

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

仲村泰彦より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 598 号

学位申請者 : なか 村 やす ひこ  
仲 村 泰 彦

学位審査論文 : Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias

(特発性分類不能型間質性肺炎の臨床画像病理学的特徴)

著 者 : Yasuhiko Nakamura, Keishi Sugino, Masashi Kitani, Akira Hebisawa, Naobumi Tochigi, Sakae Homma

公 表 誌 : Respiratory Investigation DOI : 10.1016/j.resinv.2017.09.001

論文内容の要旨 :

特発性分類不能型間質性肺炎(U-IIPs)とは、2013年に発表されたATS/ERSによる特発性間質性肺炎(IIPs)の国際分類で新たに分類された疾患概念であり、その特徴としては臨床、画像、病理所見の大きな不一致が生じるものや、治療により画像、病理所見が変化する場合、現在のIIPsの分類に該当しないもの、複数の組織像が混在するものが含まれるとされる。U-IIPsの診断に関しては呼吸器専門医、放射線科医、病理医による十分な討議(MDD)が重要とされる。Ryersonらの報告によると、間質性肺炎患者の約10%(1370例中132例)が分類不能とされ、その多くはリスクのため外科的肺生検が施行されておらず、十分な検討がなされていない。そこで我々は、外科的肺生検が施行され、MDDによりU-IIPsと診断された症例の臨床画像病理学的な特徴を後方視的に検討した。

対象は2005年から2013年までに東邦大学医療センター大森病院で外科的肺生検を施行された33例(男性16例、女性17例、平均年齢64.4 ± 8.8歳)で、呼吸機能(%FVC、%DLco)の低下率と急性増悪の有無により急速進行群、緩徐進行群、安定群の3群に分類した。少なくとも3年間以上(中央値60.5 ± 56.6か月)の経過を観察し、臨床画像病理学的特徴や生存期間について後方視的に検討した。

3群間の患者背景に明らかな相違はみられなかったが、急速進行群で有意に予後不良であった(median survival time [stable vs. slowly vs. rapidly]: 73.0 months vs. 56.4 months vs. 18.6 months; log-rank test,  $p < 0.0001$ )。3年間以上経過を観察した後に再度MDDを行った結果、最終診断としてはU-IIPsが18例(54.5%)、膠原病関連間質性肺炎(CVD-IP)が9例

(27.3%)、過敏性肺炎が3例(9.1%)、上葉優位型間質性肺炎が2例(6.1%)、気腫合併特発性肺線維症が1例(3.0%)であった。CVD-IPのうち8例(88.9%)が安定群に属し、6例(66.7%)が外科的肺生検施行前にIPAF criteriaの少なくとも1つの基準を満たしていた。

胸部HRCT所見はpossible UIP patternが12例、inconsistent with UIP patternが21例であった。inconsistent with UIP patternは非常に多彩な画像パターンを呈し、3群間で明らかな差はみられなかった。線維化の程度をみたfibrosis scoreは急速進行群で有意に高値であった(stable vs. slowly vs. rapidly:  $4.7 \pm 1.8$  vs.  $7.0 \pm 1.6$  vs.  $7.7 \pm 2.1$ ;  $p = 0.002$ )。

病理組織学的には33例中31例が「not UIP」と診断され、その理由としては小葉中心性の線維化が22例(40%)と多く、そのほかにもNSIPの混在が13例(23.6%)、上葉優位型間質性肺炎の混在が6例(10.9%)、胚中心をもつリンパ濾胞が目立つ症例が6例(10.9%)、肉芽腫が目立つ症例が5例(9.1%)、不規則な線維化を呈した例が3例(5.5%)あった。Fibroblastic fociが占める面積の割合をスコア化したところ、急速進行群で有意に高値であった(stable vs. slowly vs. rapidly:  $0.9 \pm 0.8$  vs.  $1.6 \pm 1.3$  vs.  $2.4 \pm 0.8$ ;  $p = 0.006$ )。

分類不能型間質性肺炎の中には予後不良な急速進行群が含まれ、その予後予測として外科的肺生検前のHRCTにおけるfibrosis scoreの評価や、組織所見におけるFibroblastic fociが占める面積の程度が重要である可能性が示唆された。また、安定群の中には経過中に膠原病を発症する可能性を念頭に入れ、定期的な身体診察や自己抗体の測定が必要と考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 598 号	氏 名	仲 村 泰 彦
学位審査担当者	主 査	三 上 哲 夫
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	松 瀬 厚 人
	副 査	高 橋 啓

学位審査論文の審査結果の要旨 :

特発性分類不能型間質性肺炎 (U-IIPs) とは、2013 年の特発性間質性肺炎 (IIPs) の国際分類で新たに分類された疾患概念であり、その診断に関しては呼吸器専門医、放射線科医、病理医の討議による総合診断が重要である。既報では、間質性肺炎患者の約 10% が分類不能とされるが、その多くは外科的肺生検が施行されておらず、十分な検討がなされていない。そこで、外科的肺生検が施行され上記 3 領域の医師の総合診断にて U-IIPs と診断された症例の臨床画像病理学的な特徴と経過を後方視的に検討した。

対象は 2005 年から 2013 年までに東邦大学医療センター大森病院で間質性肺炎に対して外科的肺生検を施行され、U-IIP とその時点で総合診断された 33 例 (男性 16 例、女性 17 例、平均年齢  $64.4 \pm 8.8$  歳) であり、呼吸機能 (%FVC、%DLco) の低下率と急性増悪の有無により急速進行群、緩徐進行群、安定群の 3 群に分類した。3 群間の患者背景に明らかな相違はみられなかったが、急速進行群は有意に予後不良であった。3 年間以上経過を観察した後の再度の総合診断では、最終診断として 18 例 (54.5%) が U-IIPs とされた。33 例について、初回時の胸部 HRCT 所見は possible UIP pattern が 12 例、inconsistent with UIP pattern が 21 例であった。inconsistent with UIP pattern は非常に多彩な画像パターンを呈し、3 群間で明らかな差はみられなかった。放射線画像で線維化の程度をみた fibrosis score は急速進行群で有意に高値であった。病理組織学的には fibroblastic foci が占める面積の割合を半定量的に評価したところ、急速進行群で有意に高値であった。

分類不能型間質性肺炎の中には予後不良な急速進行群が含まれること、そして、その予後予測には HRCT における fibrosis score や組織所見における fibroblastic foci の面積が重要である可能性が示唆された。また、経過中に膠原病が顕在化する可能性を念頭に入れ、定期的な身体診察や自己抗体の測定が必要と考えられた。

学位審査会は平成 30 年 1 月 25 日 16 時から、主査および副査 4 名 (1 名書面審査) の出席のもと行われた。申請者の仲村氏による論文内容説明に引き続き質疑応答が行われた。後方視的研究だが総合診断はどの時点でなされたのか、一般的な数字よりも U-IIP の割合が高いのは何故か、膠原病関連の間質性肺炎に移行した症例の詳細について、fibrosis score, fibroblastic foci の評価法について、などについて問われたが、申請者は自身の研究を踏まえて的確に回答した。以上の結果、審査委員全員一致のもと、学位に値する論文であると結論した。