京都大学	博士（医学）	氏　名	渡邉　創
論文題目	Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias （特発性間質性肺炎患者での抗ＡＲＳ抗体症候群の同定）		

（論文内容の要旨）

原因不明の間質性肺炎は特発性間質性肺炎と称されるが、その診断過程においては膠原病に関連した間質性肺炎の除外が必要である。膠原病は全身臓器を侵しうるが、そのうち肺病変を呈する割合は 19-67%とされている。症例によっては全身の臨床症状があるにもかかわらず特定の膠原病の診断基準に当てはまらないものもあり、そのような症例は特発性間質性肺炎との異同が問題となる。

特定のアミノ酸を tRNA に特異的に結合させ、アミノアシル tRNA を形成するアミノアシル tRNA 合成酵素（ARS）に対して、筋炎特異的とされる 8 種類の自己抗体（抗 ARS 抗体）が報告されている。自己抗体陽性で、筋炎、間質性肺病変、関節炎、機械工の手と呼ばれる特異的皮膚所見、Raynaud 症状を呈する疾患群は抗 ARS 抗体症候群と呼ばれており、多発性筋炎/皮膚筋炎の 30-40％を占めると報告されている。また抗 ARS 抗体症候群は、抗体陰性群に比べ肺病変（間質性肺炎）の合併頻度が明らかに高いとされている。

抗 ARS 抗体症候群の間質性肺炎は、患者の筋症状がないか、もしくは極めて軽微なとき特発性間質性肺炎との区別が極めて困難であると思われる。抗 ARS 抗体は現在限られた施設でしか測定できず、特発性間質性肺炎と診断されている症例には ARS 抗体症候群が潜在すると考えられるが、その頻度や特徴は明らかにされていない。

今回の研究は、特発性間質性肺炎の患者群の中での ARS 抗体の頻度を調べ、抗体陽性患者の臨床、病理、画像の特徴を明らかにし、抗体測定が特に有用である患者の臨床像を明らかにすることを目的とした。

方法として、京都大学および天理よろづ相談所病院に通院する 198 例の特発性間質性肺炎患者の全例を対象として、6 種類の抗 ARS 抗体を測定した。抗体結果を参照して患者の臨床的特徴を比較した。また抗体陽性群の HRCT 所見の検討を行った。

その結果、13 例（6.6%）の症例で抗 ARS 抗体が陽性であった。　内訳は抗 EJ 抗体が最多で 6 例、続いて抗 PL-12 抗体陽性が 3 例であった。抗体陽性群は陰性群に比べて若年発症であった。抗体陽性群での肺外症状は 6 例(46.2%)で認められた。44 例の患者で病理学的に検討することができ、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia: UIP）と診断された症例のうちリンパ濾胞を呈する 5 例と非特異型間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）と診断された 11 例では、半数に上る症例（8 例；50%）で ARS 抗体が陽性であった。HRCT の検討ではすりガラス陰影や気管支拡張像が主特徴として認められた。また蜂巣様変化は 1 例も認められなかった。

結論として、ARS 抗体は特発性間質性肺炎患者の中でもまれではなく、特に NSIP パターンもしくは UIP パターンであってもリンパ濾胞を有する病理像を呈する患者に対しては測定の意義が高いことが確認された。また、肺外病変を呈していなくても抗体測定を検討すべきであると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

抗ARS抗体症候群は、抗ARS抗体陽性で筋炎、間質性肺炎といった臨床所見を呈する疾患群であるが、特発性間質性肺炎での抗ARS抗体の頻度や臨床的意義は明らかでない。

本研究では、特発性間質性肺炎と診断された患者群の中での抗ARS抗体の頻度を調べ、抗体陽性患者の特徴を検討した。

198例の特発性間質性肺炎患者を対象として6種類の抗ARS抗体を測定した結果、13例（6.6%）で陽性であった。抗体陽性例は若年発症であり、CRP、赤沈が高値であった。HRCTの検討ではすりガラス陰影や気管支拡張像が特徴であり、蜂巣肺は1例も認めなかった。44例の患者で病理学的に検討することができ、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia: UIP）と診断された症例のうちリンパ濾胞を呈する5例と非特異型間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）と診断された11例では、半数（8例；50%）でARS抗体が陽性であった。本研究により特発性間質性肺炎患者の中に抗ARS抗体陽性の一群が含まれており、その臨床、画像、病理所見は膠原病性間質性肺炎に類似した特徴を持つことが明らかになった。また、間質性肺炎の診断過程において抗ARS抗体測定の重要性が示唆された。

以上の研究は抗ARS抗体陽性間質性肺炎の診断や病態理解に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 8 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降