

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
石田 理	主査 教授 池田 恒彦 副査 教授 佐野 浩一 副査 教授 清水 章 副査 教授 北浦 泰 副査 教授 花房 俊昭
主論文題名 Increased Specific Antibody Titers Against <i>Chlamydia pneumoniae</i> in Patients with Age-related Macular Degeneration (加齢黄斑変性患者における抗肺炎クラミジア抗体価の上昇)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>加齢黄斑変性(AMD)は、中心視力が低下する主な原因のひとつであるが、加齢以外の原因については諸説あり、未だ詳しく解明されていない。一方肺炎クラミジアは呼吸器感染を生じる原因のひとつであるが、同時に動脈硬化や冠動脈疾患との関係が指摘されている。さらに、冠動脈疾患とAMDの関係もいくつか報告されている。しかし、AMDと肺炎クラミジア感染との関係を検討した報告はほとんど見られない。そこで申請者は、肺炎クラミジア感染がAMDの補足的な危険因子であるという仮説を立て、肺炎クラミジア感染とAMDとの関係について検討を行った。さらに、全身的に動脈硬化を促進する因子として血清総コレステロールとトリグリセライドも測定し、これらの要素がAMDの発症に関係している可能性についても検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>糖尿病、高血圧症例を除いた27名のAMD症例と22名の年齢、性別をマッチングさせたコントロール症例において、血清中の抗肺炎クラミジア抗体価(IgAおよびIgG)をELISA法を用いて測定し、比較検討した。測定はHITAZYME <i>C. pneumoniae</i> キットを用い、肺炎クラミジアの外膜の抗原に血清を反応させ、IgAおよびIgGの免疫複合体を形成させた。それを405nmにて吸光度を測定し、IgAインデックスならびにIgGインデックスを算出した。</p> <p>また血清総コレステロールとトリグリセライド値も測定し、比較検討を行った。統計はMann-Whitney U testを用い、P値<0.05を有意差ありとした。</p> <p>《結果》</p> <p>1. 抗肺炎クラミジア IgA および IgG 抗体価</p> <p>血清中の抗肺炎クラミジア IgA および IgG 抗体価はAMD群において有意に高かった。IgAインデックスはAMD群において1.96 ± 0.80 (平均\pmSD)、コントロール群において1.39 ± 0.84であった($P=0.005$)。またIgGインデックスはAMD群において2.08 ± 0.95、コントロール群において1.32 ± 0.85であった($P=0.006$)。</p>	

2. 血清総コレステロール値およびトリグリセライド値

血清総コレステロール値は AMD 群において 194.90 ± 23.16 mg/dl (平均 \pm SD)、コントロール群において 205.65 ± 28.97 mg/dl であり ($P=0.26$)、またトリグリセライド値は AMD 群において 110.60 ± 49.21 mg/dl、コントロール群では 107.25 ± 63.74 mg/dl と ($P=0.50$)、いずれにおいても有意差を認めなかった。

《考 察》

AMD(wet type)は脈絡膜に新生血管が生じる事により発症する。脈絡膜の黄斑部の周辺領域は最も豊富な血流の供給があり、転移性腫瘍並びにトキシプラズマ症やヒストプラズマ症の好発部位である。一方肺炎クラミジアは呼吸器感染症として発症するが、Saikkuらが初めて報告した文献等によると冠動脈疾患においては肺炎クラミジア抗体価が高く、また他に肺炎クラミジアが冠動脈等で直接検出されたとする文献も見られる。さらに肺炎クラミジアは血管内皮細胞や血管平滑筋、マクロファージ等で増殖する事が証明されている。つまり肺炎クラミジアに感染したマクロファージが血流に乗じて全身へと広がっていると考えられる。

よって、申請者は肺炎クラミジアに感染したマクロファージが血流の豊富な黄斑部周囲の網目状の脈絡膜血管に捉えられ、炎症に関与するサイトカイン等を放出し、さらにそこで長期間にわたり慢性の感染を生じる事により正常な血管構築が損傷され、それが脈絡膜血管の破綻や新生血管の形成、つまりAMDの発症に関係している可能性があると考えた。無論、申請者はこれがAMDの主な原因であると考えているわけではなく、加齢変化に加えその他の発症因子のひとつに加えられる可能性があるものと考えしている。この仮説の証明については、脈絡膜新生血管組織から直接肺炎クラミジアを検出するなどの、更なる研究が必要である。さらに抗肺炎クラミジア IgA や IgG 抗体価上昇の意味はまだ十分に判明していない部分もあるが、恐らく多量の肺炎クラミジアに暴露され感染が生じたか、繰り返された感染を示すものであろうことが考えられている。

また動脈硬化と関係する因子として血清総コレステロールとトリグリセライドを測定し、二群間に有意差はなかったが、本研究の限界として動脈硬化に関連する喫煙や、複合的で全身的な因子など、様々な要因の関与は否定できない。しかし本研究では、今まで指摘されていなかった肺炎クラミジアという感染症とAMDについて、抗肺炎クラミジア IgA および IgG 抗体価がAMD群において有意に上昇していたというデータによって、少なくとも間接的に両者の因果関係を推測できるという結論に至った。それは同時に、AMDと感染症が関係するという可能性も推測できるとも考えられ、これがAMDの新しい発症因子になりうる可能性をも示唆した。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	石 田 理
論文審査担当者		主 査 教授 池 田 恒 彦 副 査 教授 佐 野 浩 一 副 査 教授 清 水 章 副 査 教授 北 浦 泰 副 査 教授 花 房 俊 昭	
主論文題名 Increased Specific Antibody Titers Against <i>Chlamydia pneumoniae</i> in Patients with Age-related Macular Degeneration (加齢黄斑変性患者における抗肺炎クラミジア抗体価の上昇)			
論 文 審 査 結 果 の 要 旨			
<p>本研究で申請者は、加齢黄斑変性(AMD)における発症因子のひとつとして肺炎クラミジア感染との関連を検討している。</p> <p>年齢や性別等をマッチングさせた AMD 群とコントロール群より血液を採取し、それらの血清中の抗肺炎クラミジア IgA 並びに IgG 抗体価を ELISA 法を用いて測定し、二群間において比較検討を行っている。また、全身的に動脈硬化を促進する因子として血清総コレステロールとトリグリセライドの測定も行い、上記同様に二群間での比較を行っている。</p> <p>その結果、抗肺炎クラミジア IgA 並びに IgG 抗体価は、いずれも AMD 群において有意に高値であった。一方、血清総コレステロールとトリグリセライドについてはいずれも二群間において有意差がなかったとのデータを得ている。</p> <p>この結果により、申請者は AMD と肺炎クラミジア感染に何らかの因果関係があると推測し、その機序として肺炎クラミジアに感染したマクロファージが血流の豊富な黄斑部周囲の網目状の脈絡膜血管に捉えられ、炎症に関与するサイトカイン等を放出、さらにそこで長期間にわたり慢性の感染を生じ、その結果として脈絡膜新生血管が形成される可能性を推測している。また血清総コレステロールとトリグリセライドについては、二群間に有意差はなく、これらの関与は否定的であるが、本研究の限界として、動脈硬化に関連する喫煙や、複合的で全身的な因子など、様々な要因の関与は否定できない、とも述べている。</p> <p>本疾患の発症機序に関する申請者の考察については、その証明のために今後の更なる研究が望まれるところであり、また AMD と肺炎クラミジア感染との直接的な関係を示すために、病巣からの肺炎クラミジアの同定を行うことなども重要であると考えられる。しかし本研究においては、今まで指摘されていない、AMD と肺炎クラミジアとの関係を間接的ながらも明らかにしたという点において、AMD の新しい発症因子を提起した意義があると評価できる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Bulletin of the Osaka Medical College 51(1): 17-22, 2005</p>			