

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

松澤康雄より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2687 号

学位申請者 : まつ ざわ やす お
 松 澤 康 雄

学位審査論文 : Change in serum marker of oxidative stress in the progression of idiopathic pulmonary fibrosis

(特発性肺線維症の進行における血清酸化ストレスマーカーの変化)

著 者 : Yasuo Matsuzawa, Tatsuo Kawashima, Ryosei Kuwabara, Sho Hayakawa, Tamako Irie, Tadashi Yoshida, Hagino Rikitake, Toru Wakabayashi, Noriaki Okada, Kengo Kawashima, Yasuo Suzuki, Kohji Shirai

公 表 誌 : Pulmonary Pharmacological and therapeutics 32 (1) : 1-6, 2015

論文内容の要旨 :

背景 :

特発性肺線維症 (IPF) の病態には酸化ストレスの亢進が関与している。IPF 患者において分光光度法により測定された血清酸化ストレス値 (d-ROMs テスト) はコントロールに比べて有意に高値を示し、努力肺活量 (FVC) や肺拡散能 (DLco) と負の相関を示すことが報告された。しかし、IPF の経時的進行と血清酸化ストレス値の変化の関係は明らかではない。

目的 :

本研究の目的は IPF の経時的進行と血清酸化ストレス値の変化の関係を明らかにすることである。

対象と方法 :

43 名の未治療 IPF 患者の血清酸化ストレス値を d-ROMs テストで測定し、30 例の健康対照と比較した。また、血清酸化ストレス値と各種血清マーカー、FVC、DLco との関係調べた。次に、27 名について、6 か月間の酸化ストレス値と肺機能の経時的変化を検討した。さらに、13 例の IPF 急性増悪患者の酸化ストレス値について検討した。

結果 :

43 名の IPF 患者の酸化ストレス値 [中央値、4 分値範囲; Carratelli units (U. CARR)] は健康対照に比べて有意に高かった (366, 339-443 vs. 289, 257-329, $p < 0.01$)。IPF 患者 27 例の血清酸化ストレス値は、6 か月の間に有意に上昇した (353、

311-398→385, 345-417, $p < 0.01$)。6 か月間の血清酸化ストレス値の上昇(24.0、6.0-49.0 U.CARR/6months)は、ベースラインのDlco 値 ($r = -0.44$, $P < 0.05$) および6 か月間のFVC の低下 ($r = -0.54$, $P < 0.01$) との間に有意な負の相関を示した。IPF 急性増悪患者の酸化ストレス値は安定期 IPF 患者に比べて有意に高値であった (587、523-667 vs. 366、339-443)。

考察：

過去の報告と同様、IPF 患者の血清酸化ストレス値は正常対照より有意に高値を示した。しかし、既報と異なり、ベースラインの肺機能と血清酸化ストレス値の関係は明らかではなかった。血清酸化ストレス値は肺のみならず全身の酸化ストレス状態を反映する事から1回の測定値がIPFの重症度と相関する事はむしろ考えにくいと思われた。

近年の研究によるとIPF患者の予後をよく反映するのは、ベースラインのFVCよりもFVCの経時的変化である。ベースラインのFVCはIPFの重症度や活動性以外の要因の影響を受けるためと考えられる。今回、我々は、6か月の観察期間において、IPF患者の血清酸化ストレス値が経時的に有意に上昇した事を示した。さらに、その上昇は、IPF患者における予後因子である「FVCの経時的低下」と逆相関を示した。このことは、血清酸化ストレスの経時的上昇が、IPFの増悪の反映であり、肺線維症の予後因子ともなるえる可能性を示している。

Dlcoについては、FVCと異なり、ベースラインの値が予後と相関するという報告がある。我々の検討でも、Dlcoは、FVCと異なり、ベースラインの値が、酸化ストレスの上昇と逆相関を示した。拡散能は、肺線維症の重症度以外の影響を受けにくいことが理由として考えられるが、測定値のばらつきもあり、解釈には慎重を要する。

IPF急性増悪と酸化ストレスの関係については、ほとんど知られていない。今回、我々は、IPF急性増悪においても、酸化ストレス値が著明に上昇する事を示した。そのメカニズムの詳細は不明であるが、IPFにおいて、慢性増悪のみならず、急性増悪においても、酸化ストレスの増大が関与している事を示唆するものである。

結論：

IPFの進行において、血清酸化ストレス値は経時的に有意に増大し、努力肺活量の減少と逆相関を示した。IPF急性増悪においても血清酸化ストレス値は著明に上昇した。これらの結果から、酸化ストレスはIPFの病因のみならず、その増悪にも関係していることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2687 号	氏 名	松 澤 康 雄
学位審査担当者	主 査	本 間 栄
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	加 藤 良 二
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	盛 田 俊 介

学位審査論文の審査結果の要旨 :

目的：IPF の進行と血清酸化ストレス値の経時的変化の関係を明らかにする。対象と方法：1)ベースラインの酸化ストレス値と各種パラメーター：43 例の未治療の IPF 患者および30 例の健康対照の酸化ストレス値を d-ROMs テストで測定した。酸化ストレス値と、同時に測定された FVC、Dlco、血清マーカーとの相関を検討した。2)酸化ストレス値および肺機能の経時的変化：43 例の I P F 患者のうち、薬剤も酸素も含めて全く無治療の状態で6 か月以上のフォローアップができた27 例について、最初の6 ヶ月間における酸化ストレス値と肺機能の変化の相関を検討した。3) IPF 急性増悪における酸化ストレス値と安定期の酸化ストレス値：43 例の I P F 患者のうち、経過中に急性増悪を起こした5 例と他院で IPF と診断され急性増悪時に紹介された8 例、合計13 例の IPF 急性増悪患者の酸化ストレス値を安定期 IPF 患者と比較した。結果：本研究により次の事柄が解明された。1) IPF 患者の酸化ストレス値はコントロールに比べて有意に高かった。2) IPF 患者の酸化ストレス値は、6 か月の間に有意に上昇した。6 か月あたりの酸化ストレス値の上昇は、予後因子であるベースラインの Dlco 値およびFVC の低下との間に有意な負の相関を示した。3) IPF 急性増悪患者の酸化ストレス値は安定期 IPF 患者に比べて有意に高値であった。結論：IPF の進行に伴い、血清酸化ストレス値は、FVC の低下と相関して有意に上昇した。IPF 急性増悪においても、血清酸化ストレス値の上昇が認められた。以上、酸化ストレスは、IPF の慢性期の増悪および急性増悪の両方に関与していることが明らかになった。

平成27年8月24日の公開審査会では審査担当者全員から多くの質疑があり、申請者はそのすべてに対し明確かつ的確に回答した。主な質問を記す。IPF の組織において、肺胞上皮細胞のアポトーシスが酸化ストレスと関係しているかもしれないというコメントがあったが、その根拠は何か？人体肺組織で肺胞上皮のアポトーシスは感染などで確認できるか？d-ROMs の測定にビタミンEなどの普段の食事摂取やサプリメントが影響する可能性があると考えますが、その事は考慮したか？d-ROMs の測定回数は？参考論文でスタチンの in vitro の抗酸化作用が報告されているが、臨床的に有用性はあるのか？d-ROMs はプロブコールで減少するか？酸素投与による影響については？d-ROMs と他の炎症マーカーとの相関は？疾患特異性はあるか？感染症など炎症性疾患の影響について？好酸球性肺炎などアレルギー性の疾患ではどうか？6 か月間におけるイベントの有無が与える影響はないか？1 か月あるいは3 か月における相関の有無は？肺生検の有無における差は？IPF の診断は、UIP パターンだけか、possible UIP も含むか？ Δ FVC: -5%/6 か月を rapid progress とした妥当性は？

この後、審査員による討議が行われ、本研究は酸化ストレスは IPF の病因のみならず、その増悪にも関係していることに関して、その根拠となる知見を臨生化学的に示した極めて価値ある研究であり、審査員全員が学位に値すると判定した。