








学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 345 号	氏 名	立 山 香 織
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	三 股 浩 光 
		副査氏名	久 保 田 敏 昭 
		副査氏名	楠 原 久 司 
<p>論文題目 A novel strategy with combined assays for detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in clinically ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis patients (抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陰性多発血管炎性肉芽腫症に対する複数の抗原特異的酵素抗体法を組み合わせた ANCA 測定の試み) 論文掲載雑誌名 Auris Nasus Larynx</p> <p>論文要旨 【緒言】多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis: GPA) は ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) に関連し、頭頸部領域の諸症状を初発として発症する。ANCA は血管炎を誘発する自己抗体と考えられているが、上気道に限局した症例では ANCA 陰性例や血管炎が認められない例も存在する。GPA で ANCA 陰性の原因を解明するため、ANCA 測定の市販キット間の差異と minor ANCA の関与について検討した。【対象と方法】対象は確定診断しえた GPA 18 例と GPA 疑いの 11 例。通常の臨床検査で行う ANCA 測定以外に、ELISA キット (direct 法、capture 法、anchor 法) を用いて PR3-ANCA 及び MPO-ANCA を測定した。さらに minor ANCA (標的抗原: elastase, bactericidal/permeability increasing protein (BPI), cathepsin G, lactoferrin, lysozyme, azurocidin) の測定や間接蛍光抗体法による C- 及び P-ANCA の測定も行った。【結果】通常の臨床検査で PR3、MPO-ANCA 陰性であった 17 例のうち、今回追加した測定法では 4 例が PR3-または MPO-ANCA 陽性であった。minor ANCA 測定では 17 例中 3 例が陽性で (BPI-ANCA 2 例、elastase-ANCA 1 例)、通常の ANCA 測定陽性例はすべて minor ANCA は陰性であった。間接蛍光抗体法では 17 例のうち 2 例が陽性であった。これらの結果により、通常の臨床検査で ANCA 陰性の 17 例中 8 例 (47.1%) が ANCA 陽性となった。ANCA 検出率は全症例 29 例中 12 例 (41.4%) から 20 例 (69.0%) となり、検出率が有意に向上した (p=0.03)。【考察】臨床的に GPA と診断される症例に ANCA 陰性例が存在し、その理由として通常の測定法では ANCA を検出できない可能性や minor ANCA が関与している可能性、さらに ANCA 関連血管炎様の未知の疾患の可能性が推察されている。ANCA の測定に用いられる酵素免疫測定法による各種 ANCA 測定キットでは、プレートにコーティングする ANCA 抗原が異なっていたり、精製過程で異なるエピトープを測定する可能性があるため、ひとつの測定法で陰性でも、別の測定法で陽性となる場合もあり得ることが本研究で証明された。また、PR3 及び MPO-ANCA 陽性例には minor ANCA 陽性例は存在せず、陰性症例に minor ANCA 陽性例が存在することが示され、minor ANCA も GPA の病態に関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、異なる複数の ELISA キットや間接蛍光抗体法を用いることにより、ANCA 陰性 GPA 症例の早期診断を可能としており、さらに GPA の病態に minor ANCA が関与する可能性を初めて示唆しており、臨床的に重要な論文である。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・ 	第 3 4 5 号	氏 名	立 山 香 織
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	三股浩光 
		副査氏名	久保田敏昭 
		副査氏名	橋本 久司 
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員からの研究の目的、方法、結果、考察について次の質疑を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 各種のANCA測定キットを用いているが、ANCA関連血管炎以外の細菌性中耳炎や副鼻腔炎の症例についてもANCAを測定し、特異度と感度を検討すべきではないか。 2) minor ANCAが、通常の臨床検査におけるANCA陽性症例で検出されず、陰性症例にのみ検出されたのは大変興味深い結果であるが、minor ANCA陽性例と陰性例で臨床所見や他の検査所見、病理組織像あるいは治療に対する反応性等に相違があるのか。 3) GPA非活動期にANCA陽性の症例は完全には治癒してないのか。 4) 診断のフローチャートで、従来の血清ANCA陽性例では間接蛍光抗体法が勧められているが、他の場合では間接蛍光抗体法の必要性はないのか。 5) ANCA陽性のクローン病や潰瘍性大腸炎症例では、肺や腎にANCA関連血管病変が生じないのか。 6) 大分と旭川で患者を集めた理由を述べよ。GPAの発症率に日本での地域差はあるのか。また人種差はあるのか。 7) ANCA陽性の疾患病態メカニズムはどこまで解明されているか。疾患の炎症程度や時期はANCA陽性との関係はないのか。 8) MPO-ANCA測定に anchor 法を行っていない理由を述べよ。 9) GPAの発症原因に感染が関与しているとのことだが、どのような細菌、ウイルスの関与が考えられているのか。 10) 活動期と非活動期での ANCA 陽性率は変わらない結果であったが、未治療の症例がそれぞれ何例あるのか。 11) 既治療あるいは治療中の症例を本研究の対象に含めるのは適当か。 12) リツキシマブ治療について説明しなさい。 13) 自己抗体はどのようにして好中球を活性化するのか。 14) それぞれのキットが認識するエピトープの違いはどれぐらいわかっているのか。 15) 健常人や他の病気の偽陽性の率はどれぐらいあって、偽陽性となる状態はどんなものがあるか。 16) Minor ANCA 陽性例の方が臨床症状は軽いのか。 17) 治療による症状と改善と並行して自己抗体の抗体価は下降するのか。 18) 今後の臨床応用の可能性とそれを阻む問題点は何か。 <p>これらの質疑に対し、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。