

氏 名	太田 真
(ふりがな)	(おおた しん)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第4号
学位審査年月日	令和4年1月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Initial serum GM-CSF levels are associated with the severity of cerebral small vessel disease in microscopic polyangiitis patients (顕微鏡的多発血管炎患者において治療前の血清GM-CSF値は脳小血管病変の重症度と関連する)
論文審査委員	(主) 教授 鱈渕 昌彦 教授 梶本 宜永 教授 小野 富三人

学位論文内容の要旨

《目的》

顕微鏡的多発血管炎(MPA)は、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の一種であり、小血管障害により種々の臓器に影響を及ぼす。MPAの臓器障害の中で、特に脳病変は予後不良と関連する。脳の磁気共鳴画像(MRI)のT2強調画像もしくはFLAIR画像で、脳小血管病変は虚血性変化、すなわち深部白質高信号変化(WMH)として認められる。脳MRI画像におけるWMH所見は、MPA患者で頻繁に認められる。MPAの重症度にはANCA、サイトカイン、白血球が関連すると報告されているが、中枢神経病変との関連性については十分な知見が無い。本研究では、MPA患者において、WMH所見をスコアリングし、ANCA、サイトカイン、ケモカインなどの血清バイオマーカーとの関係を検討することにより、WMHの重症度に関連する因子を抽出し、その臨床的有用性を評価した。

《対象と方法》

2011年12月から2019年7月の期間で当院に入院したMPA50例のうち、治療前に脳MRIを撮像した31人を対象とした。MPAは2012年に定義された国際チャペルヒルコンセンサスに基づいて診断した。脳MRI画像におけるWMHを、視覚評価指標であるFazekasスケールなどを用いて臨床的背景を知らない2人の脳神経内科医が半定量化した。患者背景、血管危険因子の有無、血液検査所見、治療内容、MPA疾患活動性指標などを診療録から抽出した。一元的な脳血管リスク指標は、ABCD2スコアを採用した。全例で血清を治療前と治療開始1年後に採取し保存した。保存血清を用いて、フローサイトメーターによる多項目同時定量解析で、サイトカイン値を網羅的に測定した。Fazekasスケールで、脳室周囲もしくは深部白質のスコアが2点以上をHigh-grade WMH、それ以外をLow-grade WMHと定義した。得られた値は中央値（四分位範囲）で表記した。

《結果》

患者背景、血管危険因子を有する割合、MPA疾患活動性指標及び臓器障害の内容、治療内容は、High-grade WMH群とLow-grade WMH群間で差は無かった。治療前の血清GM-CSF値がHigh-grade WMH群では1.47(0.25–12.1) pg/mlであり、Low-grade WMH群の0.25 (0.25–1.60) pg/mlと比較して有意に高値であった(P=0.02)。その他の血清サイトカイン値は2群間で差は無かった。ROC解析を用いて、High-grade WMH合併を予測するための治療前血清GM-CSFカットオフ値を算出した結果、0.5 pg/mlであった(ROC曲線下面積0.73, 感度69.2%, 特異度72.2%)。ABCD2スコアで調整した多変量解析では、治療前血清GM-CSF高値はHigh-grade WMH合併と独立して有意に関連していた(オッズ比5.59, 95%信頼区間1.16–27.02, P=0.032)。治療前血清GM-CSF値は、各WMHスケール(Fazekasスケール、Scheltensスケール、ARWMCスケール)及びバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)と有意な正相関を示した。他の炎症性マーカーでは、治療前血清IL-2とIL-4値が各WMHスケール(Fazekasスケール、Scheltensスケール、ARWMCスケール)と正の相関を示した。

《考 察》

GM-CSF は、多能性造血幹細胞の分化を促進するサイトカインの一つで、顆粒球と単球の分化を誘導する。一方で GM-CSF は、免疫寛容と抗炎症反応に関与する面も併せ持つ。血清 GM-CSF 値が ANCA 関連血管炎の疾患活動性と関連することが報告されており、MPA 患者を対象とした本研究でも、同様の結果であった。また治療前血清 GM-CSF が WMH の重症度と関連しており、GM-CSF が MPA の脳血管病変のバイオマーカーになり得る可能性が示唆された。

GM-CSF 受容体は中枢神経に広く分布し、脳虚血が発症すると神経細胞に発現する。GM-CSF は神経細胞のアポトーシスを抑制し、脳虚血性病変に対して保護的に作用すると考えられている。虚血性脳卒中の患者では、組織プラスミノゲン活性化因子治療前の血清 GM-CSF 値は健常者よりも有意に高く、脳卒中発症後 12 時間の神経学的症状の重症度と相関する。本研究でも、治療前の血清 GM-CSF 値は、MPA 患者における WMH の重症度と正の相関を示した。GM-CSF は直接脳神経細胞を保護する作用は報告されていないが、MPA の脳小血管病変に対して保護的に作用している可能性がある。

脳虚血マウスモデルで IL-4 は脳白質修復を促進し、IL-2 は神経機能を回復させることが報告されている。GM-CSF と同様に、血清 IL-4 と IL-2 高値は、MPA の脳小血管病変に対して保護的に作用している可能性がある。

《結 論》

GM-CSF は MPA 患者の脳血管病変の病態に関連している可能性がある。治療前血清 GM-CSF 値は、MPA 患者における脳血管病変のバイオマーカー候補となる可能性がある。

論文審査結果の要旨

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の一つで小血管病変により種々の臓器に傷害を及ぼす原因不明の疾患である。特に脳病変は予後不良因子の一つである。脳小血管病変は脳の磁気共鳴画像法 (MRI) において深部白質高信号変化 (WMH) として認められる。MPA 患者では脳 MRI で WMH をしばしば認める。MPA の重症度には ANCA やサイトカインなどが関連すると報告されているが、中枢神経病変との関連性については十分な知見が無い。本研究では MPA 患者で、WMH の重症度とバイオマーカーを測定し後方視的に比較検討することで、WMH に関連する因子を抽出しその臨床的有用性を評価した。治療前に脳 MRI を撮影した MPA 患者 31 人を対象とした。WMH を Fazekas スケールによって半定量化し、Fazekas スケールで脳室周囲もしくは深部白質でのスコアが 2 点以上の場合を High-grade WMH 群 (13 例)、それ以外を Low-grade WMH 群 (18 例) とし 2 群に分けた。この 2 群間で、診療録より抽出した、患者背景、血管危険因子の有無、検査成績、疾患活動性、臓器別の臨床症状、治療内容などを比較検討したが有意差は無かった。全例で治療開始前と治療 1 年後の血清を保存し網羅的にサイトカインを測定したところ、治療前血清の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 値のみが High-grade WMH 群で有意に高値であった (P 値=0.020)。High-grade WMH の合併を予測できる血清 GM-CSF 値の cut-off 値は 0.5pg/ml であった (感度 : 69.2%、特異度 : 72.2%)。治療前血清 GM-CSF 値は多変量解析でも High-grade WMH 合併の独立した因子であり (オッズ比 5.59、95%信頼区間 1.16-27.02、P 値=0.032)、疾患活動性の指標の一つである、バーミンガム血管炎活動スコア (BVAS) や各 WMH 評価スケールと有意に相関していた。GM-CSF は血管炎の活動性とも関連すると考えられており、炎症促進作用と免疫寛容を併せ持つサイトカインである。GM-CSF は神経細胞のアポトーシスを抑制し、脳虚血性病変に対して保護的に作用すると報告されている。GM-CSF は MPA の脳小血管病変に対して保護的に作用している可能性がある。

本研究では、MPA 患者における脳小血管病変の重症度予測指標として、血清 GM-CSF 値が有用である可能性を初めて示した。MPA 患者を治療する前に、血清 GM-CSF 値を測

定することにより、脳小血管病変の重症度が予測できれば、免疫抑制療法の強度決定に繋がる可能性がある。また、MPA 患者において血清 GM-CSF 高値例では、脳小血管病変がより重症である可能性が示唆されるため、治療経過中に慎重な経過観察が望ましい。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Neuroimmunology 359: 577671, 2021 Oct

doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577671