

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 近藤 惇一



論 文 題 目

「Investigation of poor prognostic factors in patients with asymptomatic dermatomyositis.」  
(無症候性皮膚筋炎患者における予後不良因子の検討)

指 導 教 授 承 認 印

山岡 邦宏



## Investigation of poor prognostic factors in patients with asymptomatic dermatomyositis.

(無症候性皮膚筋炎患者における予後不良因子の検討)

氏名 DM19012 近藤惇一

[背景] 特発性炎症性筋障害(IIM)は骨格筋の炎症に伴う筋力低下を伴う疾患群であり、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)はその主要なサブタイプである。PM/DM は筋炎関連自己抗体の出現が特徴であり、抗 aminoacyl-tRNA synthetase (ARS) 抗体や抗 Mi-2 抗体などの出現が知られている。臨床的筋無症候性皮膚筋炎(Clinical amyopathic dermatomyositis: CADM)は臨床的に明らかな筋症状が乏しいことを臨床的特徴とする皮膚筋炎の一型であり、筋炎の特異抗体の一つである抗 myeloma differentiation-associated gene 5(MDA5)抗体が高率に陽性となる。PM/DM の生命予後は間質性肺疾患 (ILD) や悪性腫瘍の合併例で特に不良であり、CADM では急速進行性 ILD(RP-ILD)を呈すると生命予後不良である。近年では CADM の早期診断および早期集学的治療により生命予後が改善しつつあるが、救命例にも慢性呼吸不全を併発し在宅酸素療法(HOT)が必要となる症例が含まれ QOL の低下が課題である。CADM における RP-ILD の生命予後関連因子としては抗 MDA5 抗体の存在や診断時の血清フェリチン値などが知られているものの、慢性呼吸不全に関連する因子についてはまだ議論が乏しい。

[目的] 臨床的筋無症候性皮膚筋炎(Clinical amyopathic dermatomyositis: CADM)における全死亡または、呼吸不全関連死および在宅酸素療法 (HOT) が導入された呼吸不全に関連する因子を明らかにすること。

[方法]2013 年から 2021 年までに当施設で、皮膚生検によって確認された古典的 DM に特徴的な皮膚症状が存在し、かつ近位筋の筋力低下を臨床的に認めない DM を CADM とし、寛解導入療法を行った症例を対象とした。ILD の存在は、コンピュータ断層撮影 (CT) 画像に基づいて 2 人の放射線科医が診断した。RP-ILD は、3 ヶ月以内に呼吸器症状または CT 画像の悪化がある場合と定義した。最終観察時点での呼吸不全関連死および持続的酸素投与療法の継続を CADM に伴う末期肺疾患とし、その発生に関連した臨床的因子を COX 比例ハザードモデルと名義ロジスティックを用いて後ろ向きに解析した。すべての患者からインフォームドコンセントを得るとともに、本研究は北里大学医学部の施設倫理委員会で承認されている。(B21-144)

[結果] CADM と診断された患者(N=31、女性 24)は 57.0 歳(中央値、IQR 47.0, 67.歳)であった。25 名(86.2%)が抗 MDA5 抗体(Ab)陽性で、4 名(17.4%)が抗 ARS 抗体陽性であった。27 名(87.1%)が間質性肺疾患(ILD)と診断され、8 名(25.8%)の患者に喫煙歴があった。診断時の血清 KL-6 とフェリチンはそれぞれ  $768.65 \pm 523.90$  (平均 $\pm$ SD) U/ml と  $490.65 \pm 609.41$  ng/ml であった。経過中に 17 名(54.8%)が RP-ILD と診断され、全例が抗 MDA5 抗体陽性であった。8 例が死亡、全例呼吸不全関連死であった。COX 比例ハザードと名義ロジスティック解析の何を用いても、死亡の関連因子として年齢及び抗 MDA5 抗体価と血清 Alb 値が有意な関連因子として抽出された。生命予後に関して ROC 曲線を用いて算出したそれぞれの cut off 値は、年齢 61 歳 (AUC 0.804)、抗 MDA5 抗体価 3100 U/ml (AUC 0.886)、血清 Alb 値 3.1 mg/dl (AUC 0.889)であった。10 例で呼吸不全、呼吸不全関連死は 8 例、HOT 導入が 2 例だった。名義ロジスティック解析を用いた呼吸不全関連因子は発症年齢と抗 MDA5 抗体価と血清 Alb 値であった。ROC 曲線を用いて算出した cut off 値は、年齢 61 歳 (AUC 0.836)、抗 MDA5 抗体価 1700 U/ml (AUC 0.931)で血清 Alb 値 3.1 mg/dl (AUC 0.771)、

であった。上記、診断時関連因子の組み合わせによる死亡リスクを推測した。リスクスコアを関連因子の数と定義し、リスクスコアが 1、2 および 3 の患者の死亡率は、それぞれ 11.1%、50%、および 85.6%であり、リスクスコア 0 では死亡例はみられなかった。更に呼吸不全関連因子のリスクスコアは 1、2 および 3 の患者の発生率は、それぞれ 9.1%、75.0%、および 85.7%であり、リスクスコア 0 では死亡と同様に呼吸不全はみられなかった。

[結論]CADM 患者において寛解導入治療を行う際には、年齢および診断時抗 MDA5 抗体価と血清 Alb 低値が死亡及び呼吸不全の予後関連因子となる。リスクスコアの累積は死亡及び呼吸不全の発生率を高める。