

氏名	金 万 淳 一
(ふりがな)	(こんま じゅんいち)
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	Efficacy and safety of combination therapy with prednisolone and oral tacrolimus for progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis: a retrospective study (強皮症合併進行性間質性肺炎に対するプレドニゾンとタクロリムス併用療法の有効性と忍容性: 後ろ向き研究)
論文審査委員	(主) 教授 今 川 彰 久 教授 森 脇 真 一 教授 高 井 真 司

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《目的》

全身性強皮症に伴う進行性間質性肺炎 (systemic sclerosis-progressive interstitial pneumonia, SSc-PIP) は、SSc の予後に大きな影響を及ぼすが、現在 SSc-PIP に対する確立された治療法はない。ステロイド薬は単独での使用は SSc-PIP に対して有効ではなく、また高用量の使用によって腎クリーゼを合併する危険があるため、低用量のステロイドと免疫抑制剤を併用する方法が SSc-PIP 治療の主流となっている。しかし、多用されているステロイドとシクロホスファミドの併用療法は、重篤な副作用を発現させる危険が高いにも関わらず長期的な生存率を改善できない。また近年に試みられているミコフェノール酸モフェチルの治療効果も同程度である。したがって、これらの薬剤に代わる有効性と忍容

性を兼ね備えた免疫抑制療法が求められている。そのなかで、SSc-PIPの病態にT細胞が関与していることから、T細胞活性化を抑制する作用を持つタクロリムスが治療効果を発揮する可能性がある。そこで本研究では、SSc-PIPにおけるプレドニゾンとタクロリムスの併用療法の有効性と忍容性を後ろ向きに解析した。

#### 《対象と方法》

2002年4月から2013年3月の間に大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科を受診したSSc-PIP 157例のうち、19例がタクロリムスを使用していた。その中から関節リウマチ合併4例、全身性エリテマトーデス合併3例、解析不可能1例を除き、計11例を今回の解析対象とした。SScの診断には2013年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会分類基準を用いた。限局型/びまん型の病型分類にはLeroyらの基準を用いた。IPは高分解能CTで診断した。プレドニゾンの初期投与量は0.5 mg/kg/日に設定し、IPの進行性や患者の状態によって用量を調節した。タクロリムスの初期投与量は3 mg/日（1日1回夕食後）に設定し、内服12時間後の濃度が5-15 ng/mlになるよう用量を調節した。タクロリムス投与前、タクロリムス投与開始1年後、現時点（2016年3月～6月）における、患者背景・呼吸器症状・血液検査所見・呼吸機能検査所見・胸部CT所見・治療内容を診療録から抽出した。呼吸器症状はHugh-Jones分類を用いて評価した。また、胸部CT画像所見は総スリガラス陰影（GGO）スコアと総線維化スコアを半定量的に算出して評価し、治療効果判定には米国胸部学会/欧州呼吸器学会の判定基準を用いた。副作用は、感染症・振戦・血球減少などの有無を抽出した。また、腎障害については、血清クレアチニン（Cr）値の上昇を評価し、さらに米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準を用いて判定した。得られた値は中央値（範囲）で表記した。

#### 《結果》

対象患者11例の年齢の中央値（範囲）は59（42-77）歳で、全例が女性であった。病型分類ではびまん型が7例であった。また、抗Scl-70抗体陽性例は7例、抗U1-RNP抗体

陽性例は 1 例であった。IP の進行性は亜急性が 6 例、慢性が 5 例であった。発症から治療開始までの期間の中央値（範囲）は 94（8-373）週であった。

治療開始 1 年で全例が生存していた。呼吸器症状は 3 例が改善し、8 例が不変であった。Krebs von den Lungen-6（KL-6）値、%努力性肺活量（%FVC）値、%一酸化炭素肺拡散能（%DLco）値に有意な変化はなかった。総 GGO スコアは有意に低下し（ $P = 0.005$ ）、総線維化スコアは有意差がなかった。IP は 3 例で改善、7 例で不変、1 例で悪化した。プレドニゾロンは有意に減量できた（ $P = 0.002$ ）。

解析終了時点まで追跡可能であった 7 例の治療期間の中央値（範囲）は 180（145-469）週で、全例生存していた。治療開始前と比較し、呼吸器症状は 3 例で改善、2 例で不変、2 例で増悪していた。KL-6 値、%FVC 値、%DLco 値に有意な変化はなかった。総 GGO スコアは有意に減少していたが（ $P = 0.016$ ）、総線維化スコアに有意な変化は認められなかった。IP は 3 例が改善、4 例が不変した。プレドニゾロンは有意に減量できた（ $P = 0.016$ ）。

副作用として、サイトメガロウイルス血症を 1 例、帯状疱疹を 1 例に認めたが、生命に危険を及ぼす重篤な合併症はみられなかった。治療開始 1 年後で、血清 Cr の中央値（範囲）が 0.77（0.52-1.23）mg/dl と有意に上昇した（ $P = 0.049$ ）。3 例が最も障害度の低い grade 1 の腎障害を呈した。解析終了時点まで追跡可能であった 7 例では、有意な血清 Cr の上昇は認めず、1 例が grade 1 の腎障害を示した。

#### 《考察》

本研究は、SSc-PIP に対して プレドニゾロンとタクロリムスの併用療法を行った 11 例を解析した。その結果、治療開始後 1 年から数年間の観察期間において、呼吸器症状の改善、総 GGO スコアの有意な減少、プレドニゾロンの有意な減量効果を認めた。総 GGO スコアが有意に改善した理由は、タクロリムスが病変部の T 細胞の活性化や炎症性サイトカインの産生を阻害し、急性期の炎症を抑制した可能性が考えられた。一方、すでに線維化した病変に関しては、有意な変化はみられなかった。また、今回の観察期間中は重篤な副作用を認めず、腎障害も軽度で、解析対象とした全 11 例でタクロリムスの継続投与ができ

た。重篤な腎障害が生じなかった要因の1つとして、タクロリムスの血中濃度をモニタリングし、安全域に調節したことが考えられた。

#### 《結論》

本研究は、SSc-PIP に対してプレドニゾロンとタクロリムスの併用療法が有効であることを初めて示した。この併用療法は、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすることで、安全に行うことができる可能性が示された。

## 論文審査結果の要旨

全身性強皮症に伴う進行性間質性肺炎 (systemic sclerosis-progressive interstitial pneumonia, SSc-PIP) は、SSc の予後に大きな影響を及ぼすが、現在 SSc-PIP に対する確立された治療法はない。ステロイド薬は単独での使用は SSc-PIP に対して有効ではなく、また高用量の使用によって腎クリーゼを合併する危険があるため、低用量のステロイドと免疫抑制剤を併用する方法が SSc-PIP 治療の主流となっている。しかし、多用されているステロイドとシクロホスファミドの併用療法は、重篤な副作用を発現させる危険が高いにも関わらず長期的な生存率を改善できない。また近年に試みられているミコフェノール酸モフェチルの治療効果も同程度である。したがって、これらの薬剤に代わる有効性と忍容性を兼ね備えた免疫抑制療法が求められている。そのなかで、SSc-PIP の病態に T 細胞が関与していることから、T 細胞活性化を抑制する作用を持つタクロリムスが治療効果を発揮する可能性がある。そこで本研究では、SSc-PIP におけるプレドニゾロンとタクロリムスの併用療法の有効性と忍容性を後ろ向きに解析した。

その結果、治療開始後 1 年から数年間の観察期間において、呼吸器症状の改善、総スリガラス陰影 (GGO) スコアの有意な減少、プレドニゾロンの有意な減量効果を認めた。総 GGO スコアが有意に改善した理由は、タクロリムスが病変部の T 細胞の活性化や炎症性サイトカインの産生を阻害し、急性期の炎症を抑制した可能性が考えられた。一方、すでに線維化した病変に関しては、有意な変化はみられなかった。今回の観察期間中は重篤な副作用は起こらず、腎障害も軽度であり、解析対象とした全 11 例でタクロリムスの継続投与ができた。重篤な腎障害が生じなかった要因の 1 つとして、タクロリムスの血中濃度をモニタリングし、安全域に調節したことが考えられた。

本研究は、SSc-PIP に対してプレドニゾロンとタクロリムスの併用療法が有効であることを初めて示した。この併用療法は、タクロリムスの血中濃度をモニタリングすることで、安全に行うことができる可能性が示された。

以上により、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)

Modern Rheumatology

2018, doi: 10.1080/14397595.2018.1441658 〈オンライン掲載〉