

氏 名	おか だ はる つぶ 岡 田 春 告
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第762号
学位授与の日付	平成29年 2 月23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 題 目	Clinical features of organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis (関節リウマチに合併した器質化肺炎の臨床像)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 千 田 雅 之 (副査) 教授 玉 井 和 哉 教授 福 島 康 次

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

関節リウマチ（RA）は破壊性多関節炎を特徴とする全身性炎症性疾患で、関節以外にも多くの臓器を障害する。肺はその標的臓器の一つであり間質性肺疾患・気道病変など様々な病変を示す。器質化肺炎（OP）は間質性肺病変の一つで、終末気管支から肺胞の未熟な肉芽の存在を特徴とする。その臨床像は様々であるが、画像的には肺炎に類似する浸潤影を示し、しばしば肺炎などと診断される。その経過は自然に改善する例もあるが、多くはステロイドによる治療を要する。

OPは膠原病に合併する。RAはその代表的疾患である。しかし、RA合併OPの臨床像の詳細は不明な点が多く、特にOPの発症がRAの活動性と関連しているかは不明である。

【目 的】

RA合併OPの臨床像、特にRAの疾患活動性とOPの発症が関連あるかを明らかにする。

【対象と方法】

本研究は院内倫理委員会に承認された横断的観察研究である。対象は2010年12月に外来を受診した1988年アメリカリウマチ学会分類基準を満たすRA患者499名である。全員が胸部XP検査を受け、うち340名がCTを受けていた。診療記録・画像検査、病理所見を後ろ向きに解析した。

OPの診断は生検で診断あるいは以下の3つが満たされた場合臨床的に診断とした。①画像が典型的、②原因となる感染症がない、③抗生剤抵抗性でステロイドに反応良好である。

統計的解析はStudent's t 検定、 χ^2 乗検定、Mann-Whitney U 検定および分散分析を行った。

【結 果】

499人のRA患者中37.7%に肺病変を合併していた。19人がOPの発症を経験していた（3.8%）。95%推定有病割合は1.9-4.8%であった。

OP合併患者とOPを合併しない患者あるいは肺病変のない患者とのRA臨床像を比較したが、リウマチ因子（RF）・抗CCP抗体の頻度を含め、相違は認められなかった。

RA発症とOP発症の時間的關係を検討した。RA発症は46.0歳（平均）、OP発症は57.2歳で、14例（73%）の例はRA発症後にOPを発症していたが、同時発症あるいはOP先行例も存在した。RA発症からOP発症までの期間は－4年から＋34年と様々であった。

OP発症直前のRAの状態について解析した（n=14）。DAS28-CRPによる活動性は高疾患・中疾患・低活動性及び寛解は各々2・4・7・1例であった。RAに対する治療としてTNF阻害剤が6例に使用されていた。OPは関節炎の活動性、治療に関係なく、良好にコントロールされた患者においても発症した。なお、OP発症時に関節炎の悪化を認めた患者は2例のみであった。

RA患者に合併したOPの臨床像を解析した。OP発症時、79%の患者が発熱を認め、89%にCRPの上昇を認めた。全例で浸潤影を認めた。多発、両肺浸潤影が各々74%、42%に認められた。陰影の自然消失は42%に認められた。治療としてステロイドは12例に投与され、全例有効であった。再発は21%で認められた。

なお、OPの診断が生検によるもの、臨床的診断によるものを比較したが、上記臨床像に差を認めなかった。

【考 察】

本研究はRA患者に合併するOPの臨床像を検討し、特にRA活動性とOP発症の関連性の有無について初めて明らかにしたものである。

RA患者のOPの頻度は4%（推定発病率0.03%）であった。報告されている一般人でのOP発症率の20-100倍であり、RA患者はその発症は高いことが明らかになった。RAでは間質性肺炎が多くその8－15%がOPとの報告もあり、OPはRAで稀な合併症ではないことが明らかにされた。

RAとOPの継時的関係ではRA先行例が多いが、同時あるいはOP先行例も存在し、どの時期にも発症することが示された。これは過去の報告と合致する。

本研究は初めてOPの発症は関節炎の活動性（一般にRAの活動性とされる）と無関係におこることを初めて明らかにした。過去の報告でも関節炎がコントロールされている患者に発症したとの報告がある。一方、OPの発症はRFの陽性患者に多く、RF値の上昇とOPの発症に関連があり、RAの疾患活動性とOPが関連しているとの報告がある。しかし、その報告では関節炎については述べられていない。本研究は関節炎にTNF阻害療法中の良好に管理されたRAにOPが発症したことを報告しており、全身疾患であるRAでは、関節炎と異なった機序を持つ臨床上的RAの表現型としてOPが存在する可能性が示唆された。RFはRA全体の免疫学的活動性と関連するため、本研究では明らかにできなかったが、RFとOPの発症に関連があるかもしれない。

RAに合併したOP自身の臨床像は、治療反応性を含め、報告されている他のOPと同様であった。

本研究の限界としては症例数が少ないこと、OPの診断が必ずしも組織学的診断によらないことがある。しかし、本研究はOPがRAの関節炎により判断されるRAの活動性に関係なく発症することを明確に示し、臨床的に意味がある研究である。

【結 論】

OPはRAに良く認められる肺合併症で、その発症はRAのいかなる時期にもおこり、大切なことにRAの疾患活動性と関係なく発症する。RA患者が肺浸潤陰影を認めた場合には、OPも鑑別すべき疾患である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

関節リウマチは破壊性多関節炎を特徴とする全身性炎症性疾患で、肺を障害することもある。肺障害の一つとして器質化肺炎がある。関節リウマチに合併する器質化肺炎の臨床像は不明な点が多い。特に器質化肺炎の発症が関節リウマチの活動性と関連しているかは不明である。本研究は関節リウマチに合併した器質化肺炎の臨床像、特に関節リウマチの疾患活動性と器質化肺炎の発症に関連があるかを検討した。2010年12月に受診した関節リウマチ患者499名全例を対象とし、器質化肺炎合併19例を抽出し、その臨床像を検討した。以下の結果を得た。1) 関節リウマチの器質化肺炎有病率は3.8% (95% 推定有病割合は1.9-4.8%) であった。2) 器質化肺炎合併患者と非合併患者との関節リウマチ臨床像には相違がない。3) 関節リウマチ発症と器質化肺炎発症の時間的關係は関節リウマチ先行例が多いが、関節リウマチのどの時期でも器質化肺炎発症を認めた。4) 器質化肺炎発症前後の関節リウマチの関節炎活動性とは関係なく器質化肺炎発症を認めた。5) 器質化肺炎は抗TNF阻害剤投与中でも発症した。6) 器質化肺炎は画像的には両側浸潤陰影が多く、治療反応性はグルココルチコイドで良好であったが再燃した。

これらの結果から、器質化肺炎は関節リウマチの稀ではない合併症であり、関節リウマチの関節炎活動性に関係なく発症することが明らかとなった。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、期間内受診した関節リウマチ患者全499例の診療録を後ろ向きに検討している。関節リウマチに器質化肺炎の合併頻度、および、器質化肺炎合併群・非合併群との比較を行い、関節リウマチ臨床像に差がないことを明らかにした。適切な対照群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

また、上記解析により抽出された器質化肺炎合併関節リウマチ19例についての臨床像を客観的に記述し、関節リウマチのどの時期でも器質化肺炎発症がある点、関節炎の活動性に関係なく器質化肺炎を発症する点を明らかにしている。研究方法は妥当である。

【研究結果の新奇性・独創性】

これまでに関節リウマチに器質化肺炎を合併した症例報告はあったが、横断的研究は存在しなかった。本研究は初めての報告である。さらに、本研究は過去の症例報告で述べられた臨床像の他に、初

めて、器質化肺炎発症と関節リウマチの関節炎活動性に関係がないことを明らかにした。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では499例の関節リウマチおよび19例の器質化肺炎合併関節リウマチ患者の臨床像を検討し、器質化肺炎が関節リウマチで稀ではない合併症である点、関節リウマチのどの時期にも発症することを明確に示し、器質化肺炎発症が関節リウマチ関節炎活動性に関係なく発症することを初めて明らかにした。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、リウマチ学、呼吸器病学、画像診断学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、器質化肺炎は活動期関節リウマチに発症すると思われていたが、器質化肺炎は関節リウマチ関節炎活動性に関係なく発症することを明らかにした。このことは、関節リウマチ患者において、肺浸潤陰影を認めた場合には、関節炎活動性に関わらず、器質化肺炎も鑑別すべきことを意味し、臨床的に重要な情報である。本研究は、臨床上極めて有用であり意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床における経験から、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Modern Rheumatology

26 : 863-868, 2016