京都大学	博士（　医学　）	氏　名	辻　　英　輝
論文題目	Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis （抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎合併皮膚筋炎患者に対するステロイド、タクロリムス、シクロフォスファミド併用療法の有効性と安全性に関する多施設前向き研究）		

（論文内容の要旨）

【目的】皮膚筋炎（dermatomyositis, DM）は筋・皮膚・肺などを障害する全身性自己免疫疾患であり、様々な病型が存在する。抗 melanoma differentiation-associated gene 5（MDA5）抗体陽性の DM 患者では高率に急速進行性の間質性肺炎（interstitial lung disease, ILD）による呼吸不全を呈し、従来の治療法では 6 ヶ月生存率は 28-66%と最も予後不良な一群とされている。この疾患の標準治療は確立されていないが、最近、高用量ステロイド、カルシニューリン阻害薬、およびシクロフォスファミド大量静注療法（IV CYC）による三剤併用免疫抑制療法の有効例が報告されている。そこで抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD に対する三剤併用レジメンを策案し、その有効性と安全性について検証するため多施設共同前向き臨床試験を主導した（倫理委員会受付番号 C0850-2、UMIN000014344）。

【方法】2014 年から 2017 年まで、5 施設で新規発症の抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者を登録した。診断と同時に高用量ステロイド（1mg/kg/日）、タクロリムス（12 時間後目標血中濃度 10-12ng/ml）、IV CYC（500-1000mg/m^2, 2-4 週毎, 計 10-15 回）による治療を開始した（レジメン群）。レジメン開始後に呼吸状態が悪化した場合は追加治療（血漿交換療法（PE））が許容された。観察期間は 52 週間で、臨床症状の評価（0 週）、血液/尿検査・胸部 CT（0、4、8、12、16、24、52 週）、血液ガス（0、12、24、52 週）、呼吸機能検査（0、12、24 週）を行った。主要エンドポイントは 6 ヶ月生存率、二次エンドポイントは 12 ヶ月生存率、血液検査、呼吸機能、胸部 CT 画像の改善および有害事象の検証である。比較対照には 2 つの Historical control 群を設けた：疾患の悪化ごとに免疫抑制薬を追加した群（ステップアップ療法群、2001-2008 年）、三剤併用療法を行ったが PE を併用しなかった群（三剤併用療法非 PE 群、2008-2013 年）。

【結果】6 ヶ月生存率はレジメン群がステップアップ療法群（n=15）より有意に高かった（89%対 33%, p<0.0001）。ステップアップ療法群はレジメン群に比べ、免疫抑制薬の開始が約 20 日遅く、 IV CYC の投与間隔は長く、追加治療として PE がほとんど施行されていなかった（31%対 7%）。また、診断後 7 日間以内に投与された薬剤数に基づいてステップアップ療法群をサブ分類すると、薬剤数が多いほど生存率が改善する傾向があったが、最初から三剤併用を行うレジメン群の方がより生存率が高かった。

レジメン群と三剤併用療法非 PE 群（n=17）を比べると 6 ヶ月生存率は 89%対 71%(p<0.09)であった。レジメン群（n=29）では治療開始 52 週間で抗 MDA5 抗体価・フェリチン値が低下し、胸部 CT スコアと肺活量の改善がみられた。有害事象としてサイトメガロウイルス（CMV）の再活性化、腎機能障害、不眠症、電解質異常、血糖値上昇がみられた。レジメン群の死亡例は全て ILD の悪化によるものであったが、CMV の再活性化（n=3）、ニューモシスティス肺炎（n=2）、敗血症（n=2）の併存がみられた。

【結論】早期の三剤併用免疫抑制療法は抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD に有効であり、さらに難治例には PE の追加が有効な可能性がある。治療中は日和見感染や腎機能の注意深いモニタリングが必要である。

（論文審査の結果の要旨）

本論文は抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎合併皮膚筋炎患者に対するステロイド、タクロリムス、シクロフォスファミドによる三剤併用免疫抑制療法に関して多施設共同前向き臨床試験を行い、その有効性と安全性を明らかにしたものである。

この研究では抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎合併皮膚筋炎患者に対し、早期から三剤を併用するレジメン群と、疾患の悪化ごとに免疫抑制薬を追加した群（ステップアップ療法群：ヒストリカルコントロール）が比較された単腕前向き試験である。レジメン群は主要エンドポイントである 6 ヶ月生存率（89%対 33%, p<0.0001）、二次エンドポイントである 12 ヶ月生存率ともにヒストリカルコントロールよりも有意な改善が認められた。さらに、レジメン群では治療開始後 52 週間の血液検査結果、呼吸機能、胸部 CT 所見の改善も認められた。本試験の結果より、早期からの三剤併用免疫抑制療法を行うことが抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎合併皮膚筋炎に有効であることが示された。また、三剤併用レジメンによる有意な重篤有害事象の増加は認められなかったが、治療期間中は日和見感染症や腎機能障害の管理に注意が必要であることが示唆された。

以上の研究は未だエビデンスが極めて乏しい間質性肺炎合併皮膚筋炎に対する治療法の確立と標準化、エビデンス形成に貢献し、実臨床において本疾患患者の生命予後改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（　医学　）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 12 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降