

博士(医学) 佐野伸一郎

論文題目

Dynamics of endogenous glucocorticoid secretion and its metabolism in Kawasaki disease

(川崎病における内因性グルココルチコイドの分泌と代謝動態)

論文の内容の要旨

[はじめに]

川崎病は持続する高熱と激しい全身性の血管炎を呈する小児期の急性炎症性疾患である。本疾患に対する標準的治療として免疫グロブリン大量療法が行われ 80%以上の患児が治癒する。しかし一部の患児はこの標準的治療に抵抗性を示し重篤な合併症である巨大冠動脈瘤を合併する。炎症性疾患である川崎病はグルココルチコイド療法の対象疾患と考えられるが、現在ステロイド療法は標準化されていない。炎症早期に血管炎を抑制することは冠動脈瘤を合併させないためにも重要な治療戦略であることから近年、初回免疫グロブリンとグルココルチコイドとの併用療法の試みがいくつかの施設で行われている。しかしその投与量、ステロイドの種類等は経験的使用によるものが多く確立されていない。一方、川崎病における内因性グルココルチコイド分泌代謝動態に関しては、ほとんど報告がない。効果的な早期ステロイド療法を確立するために本疾患におけるグルココルチコイド動態の理解は重要であると考えられる。

グルココルチコイドのグルココルチコイド受容体への結合は 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD) により制御されている。11β-HSD にはタイプ 1 (11β-HSD1) とタイプ 2 (11β-HSD2) の 2つのアイソザイムが存在する。11β-HSD1 は主に肝臓、脂肪、血管に発現し、11β-HSD2 は腎臓、腸管、唾液腺等に発現している。非活性型グルココルチコイド：コルチゾンは 11β-HSD1 により活性型グルココルチコイド：コルチゾールに変換されることによりグルココルチコイド受容体に結合し生理作用を発揮する。また 11β-HSD2 は活性型から非活性型への逆方向への変換を担う酵素である。故に血中のコルチゾール/コルチゾン比はこの 11β-HSD の活性を表す一つの指標となる。

本研究は川崎病における内因性グルココルチコイドの分泌動態と 11β-HSD に着目したグルココルチコイド代謝動態を入院時より回復期まで調べることを目的とした。

[患者ならびに方法]

2008年から2009年までに関連施設にて川崎病と診断され治療された基礎疾患を有しない患者を本研究の対象とした。血液サンプルは入院時、初回免疫グロブリン投与前、回復期のものを回収し血清中のコルチゾール、コルチゾン、CRPを測定した。入院時以外は午前8時から9時の間に採血を行った。発熱初日を第1病日とした。患者を以下の2群に分けた。A群：初回免疫グロブリン投与前と回復期の2点で採血が行われた患者。B群：入院時、初回免疫グロブリン投与前、回復期の3点で採血が行われた患者。

[結果]

川崎病で入院した患児 28 人のうち上記条件を満たしたものは 16 人であった。A 群（症例番号 1-7）は 7 人、B 群（症例番号 8-16）9 人であった。A、B 群の入院時の発病病日はそれぞれ 5.5 病日、3.2 病日で、入院時のコルチゾール値はそれぞれ $23.8 \pm 8.6 \mu\text{g/dl}$ 、 $45.8 \pm 16.5 \mu\text{g/dl}$ であり後者は有意に高値であった ($p < 0.006$)。初回免疫グロブリン投与日は A、B 群ともそれぞれ 5.5 病日、5.3 病日と有意な差は認めなかった ($p < 0.680$)。初回免疫グロブリン投与前のコルチゾール値は A 群 $23.8 \pm 8.6 \mu\text{g/dl}$ 、B 群 $25.3 \pm 9.9 \mu\text{g/dl}$ と有意な差はなかった ($p < 0.762$)。A 群において初回免疫グロブリン投与前は CRP の上昇のみならずコルチゾール、コルチゾン、コルチゾール/コルチゾン比は回復期に比べ有意に上昇していた。B 群では、入院時から初回免疫グロブリン投与前まで CRP は高値遷延しているにもかかわらずコルチゾール、コルチゾール/コルチゾン比は有意に低下していた。

[考察]

入院時コルチゾール値、コルチゾール/コルチゾン比は、発症からの病日が経過している症例の方が低い傾向を認めた。また同一症例の観察においても発熱等の川崎病臨床症状を呈し CRP は高値持続しているにも関わらず初回免疫グロブリン投与前にコルチゾール、コルチゾール/コルチゾン比の低下を認めた。この事は病日の経過とともに内因性グルココルチコイド分泌の低下と局所での $11\beta\text{-HSD1}$ の活性が低下している可能性を示唆している。我々は *in vitro* の実験でデキサメサゾンが $11\beta\text{-HSD1}$ の活性を上昇させることを報告しており、本症における早期のデキサメサゾン投与は $11\beta\text{-HSD1}$ を再活性化させ局所の炎症を抑制する可能性を有することを示唆する。また川崎病では肝機能障害を有する患者も多いため $11\beta\text{-HSD1}$ を介さない活性型グルココルチコイドであるヒドロコルチゾン、プレドニゾン投与も理論的に有効であると考えられる。

[結論]

川崎病では発症早期の血清コルチゾール値、コルチゾン/コルチゾール比は高値であるが発症からの病日が経過するにつれ臨床症状および CRP 値が高値持続するにも関わらず、それらは低下を認めた。このことは外因性グルココルチコイドの早期投与により低下したグルココルチコイド分泌と $11\beta\text{-HSD1}$ 活性を補助し川崎病急性期の炎症抑制に役立つことを示唆している。

論文審査の結果の要旨

川崎病の標準的治療は免疫グロブリン大量療法が行われるが、一部の患児は抵抗性を示す。それらの患者に対して初回免疫グロブリンとグルココルチコイドとの併用療法が試みられているが確立されていない。そこで、申請者は内因性グルココルチコイドの分泌動態と $11\beta\text{-HSD1}$ に着目したグルココルチコイド代謝動態を検討した。川崎病と診断され治療され

た基礎疾患を有しない16名の患者を対象とした。血液サンプルは入院時、初回免疫グロブリン投与前、回復期のものを回収し血清中のコルチゾール、コルチゾン、CRPを測定した。入院時から初回免疫グロブリン投与前までCRPは高値遷延しているにもかかわらずコルチゾール、コルチゾール/コルチゾン比は有意に低下していたが、初回免疫グロブリン投与前はCRPの上昇のみならずコルチゾール、コルチゾン、コルチゾール/コルチゾン比は回復期に比べ有意に上昇していた。以上の結果から、申請者は川崎病では発症早期のコルチゾール、コルチゾン/コルチゾール比は高値であるが発症からの病日が経過するにつれ臨床症状およびCRP値が高値持続するにも関わらず、それらが低下することを示した。これは、病日の経過とともに内因性グルココルチコイド分泌の低下と局所での11 β -HSDタイプ1の活性が低下していることを示唆するものである。

審査委員会では、川崎病において初めて血中グルココルチコイド動態を詳細に検討することで効果的ステロイド療法の確立に重要なエビデンスを示した研究であることを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梅村 和夫
副査 渡邊 裕司 副査 沖 隆