

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 栗田 崇史

膠原病に伴う間質性肺病変の予後とその予測因子及び治療法に関する研究  
(The treatment, prognosis and its predictive factors of interstitial lung diseases  
associated with autoimmune diseases.)

【背景】膠原病患者の間質性肺病変（ILD）は高頻度であり、時に予後を規定するが、その疫学データは少ない。さらに個々の疾患病態により治療方針は多様であり、一部の病態を除いて未だコンセンサスが得られていない。予後改善のために、疫学データの構築及び標準的治療プロトコルの確立が求められている。

### 第一部

【目的】膠原病患者におけるILDの臨床的特徴、予後及びその規定因子を明らかにする

【方法】2006年9月から2009年8月の間に当科に通院歴のある膠原病患者（全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症、多発性筋炎（PM）、皮膚筋炎（DM）、血管炎症候群）637名から高分解能コンピュータ断層スキャン検査でILDと診断され、1年以上観察できた154名の対象の臨床データを後ろ向きに解析した。画像所見は便宜的にNSIP、UIP、COP、LIP、DADの5群に、臨床経過は改善、不変、増悪の3群にそれぞれ分類した。

【結果】対象の年齢中央値は54歳（18歳-83歳）、観察期間の中央値は56ヶ月（12～433ヶ月）であった。基礎疾患の内訳は、筋炎が最多で52名（39%）、以下、強皮症37名（28%）、SLE23名（18%）、血管炎20名（15%）であった。画像分類の内訳はNSIPパターンが61%で最多であった。基礎疾患ごとに画像分類の内訳を見ると、筋炎、強皮症でNSIPパターンが多く、血管炎、SLEでUIPパターンがやや多い傾向があった。基礎疾患ごとの臨床経過は、筋炎で改善・増悪ともに最も多く、多様な臨床経過を辿っていた。一方、強皮症、血管炎では不変の割合が比較的多かった。単変量解析では有意な増悪因子として、喫煙（OR 2.65、95%CI 1.1 - 6.39）が抽出された。画像分類ではDADパターンが全例死亡しており、有意な増悪因子であった。SLE（OR 3.25、95%CI 1.22 - 8.64）、COPパターン（OR 10.73、95%CI 3.43 - 33.58）は有意な改善因子であった。強皮症（OR 0.16、95%CI 0.04 - 0.71）は改善に対して有意に抑制的であった。NSIPに絞った解析では、有意な改善因子として、SLE（OR 17.22、95%CI 2.9 - 102.4）、抗Sm抗体陽性（OR 14.4、95%CI 1.35 - 153.1）が抽出され、強皮症（OR 0.10、95%CI 0.01 - 0.8）は改善に対して有意に抑制的であった。

【結語】膠原病に伴うILDの基礎疾患は筋炎が最も多く、その臨床経過は多様で増悪例も最も多かった。強皮症は筋炎に次いで頻度が高いが、臨床経過はそのほとんどが不変であった。膠原病に合併したILDの予後改善には、筋炎に続発するILDの予後予測因子の同定及び標準的治療の確立が重要であると考えられた。

## 第二部

【目的】DM・PMに続発するILDの予後規定因子を明らかにする。

【方法】2000年1月から2011年10月に当院へ入院し、2011年10月の間に当科に入院して初回治療を行った間質性肺病変合併PM・DM患者を対象とした。一次エンドポイントは治療開始から再発、死亡、または重篤な感染症を発症するまでの期間とした。二次エンドポイントは、原因を問わず治療開始から死亡までの期間とした。再発の定義は、プレドニゾロン換算で0.5mg/kg以上のステロイドでの再治療を要するものとした。重篤な感染症の定義は、入院治療または入院期間の延長を要するものとした。一次エンドポイント及び二次エンドポイントを単変量解析で比較し、P値が0.1以下となる背景因子のうち内部相関のあるものを除外し、得られた候補からCox比例ハザードモデルによる多変量解析にて予後因子の同定を行った。抽出した予後因子はROC解析にて正確性の確認を行った。

【結果】対象は46例で、の年齢中央値は53歳(15歳～84歳)、観察期間の中央値は18.7ヶ月(1.0～121.3ヶ月)であった。3年イベントフリー生存率は60.6%、3年生存率は81.3%であった。死亡、再燃及び重篤な感染症の独立した有意な危険因子として、蜂巣肺(HR 26.7; p<0.001)、DM(HR 7.84; p=0.009)、amyopathic DM(HR 7.25; p=0.007)、肺病変の範囲50%以上(HR 6.0; p=0.029)、2ヶ月以内の急速進行例(HR 6.0; p=0.003)、が抽出された。死亡の独立した有意な危険因子として、蜂巣肺(HR 24.1; p=0.007)、CK正常(HR 17.5; p=0.014)、年齢(10歳毎: HR 3.52; p=0.009)が抽出された。予後不良因子、生命予後不良因子ともに、ROC曲線により高い予測精度を持つことを確認した(それぞれAUC=0.845, 0.842)。

【結論】蜂巣肺、DM、amyopathic DM、広範囲の肺病変、2ヶ月以内の急速進行例はIP合併筋炎の予後不良因子である。

## 第三部

【目的】PM/DMに続発するILDに対するタクロリムスの治療効果を明らかにする

【方法】2000年1月から2013年7月に当院で初回治療を行ったILD合併PM/DM患者を対象とした。対象をタクロリムス群、従来治療群の2群に分け、一次エンドポイントを死亡・再発・重篤な有害事象としたイベントフリー生存率、二次エンドポイントをILDによる死亡・再発とした無病生存率とし、両群の治療成績を比較した。生存曲線は傾向スコアを用いた重み付け(IPTW法)を用いて補正した。タクロリムス群におけるイベント発生の危険因子をCox比例ハザードモデルによる多変量解析にて抽出した。

【結果】対象は49例で、観察期間の中央値は25.7ヶ月(IQR 12.0～46.5ヶ月)であった。タクロリムス群(n=25)は従来治療群(n=24)と比較し、有意にイベントフリー生存率(HR 0.32, p=0.008)、無病生存率(HR 0.25, p=0.005)が優れていた。両群の安全性に明確な差は認められなかった。多変量解析によるタクロリムス群の独立した予後不良因子は、蜂巣肺(HR 16.4、95%CI 1.58–181.7)、皮膚筋炎(HR 9.06、95%CI 3.2–255.2)、FVC 80%以下(HR 6.16、95%CI 1.04–36.5)、急速進行性(HR 28.6、95%CI 1.20–68.5)であった。

【結論】PM/DMに続発するILDに対するタクロリムスの併用療法は、有意に生命予後及び再発率を改善した。