

Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children

著者	水田 麻雄
著者別表示	MIZUTA Mao
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第5163号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2020-09-28
URL	http://hdl.handle.net/2297/00064750

doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa299>.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 394 号 氏名 水田 麻雄

学位請求論文

題 名 Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children
掲載雑誌名 Rheumatology 令和 2 年掲載予定

マクロファージ活性化症候群(MAS)は、稽留熱、血球減少、肝脾腫を呈し、高サイトカイン血症による多臓器不全を引き起こす致死的な病態であり、小児においては特に全身型若年性特発性関節炎(s-JIA)での合併頻度が高いことが知られている。s-JIA に合併する MAS では IFN- γ 、TNF- α が病態に関与しており、マクロファージや T 細胞を代表とするリンパ球の活性化が示唆されている。全身性エリテマトーデス(SLE)や若年性皮膚筋炎(JDM)、川崎病(KD)などにも MAS が合併することが知られているが、その病態に対する解析はほとんどなされておらず不明な部分が多い。今回我々は、SLE、JDM、KD、s-JIA に合併した MAS の血清中のサイトカインプロファイルを比較検討し、これらの病態の共通性および相違性を検証するとともに、MAS への移行の有用なバイオマーカーの探索を行った。

小児期発症の SLE12 例(内 MAS5 例)、JDM12 例(内 MAS4 例)、KD75 例(内 MAS6 例)、s-JIA179 例(内 MAS43 例)の、急性期および MAS 診断時の血清サイトカイン濃度(neopterin、sTNFR-I、sTNFR-II、IL-6、IL-18)を ELISA 法で測定し、血清 ferritin 値を含む臨床像と比較検討した。

血清 neopterin 値、血清 sTNFR-II 値、血清 IL-18 値はいずれの疾患においても、急性期と比較し MAS 診断時に有意に高値であった。sTNFR-I 値は SLE、JDM、s-JIA において急性期と比較して MAS 診断時に有意に高値であった。Receiver Operating Characteristic (ROC) curve 解析では、SLE は血清 sTNFR-I 値(AUC:0.975)、JDM では血清 IL-18 値(AUC:1.0)、KD と s-JIA では sTNFR-II 値(KD, AUC:0.974, s-JIA, AUC:0.956)が最も高値となり、これらの各サイトカイン濃度は血清 ferritin 値と有意に相関していた。

本研究の結果から MAS 病態では各疾患に共通して IFN- γ 、IL-18、TNF- α の過剰産生が病態に関与していることが示唆された。また SLE では血清 sTNFR-I 値、JDM では血清 IL-18 値、KD と s-JIA では sTNFR-II 値が MAS 移行の診断マーカーとして有用と思われた。

本研究はマクロファージ活性化症候群(MAS)の病態とバイオマーカーに関して極めて有用な情報を明らかにした労作であり、学位に値すると判断された。