

氏 名	磯 田 健 太 郎
(ふ り が な)	(いそだ けんたろう)
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 26 年 7 月 9 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	Pre-treatment ferritin level and alveolar-arterial oxygen gradient can predict mortality rate due to acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis treated by cyclosporine A/glucocorticosteroid combination therapy: a case control study (シクロスポリン A/グルココルチコステロイド併用療法を用いた皮膚筋炎に合併する急性および亜急性間質性肺炎の死亡率は、治療開始前の血清フェリチン値と肺胞気動脈血酸素分圧較差により予測できる： 症例対照研究)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 森 脇 真 一 教授 岡 田 仁 克 教授 廣 瀬 善 信

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) に合併する急性および亜急性間質性肺炎 (acute/subacute interstitial pneumonia: A/SIP) は glucocorticosteroids (GC) による治療に対して抵抗性であり、数週間から数か月で急速に進行し、死に至る予後不良の病

態である。近年、GC と cyclosporin A (CSA) をはじめとするカルシニューリン阻害薬との早期併用療法により、DM-A/SIP の予後が改善すると報告されている。しかし、こうした治療法でも救命できない予後不良の症例が依然として存在し、治療開始前に予後や重症度を評価できる因子も明らかではない。本研究では、CSA/GC 早期併用療法を行った DM-A/SIP 患者を対象とし、転帰、予後因子、予後因子と生存率との関係について後ろ向きに検討した。

《対象と方法》

2004 年 3 月から 2012 年 4 月の間に、大阪医科大学附属病院に入院した DM-A/SIP の患者 41 例のうち、除外症例（抗好中球細胞質抗体関連血管炎合併 1 例、強皮症合併 1 例、同病院に入院する前に高用量の GC、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤を用いた治療が行われていた 6 例、肝機能障害のため CSA を使用できなかった 1 例）を除いた 32 例を対象とした。DM は Bohan と Peter の基準により診断し、筋症状が乏しい DM (clinical amyopathic DM: C-ADM) は Sontheimer と Gerami 等の基準により診断した。A/SIP の定義は、発症後数日から 3 か月の期間に、呼吸状態、検査所見、動脈血ガス所見、高分解能 CT の画像所見が急速に悪化する間質性肺炎とした。全例で、入院後 平均 4.5 ± 5.3 日目に CSA と prednisolone (PDN) の同時併用療法を初めて開始した。初回投与量は、PDN 0.75 - 1.0 mg/kg/day、CSA 3.5 - 4.5 mg/kg/day とした。CSA は 1 日 1 回・朝食前に内服し、CSA の用量は免疫抑制効果と相関する内服 2 時間後の血中濃度が 1500ng/ml 以上になるように調整した。CSA/PDN 併用療法の開始 24 週間後における転帰により、生存例と DM-A/SIP による死亡例に分け、患者背景、呼吸器症状の出現から治療開始までの期間、治療内容、検査所見を評価した。これらの評価項目の中から予後予測因子を抽出し、各因子と生存率との関係を検討した。

《結 果》

32 人の DM-A/S-IP 患者のうち、生存 25 例、DM-A/SIP による死亡 5 例で、感染症死 2

例であった。DM-A/SIP による死亡例 5 人の平均生存期間は、治療開始後 6.2 ± 2.5 週で、有意に早期に死亡していた ($P < 0.001$)。血清バイオマーカーでは、フェリチンが DM-A/SIP による死亡群で生存群に比べて有意に高値であった ($P < 0.001$)。血清 KL-6 値は DM-A/SIP による死亡群で生存群に比べて高い傾向があったが、有意ではなかった ($P = 0.085$)。動脈血ガス分析では、 PaO_2 と PaCO_2 においては差が認められなかったが、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (P[A-a]O_2) は、DM-A/SIP による死亡群で生存群に比べて有意に開大していた ($P = 0.002$)。

多変量解析の結果、フェリチンと P[A-a]O_2 は、それぞれが独立した予後不良因子であることが明らかになった。ROC analysis により、DM-A/SIP において予後不良となる cut-off 値を、フェリチン 600 ng/ml、 P[A-a]O_2 45 Torr と定めた。24 週間後の生存率は、フェリチン ≥ 600 ng/ml (生存率 28.5 %) の症例は、フェリチン < 600 ng/ml (生存率 100 %) に比べて有意に低かった ($P < 0.001$)。また、 $\text{P[A-a]O}_2 \geq 45$ Torr (生存率 28.5 %) の症例は、 $\text{P[A-a]O}_2 < 45$ Torr (生存率 100 %) に比べて有意に生存率が低かった ($P < 0.001$)。これらの予後因子数が 2 つの場合には全例が死亡し、0 または 1 つの場合に比べて有意に予後が悪かった ($P < 0.001$)。

《考 察》

本研究では、CSA/PDN の早期併用療法を行った DM-A/SIP の患者における予後因子について検討した。その結果、血清フェリチン値と P[A-a]O_2 の上昇は、DM-A/SIP の予後予測因子であり、これら 2 因子を共に有する場合には予後が悪くなることが明らかになった。DM-A/SIP における血清フェリチン値の上昇は、肺泡マクロファージの活性化、つまり、肺の炎症・傷害の亢進を反映すると報告されている。また、予後不良の DM-A/SIP 患者では血清フェリチン値が高くなると報告されている。本研究においても同様の結果が得られ、DM-A/SIP の予後不良例では肺の組織傷害が発症早期から急速に進行していると考えられた。

DM-A/SIP では、肺胞間質の線維化や炎症細胞浸潤により重度の拡散障害を来す。肺胞

における拡散障害の程度は、呼吸機能検査の DLco の低下で示されるが、DM-A/SIP の重症患者では、呼吸困難や縦隔気腫の合併により正確な呼吸機能検査を実施できない。P[A-a]O₂ は動脈血ガス分析により肺泡拡散能を評価できる簡便な方法である。本研究では、P[A-a]O₂ の上昇が CSA/PDN 早期併用療法を用いた DM-A/SIP における予後予測因子となることを初めて明らかにした。これは呼吸機能検査の代用方法として有用であると考えられた。

治療開始時の血清 KL-6 値が高い間質性肺炎の症例は、予後が悪いと報告されている。しかし、DM-A/SIP の場合には、治療前ではなく、治療開始 2~4 週間後の KL-6 値が重症度や予後に関連すると報告されている。本研究でも、DM-A/SIP の死亡例と生存例において治療前の KL-6 値に有意な差はなく、KL-6 は予後予測因子や重症度の評価には役立たないものと考えられた。

《結 論》

本研究では、血清フェリチン値と P[A-a]O₂ が DM-A/SIP の予後予測因子であることを示し、これら 2 因子の組み合わせによりさらに正確な予後予測が可能になるということを示した。これらの検査は、簡便かつすぐに利用可能なスクリーニングツールであり、DM-A/SIP 患者の重症度や予後を層別化し、より積極的な免疫抑制療法の追加の可否を判断する上で有益と考えられる。

論文審査結果の要旨

皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) に合併する急性および亜急性間質性肺炎 (acute/subacute interstitial pneumonia: A/SIP) は、glucocorticosteroids (GC) による治療に対して抵抗性であり、数週間から数か月で急速に進行し、死に至る予後不良の病態である。DM-A/SIP に対する GC と cyclosporin A (CSA) との早期併用療法の有効性が報告されているが、依然として予後不良の症例が存在する。そこで、申請者らは、CSA/GC 早期併用療法を行った DM-A/SIP の患者のうち、どのような症例が予後不良であるのかを明らかにする目的で、転帰、予後予測因子、予後予測因子と生存率との関係について、後ろ向きに検討した。

その結果、DM-A/SIP による死亡群では、生存群に比べ、血清フェリチン値が有意に高値であり、肺泡気動脈血酸素分圧較差 ($P[A-a]O_2$) が有意に開大していた。血清フェリチン値と $P[A-a]O_2$ は、それぞれが独立した予後不良因子であり、CSA/GC 早期併用療法開始 24 週間後の生存率は、フェリチン ≥ 600 ng/ml (生存率 28.5 %) では、フェリチン < 600 ng/ml (生存率 100 %) に比べて有意に低く、 $P[A-a]O_2 \geq 45$ Torr (生存率 28.5 %) では、 $P[A-a]O_2 < 45$ Torr (生存率 100 %) に比べて有意に生存率が低かった。さらに、これらの予後因子数を 2 つとも有する症例は全例が死亡し、0 または 1 つの場合に比べて有意に予後が悪くなるということを示した。

本研究は、簡便かつ一般的に利用可能な血清フェリチン値と $P[A-a]O_2$ が DM-A/SIP の予後予測因子であり、これら 2 因子の組み合わせによりさらに正確な予後予測が可能になるということを示したものである。この成績は、治療開始前の DM-A/SIP 患者の重症度や予後の層別化に利用可能で、重症度ごとの治療戦略の構築、さらには同疾患の予後の改善に有益であると考えられる。

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)

PLOS ONE 9(2): e899610, 2014 Feb

doi:10.1371/journal.pone.0089610