

氏名	小田 勝大
(ふりがな)	(おだ かつひろ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Chemokine profiles of interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis: a case control study (皮膚筋炎に合併する間質性肺炎のケモカインプロフィールの検討)
論文審査委員	(主) 教授 今 川 彰 久 教授 森 脇 真 一 教授 岡 田 仁 克

### 学位論文内容の要旨

#### 《目的》

皮膚筋炎(dermatomyositis: DM)は、約 40 から 50%の症例で間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)を合併する。中でも、急性/亜急性に進行する間質性肺炎(acute/subacute interstitial pneumonia: A/SIP)は、免疫抑制療法に抵抗し、予後不良である。現在、治療前の予後不良因子として、抗 melanoma-differentiation associated gene 5(MDA5)抗体陽性、高フェリチン血症、肺泡気動脈血酸素分圧較差(AaDO<sub>2</sub>)高値が報告されている。皮膚筋炎に伴う間質性肺炎(DM-IP)の病態にはケモカインが重要な役割を担っており、疾患活動性や予後との関連が検討されている。DM 患者において、IP 合併例では非合併例と比較して、治療前の血清ケモカインの C-C motif chemokine ligand(CCL)2、CCL17、C-X-C motif chemokine ligand(CXCL)8、CXCL10 が高値であったと報告されている。しかし、

DM-IP の予後と血清ケモカインとの関連は、十分に検討されていない。申請者は、DM-IP の治療前と治療経過中の血清を用いて、マクロファージの活性化に関連する CCL2、1 型ヘルパーT 細胞(Th1)の遊走に関連する CXCL9、CXCL10、CXCL11、2 型ヘルパーT 細胞(Th2)の遊走に関連する CCL17 を測定し、病態及び予後との関連について後ろ向きに検討した。

#### 《対象と方法》

2011 年 10 月から 2015 年 3 月の間に、大阪医科大学附属病院に入院した DM-IP 患者 35 例のうち、生存 24 例と IP による死亡 6 例の計 30 例を対象とした。感染症により死亡した 4 例および血栓性血小板減少性紫斑病で死亡した 1 例は除外した。DM は Bohan と Peter の基準、筋症状に乏しい DM(clinically amyopathic DM: CADM)は Sontheimer と Gerami の基準を用いて分類した。胸部 CT 画像により IP を診断した。A/SIP はアメリカ呼吸器学会の基準をもとに、3 か月の経過で呼吸症状、血液検査所見、動脈血液ガス所見、胸部 CT 画像所見、呼吸機能検査所見が急速に進行する IP と定義した。疾患指標としてクレアチンキナーゼ(CK)、アルドラーゼ(ALD)、乳酸脱水素酵素(LDH)、Krebs von den Lungen-6(KL-6)、C 反応性蛋白(CRP)、フェリチン、抗 MDA5 抗体および抗アミノアシル tRNA 合成酵素(以下 ARS)抗体の有無、動脈血酸素分圧と吸入気酸素の比(P/F 比)、%肺活量(%VC)、%CO 肺拡散能力(%DLco)を診療録より抽出した。治療前の胸部 CT 画像を用いて、肺スリガラス陰影(GGO)と線維化の範囲を半定量的にスコア化した。血清ケモカインは、サイトメトリー・ビーズアレイ法を用いて測定した。生存群と IP による死亡群に分け、患者背景として年齢、性別、呼吸器症状の出現から治療開始までの期間、CADM および A/SIP の含有率、各疾患指標、治療内容を評価した。また、生存群と IP による死亡群、抗 MDA5 抗体陽性群と陰性群でケモカインプロファイルの比較検討を行った。

#### 《結果》

生存群と比較して IP による死亡群では、抗 MDA5 抗体陽性率、治療前の血清 CCL2

値、P/F 比、総 GGO スコア、大量ガンマグロブリン療法の使用率が有意に高値(P/F 比は低値)であった(それぞれ  $P = 0.029$ 、 $0.007$ 、 $0.002$ 、 $0.035$ 、 $0.016$ )。血清 KL-6 値と血清フェリチン値は、死亡群で高い傾向はあったが、有意な差を認めなかった。生存群と死亡群間で、血清 CCL2 以外のケモカインに有意な差はなかった。多変量解析では、血清 CCL2 値と P/F 比がそれぞれ独立した予後不良因子であった。

ROC 曲線の分析により、治療前の血清 CCL2 900 pg/mL、P/F 比 320、血清 KL-6 850 U/mL が予後を分ける最適なカットオフ値であった。治療開始 52 週後の生存率は、CCL2 が 900 pg/mL 以上の症例が 58.3%であり、900 pg/mL 未満の症例 94.4%と比較して有意に低かった( $P = 0.016$ )。P/F 比が 320 以下の症例の生存率は 50%であり、320 を超えた症例の 95%と比較して有意に低かった( $P = 0.003$ )。KL-6 が 850 U/mL 以上の症例の生存率は 61.5%であり、850 U/mL 未満の症例の 94.1%と比べて有意に低かった( $P = 0.026$ )。上記の予後を規定するカットオフ値を 3 つ満たした症例では、全例が IP により死亡していた。

血清 CCL2 値、CXCL9 値、CXCL10 値、CXCL11 値は、治療前と比較し治療開始 2 週後に有意に低下していた(それぞれ  $P = 0.0008$ 、 $0.0007$ 、 $0.006$ 、 $0.0002$ )。血清 CCL17 値は有意な変化を認めなかった。治療開始 2 週後の血清 CCL2 値、CXCL10 値、CXCL11 値は、生存群と比較して IP による死亡群で有意に高値であった(それぞれ  $P = 0.018$ 、 $0.009$ 、 $0.026$ )。一方、血清 CCL17 値は IP による死亡群で有意に低値であった( $P = 0.011$ )。

抗 MDA5 抗体陽性群は陰性群と比較して、治療前の血清 CCL2 値と CXCL10 値が有意に高値であり( $P = 0.016$ 、 $0.029$ )、CCL17 値は有意に低値であった( $P = 0.027$ )。

## 《考察》

本研究では、DM-IP 患者において各種血清ケモカイン値を測定し、病態及び予後との関連について検討した。DM-IP の病態には単球、マクロファージ、Th1 優位の免疫反応の関与が報告されている。これまでに、IP 合併群では IP 非合併例と比較して、治療前の血清 CCL2 値が有意に高値であったと報告されている。しかし、DM-IP の予後と血清 CCL2 値

との関連を検討した報告は無い。本研究では、治療前の血清 CCL2 値は、生存群と比較し IP による死亡群で有意に高値であり、DM-IP の予後因子として有用である可能性を初めて示した。

治療開始 2 週後の血清 CXCL10 値と CXCL11 値は、生存群と比較し IP による死亡群で有意に高値であり、DM-IP の治療経過中の予後因子として有用である可能性が示唆された。一方、血清 CCL17 値が IP による死亡群で低値であったことから、Th2 の免疫反応が抑制されている可能性が示唆された。

抗 MDA5 抗体陽性 DM-IP では、活性化マクロファージや Th1 優位の免疫反応が関係していると報告されている。抗 MDA5 抗体陽性群では陰性群と比較して、治療前の血清 CCL2 値と CXCL10 値が高値であった。また一方で、血清 CCL17 値は低く、これまで報告されている病態の仮説を支持する結果であった。

#### 《結論》

本研究は、治療前の血清 CCL2 値が DM-IP の病勢評価や予後予測に有用なバイオマーカーである可能性を初めて示した。また、DM-IP 患者において、予後を予測し、治療法を決定する上で、血清 CCL2 値および P/F 比を用いることが有用であることが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

皮膚筋炎(dermatomyositis: DM)は、約 40 から 50%の症例で間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)を合併する。中でも、急性/亜急性に進行する間質性肺炎(acute/subacute interstitial pneumonia: A/SIP)は、免疫抑制療法に抵抗し、予後不良な臓器病変である。皮膚筋炎に伴う間質性肺炎(DM-IP)の病態にはケモカインが重要な役割を担っており、疾患活動性や予後との関連が検討されている。しかし、DM-IP の予後と血清ケモカインとの関連は、未だ十分に検討されていない。申請者は、DM-IP の治療前と治療経過中の血清を用いて、マクロファージの活性化に関連する C-C motif chemokine ligand(CCL2)、1 型ヘルパーT 細胞の遊走に関連する C-X-C motif chemokine ligand(CXCL)9、CXCL10、CXCL11、2 型ヘルパーT 細胞の遊走に関連する CCL17 を測定し、病態及び予後との関連について後ろ向きに検討した。

2011 年 10 月から 2015 年 3 月の間に、大阪医科大学附属病院に入院した DM-IP 患者 30 例(生存 24 例と IP による死亡 6 例)を対象とした。生存群と比較して IP による死亡群では、抗 melanoma-differentiation associated gene 5(MDA5)抗体陽性率、治療前の血清 CCL2 値、胸部 CT 画像所見における総スリガラス陰影スコア、大量ガンマグロブリン療法の使用率が有意に高く、動脈血酸素分圧と吸入気酸素の比(P/F 比)が有意に低かった。多変量解析の結果、治療前の血清 CCL2 値と P/F 比が、それぞれ独立した予後不良因子であった。生存群と比較して IP による死亡群で、治療開始 2 週後の血清 CCL2 値、CXCL10 値、CXCL11 値が有意に高値であった。抗 MDA5 抗体陽性群では陰性群と比較して、治療前の血清 CCL2 値と CXCL10 値が有意に高値であり、血清 CCL17 値は有意に低値であった。

本研究は、治療前の血清 CCL2 値が DM-IP の病勢評価や予後予測に有用なバイオマーカーである可能性を初めて示した。また、DM-IP 患者において、予後を予測し、治療法を決定する上で、血清 CCL2 値および P/F 比を用いることが有用であることが示唆された。

以上より、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 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)

**Scientific Reports**

7(1): 1635, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-01685-5 <オンライン掲載>