

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Association of transition of laboratory markers with transition of disease activity in psoriasis patients treated with biologics

生物学的製剤で治療された乾癬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

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 安念 節晃

Journal of Nippon Medical School. 2022 Dec 25;89(6):587-93.掲載

DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-613

乾癬は免疫が関与する慢性炎症性の皮膚角化症である。2010年以降、難治性の乾癬（尋常性乾癬や関節症性乾癬）患者に生物学的製剤（TNF阻害薬、IL-17阻害薬、IL-23阻害薬）が使用可能になった。最近、末梢血の好中球数/リンパ球数（NLR）、血小板数/リンパ球数（PLR）、単球数/リンパ球数（MLR）、血清のCRP値が、乾癬やその重症度と相関することが報告された。しかし、生物学的製剤で治療された乾癬患者における、上記の検査マーカーの推移と疾患活動性の推移の相関を調べた研究は今まで無かったため、今回申請者らはその解析を行った。

2014年6月から2021年4月の間に日本医科大学付属病院皮膚科にて生物学的製剤を使用し、薬剤開始後に3回以上診察した乾癬患者を対象とした。疾患活動性の評価にはPASI（Psoriasis Area and Severity Index）を用いた。PASIと各種検査マーカー（NLR、PLR、MLR、CRP）の関連性については、一般線形混合モデルを用い、PASI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。PASIと各種検査マーカーとの時間的推移パターンの相関については、患者ごとのPASI、各種検査マーカーの回帰係数の算出に単純線形回帰モデルを用いた。さらに、患者ごとに求めたPASIの回帰係数と各種検査マーカーの回帰係数とのピアソン相関係数を算出した。

乾癬患者67人（男性51人、女性16人、尋常性乾癬56人、関節症性乾癬11人）が解析対象となった。一般線形混合モデルを用いた解析では、NLR（ $p=0.001$ ）とCRP（ $p=0.005$ ）でPASIとの相関が認められた。薬剤別にみると、TNF阻害薬（ $p=0.002$ ）とIL-17阻害薬（ $p=0.001$ ）ではNLRとPASIとの相関が認められ、IL-23阻害薬ではPLRとPASIとの相関が認められた（ $p=0.039$ ）。単純線形回帰モデルを用いた解析では、MLR、NLRとPASIとのピアソン相関係数はそれぞれ0.54（ $p<0.001$ ）、0.46（ $p<0.001$ ）であった。薬剤別にみると、IL-17阻害薬ではMLR、NLRとPASIとのピアソン相関係数がそれぞれ0.61（ $p=0.001$ ）、0.55（ $p=0.004$ ）であり、IL-23阻害薬ではMLRとPASIとのピアソン相関係数が0.66（ $p=0.001$ ）であった。

今回の解析で最も信頼性の高い検査マーカーを同定することは難しいが、一般線形混合モデルと単純線形回帰モデルを用いた両方の解析で有意な相関のあったNLRが最も信頼性の高いマーカーと考えた。薬剤別にみると、両方の解析でNLRはIL-17阻害薬使用患者で有意な相関が認められた。理由として、IL-17は乾癬の炎症カスケードにおいて最も下流に存在するため、IL-17阻害薬は速効性が期待されることなどが考えられた。

第二次審査では、①乾癬軽症例での検査マーカーの意義、②治療効果予測因子としての検査マーカーの意義、③生物学的製剤の使い分けにおける検査マーカーの意義、④乾癬治療における分子標的薬の展望、などに関して質疑がなされ、それぞれに対して的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は生物学的製剤で治療された乾癬患者における各種検査マーカーの推移と疾患活動性の推移の相関を解析した初めての報告であり、その臨床的意義は高いと考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。