

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	上野賢一
論文審査担当者	主査 樋口京一 副査 本田孝行・加藤博之
論文題目 Advantage of administering tacrolimus for improving prognosis of patients with polymyositis and dermatomyositis (多発性筋炎および皮膚筋炎患者における予後改善のためのタクロリムス導入の有用性)	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景と目的】</p> <p>多発性筋炎 (polymyositis ; PM) および皮膚筋炎 (dermatomyositis ; DM) は、皮膚や骨格筋を病変の主座とする自己免疫疾患である。炎症性サイトカインの発現やリンパ球の活性化は疾患の発症に関わる免疫学的な要因であり、特に T 細胞を介した免疫応答による組織障害が病態の重要な背景として示されている。治療は、第一選択薬として副腎皮質ステロイドが導入される。しかしながら、副腎皮質ステロイド単剤で治療された場合、その減量過程で再燃を呈する患者も少なくない。また、副腎皮質ステロイド長期投与に伴う骨粗鬆症や感染症などの有害事象も問題となる。プレドニゾロン (prednisolone ; PSL) の減量効果とともに、皮膚・骨格筋症状の予後を改善させる効果を期待して、免疫抑制薬の併用療法が考慮される。タクロリムス (tacrolimus ; TAC) は、カルシニューリンの阻害を介して細胞内シグナル伝達を抑制することで、T 細胞の活性化とインターロイキン 2 の発現を制御する免疫抑制薬である。難治性 PM および DM 患者に対して TAC が有効であった報告も散見される。今回の研究では、PM および DM 患者を対象として、PSL 治療に加えて TAC を導入した患者の予後改善効果を後方視的に調査し、TAC 併用療法の臨床的な有用性について検討を行った。</p>	
<p>【方法】</p> <p>2003 年 7 月から 2015 年 10 月の間に当科で治療を開始した PM および DM 患者を対象として、その診療録を調査した。PM/DM の診断は、Bohan and Peter の基準、および Gerami らの基準を用いて行った。悪性腫瘍、感染症、および重症間質性肺炎を合併した患者は研究対象から除外した。66 名の PM/DM 患者 (PM 28 人, DM 38 人) を研究対象とし、PSL 単剤で治療した患者を“PSL 単独群”、初期から TAC と PSL を併用した患者を“TAC 併用群”とした。また、PSL 単独群で治療経過中に再発し、その後から TAC を追加投与した患者は“TAC 追加群”とした。血清 CK 値、PSL 投与量、徒手筋力テストにより対象とする 6 箇所筋力をスコア化した MMT-6 を調査し、各群間で比較を行った。また、皮膚症状および骨格筋所見の増悪をエンドポイントとして、Kaplan-Meier 法を用いた治療予後の評価を行った。</p>	
<p>【結果】</p> <p>PSL 単独群は 39 名 (PM 16 名, DM 23 名)、TAC 併用群は 27 名 (PM 12 名, DM 15 名) であった。性別、年齢、血清 CK 値、MMT-6、および自己抗体の有無に関して、治療開始前の 2 群間に有意差は認めなかった。TAC 追加群は 18 名で、TAC の追加時期は PSL 開始後 4.8 ± 7.6 ヶ月であった。TAC の平均血中トラフ濃度は、TAC 併用群と TAC 追加群の間で有意差はなかった。TAC 併用群では PSL 単独群に比べ、PSL の初期投与量が有意に少ない傾向であった。また、TAC 併用群では PSL 単独群に比べ、再発が少なく有意に寛解が維持されていた。TAC 併用群の MMT-6 の評価では、DM 患者で治療開始 1 ヶ月後に、PM 患者で 3 ヶ月後に有意な回復が示された。特に DM 患者では全例が 6 ヶ月で完全回復を示した。</p>	

TAC 追加群でも DM 患者では, TAC 追加 1 ヶ月後に MMT-6 の有意な改善を認めた. TAC 追加群の PM 患者では, TAC 追加 3 ヶ月の時点で, PSL 開始前の MMT-6 に比して有意な改善が示された. DM 患者の皮膚症状は, TAC 併用群で全例, 治療開始 1 ヶ月後に改善した. TAC 追加群でもほぼ同様の経過であったが, 1 名のみ皮膚症状の改善に TAC 追加後約 6 ヶ月間を要した. 血清 CK 値の推移に関しては, TAC 併用群および TAC 追加群の両群で, PM 患者および DM 患者ともに TAC 開始後 1 ヶ月で CK 値の有意な低下が示された. PSL の減量効果に関して, TAC 併用群では DM 患者および PM 患者ともに, 治療開始 1 ヶ月後には有意な減量効果が示された. TAC 追加群では, DM 患者で TAC 追加 1 ヶ月後に, PM 患者では 8 ヶ月後に, TAC 追加時の PSL 投与量に比して有意な減量効果が示された.

【考察】

DM および PM 患者の治療において, 初期から TAC を併用することは, 寛解率の有意な維持とともに PSL の減量効果にも寄与し, PSL 単剤療法に比して明らかに有用であると考えられる. また, 再発後の TAC 追加投与であっても, 皮膚症状や骨格筋所見の改善とともに PSL 減量効果を有意に促進する効果が証明された. 以上より, DM/PM の治療戦略として TAC を併用する事は, 寛解導入に有用である事は勿論, 有害事象を回避する一助にもなると考えられた.