

氏名(本籍) いずみ やま とも まさ  
泉 山 朋 政

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 2305 号

学位授与年月日 平成 3 年 2 月 27 日

学位授与の条件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最終学歴 昭和 57 年 3 月 25 日  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Small airway impairment in mixed connective  
tissue disease  
(混合性結合組織病における末梢気道障害)

(主 査)  
論文審査委員 教授 滝 島 任 教授 本 宮 雅 吉  
教授 佐々木 英 忠

## 論文内容要旨

混合性結合組織病Mixed connective tissue disease (以下MCTD)は1972年にSharpらにより提唱された疾患概念で、抗RNP抗体が高値という免疫学的特徴を有し、その臨床像は全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、慢性関節リウマチの不全型の混在とされている。これら四疾患の呼吸機能障害に関しては以前より閉塞性障害、拘束性障害等の報告があり、近年は末梢気道の閉塞性障害が早期病変として報告されている。MCTDの肺病変はその臨床像と同様、肺高血圧症、間質性肺炎、胸膜炎など、他の膠原病でも見られるものに類似する病変が報告されている。肺機能に関しては、1974年より拡散機能の検査が最も鋭敏な検査法として報告されているが、末梢気道に関する詳細な報告はほとんどない。今回私共はMCTDの肺機能を、特に末梢気道の閉塞性障害の有無に関して詳細に検討したので報告する。

症例は17例、全例女性で、年齢は18～60歳(平均41歳)、罹病期間は0.3～16年(平均4.7年)、全例レイノー現象を有し、抗ENA抗体、または抗RNP抗体が非常に高値で、Sharpが提唱する診断基準のprobable以上を満たし、かつ明確に他の膠原病と診断される症例はない。その他、肺機能検査成績に影響を及ぼす他疾患を合併する症例は除外された。喫煙者は2例で、6例はステロイドを投与されている。また8例で1.2～5.9年間隔(平均2.9年)の経過観察を施行した。

初回の肺機能検査で拘束性障害を有したのは6例(35%)、肺抵抗の上昇も6例(35%)に認められ、1秒率の低下は認められなかった。また静肺コンプライアンスの低下は10例(59%)、肺拡散機能の低下は9例(53%)に認められた。一方、末梢気道と関連した検査では、動肺コンプライアンスの周波数依存性は施行された16例全例(100%)、フローボリューム曲線から得られる $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の異常は6例(35%)、クロージングボリュームの異常は2例(12%)に認められた。この中で、中枢気道と静肺コンプライアンスが正常で、従って、末梢気道の閉塞性障害が示唆された症例は6例(35%)で、うち3例は他の肺機能障害がなく、罹病期間が1年未満であった。

罹病期間と肺機能の相関関係を検討したところ、肺拡散機能成績が有意に負の相関を示した。しかし、経過観察された8例の成績からは有意な相関は得られなかった。また軽度の呼吸困難を有する5例の全肺気量、静肺コンプライアンス、酸素分圧は、他の症例と比例して有意に低値であった。ステロイド治療群と未治療群では、肺機能上有意差は認められなかった。胸部X線写真上は多くの症例で軽度ないし中等度の微細粒状影が認められたが、肺機能異常と有意な関連は認められなかった。

以上より、MCTDでは末梢気道の閉塞性障害が拡散機能障害より高頻度に認められ、肺病変を早期に検出する上で最も感度の高い検査法であることが示唆された。膠原病における末梢気道

に関するこれまでの報告では、最大中間呼気流量やアイソフローボリューム、残気率の異常からその障害が示唆されてきたが、1979年Hillsらは慢性関節リウマチで、他の肺機能上の異常がなく、動肺コンプライアンスの周波数依存性のみが認められる時は早期の肺病変を検出しているのかもしれないと推察している。私共は今回、動肺コンプライアンスの他にフローボリュームカーブ、クローズングボリューム、残気率の検査を同時に施行したが、それらの異常は同一症例に必ずしも同時には認められなかった。それはそれらの検査の感度の違いなどが関与しているためと考えられた。

動肺コンプライアンスの周波数依存性の原因として末梢気道病変の他に喫煙、肥満、高齢、肺の浮腫などが報告されている。私共の症例では喫煙者は高度の肺機能障害を有する2例のみで、肥満者、高齢者はなく、これらが今回のその検査成績の異常の原因であるとは考えられない。しかし、肺の炎症によっても末梢気道障害が生じることが報告されており、MCTDにおいて肺の炎症が潜在していることも報告されており、それがMCTDにおける末梢気道の閉塞性障害の原因となっている可能性は否定できない。従って、肺生検が施行されていないので明確ではないが、MCTD固有の末梢気道病変、もしくは肺の炎症、浮腫が存在することが考えられる。

また約5年の経過観察では肺拡散機能の有意な変化が認められなかったのは、症例の最も長い罹病期間が約20年であることから、その進行が非常に遅いためと考えられた。

以上、MCTDでは早期より末梢気道の閉塞性障害を生じ、動肺コンプライアンスの周波数依存性が最も鋭敏な検査法であり、拡散機能は進行性に障害されることが示唆された。

## 審査結果の要旨

膠原病による肺疾患，特に強皮症や慢性関節リウマチについての肺機能障害については，これまでいくつかの報告がある。これらの肺機能障害の特徴としては，拘束性障害や拡散障害，閉塞性障害が指摘されている。また近年末梢気道の閉塞性障害もしばしば有することが指摘されている。しかしながら，膠原病の一疾患である混合性結合組織病Mixed connective tissue disease（以下，MCTD）においては，拡散障害についての検討は見られるが，これら末梢気道障害の有無についての検討はほとんどなされていなかった。

本論文は，MCTDの肺機能，特に末梢気道の閉塞性障害の有無について検討したものである。MCTDは，膠原病のなかでは重複症候群として位置づけられ，典型的なレイノー現象や抗RNP抗体の高値などの特徴を有し，時に非常に重症の肺高血圧症が報告されているが，肺線維症の合併は高頻度ではあるが軽度の症例が多いとされている。これは肺線維症が進行する以前にMCTDとして発見され，すなわち肺線維症がsubclinical stageにあり，また肺線維症の進行も遅いためと考えられる。

本論文は，以上のような特徴を有するMCTDの症例に対し，呼吸器症状の有無にかかわらず多項目の肺機能検査を施行することによって，MCTD症例の肺機能を詳細に検討し，早期に肺病変を検出するには如何なる要素に注目すべきか，また如何なる要素が進行性に障害されていくかを検討したものである。本論文では，1）MCTD17症例中，拡散障害は53%と多くの症例に認められた。さらに，2）罹病期間と肺拡散能の両者の間に負の有意の相関関係を認め，MCTDでは肺拡散能は進行性に障害される事が示唆された。一方，3）末梢気道の閉塞性障害の指標とされる各種検査の中でも特に動肺コンプライアンスの周波数依存性が施行された16例全例に認められ，最も陽性率の高い検査であった。従来報告では，MCTDでは肺拡散能の検査が最も感度が高いとされているが，それらの報告の対象とした症例は今回のものに比してより進行した肺病変を有し，また末梢気道に関する検討もされていないためと考えられる。本論文で明らかにし得た点は，罹病期間の短い症例では末梢気道の閉塞性障害のみが認められ，これがMCTDにおける最も早期の肺機能障害であることを示した点と，病変の進行を判断する要素としては，肺拡散能の低下がよい指標となり得ることを示した点にある。本疾患は稀な疾患であるにもかかわらず，症例数が17例と少なくなく，その他肺機能に影響を及ぼし得る喫煙者や他疾患の合併症例を極力除外し，また多くの症例で経過観察を施行するなど極めて注意深く検討しているのも本論文の特徴である。

以上より，本論文は学位授与に充分値するものと評価される。