

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
小 谷 卓 矢	主 査 教 授 森 脇 真 一
	副 査 教 授 朝 日 通 雄
	副 査 教 授 瀧 内 比 呂 也
	副 査 教 授 田 窪 孝 行
主論文題名	
Early Intervention with Corticosteroids and Cyclosporin A and 2-hour Postdose Blood Concentration Monitoring Improves the Prognosis of Acute/Subacute Interstitial Pneumonia in Dermatomyositis (ステロイド剤とシクロスポリン A の併用療法の早期導入及び投与 2 時間後の血中濃度による用量調節は皮膚筋炎に合併する急性/亜急性間質性肺炎の予後を改善させる)	
学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
《研究目的》 皮膚筋炎 (DM) は、筋炎に加えゴットロン徴候やヘリオトロープ疹などの皮疹を伴う全身性の炎症性疾患である。DM は高頻度に間質性肺炎 (IP) を合併するが、IP の進行度により、急性/亜急性 IP (acute/subacute IP: A/SIP)、慢性 IP (chronic IP: CIP) に分けられる。DM-A/SIP は急激に IP が進行するタイプで、治療に反応しない場合、数週から数ヶ月の経過で呼吸不全が進行し死亡する予後不良な疾患である。近年、DM-A/SIP に対して、ステロイド剤とシクロスポリン A (Cyclosporin-A: CSA) の併用治療の有効性が報告されている。しかし、その治療によっても DM-A/SIP の予後は良好とはいえず、生存率は 42% から 69% とばらつきが大きい。DM-A/SIP の予後にばらつきが生じる原因として、DM-IP の治療において決められたガイドラインが無く、CSA の標準的な投与方法が決まっていないことが挙げられる。申請者は従来から、CSA の投与量が多い症例や、診断後早期に CSA を導入した症例では予後が良いということを経験していた。一方、移植領域においては、CSA 投与 2 時間後の血中濃度 (C2) で CSA の用量調節をする治療 (C2	

monitoring)により、十分な免疫抑制効果が得られると報告されていた。申請者はこれらの経験と報告に基づき、2003 年より、DM-A/SIP と診断した後早期に十分量の CSA を導入し、C2 monitoring を行うという治療プロトコルを開始した。本研究では、本プロトコル開始前後の治療成績と、CSA の用量、DM-A/SIP 確定診断から CSA 投与までの期間という側面から、CSA の有効な使用方法を後ろ向きに検討した。

《対象と方法》

大阪医科大学附属病院膠原病内科に入院した DM-A/SIP 患者 16 名を対象とした。DM-A/SIP で 2001 年 12 月末以前の患者を A 群とした。A 群では、先ずプレドニゾロン (Prednisolone: PSL) 1 mg/kg/日を使用し、IP の増悪傾向が認められれば CSA を併用した。2002 年 1 月以降の患者を B 群とした。B 群では、PSL 1 mg/kg/日に CSA を 15 日以内に 4 mg/kg/日で併用し、CSA C2 が 1000 ng/ml になるように調節した。PSL と CSA の併用でも IP が増悪するものには、ステロイドパルス、シクロフォスファミドパルス療法 (intravenous pulse cyclophosphamide: IVCY) 200 mg から 500 mg を適宜併用した。感染症のサーベイランスとして、治療開始後 3 ヶ月間は、検血、CRP を 1 週間に 2-3 回の頻度で測定し、血清 β -D グルカン、白血球中サイトメガロウイルス pp65 抗原 (C7-HRP)、喀痰培養を、2 週間に 1 回の頻度で測定した。IP が改善した後は、検血、CRP を 2 週間に 1 回の頻度で測定し、 β -D グルカン、C7-HRP を 1 ヶ月に 1 回の頻度で測定した。

《結 果》

- 1) A 群は、平均年齢 64.7 歳、男女比 1:6、急性 1 名、亜急性 6 名であった。B 群では、平均年齢 52.8 歳、男女比 3:6、急性 1 名、亜急性 8 名であった。DM-IP の予後不良因子の含有率を含め、A 群、B 群の間で平均年齢を除き患者背景に差は無かった。
- 2) IP による生存率は、A 群で 43 %、B 群で 89 %であり、B 群の予後が良い傾向であった ($p=0.06$)。

3) IP の診断から CSA 導入までの期間を、15 日以内と 16 日以降に分けて検討し、CSA の投与量を 199 mg/日以下、200 mg/日以上に分けて検討した。その結果、CSA を 15 日以内に 200 mg/日以上導入した群で、1 名死亡 7 名生存し、他群に比べ予後が良好であった。

4) 追加治療の有効性について検討したところ、ステロイドパルス単独使用群では 5 名中 3 名が死亡、ステロイドパルスと IVCY の併用群では 6 名中 2 名が死亡していた。

5) CSA による有害事象を検討したところ、全 16 名中、高血圧を 1 名、血清クレアチニンの上昇を 11 名に認めた。高血圧は降圧剤で改善し、全ての患者で血清クレアチニンは 2.0 mg/dl 以下にとどまり、CSA は継続可能であった。経過中 12 名にのべ 18 回の感染症を合併した。その内分けは真菌感染 5 例、細菌感染 3 例、ヘルペスウイルス感染 5 例、サイトメガロウイルス感染 5 例であったが、感染症による死亡例は無かった。

《考 察》

CSA の免疫抑制効果は AUC0-4 と相関する。移植領域において、C2 が AUC0-4 と相関し、十分な免疫抑制効果を得るためには C2 が 1000 ng/ml 以上必要であると報告されている。C2 1000 ng/ml 以上を得るためには、CSA の用量が多い必要がある。今回の研究では、CSA を DM-A/SIP 確定診断後より早期に導入した症例の予後が良かったことから、肺障害がまだ進行していない早期の段階での治療介入が有用であると考えられた。ステロイドと CSA の併用療法は免疫抑制状態を引き起こすため、日和見感染症のリスクが高い治療法である。今回の研究では、感染症のスクリーニングを行い、感染症が重篤化する前に感染症の治療を行うことによって、感染症による死亡を予防できたと思われる。また、CSA を中止せざるを得ない重篤な副作用は起こらず、今回の治療プロトコルの認容性は十分であった。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	小 谷 卓 矢
論文審査担当者		主 査 教 授 森 脇 真 一	
		副 査 教 授 朝 日 通 雄	
		副 査 教 授 瀧 内 比 呂 也	
		副 査 教 授 田 窪 孝 行	
主論文題名			
Early Intervention with Corticosteroids and Cyclosporin A and 2-hour Postdose Blood Concentration Monitoring Improves the Prognosis of Acute/Subacute Interstitial Pneumonia in Dermatomyositis (ステロイド剤とシクロスポリン A の併用療法の早期導入及び投与 2 時間後の血中濃度による用量調節は皮膚筋炎に合併する急性/亜急性間質性肺炎の予後を改善させる)			
論文審査結果の要旨			
皮膚筋炎 (DM) は高頻度に間質性肺炎 (IP) を合併するが、中でも急性/亜急性 IP (DM-acute/subacute IP: DM-A/SIP) は、治療に反応しない場合、数週から数ヶ月の経過で呼吸不全が進行し死亡する予後不良な疾患である。近年、DM-A/SIP に対して、ステロイド剤とシクロスポリン A (Cyclosporin-A: CSA) の併用治療の有効性が報告されているが、DM-IP の治療における CSA の標準的な投与方法が決められていないため、CSA の有効性に関して一定の見解が得られていなかった。そこで、申請者は本研究において、DM-A/SIP に対するプレドニゾロン (Prednisolone: PSL) と CSA の併用療法を行い、CSA の用量、IP 診断から CSA 投与までの期間という側面から、CSA のどのような投与方法が有効で予後を改善するかに関して後ろ向きに検討した。 その結果、IP 診断から CSA 導入までの期間が 15 日以内で、CSA の投与量が 200 mg/日以上群では、他の群に比べ予後が良好であった。			

以上の治療成績からは、DM-A/SIP の診断から早期(15 日以内)に、十分量(200 mg/day 以上)の CSA を導入する治療が、予後の改善に繋がる可能性を示唆している。

本研究は、標準的な治療法が決まっていなかった DM-IP における CSA 療法において、CSA を早期から十分量投与することが有効である可能性を示したもので、今後の DM-A/SIP の治療法の進歩、及び同疾患の予後の改善に貢献すると考えられる。

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)

The Journal of Rheumatology 35 (2): 254-259, 2008