

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	濱井 宏介
学位授与の条件	学位規則第4条第(1)・2項該当		
論文題目 Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (特発性肺線維症の疾患マーカーとしての MMP-7、CCL18、KL-6、SP-A、SP-D の比較検討)			
論文審査担当者			
主査	有廣 光司	印	
審査委員	永田 靖		
審査委員	宮田 義浩		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)は進行性の肺の線維化を本態とする予後不良の疾患である。IPF の診断には高分解能 CT が必須であり、時に気管支鏡検査や外科的肺生検などの侵襲的な検査が必要となる。また経時的に呼吸機能検査を繰り返し施行し変化を見ることが病勢把握の一助となるが、IPF の臨床像は多様であり予後の予測は困難であるのが現状である。そのため侵襲の少ない血液バイオマーカーの測定が診断ならびに予後予測の手助けとなることが期待される。著者らはこれまでに再生Ⅱ型肺胞上皮細胞に高発現する Krebs von den Lungen-6 (KL-6)が、IPF を中心とした間質性肺炎患者の血清および気管支肺胞洗浄液中で上昇しており、血清 KL-6 高値は IPF の疾患活動性や予後不良と関連することを報告した。KL-6 と同様にⅡ型肺胞上皮細胞に由来する surfactant protein (SP)-A、SP-D も間質性肺炎患者の血清中で上昇しており、血清 SP-D は IPF の予後と相関するといわれている。さらに近年では matrix metalloproteinase-7 (MMP-7)、CC-chemokine ligand 18 (CCL18)が IPF 患者の血中で上昇し、予後を反映するという報告もなされている。しかしこれら5つのマーカーを直接比較した報告はない。</p> <p>以上をふまえて、著者は血清 MMP-7、CCL18、KL-6、SP-A、SP-D の IPF 患者の診断および予後予測に関する有用性を比較検討することを目的に本研究を行った。</p>			

まず初めに診断能の比較を行った。IPF 65 例、細菌性肺炎 31 例、健常人 101 例の血清を用いて、血清 MMP-7、CCL18、KL-6、SP-A、SP-D 値を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)にて測定したところ、いずれのマーカーも IPF 群では健常人群と比較して有意に高値であった。一方で IPF 群と細菌性肺炎群を比較すると CCL18 と SP-A では有意差を認めなかった。次に IPF 群を細菌性肺炎患者および健常人からなる非 IPF 群と鑑別する cut-off 値を ROC 曲線を用いて設定し、各マーカーの診断能を比較したところ、MMP-7 (ROC AUC = 0.9638、尤度比 = 12.9)、KL-6 (ROC AUC = 0.9957、尤度比 = 64.0)が IPF の鑑別に有用であった。

続いて予後予測能の比較を行った。まず Kaplan-Meier 法で予後の比較を行なったところ、MMP-7、CCL18、KL-6 が高値の症例は予後不良であった。多変量解析では MMP-7 と KL-6 は独立した予後予測因子であった。また血清 MMP-7 および KL-6 値により IPF を 3 群に分け、Kaplan-Meier 法で予後を比較したところ、両者がともに高値である症例は有意に予後不良であり、2 つのマーカーの併用が IPF 患者の予後予測に有用である可能性が示された。最後に C 統計で血清マーカーを追加することによる予後予測能の向上に関して検討したところ、年齢、性別、%肺活量からなる背景因子に MMP-7 あるいは KL-6 を追加することで C index は 0.705 から、それぞれ 0.741、0.769 に上昇した。さらに両マーカーを併用した際には C index は 0.8 を上回り、背景因子に血清マーカーを併用することにより更に予後予測能が向上する可能性が示された。

以上の結果から本論文は血清 MMP-7 が従来 IPF の優れた診断マーカーとされてきた KL-6、SP-D と同様に IPF に関して優れた診断能を有することを示し、さらには MMP-7 と KL-6 が予後予測マーカーとしても臨床的に有用であり、両者の併用がより有用な予後予測マーカーになる可能性を示した点で高く評価される。

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あるものと認めた。