

氏 名	藤 木 陽 平
(ふりがな)	(ふじき ようへい)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 1194 号
学 位 審 査 年 月 日	令和元年7月17日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 名	Evaluation of clinical prognostic factors for interstitial pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients (抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎合併間質性肺炎におけ る臨床的予後因子の検討)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 今 川 彰 久 教授 石 坂 信 和 教授 浮 村 聡

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目的》

皮膚筋炎 (dermatomyositis; DM) 患者に合併する間質性肺炎(intestinal pneumonia; IP)(DM-IP)は、予後に関わる重篤な病変である。DM-IP は、3 カ月以内の経過で進行する急性/亜急性 (acute/subacute; A/S) 型 IP とそれ以外の慢性型 IP に分類される。IP は、臨床的に筋症状の乏しい DM (clinically amyopathic DM; CADM) において、より急速に進行し治療抵抗性で、予後を非常に不良にする。

CADM 患者では、しばしば血清中に melanoma-differentiation associated gene 5 に対する抗体 (抗 MDA5 抗体) が検出される。抗 MDA5 抗体陽性患者は、IP が急速に進行し、さらに予後が不良であることが知られている。一方、DM-IP の予後不良因子として、治療開始前の血清フェリチン値高値、肺胞気動脈血酸素分圧格差 (P[A-a]O₂) 高値、胸部

high-resolution computed tomography (HRCT) 画像における下肺野の浸潤影およびスリガラス陰影 (ground-glass opacity; GGO) パターン、右中葉における範囲が広い GGO などが報告されている。しかし、抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者において、これらの因子群が予後にどの程度影響するのか明らかではない。重篤な IP を合併する抗 MDA5 抗体陽性 DM において、予後を推定してより強力な治療介入を必要とするケースを明らかにするため、本研究は抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者における予後不良因子を後ろ向きに解析した。

《対象と方法》

2011 年 7 月から 2016 年 12 月までの間に、当院リウマチ膠原病科と当科の関連病院に入院し治療を行った抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者 18 名 (9 例生存、9 例が IP で死亡) を対象とした。DM の診断には、Bohan と Peter の基準を用い、CADM の診断には Sontheimer と Gerami の基準を用いた。A/SIP はアメリカ呼吸器学会の基準をもとに、3 か月以内に進行する IP として定義した。18 例中 16 例が A/SIP、2 例が慢性型 IP であった。A/SIP 16 例中 9 例が IP による呼吸不全で死亡した。全例でプレドニゾロン (PDN; 0.8 から 1 mg/kg/日) が投与され、シクロスポリン (CSA) もしくはタクロリムス (TAC) が併用された。CSA は 4 mg/kg/日から内服を開始し、内服 2 時間後の血中濃度 (C2) を 1500 ng/ml 以上となるように投与量を調節した。TAC は 0.1 mg/kg/日から内服を開始し、トラフ濃度が 15 から 20 ng/ml となるように調節した。さらに、各患者の重症度に応じてステロイドパルス療法、シクロフォスファミド間歇静注療法 (intravenous pulse cyclophosphamide; IVCY)、大量ガンマグロブリン療法 (intravenous high-dose immunoglobulin; IVIg) が適時追加された。

対象とした患者の年齢、性別、罹病期間 (呼吸器症状の出現から治療開始までの期間) に関する情報を診療録より収集した。活動性の指標として、アルブミン値、クレアチンキナーゼ (CK) 値、アルドラーゼ (ALD) 値、乳酸脱水素酵素 (LD) 値、C 反応性蛋白 (CRP) 値、Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 値、肺サーファクタントプロテイン-D (SP-D)

値、フェリチン値を診療録より抽出した。また、呼吸状態に関する活動性指標として、 $P[A-a]O_2$ 、%肺活量 (%VC)、%CO 肺拡散能力 (%DLco) を診療録より抽出した。さらに、治療前の胸部 HRCT 画像を用いて、肺 GGO と線維化の範囲を半定量的にスコア化した。これらの指標と治療内容を生存群と IP による死亡群で比較検討した。比較には Wilcoxon 検定と Fisher の直接検定などを用い、多変量解析にはロジスティック回帰分析を用いた。指標の値は中央値で表記した。

《結果》

生存群と IP による死亡群の間において、年齢、性別、CADM の患者割合、罹病期間に有意な差を認めなかった。血清アルブミン値は生存群では 3.6 g/dL、IP による死亡群では 2.9 g/dL と有意に低値であった ($P = 0.033$)。フェリチン値は生存群では 426 ng/mL、IP による死亡群では 1010 ng/mL と有意に高値であった ($P = 0.013$)。 $P[A-a]O_2$ は、生存群の 29.9 mmHg に比し、IP による死亡群では 50.4 mmHg であり、有意差を認めなかったが高い傾向が観察された ($P = 0.064$)。血清 CK 値、アルドラーゼ値、LD 値、CRP 値、KL-6 値、SP-D 値は、両群間で有意な差を認めなかった。右中葉の GGO スコアは、生存群 0.7 に対して、IP による死亡群では 3 であり、死亡群で有意に高かった ($P = 0.005$)。ステロイドパルス療法が併用された割合は、生存群より死亡群で多かった ($P = 0.05$)。

多変量解析を行ったところ、血清フェリチン値、 $P[A-a]O_2$ 値、右中葉 GGO スコアが独立した予後不良因子として認められた (それぞれ、 $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$)。

ROC 解析を用いて予後を区別するカットオフ値を算出し、血清フェリチンは 450 ng/mL、 $P[A-a]O_2$ は 30 mmHg、右中葉 GGO スコアは 2 (GGO の範囲が 5~25%) と設定した。これらのカットオフ値以上を示した群は、それ未満の群よりも有意に 24 週間後の生存率が低かった (それぞれ $P = 0.006$, $P = 0.02$, $P = 0.002$)。血清フェリチン値や $P[A-a]O_2$ の値が上記のカットオフ値以上を示す群では、未満の群よりも右中葉 GGO スコアが高値であった。

《考察》

抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 症例を対象とした本研究では、血清フェリチン値 450 ng/ml 以上と P[A-a]O₂ 30 mmHg 以上で有意に生存率が低く、既存の報告と比べてより低値であった。これまでの研究では、DM-IP 患者において治療開始前の血清フェリチン 600 ng/mL 以上および P[A-a]O₂ 45 mmHg 以上の症例が予後不良であると報告されている(PLoS One.21:9(6):e101489, 2014)。

DM-IP 患者において、生存群と比較して IP による死亡群では、総 GGO スコアが高値であることが報告されている(Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 5:43-52, 2012)。我々は、DM-A/SIP 患者において、総 GGO スコアよりも右中葉 GGO スコアの方が予後予測に有用であり、右中葉 GGO の範囲が 25%以上の症例が予後不良であると報告した(Mod Rheumatol. 26(5): 738–743, 2016)。抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 症例を対象とした本研究では、右中葉 GGO の範囲が 5%以上で予後不良となり、既存の報告と比較して、GGO の範囲がより少ない条件でも予後不良であることが示唆された。

この研究は単施設で症例数の少ない後ろ向き研究である。今後は、多施設で症例数を集積することにより、抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP の予後不良因子を明らかにしていきたい。

《結論》

本研究は、抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者において、治療開始前の血清フェリチン 450 ng/mL 以上、P[A-a]O₂ 30 mmHg 以上、右中葉 GGO の範囲 5%以上が、予後不良因子であることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

皮膚筋炎(dermatomyositis; DM)患者に合併する間質性肺炎(intestinal pneumonia; IP)(DM-IP)は、重篤な病変である。特に、臨床的に筋症状の乏しい DM(clinically amyopathic DM; CADM)において、より急速に進行し予後不良である。CADM 患者では、しばしば抗 melanoma-differentiation associated gene 5 (MDA5)抗体が陽性で、さらに予後不良である。その他、治療開始前の血清フェリチン高値、肺泡気動脈血酸素分圧格差(P[A-a]O₂)高値、胸部 CT 画像における下肺野のスリガラス陰影(ground-glass opacity; GGO)パターン、右中葉 GGO 範囲が広いことなどが DM-IP の予後不良因子である。申請者は、抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者の予後不良因子を後ろ向きに検討した。

抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者 18 名(9 例生存、9 例が IP で死亡)を対象とし、生存群と IP による死亡群で検討した。生存群と比べ、IP による死亡群では血清アルブミン値が有意に低値($P=0.33$)、フェリチン値が有意に高値であった($P=0.013$)。右中葉 GGO スコアは、生存群と比し IP による死亡群で有意に高値であった($P=0.005$)。多変量解析では血清フェリチン値、P[A-a]O₂、右中葉 GGO スコアが独立した予後不良因子であった。予後を分けるカットオフ値を、血清フェリチン 450 ng/mL、P[A-a]O₂ 30 mmHg、右中葉 GGO スコア 2 とすると、カットオフ値以上の群が未満の群よりも有意に 24 週間後の生存率が低かった。また、血清フェリチン値や P[A-a]O₂ がカットオフ値以上の群では、未満の群より右中葉 GGO スコアが高値であった。本研究は、抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP 患者において治療開始前の血清フェリチン、P[A-a]O₂、右中葉 GGO 範囲が予後不良因子であることを明らかにした。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Modern Rheumatology

28(1): 133-140, 2018, doi: 10.1080/14397595.2017.1318468