

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

岡野 達郎

専攻分野：皮膚科学

コース：

指導教授：相馬 良直

主論文の題目：

Presence of Anti-Phosphatidylserine-Prothrombin  
Complex Antibodies and Anti-Moesin Antibodies in  
Patients with Polyarteritis Nodosa

(結節性多発動脈炎患者における抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗モエシン抗体の存在について)

共著者：

Sora Takeuchi, Yoshinao Soma, Koya Suzuki, Sachiko Tsukita, Akihiro Ishizu, Kazuo Suzuki, Tamihiko Kawakami

緒言

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PAN) は中レベルの動脈を中心とした全身性の血管炎である。我々は、皮膚型結節性多発動脈炎や皮膚白血球破砕性血管炎などの皮膚病変を主体とした血管炎患者において、血中抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体(抗PSPT抗体)が上昇していることを示し、血管炎の成因との関連を指摘した。最近、細胞内蛋白であるモエシンに対する自己抗体が全身性血管炎患者の血中で確認された。そこで、皮膚病変をもつPAN患者の血中抗PSPT抗体値、抗モエシン抗体値、各種サイトカイン値(IL-2, 4, 5, 10, 13, 17, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ )を測定し、症例の疾患活動性指標である Birmingham Vasculitis Activity Scores (BVAS) や Vasculitis Damage Index (VDI) との関連を検討した。

## 方法・対象

2013年から2015年の過去3年間に、聖マリアンナ医科大学病院 皮膚科を受診したPAN患者14人（男性10人、女性4人、平均年齢50.71±14.45歳）を対象とした。患者は全例、皮膚症状が主体で、皮膚生検から病理学的に壊死性血管炎像を検出し、さらに、シクロフォスファミドパルス療法（intravenous cyclophosphamide pulse therapy : IVCY）もしくはステロイドパルス療法を施行されている。各患者のBVASとVDIを、治療前後に評価した。そして、治療前後の血中抗PSPT抗体価、抗モエシン抗体価、各種サイトカインを測定し、病勢と各種血中マーカーとの相関関係を検討した。加えて、皮膚病理組織標本の免疫染色を行い、モエシンの発現を検証した。

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員（承認2442号）の承認と、全対象患者から書面によるインフォームドコンセントを得ている。統計解析にはSpearmanの順位相関係数と $t$ 検定を用いた。

## 結果

14人のPAN患者の治療前後、計28の血液標本から、血中抗モエシン抗体値とBVAS・VDIに有意な正の相関関係がみられた（ $P<0.05$ ）。しかし、血中抗PSPT抗体値や各種サイトカイン値は、BVAS・VDIとの間に有意な相関関係はなかった。また、PAN患者の治療後の血中抗PSPT抗体値・IL-2値は治療前と比較し有意に低下していた（ $P<0.05$ ）。反対に、抗モエシン抗体値は治療前と比較し治療後に上昇していた。

全患者14人のうち、6人は治療後にBVASが低下、3人は変動なし、5人は治療後にBVASが上昇していた。そこで、BVASが低下しなかった群（3人+5人=8人）を治療抵抗性のPAN患者と考え、検討をすすめた。この群では、治療前と比較し治療後に抗PSPT抗体値が有意に減少していた（ $P<0.05$ ）。対照的に、血中抗モエシン抗体値は治療前と比較し治療後に有意に上昇していた（ $P<0.05$ ）。

抗モエシン抗体を使用した皮膚組織免疫染色では、壊死性血管炎像のフィブリノイド壊死部と周囲の好中球・血管内皮細胞でモエシンが過剰に発現していた。

## 考察

抗 PSPT 抗体は、皮膚動脈炎の成因と全身性血管炎への進展に密接な関連があることが推測されている。今回の研究から、皮膚病変をもつ PAN 患者は、治療前の抗 PSPT 抗体値が上昇し治療で有意に低下していることから、抗 PSPT 抗体値が PAN へ進行する血管炎の早期診断に有用なマーカーとなりうると考える。

抗モエシン抗体値が BVAS・VDI と正の相関関係にあることは、病勢を反映していることを示唆する。さらに、抗モエシン抗体値は、治療抵抗性の PAN 患者では、治療後にむしろ有意に上昇していた。抗モエシン抗体値の上昇が、治療に反応しない何らかの悪循環を生んでいる可能性がある。抗モエシン抗体は、好中球と血管内皮細胞の活性を介し血管炎の進展を担っているとの報告もある。さらに、抗モエシン抗体が抗 PSPT 抗体のような抗リン脂質抗体と関連するとの報告もある。以上のことから、我々は、抗モエシン抗体上昇の悪循環に抗リン脂質抗体が何らかの関与をし、PAN の増悪を生み出していると推測した。また、皮膚組織免疫染色でのフィブリノイド壊死部におけるモエシン過剰発現から、皮膚血管炎局所でモエシンが過剰発現することで抗モエシン抗体の産生が引き起こされ、血管炎増悪を生じている可能性を考えた。

本研究の対象患者のように、PAN 患者の中には強力な治療を受けても改善しない難治な例があり、その原因として抗モエシン抗体の存在が関連しているかもしれないと思われた。今後、難治性 PAN 患者の治療マーカーとしての抗モエシン抗体の実臨床での活用に向けて、詳細な前向き研究による検討を行っていきたい。