

氏名	木坊子 貴生
(ふりがな)	(きぼし たかお)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第11号
学位審査年月日	令和4年1月21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	Comparison of therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and tacrolimus or azathioprine on progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis (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またはアザチオプリン併用療法の治療効果の比較)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 高井 真司 教授 森脇 真一

学位論文内容の要旨

《目的》

全身性強皮症(SSc)に伴う進行性間質性肺炎(PIP)は、SScの予後に大きな影響を及ぼす。SSc-PIPに対して、シクロホスファミド(CY)やミコフェノール酸モフェチルが用いられ、短期的な治療効果を示すが、重篤な副作用が多い。SSc-間質性肺炎(IP)の病態には、T細胞やB細胞などの炎症細胞が関与している。タクロリムス(TAC)は、選択的にT細胞の活性化を抑制する。アザチオプリン(AZA)は、B細胞やT細胞の活性化を抑制する。これらの薬剤がSSc-PIPに対して治療効果を発揮する可能性があるが、十分な知見は少ない。

本研究では、SSc-PIP に対するプレドニゾン（PSL）と TAC または AZA 併用療法の有効性、忍容性を後ろ向きに検討し、両併用療法の治療効果を比較した。

《対象と方法》

2006 年 10 月から 2018 年 10 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-IP 137 例のうち、Cottin の定義する PIP を伴う患者に PSL 治療に加えて 27 例が TAC を、34 例が AZA を使用していた。他膠原病合併例、治療期間が 12 カ月未満例、解析不可能例は除外し、SSc-PIP に対し TAC を使用した 18 例（以下 TAC 群）と AZA を使用した 18 例（以下 AZA 群）を今回の解析対象とした。治療開始前、治療開始 12 カ月後、治療開始から 36 カ月以上経過を追えている症例では最終観察時点における、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。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た。治療効果は、米国胸部疾患学会／欧州呼吸器学会の基準を用いて判定した。得られた値は中央値（四分位範囲）で表記した。

《結果》

TAC 群では、治療開始 12 カ月で全例が生存していた。呼吸器症状は 6 例が改善、12 例が安定を得た。血清 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）値に変化はなかった。総 GGO スコアと総線維化スコアは有意に減少した（それぞれ $P=0.0001$ 、 $P=0.02$ ）。IP は 6 例で改善、12 例で安定を得た。PSL は有意に減量できた（ $P < 0.0001$ ）。最終観察時点まで追跡可能であった 11 例は全例生存していた。治療開始前と比較し、呼吸器症状は 4 例が改善、6 例が安定、1 例が増悪していた。血清 KL-6 値、%FVC 値、%DLco 値に変化はなかった。総 GGO スコアと総線維化スコアは有意に減少した（それぞれ $P=0.001$ 、 $P=0.049$ ）。IP は 4 例で改善、7 例で安定を得た。PSL は有意に減量できた（ $P=0.0002$ ）。AZA 群では、治療開始 12 カ月

で全例が生存していた。呼吸器症状は 6 例が改善、12 例が安定を得た。血清 KL-6 値、%FVC 値、%DLco 値に変化はなかった。総 GGO スコアは有意に減少したが ($P = 0.0005$)、総線維化スコアに変化はなかった。IP は 5 例で改善、13 例で安定を得た。PSL は有意に減量できた ($P = 0.0002$)。最終観察時点まで追跡可能であった 12 例は全例生存していた。治療開始前と比較し、呼吸器症状は 5 例が改善、3 例が安定、4 例が増悪していた。血清 KL-6 値、%FVC 値、%DLco 値に変化はなかった。総 GGO スコアは有意に減少したが ($P = 0.008$)、総線維化スコアに変化はなかった。IP は 2 例で改善、9 例で安定、1 例が増悪していた。PSL は有意に減量できた ($P = 0.0005$)。長期間における総線維化スコアの改善率を検討した結果、AZA 群より TAC 群の方が肺線維化の進展が有意に抑制されていた ($P = 0.017$)。罹病期間で補正した総線維化スコアの改善率においても、AZA 群より TAC 群の方が肺線維化の進展が有意に抑制されていた ($P = 0.025$)。副作用では、TAC 群、AZA 群ともにウイルスまたは細菌による日和見感染症を 2 例ずつ認めたが、生命に危険を及ぼす重篤な合併症はなかった。また、TAC 群では血清クレアチニン値の軽度上昇を 3 例、AZA 群では軽度の血小板減少を 2 例にそれぞれ認めたが、臨床上問題にはならなかった。

《考 察》

これまでに申請者らは、SSc-PIP 11 例に対して PSL/TAC 併用療法を施行した結果、総 GGO スコアは有意に減少したが、総線維化スコアに変化はなかったと報告してきた。今回、18 例まで症例を蓄積した結果、総 GGO スコアと総線維化スコアはともに有意に減少した。症例数が増えたこと、IP の罹病期間が短かったこと、治療期間が長かったことにより、より強い治療効果が得られた可能性が示唆された。これまでに少数例の SSc-PIP に対する PSL/AZA 併用療法の有効性が報告されているが、PSL/CY 併用療法との治療効果の比較では一定の見解は得られていない。今回、SSc-PIP に対する PSL/AZA 併用療法は、総 GGO スコアの有意な減少を認め、多くの症例で IP の改善もしくは安定を得ることができた。SSc-IP では、T 細胞や B 細胞から産生されるサイトカインの刺激により、肺の線維化が誘導されると考えられている。TAC の方が肺線維化抑制に有効だったのは、2 型

ヘルパーT (Th2) 細胞、Th17 細胞、Th22 細胞を中心とした T 細胞が、SSc-IP の肺炎症形成に中心的な役割を担っており、AZA よりも T 細胞の活性化を特異的に抑制するためと考えられた。

《結 論》

本研究において、PSL と TAC または AZA の併用療法は、SSc-PIP に対する治療効果を有し、忍容性、継続性においても優れた治療である可能性が示唆された。特に、IP の線維化の進展抑制効果については、PSL/TAC 併用療法の方が PSL/AZA 併用療法よりも優れている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

全身性強皮症 (SSc) に伴う進行性間質性肺炎 (PIP) は、SSc の予後に大きな影響を及ぼす。シクロホスファミドやミコフェノール酸モフェチルは、短期的な治療効果を示すが、重篤な副作用が多い。SSc-間質性肺炎 (IP) の病態には、T 細胞や B 細胞などの炎症細胞が関与している。タクロリムス (TAC) は選択的に T 細胞の活性化を抑制し、アザチオプリン (AZA) は B 細胞や T 細胞の活性化を抑制する。これらの薬剤が SSc-PIP に対して治療効果を発揮する可能性があるが、十分な知見は少ない。

そこで、申請者らは、2006 年から 2018 年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-IP 患者を対象にして、プレドニゾロン (PSL) と TAC または AZA 併用療法の有効性、忍容性について後ろ向きに検討し、両併用療法の治療効果を比較した。

SSc-PIP に対し、PSL に加え TAC を使用した 18 例 (以下 TAC 群) では、治療開始 12 カ月で全例生存していた。総スリガラス陰影 (GGO) スコアと総線維化スコアは有意に減少した。IP は 6 例で改善、12 例で安定を得た。最終観察時点まで追跡可能であった 11 例は全例生存していた。治療開始前と比較し、総 GGO スコアと総線維化スコアは有意に減少した。IP は 4 例で改善、7 例で安定を得た。SSc-PIP に対し、PSL に加え AZA を使用した 18 例 (以下 AZA 群) では、治療開始 12 カ月で全例が生存していた。総 GGO スコアは有意に減少した。IP は 5 例で改善、13 例で安定を得た。最終観察時点まで追跡可能であった 12 例は全例生存していた。治療開始前と比較し、総 GGO スコアは有意に減少した。IP は 2 例で改善、9 例で安定を得た。長期間における総線維化スコアの改善率において、罹病期間で補正したものも含め、AZA 群より TAC 群の方が肺線維化の進展が有意に抑制されていた。SSc-IP では、T 細胞が肺炎症形成に中心的な役割を担っており、AZA よりも T 細胞の活性化を特異的に抑制する TAC の方が有効である可能性が考えられた。

これらの結果から、PSL と TAC または AZA の併用療法は、SSc-PIP に対する治療効果を有し、忍容性、継続性においても優れた治療である可能性が示唆される。特に、IP の線維化の進展抑制効果については、PSL/TAC 併用療法が有効である可能性を初めて示しており、今後の臨床に有用な情報を提供している。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 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 in press 〈オンライン早期公開〉

doi: 10.1080/14397595.2021.1918864.