

論文審査の要旨

報告番号	総研第 393 号	学位申請者	山崎 雄一
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	西 順一郎	副査
	副査	石塚 賢治	副査
			博士 (医学)
			吉満 誠
			岡本 康裕

Prediction of long-term remission of oligo/polyarticular juvenile idiopathic arthritis with S100A12 and Vascular Endothelial Growth Factor.

(S100A12 と VEGF による少関節型/多関節型若年性特発性関節炎の長期寛解の予測)

若年性特発性関節炎 (以下 JIA) は小児リウマチ性疾患の中で最も頻度が高く、関節破壊が大きな問題となる。JIA は大きく分けると全身型と関節型に分けられ、関節型のほうがより関節予後が悪いことが知られている。関節型 JIA の治療の基盤はメトトレキサート (MTX) と生物学的製剤であるが、治療開始後の減量あるいは中止方法は確立されていない。小児期に長期間治療を継続することは、薬剤の成長発達に与える影響と高価な医療費の問題に直面することにつながるため、中止基準の確立が望まれてきた。しかし、日常診療で用いる臨床的活動性評価指標 (Disease activity score 28、CRP、MMP3、エックス線検査) だけで中止を検討できないことも経験的に知られている。JIA の原因はいまだ不明だが、様々なメディエーター、炎症性サイトカインが関連していることは証明されており、その中で S100A12 と VEGF は JIA の活動性と相関することが報告されている。

そこで学位申請者らは、S100A12 と VEGF の血清中濃度が長期寛解予測や治療中止に有用かどうかを検討した。治療中の合計 44 人の関節型 JIA 患者の血清 (活動期 25 検体、寛解期 26 検体) を用い、S100A12 と VEGF の濃度を ELISA 法により測定した。

その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) S100A12 と VEGF の血清濃度は関節型 JIA の活動性と有意に相関していた。
- 2) 臨床的寛解状態にあるにも関わらず、S100A12、VEGF が高い症例が存在した。
- 3) 活動期と寛解期の両方の検体が得られた 7 症例で、臨床的寛解期であるにもかかわらず S100A12 または VEGF が正常化していない症例や、活動期よりも寛解期の方が高値である症例は治療を継続しても再燃した。
- 4) 治療継続中にて寛解期にある 22 例のうち、13 例はその後 3 年以上寛解を維持できたが、9 例は治療継続中にも関わらず再燃した。再燃群は寛解維持群よりも S100A12 と VEGF が有意に高値であった。
- 5) 寛解維持と再燃のカットオフ値は S100A12 : 177ng/ml、VEGF : 158pg/ml であった。

治療法の進歩により関節型 JIA 患者の関節予後は改善してきたが、治療中止基準がないこと、臨床的寛解にて中止しても再発例が多いことが問題であった。結果として、6 割以上の症例が長期間の治療を余儀なくされてきた。今回の検討結果から S100A12 と VEGF の血中濃度を測定することにより、従来の寛解判定基準と併用して効率的に治療中止を決定できる可能性が示唆された。副作用や費用の問題を含めて治療中止基準の確立は臨床的意義が大きく、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。