

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Relationship between YKL-40 and Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis

(全身性強皮症における YKL-40 と肺動脈性肺高血圧症の関係)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学専攻 分子病態制御系

リウマチ学 (指導教授 小山 英則)

氏 名 古川 哲也

【研究目的】 全身性強皮症は皮膚および諸臓器の線維化を起こす難治性の結合組織疾患であり、生命予後に影響を与える肺動脈性肺高血圧症や間質性肺炎などの臓器合併症を起こす。YKL-40 は炎症や組織リモデリングに関与することが知られるキチナーゼ様蛋白で、血清 YKL-40 値と皮膚免疫組織化学によって全身性強皮症患者の早期診断、また肺動脈性肺高血圧症合併診断への有用性を検討した。【研究方法】 全身性強皮症患者 78 名と健常人 17 名の血清中 YKL-40 値を ELISA 法で計測し、年齢補正した YKL-40 age percentile を算出した。全身性強皮症患者を間質性肺炎と肺動脈性肺高血圧症の合併の有無で 4 群に分類した。また、全身性強皮症患者・健常人 7 名ずつの皮膚生検組織において抗 YKL-40 抗体で免疫組織化学を行った。【研究結果】 全身性強皮症患者において YKL-40 age percentile は対照群と比較し有意に上昇した。全身性強皮症患者間では間質性肺炎の有無で各群間に差はなく、肺動脈性肺高血圧症の合併で著明に上昇した。また自己抗体、性別、病型、ステロイドや免疫抑制剤治療の有無、罹病期間、皮膚硬化スコアに差は認めなかった。皮膚免疫組織化学では全身性強皮症患者で真皮浅層毛細血管壁に発現を認めた。肺動脈性肺高血圧症合併の有無で ROC 解析を行うと cut off 値 87.5 (AUC0.937)、感度 80.0%、特異度 94.1%であった。【考察】 全身性強皮症において血清 YKL-40 は加齢と T 細胞の活性化、関節炎、間質性肺炎合併で上昇が報告され、本研究でも既報と同様に性別、病型による差は認めなかった。しかし、既報と異なり間質性肺炎の合併による差を認めず、本検討が感染症に伴う間質性肺炎増悪を除外したことや、ステロイドや免疫抑制剤治療を行った患者の混在も影響したと思われる。本研究は YKL-40 を上昇させる要因となる年齢を全身性強皮症において初めて補正を行い、YKL-40 を上昇させる関節炎や感染症を除外した。皮膚硬化スコアや罹病期間と YKL-40 が相関しなかったことから YKL-40 は全身性強皮症の早期診断における有用なマーカーとなる可能性がある。また悪性腫瘍の血管新生への関与も報告されており、全身性強皮症患者の皮膚生検組織でも真皮浅層の毛細血管壁で著明に YKL-40 の発現を認め、広範囲の肺毛細血管が障害され発症する肺動脈性肺高血圧症の合併で著明に YKL-40 値が上昇したことから YKL-40 は全身性強皮症における毛細血管障害による血管新生を反映する可能性がある。YKL-40 は全身性強皮症の早期診断や肺動脈性肺高血圧症合併診断で簡易に計測できる有用なマーカーとなる可能性が示唆された。