

論 文 内 容 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
各種検査マーカーの推移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 第 89 卷 第 6 号(2022)掲載

【背景】

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が使用可能になり、2022年3月時点で10の生物学的製剤（3つのTNF阻害薬、3つのIL-17阻害薬、4つのIL-23阻害薬）が使われていた。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、今回その解析を行った。

【方法】

1. データの収集

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た20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）を使用した。血液検査・PASI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) PASIと各種検査マーカー（NLR、PLR、MLR、CRP）値の関連性につき検討した。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。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) PASIと各種検査マーカーとの時間的推移パターンにつき検討した。患者ごとのPASI、各種検査マーカー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。

【結果】

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。

(i) 応答変数のPASIは分布が歪んでいたため、対数変換した。固定効果の各種検査マーカーは対数変換してもモデルの適合度が改善されなかったため、対数変換しなかった。各種検査マーカーを固定効果、患者を変量効果、PASI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、全ての検査マーカーでPASIとの相関が認められた。

また、各種検査マーカーを固定効果、患者を変量効果、PASI を応答変数として多変量解析を施行した。その結果、NLR ($P=0.001$) と CRP ($P=0.005$) では PASI と相関が認められたが、PLR と MLR に関しては相関が認められなかった。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 PLR 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 ($P=0.039$)。

(ii) 患者ごとに求めた PASI (対数変換) の回帰係数と各種検査マーカーの回帰係数との相関係数を算出した。なお、CRP については時系列変化を線形にするため対数変換した。

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はそれぞれ 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は 0.66 ($P=0.001$) であった。

【考察】

CRP は一般線形混合モデルの多変量解析では PASI との相関を認めたが、時間的推移パターンの解析では相関が認められなかった。理由として、解析に高感度 CRP を使用しなかったこと、関節症性乾癬では関節症状と皮疹 (PASI) とに必ずしも相関を認めないことなどが考えられた。

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の多変量解析と時間的推移パターンの解析の両方で有意な相関のあった NLR が最も信頼性の高いマーカーの 1 つと考えた。薬剤別にみると、両方の解析で NLR は IL-17 阻害薬使用患者でも有意な相関が認められた。理由として、IL-17 阻害薬使用患者 ($n=26$) が TNF 阻害薬使用患者 ($n=20$) や IL-23 阻害薬使用患者 ($n=21$) に比べて多かったことや、IL-17 は乾癬の炎症カスケード (TNF→IL-23→IL-17) 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。

今回の研究の限界として、症例数が少ないこと、高感度 CRP を用いていないこと、合併症を検討していないこと、後ろ向き研究であることなどが挙げられる。今後は高感度 CRP を用いた大規模な前向き研究が必要である。

【結論】

NLR は乾癬における生物学的製剤、特に IL-17 阻害薬による治療の最も信頼性の高いマーカーの 1 つと考えられた。