

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Effects of biologics on fibrosis-4 index in patients with psoriasis

乾癬患者において生物学的製剤による治療が fibrosis-4 に与える影響

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 森田 孝

Journal of Nippon Medical School. 2025 Feb 25;92(1):88-96.掲載

DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2025\_92-114

乾癬は免疫が関与する慢性炎症性の皮膚角化症であり、肝臓を含めた全身性の炎症を伴いやすいことが知られている。Fibrosis-4 (FIB-4) は肝の線維化を予測する指標として開発された。2010 年以降、難治性の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) が使用可能となった。乾癬患者において生物学的製剤による治療が FIB-4 に与える影響に関する解析は少なく、報告によって結果が異なり、TNF 阻害薬に関する報告は今まで無かった。そこで申請者らは、TNF 阻害薬を含む様々な生物学的製剤による治療が難治性の乾癬患者の FIB-4 に与える影響を解析した。

2014 年 6 月から 2024 年 1 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 6 か月以上の通院歴がある乾癬患者を対象とした。生物学的製剤使用前と使用 6 か月後に採血し、血清 AST, ALT, 血小板数 (PLT) を計測した。FIB-4 は (年齢[歳]  $\times$  AST[U/L]) / (PLT [ $\times 10^9$ /L]  $\times$  ALT[U/L]<sup>1/2</sup>) で計算した。

乾癬患者 105 人 (男性 72 人) が解析対象となった。TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬を使用した患者数はそれぞれ、43 人、30 人、32 人、年齢の中間値はそれぞれ、51 歳、67.5 歳、58.5 歳だった。TNF 阻害薬を使用した患者は、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬を使用した患者より有意に若かった (それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.005$ )。生物学的製剤使用前の FIB-4 の中間値は 1.03 であった。TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬を使用した患者の FIB-4 の中間値はそれぞれ、0.97、1.40、1.19 であった。TNF 阻害薬を使用した患者は、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬を使用した患者より有意に FIB-4 が低かった (それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.005$ )。また、FIB-4 は生物学的製剤使用前後で有意に増加した ( $P < 0.001$ )。薬剤系統別では、TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬使用前後で有意に増加した (それぞれ、 $P < 0.005$ 、 $P < 0.05$ )。AST と ALT は生物学的製剤使用前後で変化しなかった。PLT は生物学的製剤使用前後で有意に減少した ( $P < 0.001$ )。薬剤系統別では、TNF 阻害薬と IL-23 阻害薬使用前後で有意に減少した (それぞれ、 $P < 0.005$ 、 $P < 0.05$ )。

TNF 阻害薬を使用した患者は、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬を使用した患者より有意に若かったのは、TNF 阻害薬は結核の既往などがある高齢者には使いにくいと考えた。なお、FIB-4 が有意に低かったのは、計算式に年齢が入っているためと思われた。また、TNF 阻害薬使用患者における FIB-4 の増加は PLT の減少によるものと考えた。FIB-4 は肝の線維化を予測するマーカーとして有用であるが、生物学的治療前後での FIB-4 の変化の意義を考察するには注意が必要と思われた。肝の線維化の状態を類推するには、FIB-4 だけでなく、超音波エラストグラフィなどの画像検査も併せて実施する必要があると考えた。

第二次審査では、①生物学的製剤による肝障害のリスク、②生物学的製剤による癌化のリスク、③生物学的製剤の効果減弱の機序、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 TNF 阻害薬を含む様々な生物学的製剤による治療が難治性の乾癬患者の FIB-4 に与える影響を詳細に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。