

|         |   |
|---------|---|
| 氏 名     | 秦 健一郎   |
| (ふりがな)  | (はた けんいちろう)   |
| 学位の種類   | 博士(医学)  |
| 学位授与番号  | 乙 第1212号  |
| 学位審査年月日 | 令和3年1月13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  | Short- and Long-Term Prognosis of Polymyositis/<br>Dermatomyositis with Acute/Subacute Interstitial<br>Pneumonia: A Retrospective Study<br>(多発性筋炎/皮膚筋炎合併急性/亜急性間質性肺炎<br>の短期的・長期的予後の検討) |
| 論文審査委員  | (主) 教授 森脇 真一<br>教授 樋口 和秀<br>教授 鈴木 富雄  |

## 学位論文内容の要旨

《目的》

多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis: PM/DM) において、間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) は予後不良の合併症の一つである。特に、PM/DM 合併 IP (PM/DM-IP) は、PM-IP より DM-IP の予後が悪く、さらに、臨床的に筋症状に乏しい DM-IP (clinically amyopathic DM-IP: CADM-IP) の予後が悪い。PM/DM-IP は慢性型 IP と急性/亜急性型 IP (A/SIP) に分類され、A/SIP は慢性型 IP より予後が悪い。抗 melanoma-differentiation associated gene 5 (MDA5) 抗体陽性、高フェリチン血症、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (P[A-a]O<sub>2</sub>) 高値などが PM/DM-A/SIP における半年間の短期的な予後不良因子として報告されているが、長期的な予後を検討した報告はない。そのため、

本研究では短期的及び長期的な予後とそれに関わる因子を後ろ向きに検討した。

## 《対象と方法》

2004年3月から2015年10月までの間に、当院と関連病院に入院し治療を行ったPM/DM-A/SIP 59症例（38例生存、21例死亡）を対象とした。DMの診断にBohanとPeterの基準を用い、CADMはSontheimerとGeramiの基準を用いて分類した。胸部HRCT画像所見により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。疾患指標として、治療開始前の血清アルブミン値、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、フェリチン値、抗MDA5抗体及び抗amino acyl-tRNA synthetase（ARS）抗体の有無、P[A-a]O<sub>2</sub>値、%肺活量（%VC）値、%CO肺拡散能力（%Dlco）値を診療録より抽出した。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）を含む上記の疾患指標を、IPによる死亡群とIPによる死亡以外の患者群の2群間で比較検討した。また、その2群間の解析で有意差があった項目をもとに生存時間分析を行った。

## 《結果》

以下、中央値を記載する。観察期間は149.3週。全死亡21例の死因の内訳は、IPによる死亡12例、感染症による死亡5例、悪性疾患による死亡3例、中枢神経ループスによる死亡1例であった。IPによる死亡例は全例で治療開始24週以内に、悪性疾患による死亡例は全例で治療開始52週以降に死亡していた。感染症による死亡は、治療開始24週以内、24週以上52週まで、52週以降のいずれの時期でも認められた。以下、IPによる死亡群（前者）とIPによる死亡以外の患者群（後者）を比較して記載する。生存期間は、後者の206.6週と比較して前者が6.6週と有意に短く（ $p < 0.001$ ）、抗ARS抗体陽性率は前者が0%、後者が64.5%と有意に低く（ $p = 0.001$ ）、抗MDA5抗体陽性率は前者が88.9%、後者が25.0%と有意に高かった（ $p = 0.001$ ）。前者では、血清アルブミン値2.6 g/dL、フェリ

チン値 1108 ng/mL、P[A-a]O<sub>2</sub> 50.9 torr であり、後者のそれぞれ 3.3 g/dL、342 ng/mL、27.4 torr と比較して、血清アルブミン値は有意に低く (p =0.008)、フェリチン値と P[A-a]O<sub>2</sub> は有意に高かった (それぞれ p =0.017, p <0.001)。血清 CK 値、アルドラーゼ値、LD 値、CRP 値、KL-6 値、%VC、%DLco においては両群間で差はなかった。IP による死亡以外の患者群と比較して、IP による死亡群でステロイドパルス療法、シクロフォスファミド大量静注療法、大量グロブリン静注療法が併用された割合が有意に多かったが、他の治療では差がなかった。IP による死亡の予後不良因子として抽出された血清アルブミン値、フェリチン値、P[A-a]O<sub>2</sub> において、ROC 解析にて最適なカットオフ値を算出したところ、それぞれ 2.5 g/dL、1000 ng/mL、42 torr であった。抗 ARS 抗体と抗 MDA5 抗体の有無、血清アルブミン値、フェリチン値、P[A-a]O<sub>2</sub> においては、上記のカットオフ値を基準に 2 群に分け生存時間分析を行った。その結果、全ての変数で差を認めた (抗 ARS 抗体: p <0.001, 抗 MDA5 抗体: p <0.001, 血清アルブミン値: p <0.001, フェリチン値: p =0.010, P[A-a]O<sub>2</sub>: p <0.001)。

感染症死亡 5 例の生存期間は 25.2 週で、死亡時の年齢は全例で 70 歳以上、感染症発症時の末梢血リンパ球数は全例で 1000/ $\mu$ L 未満と低値であった。また、感染症合併時の血清アルブミン値は、3 例で 2.5 g/dL 未満と低値であった。

悪性疾患の合併は 7 例あり、そのうち 3 例が観察期間内に死亡し、死亡例の生存期間は 187.6 週であった。7 例中 6 例で IP 診断後に悪性疾患合併が診断されていた。

## 《考 察》

本研究では、PM/DM に合併する IP の中でも A/SIP に注目して死因を検討した結果、IP による死亡が 12 例と最も多く、感染症 5 例、悪性疾患 3 例の順であった。

PM/DM-ASIP 症例の IP 死の予後不良因子として、抗 ARS 抗体陰性、抗 MDA5 抗体陽性、治療前のフェリチン値 1000 ng/mL 以上、P[A-a]O<sub>2</sub> 42 torr 以上が抽出されたが、これらは既報通りであった。また、PM/DM-A/SIP の新しい予後不良因子として、低アルブミン血症 (2.5 g/dL 以下) を今回初めて指摘することができた。

感染症の予後不良因子として、高齢、末梢血リンパ球数低値が報告されている。本研究でも、感染症による死亡例は全例が 70 歳以上であり、感染症発症時の末梢血リンパ球数も低く、リスクとして注意する必要があると考えられた。

PM/DM において、IP 合併例は IP 非合併例と比較して悪性疾患の合併率が少ないとされている。本研究では、悪性疾患を 11.9%の症例に認め、7 例中 6 例で IP 診断後に診断されていた。PM/DM-A/SIP と診断し、治療を開始した後も悪性疾患の合併に注意する必要があると考えられた。

## 《結 論》

PM/DM-A/SIP の最も多い死因は IP であり、続いて感染症、悪性疾患の順であった。IP による死亡は全例 24 週以内で、短期的死亡の主な原因であった。IP の予後不良因子として、新たに血清アルブミン値 2.5 g/dL 以下を指摘でき、臨床上有用である可能性が考えられた。感染症は短期的及び長期的な死因として重要であり、70 歳以上、末梢リンパ球数低値がリスクと考えられ、悪性腫瘍は長期的な予後に関わる死因であることを明らかにした。

(様式 乙9)

## 論文審査結果の要旨

多発筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/ dermatomyositis: PM/DM) に合併する急性/亜急性間質性肺炎 (acute/ subacute interstitial pneumonia: A/SIP) の IP 死亡の短期的予後因子は、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 (P[A-a]O<sub>2</sub>) 高値などが報告されているが、長期的な予後を検討した報告はない。そのため、本研究では PM/DM-A/SIP の長期的な予後とそれに関わる因子を後ろ向きに検討した。

PM/DM-A/SIP 59 症例 (38 例生存、21 例死亡) を対象とした。疾患指標として、治療開始前の血清アルブミン (Alb) 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、フェリチン値、抗 MDA5 抗体及び抗 amino acyl-tRNA synthetase (ARS) 抗体の有無、P[A-a]O<sub>2</sub> 値、%肺活量 (%VC) 値、%CO 肺拡散能力 (%Dlco) 値を抽出した。これらの疾患指標を、IP 死亡群と IP 死亡以外の患者群の 2 群間で比較検討し、生存時間分析を行った。

観察期間は 149.3 週で全死亡 21 例であった。死因の内訳は、IP 死亡 12 例、感染症死 5 例、悪性疾患による死亡 3 例、中枢神経ループスによる死亡 1 例であった。IP 死亡例は全例で治療開始 24 週以内に、悪性疾患による死亡例は全例で治療開始 52 週以降に死亡していた。感染症死はいずれの時期でも認められた。IP の予後不良因子は抗 ARS 抗体陰性、抗 MDA5 抗体陽性、Alb 値 2.5 g/dL 以下、フェリチン値 1000 ng/mL 以上、P[A-a]O<sub>2</sub> 42 torr 以上であった。感染症死 5 例の死亡時年齢は全例 70 歳以上、感染症発症時の末梢血リンパ球数は全例で 1000/ $\mu$ L 未満と低値であった。悪性疾患の合併は 7 例あり、そのうち 3 例が観察期間内に死亡した。7 例中 6 例で IP 診断後に悪性疾患合併が診断されていた。

PM/DM-A/SIP の予後に関わる因子として、抗 ARS 抗体陰性、抗 MDA5 抗体陽性、治療前のフェリチン値 1000 ng/mL 以上、P[A-a]O<sub>2</sub> 42 torr 以上が PM/DM-ASIP における IP 死亡の予後不良因子として抽出され、新しい予後不良因子として低 Alb 血症 (2.5 g/dL

以下) も有用であった。悪性疾患は長期的な予後に関わる合併症、感染症は短期から長期の予後に関わる合併症であり年齢や感染症発症時の末梢血リンパ球数低値は予後のリスクとして考えられた。以上より、本研究は PM/DM-A/SIP の長期的な予後を明らかにし、IP 死亡の予後不良因子として血清 Alb 値 (2.5 g/dL 以下) が有用であることを初めて示し、今後の臨床に有用な情報を提供している。

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)

Bulletin of the Osaka Medical College

66(1), 2020 in press 〈オンライン掲載〉