

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Reduced rate of disease flares in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: An altered balance between the use of glucocorticoids and immunosuppressants in recent decades
別タイトル	日本人全身性エリテマトーデス患者における疾患再燃率の低下:直近20年間のグルココルチコイドおよび免疫抑制薬の使用量の変化
作成者(著者)	今泉, ちひろ
公開者	東邦大学
発行日	2023.05.26
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 6.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 南木敏宏 / タイトル: Reduced rate of disease flares in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: An altered balance between the use of glucocorticoids and immunosuppressants in recent decades / 著者: Chihiro Imaizumi, Takehisa Ogura, Yuki Inoue, Yuto Takakura, Takaharu Katagiri, Sayaka Takenaka, Hideki Ito, Kennosuke Mizushina, Ayako Hirata, Hideto Kameda / 掲載誌: Internal Medicine / 巻号・発行年等: 61(21): 3189-3196, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2975号
学位記番号	乙第2810号
学位授与年月日	2023.05.26
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD64457505">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD64457505</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

今泉ちひろより学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2810 号

学位申請者 : <sup>いま</sup>今 <sup>いずみ</sup>泉 ちひろ

学位論文 : Reduced rate of disease flares in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: An altered balance between the use of glucocorticoids and immunosuppressants in recent decades

(日本人全身性エリテマトーデス患者における疾患再燃率の低下: 直近 20 年間のグルココルチコイドおよび免疫抑制薬の使用量の変化)

著者 : Chihiro Imaizumi, Takehisa Ogura, Yuki Inoue, Yuto Takakura, Takaharu Katagiri, Sayaka Takenaka, Hideki Ito, Kennosuke Mizushina, Ayako Hirata, Hideto Kameda

公表誌 : Internal Medicine 61(21): 3189-3196, 2022  
DOI: 10.2169/internalmedicine.7609-21

論文内容の要旨 :

背景・目的: 日本人の全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)患者の予後は近年大幅に改善した。分類基準の改善、早期診断、腎不全や心血管疾患・感染症・悪性腫瘍管理の改善が影響したと考えられる。さらに、治療目標を明確にして戦略的に治療を展開する「treat-to-target」戦略が提唱されるようになり、SLE の治療目標は疾患活動性の抑制のみならず、グルココルチコイド(glucocorticoid: GC)による累積臓器障害の予防が重要となっている。東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科(以降、当科)でも積極的なGCと免疫抑制薬のトレードオフを進めており、過去20年間における疾患活動性、また、GCと免疫抑制薬の使用状況の変化と疾患再燃率の関連について、後方視的に検討を行った。

対象・方法: 2013-2017年に当科を受診し、半年以上の通院歴のある日本人SLE患者75名(A群)、1999-2003年に受診した患者69名(B群、A群とは重複しない)を抽出した。患者背景、SLE発症時および再燃時のGC投与量、免疫抑制薬の使用状況をカルテ

ベースで検討した。再燃はSLEの活動性評価基準の一つであるBritish Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004を用い、BILAG 2004 AまたはBに該当する臓器病変が1項目以上新出したものと定義した。東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会の承認を得て研究を行った(承認番号:H18004)。

結果:SLEの代表的な臓器病変であるループス腎炎と中枢神経ループスは、A群でB群より少なかった( $p=0.042$ 、 $p=0.045$ )。初回治療におけるGC投与量は両群で同程度であったが、免疫抑制薬併用率はA群でB群より有意に高かった(A群:56%、B群:6%、 $p<0.001$ )。観察期間内の再燃回数の中央値は、A群がB群より有意に少なく(A群:0 [0-0.2]/人年、B群:0.3 [0.2-0.4]/人年、 $p<0.001$ )、傾向スコア解析(発症時年齢、登録時年齢、性別、観察期間、登録時の疾患期間、関節炎の有無、ループス腎炎または中枢神経ループスの有無を主要変数として多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討)では、再燃と初期治療における免疫抑制剤未使用の関連性が示唆された( $p=0.012$ )。また、A群では再燃時のGC増加量がB群より少なく(PSL (prednisolone) 換算、A群:5 mg/日、B群:14 mg/日、 $p=0.005$ )、A群では再燃の38%でGC用量変更を行っていないのに対し、B群で用量変更を行っていない症例は稀(2%)であった。感染症や心血管イベントといった合併症の発生率は同等であった。

考察:SLEの治療成績は5年生存率95%以上を達成し、肺胞出血や肺高血圧症といった一部の難治性患者を除き、短期・中期成績の改善が得られている。一方、近年の臨床研究においても低疾患活動性や寛解を達成した後のSLE再燃が観察されており、長期予後に影響しうる、臓器障害の蓄積やGCの累積投与量増加につながっている。GC投与量と臓器障害には有意な用量相関があり、SLE長期予後の改善には、疾患再燃率の低下と臓器障害の抑制が極めて重要である。本研究では、14年前と比較し、直近の5年間でSLEの再燃率が低下していることが示された。免疫抑制薬の積極的な使用とGC使用量減量を明確に結びつけるエビデンスはないものの、本研究の結果は、初期治療および疾患再燃時治療において免疫抑制薬を積極的に使用することが、SLE再燃率およびGCの投与量の低下と関連する可能性を示唆した。A群とB群の治療方針の差には、1990年以降、ミゾリビンやタクロリムス、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルといった免疫抑制薬がSLE治療薬として承認拡大し、治療選択肢が大きく広がったことが影響している。免疫抑制薬は臨床効果が多彩であり、各症例での治療反応の予測が困難であることから、中等度～重度SLE症例における治療の第一選択薬はGCである。一方で、シクロホスファミドを除く免疫抑制薬の長期安全性はGCよりも優れているとされ、重症例であっても、低疾患活動性や寛解を達成した後の維持療法においては、最低用量のGCと免疫抑制薬を選択することが望ましい。A群における再燃率低下は、ミコフェノール酸モフェチルを代表する新規免疫抑制薬の選択肢が増えたことが一因であると考えられた。

結論:本邦における近年の免疫抑制剤の積極的な使用は、SLE再燃率および再燃時のGC増量率を低下させると考えられた。GCと免疫抑制剤のトレードオフはSLEの長期予後を改善する可能性があるが、これにはさらなる長期的な観察研究が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2810 号	氏 名	今 泉 ちひろ
学位審査担当者	主 査	南 木 敏 宏
	副 査	石 河 晃
	副 査	常 喜 信 彦
	副 査	狩 野 修
	副 査	酒 井 謙

学位論文の審査結果の要旨 :

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)患者の予後は近年大幅に改善しているが、分類基準の改善、早期診断、合併症に対する管理の改善が影響していると考えられる。さらに、治療目標を明確にして戦略的に治療を展開する「treat-to-target」戦略が提唱されるようになり、SLE の治療目標は疾患活動性の抑制のみならず、グルココルチコイド (glucocorticoid: GC)による累積臓器障害の予防が重要となっている。そこで、申請者らは、過去20年間におけるSLE患者のGCと免疫抑制薬の使用状況の変化と疾患再燃率の関連について、後方視的に検討を行った。

2013-2017年に東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科を受診し、半年以上の通院歴のある日本人SLE患者75名(A群)、1999-2003年に受診した患者69名(B群)を抽出した。患者背景、SLE発症時および再燃時のGC投与量、免疫抑制薬の使用状況を検討した。初回治療におけるGC投与量は両群で同程度であったが、免疫抑制薬併用率はA群でB群より有意に高かった(A群:56%、B群:6%、 $p<0.001$ )。観察期間内の再燃回数の中央値は、A群がB群より有意に少なく(A群:0 [0-0.2]/人年、B群:0.3 [0.2-0.4]/人年、 $p<0.001$ )、傾向スコア解析では、初期治療に免疫抑制剤を使用していない患者で再燃が多いことを示した( $p=0.012$ )。また、A群では再燃時のGC増加量がB群より少なく(PSL (prednisolone)換算、A群:5 mg/日、B群:14 mg/日、 $p=0.005$ )、A群では再燃の38%でGC用量変更を行っていないのに対し、B群で用量変更を行っていない症例は稀(2%)であった。感染症や心血管イベントといった合併症の発生率は同等であった。

本研究において、申請者は14年前と比較し、直近の5年間でSLEの再燃率が低下していることを示した。本研究の結果により、初期治療および疾患再燃時治療において免疫抑制薬を積極的に使用することが、SLE再燃率の低下と関連することを見出した。A群とB群の治療方針の差には、1990年以降、ミゾリビンやタクロリムス、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルといった免疫抑制薬がSLE治療薬として承認拡大し、治療選択肢が大きく広がったことが影響している。A群における再燃率低下は、ミコフェノール酸モフェチルを代表する新規免疫抑制薬の選択肢が増えたことが一因であると考えられた。

2023年3月27日に学位審査会が開かれた。申請者による本研究結果のプレゼンテーションの後に、審査委員より、A群、B群の定義方法、薬剤毎の再燃への影響の有無、診断基準の変化の有無、死亡例に関して等、多数の質問がなされたが、申請者は全ての質問に対して的確に回答した。本研究は、SLEの予後の経年的な変化と、免疫抑制薬使用の重要性を見出したものであり、臨床上も有用な研究結果であり、本審査会では学位授与に値すると判断した。