

## 論文の内容要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第400号 氏名 高桑 麻衣子

### 学位請求論文

題名 Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis  
掲載雑誌名 Clinical Immunology 208 (2019) 108252

マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome: MAS) は、全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis: s JIA) 患者に合併する二次的な血球貪食症候群である。MAS は急速に進行し致死的となるため、早期に MAS への移行を発見することが重要である。IL 18 は s JIA の病態形成に深く関わりのあるサイトカインであり、s JIA 患者では血清 IL 18 値が高値である。しかし、血清 IL-18 値は s JIA 患者において MAS への移行を早期診断するマーカーとしては不向きであった。本検討では s JIA 患者における MAS を早期診断するためのバイオマーカーとして、IFN  $\gamma$  産生を反映するサイトカインであるネオプテリンに着目した。まずネオプテリンが他のサイトカインと比較して MAS 診断に優れているバイオマーカーであるかを検討した。

- ① s JIA 患者の MAS 非合併例 (57 例) と MAS 合併例 (21 例) の血清サイトカイン値 (ネオプテリン、IL 18、CXCL9、可溶性 TNF 受容体 I 型、II 型) を ELISA 法で測定した。
- ② s JIA 患者の MAS 非合併例 (95 例)、MAS 合併例 (30 例)、川崎病 (15 例)、EB ウイルスによる血球貪食性リンパ組織球症 (15 例)、健常小児 (28 例) を対象とし、血清ネオプテリン値を ELISA 法で測定した。また、s JIA については経時的な血清ネオプテリン値を測定した。

1 つ目の検討で MAS 診断に対する血清バイオマーカーの感度、特異度解析を行ったところ、血清ネオプテリン値が MAS の診断に最も検出力が高かった。2 つ目の検討では、血清ネオプテリン値は s JIA 患者の MAS と EB ウイルスによる血球貪食性リンパ組織球症で高値であった。また、3 例の s JIA 患者では、MAS 発症に一致して血清ネオプテリン値が著明に上昇していた。

本研究の結果から、s JIA 患者において血清ネオプテリン値が MAS 発症に一致して有意に上昇することが明らかになり、MAS の早期診断に有用であると考えられた。s JIA で MAS を発症する過程では、IFN  $\gamma$  が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。以上の結果より、本論文は小児リウマチ性疾患の領域において、s JIA 患者における MAS の早期診断の発展に資すると考え、学位に値すると判断された。