

氏 名 ・ (本籍)	奈良 瑞穂 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 890 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease (clinically amyopathic dermatomyositis の有用な予後予測因子としての血清 IL-6 値)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 眞鍋 求 (副査) 教授 今井 由美子 教授 南谷 佳弘

学 位 論 文 内 容 要 旨

論 文 題 目

Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease

(clinically amyopathic dermatomyositis の有用な予後予測因子としての血清 IL-6 値)
申請者氏名 奈良 瑞穂

研 究 目 的

皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) とは、皮膚症状や筋症状が特徴的で、しばしば間質性肺障害 (interstitial lung disease : ILD) を呈する。臨床的に様々な分類がある中、典型的な皮膚症状を呈するものの筋症状に乏しい clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) という病態はしばしば急速進行性間質性肺炎 (rapidly progressive ILD : RP-ILD) を発症し、治療抵抗性で予後不良である。RP-ILD を発症した CADM 症例は 6 カ月生存率が 40.8% との報告もあり、予後予測因子の同定が重要である。

これまで、血清フェリチン値や interleukin-18 (IL-18)、抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) 抗体などが CADM 症例でバイオマーカーとして測定されている。抗 MDA5 抗体陽性 CADM 症例では血清フェリチン値や血清 IL-18 値の高値が予後不良と関連するなどといった報告も認められる。また、血清フェリチン値、血清 IL-18 や IL-6 値の高値が macrophage activation syndrome (MAS) と関連し、MAS の発症した成人ステイル病や全身性エリテマトーデス、DM などの自己免疫疾患で高値が報告されている。しかし、血清 IL-6 値と RP-ILD を伴う CADM と、その予後についての関連は未だ不明である。

本研究では、CADM における生存群・死亡群において、治療前の臨床症状や検査データについて比較を行い、予後に関連する因子の同定を行った。

研 究 方 法

1997 年から 2013 年まで秋田大学医学部附属病院に入院した 12 名の CADM 症例について後方視的に検討した。全例、皮膚症状と急速に進行する呼吸器症状を呈し、筋症状には乏しいしは認めず、Sontheimer の診断基準において CADM と診断された症例であった。オーバーラップ症候群は除外した。臨床データは入院時のものを用い、筋力低下は徒手筋力テストで評価した。検討は、年齢、性別、皮膚・筋・呼吸器症状・発熱の有無、肝酵素 (aspartate aminotransferase : AST、alanine aminotransferase : ALT)、胆道系酵素 (lactate

dehydrogenase: LDH)、筋酵素 (creatine kinase : CK、aldolase)、KL-6、surfactant protein-D (SP-D)、C-reactive protein (CRP)、フェリチン、血清中の抗核抗体・抗 Jo-1 抗体・抗 MDA5 抗体の力価、血清 IL-6 値、alveolar-arterial oxygen differences (A-aDO₂)、治療薬について行った。

研 究 成 績

12 名の CADM 症例は 6 名が生存群、残り 6 名が死亡群であった。平均年齢は生存群で 50.2 歳、死亡群で 54.1 歳、性別は生存群は全例女性、死亡群で 2 例男性であったが有意差は認めなかった。全例皮膚症状と呼吸困難感を呈しており、死亡群の 2 例に筋症状を認めた。両群において、AST、ALT、LDH、CK、aldorase、CRP、フェリチン、KL-6、SP-D、A-aDO₂ に有意差は認めなかった。また、初期治療の開始時期や治療内容、抗 MDA5 抗体値の有無や力価においても有意差は認めなかった。血清 IL-6 値は、死亡群が生存群より有意に高値であった。(7.2 ± 1.6 vs 28.5 ± 21.0 pg/mL ; *P*=0.009) 単回帰分析では、血清 IL-6 値は唯一の予後不良因子であったが、逐次重回帰分析では血清 IL-6 値は明らかな予後不良因子ではなかった。ROC 曲線を用いて解析したところ、血清 IL-6 値が 9 pg/mL がカットオフ値とすると、血清 IL-6 値が 9 pg/mL 以上では有意に死亡率が高かった。

結 論

RP-ILD を伴う CADM 症例において、血清 IL-6 値は予後予測に役立ち、血清 IL-6 の値によって早期における免疫抑制療法の強度を決定しうる。

学位（博士 - 甲）論文審査結果の要旨

主 査：眞鍋 求

申請者：奈良瑞穂

論文題名：Serum interleukin 6 levels as a useful prognostic predictor of clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease

（clinically amyopathic dermatomyositis の有用な予後予測因子としての血清 IL-6 値）

要旨

申請者らの研究は、皮膚筋炎 (dermatomyositis：DM) のうち、典型的な皮膚症状を有するが筋炎症状に乏しく、高率に急速進行性間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial lung disease：RP-ILD) を来たす clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) 症例を対象として、予後や病勢に関連する因子を検討したものである。対象を生存群と死亡群に分類し、入院時・治療開始前の臨床症状や臨床検査所見を比較検討したところ、血清 IL-6 値が死亡群で有意に高値であることが明らかとなった。また、ROC 曲線を用いて血清 IL-6 値が 9pg/ml 以上の群では 9pg/ml 未満の群より有意に生存率が低かった。単回帰分析では血清 IL-6 値と予後との間に有意な相関を認めた。これにより、血清 IL-6 値が高値の群では死亡率が高く、CADM の予後因子となる可能性が示唆された。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

CADM はこれまで、血清フェリチン値や血清 IL-18 値、抗 melanoma-differentiation-associated gene 5 抗体 (抗 MDA5 抗体) の力価等が病勢に関連するという報告がなされていたが、予後との関連を検討した報告はなく、本報告が嚆矢となる。また、ステロイドの他、早期からシクロスポリンやシクロホスファミドなどの免疫抑制剤を

併用する combination therapy が CADM の予後を改善するという報告が散見されていた。しかし、本研究での血清 IL-6 高値群では combination therapy を施行しても死亡している例が多く、血清 IL-6 高値群ではこの治療法の有効率が低い可能性が示唆され、この点も斬新であろう。

2) 重要性

DM の有病率は 2～5 人/10 万、CADM はそのうちの 2 割程度と言われている。CADM は患者数が少ないものの、一度 RP-ILD を発症すると 6 カ月生存率は 4 割程度との報告があり、病勢や予後を早期から予測する因子の同定が急がれる。本研究では血清 IL-6 値が予後予測因子に有効である可能性が示唆され、病初期に血清 IL-6 値を測定することで予後良好群には過剰な治療は行わない等、治療内容の決定にも役立ち、臨床的に重要性が高いと言える。

3) 実験の正確性

バイアスのないように全例入院時・治療開始前の血清や所見・検査結果を用いて検討している。また、解析にあたっては検討する内容に応じて適切な統計学的処理がなされている。研究結果の妥当性を担保するに十分な客観性、正確性を有していると判断される。

4) 表現の明瞭さ

CADM の予後予測因子としての意義を解明するため背景、研究方法、結果および考察について明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。