

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：石崎 克樹

専攻分野：リウマチ・膠原病・アレルギー内科学

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

CXCL13 as A Possible Immunological Surrogate Marker of Dermatomyositis: Higher Levels of CXCL13 in Dermatomyositis than Polymyositis

(血漿 CXCL13 の皮膚筋炎の免疫学的代替バイオマーカーとしての可能性:皮膚筋炎患者は多発筋炎患者と比較し血漿 CXCL13 が高い)

共著者：

Keiichi Sakurai, Tatsuya Kawasaki, Shotaro Suzuki, Mariko Mouri, Nobuyuki Endo, Takayasu Ando, Sho Mori, Etsushi Toyofuku, Machiko Mizushima, Kumiko Tonooka, Kohei Yoshioka, Misato Kawakami, Kazuko Yamazaki, Yukiko Takakuwa, Hiroko Nagafuchi, Yoshioki Yamasaki, Mitsuru Imamura, Seido Ooka, Masaaki Mori, Kimito Kawahata

緒言

特発性炎症性筋疾患は、自己免疫疾患の一つであり、筋肉の炎症により近位筋を主体とする筋力低下を伴う。その中でも皮膚筋炎(Dermatomyositis)と多発筋炎(Polymyositis)が最も高頻度に認められる。DMとPMの鑑別について筋炎に加えてゴットロン丘疹やヘリオトロープ疹などの典型的皮疹を認める場合、DMと分類する。

DMとPMは共に筋肉の炎症を認めるが、DMとPMでは筋炎の病理学的な特徴が異なっていることから、免疫学的背景の違いが推測される。

また、従来、CKやアルドラーゼなどの筋逸脱酵素がDM/PMのバイオマーカーとして用いられる。しかし、疾患の重症度や予後と必ずしも関連しないため、DM/PMでの疾患活動性や治療反応を反映する免疫学的バイオマーカーの開発が必要である。

CXCL13は、異所性リンパ濾胞(ELS)形成に寄与するケモカインであり、関節リウマチや全身性エリテマトーデスでは疾患活動性とCXCL13が相関することが報告されている。しかし、DMやPMにおけるCXCL13と臨床的背景や疾

患活動性との相関は十分に報告されていない。

そこで我々は、DM/PM の新規バイオマーカーとして、DM および PM 患者における血漿 CXCL13 濃度の臨床および病態における意義を検討した。

#### 方法・対象

2017年European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology分類基準により分類された新規発症DM (n=42) / PM (n=17) 患者 (n=59) (2018-2023年) を対象とした。また健常群 (HC) (n=30) を対照群に設定した。

血漿CXCL13濃度はELISA法により測定した。血漿CXCL13濃度と臨床的特徴および治療との相関を解析した。血漿採取時の臨床情報は後方視的に抽出した。

統計解析はR softwareを用いて行った。カテゴリー変数はカウントまたはパーセンテージで表した。またFisher's exact testを用いて比較した。血漿CXCL13濃度を含む連続変数の比較には、Mann-Whitney U testを用いた。3つ以上の変数間の差を評価するために、Kruskal-Wallis test、次いでSteel-Dwass testを用いた。Spearman's correlation coefficientは、連続変数間の相関を決定するために用いた。統計的有意性は $P < 0.05$ とした。

本研究は、2018年10月2日に聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認番号4056)の承認を得た。すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

#### 結果

対象患者59人の患者 (DM42人、PM17人) のうち、両群の約70%に筋力低下がみられ、DM患者で筋炎特異的自己抗体を有する割合が高かった。間質性肺疾患(ILD)は患者の59.3%に認められた。

血漿CXCL13濃度は、DM/PM患者ではHC群と比較して有意に高く ( $P < 0.001$ )、PM患者よりもDM患者で高かった ( $P = 0.016$ )。ROC曲線解析では血漿中CXCL13濃度 81.1 U/Lのカットオフ値 (AUC= 0.8) で、DM患者とPM患者を鑑別できた。

DM患者では、血漿CXCL13濃度と血清IgGとの間に有意な相関がみられた ( $P = 0.019$ )。また、抗アミノ酸アシルtRNA合成酵素(ARS)抗体陽性患者では、DM患者はPM患者よりも血漿CXCL13濃度が有意に高かった ( $P = 0.001$ )。血漿CXCL13濃度は、DM患者では血清クレアチンキナーゼ濃度 ( $P = 0.007$ ) と相関したが、血清KL-6濃度 ( $P = 0.288$ ) とは相関しなかった。またILDを合併しているDM患者とILDの合併のないDM患者との間で、血漿中CXCL13濃度に有意差は認められなかった ( $P = 0.119$ )。治療後、血漿CXCL13濃度はDM患者で有意に低下した ( $P = 0.008$ )。

## 考察

本研究により、血漿 CXCL13 濃度は、HC と比較し DM/PM 患者で高く、さらに PM 患者よりも DM 患者で有意に高いことが明らかになった。特発性炎症性筋疾患では末梢血中の B 細胞が増加し、筋組織で ELS が形成されることが報告されている。しかし、DM 患者と PM 患者それぞれで血漿 CXCL13 濃度を評価した研究はない。また抗 ARS 抗体陽性患者では、血漿 CXCL13 濃度が DM 患者と PM 患者で異なっており、CXCL13 が DM と PM を鑑別するマーカーとして有用であることが示唆された。

DM 患者の血漿 CXCL13 濃度が PM 患者よりも高いことは、末梢臓器の免疫微小環境を反映しているのかもしれない。補体介在性血管障害といった液性免疫の関与は、特に筋組織における DM の基本的な特徴である。一方で PM は、筋線維を標的とする T 細胞介在性の細胞傷害性免疫によって特徴づけられる。

これまでの研究では、若年性 DM 患者の筋障害における ELS 形成と疾患活動性との相関が報告されている。本研究は KL-6 などの肺上皮関連マーカーとともに、血漿 CXCL13 濃度とILDの有無との関連についても検討したが、有意な相関は認められなかった。肺組織よりもむしろ筋組織の方が、血漿 CXCL13 濃度の上昇と有意に関連している可能性がある。

さらに血漿 CXCL13 濃度は筋障害と相関し、治療後に低下することから、血漿 CXCL13 濃度は DM の病態を反映した疾患活動性の新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

また本研究は、CXCL13 関連カスケードが DM 治療の標的となる可能性を強調するものである。DM 患者の様々なサブセットにおける CXCL13 の有用性を明らかにするために、さらなる研究が必要である。

## 結論

血漿CXCL13の濃度はDM患者で上昇し、疾患活動性と相関することから、DMの病態を反映した疾患活動性の新規バイオマーカーとなる可能性がある。