

氏 名	吉 田 周 造
(ふ り が な)	(よ し だ し ゅ う ぞ う)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 27 年 7 月 22 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	Ultrasound evaluation of the effects of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis (関節リウマチに対する白血球除去療法の有効性の 関節エコー検査による評価)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 佐 浦 隆 一 教授 根 尾 昌 志 教授 鳴 海 善 文

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《 目 的 》

関節リウマチ患者 (RA) は、全身の免疫学的異常を主体に関節滑膜の炎症を病態の中心とする慢性疾患である。昨今の薬物治療の進歩に伴い RA の薬物治療は早期からのメトトレキサートや効果不十分例に対する積極的な生物学的製剤の使用が推奨されている。しかし、これらの治療法が効果不十分である患者や肝炎、腎障害、肺障害などの合併症、併存症のために推奨されている治療が実施できない患者も多く、薬物コントロールが不良な RA 患者に対する治療法のひとつとして白血球除去療法 (LCAP) が注目されている。

さて、RA の診断補助、疾患活動性の評価には様々な方法、機器が用いられているが、近年、関節エコー検査 (US) の有用性が数多く報告されるようになった。US は侵襲性が低く、簡易に何度も実施することができ、また、RA の総合疾患活動性指標とも相関するので、RA 治療の有効性評価に US が用いられるようになっている。しかし、US によって

LCAP の有効性を評価した報告はほとんどない。

そこで、本研究では、US 所見が LCAP の治療効果判定や治療効果予測に有用であるか否かを明らかにする目的で、RA 患者の LCAP 前後における US 所見と臨床的所見の関連性について検討を行った。

《対 象》

リウマチ膠原病内科関連 A 病院で 2011 年 4 月から 2012 年 8 月の間に LCAP を行った RA 患者 6 人を対象とした。対象とした RA 患者はすべて 1987 年改定 RA 分類基準を満たし、少なくとも 2 種類以上の抗リウマチ薬を使用しても効果が不十分で、かつ、Disease Activity Score (DAS) 28-Erythrocyte sedimentation rate (ESR) が 5.1 以上の高疾患活動性を示していた。

なお、研究実施にあたっては、研究の主旨を書面と口頭にて対象者に説明を行い、研究参加への同意を書面で得た。

《方 法》

対象者 6 人（平均年齢 67.5 歳：56～75 歳）に対して LCAP を計 7 クール（5 名は 1 クール、1 名は時期を空けて 2 クール）実施した。LCAP はセルソーバ 180 S®を用いて、週 1 回、1 クール 4 週間にわたり 5 回の血球除去を行った。なお、血液処理量は 1 回につき 100 ml/kg を目標に施行した。

RA の疾患活動性を LCAP 前 (0w)、終了 1 週後 (5w)、終了 4 週後 (9w) に評価した。評価項目は DAS28-ESR、ESR、CRP とし、US は 0w と 5w に Xario® SSA-660A、プローブは 12-MHz のリニア型を使用して、28 関節（両肩、両肘、両手首、両膝、両 1-5 近位指節間関節 1-5 中手指節間関節）の評価を行った。滑膜肥厚の程度を Gray Scale (GS)、滑膜炎の程度を Power Doppler (PD) にて、それぞれ EULAR-OMERACT が採用している半定量法 (0-3) で評価し、GS 所見、PD 所見と疾患活動性との関連を検討した。

《結 果》

まず、LCAP の実施前後およびその後の経過を含めて、炎症マーカーである CRP や ESR は殆ど変化しなかった（それぞれ 5w : $p = 0.75$ 、 $p = 0.92$ 、9w : $p = 0.56$ 、 $p = 0.67$ ）。

一方、関節腫脹や関節痛など臨床所見の評価、自覚的改善度などを含む DAS28-ESR は 0w で 6.25 ± 0.78 であったが、5 回の LCAP 実施後の 5w の時点で 5.28 ± 1.76 、9w の時点で 4.88 ± 1.78 となり、LCAP 実施前の 0w と比較して疾患活動性の低下傾向を示したが、統計学的に有意ではなかった（それぞれ $p = 0.078$ 、 $p = 0.078$ ）。また、US の変化でも GS score の 28 関節の総数（total GS score）は、0w と 5w の時点で有意な差はなかった。しかし、PD score の 28 関節の総数（total PD score）は 0w の 17.3 ± 11.6 が 5w の時点では 13.0 ± 10.5 へ有意に低下していた（ $p = 0.0469$ ）。

そこで、total PD score と DAS28-ESR、ESR、CRP との関係を検討したところ、0w、5w とともに total PD score と ESR、CRP との間には関連性は認めなかったが、DAS28-ESR との間には相関を認めた（それぞれ $r = 0.80$ 、 $p = 0.0315$ 、 $r = 0.81$ 、 $p = 0.025$ ）。さらに、関節炎の程度が中程度以上を示す PD ≥ 2 以上の関節数（PD ≥ 2 joint counts）の治療期間中の変化として、0w の PD ≥ 2 以上の関節数で 5w の PD ≥ 2 以上の関節数を除した PD ≥ 2 joint counts（5w/0w）を算出し、DAS28-ESR の治療期間中の変化の割合（DAS28-ESR 5w/0w および DAS28-ESR 9w/0w）との関係を検討したところ、PD ≥ 2 joint counts（5w/0w）は DAS28-ESR 5w/0w および DAS28-ESR 9w/0w と強い相関を認めた（それぞれ $r = 0.79$ 、 $p = 0.0356$ 、 $r = 0.93$ 、 $p = 0.0022$ ）。一方、炎症マーカーである CRP や ESR の変化と PD ≥ 2 joint counts（5w/0w）の間の相関は弱かった。

《考 察》

今回の検討では、LCAP の実施前後では炎症マーカーである CRP や ESR は殆ど変化しなかったが、DAS28-ESR は疾患活動性の低下傾向を示した。DAS28-ESR の変化については統計学的有意差が得られなかったが、臨床所見の改善を示す症例が多かったことから、今後、対象症例数を増やすことにより、統計学的有意差の有無が明らかになると期待され

る。

LCAP では実施前後で炎症マーカーが大きく変化しないので、治療効果判定に難渋することが多い。しかし、炎症マーカーの変化が小さいにもかかわらず、臨床症状の改善を認める患者も少なからず存在し、LCAP の治療効果判定方法の確立が必要である。

本研究では、US を用いた関節炎の血流評価 (total PD score) や形態学的変化の評価 ($PD \geq 2$ joint counts (5w/0w)) により、臨床症状の評価を含む DAS28-ESR の改善を捉えることが可能であることが明らかとなり、LCAP の治療効果判定に US が有用である可能性が示された。さらに、 $PD \geq 2$ joint counts (5w/0w) は DAS28-ESR 9w/0w と強い相関を認めたことから、US による LCAP 実施後の効果予測の可能性も示された。

すなわち、すべての期間を通して、低侵襲で簡易に何度も実施することができる US は、一般的な炎症マーカーよりも LCAP の効果判定や治療効果の予測に有用である可能性が大きい。

《結 論》

一般的な炎症マーカーの変化で効果判定が困難な LCAP の治療効果の判定には、US の total PD score、 $PD \geq 2$ joint counts (5w/0w) が有用であり、 $PD \geq 2$ joint counts (5w/0w) は LCAP 実施 1 ヶ月後の治療効果発現の予測指標となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

近年、関節リウマチ (RA) の薬物治療は早期からのメトトレキサートや生物学的製剤の使用が推奨されているが、薬物治療が効果不十分な患者、あるいは肝炎、腎障害などの合併症、併存症のために推奨されている治療が実施できない患者も多い。代替治療法として白血球除去療法 (LCAP) が注目されているが、LCAP は炎症マーカーによる効果判定に難渋することが少なくない。

そこで申請者は、RA の診療現場で頻用されている関節エコー検査 (US) に着目し、LCAP の治療効果判定に US が有用かどうかを検討した。

その結果、EULAR-OMERACT らの半定量法 (0-3) に準じて US 下での 28 関節 (両肩、両肘、両手首、両膝、両 1-5 近位指節間関節 1-5 中手指節間関節) の滑膜肥厚の程度を Gray Scale (GS)、滑膜炎の程度を power Doppler (PD) で評価したところ、28 関節の PD score の総数である total PD score は、LCAP 開始前 (0w)、終了 1 週間後 (5w) とともに Disease Activity Score (DAS) 28-Erythrocyte sedimentation rate (ESR) と相関することを明らかにした。さらに、関節炎の程度が中程度以上を示す PD2 以上の関節数 (PD $\geq$ 2 joint counts) の治療期間中の変化は、治療期間中 (0-5w) および治療期間後 (0-9w) の DAS28-ESR の変化と強く関連することを示した。

すなわち、US が LCAP を施行した RA 患者の治療効果判定に有用であることを示し、さらに、LCAP 終了 1 週間後に US を行うことにより、その後の治療反応性を予測できる可能性も明らかにした。

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)

Therapeutic Apheresis and Dialysis 18(5): 509-514, 2014