

論 文 内 容 の 要 旨

Association study of transition of laboratory marker levels and
transition of disease activity of atopic dermatitis patients treated with dupilumab

デュピルマブを使用したアトピー性皮膚炎患者における
各種検査マーカーと疾患活動性の推移の相関性についての検討

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野

研究生 水 野 真 希

Australasian Journal of Dermatology 第 62 卷 第 4 号(2021)掲載

【背景】

デュピルマブは IL-4,13 のシグナル伝達を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体で、アトピー性皮膚炎（AD）患者の治療に効果的である。同薬剤未使用患者を対象とした 2006 年の先行研究にて、血清 TARC 値と好酸球数の推移は疾患活動性の推移と強く相関した。一方、血清 LDH 値とは弱い相関で、IgE 値とは相関がなかった。同薬剤使用患者における各種検査マーカーと疾患活動性の推移の相関性は先行研究と異なる可能性があり調査研究を行った。

【方法】

1. データの収集

2018 年 4 月から 2020 年 4 月の間に日本医科大学付属病院皮膚科にてデュピルマブを使用した 15 歳以上で中等症～重症かつ、同薬剤開始後に 4 か月以上の通院歴があり 3 回以上診察した外来患者 60 人（男性 45 人、女性 15 人）を対象とした。疾患活動性の評価には EASI（Eczema Area and Severity Index）スコアを使用した。血液検査・EASI スコアは診察ごとに併せて実施評価した。

2. 統計解析

有意水準は 5 % とし、両側検定とした。

(i) EASI スコア値と各種検査マーカー（TARC、LDH、IgE、好酸球数）値の関連性につき検討した。一般線形混合モデルを用い、EASI スコアを応答変数、各種検査マーカーを固定効果、患者を変量効果とした。統計モデルの適合度の評価には赤池情報量基準（AIC）を使用した。

(ii) EASI スコア値と各種検査マーカー値との時間的推移パターンにつき検討した。患者ごとの EASI、各種検査マーカーそれぞれの回帰係数の算出には単純線形回帰モデルを用いた。患者ごとに求めた EASI の回帰係数と各種検査マーカーそれぞれの回帰係数とのピアソン相関係数を算出した。

【結果】

(i) 各種臨床マーカーのデータを自然対数変換後に前述の一般線形混合モデルを適応した方が対数変換前と比して AIC 値がより低かったため、自然対数変換値を採用した。各種検査マーカーの自然対数値を固定効果、患者を変量効果、EASI 値を応答変数として、それぞれ単変量解析を施行した。その結果、すべてにおいて相関が認められた。

また、4つ全ての各種検査マーカーの自然対数値を固定効果、患者を変量効果、EASI値を応答変数として多変量解析を施行した。その結果、全てのマーカーにおいてEASI値と相関が認められたものの、好酸球については係数矛盾現象が起きた。

(ii)上記解析にて、各種検査マーカーの自然対数値とEASI値が比例する結果が得られた上で、患者ごとに求めたEASIの回帰係数と各種検査マーカーそれぞれの回帰係数との相関係数を算出した。TARC、LDH、IgE、好酸球数（自然対数値で分析）それぞれとEASIとのピアソン相関係数は、0.83、0.65、0.39、0.22であった。つまり、血清TARC値とLDH値の推移はEASI値の推移と強く相関した。一方、血清IgE値の推移とは中等度の相関で、好酸球数の推移とは弱い相関であった。

【考察】

先行研究結果と併せると、各種検査マーカーの値の推移と疾患活動性の推移との関連性は、デュピルマブ使用患者とし未使用患者とで異なることが示された。

唯一TARC値の推移は、同薬剤の使用の有無に関わらず疾患活動性の推移と相関が強い結果となった。ただ松谷らは、同薬剤を使用の全患者に於いて皮疹の改善度に関わらず、開始16週時点でのTARC値は減少したと報告している。我々のデータでも一部の患者においてEASI値の低下よりTARC値の低下が先行する症例がみられた。

LDH値の推移は、同薬剤使用患者では強い相関（未使用患者では弱い相関）であった。海外の同薬剤第三相試験に於いても同傾向が見られたと報告されている。

IgE値の推移は、同薬剤使用患者に限り中等度の相関がみられた。IgEへのクラススイッチが同薬剤によるIL-4,13のシグナル伝達阻害の影響を受けるためと推測される。

好酸球の推移は同薬剤使用患者では弱い相関（未使用患者では強い相関）がみられた。いくつかの治験や臨床研究にて同薬剤を使用すると好酸球数の一時的な上昇が見られると報告されている。IL-13はeotaxin-1,2,3などの放出を誘導し、これらのケモカインは好酸球を炎症局所に導く経路において主要な役割を果たすため、同薬剤により組織への誘導が阻害され末梢血に留まりやすくなることが関与する可能性がある。

【結論】

検査マーカーの推移は治療効果の判定に有用であるものの、それらの持つ意味合いは治療法によって変わってくる。