



Title	膠原病に伴う間質性肺病変の予後とその予測因子及び治療法に関する研究
Author(s)	栗田, 崇史
Description	配架番号 : 2114
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11487号
Issue Date	2014-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11487
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56731
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Kurita.pdf



学位論文

膠原病に伴う間質性肺病変の予後とその予測因子
及び治療法に関する研究

(The treatment, prognosis and its predictive factors of interstitial
lung diseases associated with autoimmune diseases.)

2014 年 6 月

北海道大学

栗田 崇史

発表論文目録および学会発表目録.....	1
1. 緒言.....	3
2. 略語表.....	4
3. 第一部 膠原病に伴う間質性肺病変の疫学と臨床的特徴.....	6
3.1 背景.....	7
3.1.1 膠原病に続発する間質性肺病変.....	7
3.1.2 膠原病に続発する間質性肺病変の疫学.....	7
3.2 対象と方法.....	9
3.2.1 研究デザイン.....	9
3.2.2 対象.....	9
3.2.3 画像パターンの分類.....	10
3.2.4 臨床経過の評価.....	10
3.2.5 予後因子の検討.....	10
3.2.6 統計解析.....	11
3.3 結果.....	12
3.3.1 患者背景.....	12
3.3.2 基礎疾患と画像パターン.....	12
3.3.3 臨床経過.....	16
3.3.4 予後因子の解析.....	19
3.4 考察.....	24
3.4.1 膠原病に伴う間質性肺炎全体の予後.....	24
3.4.2 NSIP パターンの間質性肺病変の予後.....	24
3.4.3 筋炎に伴う間質性肺病変の予後.....	25
3.4.4 強皮症に伴う間質性肺病変の予後.....	25
3.5 結語.....	27
4. 第二部 皮膚筋炎・多発性筋炎に伴う間質性肺病変の 予後不良因子の解析.....	28
4.1 背景.....	29
4.1.1 PM・DM に続発した間質性肺病変の疫学.....	29
4.1.2 PM・DM に続発した間質性肺病変の既知の予後不良因子.....	29
4.2 方法.....	31

4.2.1	研究デザイン.....	31
4.2.2	対象.....	31
4.2.3	間質性肺病変の評価.....	31
4.2.4	予後の評価.....	32
4.2.5	予後因子の解析.....	32
4.2.6	統計解析.....	32
4.3	結果.....	34
4.3.1	患者背景.....	34
4.3.2	予後.....	36
4.3.3	一次エンドポイント（再発・死亡・感染症）の解析.....	38
4.3.3.1	単変量解析.....	38
4.3.3.2	多変量解析.....	41
4.3.3.3	ROC 解析.....	42
4.3.4	二次エンドポイント（死亡）の解析.....	43
4.3.4.1	単変量解析.....	43
4.3.4.2	多変量解析.....	46
4.3.4.3	ROC 解析.....	47
4.4	考察.....	48
4.5	結語.....	49
5.	第三部 皮膚筋炎・多発性筋炎に伴う間質性肺病変に 対するタクロリムスの 治療効果.....	50
5.1	背景.....	51
5.1.1	PM・DM に続発した間質性肺病変の疫学.....	51
5.1.2	PM・DM に続発した間質性肺病変の治療.....	51
5.1.3	タクロリムス.....	52
5.1.4	Propensity score 解析.....	54
5.2	方法.....	55
5.2.1	研究デザイン.....	55
5.2.2	対象.....	55
5.2.3	臨床検査及び身体所見.....	56
5.2.4	間質性肺病変の評価.....	56

5.2.5	予後の評価	56
5.2.6	タクロリムス治療の予後不良因子の検討	57
5.2.7	統計解析	57
5.3	結果	59
5.3.1	患者背景	59
5.3.2	予後	62
5.3.3	安全性	63
5.3.4	エンドポイントの解析	63
5.3.5	タクロリムス治療の予後不良因子	66
5.4	考察	67
5.5	結語	69
6.	総合考察	70
7.	謝辞	71
8.	引用文献	72

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は下記の論文で発表した。

1. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) in press

本研究の一部は下記の学会で発表した。

1. 栗田崇史、小谷俊雄、藤枝雄一郎、大友耕太郎、加藤将、奥 健志、片岡 浩、堀田哲也、保田晋助、渥美達也、小池隆夫：「膠原病患者における間質性肺病変の検討」、第 24 回臨床リウマチ学会学術集会、盛岡、2009 年 11 月 20 日-21 日
2. Kurita T, Yasuda S, Fujieda Y, Odani T, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Retrospective analysis of interstitial lung disease in patients with autoimmune disease using high-resolution computed tomography. The 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia. 5-9 May. 2010.
3. Kurita T, Yasuda S, Fujieda Y, Odani T, Otomo K, Kato M, Fukaya S, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Onodera Y, Koike T. “Retrospective analysis of interstitial lung disease in patients with autoimmune diseases using high-resolution computed tomography.” The 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 22-27 August. 2010.
4. 栗田崇史、保田晋助、小谷俊雄、藤枝雄一郎、大友耕太郎、加藤将、奥健志、片岡浩、堀田哲也、渥美達也、小池隆夫：「高分解能 CT において間質性肺炎が認められた膠原病患者 99 例の検討」第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、2010 年 4 月 22 日-25 日

5. 栗田崇史、金塚雄作、河野通仁、清水裕香、小谷俊雄、藤枝雄一郎、大友耕太郎、加藤将、堀田哲也、保田晋助、渥美達也、小池隆夫：「間質性肺炎を有する膠原病患者の予後因子の検討」、第 25 回臨床リウマチ学会学術集会、東京、2010 年 11 月 27 日・28 日
6. 栗田崇史、保田晋助、大友耕太郎、金塚雄作、河野通仁、清水裕香、小谷俊雄、藤枝雄一郎、加藤将、堀田哲也、渥美達也、小池隆夫：「間質性肺炎を有する皮膚筋炎・多発性筋炎の予後因子の検討」、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、2011 年 7 月 17 日・20 日
7. 栗田崇史、保田晋助、大友耕太郎、志田玄貴、渡邊俊之、金塚雄作、河野通仁、小谷俊雄、藤枝雄一郎、加藤将、近祐次郎、堀田哲也、渥美達也、小池隆夫：「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎の予後因子」、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2012 年 4 月 26 日・29 日
8. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Otomo K, Shida H, Watanabe T, Kanetsuka Y, Kono M, Odani T, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, Sato N, Atsumi T. “The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis.” EULAR Annual European Congress of Rheumatology, Berlin, Germany. 6-9, June, 2012.
9. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Shida H, Watanabe T, Shimizu Y, Kono M, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. “Tacrolimus improves the prognosis of patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis.” The 9th International Congress on Autoimmunity, Nice, France, 26-30 March, 2014.

1. 緒言

膠原病は様々な臓器を侵す全身性疾患であり、中でも肺合併症は生命予後に関わる最も重要な臓器病変の一つである。膠原病に続発する肺合併症は、間質性肺病変に代表されるが、他の膠原病のオーバーラップにより新たな病変が加わることや、原疾患の進展だけでなく免疫抑制治療に伴う日和見感染症、薬剤性肺障害、肺胞出血や悪性腫瘍など間質性肺病変以外の肺病変など、様々な要因で多様かつ複雑に修飾され¹、その病態の解釈はしばしば困難となる。

膠原病に伴う間質性肺病変の治療において中心となるのはステロイドと免疫抑制剤であるが、個々の疾患病態により治療方針は多様であり、一部の病態を除いて未だコンセンサスは得られていない。

このような状況の中で、膠原病に関連した間質性肺病変の実態を明らかにし、その治療指針を確立することが膠原病診療における重要な課題である。

2. 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ACR	アメリカリウマチ学会
ARS	アミノアシル t-TNA 合成酵素
AUC	曲線下面積
CADM	臨床的に筋症状の乏しい皮膚筋炎
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
COP	特発性器質化肺炎
CT	コンピュータ断層スキャン
DAD	びまん性肺胞障害
DL _{CO}	一酸化炭素肺拡散能
DM	皮膚筋炎
EULAR	欧州リウマチ学会
FEV ₁	一秒量
FKBP	FK506 結合タンパク
FVC	努力性肺活量
GPA	多発血管炎性肉芽腫症
HLA	ヒト白血球抗原
HR	ハザード比
IL	インターロイキン
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
IQR	四分位範囲
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LDH	乳酸脱水素酵素
LIP	リンパ球性間質性肺炎
MDA5	Melanoma differentiation-associated protein 5
MMT	徒手筋力テスト
MPA	顕微鏡的多発血管炎
MPO-ANCA	抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NSIP	非特異的間質性肺炎

OR	オッズ比
PM	多発性筋炎
PN	結節性多発動脈炎
PSL	プレドニゾロン
QOL	Quality of Life
RA	関節リウマチ
RNP	リボ核タンパク
ROC	受信者動作特性
SAE	重篤な有害事象
SD	標準偏差
SLE	全身性エリテマトーデス
TNF	腫瘍壊死因子
UIP	通常型間質性肺炎

3. 第一部

膠原病に伴う間質性肺病変の疫学と臨床的特徴

3.1 背景

3.1.1 膠原病に続発する間質性肺病変

膠原病患者の間質性肺病変は高頻度であり、時に予後を規定する。またその臨床像は、背景とする膠原病の基礎疾患により多様である。

膠原病における肺病変には、その背景疾患により一定の傾向が認められる。例えば関節リウマチ（Rheumatoid arthritis : RA）では間質性肺病変が高頻度に認められるが²、胸膜炎や気管支・細気管支病変^{3,4}、肺内リウマチ結節も特徴的である。皮膚筋炎に合併する間質性肺病変では、特に筋症状に乏しい症例（Clinically amyopathic dermatomyositis : CADM）において急速に悪化して呼吸不全に至る予後不良な症例がしばしば認められる⁵。強皮症でも間質性肺病変が高頻度にみられるが、緩徐に進行するものが多い。

しかし基礎疾患が同じであっても、肺病変の画像所見や臨床経過は必ずしも一様ではなく、一律に予後や治療反応性を予測することは難しい。さらに同一疾患でもその病理所見は多様であることから、病理所見から診断や治療方針を決定することは困難であり、実臨床においても一般的には行われていない。

治療方針は呼吸機能検査や血液ガス分析などその他のモダリティによる機能評価や、他の合併した臓器病変の状況に基づいて総合的に判断される。同一基礎疾患においても、その重症度や治療反応性は多様である。治療にはステロイド、アザチオプリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムスなどが経験的に使用されてきた経緯があるが、強皮症に関連した間質性肺病変を除けば、現在までに膠原病に続発した間質性肺病変の治療法に関する無作為化比較試験や大規模臨床試験での比較・検証は行われていない。このため治療の適応や指針、薬剤の選択、用量に関してもいまだ一定のコンセンサスは得られていない。

3.1.2 膠原病に続発する間質性肺病変の疫学

RAは有病率が100～200人に一人と比較的頻度の高い疾患であり、肺病変もその約半数に合併する。RAに関連した間質性肺病変に限れば、まとまった報告が散見されるものの⁶、膠原病に続発する間質性肺病変の疫学的データはその有

病率の低さもあって非常に少なく、比較的小規模の後ろ向き観察研究が中心である⁷⁻¹⁰。特に本邦における大規模な疫学データは、現在検索しうる限りで存在しない。そこで本研究では膠原病患者における間質性肺病変の臨床的特徴、及び予後とその規定因子を明らかにするべく、単施設による疫学データを構築した。

3.2 対象と方法

3.2.1 研究デザイン

本研究は後ろ向き単施設コホート研究である。膠原病患者における間質性肺病変の臨床的特徴、及び予後とその規定因子を明らかにすることを目的とした。

臨床検査値、画像所見、臨床経過などの患者データは医療記録を用いて収集した。この研究はヘルシンキ宣言と医薬品の臨床試験の基本理念に従って施行した。

3.2.2 対象

2006年9月から2009年8月の間に当科に通院歴のある膠原病患者637名の、対象期間内に行われた全ての胸部コンピュータ断層スキャン検査（Computed Tomography scan：CT）を抽出した。これらの中から画像的に間質性肺病変と診断された166名のうち、1年以上観察可能、かつ2回以上の高分解能CT（High resolution computed tomography：HRCT）検査により臨床経過の追跡が可能であったものを対象とした。

本研究で扱う膠原病の定義は、全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus：SLE）、強皮症、多発性筋炎（Polymyositis：PM）、皮膚筋炎（Dermatomyositis：DM）、血管炎症候群とした。RA及びオーバーラップ症例、18歳未満の患者は除外した。本研究で扱う血管炎症候群は、結節性多発動脈炎（Polyangiitis nodosa：PN）、多発血管炎性肉芽腫症（Granulomatosis with Polyangitis：GPA）、顕微鏡的多発血管炎（Microscopic polyangiitis：MPA）とした。

SLEの診断にはアメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）の1997年改訂分類基準^{11,12}を用いた。強皮症、PM、DM、PN、GPA、MPAの診断にはそれぞれ本邦の厚生労働省の認定基準を用いた。

3.2.3 画像パターンの分類

間質性肺病変は過去の報告¹³に基づいて、HRCTの所見から便宜的に後述の5つの画像パターンに分類した。各パターンを示す所見が複数混在している場合、最も中心的な所見を優先して分類した。

UIP (Usual interstitial pneumonia) パターン：肺底区や胸膜下優位の蜂巣肺および牽引性気管支拡張を認めるもの

COP (Cryptogenic organizing pneumonia) パターン：気管支周囲の肺泡性陰影、結節を認めるもの

NSIP (Non-specific interstitial pneumonia) パターン：中下肺野の末梢優位に不規則・斑状のスリガラス陰影を認めるもの

LIP (lymphocytic interstitial pneumonia) パターン：限局性に分布する気管支血管束・小葉間隔壁の肥厚、および薄壁嚢胞を認めるもの

DAD (Diffuse alveolar damage) パターン：急速進行性の広範な地図状スリガラス陰影・浸潤影を認めるもの

3.2.4 臨床経過の評価

臨床経過を評価するための観察期間は初回CT撮像時から最終CT撮像時までとし、改善、不変、増悪の3群に分類した。

初回CT撮像時から画像的・臨床的に改善を維持しているものを改善群、不変であるものを不変群とし、治療後に再燃した例や、画像的・臨床的に悪化を認めたものを増悪群と定義した。

3.2.5 予後因子の検討

改善群となる因子、増悪群となる因子について各背景因子の単変量解析を行った。各因子に対してはオッズ比 (Odds ratio: OR)、及びその95%信頼区間 (Confidence interval: CI) を算出し、予後因子を抽出した。この解析は対象全体、及びNSIP群に対して行った。

3.2.6 統計解析

連続変数に対しては Student's t 検定及び Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数に対してはカイ二乗検定及びフィッシャーの正確確率検定によって統計解析を実施した。

全ての P 値は両側検定で 0.05 未満を有意とした。統計解析は SPSS version 19.0.0 (SPSS Japan、東京、日本) を用いて行った。

3.3 結果

3.3.1 患者背景

154 名（女性 116 名、男性 38 名）を対象とし、本研究に登録した。登録時の年齢中央値は 54 歳（18 歳-83 歳）、観察期間の中央値は 56 ヶ月（12～433 ヶ月）であった。喫煙者は 41 名、非喫煙者は 103 名（うち喫煙経験がないのは 87 名）であった。

3.3.2 基礎疾患と画像パターン

基礎疾患の内訳は、筋炎が最多で 52 名（39%）、以下、強皮症 37 名（28%）、SLE 23 名（18%）、血管炎 20 名（15%）であった（Figure 1）。画像分類の内訳は NSIP パターンが 61%で最多であった（Figure 2）。

基礎疾患ごとに画像分類の内訳を見ると（Figure 3）、筋炎、強皮症で特に NSIP パターンが多く、血管炎、SLE で UIP パターンがやや多い傾向があった。COP パターンは筋炎、SLE で比較的高頻度に認められた。

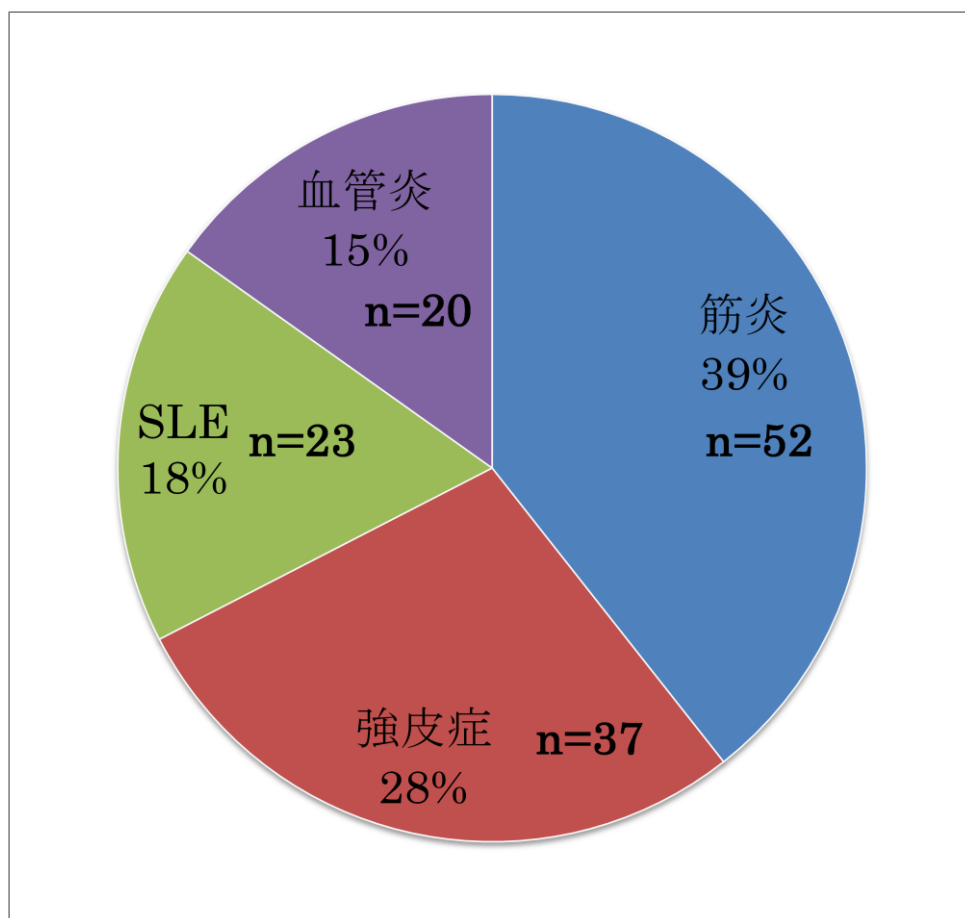


Figure 1. 膠原病に伴う間質性肺病変の基礎疾患

膠原病に伴う間質性肺病変の基礎疾患は筋炎が 39%で最多であった。

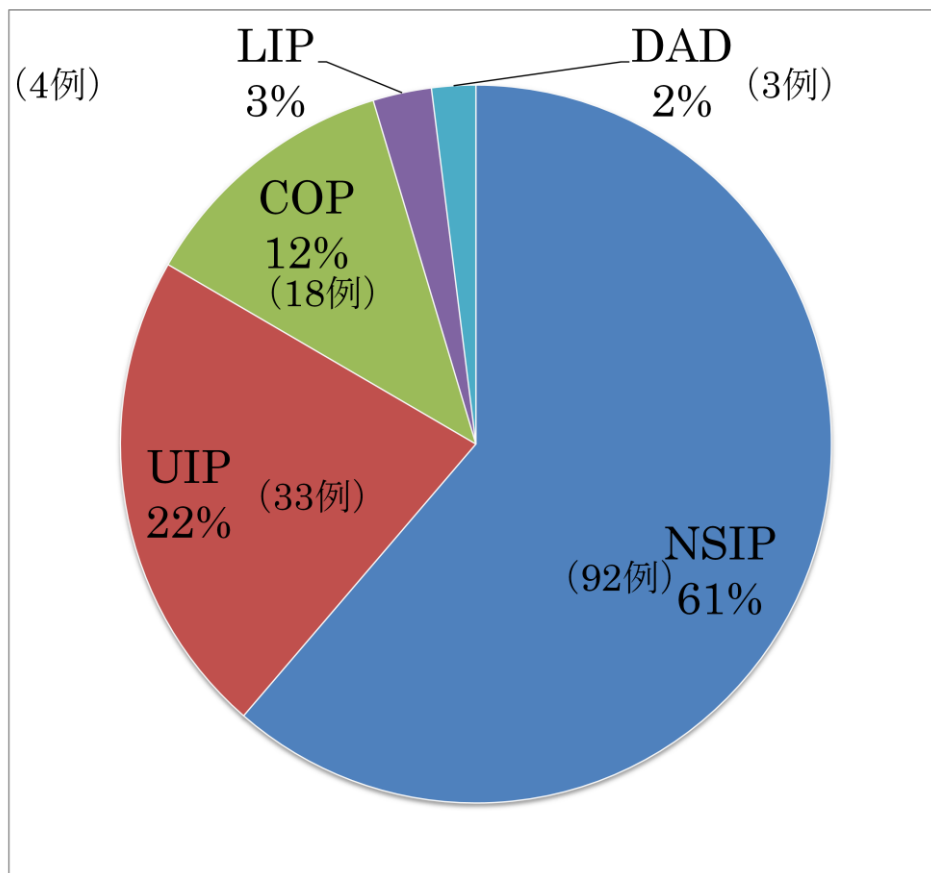


Figure 2. 膠原病に伴う間質性肺病変の画像パターン

膠原病に伴う間質性肺病変の画像分類の内訳は NSIP パターンが 61%で最多であった。

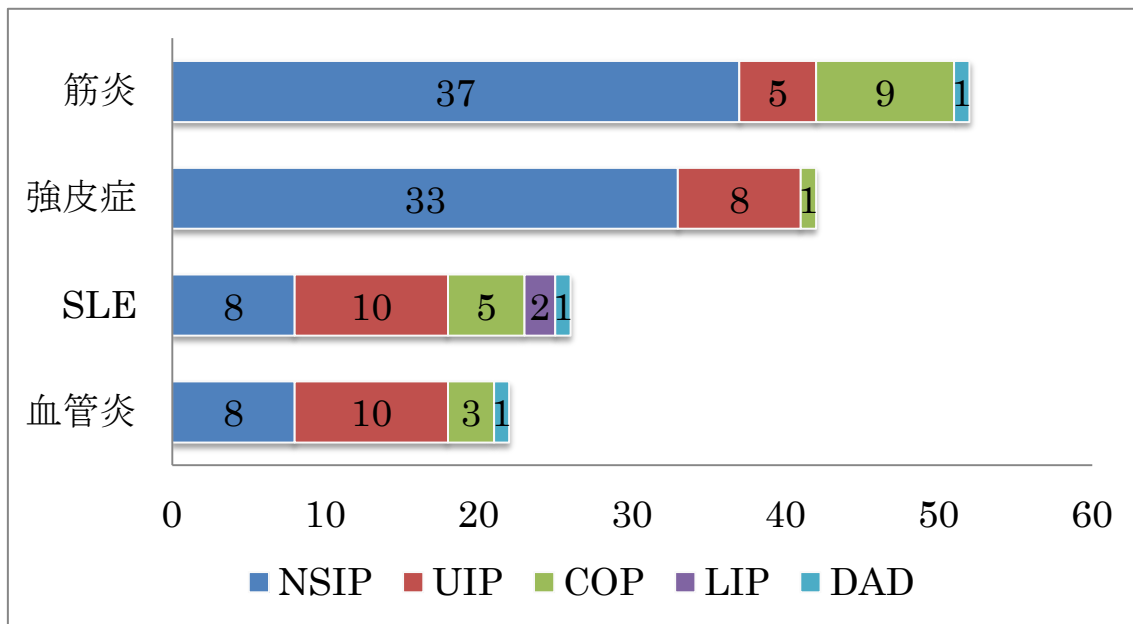


Figure 3. 間質性肺病変の各基礎疾患における画像パターン

筋炎、強皮症で特に NSIP パターンが多く、血管炎、SLE で UIP パターンがやや多い傾向があった。

3.3.3 臨床経過

対象全体の臨床経過は、改善が 29 例（21%）、不変が 83 例（59%）、増悪が 23 例（16%）であった。6 例（4%）が死亡した（Figure 4）。

基礎疾患ごとに臨床経過を見ると（Figure 5）、筋炎では改善、増悪ともに最も多く、多様な臨床経過を辿っていた。一方、強皮症、血管炎では不変の割合が比較的多かった。画像パターンごとに臨床経過を見ると（Figure 6）、NSIP パターンでは他の画像パターンと比較し、改善、増悪ともに多く、多様な臨床経過を辿っていた。COP パターンでは改善、UIP パターンでは不変の割合が多かった。

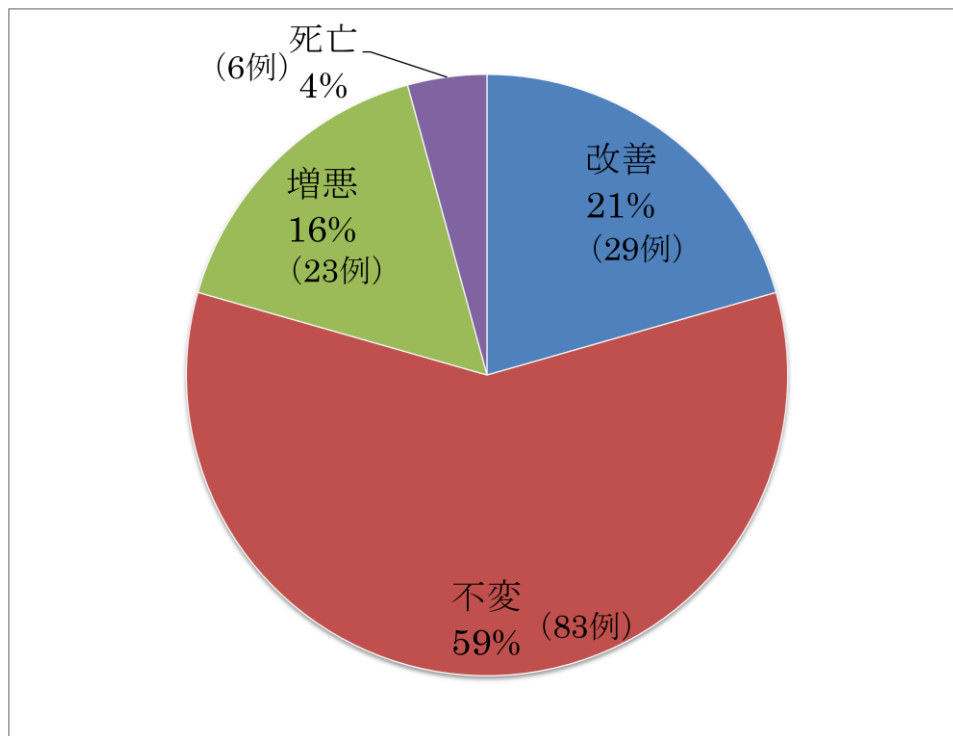


Figure 4. 膠原病に伴う間質性肺病変の臨床経過

膠原病に伴う間質性肺病変の臨床経過は不変が全体の約 6 割と最多を占め、改善、増悪がそれぞれ 2 割前後であった。

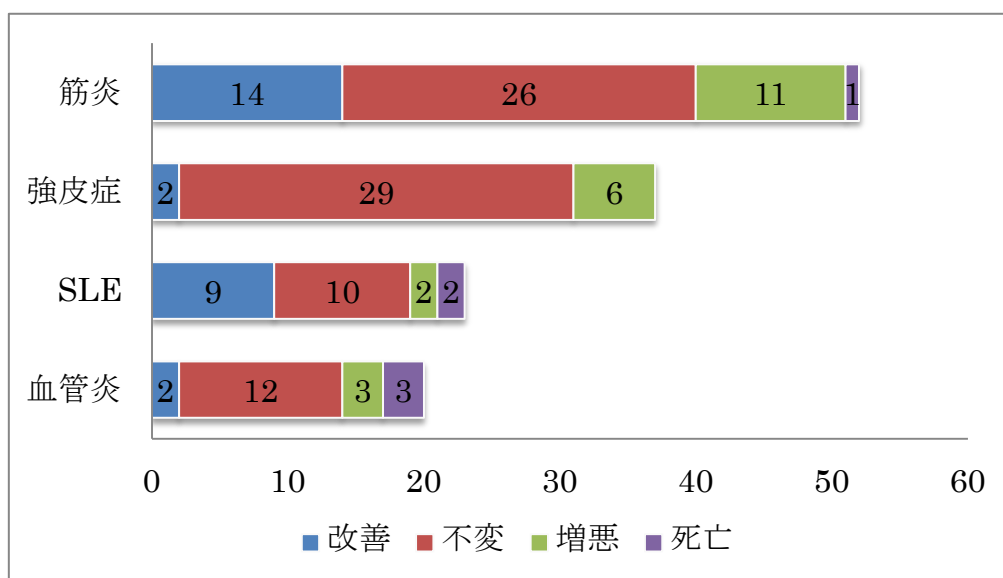


Figure 5. 膠原病に伴う間質性肺病変の各基礎疾患における臨床経過
筋炎では改善、増悪ともに最も多く、多様な臨床経過を辿っていた。
一方、強皮症、血管炎では不変の割合が多かった。

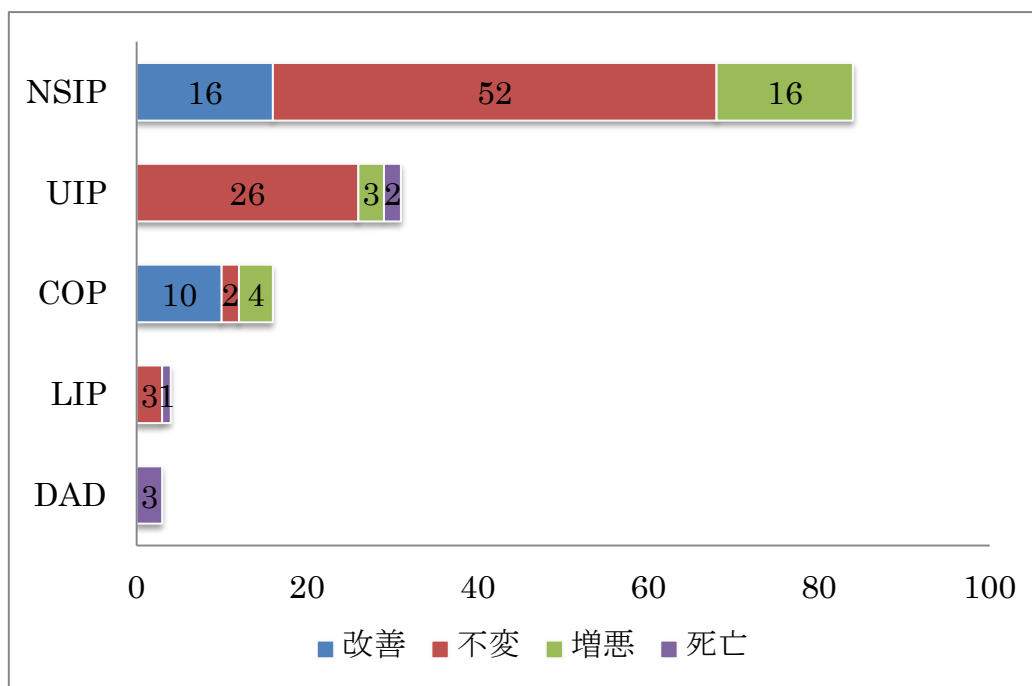


Figure 6. 膠原病に伴う間質性肺病変の各画像パターンにおける臨床経過
NSIP パターンでは他の画像パターンと比較し、改善、増悪ともに多く、多様な臨床経過を辿っていた。COP パターンでは改善、UIP パターンでは不変の割合が多かった。

3.3.4 予後因子の解析

対象全体の間質性肺病変増悪因子の検討結果を Table 1 に示す。有意な増悪因子として、喫煙 (OR 2.65、95%CI 1.1 - 6.39) が抽出された。現在の喫煙だけでなく、過去の喫煙歴でも増悪する傾向が認められた。画像分類では DAD が全例死亡しており、有意な増悪因子であった。

同様に改善因子の検討結果を Table 2 に示す。有意な改善因子として、SLE (OR 3.25、95%CI 1.22 - 8.64)、COP パターン (OR 10.73、95%CI 3.43 - 33.58) が抽出された。強皮症 (OR 0.16、95%CI 0.04 - 0.71) は改善に対して有意に抑制的であった。

NSIP パターンに絞って間質性肺病変増悪因子を検討した結果を Table 3 に示す。有意な予後因子はなかったが、全例の解析と同様に喫煙例では増悪する傾向が認められた。

同様に NSIP パターンの間質性肺病変の改善因子の検討結果を Table 4 に示す。有意な改善因子として、SLE (OR 17.22、95%CI 2.9 - 102.4)、抗 Sm 抗体陽性 (OR 14.4、95%CI 1.35 - 153.1) が抽出された。全例での解析と同様に、強皮症 (OR 0.10、95%CI 0.01 - 0.8) は改善に対して有意に抑制的であった。

Table 1. 膠原病における間質性肺病変の増悪因子の検討

	OR	95%CI		p value
性別（男性）	2.24	0.93	5.38	0.11
年齢（55 才以上）	1.24	0.55	2.8	0.76
喫煙歴	2.65	1.1	6.39	0.047
観察期間喫煙	2.63	1.07	6.48	0.058
免疫抑制治療	1.28	0.47	3.46	0.57
基礎疾患				
SLE	0.75	0.23	2.4	0.83
強皮症	0.64	0.24	1.74	0.52
筋炎	1.2	0.51	2.8	0.84
血管炎	1.75	0.61	5.08	0.46
自己抗体				
抗 RNP 抗体	0.61	0.19	1.95	0.57
MPO-ANCA	0.64	0.13	3.18	0.86
抗 Scl-70 抗体	0.4	0.08	1.86	0.37
抗 Jo-1 抗体	2.56	0.92	7.12	0.12
抗 DNA 抗体	2.72	0.94	7.87	0.11
抗 Sm 抗体	0.86	0.17	4.28	0.84
画像パターン				
NSIP	0.74	0.32	1.7	0.62
UIP	0.67	0.23	1.92	0.61
COP	1.47	0.43	4.99	0.78
LIP	1.26	0.13	12.6	0.67
DAD	-	-	-	0.007

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval, RNP, Ribonucleoprotein;
MPO-ANCA, Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody;

Table 2. 膠原病における間質性肺病変の改善因子の検討

	OR	95%CI		p value
性別（男性）	0.75	0.28	2.02	0.74
年齢（55 才以上）	0.61	0.26	1.41	0.34
喫煙歴	0.4	0.15	1.08	0.10
観察期間喫煙	0.63	0.23	1.72	0.50
免疫抑制治療	5.4	1.21	24.05	0.029
基礎疾患				
SLE	3.25	1.22	8.64	0.031
強皮症	0.16	0.04	0.71	0.015
筋炎	1.9	0.81	4.46	0.21
血管炎	0.39	0.08	1.78	0.34
自己抗体				
抗 RNP 抗体	1.13	0.42	3.02	0.99
MPO-ANCA	0.86	0.21	3.42	0.90
抗 Scl-70 抗体	0	-	-	-
抗 Jo-1 抗体	2.2	0.8	6.02	0.20
抗 DNA 抗体	1.03	0.31	3.42	0.79
抗 Sm 抗体	2.2	0.59	8.26	0.42
画像パターン				
NSIP	1.04	0.43	2.49	0.88
UIP	0	-	-	-
COP	10.73	3.43	33.58	<0.001
LIP	0	-	-	-
DAD	0	-	-	-

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval, RNP, Ribonucleoprotein;
MPO-ANCA, Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody;

Table 3. 膠原病における NSIP パターンの間質性肺病変の増悪因子の検討

	OR	95%CI		p value
性別（男性）	2.75	0.88	8.6	0.14
年齢（55 才以上）	1.27	0.43	3.8	0.88
喫煙歴	3.51	1.04	11.9	0.07
観察期間喫煙	2.88	0.84	9.8	0.16
免疫抑制治療	1.25	0.36	4.4	0.96
基礎疾患				
SLE	0	-	-	-
強皮症	0.55	0.16	1.9	0.52
筋炎	2.00	0.64	6.3	0.36
血管炎	0.44	0.07	2.7	0.71
自己抗体				
抗 RNP 抗体	2.37	0.48	11.7	0.46
MPO-ANCA	-			-
抗 Scl-70 抗体	3.41	0.4	29.1	0.43
抗 Jo-1 抗体	0.26	0.07	0.98	0.09
抗 DNA 抗体	0.62	0.11	3.5	0.96
抗 Sm 抗体	0.70	0.07	7.4	0.72

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval, RNP, Ribonucleoprotein;
MPO-ANCA, Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody;

Table 4. 膠原病における NSIP パターンの間質性肺病変の改善因子の検討

	OR	95%CI		p value
性別（男性）	0.93	0.26	3.2	0.84
年齢（55 才以上）	1.27	0.43	3.8	0.88
喫煙歴	0.62	0.17	2.3	0.68
観察期間喫煙	0.87	0.24	3.2	0.91
免疫抑制治療	7.67	0.95	61.7	0.059
基礎疾患				
SLE	17.2	2.9	102.4	<0.001
強皮症	0.10	0.01	0.8	0.024
筋炎	1.21	0.38	3.8	0.98
血管炎	0.91	0.1	8.4	0.64
自己抗体				
抗 RNP 抗体	3.43	1.04	11.3	0.08
MPO-ANCA	2.24	0.33	15.2	0.77
抗 Scl-70 抗体	0	-	-	-
抗 Jo-1 抗体	3.00	0.81	11.1	0.19
抗 DNA 抗体	2.89	0.6	13.9	0.37
抗 Sm 抗体	14.4	1.35	153.1	0.035

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval, RNP, Ribonucleoprotein;
MPO-ANCA, Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody;

3.4 考察

3.4.1 膠原病に伴う間質性肺炎全体の予後

膠原病に続発する間質性肺病変の疫学データを構築した。まず膠原病に伴う間質性肺病変全体で、基礎疾患の頻度は筋炎が最も多く、強皮症が次いで多かった。画像分類では、疾患を問わず NSIP パターンが最も多く、筋炎や SLE では COP パターンも高頻度に認められた。

画像パターン別に見た臨床経過は、NSIP パターンでは多様で、COP パターンは比較的改善例が多く、UIP パターンはほとんどが不変であり、DAD パターンでは全例が死亡した。これらの所見は過去の多数の報告と合致しており^{8,9,14,15}、膠原病に伴う間質性肺病変の共通した特徴であることが確認できた。

予後因子の解析では、RA に伴う間質性肺病変や特発性間質性肺炎と同様に¹⁶、喫煙が予後に悪影響を与えることが明らかとなった。

3.4.2 NSIP パターンの間質性肺病変の予後

特発性間質性肺炎では NSIP と比較し UIP の方が生命予後は悪いことが知られている⁷。RA に関連した間質性肺病変では UIP パターンより NSIP パターンの方が治療に反応する¹⁷とされるが、一方で生命予後は同様であるという報告もある⁷。RA 以外の膠原病に伴う間質性肺病変でも、UIP パターンと NSIP パターンに差がないという報告^{7,18}と、UIP パターンの方が予後は悪いという報告、線維化スコアが高い症例は治療反応性が悪い¹⁹という報告などが混在しており、現時点で一定の見解は得られていない。

本研究の観察期間は 5 年弱と比較的短いという問題点があるが、NSIP パターンは多様な経過をたどり、UIP パターンはほとんどが不変であった。この結果を踏まえると、HRCT で NSIP パターンに分類される患者群は恐らく均一な集団ではなく、治療反応や予後が良好な集団の中に、一部重急性に進行する症例や治療抵抗性の予後が悪い症例が混在しており、これが UIP パターンと比較した際の予後や治療反応性が報告によって異なっている要因ではないかと考えられる。

また NSIP パターンの改善因子として SLE に関連した項目 (SLE の存在、抗 Sm 抗体陽性) が抽出されていること、強皮症は改善に抑制的な因子として抽出されているものの、そのほとんどが不変例であること、筋炎に増悪例が最も多かったことなどを加味すると、NSIP パターンにおける治療抵抗性で予後が悪い症例は主に筋炎を基礎疾患とする患者に多いことが示唆される。

3.4.3 筋炎に伴う間質性肺病変の予後

間質性肺病変を合併した膠原病において、筋炎は最も頻度が高い基礎疾患であった。また治療に反応して改善する症例が比較的多い一方、他の基礎疾患と比較して増悪例も最も多く、多様な臨床経過を辿ることが明らかとなった。

筋炎に伴う間質性肺病変のまとめた病理学的検討として Douglas らの報告があり、58 例中 22 例に外科的肺生検を行い、その内訳が NSIP 81.8%、UIP 1 例、DAD 2 例で⁹⁾、3 年生存率は 74.7%であった。しかしこの検討に CADM は含まれていないことから、治療反応性や予後が悪いと考えられる集団が除外されている可能性が高い。したがって実際の DAD の頻度は過小評価されている可能性があり、これに伴って予後も過大評価されていると考えられる。CADM に伴う急速進行性間質性肺炎の剖検例の多くで DAD が証明されていることから、筋炎における DAD 合併率は、これまでの報告と比較して実際にはかなり高頻度であると考えられる。

近年、これらの予後不良症例を抽出する診断ツールとして、抗 MDA5 (melanoma differentiation associated gene 5) 抗体 (抗 CADM-140 抗体)、抗 PL-7 抗体などの筋炎特異的自己抗体が注目されている。しかしその他の予後因子についてはまだわかっていない部分も多く、予後不良例に対する治療反応性を予測する因子も未検討課題である。また、これらの急速進行性・治療抵抗性の間質性肺病変に対する治療プロトコルは未だ確立していない。筋炎に伴う間質性肺病変の予後因子の検討と標準的治療の確立が急務であると考えられる。

3.4.4 強皮症に伴う間質性肺病変の予後

強皮症に伴う間質性肺病変は、一般的には予後が悪いとされる UIP パターンが他の疾患と比べて多かったが、臨床経過はそのほとんどが不変であることが

明らかとなった。Bouros らの強皮症に伴う間質性肺病変 80 例の外科的肺生検の検討で、その内訳は NSIP 77.5%、UIP 7.5%、End stage Lung が 7.5%であった⁸が、この報告でも NSIP と UIP の明確な生命予後の差は認められていない。

一方、強皮症の間質性肺病変は、一般的には緩徐に進行するとされており^{20,21}、本研究とは若干の齟齬が認められる。本研究の観察期間が 5 年程度と比較的短期間であることも原因の一つとして考えられるが、近年強皮症では間質性肺病変に合併した肺高血圧症が生命予後に関連していることが示唆されており^{22,23}、間質性肺病変を合併した強皮症患者の生命予後が悪い原因として、間質性肺病変そのものの増悪よりも肺高血圧症の合併が主要因である可能性がある。実際 Bouros らの検討でも、FVC の低下より DLco の低下が生命予後と密接に関連しており⁸、肺血管病変の進行が予後に関与している可能性が考えられていた。実際 DLco 低下が肺高血圧症の進行を示唆する所見であることが近年報告されてきており²²⁻²⁵、当時は明らかとなっていなかったものの、これらの患者群では肺高血圧症の合併が予後規定因子となっていた可能性がある。

近年、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ阻害剤といった肺高血圧症治療薬の登場により肺高血圧症の予後は急速に改善しており²⁶、膠原病においても心臓超音波検査でのスクリーニングや右心カテーテル検査が積極的に行われるようになった。これに伴い、肺高血圧症合併強皮症の予後も改善してきている²⁷⁻²⁹。

また強皮症に続発する間質性肺病変の緩徐進行例への治療として、経口シクロフォスファミド療法³⁰、及びシクロフォスファミド間欠静注療法³¹の有効性が無作為化比較試験で既に実証されており、ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) のリコメンデーションでは推奨度 A の治療として記載されている³²。強皮症の間質性肺病変の標準的治療プロトコルは決して十分ではないとはいえ、筋炎とくらべれば比較的確立しているといえる。

今後はさらなる予後改善のため、HLA-DRB5³³ など既知の遺伝学的危険因子により間質性肺病変の発症や増悪を予測することで、早期に末梢血幹細胞移植を含めたより積極的な治療アプローチの検討が考えられる³⁴⁻³⁶。これら積極的治療の適応に関しては様々な方面から検討する必要があるが、今後の検討課題である。

3.5 結語

膠原病に伴う間質性肺病変の基礎疾患は筋炎が最も多く、その臨床経過は多様で増悪例も最も多かった。強皮症は筋炎に次いで頻度が高いが、臨床経過はそのほとんどが不変であった。

間質性肺病変を合併した膠原病患者の予後改善のためには、特に筋炎に続発する症例の予後予測因子の同定及び標準的治療の確立が重要であると考えられた。

4. 第二部

皮膚筋炎・多発性筋炎に伴う間質性肺病変の
予後不良因子の解析

4.1 背景

4.1.1 PM・DM に続発した間質性肺病変の疫学

PM・DM は骨格筋のみならず、肺、心臓、関節といった全身の臓器を侵す全身性自己免疫疾患である³⁷。臓器合併症の中でも、特に間質性肺病変に代表される肺合併症は PM、DM 患者の約 50% に認められ^{38,39}、その最多の死因を占める重大な合併症である^{5,9,39-44}。

以前から PM・DM に合併する間質性肺病変には急速進行性の間質性肺病変を伴う症例が存在し⁴³、特に CADM においてこの頻度は高く⁴⁵、さらに日本人、アジア人における CADM 症例は頻度・重症度ともに高いことが示唆されている⁴⁶。

これらの急速進行性の間質性肺病変は発症初期から急速に増悪し、数日から数週間で呼吸不全により死亡するため、初期から強力な免疫抑制療法を積極的に導入する必要があると考えられている⁴⁷。このため、これら症例の予後を改善する観点から、予後不良例の予測因子を同定することは非常に重要な課題と考えられる。

4.1.2 PM・DM に続発した間質性肺病変の既知の予後不良因子

以前から報告のある PM・DM に続発した間質性肺病変の予後因子として、皮膚筋炎⁴⁸、診断時の FVC 低値⁴⁹、CADM^{50,51}、好中球優位の肺胞洗浄液⁴³、組織学的な UIP⁴³、DLco 低値^{43,49}、抗 Jo-1 抗体陰性⁵²、高フェリチン血症⁵³⁻⁵⁵、手指潰瘍⁵⁶、Hamman-Rich 型の肺病変^{50,51}、低アルブミン血症⁵¹などがあげられる。しかし、これらの予後因子はいずれも 20 例前後の比較的小規模な解析から得られた結果であることから、さらに大規模で信頼性の高い研究デザインによる確認が必要であると考えられる。

また第一部でも述べたように、近年非常に着目されている予後因子として筋炎特異自己抗体である抗 MDA5 抗体、抗 PL-7、抗 PL-12 抗体などがある。抗 MDA5 抗体は日本人 CADM 症例の血清から分離された筋炎特異自己抗体であ

り、急速進行性間質性肺病変の合併と非常によく相関し、生命予後とも非常に強く関連している⁵⁷⁻⁵⁹。抗ARS抗体（抗アミノアシル t-RNA 合成酵素抗体）である抗PL-7抗体、抗PL-12抗体も間質性肺病変と関連し、有意な生命予後不良因子であることが報告されている⁶⁰。しかしこれらの筋炎特異自己抗体は、現時点では研究室レベルでしか測定できず、保険収載もされていないことから、通常診療において活用することは困難な状況である。

これらを踏まえて本研究の第二部では、通常診療において使用可能な臨床データやHRCT画像所見などを組み合わせ、かつ既存の報告よりも大規模な症例を集めて、より精度の高い予後不良因子の解析を行うことを目的とした。

4.2 方法

4.2.1 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究である。多発性筋炎・皮膚筋炎における間質性肺病変の予後とその規定因子を明らかにすることを目的とした。

臨床検査値、画像所見、臨床経過などの患者データは医療記録を用いて収集した。この研究はヘルシンキ宣言と医薬品の臨床試験の基本理念に従って施行した。

4.2.2 対象

2000年1月から2011年10月の間に当科に入院して初回治療を行った間質性肺病変合併PM及びDM患者を対象とした。PM、DMの診断にはBohan & Peterの診断基準³⁷、CADMの診断にはSontheimerの診断基準^{61,62}を用いた。封入体筋炎、重複症候群は除外した。

すべての対象患者はプレドニゾロン (Predonisolone : PSL) 換算で0.8mg/kg以上の高容量副腎皮質ステロイドで治療され、重症例では主治医の判断によりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1000mg/日、静注 3日間)、シクロスポリン (2~3mg/kg/day)、タクロリムス (1~3mg/day)、シクロフォスファミドパルス療法 (500mg/m²、月 1回静注) のいずれかの治療、またはいずれか複数の治療を併用された。

4.2.3 間質性肺病変の評価

すべての対象患者は、間質性肺病変の診断のため治療前にHRCTを施行した。HRCT上の間質性肺病変に関連した異常陰影は放射線科医の読影により、結節影、線状・網状影、スリガラス陰影、浸潤影、牽引性気管支拡張像、蜂巣肺の6つに分類した。

呼吸機能の評価として、スパイロメトリーにて努力性肺活量（Forced vital capacity : FVC）、一秒率、肺拡散能（Diffusing of the lung for carbon monoxide : DL_{CO}）を測定した。

4.2.4 予後の評価

一次エンドポイントは治療開始から再発、死亡、または重篤な感染症を発症するまでの期間とした。二次エンドポイントは、原因を問わず治療開始から死亡までの期間とした。

再発の定義は、PSL 換算で 0.5mg/kg 以上での再治療を要するものとした。重篤な感染症の定義は、入院治療または入院期間の延長を要するものとした。

4.2.5 予後因子の解析

PM、DM に合併した間質性肺病変の予後因子を抽出するため、各背景因子の有無に関して一次エンドポイント及び二次エンドポイントを単変量解析で比較し、P 値が 0.1 以下となるものを候補因子として抽出した。これらのうち内部相関のあるものを除外し、得られた危険因子の候補から多変量解析にて最終的な予後因子を同定した。各因子に対してはハザード比（Hazard ratio: HR）、及びその 95%CI を算出した。

抽出した予後因子は、それぞれ ROC 解析（Receiver operating characteristic analysis）にて正確性の確認を行った。

4.2.6 統計解析

連続変数に対しては Student's t 検定及び Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数に対してはカイ二乗検定及びフィッシャーの正確確率検定によって統計解析を実施した。生存曲線は Kaplan-Meier 法にて作成し、単変量の生存分析には Log-rank 検定を用いた。候補因子における内部相関の確認には、Spearman の順位相関係数を用いた。多変量解析及び HR とその 95%CI の算出には、Cox

の比例ハザード解析を用いた。

全ての P 値は両側検定で 0.05 未満を有意とした。統計解析は SPSS version 19.0.0 (SPSS Japan、東京、日本) を用いて行った。

4.3 結果

4.3.1 患者背景

46 名（女性 30 名、男性 16 名）を対象とし、本研究に登録した。患者背景を Table 5 に示す。登録時の年齢中央値は 53 歳（15 歳～84 歳）、観察期間の中央値は 18.7 ヶ月（1.0～121.3 ヶ月）であった。基礎疾患は DM が 16 名（うち CADM が 6 名）、PM が 30 名であった。喫煙歴がある患者が 15 名、悪性腫瘍を合併した患者が 4 名であった。

初期治療は全例で高容量ステロイドが投与され、ステロイドパルスが 25 名（54.3%）、カルシニューリン阻害剤が 28 名（60.9%）、シクロフォスファミドが 9 名（19.6%）に併用されていた。

HRCT による画像所見は、スリガラス陰影を 37 名（80.4%）、線状影・網状影を 30 名（65.2%）、牽引性気管支拡張像を 20 名（43.5%）、浸潤影を 15 名（32.6%）、蜂窩肺を 6 名（13.0%）、結節影を 4 名（8.7%）に認めた。

Table 5. 対象患者 46 名の患者背景

観察開始年齢	53 (15 – 84)
性別 (男 / 女)	16 (34.8%) / 30 (65.2%)
観察期間 (月)	18.7 (1.0 -121.3)
DM / PM	16 (34.8%) / 30 (65.2%)
CADM	6 (13.0%)
喫煙歴あり	15 (32.6%)
悪性腫瘍	4 (8.7%)
検査所見	
KL-6 (U/ml)	787 (158 – 7221)
LDH (mg/dl)	512 (236 – 1492)
抗 Jo-1 抗体	13 (28.3%)
FVC (%)	82.8 (47.3 – 115)
FEV ₁ /FVC (%)	85.2 (57.9 – 98.5)
DL _{CO} (%)	57.3 (27.8 – 107)
治療	
ステロイド (PSL>0.5mg/kg)	46 (100%)
ステロイドパルス療法	25 (54.3%)
カルシニューリン阻害剤	28 (60.9%)
シクロフォスファミド	9 (19.6%)
画像所見	
スリガラス陰影	37 (80.4%)
線状影・網状影	30 (65.2%)
牽引性気管支拡張像	20 (43.5%)
浸潤影	15 (32.6%)
蜂窩肺	6 (13.0%)
結節影	4 (8.7%)

表中のカテゴリー変数は、患者数 (%)、連続変数は、中央値 (四分位範囲 [Interquartile range: IQR] 25% - 75%) で記載した。

PM, polymyositis: DM, dermatomyositis: CADM, clinically amyopathic dermatomyositis: KL-6, Krebs von den Lungen-6: LDH, lactate dehydrogenase: FVC, forced vital capacity: FEV₁, forced expiratory volume in 1 second: DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: PSL, prednisolone

4.3.2 予後

再発、死亡、重篤な感染症を一次エンドポイントとしたイベントフリー生存曲線を Figure 7A、全生存曲線を Figure 7B に示す。3 年イベントフリー生存率は 60.6%、3 年全生存率は 81.3%であった。

イベントの 19 例の内訳は、死亡が 9 例（約 4 割）、再燃が 9 例（約 4 割）、重篤な感染症が 1 例であった。死亡の内訳は、原病の間質性肺病変によるものが 7 例、悪性腫瘍が 2 例であった。再燃は全例が間質性肺病変の再燃であった。重篤な感染症の 1 例はサイトメガロウィルス肝炎であった。

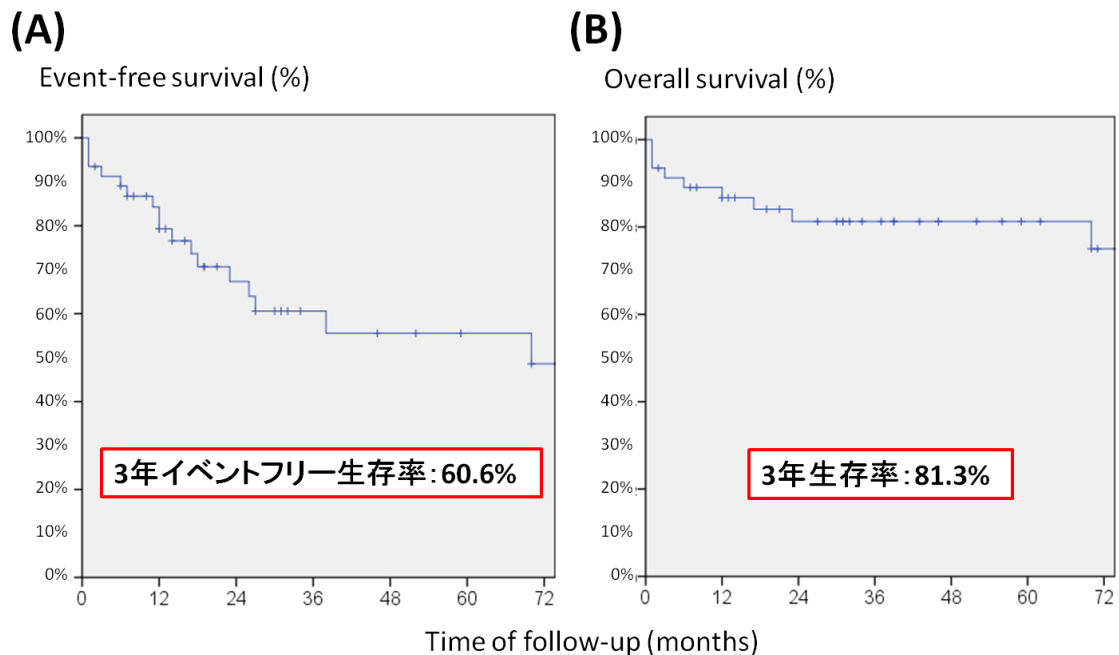


Figure 7. 皮膚筋炎・多発性筋炎に合併した間質性肺病変の予後

(A) 再発、死亡、重篤な感染症を一次エンドポイントとしたイベントフリー生存曲線。3 年イベントフリー生存率は 60.6%であった。(B) 全生存曲線。3 年全生存率は 81.3%であった。

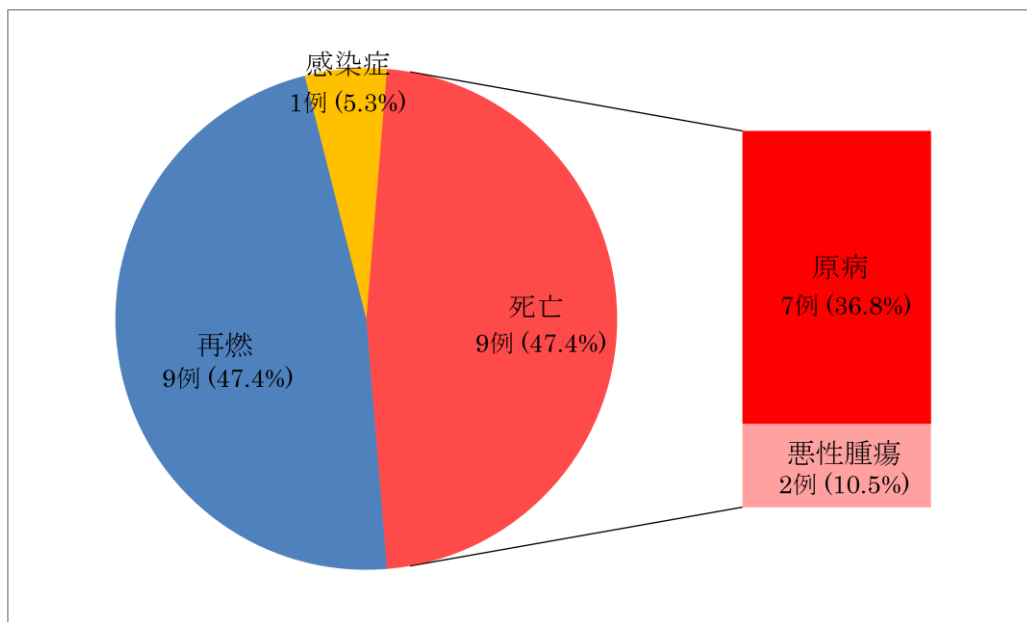


Figure 8. イベントの内訳

死亡、再発、重篤な感染症をエンドポイントとしたイベントは 19 例であった。死亡 9 例のうち、7 例が原病によるもので、再発の全例が間質性肺病変によるものであった。

4.3.3 一次エンドポイント（再発・死亡・感染症）の解析

4.3.3.1 単変量解析

各背景因子に対して生存解析を行い、酸素投与あり、皮膚筋炎、CADM、急速進行性、蜂巣肺、HRCT 上の肺病変の範囲が 50%以上、CK 基準値上限以下が、P 値 0.1 以下の因子であった（Table 6）。

これらの因子に相関分析を行った（Table 7）。酸素投与ありと肺病変の範囲 50%以上、CADM と CK 基準値上限以下はそれぞれ有意な内部相関を認めたため、酸素投与あり、CK 基準値上限以下は候補因子から除外した。

Table 6. 死亡・再発・感染症イベントのリスク因子候補抽出のための単変量解析の結果

	p value
65 才以上	0.137
性別(男性)	0.775
喫煙歴あり	0.632
酸素投与あり	0.002
皮膚筋炎	0.080
CADM	0.031
急速進行性(2 ヶ月以内)	0.004
悪性腫瘍の有無	0.309
HRCT 所見	
スリガラス陰影	0.529
浸潤影	0.513
網状影・線状影	0.739
牽引性気管支拡張	0.828
蜂巣肺	0.052
肺病変の範囲 50%以上	0.004
検査所見	
LDH 高値(基準値の 2 倍以上)	0.309
KL-6 高値(基準値の 2 倍以上)	0.257
CK 正常(基準値上限以下)	0.080
抗 Jo-1 抗体	0.318
呼吸機能検査	
FVC (<80%)	0.600
FEV ₁ /FVC (<70%)	0.213
DL _{CO} (<60%)	0.662

赤字は、P 値が 0.1 以下となった因子を示す。

CADM, clinically amyopathic dermatomyositis: HRCT, high resolution computed tomography: LDH, lactate dehydrogenase: KL-6, Krebs von den Lungen-6: CK, creatine kinase: FVC, forced vital capacity: FEV₁, forced expiratory volume in 1 second: DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

Table 7. 死亡・再発・感染症イベントのリスク因子候補の内部相関

		酸素投与 あり	DM	CADM	症状完成 60 日以内	蜂巣肺	肺病変の範 囲 50%以上	CK 基準 値以下
酸素投与 あり	r	1.000						
	p							
DM	r	0.215	1.000					
	p	0.152	-					
CADM	r	0.333*	0.283	1.000				
	p	0.024	0.057	-				
症状完成 60 日以内	r	0.267	0.054	0.124	1.000			
	p	0.073	0.721	0.413	-			
蜂巣肺	r	-0.007	-0.124	-0.150	-0.012	1.000		
	p	0.961	.0413	0.320	0.938	-		
肺病変の範 囲 50%以上	r	0.476*	0.154	0.044	0.048	0.187	1.000	
	p	0.001	0.306	0.773	0.749	0.213	-	
CK 基準値 以下	r	0.471*	0.336*	0.397*	0.144	-0.072	0.306*	1.000
	p	0.001	0.026	0.008	0.352	0.644	0.043	-

r: 相関係数、p: 有意確率

DM, dermatomyositis; CADM, clinically amyopathic dermatomyositis; CK, creatine kinase

4.3.3.2 多変量解析

多変量解析にて、再発・死亡・重篤な感染症を一次エンドポイントとした際の独立した有意な予後不良因子として、皮膚筋炎、急速進行性、蜂巣肺、CADM、肺病変の範囲 50%以上の 5 つが抽出された (Figure 9)。

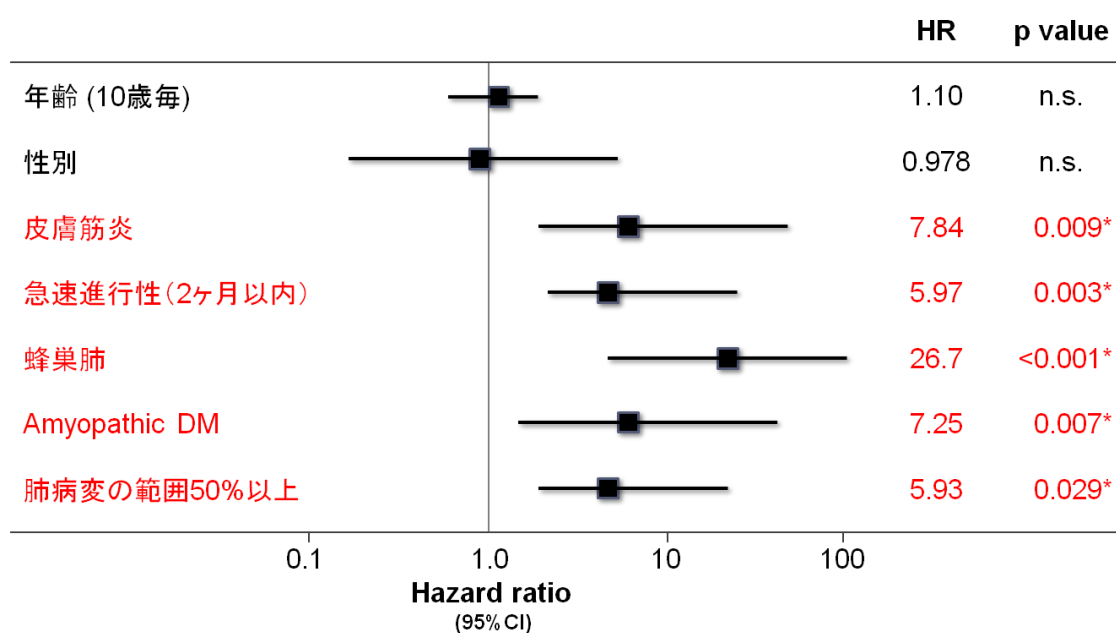


Figure 9. 死亡・再燃・重篤な感染症を一次エンドポイントとした、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併した間質性肺病変の予後不良因子
独立した有意な予後不良因子として、皮膚筋炎、急速進行性、蜂巣肺、CADM、肺病変の範囲 50%以上の 5 つが抽出された。

4.3.3.3 ROC 解析

予後不良因子の数に対する 5 年以内の死亡・再燃・感染症イベント発生の有無により、ROC 曲線を作成した (Figure 10)。ROC 曲線の曲線下面積 (Area under the curve : AUC) は 0.845 (95%CI 0.727 – 0.963) と高値であった。予後不良因子が 2 個以上の場合の感度は 81.3%、特異度は 76.7%と非常に高い検出能であることを確認した。

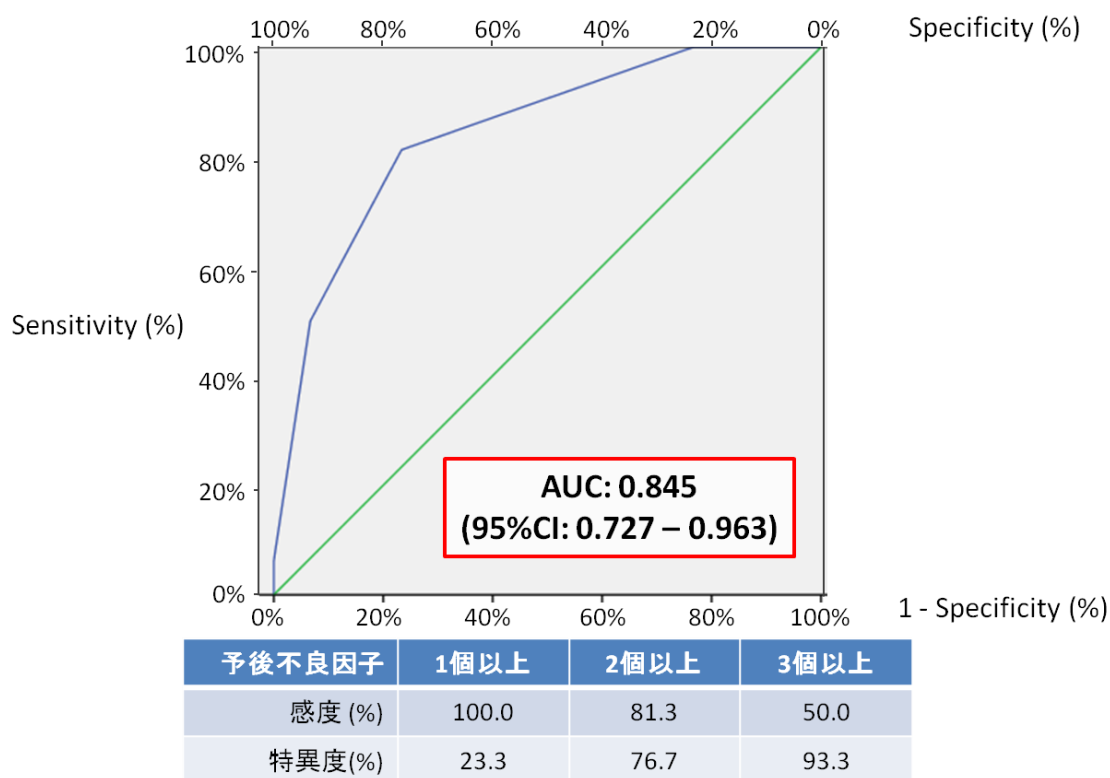


Figure 10. 死亡・再燃・重篤な感染症の予後不良因子の ROC 解析

ROC 曲線は、多変量解析で得られた予後不良因子 (Figure9) の数に対する 5 年以内の死亡・再燃・感染症イベント発生の有無により作成した。ROC 曲線の AUC は 0.845 と高値で、予後不良因子が 2 個以上の場合の感度は 81.3%、特異度は 76.7%と非常に高い検出能であることを確認した。

4.3.4 二次エンドポイント（死亡）の解析

4.3.4.1 単変量解析

一次エンドポイントの解析と同様に、各背景因子に対して生存解析を行い、酸素投与あり、蜂巣肺、HRCT 上の肺病変の範囲が 50%以上、CK 基準値上限以下が P 値 0.1 以下の因子であった (Table 7)。これらの因子に相関分析を行った (Table 8)。酸素投与ありと肺病変の範囲 50%以上は有意な内部相関を認めたため、酸素投与ありは候補因子から除外した。

Table 7. 生命予後不良因子の候補抽出のための単変量解析の結果

	p value
65 才以上	0.471
性別（男性）	0.495
喫煙歴あり	0.664
酸素投与あり	0.001
皮膚筋炎	0.749
CADM	0.135
急速進行性（2 ヶ月以内）	0.229
悪性腫瘍の有無	0.644
HRCT 所見	
スリガラス陰影	0.795
浸潤影	0.339
網状影・線状影	0.913
牽引性気管支拡張	0.329
蜂巣肺	0.076
肺病変の範囲 50%以上	0.001
検査所見	
LDH 高値（基準値の 2 倍以上）	0.146
KL-6 高値（基準値の 2 倍以上）	0.101
CK 正常（基準値上限以下）	0.012
抗 Jo-1 抗体	0.786
呼吸機能検査	
FVC (<80%)	0.369
FEV ₁ /FVC (<70%)	0.49
DL _{CO} (<60%)	0.872

赤字は、P 値が 0.1 以下となった因子を示す。

CADM, clinically amyopathic dermatomyositis: HRCT, high resolution computed tomography: LDH, lactate dehydrogenase: KL-6, Krebs von den Lungen-6: CK, creatine kinase: FVC, forced vital capacity: FEV₁, forced expiratory volume in 1 second: DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

Table 8. 生命予後不良因子候補の内部相関

		酸素投与あり	蜂巢肺	肺病変の範囲 50%以上	CK 基準値以下
酸素投与あり	r	1.000			
	p				
蜂巢肺	r	-0.007	1.000		
	p	0.961	-		
肺病変の範囲 50%以上	r	0.476*	0.187	1.000	
	p	0.001	0.213	-	
CK 基準値 以下	r	0.471*	-0.072	0.306*	1.000
	p	0.001	0.644	0.043	-

r: 相関係数、p: 有意確率

CK. creatine kinase

4.3.4.2 多変量解析

多変量解析にて、独立した有意な生命予後不良因子として、年齢（10 歳毎）、蜂巣肺、CK 正常（基準値上限以下）の 3 つが抽出された（Figure 11）。

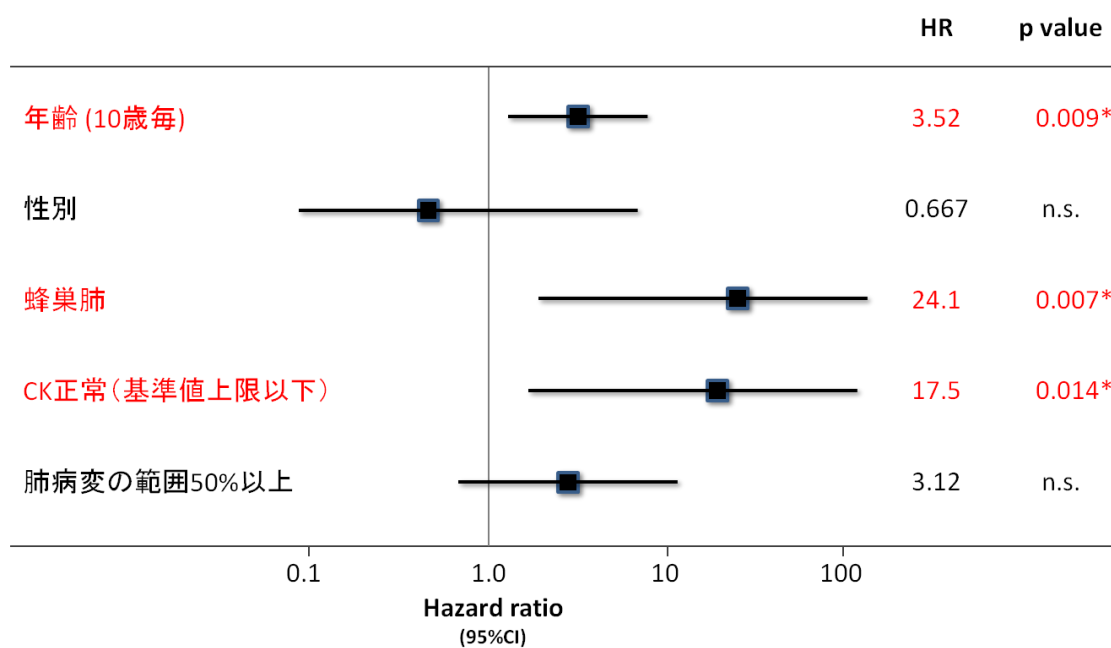


Figure 11. 皮膚筋炎・多発性筋炎に合併した間質性肺病変の生命予後不良因子

独立した有意な生命予後不良因子として、年齢（10 歳毎）、蜂巣肺、CK 正常（基準値上限以下）の 3 つが抽出された。

4.3.4.3 ROC 解析

一次エンドポイントの解析と同様に、生命予後不良因子の数に対する 5 年以内の死亡・再燃・感染症イベント発生の有無により、ROC 曲線を作成した (Figure 12)。ROC 曲線の AUC は 0.842 (95%CI 0.719 – 0.965) と高値であった。一次エンドポイントの解析と同様に、抽出した生命予後不良因子が非常に高い検出能であることを確認した。

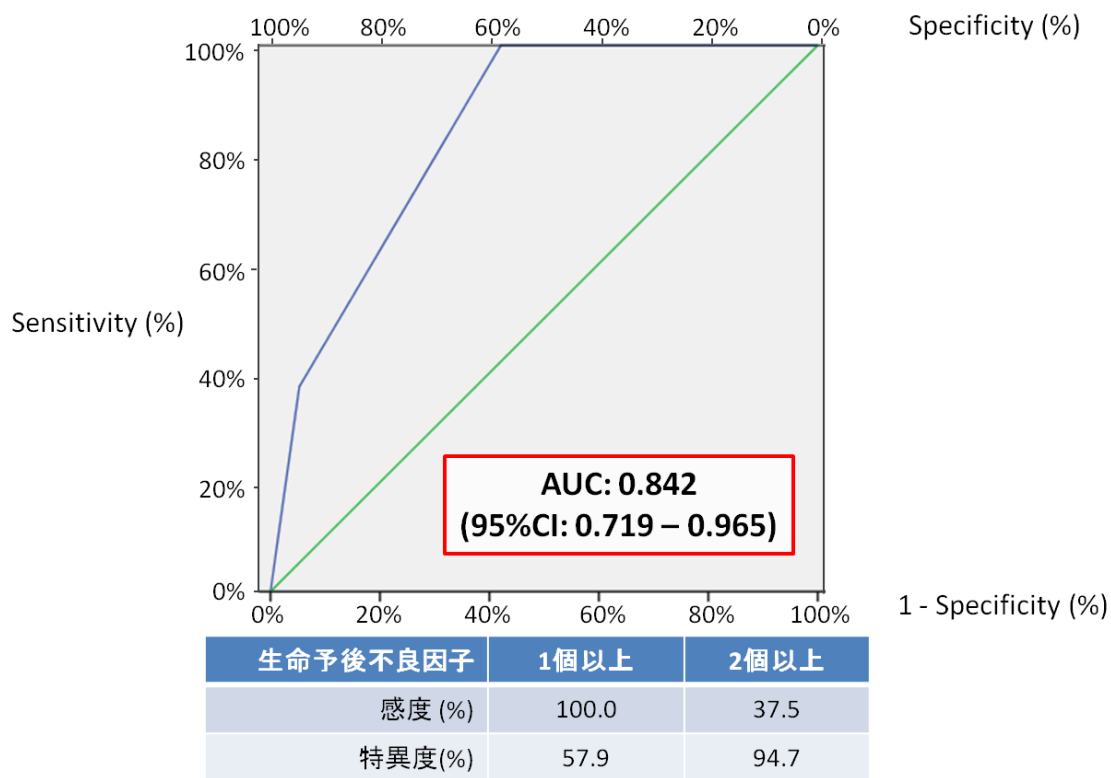


Figure 12. 生命予後不良因子の ROC 解析

ROC 曲線は、多変量解析で得られた生命予後不良因子 (Figure11) の数に対する 5 年以内の死亡・再燃・感染症イベント発生の有無により作成した。ROC 曲線の AUC は 0.842 と高値で、非常に高い検出能であることを確認した。

4.4 考察

筋炎に伴う間質性肺病変の予後は、これまでに3年生存率74.7%⁹、61.6%⁶³などの報告がある。本研究における治療成績は3年生存率が80.3%であり、前述の報告では予後の悪いCADM症例が対象に含まれていないにも関わらず、同等あるいはこれを凌駕するものであった。

この理由として、登録された対象患者の背景の違い（人種差、性差）も考えられるが、最も大きなものとして併用された免疫抑制剤の違いがあげられる。過去の報告で併用された免疫抑制剤の大半がアザチオプリン、シクロフォスファミド、メソトレキセートといった **cytotoxic drug** であるが、本研究ではカルシニューリン阻害剤が60.9%と高率に併用されていた。カルシニューリン阻害剤の併用は有意な予後因子としては抽出されなかったが、免疫抑制剤の併用がより重症例に対して行われているために、非併用例との予後の差として現れなかった可能性がある。これに関しては、より信頼性の高い研究デザインでの再検証が必要であると考えられた。

また、PM・DMに合併した間質性肺病変において、過去の報告の中では最大規模の対象群から、独立した予後不良因子を5つ同定し、得られた因子の組み合わせにより高い精度で予後を予測できることを確認した。近い将来日常診療で使用可能になると考えられる、抗MDA5抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体などの筋炎特異自己抗体と組み合わせることにより、さらに正確な予後予測が可能になることが期待される。

しかしながら本研究で抽出された予後不良因子である、皮膚筋炎、CADM、急速進行性症例などの予後不良因子を持った症例の肺病変は病理学的にDADが証明されることが非常に多いとされる^{5,64}。これらの予後不良例に対してはステロイドパルス療法を含む大量ステロイドに加えて、シクロフォスファミド^{5,65,66}、シクロスポリン^{48,67-69}、タクロリムス^{67,70,71}、腫瘍壊死因子 (Tumor necrosing factor : TNF) 阻害剤⁷²、更にこれらの併用療法^{47,73}など様々な治療が試みられているが、いずれも小規模の後ろ向き研究での報告であり、エビデンスレベルの高い検討はなされていない。

またCADMを筆頭として、予後不良例の治療成績はどの免疫抑制剤を使用した報告でも決して満足の行くものとはいえない。今後予後改善のためには、適切な治療薬の組み合わせや、より発症早期からの積極的治療の適応を検討する必要があると考えられる。

4.5 結語

蜂巣肺、皮膚筋炎、CADM、急速進行例、広範囲肺病変は、間質性肺病変を合併した筋炎の独立した予後不良因子である。これら難治例に対する、標準的治療の確立が今後の課題と考えられる。

5. 第三部

皮膚筋炎・多発性筋炎に伴う間質性肺病変に
対するタクロリムスの治療効果

5.1 背景

5.1.1 PM・DMに続発した間質性肺病変の疫学

本研究の第一部で示したように、膠原病に合併した間質性肺病変の予後を改善する上で、特に筋炎に合併した間質性肺病変の治療成績を向上させることが重要な課題である。

PMとDMの間質性肺病変の予後を比較した場合、後者の方が重篤な臨床経過をたどる傾向があり、治療にはしばしば抵抗性である^{5,48}。本研究の第二部でも示したように、DMの中でも特にCADMは、急速進行性の間質性肺病変の頻度が高く、多くの症例が重篤な経過をたどる⁴⁵。これらの患者の間質性肺病変は病理学的にはDADを呈し、その予後は極めて不良である^{69,74-76}。アジア人、特に日本人では欧米人と比較してCADMの頻度が高く、DADで死亡する症例が多く認められる^{74,77}ことから、我が国におけるその標準的治療法の確立は急務である。

5.1.2 PM・DMに続発した間質性肺病変の治療

PM・DMに続発した間質性肺病変の治療の第一選択は高用量ステロイドであるが、追加治療が必要な場合の次点となる免疫抑制剤の選択に関しては様々な議論があり、一定の見解が得られていない。経口または静注のシクロフォスファミドは、PMやDMを含む、膠原病に関連した間質性肺病変の治療として最も一般的に使用されている薬剤であるが^{5,65,66}、疾患の希少性や重篤性から無作為化比較試験やプラセボ対照試験などでの検証は現在までに行われていない。

近年、PM・DMの間質性肺病変に対するタクロリムスの有効性に関して、特に治療抵抗性症例での報告が散見されている^{67,70,71}。しかしこれらは全て症例報告、または少数の後ろ向き観察研究であり、よりエビデンスレベルの高い試験デザインでの有効性の確認が急務と考えられる。

5.1.3 タクロリムス

タクロリムスは 1984 年に茨城県つくば市の土壌で発見された放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* から分離された免疫抑制剤である。タクロリムスは細胞内で FKBP (FK506 binding protein) と複合体を形成し、カルシニューリンに結合することでその NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) 脱リン酸化反応を阻害し⁷⁸、T 細胞から産生される IL (Interleukin)-2 の発現、さらに IL-3、IL-4、CD40-Ligand やインターフェロン γ などの可溶性メディエーターの産生抑制を介して強い免疫抑制作用を発揮する^{79,80} (Figure 13)。

タクロリムスはシクロスポリンと同様に T 細胞内のカルシニューリンを標的とした免疫抑制剤であるが、両者の化学構造には相違点があり、かつ異なる受容体へと結合する⁸¹⁻⁸³。さらにタクロリムスはシクロスポリンの約 100 倍の薬理作用を有しており、半減期もシクロスポリンと比較して長いという特徴がある⁸⁴。

実臨床においても、特に移植領域ではシクロスポリンと比較しタクロリムスの有効性および安全性がこれを上回ることが示されている。タクロリムスはシクロスポリンと比較して、腎移植^{85,86}、肝移植⁸⁷のグラフト生存率を有意に改善し、骨髄移植では移植片対宿主病の重症度を改善する⁸⁸ことが無作為化比較試験で既に明らかにされている。これらの事実はタクロリムスがシクロスポリンよりも優れた治療薬であることを示唆している。

このため当科では、PM・DM を含む膠原病に合併した間質性肺病変に対してタクロリムスがシクロスポリンよりも有効性が高いという仮説のもとに積極的にタクロリムスでの治療を行ってきた。

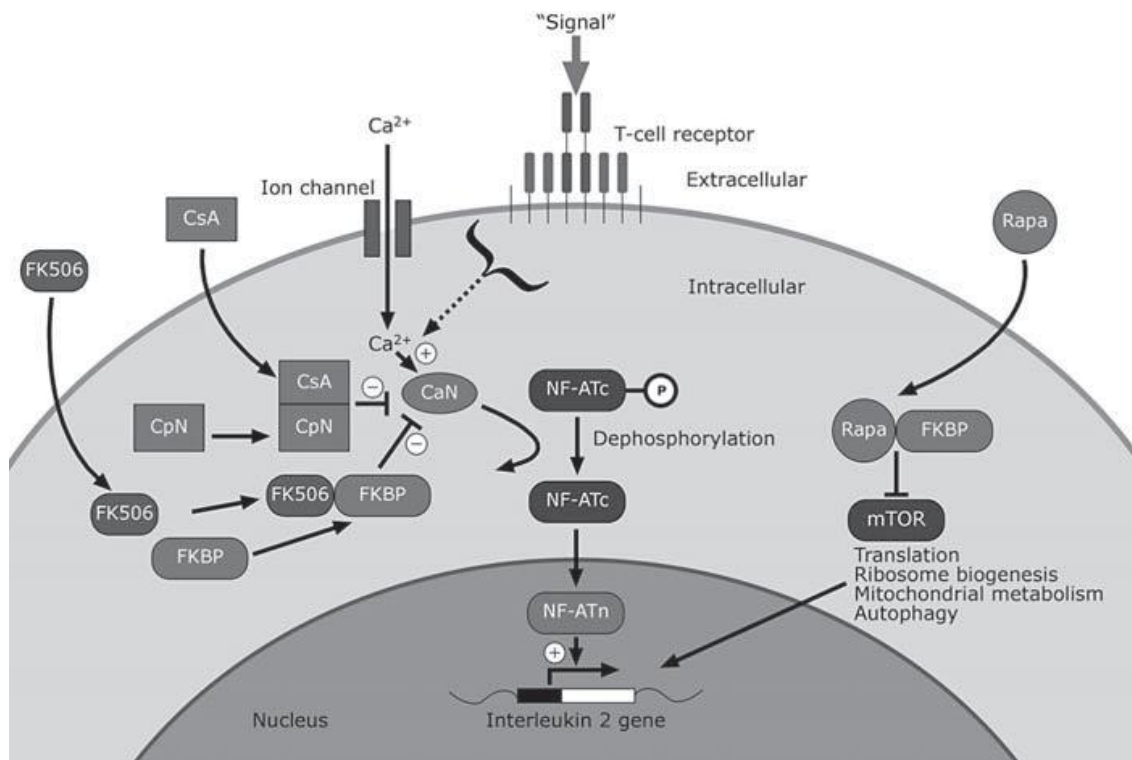


Figure 13. タクロリムスの作用機序

タクロリムス (FK506) は細胞内で FKBP と複合体を形成し、カルシニューリンに結合することでその NFAT 脱リン酸化反応を阻害し、T 細胞の IL-2 産生を抑制する (文献⁸³より引用)。一方、シクロスポリンは Cyclophilin と複合体を形成してカルシニューリンに結合する。

CsA: Cyclosporine A

CpN: Cyclophilin

CaN: Calcineurin

5.1.4 Propensity score 解析

後ろ向き観察研究において治療効果を評価する場合、無作為化比較試験とは異なり、治療の選択バイアスが避けられないため、介入の効果を評価することは困難となる。近年、**Propensity score** 解析は、後ろ向き観察研究において選択バイアスによる介入群と非介入群の背景因子を調整する手法として頻用されている^{89,90}。

本研究は、PM・DMに伴う間質性肺病変に対するタクロリムスの有効性を評価することを目的とした。このため、後ろ向きに収集した患者データにおける治療の選択バイアスを最小限に補正するために **Propensity score** 解析を用いることとした。

5.2 方法

5.2.1 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究である。多発性筋炎・皮膚筋炎における間質性肺病変に対するタクロリムスの治療効果を明らかにすることを目的とした。

臨床検査値、画像所見、臨床経過などの患者データは医療記録を用いて収集した。この研究はヘルシンキ宣言と医薬品の臨床試験の基本理念に従って施行し、当施設倫理委員会の審査による承認を受けた（承認番号：012-0448）。

5.2.2 対象

2000 年 1 月から 2013 年 7 月の間に当科に入院して初回治療を行った間質性肺病変合併 PM 及び DM 患者を対象とした。PM、DM の診断には Bohan & Peter の診断基準³⁷、CADM の診断には Sontheimer の診断基準^{61,62}を用いた。封入体筋炎、重複症候群、診断時における悪性腫瘍合併例は除外した。

すべての対象患者は PSL 換算で 0.8mg/kg 以上の高用量ステロイドで治療され、重症例では主治医の判断によりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1000mg/日、静注 3 日間）、シクロスポリン（2～3mg/kg）、タクロリムス（1～3mg/day）、シクロフォスファミドパルス療法（500mg/m²、月 1 回静注）のいずれかの治療、またはいずれか複数の治療を併用された。タクロリムスは経口で 1～3mg/日で投与が開始され、トラフ値が 5～20 ng/ml になるように用量を調整した。

治療にタクロリムスが併用されていたか、そうでないかによって対象患者を 2 群に分類した。従来治療群は、ステロイド単独治療またはタクロリムスを除く免疫抑制剤を併用していた患者と定義した。タクロリムス群は、初期治療開始から 28 日以内にタクロリムスの併用が開始された患者と定義した。

5.2.3 臨床検査及び身体所見

治療開始直前と治療開始 6 ヶ月後に、血清 LDH、CK、KL-6 値を測定した。筋病変の評価として、徒手筋力テスト (Manual muscle testing : MMT) での評価を後述の 18 の筋に対して評価した (頸部屈筋・伸筋、両側の三角筋・上腕二頭筋・腕撓骨筋・上腕三頭筋・腸腰筋・大殿筋・大腿四頭筋・ハムストリング)。各筋は 0~5 にスコアリングし、過去の報告⁹¹と同様に合計値で評価を行った。

これらのデータは前後 14 日までの誤差を許容して、医療記録から後ろ向きに収集した。

5.2.4 間質性肺病変の評価

すべての対象患者は、間質性肺病変の診断のため治療前に HRCT を施行した。HRCT 上の間質性肺病変に関連した異常陰影は放射線科医の読影により、結節影、線状・網状影、スリガラス陰影、浸潤影、牽引性気管支拡張像、蜂巣肺の 6 つに分類した。

治療開始直前と治療開始 6 ヶ月後に、呼吸機能の評価として、スパイロメトリーにて FVC、一秒率、DLco を測定した。呼吸機能検査のデータは前後 14 日までの誤差を許容して、医療記録から後ろ向きに収集した。

5.2.5 予後の評価

一次エンドポイントは治療開始から再発、死亡、または重篤な有害事象 (Severe adverse event : SAE) を発症するまでの期間 (イベントフリー生存期間) と定義した。二次エンドポイントは治療開始から再発までの期間 (無再発生存期間) とした。

再発は以下の 3 項目をすべて満たすものと定義した。(1) 呼吸器に関連した自覚症状の悪化、または低酸素血症、(2) HRCT を撮像し、放射線科医及びリウマチ医 (主治医) の両者から画像上、間質性肺病変の進行があると評価された、(3) PSL 換算で 0.5mg/kg 以上での再治療を要する。

SAE の定義は、原因を問わず、死亡または入院治療を要するものとした。

タクロリムス群の対象患者が観察期間にタクロリムスを中断した場合、観察終了とした。同様に、従来治療群の対象患者が観察期間にタクロリムスを開始した場合、観察終了とした。イベントを起こさなかった対象患者は 2013 年 8 月に観察終了とした。

5.2.6 タクロリムス治療の予後不良因子の検討

タクロリムス群において、再発・死亡・SAE をイベントとし、ベースラインの各背景因子から Cox 比例ハザードモデルを作成し、多変量解析を行った。得られた有意な危険因子をタクロリムス治療の抵抗性因子として同定した。

5.2.7 統計解析

連続変数に対しては Student's t 検定及び Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数に対してはカイ二乗検定及びフィッシャーの正確確率検定によって統計解析を実施した。生存曲線は Kaplan-Meier 法にて作成し、多変量解析及び HR とその 95%CI の算出には、Cox の比例ハザード解析を用いた。

一次エンドポイントと二次エンドポイントは、Propensity score の逆数の値を用いてその患者の予後に与える影響度に重み付けをして解析を行う inverse probability of treatment weighting (IPTW) 法⁹⁰にて生存曲線を補正し、Cox 回帰分析にて比較を行った。

Propensity score はベースラインの各背景因子からタクロリムスで治療される確率として算出した⁹²。タクロリムスが選択される可能性を予測する因子の候補として、年齢、性別、罹病期間、皮膚筋炎、CADM、抗 Jo-1 抗体の有無、酸素投与の有無、急速進行性 (60 日以内)、血清 KL-6 値、FVC、シクロフォスファミド併用の有無、HRCT での画像パターンがスリガラス陰影、肺病変の範囲が 50%以上を挙げ、ロジスティック回帰モデルで尤度の高いものから変数を選択した。最終的に選択した因子は、年齢、性別、罹病期間、皮膚筋炎、抗 Jo-1 抗体、血清 KL-6 値、FVC、シクロフォスファミド併用の有無、HRCT での画像パターンがスリガラス陰影で、これらを用いて個々の患者に対して Propensity score を算出した。Propensity score から各患者の重み付けを決定し

て、Cox 比例ハザードモデルで補正した生存曲線と補正した HR、及びその 95%CI を算出した。

全ての P 値は両側検定で 0.05 未満を有意とした。統計解析は、IPTW 法での解析に SAS ver. 9.2 (SAS Institute、ケーリー、ノースカロライナ、米国) を、その他の解析には SPSS version 19.0.0 (SPSS Japan、東京、日本) を用いて行った。

5.3 結果

5.3.1 患者背景

49名（女性32名、男性17名）を対象とし、本研究に登録した。観察期間の中央値は25.7ヶ月（IQR 12.0～46.5ヶ月）であった。基礎疾患はDMが32名（うちCADMが8名）、PMが17名であった。喫煙歴がある患者が21名であった。

初期治療は全例で高容量ステロイドが投与され、ステロイドパルス療法が28名（57.1%）、シクロスポリンが7名（14.3%）、タクロリムスが25名（51.0%）シクロフォスファミドが11名（22.4%）に併用されていた。

タクロリムス群と従来治療群のベースライン時の患者背景の比較をTable 9に示す。血清KL-6値がタクロリムス群で有意に高値であったが、HRCT画像所見に関しては両群に有意差は認められなかった。シクロフォスファミドがタクロリムス群で、シクロスポリンが従来治療群でそれぞれ有意に高頻度に投与されていた。

Table 9. タクロリムス群と従来治療群の患者背景の比較

	Tacrolimus (+) (n = 25)	Tacrolimus (-) (n = 24)	p value
Clinical features			
sex (male / female)	9 (9%) / 16 (64%)	8 (33%) / 16 (67%)	0.917
age at onset (year), mean (SD)	49.3 (15.8)	54.9 (12.8)	0.409
duration to treatment from onset (month), median (IQR)	2.6 (1.1 – 3.9)	1.0 (0 – 3.5)	0.409
PM / DM	10 (40%) / 15 (60%)	7 (29%) / 17 (71%)	0.152
CADM	6 (24%)	2 (8%)	0.273
smoking history	12 (48%)	9 (38%)	0.650
anti Jo-1 antibody	4 (16%)	8 (33%)	0.281
acute onset (within 2 months)	9 (36%)	10 (42%)	0.909
Laboratory findings			
KL-6 (U/mL), median (IQR)	994 (670 – 1637)	662 (354 – 963)	0.031 *
LDH (IU/L), median (IQR)	515 (321 – 756)	502 (370 – 803)	0.897
CK (IU/L), median (IQR)	950 (194 – 2448)	695 (127 – 2028)	0.569
FVC (%), mean (SD)	77.9 (25.5)	85.8 (42.4)	0.091
FEV ₁ /FVC (%), mean (SD)	84.8 (23.6)	86.2 (42.0)	0.435
DL _{CO} (%), mean (SD)	53.2 (27.8)	64.7 (33.9)	0.063
HRCT findings			
ground glass opacity	23 (92%)	17 (71%)	0.123
linear shadow	17 (68%)	16 (67%)	0.837
traction bronchiectasis	13 (52%)	10 (42%)	0.291
consolidation	10 (40%)	6 (25%)	0.415
honeycomb	2 (8%)	4 (17%)	0.625
nodule	2 (8%)	2 (8%)	0.632
over 50% lesion of total lung	6 (24%)	6 (25%)	0.802
Therapy			
high dose steroid (> 0.5mg/kg)	25 (100%)	24 (100%)	-
steroid pulse	18 (22%)	10 (42%)	0.063
cyclosporine	0 (0%)	7 (29%)	0.012 *
cyclophosphamide	9 (36%)	2 (8%)	0.048 *

Table 中において、正規分布する連続変数は、平均値（標準偏差 [SD] ）、正規分布しない連続変数は、中央値（IQR 25% - 75%）、カテゴリー変数は、患者数（%）で記載した。

SD, standard deviation: PM, polymyositis: DM, dermatomyositis: CADM, clinically amyopathic dermatomyositis: KL-6, Krebs von den Lungen-6: IQR, interquartile range: LDH, lactate dehydrogenase: CK, creatine kinase: FVC, forced vital capacity: FEV₁, forced expiratory volume in 1 second: DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: HRCT, high resolution computed tomography.

5.3.2 予後

タクロリムス群では、再発が 5 名 (20.8%)、間質性肺病変を原因とする死亡が 1 名 (4.2%)、SAE が 1 名 (4.2%) に認められた。従来治療群では、再発が 5 名 (20.0%)、間質性肺病変を原因とする死亡が 5 名 (20.0%)、SAE が 2 名 (8.0%) に認められた。両群の全ての再発は、間質性肺病変の増悪であった。SAE の内訳は、タクロリムス群の 1 名が肝硬変、従来治療群の 2 名がいずれも悪性腫瘍であった。

MMT、血清 CK 値による筋病変の評価、FVC、DL_{CO} による肺病変の評価では、いずれも両群においてベースラインと比較して 6 ヶ月後の評価で改善が認められたが、両群間の改善率に有意差は認められなかった (Table 10)。

Table 10. 肺病変及び筋病変に対する両群の治療効果

	Tacrolimus (+)		Tacrolimus (-)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
CK (IU/L)	950 (194 - 2448)	80 (45 - 103)	695 (127 - 2028)	62 (40 - 119)
MMT (total score)	86 (78 - 89)	90 (90 - 90)	85 (78 - 89)	90 (90 - 90)
FVC (%)	75.4 (64.7 - 90.5)	80.3 (73.2 - 85.6)	90.4 (77.2 - 98.0)	104.0 (94.8 - 111.8)
DL _{CO} (%)	50.8 (37.3 - 58.2)	49.7 (41.7 - 76.9)	64.1 (56.8 - 72.5)	72.4 (65.0 - 81.0)

すべての変数は、中央値 (IQR 25% - 75%) で表記した。すべての治療後のデータは治療開始から 6 ヶ月後に評価された。

5.3.3 安全性

重篤ではない有害事象は、タクロリムス群で 3 件 (12.0%)、従来治療群で 2 件 (14.3%) 認められた。タクロリムス群の有害事象の内訳は、サイトメガロウイルス感染症 1 件、帯状疱疹 2 件で、これら 3 件はいずれも抗ウイルス治療により後遺症なく改善した。従来治療群の有害事象の内訳は、腎障害 2 件であった。

5.3.4 エンドポイントの解析

IPTW 法によって補正した両群の生存曲線を比較した。

タクロリムス群のイベントフリー生存期間は、従来治療群と比較して有意に長かった (Figure 14)。補正 HR は 0.32 (95%CI 0.14 – 0.75、 $p=0.008$) であった。

タクロリムス群の無再発生存期間は、従来治療群と比較して有意に長かった (Figure 15)。補正 HR は 0.25 (95%CI 0.10 – 0.66、 $p=0.005$) であった。

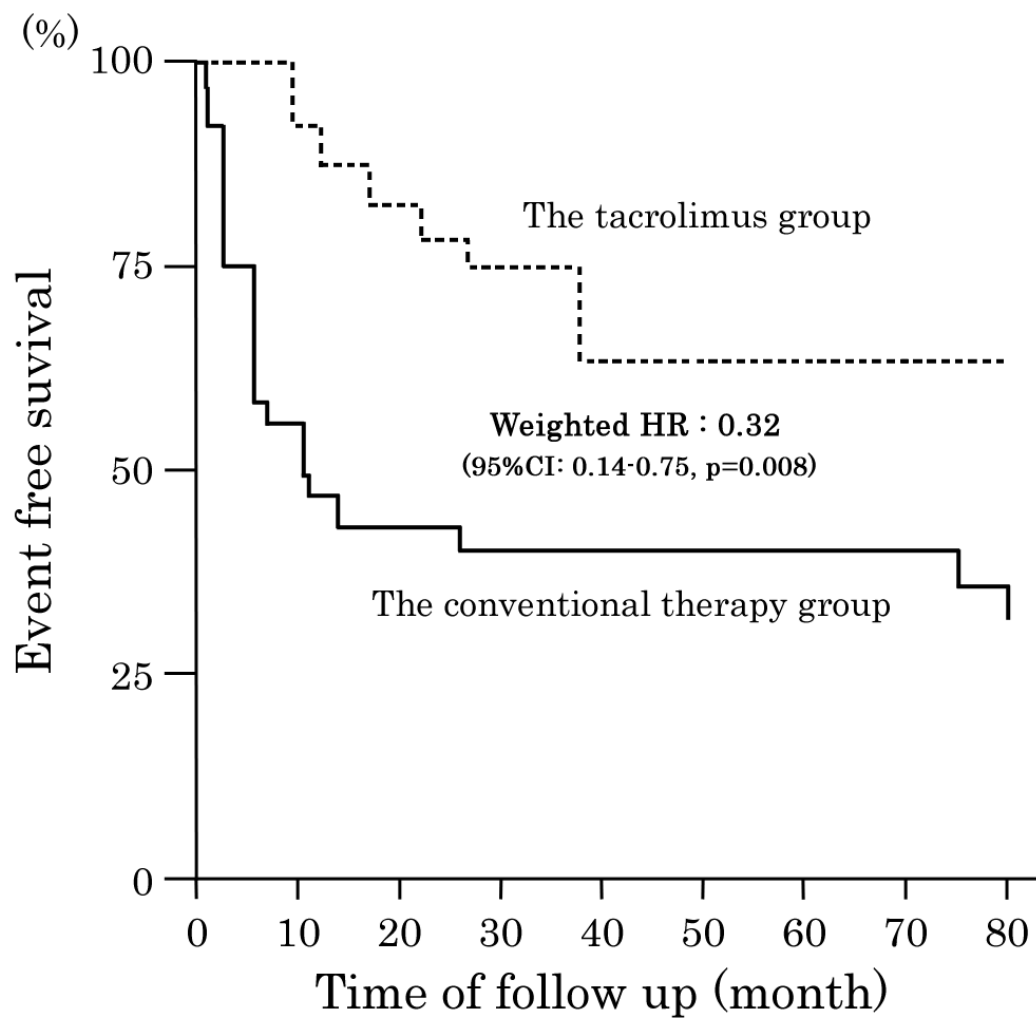


Figure 14. Adjusted event-free-survival curves

タクロリムス群のイベントフリー生存期間は、従来治療群と比較して有意に長かった。

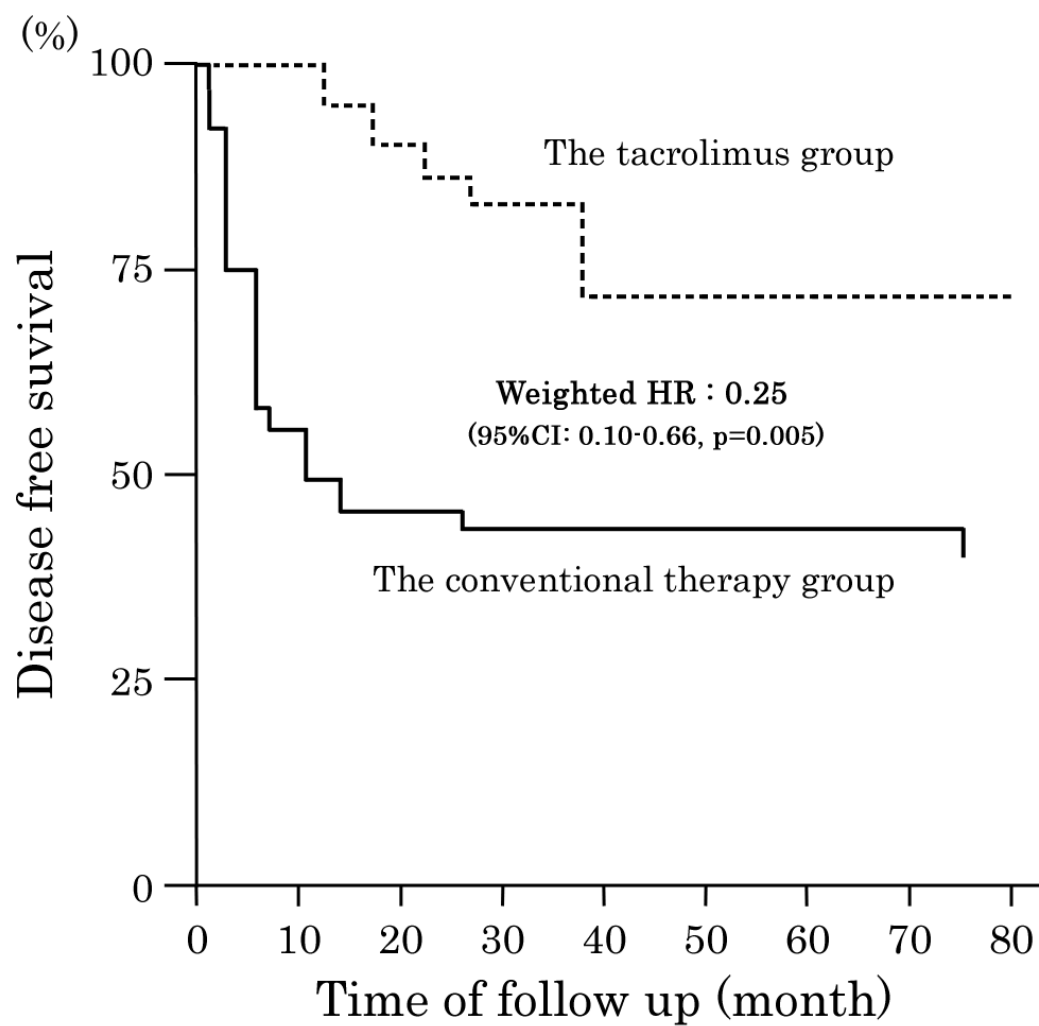


Figure 15. Adjusted disease-free-survival curves

タクロリムス群の無再発生存期間は、従来治療群と比較して有意に長かった。

5.3.5 タクロリムス治療の予後不良因子

多変量解析によるタクロリムス群の独立した予後不良因子は、蜂巢肺（HR 16.4、95%CI 1.58 – 181.7）、皮膚筋炎（HR 9.06、95%CI 3.2 – 255.2）、FVC 80%以下（HR 6.16、95%CI 1.04 – 36.5）、急速進行性（HR 28.6、95%CI 1.20 – 68.5）であった（Figure 16）。

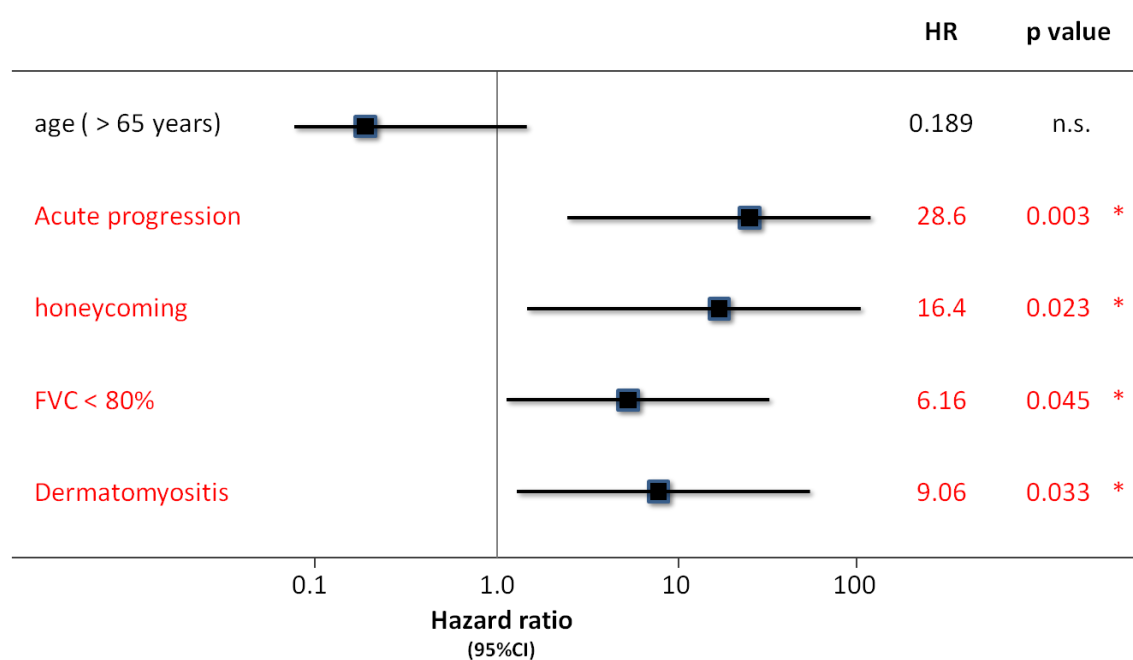


Figure 16. タクロリムス群の予後不良因子

再発・死亡・SAE をエンドポイントとした、タクロリムス群の独立した有意な予後不良因子は、蜂巢肺、皮膚筋炎、FVC 80%以下、急速進行性であった。

5.4 考察

本研究は検索しうる限りにおいて、タクロリムスの併用がステロイド単独やシクロスポリン併用を含む従来治療と比較して、PM・DMに伴う間質性肺病変の生命予後及び再発率を有意に改善することを示した初めての報告である。

PM・DMに続発する間質性肺病変は生命に関わる重大な合併症であることから、プラセボ対象無作為化比較試験の実施は非常に困難である。このため、統計学的手法を用いてタクロリムスの有効性を示した本研究は意義深いものであると考える。

副腎皮質ステロイドはPM・DMに続発する間質性肺病変の第一選択の治療として一般的に広く使用されているが、約半数の患者はステロイド単独治療には抵抗性であり、約20%の患者は間質性肺病変の増悪をきたす。そしてこれらの治療抵抗性の患者の約半数が死亡する¹⁰。これらの難治例では何らかの免疫抑制剤の併用を必要とすると考えられる。様々な薬剤の組み合わせが試みられているが、どのような組み合わせで投与するのが最適かについてはいまだコンセンサスが得られていない。難治例に対する有効な治療プロトコルの確立が急務である。

T細胞はPM・DMに続発する間質性肺病変の、非常に重要な治療ターゲットである。PM・DMに続発する間質性肺病変の肺胞洗浄液中のリンパ球は著明に増加しており、これらのリンパ球のCD4+/CD8+比は低い⁴⁸。さらにステロイド抵抗性症例で、肺胞洗浄液中のCD25+/CD8+リンパ球が著明に増加している⁶⁸ことから、肺内の活性化したT細胞が間質性肺病変の病態形成に非常に重要な役割を果たしていることが示唆される。タクロリムスはT細胞の分化及びT細胞によって惹起される免疫応答をターゲットとした免疫抑制剤であり、難治例におけるこれら肺内の活性化したT細胞を抑えるには理想的な薬剤といえる。

シクロフォスファミドもPM・DMに続発する間質性肺病変に対して頻用されている免疫抑制剤である。しかし重症例・難治例の治療においてはシクロフォスファミドを含め、1つの免疫抑制剤の併用だけでは効果が乏しいことが多い⁴⁷。本研究のタクロリムス群において2剤目の併用薬として最もよく使われていた免疫抑制剤はシクロフォスファミドであり、タクロリムスとシクロフォスファミドの相乗的な効果が予後を改善させる一因であった可能性も考えられる。

タクロリムスはしばしば、腎障害、胃腸障害、高血圧、糖代謝異常などの有害事象を伴うことがある⁹³が、重大な副作用はトランプ値に依存して頻度が上がることが報告されており⁹⁴、実際これらの副作用のほとんどはトランプ値をモニタリングすることで予防が可能である。本研究において、従来治療群とタクロ

リムス群の有害事象には大きな差は認められなかった。タクロリムス群では全ての患者のトラフ値をモニタリングしており、有害事象が最小限に抑えられた結果と考えられる。

タクロリムス群の多変量解析で抽出された予後不良因子は、肺気量の低下や蜂巣肺など肺の線維化に関連する因子が中心であり、治療に反応する期間を逃した結果、予後の悪化につながったことが示唆される。したがって本研究の第二部で検討したような予後不良因子を有する症例では、より発症早期からタクロリムスを含む強力な免疫抑制剤の多剤併用療法で寛解導入を試みる必要があると考えられる。

本研究の限界点として、以下の項目があげられる。まず、単施設の後向き研究であり、症例数が少ない。さらにタクロリムス以外の併用治療に関しては、ステロイドの初期投与量・減量プロトコルが均一ではなく、主治医の裁量によって決定されており、併用する免疫抑制剤に関しても様々であった。このためタクロリムスの有効性はさらに大規模な前向き研究で、可能であれば無作為化比較試験を実施することが望ましいと考えられる。

しかしながら本研究では、間質性肺病変を合併した未治療の連続した PM・DM 患者を対象として登録し、IPTW 法を用いてタクロリムスの治療選択バイアスによるベースライン患者背景の偏りを補正することで、無作為化比較試験に近い条件でタクロリムスの治療効果及び安全性を示すことができた。本研究の結果によって、今後タクロリムスが重症例・難治例において積極的に選択される追加治療となることが大いに期待される。

5.5 結語

PM・DMに伴う間質性肺病変に対するタクロリムスの併用療法は、有意に生命予後及び再発率を改善した。

6. 総合考察

膠原病における最も重要な合併症の1つである間質性肺病変に関する疫学データベースを構築し、その病型による臨床的特徴、予後、治療について解析を行った。第一部では、基礎疾患や画像分類に着目し、特に筋炎に伴う間質性肺病変の頻度が最多であり、かつ難治例も多いことを示した。このため第二部では、筋炎に伴う間質性肺病変を対象を絞って、予後不良因子の同定を行った。引き続いて第三部では、筋炎に伴う間質性肺病変に対するタクロリムスの生命予後改善効果を、統計学的手法を用いて実証した。

本研究で示したように膠原病における間質性肺病変は均一な病態ではない。筋炎のみに絞った場合でも PM・DM・CADM などの亜型があり、検出される自己抗体も非常に多彩である。このような疾患の多様性、さらに希少性から、治療効果の検証や新規治療薬の開発は非常に困難な状況にある。また既存の治療でも、最大限の治療効果を得るためには患者個々の疾患病態に応じた、さらに細かい疾患の亜分類が必要であると考えられる。そのためにも今後は本研究のような疫学データベースの構築とその解析が重要になってくると考えられる。

近年、生物学的製剤などの画期的な治療薬剤の進歩があり、膠原病、特に RA の疾患制御・QOL・生命予後は格段に向上した^{95,96}。しかし RA 以外の膠原病における疾患制御はまだまだ不十分であり、中でも間質性肺病変はその予後を改善する上でも最重要な課題である。本研究では筋炎に続発する間質性肺病変に対するタクロリムスの治療効果を実証したが、今後標準的治療と位置づけるためのさらなる検証が必要である。

7. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医学研究科内科学講座 免疫・代謝内科学分野博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同分野教授 渥美達也先生には本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始、ご指導を戴きました。ここに深謝の意を表します。

本研究の第一部では、北海道大学大学院 医学研究科放射線医学分野 放射線診断科（当時）小野寺祐也講師に、**HRCT** 画像の供覧、検索及び読影に関して多大なるご支援をいただきました。ここに謝意を表します。

本研究の第三部では、北海道大学病院 高度先進医療支援センター 講師 大庭幸治先生に、**Propensity score**、**IPTW** 法を用いた生存分析に関して多大なるご支援をいただきました。ここに謝意を表します。

本分野膠原病グループ講師の保田晋助先生には、大学院在学時代はすべての研究、論文作成に関して、常に直接の指導教官として丁寧かつ適切なご指導を賜りました。保田先生のご指導なしにこの研究を発展させ、ここまでまとめ上げることは不可能でした。ここに深く感謝の意を表します。

本分野膠原病グループ講師の堀田哲也先生、助教の **Olga Amengual** 先生、坊垣暁之先生、奥健志先生、加藤将先生、大学院生の河野通仁先生には研究遂行にあたり日頃より有益なご討論、ご助言を戴きました。心より感謝を申し上げます。

大友耕太郎先生、藤枝雄一郎先生には大学院在学時代に、本研究を遂行するに当たって臨床研究の基礎的な知識を教えて頂き、さらに第三部の研究デザインはお二方のご助言がなければ成し得ませんでした。心より感謝を申し上げます。

この他にも、この論文作成に当たり、ご協力、ご助言、ご支援をいただきました多くの諸先輩方、同僚、後輩の皆様、並びにスタッフの皆様に対しまして、心より感謝を申し上げます。そして在学中、支え続けてくれた妻と娘たちに心から感謝します。

8. 引用文献

- 1 Fischer, A. & du Bois, R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* **380**, 689-698 (2012).
- 2 Kim, E. J., Collard, H. R. & King, T. E., Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* **136**, 1397-1405 (2009).
- 3 Lynch, D. A. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* **24**, 299-309 (2009).
- 4 Lee, H. K. *et al.* Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* **127**, 2019-2027 (2005).
- 5 Matsuki, Y. *et al.* Diffuse alveolar damage in patients with dermatomyositis: a six-case series. *Mod Rheumatol* **22**, 243-248 (2012).
- 6 Bongartz, T. *et al.* Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* **62**, 1583-1591 (2010).
- 7 Park, J. H. *et al.* Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 705-711 (2007).
- 8 Bouros, D. *et al.* Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 1581-1586 (2002).
- 9 Douglas, W. W. *et al.* Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 1182-1185 (2001).
- 10 Marie, I. *et al.* Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis Rheum* **63**, 3439-3447 (2011).
- 11 Tan, E. M. *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **25**, 1271-1277 (1982).
- 12 Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **40**, 1725 (1997).
- 13 Kim, E. A. *et al.* Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* **22 Spec No**, S151-165 (2002).
- 14 Kinder, B. W. *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation

- of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* **176**, 691-697 (2007).
- 15 Vij, R. & Strek, M. E. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* **143**, 814-824 (2013).
 - 16 Saag, K. G. *et al.* Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* **39**, 1711-1719 (1996).
 - 17 Kim, E. J. *et al.* Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* **35**, 1322-1328 (2010).
 - 18 Nakamura, Y. *et al.* Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* **20**, 235-241 (2003).
 - 19 Kocheril, S. V. *et al.* Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* **53**, 549-557 (2005).
 - 20 Steen, V. D., Conte, C., Owens, G. R. & Medsger, T. A., Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **37**, 1283-1289 (1994).
 - 21 Wells, A. U. *et al.* Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* **149**, 1583-1590 (1994).
 - 22 Mathai, S. C. *et al.* Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* **60**, 569-577 (2009).
 - 23 Launay, D. *et al.* Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest* **140**, 1016-1024 (2011).
 - 24 Sivova, N. *et al.* Relevance of partitioning DLCO to detect pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* **8**, e78001 (2013).
 - 25 Launay, D. *et al.* Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* **34**, 1005-1011 (2007).
 - 26 Coeytaux, R. R. *et al.* Comparative Effectiveness and Safety of Drug Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* (2013).
 - 27 Denton, C. P., Humbert, M., Rubin, L. & Black, C. M. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*

- 65, 1336-1340 (2006).
- 28 Humbert, M. *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* **63**, 3522-3530 (2011).
 - 29 Shirai, Y. *et al.* Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 1846-1854 (2012).
 - 30 Tashkin, D. P. *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* **354**, 2655-2666 (2006).
 - 31 Hoyles, R. K. *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* **54**, 3962-3970 (2006).
 - 32 Kowal-Bielecka, O. *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* **68**, 620-628 (2009).
 - 33 Odani, T. *et al.* Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 1765-1774 (2012).
 - 34 Bohgaki, T., Atsumi, T. & Koike, T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev* **7**, 198-203 (2008).
 - 35 Burt, R. K. *et al.* Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* **381**, 1116-1124 (2013).
 - 36 Henes, J. C. *et al.* Autologous stem cell transplantation with a thiotepa-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)* (2014).
 - 37 Bohan, A. & Peter, J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* **292**, 344-347 (1975).
 - 38 Dickey, B. F. & Myers, A. R. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* **14**, 60-76 (1984).
 - 39 Marie, I. *et al.* Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* **28**, 2230-2237 (2001).
 - 40 Lee, C. S. *et al.* Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol* **21**, 391-396 (2002).

- 41 Connors, G. R., Christopher-Stine, L., Oddis, C. V. & Danoff, S. K. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* **138**, 1464-1474 (2010).
- 42 Cottin, V. *et al.* Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* **22**, 245-250 (2003).
- 43 Marie, I. *et al.* Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* **47**, 614-622 (2002).
- 44 Chen, I. J. *et al.* Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* **28**, 639-646 (2009).
- 45 Sontheimer, R. D. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* **46**, 626-636 (2002).
- 46 Tokiyama, K. *et al.* [Two cases of amyopathic dermatomyositis with fatal rapidly progressive interstitial pneumonitis]. *Ryumachi* **30**, 204-209; discussion 209-211 (1990).
- 47 Kameda, H. *et al.* Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* **32**, 1719-1726 (2005).
- 48 Fujisawa, T. *et al.* Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* **32**, 58-64 (2005).
- 49 Le Goff, B. *et al.* Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum* **61**, 108-118 (2009).
- 50 Kang, E. H. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology* **44**, 1282-1286 (2005).
- 51 Ji, S. Y. *et al.* Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* **123**, 517-522 (2010).
- 52 Aggarwal, R. *et al.* Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* **73**, 227-232 (2014).
- 53 Gono, T. *et al.* Hyperferritinaemia and macrophage activation in a patient with interstitial lung disease with clinically amyopathic DM. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 1336-1338 (2012).
- 54 Gono, T. *et al.* Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Mod Rheumatol* **21**, 223-227 (2011).

- 55 Gono, T. *et al.* Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 1354-1360 (2010).
- 56 Ishigaki, K. *et al.* Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatol Int* **33**, 2381-2389 (2013).
- 57 Sato, S. *et al.* RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* **60**, 2193-2200 (2009).
- 58 Nakashima, R. *et al.* The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 433-440 (2010).
- 59 Gono, T. *et al.* Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 1713-1719 (2010).
- 60 Hervier, B. *et al.* Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* **12**, 210-217 (2012).
- 61 Sontheimer, R. D. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* **20**, 387-408 (2002).
- 62 Gerami, P., Schope, J. M., McDonald, L., Walling, H. W. & Sontheimer, R. D. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* **54**, 597-613 (2006).
- 63 Won Huh, J. *et al.* Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med* **101**, 1761-1769 (2007).
- 64 Mimori, T., Nakashima, R. & Hosono, Y. Interstitial Lung Disease in Myositis: Clinical Subsets, Biomarkers, and Treatment. *Curr Rheumatol Rep* **14**, 264-274 (2012).
- 65 Yamasaki, Y. *et al.* Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* **46**, 124-130 (2007).
- 66 Marie, I. & Mouthon, L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* **11**, 6-13 (2011).
- 67 Takada, K., Nagasaka, K. & Miyasaka, N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific

- immunosuppressants. *Autoimmunity* **38**, 383-392 (2005).
- 68 Kurasawa, K. *et al.* Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol* **129**, 541-548 (2002).
- 69 Nawata, Y. *et al.* Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* **26**, 1527-1533 (1999).
- 70 Oddis, C. V., Sciurba, F. C., Elmagd, K. A. & Starzl, T. E. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* **353**, 1762-1763 (1999).
- 71 Wilkes, M. R., Sereika, S. M., Fertig, N., Lucas, M. R. & Oddis, C. V. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* **52**, 2439-2446 (2005).
- 72 Park, J. K., Yoo, H. G., Ahn, D. S., Jeon, H. S. & Yoo, W. H. Successful treatment for conventional treatment-resistant dermatomyositis-associated interstitial lung disease with adalimumab. *Rheumatol Int* **32**, 3587-3590 (2012).
- 73 Tanaka, F. *et al.* Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern Med* **39**, 428-430 (2000).
- 74 Ye, S. *et al.* Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol* **26**, 1647-1654 (2007).
- 75 Tazelaar, H. D., Viggiano, R. W., Pickersgill, J. & Colby, T. V. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* **141**, 727-733 (1990).
- 76 Sato, S. *et al.* Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* **52**, 1571-1576 (2005).
- 77 Takizawa, H. *et al.* [Outcome in patients with interstitial lung disease and polymyositis-dermatomyositis--a subgroup with poor prognosis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **34**, 1093-1097 (1996).
- 78 Schreiber, S. L. & Crabtree, G. R. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* **13**, 136-142 (1992).
- 79 Kino, T. *et al.* FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* **40**, 1256-1265 (1987).
- 80 Ho, S. *et al.* The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol*

- Immunopathol* **80**, S40-45 (1996).
- 81 Siekierka, J. J., Hung, S. H., Poe, M., Lin, C. S. & Sigal, N. H. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* **341**, 755-757 (1989).
 - 82 Harding, M. W., Galat, A., Uehling, D. E. & Schreiber, S. L. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* **341**, 758-760 (1989).
 - 83 Kang, C. B., Hong, Y., Dhe-Paganon, S. & Yoon, H. S. FKBP family proteins: immunophilins with versatile biological functions. *Neurosignals* **16**, 318-325 (2008).
 - 84 Dumont, F. J. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function. *Curr Med Chem* **7**, 731-748 (2000).
 - 85 Webster, A. C. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Bmj* **331**, 810-810 (2005).
 - 86 Margreiter, R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *The Lancet* **359**, 741-746 (2002).
 - 87 Haddad, E. M. *et al.* Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005161 (2006).
 - 88 Nash, R. A. *et al.* Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* **96**, 2062-2068 (2000).
 - 89 Lunceford, J. K. & Davidian, M. Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Stat Med* **23**, 2937-2960 (2004).
 - 90 Robins, J. M., Hernan, M. A. & Brumback, B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* **11**, 550-560 (2000).
 - 91 Dalakas, M. C. *et al.* A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* **329**, 1993-2000 (1993).
 - 92 Sjolander, A. Propensity scores and M-structures. *Stat Med* **28**, 1416-1420; author reply 1420-1413 (2009).
 - 93 Fung, J. J. *et al.* Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* **23**, 3105-3108 (1991).
 - 94 Laskow, D. A., Vincenti, F., Neylan, J. F., Mendez, R. & Matas, A. J. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the United States Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. *Transplantation* **62**,

- 900-905 (1996).
- 95 Jacobsson, L. T. *et al.* Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **66**, 670-675 (2007).
- 96 Morgan, C. L. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology (Oxford)* **53**, 186-194 (2014).