

氏 名	鍵谷 真希
(ふりがな)	(かぎたに まき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第15号
学位審査年月日	令和 5 年 1 月 18 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	Clinical parameters of therapeutic apheresis induction in clinically amyopathic dermatomyositis patients with rapid progressive interstitial lung disease (無筋症性皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺疾患に対するアフェレシス療法導入基準についての検討)
論文審査委員	(主) 教授 芦田 明 教授 武内 徹 教授 森 龍彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis: CADM) は皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) /多発性筋炎 (polymyositis: PM) の一病型で、皮膚症状が主体で筋炎症状に乏しいか、或いは伴っていない場合を指す。CADM は急速進行性間質性肺疾患 (rapid progressive interstitial lung disease: RP-ILD) を高率に合併し、6 か月生存率が 62.7%と予後不良である。その予後予測因子として治療開始時の PaO₂ to FiO₂ (P/F) ratio 低値、alveolar-arterial oxygen difference (A-a DO₂) や血清フェリチン高値、anti-melanoma differentiation associated gene 5 antibody (抗 MDA5 抗体) 陽性などが報告されている。CADM-RP-ILD の治療は高用量ステロイド、カルシニューリン阻害剤、静注シクロホスファミドの三剤併用療法による早期介入が治療指針で推奨され、その予後

は飛躍的に改善したが、6か月生存率は80%に満たず、救命しきれない症例が存在する。近年、追加治療としてアフェレシス療法を併用することにより救命し得た報告が示され始めた。しかし、アフェレシス治療の導入時期やモードの選択、頻度など具体的な指針はなく検討が不十分である。

《目的》

本研究では CADM-RP-ILD に対するアフェレシス療法の導入基準を明らかにする。

《対象》

対象は PubMed と医学中央雑誌（医中誌）で検索し得たアフェレシス療法を施行された間質性肺疾患（interstitial lung disease）合併 PM/DM 症例のうち、2021年10月以前に報告され、症例背景とアフェレシス療法の詳細を確認し得た症例。

《方法》

それぞれの文献データベースで会議録も含めて抽出した報告を個々に確認し、CADM-ILD に該当する症例の臨床情報を収集した。これらを生存例と死亡例の二群に分け、臨床指標と免疫抑制剤による最初の治療開始日からアフェレシス導入までの日数について統計学的に比較検討した。

《結果》

該当する生存症例80例も含めた134症例中、CADMと確認できたのは121例であった。これらを生存群（72例）と死亡群（49例）の二群に分け比較検討した。患者背景について二群間に有意差は見られなかった。血漿交換療法以外の治療法についても二群間に有意差は見られなかった。なお、64例が抗 MDA5 抗体陽性であった。生存群と死亡群間でアフェレシス療法の各治療モードが選択された症例数に有意差は見られなかった。一方、治療回数については生存群で単純血漿交換実施数が、死亡群でエンドトキシン吸着療法（polymyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion; PMX-DHP）実施数が多い傾向であった。

臨床観察項目のうち血清フェリチン値、Krebs von Lungen-6、P/F ratio、A-a DO₂ と免疫抑制剤による最初の治療開始日より換算したアフェレシス治療開始日について二群間で

検証したところ P/F ratio のみ有意な傾向であった。P/F ratio について、さらにカットオフ値を Receiver operating characteristic curve 曲線で求めたところ 174mmHg であった。

《考 察》

CADM-RP-ILD ではマクロファージの異常な活性化による高サイトカイン血症が病態に強く関連することが複数報告されている。アフェレシス療法は複数の免疫抑制剤併用療法でも治療抵抗性を示すときに導入を考慮され、併用治療することにより有効であるとの報告がある。治療抵抗性で高サイトカイン血症が持続していると考えられる場合、血漿交換療法の併用が有効で、高サイトカイン血症を是正すると考えられる。PMX-DHP も CADM-RP-ILD で有用性が示され、活性化されたリンパ球や血小板を除去することによりサイトカイン値を低下させていると考えられる。

発症時もしくは初回の免疫抑制剤治療開始時の予後予測因子については確立されつつある。今回の解析は、治療経過中もしくはアフェレシス治療開始検討時の P/F ratio が 174mmHg 以下の場合にアフェレシス療法導入を考慮すべきであることを示した。この P/F ratio は急性呼吸速迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) の Moderate level の定義である $P/F < 200\text{mmHg}$ に近似している。したがって、CADM-RP-ILD において呼吸状態が重篤化する前、すなわち中等度の病態下でアフェレシス療法を導入すべきであると解釈できる。

本研究の限界として以下の点が挙げられる。まず、既報告は治療成功例に偏りがちであるというパブリケーションバイアスが存在する可能性があること、次に、抗 MDA5 抗体定量測定症例がわずかで、抗 MDA5 抗体の影響を検討できなかったこと、最後にアフェレシスの中止時期に関する記載がほとんどの報告でなく、今回の報告では検討できなかったことである。これらの問題点については今後のさらなる研究が必要とされる。

《結 論》

CADM-RP-ILD におけるアフェレシス療法の導入基準を検討するために、既報告の症例の詳細を集積して解析した。本疾患では免疫抑制剤併用療法に治療抵抗性を示す場合にアフェレシス療法の導入を検討すべきであり、その基準として P/F ratio 174mmHg 以下が

有用であると思われた。

論文審査結果の要旨

無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis: CADM) 合併急速進行性間質性肺疾患 (rapid progressive interstitial lung disease: RP-ILD) に対する免疫抑制剤併用療法により、その生存率は飛躍的に改善した。しかし、25%の患者は原疾患の増悪により死亡している。アフェレシス療法は治療抵抗性症例に対して併用されるが、治療導入の指標は決められていない。本研究は CADM-RP-ILD に対するアフェレシス療法導入の基準について検討した。対象は PubMed と医学中央雑誌で検索し得た CADM-ILD のうち、2021年10月以前に報告され、症例背景と血液浄化の詳細を確認し得た症例である。今回の解析結果から、 PaO_2 to FiO_2 (P/F) ratio が 174mmHg 以下の場合にアフェレシス療法を考慮すべきであることを明らかにした。この値は急性呼吸速迫症候群の Moderate level の定義である $\text{P/F} < 200\text{mmHg}$ に近似していることを考えると、CADM-ILD が重篤化する前の中等症の段階でアフェレシス療法を導入すべきであると解釈できる。どのアフェレシス治療モードが最適なのかはいまだ不明瞭である。CADM-RP-ILD ではマクロファージの異常な活性化による高サイトカイン血症が病態に強く関連することが複数報告されている。単純血漿交換が血清サイトカインを除去することにより良い治療効果を期待できる。また、エントドキシシン療法も活性化されたリンパ球や血小板を除去することによりサイトカイン値を低下させ、効果が期待できる。本研究は、免疫抑制剤併用療法にても治療抵抗性を示す場合に対してアフェレシス療法の導入基準として P/F ratio が 174mmHg 以下であることを示し、導入基準を明らかとした点は今後のアフェレシス併用療法の際に有意義と考えられた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 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)

Therapeutic Apheresis and Dialysis

First published on line, 13. June 2022 (in press)