

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：内田 麻理奈

専攻分野：内科学

コース：リウマチ・膠原病・アレルギー内科

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

Anti-interleukin-10 Antibody in Systemic Lupus Erythematosus

(全身性エリテマトーデスにおける抗 IL-10 抗体の検討)

共著者：

Seido Ooka, Yutaka Goto, Kanako Suzuki, Hisae Fujimoto, Kana Ishimori, Hiromi Matsushita, Yukiko Takakuwa, Kimito Kawahata

緒言

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) による様々な病態には多数のサイトカインが関与している。インターロイキン 10 (Interleukin-10: IL-10) は炎症を抑制するサイトカインとして知られており、SLE のモデルマウスにおいて、IL-10 は腎炎、関節炎、神経症状を抑制していることが報告されている。一方、SLE 患者では血清 IL-10 濃度が高いという報告もあれば、低いという報告の両方があり、SLE の病態形成における IL-10 の意義は未だ不明である。SLE では、抗エリスロポイエチン受容体抗体や抗トロンボポイエチン抗体などの抗サイトカイン抗体の存在が報告されており、病態への関与が示唆されていることから、IL-10 に対する抗体の有無を検討することは、今後 IL-10 の関与を明らかにするうえで重要と考える。SLE における抗 IL-10 抗体の存在につき、詳細に検討された報告はないことから、SLE におけ

る抗 IL-10 抗体を測定し、その臨床的意義について検討した。

方法・対象

2013年3月から2018年2月まで聖マリアンナ医科大学病院を受診した患者、健常ボランティアを対象とした。SLE80例、対象疾患として強皮症 (Systemic sclerosis: SSc) 16例、関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) 19例、ベーチェット病 23例、健常ボランティア 23例である。患者の臨床情報をカルテから抽出した。SLEの疾患活動性は SLE disease activity index (SLEDAI) で評価した。抗 IL-10 抗体の測定は ELISA法を用いた。抗 IL-10 抗体価は吸光度+2SD をカットオフ値とした。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (第 3315 号) の承認を得たものである。統計は Mann-Whitney 検定、Fisher の正確検定、多変量解析を用いた。

結果

80例の SLE 患者の平均年齢は 44.7 ± 13.81 歳であり、男女比は 1:9 であった。罹病期間は平均 11.5 ± 7.9 年で、SLEDAI は 6.6 ± 7.5 であった。臓器病変は中枢神経病変が 2例、網膜障害が 1例、500mg/day 以上の蛋白尿を認めていたのは 18例であった。関節炎は 8例でループス腸炎は 1例も認めなかった。血清学的に低補体を認めたのは 46例 (58%) で、39例の患者が抗 DNA 抗体または抗 ds-DNA 抗体が陽性であった。血清 IgG (Immunoglobulin G) の平均は $1,501 \pm 563.7$ mg/dl であった。プレドニゾン投薬量は、 10.9 ± 10.9 mg であった。

抗 IL-10 抗体は SLE 患者では 14例 (17.5%) で陽性となり、SSc で 1例 (6.25%)、RA で 1例 (5.26%) であった。ベーチェット病患者では抗体陽性者は認めなかった。吸光度は SLE 患者と RA 患者でそれぞれ健常人と比較して有意に高値であった。(P=0.0058, P=0.0004)

また、抗 IL-10 抗体陽性患者と陰性患者で臨床的特徴を比較した。抗 DNA 抗体または抗 ds-DNA 抗体が陽性であるかどうかは両群間で差を認めなかった。一方で低補体、特に C3 の低値は抗体陽性群で有意に多い結果となった (P=0.031)。SLEDAI は差を認めなかった。また、血清 IgG 値は抗体陽性者で有意に高値であった (P=0.001)。年齢は抗体陽性群で

若い傾向にあった ($P=0.033$)。臓器病変や臨床症状は2群間で差を認めなかった。

さらに、抗体陽性となる因子を検討するために多変量解析を行った。その結果、血清 IgG 値が最も抗体陽性と関連した ($P=0.0003$, OR 1.002)。

SLE 患者における抗 IL-10 抗体陽性者と陰性者の臨床データの比較では抗体陽性者に血清 IgG 高値を有意に多く認める結果となった。

考察

本研究で、抗 IL-10 抗体が SLE に存在することが明らかになった。この論文は、抗 IL-10 抗体が一部の SLE 患者に存在すると報告する最初の報告である。抗 IL-10 抗体陽性の SLE 患者は、抗 IL-10 抗体陰性患者より有意に IgG が高値であった。また既報からは腎炎、関節炎と神経性病変は、IL-10 と関係していると推定された。しかし、これらの病態のいずれも2群間で差を認めなかった。さらに SLEDAI との関連も認めなかった。症状や全体の活動性に影響を与えるものではないとしても、IgG の高値や低補体は SLE の活動性を構成する要素のひとつであり、SLE の疾病経過に部分的に関係している可能性がある。

また、いくつかの報告では IL-10 の遺伝子多型について報告されている。SLE 患者の一部には IL-10 の遺伝子多型があり、それが疾患活動性に影響している可能性もある。たとえ抗 IL-10 抗体が出生後に生じたとしても、IL-10 が中和されて同じ現象が起こる可能性がある。

この研究の限界はサンプルサイズが限られていることである。数を増やすことで新しいサブグループの分析とバイオマーカーとしての抗 IL-10 抗体の機能を解析することが可能になるかもしれない。また、本研究で抗 IL-10 抗体の存在が明らかになったにもかかわらず、抗 IL-10 抗体が IL-10 を機能的に阻害するかどうかは明らかになっていない。従って今後の研究では抗 IL-10 受容体抗体などについても検討する必要がある。