

氏 名	鈴 鹿 隆 保
(ふりがな)	(すずか たかやす)
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31年1月16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 oral high-trough level tacrolimus in acute/subacute interstitial pneumonia with dermatomyositis (皮膚筋炎に合併する急性/亜急性間質性肺炎に対 する高トラフタクロリムス療法の有効性、安全性の 検討)
論文審査委員	(主) 教授 森 脇 真 一 教授 朝 日 通 雄 教授 石 坂 信 和

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### ≪目的≫

皮膚筋炎 (dermatomyositis; DM) 患者の約 30 から 50%に合併する間質性肺炎 (IP) は、予後に関わる重篤な臓器病変である。DM-IP は、3 ヶ月以内に進行する急性/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。DM-A/SIP の中でも臨床的に筋症状の乏しい DM (clinically amyopathic DM; CADM) や抗 melanoma-differentiation associated gene 5 (MDA5) 抗体陽性例は、IP が急速に進行し予後不良である。近年、DM-A/SIP の予後は、グルココルチコイド (glucocorticoid; GC) に加えシクロスポリンやシクロホスファミドの併用療法によって改善傾向にある。しかし、これらの併用療法でも治療に抵抗する症例が少なくない。そのため、より有効な免疫抑制

療法の開発が求められている。タクロリムス (tacrolimus; TAC) は、カルシニューリンを阻害して T リンパ球の活性化を抑制する免疫抑制剤である。DM-IP 症例に対する TAC の有効性が報告されているが、その投与量や期間は検討されていない。腎移植や潰瘍性大腸炎を対象とした研究では、TAC のトラフ濃度 (C12) を 15~20 ng/mL に調節する治療が、効果と忍容性の両面で有効であると報告されている。本研究では、DM-A/SIP 症例に対して、GC に加えて TAC の C12 を 15~20 ng/mL と高値で調節した併用療法の有効性と忍容性を後ろ向きに検討した。

#### 《対象と方法》

2012 年 8 月から 2015 年 8 月に大阪医科大学附属病院に入院した DM-A/SIP 患者 36 名のうち、GC と高トラフ TAC の併用療法が行われた連続 11 例を対象とした。DM-A/SIP 診断後、GC に加えて TAC 6 mg/日を朝夕食後分 2 投与で開始した。TAC 投与開始後 1 週間以内に C12 が 15~20 ng/mL に入るように用量調節を行った。寛解導入の後、TAC の投与開始 3 ヶ月後から、C12 が 10~15 ng/mL に、6 ヶ月後から 5~10 ng/mL になるように減量した。IP の進行性や患者の全身状態に応じて、主治医の判断でステロイドパルス療法、シクロフォスファミドパルス療法 (intravenous pulse cyclophosphamide; IVCY)、大量ガンマグロブリン療法 (intravenous high-dose immunoglobulin; IVIG) が追加併用された。DM は Bohan と Peter の基準、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 か月以内に進行する IP と定義した。呼吸器症状は、医学研究 (Medical Research Council: MRC) 息切れスケールで評価した。疾患活動性指標として、血清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 (ARS) 抗体の有無、%肺活量 (%VC)、%CO 肺拡散能力 (%DLco) を診療録より抽出した。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。米国胸部学会と欧州呼吸器学会の基準を用いて、治療開始 6 か月後の治療効果を判定した。

有害事象は、治療開始後 6 か月間の感染症と腎障害の有無、免疫能を評価した。腎障害の程度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準を用いて半定量的に判定し、得られた値は中央値（範囲）で表記した。

#### 《結果》

11 例のうち 10 例が女性で、年齢は 66 (38-79) 歳、CADM は 7 例 (64%)、抗 ARS 抗体陽性 6 例 (55%)、抗 MDA5 抗体陽性 2 例 (18%) であった。呼吸器症状は、MRC 息切れスケールでグレード 0 が 2 例、1 が 5 例、2 が 3 例、3 が 1 例であった。6 か月の観察期間で 10 人が生存した。1 例は、IP は改善したがウイルス性脳炎の疑いで死亡した。6 か月間生存した 10 例中 8 例で呼吸器症状の改善を得た。CK、ALD、CRP、KL-6 値は有意に低下した。%VC と %FVC は有意に増加し、胸部 CT 画像における総 GGO スコアと総線維化スコアは有意に低下した。治療効果判定では、10 人中 8 人が改善、2 人が安定し、悪化した症例はなかった。ステロイドパルス療法、IVCY、IVIG がそれぞれ 2 例、3 例、1 例に追加併用されていた。有害事象では、死亡した 1 例以外に 5 例で軽度の感染症を合併したが、治療により改善した。治療後 6 か月間で血清 Cr、BUN は有意に上昇した。グレード 1 と 2 の腎障害をそれぞれ 4 例と 1 例に認めたが、TAC のトラフ濃度が漸減されたため増悪せず、全例で TAC の継続が可能であった。

#### 《考察》

抗 MDA5 抗体陽性 DM-A/SIP の死亡症例は、多くが治療開始から 3 カ月以内に死亡する。抗 ARS 抗体陽性 DM-A/SIP でも、GC とカルシニューリン阻害剤の併用療法に抵抗する症例も存在する。そのため、本研究では TAC 高トラフの初期維持期間を 3 か月間とし、以後は徐々に漸減するようにした。これまでに、DM-IP に対する TAC の有効性を検討した報告が複数存在する。IP の進行性、重症度、TAC の投与量、血中濃度が不均一であるため、過去の報告と本研究を直接比較することはできない。しかし、本研究は重症な A/SIP を対象としたにも関わらず、IVCY を含む追加治療の頻度が少なかった。また、予後不良

な抗 MDA5 抗体陽性例が 2 例とも生存できていたため、GC と高トラフ TAC の併用療法は有効である可能性が示唆された。

《結論》

本研究では、DM-A/SIP 症例に対して、診断後早期に GC と高トラフ TAC の併用を行う治療が有効であることが示唆された。しかし、合併しうる腎障害、感染症には十分に注意する必要があると考えられた。

## 論文審査結果の要旨

皮膚筋炎 (dermatomyositis; DM) 患者の約 30~50%に間質性肺炎 (IP) を合併する。DM-IP は 3 ヶ月以内に進行する急性/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。DM-A/SIP の中でも臨床的に筋症状の乏しい DM (clinically amyopathic DM; CADM) や抗 melanoma-differentiation associated gene 5 (MDA5) 抗体陽性例は予後不良である。近年、DM-A/SIP の予後は、グルココルチコイド (GC)、シクロスポリン、シクロホスファミドの併用療法によって改善傾向にある。しかし、これらの併用療法でも治療に抵抗する症例が少なくない。そのため、より有効な免疫抑制療法の開発が求められている。タクロリムス (tacrolimus; TAC) は、カルシニューリンを阻害して T リンパ球の活性化を抑制する免疫抑制剤である。DM-IP 症例に対する TAC の有効性が報告されているが、その投与量や期間は検討されていない。他領域での研究では、TAC のトラフ濃度 (C12) を 15~20 ng/mL に調節する治療が、効果と忍容性の両面で有効であると報告されている。申請者らは、DM-A/SIP 症例に対して、GC に加えて TAC の C12 を 15~20 ng/mL と高値で調節した併用療法を行った。また、TAC の高トラフを維持する期間は DM-A/SIP による死亡が多い治療開始後 3 か月とし、その後 TAC を漸減した。治療前と治療後 6 か月で比較検討し、その有効性と忍容性を検討した。

観察期間中 10 人が生存し、1 例が IP は改善したがウイルス性脳炎の疑いで死亡した。治療効果判定では、8 例が改善、2 例が安定し、IP が悪化した症例はなかった。予後不良な抗 MDA5 抗体陽性例が 2 例とも生存でき、GC と高トラフ TAC の併用療法は有効である可能性が示唆された。有害事象では、死亡した 1 例以外に 5 例で軽度の感染症を合併した。また、6 か月間で血清 Cr と BUN が有意に上昇したが、TAC のトラフ濃度が漸減されたため増悪せず、全例で TAC の継続が可能であった。

本研究は、難治性病態である DM-A/SIP に対して、GC と高トラフ TAC の併用療法が新たな治療選択肢となる可能性を示したものと考えられる。

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)

International Journal of Rheumatic Diseases

2018, doi: 10.1111/1756-185X.13414 <オンライン掲載>