ANTI-ENDOTHELIAL CELL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASES

メタデータ	言語: jpn
	出版者: 浜松医科大学
	公開日: 2013-08-27
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 松井, 隆
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/91

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　４５４号	学位授与年月日	平成２０年　３月　７日
氏　　名	松　井　　　隆		
論文題目	Anti-endothelial cell antibodies in patients with interstitial lung diseases (間質性肺疾患患者における抗血管内皮細胞抗体)		

博士（医学）　　松　井　　　隆

論文題目

Anti-endothelial cell antibodies in patients with interstitial lung diseases
（間質性肺疾患患者における抗血管内皮細胞抗体）

論　文　の　内　容　の　要　旨

［はじめに］

抗血管内皮細胞抗体（anti-endothelial cell antibodies : AECA）は、血管内皮細胞表面に存在する種々の抗原を認識する抗体である。その病因的意義については不明な点も多いが、*in vitro*の研究では、AECAは血管内皮細胞の表面抗原に結合し、抗体依存性細胞性障害やnatural killer細胞の誘導により、血管内皮細胞障害を生じさせることが示唆されている。AECAは種々の膠原病や血管炎において検出され、疾患活動性や臓器障害の程度と関連することが報告されている。

近年、膠原病関連間質性肺疾患（collagen vascular disease associated interstitial lung disease : CVD-ILD）において、AECAがその病態に関与している可能性が示唆されている。一方、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias : IIPs）ではAECAの検討はされていない。そのため、IIPsとCVD-ILD患者でAECAを測定し、その意義について検討した。

［患者ならびに方法］

1998年から2006年までに、IIPsと診断された20名とCVD-ILDと診断された24名を対象患者とした。肺疾患の病理学的な診断は全例外科的肺生検に基づき、国際分類の基準をもとに、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia : UIP）と非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia : NSIP）に分類した。対照コントロールは肺疾患のない健常人35名とした。AECAは、診断時の患者および健常人の血清を用いて、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いたcellular ELISA法で測定した。まず、ヒト臍帯静脈内皮細胞をグルタルアルデヒドで固定した後に、ブロッキングし、1000倍希釈した被検血清を添加し、その後ペルオキシダーゼ標識ウサギF（ab’）抗ヒトIgGを加え反応させた。洗浄後、発色反応を行い、ELISA readerで吸光度を測定してAECA値を算出した。

統計学的処理は群間の比較は、Mann-WhitneyのU検定あるいはANOVAを、異なる指標の相関については、Spearmanの順位相関係数を用いて行い、$p<0.05$を有意と判定した。

［結果］

対象患者はIIPs群20例、CVD-ILD群24例で、各々の組織学的分類は、IIPs群でUIP症例（idiopathic pulmonary fibrosis : IPF/UIP）とNSIP症例（特発性NSIP）が各10例、CVD-ILD群ではUIP症例（CVD-UIP）が10例、NSIP症例（CVD-NSIP）が14例であった。

IIPs群、CVD-ILD群のAECA値は、対照群と比較して有意に高値であった。IIPs群とCVD-ILD群の比較では、AECA値およびAECAの陽性率に差はなかった。次いで、両群を組織学的に分け、比較検討したところ、IPF/UIPのAECAは全例が陰性で、その他の3群と比較しAECA値が有意に低かった。その他の3群間では、AECAは特発性NISPで4例（40%）、CVD-UIPで5例（35.7%）、CVD-NSIPで4例（40%）が陽性で、AECA値に有意な差はなかった。AECA値と呼吸機能検査や血清、気管支肺胞洗浄液中の指標と明らかな相関は

なかった。また治療反応性や予後とも関連がなかった。

［考察］

本研究では間質性肺疾患におけるAECAについて検討した。AECAはIIPsでは特発性NSIPのみで検出され、IPF/UIPでは検出されなかった。特発性NSIPのAECE値やAECAの陽性率は、CVD-ILDにおけるそれらと同等であった。このことから、特発性NSIPはIPF/UIPよりも、CVD-ILDと類似している可能性が示唆された。

IPF/UIPと特発性NSIPはIIPsに含まれる原因不明の間質性肺疾患であるが、両者の臨床像や予後には大きな相違がある。近年の報告では、特発性NSIPの治療反応性や予後は、IPF/UIPとは異なり、むしろCVD-ILDと類似しているとされており、これらの共通性が指摘されている。今回の研究の結果は、その共通性を説明する一助となりうると考えられる。

間質性肺疾患における病変の主座は胞隔であるため、血管での病態に注目した検討は、本研究を含め数少ないが、近年間質性肺疾患の病態に、血管内皮細胞障害が関連していると報告されている。AECAの意義について、今後さらなる詳細な検討が必要と考えられた。

［結論］

今回の検討から、IIPsにおいてIPF/UIPと特発性NSIPは病態が異なる可能性があり、また特発性NSIPとCVD-ILDの病態の一部に類似性があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗血管内皮細胞抗体（anti-endothelial cell antibodies : AECA）は、血管内皮細胞表面に存在する種々の抗原を認識する抗体であるが、その病因的意義については不明な点が多い。*in vitro*の研究では、AECAは血管内皮細胞の表面抗原に結合し、抗体依存性細胞障害やnatural killer細胞を誘導した血管内皮細胞障害を生じさせることが示唆されている。さらにAECAは種々の膠原病や血管炎において検出され、疾患活動性や臓器障害の程度と関連することが報告されている。また近年、膠原病に関連した間質性肺疾患において、AECAがその病態に関与している可能性も示唆されている。しかし、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias : IIPs）におけるAECAの検討はなされていない。

本研究で申請者らは、IIPsと膠原病関連間質性肺疾患（collagen vascular disease associated interstitial lung disease : CVD-ILD）患者でAECAを測定し、その意義について検討した。

対象患者は、1998年から2006年までに、IIPsと診断された20名とCVD-ILDと診断された24名とした。肺疾患の病理学的な診断は全例外科的肺生検に基づき、国際分類の基準をもとに、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia : UIP）と非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia : NSIP）に分類した。AECAは、診断時の患者血清および対照コントロールとして肺疾患のない健常人35名の血清を対象とし、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いたcellular ELISA法で測定した。まず、ヒト臍帯静脈内皮細胞をグルタルアルデヒドで固定した後に、ブロッキングし使用した。1000倍希釈した被検血清を添加し、その後ペルオキシダーゼ標識ウサギF（ab'）抗ヒトIgGを加え反応させた。洗浄後、発色反応を行い、ELISA readerで吸光度を測定してAECA値を算出した。

統計学的解析として、群間の比較はMann-WhitneyのU検定あるいはANOVAを、異なる指標の相関につ

いては、Spearmanの順位相関係数を用いて行い、p<0.05を有意と判定した。

IIPs群20例、CVD-ILD群24例の組織学的分類は、IIPs群でUIP症例（IPF/UIP）とNSIP症例（特発性NSIP）は各10例、CVD-ILD群ではUIP症例（CVD-UIP）が10例、NSIP症例（CVD-NSIP）が14例であった。

IIPs群、CVD-ILD群のAECA値は、コントロール群と比較して有意に高値であった。IIPs群とCVD-ILD群の比較では、AECA値およびAECAの陽性率に差はなかった。次に、両群を組織学的に分け、比較検討したところ、IPF/UIPのAECAは全例が陰性で、その他の3群と比較しAECA値が有意に低かった。その他の3群間では、AECAは特発性NISPで4例（40%）、CVD-UIPで5例（35.7%）、CVD-NSIPで4例（40%）が陽性で、AECA値に有意な差はなかった。AECA値と呼吸機能検査や血清、気管支肺胞洗浄液中の指標と明らかな相関はなかった。また治療反応性や予後とも関連は認められなかった。

AECAはIIPsでは特発性NSIPのみで検出され、IPF/UIPでは検出されず、特発性NSIPのAECA値やAECAの陽性率は、CVD-ILDにおけるそれらと同等であった。以上の結果から申請者らは、特発性NSIPはIPF/UIPよりも、CVD-ILDと類似している可能性を考察した。事実、IPF/UIPと特発性NSIPはIIPsに含まれる原因不明の間質性肺疾患であるが、両者の臨床像や予後には大きな相違がある。近年の報告では、特発性NSIPの治療反応性や予後は、IPF/UIPとは異なり、むしろCVD-ILDと類似しているとされており、これらの共通性が指摘されている。今回の研究は、AECAの検討結果から、特発性NSIPとCVD-ILDの共通性を初めて示したものと思われる。

審査委員会では、申請者が間質性肺疾患の病態における、血管内皮細胞障害の役割に着目し、IIPs群、CVD-ILD群において、AECAの検討を行った事を高く評価した。研究結果は、IIPsにおいてIPF/UIPと特発性NSIPは病態が異なる可能性があること、特発性NSIPとCVD-ILDの病態の一部に類似性があることを示唆するものであり、今後の治療戦略を考える上でもきわめて意義深いものと考えられる。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問を行った。

1）AECA測定法の信頼性について
2）AECAの対応抗原について
3）AECAの細胞障害機序について
4）IPF/UIPと特発性NSIPにおける疾患活動性マーカーについて
5）IPF/UIPと特発性NSIPにおけるサイトカイン発現について
6）IPF/UIPと特発性NSIPの頻度と機序について
7）IIPsとCVD-ILDの組織学的所見について
8）薬剤性間質性肺疾患の原因薬物について
9）IIPsの予後予測因子について
10）間質性肺疾患と疾患感受性遺伝子について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文に相応しいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　　主査　　渡　邉　裕　司
　　　　　　　　　副査　　前　川　真　人　　副査　　小　川　法　良

総務部総務課編集