

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：菊池 崇之

専攻分野：高度臨床医育成コース（内科学）

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

Level of CSF CXCL10 is Highly Elevated and Decreased After Steroid Therapy in Patients with Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy.

（髄液 CXCL10 値は自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー患者で高度に上昇し、ステロイド療法により低下する）

共著者：

Naoki Takao, Tomoo Sato, Kenji Isahaya, Sakae Hino, Mayumi Kaburagi, Keiji Tachikawa, Riyoko Ko, Soichiro Shibata, Kei Kaburagi, Naoki Iijima, Heisuke Mizukami, Kenzo Sakurai, Junji Yamauchi, Akio Kimura, Takayoshi Shimohata, Yoshihisa Yamano

緒言

神経免疫疾患において細胞性免疫が影響する場合、疾患により病態を形成する主たるヘルパーT細胞のサブタイプは異なる。ケモカインは、その種類により引き寄せるヘルパーT細胞のサブタイプが異なり、さまざまなケモカイン濃度を測定することで病態の推測が可能である。

Glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP-A)は抗 GFAP 抗体の出現を特徴とする自己免疫性脳炎である。その病態には未解明の点が多く、診断や治療効果判定に有用な指標は確立していない。今回我々は、GFAP-A を含む 6 疾患の患者髄液で網羅的にケモカインを測定し、病態の解明や治療効果の指標に用いることができるかを検討した。

## 方法・対象

当院脳神経内科に入院した炎症性および非炎症性神経疾患の患者 38 例を対象とした。内訳は GFAP-A 3 例、Neurosarcoidosis (NS)3 例、Multiple sclerosis (MS)13 例、Neuromyelitis optica spectrum disease (NMOSD)4 例、中枢神経系免疫関連有害事象 3 例、HTLV-1-associated myelopathy (HAM)6 例、非炎症性神経疾患 6 例である。髄液は免疫治療の開始前か、継続中に再発ないし増悪した時点で採取した。

臨床情報は、血液所見(白血球数、CRP)、髄液所見(細胞数、蛋白濃度)、modified Rankin Scale (mRS)、頭部および脊髄の MRI 画像を収集した。GFAP-A 患者ではさらに Mini-Mental State Examination (MMSE)、Glasgow Coma Scale (GCS)、Frontal Assessment Battery (FAB) の点数を収集した。

髄液中のケモカインは C-X-C motif chemokine ligand (CXCL)-9、-10、C-C motif ligand (CCL)-3、-4、-17、-20、-22 を測定した。CXCL10 は cytometric bead array 法、他のケモカインは Luminex® アッセイを用いて測定した。統計解析は、ケモカインの測定値は Kruskal-Wallis 検定および Dunn 検定による Post-hoc 検定で比較した。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認(承認 4983 号、1646 号)を得て実施した。

## 結果

対象者の臨床情報では、罹病期間が GFAP-A 群で中央値 0.05 年 [0.03-1.17] と短く、HAM 群で中央値 13.0 年 [0.8-17.0] と長い特徴を認めた。また、一般的な炎症マーカーである血清 CRP 値、髄液中の細胞数および蛋白濃度には全群間で有意差を認めなかった。

髄液中のケモカイン濃度は、GFAP-A 群では中央値が CXCL10 (10736.1 [8786.7-149079.0] pg/mL,  $P < 0.05$ )、CXCL13 (378.4 [239.9-412.2] pg/mL,  $P < 0.01$ )、CCL22 (159.939 [130.5-413.9] pg/mL,  $P < 0.01$ ) であり、

いずれも非炎症性神経疾患群より統計学的に有意な高値を示した。

GFAP-A 群は全例がステロイド治療により臨床所見(GCS、FAB、MMSE、mRS)の改善を認めた。髄液 CXCL10 の中央値は治療前の 10736.1 [8786.7-149079.0] pg/mL から 1879.0 [793.9-4360.0] pg/mL へ低下したが、非炎症性疾患(187.6 [92.3-266.0] pg/mL)と同等までは低下しなかった。GFAP-A 患者 3 例中 2 例では、CXCL10 値の改善が MMSE など高次脳機能の指標より先行した。

### 考察

GFAP-A 患者髄液では Th1 優位を示唆する CXCL10 が異常高値を示し、Tfh/B の関与を示唆する CXCL13 や Th2/Treg の関与を示唆する CCL22 も高値であった。よって Th1、Tfh/B および Th2/Treg 細胞が GFAP-A の病態形成に関与し、特に Th1 細胞が重要であることが示唆された。

GFAP-A 患者髄液中の CXCL10 はステロイド治療により低下し、臨床的指標よりも先に改善するため、CXCL10 は治療効果を予測するバイオマーカーとなりうる。しかし追跡期間中には、CXCL10 値が非炎症性神経疾患と同等レベルまでは低下しなかったことから、本疾患の治療はステロイド治療のみでは不十分である可能性があり、さらに長期間の追跡を要する。

### 結論

GFAP-A 患者においては、髄液中の CXCL10 濃度が著しい高値を示す。また治療に反応し、臨床的所見の改善と関連した。CXCL10 は本症の診断、治療効果判定に有用な指標となり、病態形成にも関与している可能性が示唆された。