

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	木 田 佳 子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
<p>KL-6, a Human MUC1 Mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome.</p> <p>(びまん性肺胞出血症候群における予後因子として KL-6 の有用性についての検討)</p>			
論文審査担当者			
主 査 教 授 岡 田 守 人			
審査委員 教 授 杉 山 英 二			
審査委員 准教授 服 部 登			
〔論文審査の要旨〕			
<p>びまん性肺胞出血症候群(DAH; Diffuse alveolar hemorrhage)は感染症や血管炎、凝固異常などのさまざまな原因で引き起こされる致死的疾患の一つである。現在までに DAH の予後因子としては、P/F ratio が低値であることや、Multiorgan Dysfunction Score(MODS)高値、非自己免疫性疾患であることなどが報告されている。しかし、DAH における有用な予後予測因子は検討されていないのが実情である。KL-6 は、ヒト MUC1 ムチンに存在に存在する糖タンパク複合体で様々な間質性肺炎の鋭敏な血清マーカーとして知られている。様々な研究において KL-6 は間質性肺炎の病勢や予後と関連していることが報告されている。そこで著者らは、びまん性肺胞出血の予後予測における KL-6 の有用性について検討を行った。</p> <p>本研究では、2004 年から 2011 年までに広島大学病院高度救命救急センター・ICU に入室した患者のうち、画像所見でスリガラス陰影が認められた症例のうち気管支肺胞洗浄液からヘモジデリン含有マクロファージが認められびまん性肺胞出血と診断された患者 41 名について、生命予後、年齢、性別、検査所見、画像所見、人工呼吸器設定や治療についてレトロスペクティブに比較検討を行った。</p>			

対象となった患者は 41 名で、男性 25 例、女性 16 例、平均年齢は 69 才であった。びまん性肺胞出血の原因としては感染症が最も多く 19 例、凝固異常が 9 例、血管炎が 6 例、間質性肺炎が 2 例であった。患者 41 名中生存例が 13 例、死亡例が 28 例であった。生存例と死亡例との比較では、年齢、性別、肺病変の広がり、既存の間質性肺炎の存在などについては明らかな有意差は認めなかった。しかし生存例に比して死亡例では PT-INR 値、APTT 値は有意差をもって高く、ICU 在室期間は長い傾向にあった。治療においてはステロイドパルス療法が死亡例において多く行われており、生存例に比して死亡例では重症例が多い傾向にあったのではないかと推測された。血清 KL-6 値の初期値と最高値の分散では、生存例に比して死亡例では有意差をもって死亡例で高値を示していた。人工呼吸器使用の有無では血清 KL-6 値に明らかな有意差は認めなかった。入室後 1 週間で P/F ratio が減少した患者 13 例、Oxygenation index が増加した患者 16 例について検討を行った。その結果血清 KL-6 値はどちらも有意差をもって増加をしていた。DAH の予後不良例を検出するための ROC 曲線では血清 KL-6 値の初期値に比して最高値で AUC が大きくより優れたマーカーであることが示され、カットオフ値は初期値 240 U/ml、最高値 700U/ml と設定した。血清 KL-6 値最高値 700U/ml 以上は、感度 75%、特異度 85%、正診率 78% で予後不良例を検出することが示された。Kaplan-Meier 曲線では血清 KL-6 値の初期値、最高値ともにカットオフ値よりも高値群では生存期間が短いことが示された。生命予後と関連する因子について単変量解析、多変量解析を行い、単変量解析では、入室後 48 時間後の P/F ratio 200 以下、血清 KL-6 値の初期値 240U/ml 以上、最高値 700U/ml 以上の症例で有意差が認められた。また年齢、性別などで補正を行った多変量解析では、血清 KL-6 値の最高値 700U/ml 以上のみ有意差が認められ、びまん性肺胞出血の独立した予後不良因子であることが示された。

今回の研究では、びまん性肺胞出血では血清 KL-6 値は生存例に比して死亡例において有意に上昇していた。また多変量解析では、血清 KL-6 値最高値 700U/ml 以上はびまん性肺胞出血における独立した予後不良因子であることも示された。びまん性肺胞出血による肺胞上皮の傷害とそれに伴う線維芽細胞の過剰集積が、血清 KL-6 値の上昇と関わっているのではないかと考えられた。今回の研究では、患者数が少数であること、患者の選択において救命救急センター・ICU に入室した患者に限定しており重症度に偏りがある可能性がある事などが今後検討の必要があると考えられた。

以上の結果から、本論文はびまん性肺胞出血における KL-6 の予後予測における有用性を証明し、集中治療分野の進歩に寄与するものである。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。