

氏名・(本籍)	浅野 真理子 (岡山県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第 602 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Validity of Ultrasound Lung Comets for Assessment of the Severity of Interstitial Pneumonias (間質性肺炎の重症度評価における Ultrasound Lung Comets の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 長谷川 仁志 (副査) 教授 橋本 学 教授 南谷 佳弘

## 学位論文内容要旨

## 論文題目

**Validity of Ultrasound Lung Comets for Assessment of the Severity of Interstitial Pneumonias**

(論文題目の和訳)

間質性肺炎の重症度評価における Ultrasound Lung Comets の有用性

申請者氏名 浅野 真理子

## 研究目的

Ultrasound lung comets (ULCs) は、間質性肺疾患やうつ血性心不全などの肺胞-間質症候群でみられる超音波所見の一つである。ULCs は、前胸部体表からプローブを当てた際に、胸膜から垂直に、肺実質方向に伸びる線状のアーチファクトとして観察され、胸膜の肥厚と不整を伴うこともある。ULCs は、肺胞-間質症候群において、肺の血管外水分の増加や、小葉間隔壁の肥厚を反映していると考えられているが、間質性肺炎 (IP) 患者における ULCs の臨床的意義は不明である。

我々は、IP 患者の重症度評価において ULCs が有用であるかについて検討した。

## 研究方法

2010 年 4 月から 2014 年 2 月までの 5 年間に診療を行った IP の外来患者のうち、急性増悪例、急性期感染症合併例、急性心不全合併例、気腫合併例などを除外した安定期の 40 人を対象とした。IP の診断は、ATS/ERS のガイドラインに基づいて行った。

HI VISION Preirus (Hitachi Aloka Medical, Ltd. Tokyo, Japan) の 7.5-MHz 表在用リニアプローブを使用し、経胸壁超音波検査を行った。背部を 4 領域に分け、左上部、左下部、右上部、右下部で各 3 カ所ずつ、計 12 カ所で ULCs 数を測定し、総和を求めた。特に、胸膜の肥厚と不整を伴う ULCs を i-ULCs と定義し、同様に測定した。i-ULCs 数と、IP の重症度の指標とされる、胸部 HRCT 検査、肺機能検査、血液検査、および 6 分間歩行試験から得られた各種データとの関連を検討した。胸部 HRCT 所見の定量化の方法としては、全肺野面積に対する異常影面積の割合を算出する Xaubet scoring system を用いた。また、統計解析は SPSS (ver. 19.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて行った。

## 研究成績

40 人中 26 人が男性、14 人が女性、平均年齢は  $65.6 \pm 14$  歳であった。疾患内訳は、16 人が特発性肺線維症、24 人が非特異的間質性肺炎であった。治療内容は、副腎皮質ステロイド薬 15 人、免疫抑制薬 8 人、N-アセチルシステイン 15 人、マクロライド 9 人、ビルフェニドン 1 人であった。KL-6、SP-D は、それぞれ  $1083.4 \pm 891.7$  U/mL、 $207.7 \pm 295.2$  ng/mL であった。肺機能検査では、対標準努力肺活量 (%FVC) は  $83.1 \pm 23.9\%$  と保たれていたが、対標準一酸化炭素拡散能 (%DLCO) は  $60.7 \pm 23.8\%$  と低下していた。在宅酸素療法を施行している患者はいなかった。

40 人中 34 人が i-ULCs を認め、i-ULCs 数の平均値は  $18.3 \pm 14.7$  であった。左上部、左下部、右上部、右下部の i-ULCs はそれぞれ、 $3.0 \pm 4.1$  (16.2%)、 $6.2 \pm 4.0$  (34.1%)、 $3.0 \pm 4.6$  (16.7%)、 $6.0 \pm 4.2$  % であった。i-ULCs は下部でより多くみられ、これは IP 病変が下肺に多いことに合致した [下部の i-ULCs  $6.1 \pm 4.0$  (7.1%) vs. 上部の i-ULCs  $3.0 \pm 4.3$  (32.9%)，n = 34, P < 0.01, Mann-Whitney test]。

Xaubet スコアで算出した胸部 HRCT 異常影の割合は、すりガラス影面積  $5.2 \pm 3.3\%$ 、網状影面積  $9.6 \pm 6.6\%$ 、全体で  $14.8 \pm 7.3\%$  であり、i-ULCs 数と Xaubet スコア全異常影は正相関した ( $r = 0.778$ , P < 0.01)。注目すべきは、i-ULCs は網状影面積とのみ強い相関を認め ( $r = 0.710$ , P < 0.01)、すりガラス影面積とは相関していなかった。

i-ULCs と肺機能との関連では、i-ULCs 数は、%FVC ( $r = -0.614$ , P < 0.01) および %DLCO ( $r = -0.577$ , P < 0.01) と負の相関を認めた。

$SpO_2$  は、安静時は  $96.0 \pm 1.3\%$  であり、i-ULCs 数と弱い相関を認めるのみであったが ( $r = -0.326$ , P < 0.05)、6 分間歩行試験直後は  $90.2 \pm 6.1\%$  まで低下し、i-ULCs 数と強い負の相関を示した ( $r = -0.751$ , P < 0.01)。

i-ULCs は、IP バイオマーカーである KL-6、SP-D とは相関しなかった。

なお、i-ULCs の検出に関して、検者内一致率、検者間一致率はそれぞれ 0.800、0.911 (p < 0.01) と十分であった。

## 結論

経胸壁超音波検査でみられる i-ULCs の総数は、間質性肺炎患者における病変の拡がりを反映しており、疾患重症度評価に有用である可能性が示唆された。

# 学位（博士—乙）論文審査結果の要旨

主査：長谷川仁志

申請者：浅野真理子

論文題名：

**Validity of Ultrasound Lung Comets for Assessment of the Severity of Interstitial Pneumonias**  
**間質性肺炎の重症度評価における Ultrasound Lung Comets の有用性**

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、肺胞間質症候群の診断や重症度評価において有用性が報告されている Ultrasound lung comets (ULCs) という超音波検査所見の、間質性肺炎 (IP) 患者における臨床的意義を検討したものである。ULCs 数と、IP の重症度指標とされる、胸部 CT 検査、肺機能検査、血液検査、および 6 分間歩行試験から得られた各種データとの関連を検討した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

## 1) 斩新さ

肺疾患の標準的な評価法には胸部 X 線や CT などの放射線検査が用いられるが、本研究では超音波検査の有用性について検討している。ULCs は、心不全や肺水腫においては診断や重症度評価における有用性が数多く報告されているが、IP においてはその臨床的意義は不明である。本研究の斬新性は、IP の超音波所見に焦点を当て、その特性を考慮して前胸部ではなく背部からアプローチし、また胸膜変化にも着目して ULCs を評価し、IP の重症度評価に有用とされる各指標との相関を示し、その有用性を見いだしたことにある。

## 2) 重要性

これまで IP の評価に標準的に用いられてきた放射線画像検査や生理検査には、放射線被

曝や検査負担などの問題点があり、臨床上、重症例に対しても検査負担が軽く、かつ簡便に繰り返し施行可能な実用的な新しい評価法が求められる。IP 患者において、経胸壁超音波検査を用いた ULCs 数の測定が重症度評価に有用である可能性を示したことは、IP 患者の新しい評価法のひとつとして超音波検査の可能性を考える上で重要である。

## 3) 研究方法の正確性

ULCs の測定は、複数人で行い、検者内・検者間一致率も十分であり、再現性のある方法であると考えられる。CT 所見の量化にも、過去に報告された客観的な評価法を用いている。いずれも統計学的検討を加えており、客観的な評価法で正確性があると考えられる。

## 4) 表現の明瞭さ

IP の標準的な評価法の問題点を補うことができる新しい評価法としての、経胸壁超音波検査における ULCs の臨床的意義を明らかにするための研究目的、方法、研究結果、考察を、簡潔、明瞭に記載していると考える。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。