RA患者における気管支
—肺胞洗浄液を用いた肺病変の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山崎, 晃 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1402

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　１２５号	学位授与年月日	平成　４年　７月　３日
氏　　名	山　崎　　晃		
論文題目	RA 患者における気管支―肺胞洗浄液を用いた肺病変の検討		

医学博士　山崎　晃

論文題目

RA患者における気管支ー肺胞洗浄液を用いた肺病変の検討

論文の内容の要旨

（はじめに）

呼吸器疾患における気管支肺胞洗浄（BAL）の導入は、BALF（BAL fluid）を用いての免疫学的、生化学的解析から診断面、病態面の臨床的研究に応用されている。BALの意義は、肺局所における病態解析ばかりでなく、活動性の把握、治療方針の決定、予後判定にも役立つという報告がなされている。膠原病の肺病変成立機序の解明には、BALFでの生体防御物質や免疫担当細胞を肺組織像と対比検討することは、病態の臨床的評価の上で極めて重要な方法であることから、今回、慢性関節リウマチ（RA）患者のBALF所見の研究に焦点を置いた。特に胸部X線上異常陰影を認めないRA患者の肺局所病態を検討することは、病因論的にも重要と思われるが、まだその報告は少なくBALF所見と肺組織を対比検討したのは初めてである。従って、RAにおける間質性肺炎の病態を解明するためRA肺病変の評価を胸部X線像の進展度分類の上にたってBALF細胞成分、液性成分、肺組織像、および肺機能検査について比較検討した。

（対象および方法）

RA診断基準においてDefiniteあるいはClassicalと診断された47症例を対象とした。BALF所見の対照群は、健常志願者16例および限局性肺疾患の対側肺10例を選んだ。RAの胸部X線像の分類は、厚生省肺線維症研究班のX線分類に基づきGrade 1からGrade 3の3群に分類したものを用いた。BALは、主として右中葉より生食50mℓ×3回で用手的に洗浄、回収液を遠沈した。細胞成分は、分画を計数し、リンパ球亜群を測定した。液状成分は30〜40倍に濃縮して以下の測定に供し、得られた値は蛋白値により補正した。エラスターゼ活性は、Katagiriらの方法に従い、TypeⅢ Procollagen-peptide（pⅢp）およびFibronectin（FN）は、各々Procollagen RIA Kit、Fibronectin測定キットをもちいて測定した。経気管支肺生検（TBLB）は可能な限りBALと同時に少なくとも3ヶ所から採取した。可能な症例に呼吸機能検査を施行した。BAL施行後、経過観察しえた症例で予後を検討した。

（結果）

1）BALF細胞所見

非喫煙者群のリンパ球分画は有意に増加しており、特にGrade 0, 1群の増加が著しかった。好中球は全群において増加し、Gradeの進展に伴って増加する傾向が見られた。一方喫煙者群においても、Grade 0でリンパ球分画が高いこと、およびGrade 2, 3にて好中球分画が増加することは非喫煙者の検討の場合と同様であった。

2）BALF液性成分の検討

Ela活性は、各群間での有意差は指摘できなかったが、好中球分画高値を示すGrade 2とGrade 3をあわせた群はGarde 0とGrade 1をあわせた群に比して有意に増加していた。pⅢp、FNはGradeに

よる有意差を認めなかった。

3）BALF 細胞と肺組織像の比較

BALF リンパ球高値例において、胞隔に小円形細胞湿潤が認められる傾向があり線維性肥厚の高度なものほど BALF 好中球比率が高かった。

4）呼吸機能検査と BALF 細胞の検討

末梢気道病変の評価の指標として$\dot{V}50/\dot{V}25$を BALF リンパ球比率、好中球比率と比較検討したが明らかな相関は認めなかった。

5）BALF 細胞と RA 肺の進展

BALF リンパ球高値例では、1年間の経過では不変が多く、BALF 好中球高値例では1年以内に進展した症例が50%に認められた。

（考察およびまとめ）

RA では胸部X線にて異常を認めない早期からほぼ全例でリンパ球浸潤を伴う胞隔炎を伴っており、初期の病変形成におけるリンパ球の関与の重要性が確認された。一方胸部X線で肺病変が確認される進展例では、好中球、マクロファージの増加とエラスターゼ活性の増加がみられ、好中球の増加例ほど肺病変は進行性であったことから、これらが線維化の進展の関与している可能性が示唆された。このことから全身性疾患である RA の活動性の評価として、肺は極めて鋭敏な臓器であり、BALF の有用性と早期治療の指標となることが確認された。

論文審査の結果の要旨

気管支肺胞洗浄液（BALF）は呼吸機疾患の病態解析に有効であるだけでなく、治療や予後判定に役立つ場合がある。

申請者はこのような見地から慢性関節リウマチ（RA）における間質性肺炎－肺線維症の肺病変と BALF の細胞および液性成分の変化の関係につき研究した。すなわち、BALF 中の細胞数、細胞分画、エラスターゼ（Ela）活性、typeⅢ procollagen-peptide（pⅢp）値などと胸部X線像、肺機能および生検肺組織像との関係を喫煙群および非喫煙群に分け検討した。

この研究の特徴と主要な結果は以下のごとくである。

1．RA 患者を胸部線像から無変化群（grade 0）、有変化群（grade 1～3）に分類すると、BALF 細胞数は Grade 0～3 のすべてにおいて対照群より増加していた。

2．RA 非喫煙群の BALF 細胞分画では、リンパ球と好中球の増加があり、ことに grade 0 と grade 1 のリンパ球の高値、および grade の進展に伴う好中球の上昇が特徴的であった。

3．喫煙者では grade 0 以外でマクロファージに主因のある総細胞数の増加とこれに伴うリンパ球分画の低下がみられたが、grade 0 のリンパ球分画の増加および高 grade 群における好中球分画の増加は非喫煙者におけると同様であった。

4．組織像との比較において、BALF リンパ球の高値はおおむね胞隔内小円形細胞浸潤の存在を意味し、

1年間の経過観察においてX線所見、呼吸機能は不変であった。これに対しBALF好中球およびElaは胞隔の線維性肥厚の高度なものに高値であり、半数例が1年以内に臨床的に悪化した。

5．このような所見に基づき申請者は胸部X線異常出現以前にリンパ球性胞隔炎が存在していること、および好中球が関与する組織傷害が胞隔線維化に寄与する可能性のあることを示し、BALF細胞所見がRA患者の肺病変の進行程度を予測するのに有用であると考えた。

本論文審査委員会において本論文内容につき、つぎのような点が討議の対象になった。

1．喫煙者、非喫煙者、未治療者をいかい定義したか
2．BALF細胞数の補正方法は妥当か
3．BALF細胞についての群間比較方法は妥当か
4．pⅢpは胞隔の線維化の指票として適当か
5．BALF中のElaを好中球のみに由来するものとみてよいか
6．BALF中の免疫グロブリンあるいは補体成分に配慮する必要はないか
7．肺組織内に免疫グロブリン（免疫複合体）の沈着はないか
8．RAの肺病変は関節病変と関連ないか
9．BALF細胞はRA病勢一般に指標となりうるか
10．肺拡散能力により病期を分類すべきはないか

これらに対する申請者の応答はおおむね満足できるものであり、本研究はことに胸部X線異常出現以前に胞隔炎の存在を示した点で、肺線維症の発生機構に意義ある研究と考えられるだけでなく、肺線維症予防の可能性をも示唆するものとして評価された。以上によって本論文が博士（医学）の学位授与に値する内容を備えたものと委員全員一致で判定した。

論文審査担当者　主査　教授　白澤春之
副査　教授　井上哲郎　副査　教授　山下　昭
副査　教授　吉見輝也　副査　講師　伊藤光泰