

別紙 1-1

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 仁 紫 了 爾

論 文 題 目

Differential clinicopathological features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA

(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症関連ニューロパチーにおける抗好中球細胞質抗体の有無による臨床病理学的特徴の差異)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委 員

平 田 仁 

名古屋大学教授

委 員

丸 山 彰 


名古屋大学教授

委 員

藤 井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

勝 野 雅 央 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、腓腹神経生検を行った EGPA 関連ニューロパチー 82 例の臨床病理学的所見を MPO-ANCA 陽性例と陰性例の 2 群で比較検討し、EGPA は MPO-ANCA 陽性例と陰性例では臨床病理学的所見が異なることが示唆された。MPO-ANCA 陽性群では血清 CRP の値が高く、初発時の上肢症状の割合が高く、血管壁の構造破壊を伴う血管炎所見が多く見られた。MPO-ANCA 陰性例では神経上膜における血管内腔の好酸球が多く、内腔が好酸球の充満により閉塞した血管が多く、神経内鞘への好酸球の浸潤を多く認めた。これらから EGPA の病態メカニズムが少なくとも 2 つの異なる機序、MPO-ANCA 陽性例で強い ANCA の関連した血管炎による虚血性の組織障害の機序と、MPO-ANCA 陰性例で強い好酸球による毒性蛋白放出による組織障害や血管閉塞による虚血性の組織障害による機序によって構成されることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回示された EGPA の 2 つの異なる病態メカニズムを考えると MPO-ANCA 陽性例と陰性例で各種免疫治療への反応性に違いがあることが考えられるが、今回治療反応性の検討は行っていない。近年、抗 CD20 抗体薬リツキシマブが MPO-ANCA 陽性例に陰性例と比較しより有効であることが報告されており、リツキシマブが好酸球性の障害より血管炎性の障害により効果があるためという可能性も考えられる。各種免疫治療薬の 2 群間の治療反応性の違いの検討は今後の重要な課題と考えられる。

2. MPO-ANCA 陰性例が MPO-ANCA 陽性へ変わることはあるとされている。MPO-ANCA が陽性になるメカニズムはまだ明らかにはなっていないが、MPO-ANCA 陽性例と陰性例では免疫遺伝学的な背景が異なることが報告されており、MPO-ANCA 陽性例になりやすい免疫遺伝学的な要素が MPO-ANCA の陽性化のメカニズムに関連している可能性も考えられる。

3. MPO-ANCA 陰性例ではニューロパチー初発時の上肢症状を伴う割合が MPO-ANCA 陽性例と比較して低く、MPO-ANCA 陰性例の障害機序はより神経の長さ依存的であることが考えられた。これは MPO-ANCA 陽性例では大型の小血管が血管炎機序で障害され、MPO-ANCA 陰性例では小型の小血管が好酸球で閉塞し障害されるということが関係している可能性も考えられる。EGPA は全身性疾患でありニューロパチー以外の諸臓器の障害にもオーバーラップはありとされるが、今回示された 2 つの異なる病態メカニズムが関連している可能性が考えられる。

本研究は、EGPA 患者の管理や今後の EGPA に関連する臨床試験のデザインを考える上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	仁 紫 了 爾
試験担当者	主査	宇 田 仁	副査 <sub>1</sub>	丸 山 彰 一
	副査 <sub>2</sub>	吉 井 圭 二	指導教授	勝 野 雅 央
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MPO-ANCA陽性例と陰性例の治療反応性の違いについて</li> <li>2. MPO-ANCAが陽性になるメカニズムについて</li> <li>3. MPO-ANCA陽性例と陰性例の症状の差異について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				