

氏 名	榎野 秀彦
(ふりがな)	(まきの ひでひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第55号
学位審査年月日	令和5年1月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Prognostic factors affecting respiratory-related death in patients with rheumatoid arthritis complicated by interstitial lung disease: An ANSWER cohort study (間質性肺疾患を合併した関節リウマチ患者の呼吸関連死に影響を及ぼす予後因子: ANSWER コホート研究)
論文審査委員	(主) 教授 藤阪 保仁 教授 玉置 淳子 教授 西川 浩樹

学位論文内容の要旨

《目的》

関節リウマチ(以下 RA)は進行すれば関節破壊をきたす全身性の自己免疫疾患である。間質性肺疾患(以下 ILD)は RA 患者の 28-67%に合併し、予後不良に最も影響する。RA-ILD の予後不良因子として、男性、高齢、胸部 CT 画像における通常型間質性肺炎パターン、ILD 範囲の拡大、ILD 急性増悪が報告されているが、いずれも少数施設かつ少数例での検討に留まる。RA の疾患活動性、治療内容、各種血清学的指標の経時的変化と予後との関連はいまだに十分に解明されていない。そこで申請者は、RA 患者を対象とした多施設コホート研究のデータベースを用いて、RA-ILD 患者における呼吸器関連死に関連する臨床的因

子を検討した。

《対象、方法》

2009年から2019年の期間において、関西多施設RAコホートデータベースから抽出されたRA症例を対象とした。RAは1987年米国リウマチ学会（以下ACR）もしくは2010年ACR/欧州リウマチ学会の分類基準に基づいて診断した。ILDは、胸部高分解能CT所見から、放射線科医によって診断された。ILD急性増悪、ILD慢性進行、感染性肺炎、肺癌など各主治医が呼吸器関連死の原因と判定した病態を抽出した。呼吸器関連以外の原因で死亡した症例は解析から除外した。ILD診断時における年齢、性別、喫煙歴の有無、RA罹病期間、リウマトイド因子陽性率/力価、抗シトルリン化ペプチド抗体（以下ACPA）陽性率/力価、血清Krebs von den Lungen-6（以下KL-6）値、疾患活動性指標28関節-C反応性蛋白、単純疾患活動性指標、臨床的疾患活動性指標、治療内容、呼吸器関連死病名を抽出した。更に、診断6か月後及び最終観察時点においても、各RA疾患活動性指標、血清KL-6値、治療内容を抽出した。最終観察時点は、生存例は最終来院時点とし、呼吸器関連死例では合併症に対する治療などの他因子の修飾を低減するために死亡3か月前の来院時点とした。

《結果》

RA-ILD 312症例（呼吸器関連死17例、生存295例）が抽出された。呼吸器関連死17例の内訳は、ILD急性増悪が5例、ILD慢性進行が1例、ニューモシスチス肺炎が5例、細菌性肺炎が3例、肺癌が2例であった。治療内容の推移では、メトトレキサート（以下MTX）の使用率は、診断時から最終観察時点で有意に減少し、タクロリムスとアバタセプトの使用率は、診断時から6か月後及び最終観察時点で有意に増加した。ILD診断時では、生存群と比較して呼吸器関連死群で、有意に年齢が高く、男性の比率が多く、ACPA陽性率が低く、血清KL-6が高値であり、MTXの使用率が低かった（それぞれ $p = 0.001, 0.038, 0.012, 0.016, 0.036$ ）。RA疾患活動性や治療内容は6か月後および最終観察時点において両群間に差を認めなかった。血清KL-6は最終観察時点で呼吸器関連死群で有意に高値であった（ $p = 0.026$ ）。ILD診断時とILD診断6か月後の血清KL-6値の差（以下

Δ KL-6[base-6m]) は呼吸器関連死群で大きい傾向が示され ($p=0.078$)、ILD 診断 6 か月後と最終観察時点の血清 KL-6 値の差 (以下 Δ KL-6[6m-last]) は有意に大きかった ($p=0.011$)。観察期間による影響を排除するために 6 か月後から最終観察時点の罹病期間 (月) で除し、補正した Δ KL-6[6m-last]/月も、呼吸器関連死群で有意に大きかった ($p=0.005$)。単変量解析で呼吸器関連死のリスク因子として抽出された項目について、名義ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を行った結果、 Δ KL-6[6m-last]/月が呼吸器関連死と独立して有意に関連した ($p<0.0001$)。

《考察》血清 KL-6 値は ILD のバイオマーカーであり、RA-ILD においてもその有用性が報告されている。RA-ILD 患者では、血清 KL-6 高値 (685 U/mL 以上) が予後不良因子であったとする報告、ILD の急性増悪例では 1 年後の血清 KL-6 値の上昇が予後不良因子であったとする報告がある。本研究では、6 か月後から最終観察時点までの血清 KL-6 値の上昇が独立して呼吸器関連死と関連しており、単一時点ではなく経時的な血清 KL-6 値の変化が ILD の予後の指標として有用であることが示唆された。

《結論》

日本の多施設 RA コホートデータベースから抽出された RA-ILD 患者では、血清 KL-6 値の経時的な上昇が呼吸器関連死と独立して関連した。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

間質性肺疾患(以下 ILD)は関節リウマチ(以下 RA)に合併し、予後不良に最も影響する疾患で、RA-ILD の予後不良因子に関する報告はあるが、いずれも少数例の検討に留まる。そこで、申請者は RA 患者を対象とした多施設コホートデータベースを用いて、RA-ILD 患者における呼吸器関連死に関連する臨床的因子を検討した。

2009 年から 2019 年の期間における RA-ILD 312 例(呼吸器関連死群 17 例、生存群 295 例)の、ILD 診断時、診断 6 ヶ月後、最終観察時点の患者背景、RA 疾患活動性指標、ILD 疾患活動性指標、治療内容を検討した。ILD 診断時の 2 群の比較では、生存群と比して呼吸器関連死群で、有意に年齢が高く、男性が多く、ACPA 陽性率が低く、血清 KL-6 が高値で、MTX 使用率が低かった。診断 6 ヶ月後および最終観察時点において RA 疾患活動性や治療内容は両群間に差を認めなかった。生存群と比して呼吸器関連死群で、最終観察時点の血清 KL-6 値が有意に高く、6 ヶ月後と最終観察時点の罹病期間で除した血清 KL-6 値の変化率(以下 $\Delta\text{KL-6}[6\text{m-last}]/\text{月}$)が有意に高かった。単変量解析で抽出された呼吸器関連死に関連する因子を投入した名義ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析の結果、 $\Delta\text{KL-6}[6\text{m-last}]/\text{月}$ が診断時の $\Delta\text{KL-6}$ 値など他の因子と独立して呼吸器関連死と有意に関連していた。

今回の検討で RA-ILD 患者では、血清 KL-6 値の経時的な上昇が呼吸器関連死と関連することが明らかとなった。本研究から得られた知見は RA-ILD の進行、予後予測に有用な指標を提唱するものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Modern Rheumatology

00,2022,1-8

Doi: 10.1093/mr/roac115