

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：高 梨世子

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：

Performance Evaluation of CXCL10 ELISA 'Cosmic' Kit to Measure CXCL10 in Cerebrospinal Fluid of Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy

(HTLV-1 関連脊髄症の患者における髄液 CXCL10 測定法 CXCL10 ELISA 「コスミック」の有用性評価)

共著者：

Katsunori Takahashi, Yasuo Kunitomo, Kenichiro Tanabe, Naoko Yagishita, Junji Yamauchi, Natsumi Araya, Makoto Nakashima, Erika Horibe, Takahiro Shimizu, Tomoo Sato, Yoshihisa Yamano

緒言

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、ヒト T 細胞白血球ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染細胞による脊髄の慢性炎症に起因する神経難病で、その病態にはケモカイン CXCL10 が重要な役割を果たしており、髄液中の CXCL10 濃度が疾患活動性や治療効果の評価に有用である。HAM 診療ガイドラインでも、疾患活動性分類基準の一項目として髄液 CXCL10 濃度が採用され、治療方針の決定に寄与している。現在、髄液 CXCL10 の測定に用いられている Cytometric bead array (CBA) 法は、専門的な機器や解析ソフトウェアが必要で汎用性に課題がある。そこで本研究では、より汎用性が高く広く利用可能な ELISA 法 (CXCL10 ELISA 「コスミック」) を用いて HAM の疾患活動性を評価し、従来の CBA 法と比較し

てその有用性を検討した。

方法・対象

本研究は、2019年4月から2024年5月までに診療を受けたHAM患者111例と対照群18例を対象とした後ろ向き研究である。保存された髄液検体および臨床データを用いて、ELISA法（CXCL10 ELISA「コスミック」）による髄液CXCL10濃度が、疾患活動性の分類や治療効果の評価、予後予測においてCBA法と同程度の有用性を持つか検証した。具体的には、1. 疾患活動性（高・中・低）の各群と対照群における髄液CXCL10濃度を比較、2. 両測定法によるCXCL10濃度の相関分析、3. ELISA法を用いた疾患活動性（高・中・低）を分けるカットオフ値の設定と感度・特異度の評価、4. ELISA法を用いたステロイド内服治療前後における疾患活動性の変化（治療効果判定能力の評価）、5. ステロイド内服治療中における一時点の疾患活動性を評価し、その予後との関連性を解析（予後判定能力の評価）、という5つの試験を実施した。

統計解析として、多群比較はKruskal-Wallis検定とDunn事後検定、相関分析はPearson相関係数、予後分析にはKaplan-Meier分析とCox回帰を用いた。また本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けて実施した（承認1646号、承認4983号）。

結果

試験1：CXCL10 ELISAキットで測定した髄液CXCL10濃度（中央値）は、疾患活動性（高:15例・中:60例・低:11例）および対照群18例で、それぞれ4016.0、841.0、112.8、102.5 pg/mLであり、疾患活動性（低）群と対照群以外のすべての組み合わせにおいて有意差を認めた（いずれも $p < 0.001$ ）。

試験2：HAM患者111例で、CBA法とELISA法による髄液CXCL10濃

度の測定結果は強い相関を示した ($r = 0.99$ 、 $p < 0.0001$)。ただし、ELISA 法で測定された髄液 CXCL10 濃度は CBA 法の値の約 0.56 倍であった。

試験 3 : CBA 法の疾患活動性を分類するカットオフ値を、この相関分析から得られた一次回帰式に代入することで、ELISA 法でのカットオフ値を設定した。疾患活動性 (高) と (中/低) のカットオフ値は 2500 pg/mL (感度 93.3%、特異度 100%)、疾患活動性 (低) と (中/高) のカットオフ値は 180 pg/mL (感度 81.8%、特異度 100%) であった。

試験 4 : ステロイド治療前後の疾患活動性を ELISA 法で評価したところ、36 例中 10 例 (27.8%) で改善が認められた ($p = 0.0044$)。

試験 5 : HAM 患者 52 例において、ステロイド内服治療中の疾患活動性が ELISA 法で疾患活動性 (高) および (中) と判定された患者の予後について解析したところ、Osame' s motor disability scale (OMDS) が 1 段階悪化するまでの期間は疾患活動性 (高) の患者群が有意に短かった ($p < 0.0001$)。

考察

HAM の疾患活動性分類基準にある髄液 CXCL10 濃度測定において、ELISA 法は CBA 法と非常に強い相関を示し、疾患活動性の異なる 3 群を判別可能で感度・特異度も高かったことから、ELISA 法は CBA 法と同等の性能を有することが示された。また、ELISA 法を用いた治療効果の評価や予後予測の有用性も確認され、HAM 診療において広く応用可能な測定法であると考えられた。

一方、ELISA 法の測定値が CBA 法の約 0.56 倍である点については、両法の標準物質に含まれる CXCL10 濃度の差異によるものと推測された。相対的な定量性を考慮すれば、ELISA 法は十分臨床応用可能なツールであると考えられる。

結論

本研究は、ELISA 法による髄液 CXCL10 測定が CBA 法と同様に HAM の疾患活動性分類において有用であることを示した。将来的に ELISA 法が広く利用可能となれば、HAM の治療方針決定、治療効果の判定、予後予測に寄与する可能性がある。