

法で測定した。5年後に2回目の評価を行った。

平均年齢は 62.1 ± 12.5 歳、平均透析期間は 17.5 ± 7.2 年であった。登録時から5年後の AoACS が有意に退行した群 (20 例) では、不変群 (53 例) や進行群 (54 例) に比し、血清 FGF-23 値が高い傾向にあったが、有意差を認めなかった。AoACS の進行に寄与する独立因子を調べるため多変量解析を施行した。男性 ($p=0.0192$)、血清アルブミン ($p=0.0296$) および \log FGF-23 ($p=0.0115$) が独立した危険因子であった。

基礎研究 FGF-23 は平滑筋細胞における石灰化を抑制することが確認されており、透析患者における血清 FGF-23 濃度の増加は、大動脈弓石灰化の進行抑制に関与している可能性がある。

氏名	シダ ラ ク ミ 設 楽 久 美
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2694 号
学位授与の日付	平成 23 年 9 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA (関節リウマチ患者に合併する間質性肺炎の発症頻度と関連因子—日本人の観察研究, IORRA コホートをを用いた検討—)
主論文公表誌	Modern Rheumatology 第 20 巻 第 3 号 280-286 頁 2010 年
論文審査委員	(主査) 教授 山口 直人 (副査) 教授 永井 厚志, 木林 和彦

論文内容の要旨

〔目的〕

間質性肺炎は、関節リウマチ (RA) 患者における主要な合併症の 1 つで、死亡原因になりうる。関節リウマチ治療で最も高頻度に用いられるメトトレキサート (MTX) は、薬剤性肺炎の合併がしばしば問題となる。一方、RA 自体でも、治療薬とは関係なく間質性肺炎を発症することが知られている。この研究で私達は、前向き観察研究の追跡結果を解析して、RA 患者における間質性肺炎の罹患率を推計し、さらに、発症に関連する危険因子を分析した。

〔対象および方法〕

Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis (IORRA) とは、当センターで行っている RA 患者を対象とした前向き観察研究で、患者情報・医師評価・臨床検査値を 6 ヶ月毎に収集して、データベースを構築し、統計解析を行っている。

IORRA 調査の患者申告に基づき、2004 年 4 月から 2006 年 10 月の 2.5 年間に、既存の肺病変のある症例を除外して、新規に間質性肺炎を発症した症例を抽出した。さらに、医師が、それらの症例の診療記録、胸部 X 線・CT に基づいて間質性肺炎を確認した。間質性肺炎の内、MTX 肺炎とリウマチ肺の粗罹患率、年齢調整罹患率を示し、発症に関連する因子を、ネステッドケースコントロール研究を用いた条件付きロジスティック回帰を用いて解析した。変数選択はステップワイズ法を用いた。

〔結果〕

対象となった RA 患者 5,699 例中、新規に間質性肺炎を発症した症例は 37 例で、その内、MTX 肺炎は 18 例、リウマチ肺は 15 例であった。MTX 肺炎の年齢調整罹患率は、男性 6.667、女性 1.013、合計 3.775。リウマチ肺の年齢調整罹患率は、男性 1.452、女性 0.667、合計 1.056 であった。

MTX 肺炎の発症に関連する因子は、男性、Health Assessment Questionnaire (HAQ) 高値、pain visual analog scale 低値、赤沈高値、が抽出された。一方で、リウマチ肺は、男性のみが有意に関連する因子として抽出された。罹病期間や投与中の薬剤とは、明らかな関連を認めなかった。

〔考察〕

過去の報告では、既存の肺病変が間質性肺炎の危険因子と言われているが、男性リウマチ患者では、既存の肺病変がない場合でも、MTX 肺炎、リウマチ肺の合併に注意が必要であること、さらに、MTX 肺炎の発症には、RA の疾患活動性が高いことも関連すると考えられた。

〔結論〕

MTX 肺炎の罹患率の方が、リウマチ肺のそれよりも高いこと、かつ、危険因子にも違いが認められた。

論文審査の要旨

関節リウマチ患者における間質性肺炎の罹患率を推計し、さらに、発症に関連する危険因子を分析した研究である。対象は、前向きコホートとして、追跡調査を行っている患者で6ヵ月毎に収集されたデータベースの統計解析を行っている。その結果、患者 5,699 例中、新規に間質性肺炎を発症した症例は 37 例で、その内、メトトレキサート (MTX) 肺炎は 18 例、リウマチ肺は 15 例であったことを明らかにした。さらに、MTX 肺炎の発症に関連する因子として、男性、Health Assessment Questionnaire 高値、pain visual analog scale 低値、赤沈高値、が抽出され、リウマチ肺では、性のみが有意に関連する因子として抽出された。

本研究において申請者は、コホート研究の特徴をよく理解した上で適切な統計分析を実施し、医学的にも意義のある結果を明らかにした。したがって、医学博士としての研究能力を十二分に示したと判断する。

18

氏名	シユウ 周	ホウ 方
学位の種類	博士 (医学)	
学位授与の番号	甲第 519 号	
学位授与の日付	平成 23 年 10 月 21 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻、博士課程修了者)	
学位論文題目	Epithelial cell senescence impairs repair process and exacerbates inflammation after airway injury (気道上皮細胞の老化による気道の再生障害と炎症の悪化)	
主論文公表誌	Respiratory Research 第 12 巻 78 頁 2011 年	
論文審査委員	(主査) 教授 永井 厚志 (副査) 教授 丸 義朗, 大貫 恭正	

論文内容の要旨

〔目的〕

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者では気道や肺の細胞が老化していることが報告されている。そこで本研究では COPD の気道病変の形成機序に気道上皮細胞の老化が関与しているかについて検討した。

〔対象および方法〕

雄 C57/BL6J マウスにナフタレンを 3 回 (第 1, 8, 15 日目) 腹腔内注射し、気道上皮の再生母細胞であるクララ細胞を選択的に傷害した。クララ細胞の再生時に老化を誘導するために 5-ブロモデオキシウリジン (BrdU) をナフタレン注射後 3 日間腹腔内に注射し、第 28 日目に肺を摘出した。次に培養した気道上皮細胞 (NCI-H441 細胞) に BrdU またはテロメララーゼ阻害剤 (MST-312) を添加して老化を誘導した。最後に COPD 患者および非