

氏名(本籍)	なか やま み か 中山美香(熊本県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第3220号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	慢性呼吸器疾患診療上の問題点に関する臨床的研究 (特に入院期間、癌合併、cytokeratin 19 fragmentに関する研究)
主査	筑波大学教授 医学博士 原 晃
副査	筑波大学教授 博士(医学) 紙屋克子
副査	筑波大学講師 博士(医学) 高橋秀人

## 論文の内容の要旨

### (目的)

平成13年において65歳以上の老年人口は全人口の18%を占める。良性呼吸器疾患で入院した高齢者の入院期間、検査結果、悪性疾患の合併率、血清cytokeratin 19 fragmentを検討し、高齢者のQOL、ADLの向上に資することを目的とする。

### (対象と方法)

1) 筑波大学附属病院における良性呼吸器疾患649入院単位(464症例)を対象として、入院時の年齢、性別、診断名、合併症、検査値(白血球数、CRP、動脈血ガス分析)、入院期間をレトロスペクティブに検討した。2) chronic obstructive pulmonary disease (COPD) と診断された127例を対象に、癌の発生率を年齢、性、喫煙歴、喫煙量をマッチさせた140例と比較検討した。3) 良性呼吸器疾患あるいは肺癌と診断された413例を対象とし、血清cytokeratin 19 fragmentをエンザイムイムノアッセイ法で測定し、ROC解析で閾値を設定後、イムノプロットティングを施行した。摘出肺、剖検肺を用いてcytokeratin 19 fragmentの免疫組織化学的検討を行った。

### (結果)

1) 高齢者群において入院期間、回数とも、若中年群より有意に長かった。また、合併症、検査所見において両群間に有意差が認められたが、検査所見と入院期間の間には有意差を認めなかった。2) COPDの悪性疾患のオッズ比はコントロール群に比較して2.32であった。3) 良性呼吸器疾患間者の血清cytokeratin 19 fragment値は0.5~20.3ng/mlで肺癌では0.5~255.2ng/mlで、良性・悪性鑑別の最良閾値は3.5ng/mlとなった。Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) および collagen disease-associated pulmonary fibrosis (CDPF) においてはcytokeratin 19 fragment高値群と低値群の両群間の生存率に有意差を認めた。イムノプロットティングでは良性疾患と肺癌の分子量は同じであった。免疫組織化学的検討では過形成上皮細胞にcytokeratin 19の出現を認めた。

### (考察)

1) 65歳以上の高齢良性呼吸器疾患患者の入院期間延長が認められたのは合併症および重症度が影響したものと考えられた。2) COPD患者では高率に悪性疾患を合併することが明らかとなり、COPDにおいては悪性疾患を

常に念頭におく必要がある。3) cytokeratin 19 fragment は肺癌ばかりではなく、良性呼吸器疾患においても上昇を示すことが明らかとなった。また、IPF、CDPEにおいては、その予後判定に cytokeratin 19 fragment 測定が有用であることが明らかとなった。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

高齢者の入院期間が何故長期化するのかを明確にした。COPDにおける癌の合併の危険性のエビデンスも明らかにした。さらに、従来肺癌のマーカーとされてきた cytokeratin 19 fragment が良性呼吸器疾患においても上昇し得ること、IPE、CDPEにおいては予後判定のマーカーとなり得る可能性を示唆した、臨床論文として極めて有用と考えられる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。