨 :

肺 *Mycobacterium Avium* Complex (MAC) 症は慢性気道炎症と気道破壊とを引き起こす慢性肺感染症である。MAC は環境常在菌ではあるが、易感染宿主だけでは無く健常者にも肺感染症を引き起こし患者数の増加が問題になっている。また、肺 MAC 症は感受性のあるマクロライド系抗菌薬を含めた標準治療を行っても難治性であり、肺病変の進行による致死的経過を辿る。これらの気道破壊のメカニズムは解明されていない。一方、肺気腫や肺サルコイドーシス、間質性肺炎などの慢性気道炎症や気道破壊を呈する疾患と酸化ストレスとの関与が報告されている。我々は肺 MAC 症の気道破壊の機序に酸化ストレスが関与しているのでは無いかと推測し、血清の酸化ストレス値と肺 MAC 症の重症度との関係を検討した。東邦大学医療センター佐倉病院呼吸器内科外来に受診した 28 人の未治療の肺 MAC 症患者を対象とし、後方視的に血清の酸化ストレスマーカーである diacron Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) を測定した。d-ROMs は血清のヒドロペルオキシドを透光度を用いて間接的に測定し、血清酸化ストレス値を定量的に測定する検査である。一方、肺 MAC 症患者の重症度は胸部 CT の病変面積を用いて軽症群 (病変が一葉に限局する)、中等症群 (軽症と重症の間)、重症群 (病変が一側肺面積を超える) の 3 群に分類した。これらの血清酸化ストレス値と画像的重症度との関係を検討した。まず肺 MAC 症患者の血清酸化ストレス値 (495.5 ± 102.6 U. Carr, 最大値 734 U. Carr, 最小値 340 U. Carr) は正常値 (250 - 300 U. Carr) と比較して全例で高値となった。また、画像的重症度と血清酸化ストレス値は病変面積に比例して高値となる傾向があり (軽症群 434.6 ± 30.2 U. Carr, 中等症群 461 ± 81.7 U. Carr, 重症群 583.4 ± 95.1 U. Carr) 、

重症群では軽症群あるいは中等症群と比較して、統計学的に有意に血清酸化ストレス値が高値であった。（それぞれ、 $p=0.009$ 、 $p=0.015$ ）さらに、重回帰分析では画像的重症度は年齢、BMI、各種採血データとは独立した血清酸化ストレス値の予測因子となった。（ $p=0.009$ 、 $R=0.69$ 、 $R^2=0.48$ ）これらの結果から、肺MAC症患者の血清酸化ストレス値は健常者に比べて顕著に高値であり、画像所見で重症度の高い症例でより血清酸化ストレス値が高値になる事が分かった。今回用いた血清 d-ROMs は様々な呼吸器疾患で測定されている。過去の報告では慢性閉塞性肺疾患（ 267.8 ± 34.12 U.Carr）、特発性肺線維症（ 383 ± 76 U.Carr）、肺サルコイドーシス（ 390 ± 25 U.Carr）の d-ROMs が報告されているが、いずれも統計学的に有意な差をもって肺MAC症患者の血清酸化ストレス値が高値となる事が分かった。従って、我々の得た肺MAC症の血清酸化ストレス値は過去に血清酸化ストレス値が上昇すると報告される他疾患よりも卓越して高値であり、軽症例でも例外無く上昇するという結果が得られた。肺MAC症患者の血清酸化ストレス値が他疾患と比較して顕著に高値となる理由として、宿主のマクロファージから殺菌の為に産生された活性酸素種の過剰状態が考えられた。つまり肺MAC症は活性酸素種による殺菌を免れる機構を備えており、宿主の肺で産生され続けた活性酸素種が血中に流入し、血清の酸化ストレス値を高めたものと予想している。また病変面積が広範である場合はより多くのMACが肺内に潜在していると考えられ、血中に流入した活性酸素種がより多量になった結果顕著な血清酸化ストレス値の上昇を引き起こしたものと考えられた。今回の研究で、肺MAC症患者では健常者あるいは他の呼吸器疾患と比較しても血清酸化ストレス値が高値になり、重症例でより高値となる事が分かった。しかし、今回の研究では①後方視的検討であり選択バイアスが除外出来ない②治療導入前後の評価を行っておらず、治療効果判定や病勢の反映の有無を検討できていない、など問題点がある。肺MAC症患者における血清酸化ストレス値の上昇臨床的意義は今後前向きに研究を行う必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 648 号	氏 名	若 林 宏 樹
学位審査担当者	主 査	松 瀬 厚 人
	副 査	武 城 英 明
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	岸 一 馬
	副 査	舘 田 一 博

学位論文の審査結果の要旨 :

肺 Mycobacterium Avium Complex (MAC) 症は慢性気道炎症と気道破壊とを引き起こす慢性肺感染症であり、近年本邦のみならず世界的に患者数の増加が問題になっている。肺 MAC 症の臨床的問題点として標準治療を行っても高頻度で難治性であり、時に致死性である。一方、肺気腫や肺サルコイドーシス、間質性肺炎などの肺 MAC 症と同様に慢性気道炎症や気道破壊を呈する疾患と酸化ストレスとの関与が報告されている。申請者らは肺 MAC 症の気道破壊の機序に酸化ストレスが関与しているのでは無いかと推測し、血清の酸化ストレス値と肺 MAC 症の重症度との関係を検討した。東邦大学医療センター佐倉病院呼吸器内科外来に受診した 28 人の未治療の肺 MAC 症患者を対象とし、後方視的に血清の酸化ストレスマーカーである diacron Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) を測定した。肺 MAC 症患者の重症度は胸部 CT の病変面積を用いて軽症群 (病変が一葉に限局する)、中等症群 (軽症と重症の中間)、重症群 (病変が一側肺面積を超える) の 3 群に分類した。これらの血清酸化ストレス値と画像的重症度との関係を検討した。まず肺 MAC 症患者の血清酸化ストレス値は正常値と比較して全例で高値となった。また、画像的重症度と血清酸化ストレス値は病変面積に比例して高値となる傾向があり、重症群では軽症群あるいは中等症群と比較して、統計学的に有意に血清酸化ストレス値が高値であった。さらに、重回帰分析では画像的重症度は年齢、BMI、各種採血データとは独立した血清酸化ストレス値の予測因子となった。

2020 年 1 月 28 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。酸化ストレスの指標である d-ROMs テストと炎症反応である血清 CRP が乖離する機序は何か、d-ROMs テストが高値となるのは肺 MAC 症に特有な現象なのか、結核や深在性真菌症では d-ROMs テストはどのような結果を示すのか、肺 MAC 症でのマクロファージの活性化やフェノタイプの予測、d-ROMs テストの結果が肺 MAC 症の診断や治療効果のバイオマーカーとなり得るか、治療に用いられるマクロライドが酸化ストレスに与える影響などについて主査および副査から申請者に質問がなされた。それら質問すべてについて、自身の研究や参考文献を基にして申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、近年患者数が増加し、臨床的に多くの問題を抱えている重要な呼吸器感染症である肺 MAC 症における血清酸化ストレスの関与を明らかとし、診断と治療における可能性を示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に審査委員の満場一致で達し、学位審査会を終了した。