

学位授与番号：乙 3 1 9 2 号

氏 名：細田 千晶

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 6 月 14 日

学位論文名：

Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis.

学位論文名（翻訳）：

（ Usual interstitial pneumonia pattern を呈する Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody 陽性間質性肺炎と特発性肺線維症の臨床・画像・病理学的比較検討）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 森川利昭

# 論文要旨

論文提出者名

細田 千晶

指導教授名 桑野 和善

Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis.

(Usual interstitial pneumonia pattern を呈する Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody 陽性間質性肺炎と特発性肺線維症の臨床画像病理学的比較検討)

Chiaki Hosoda, Tomohisa Baba, Eri Hagiwara, Hiroyuki Ito, Norikazu, Matsuo,

Hideya Kitamura, Tae Iwasawa, Koji Okudela, Tamiko Takemura, Takashi Ogura;

Respirology 2016; 21(5):920-6

【はじめに】間質性肺炎は膠原病・吸入抗原・薬剤など様々な原因で起こりうる。2011 American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association statement では特発性間質性肺炎と膠原病などの何らかの原因に伴う間質性肺炎を区別することの重要性を強調している。一方で usual interstitial pneumonia (UIP) pattern の間質性肺炎で MPO-ANCA が陽性になることがしばしばある。しかし、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) と MPO-ANCA 陽性の UIP pattern の間質性肺炎 (ANCA/UIP) の違いについては明らかでなく、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を発症していない ANCA/UIP を IPF と捉えるかは議論の余地がある。

【方法】外科的肺生検で診断し診断時に MPA を発症していない ANCA/UIP 12 例と IPF 108 例の画像病理学的所見、予後、治療反応性の違いを後方視的に比較検討した。

【結果】ANCA/UIP と IPF で気管支肺泡洗浄液の好中球比率の上昇以外に臨床背景、検査結果、呼吸機能検査で両群間に有意な差は認めなかった。画像所見では蜂巢肺、胸膜直下の網状影は両群で認められたが、嚢胞周囲の濃度上昇が ANCA/UIP に有意に認められた。病理学的には細胞浸潤、リンパ濾胞、細気管支炎、嚢胞の所見が有意に強かった。ANCA/UIP 患者のうち 12 例中 3 例 (25%) で経過中に MPA を発症した。慢性経過での悪化で免疫抑制療法が導入された患者では ANCA/UIP では 6 例中全例が改善・維持したが、IPF では 25 例中 11 例で悪化し ANCA/UIP の方が治療反応性は良い傾向があった。

【結論】ANCA/UIP は IPF と比較し画像所見では蜂巢肺や嚢胞周囲の濃度上昇、病理学的には炎症細胞浸潤や胚中心を伴うリンパ濾胞形成や細気管支炎が特徴的であった。また ANCA/UIP では免疫抑制療法が治療選択肢となりうる可能性が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

細田千晶氏の博士論文は主論文1編からなり、論文のタイトルは、Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis (和文タイトル: Usual interstitial pattern を呈する Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody 陽性間質性肺炎と特発性肺線維症の臨床・画像・病理学的比較検討) である。同論文は2016年に、Respirology 誌に掲載され、同誌の2015年の impact factor は、3.078点である。上記論文の指導教官は、内科学講座(呼吸器内科) 桑野和善教授である。

細田氏の履歴、詳細な論文内容については、別紙資料を参照されたい。

細田氏の博士論文審査は、平成29年5月16日に、審査委員長: 病理学講座教授 池上雅博、審査委員: 総合医科学研究センター 基盤研究施設(分子細胞生物学) 馬目佳信教授、外科学講座(呼吸器外科) 森川利昭教授で行われた。

審査では、細田氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試問が行われ、試問の内容は、以下の32項目である。

(馬目)

- ・画像上で、UIP (usual interstitial pneumonia) pattern が主体のものを選択し検索しているが、画像診断の診断基準上で、probable, possible の例も選択されているのか。
- ・ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連通常型間質性肺炎 (ANCA/UIP) を具体的にどのように分けたのか。血液検査で、1回でも抗体価が上がっていれば、ANCA/UIP としたのか。
- ・経過観察で、6ヵ月後の改善、悪化をみているが、この期間設定は一般的に採用されているものか。
- ・UIP pattern を示す病変は、通常型間質性肺炎 (IPF [idiopathic pulmonary fibrosis] /UIP) と ANCA/UIP 以外にもあるのか。IPF 以外の UIP pattern を示す病変と ANCA/UIP の比較は、行っていないのか。
- ・特発性間質性肺炎 (IIPs) と特発性肺線維症 (IPF) は、どのような関係にあるのか。
- ・画像所見上、ANCA/UIP では、嚢胞や蜂巣肺周囲の濃度上昇が見られたとのことであるが、濃度上昇を客観的に定量する方法があるのか。
- ・IPF/UIP 108例中から、30例のみ選び組織学的解析を行って結果を得ているが、得られた結果が選択されなかった例にも当てはまるか確認をおこなったか。

(森川)

- ・IPF/UIP と ANCA/UIP で最も際立って異なる点は何か。
- ・間質性肺炎の患者593例から、IPF/UIP 108例を選出しているが、どのような基準で選出

しているのか。

- また、この 108 例は、診断的に完全に均一なホモ集団か、あるいはヘテロな集団か。
- IPF/UIP 108 例と ANCA/UIP 12 例を統計学的に処理することには無理があるのではないか。
- この研究は、前方視的研究なのか、後方視的研究なのか。
- 治療法が時期によって異なっていないのか。
- IPF/UIP と ANCA/UIP で、薬物効果で異なった点はないのか。
- ANCA/UIP で、免疫抑制剤で効果があるとのことであるが、免疫抑制療法が復活する可能性があるか。

(池上)

- 本論文中では、特発性間質性肺炎 (IIPs) = 特発性肺線維症 (IPF) = 通常型間質性肺炎 (UIP) と理解してよいか。
- IPF/UIP と ANCA/UIP の鑑別診断は、血液検査で、MPO-ANCA (+) をみればいつでも診断できるのか。
- UIP の患者は、経過中必ず ANCA をルーチンで測定するのか。
- 間質性肺炎は、臨床所見や画像所見のみでどの程度診断がつくのか。生検の必要性がある病変は、どのようなものか。
- なぜ IPF は生検しなくても画像や臨床所見から診断をしてよいのに生検したのか。
- MPA (microscopic polyangiitis) を発症したことは、どのようにして確認するのか。
- UIP pattern を有する患者で、外科的肺生検前に MPA (microscopic polyangiitis) を発症した 4 例を除いているのは、どのような理由か。  
MPA を発症すると、UIP とはいえなくなるのか。
- 病理所見で評価した項目を特に選択した理由は。
- 組織学的評価を行った IPF/UIP 症例を、30 検体に限った理由は。
- 図 1 の写真は弱拡大すぎて所見が取れないと思うが。
- 組織学的評価を行った 2 名の病理医の経験はどの程度か、また呼吸器病理専門医か。
- 組織学的評価をする際には、特殊染色を行っているか。Masson 染色、EVG 染色等がないと、血管炎の評価は難しいと思うが。
- この研究でみられた ANCA 陽性病変に特徴的な病理所見は、非特異的な所見の集合のように思えるが、ANCA 陰性病変でも同じような病理所見がみられることはあるのか。
- 気腫が病理所見で有意にみられているが、どのような所見か。喫煙との関連は
- 病理所見とそのほかの呼吸機能検査などとの相関はあったのか
- ANCA/UIP 症例は、経過中に組織学的にも血管炎の所見が、肺あるいは他臓器に合併してくるのか。
- ANCA 陽性で血管炎を伴っていない病態は、肺 UIP 以外のほかの疾患にも存在するのか。

以上の質問に対して、細田氏は文献引用、自らの経験、実験結果あるいは推論を加え適切に解答した。

本研究は、これまで画像上鑑別困難とされてきた IPF/UIP と ANCA/UIP に対して、画像上の鑑別点について明らかにし、ANCA/UIP は経過中 MPA (microscopic polyangiitis) を発症することがあり、発症すると極めて予後が悪いことから、発症する前から免疫抑制療法を行うことが重要であることを示唆した。以上より、今後の間質性肺炎の診断、治療に貴重な示唆を与えるものと考えられた。また、馬目教授、森川教授と慎重に討議した結果、博士論文として価値あるものと判定した。