

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

藤尾夏樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 565 号

学位申請者 : 藤 尾 夏 樹

学位審査論文 : Apparent hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression
via reduction of interleukin-6 by glucocorticoid therapy
in systemic autoimmune diseases

(全身性自己免疫疾患におけるステロイド療法による見かけの視床下部-下垂体-副腎軸の抑制はインターロイキン-6の減少による)

著 者 : Natsuki Fujio, Shotaro Masuoka, Kotaro Shikano, Natsuko Kusunoki,
Toshihiro Nanki, Shinichi Kawai

公 表 誌 : PLoS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0167854

論文内容の要旨 :

グルココルチコイド (ステロイド) は全身性免疫疾患を含めた多くの疾患の治療に広く用いられている。しかし、全身性ステロイド療法に伴う副作用は大きな問題であり、中でも視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸の抑制はときに重篤となる副作用の一つである。そのため、血中コルチゾール濃度などの HPA 軸の機能を確認することが臨床的に重要とされてきた。一般に、視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) は下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌を刺激し、ACTH は副腎皮質にてコルチゾールの産生を刺激する。一方、他のコルチゾール産生の調節因子、とりわけ炎症関連物質が HPA 軸の調節に重要な役割を果たしていることが指摘されてきた。特に、いくつかの炎症性サイトカインは非 CRH、非 ACTH の調節因子として HPA 軸に影響を与える可能性が示唆されている。そこで我々は、新規にステロイド療法を開始した全身性自己免疫疾患患者において、CRH 負荷試験と 10 種類の炎症性サイトカイン濃度を前向きに測定し、炎症性サイトカインの HPA 軸への影響を明らかにすることをこの研究の目的とした。

東邦大学医療センター大森病院膠原病科にて新規にステロイド療法を開始した全身性自己免疫疾患患者 48 名 (女性 28 名) を対象とした。ステロイドの用量はそれぞれの疾患の標準的治療レジメに沿って決定した。一日平均プレドニゾン投与量 30mg

以上を高用量群（30-70mg/日、25例）と20mg以下の群を低用量群（5-20mg/日、23例）として2群に分けて検討した。高用量群の疾患内訳は、全身性エリテマトーデスが5例、多発性筋炎/皮膚筋炎が8例、血管炎症候群が7例、成人発症ステイル病が2例、混合性結合組織病が1例、全身性強皮症が1例、IgG4関連疾患が1例であった。低用量群の疾患の内訳は、リウマチ性多発性筋痛症が14例、RS3PE症候群が5例、関節リウマチが3例、全身性エリテマトーデスが1例であった。ステロイド療法開始前、2週後、4週後にCRH負荷試験と血清中の10種類の炎症性サイトカイン（IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、TNF- α ）の測定を行った。血漿ACTH及び血清コルチゾール濃度の前値、及び前値とピーク値の差（ Δ 値）を解析した。

高用量群では、前値、 Δ 値ともに血漿ACTH及び血清コルチゾールが有意に抑制された。一方、低用量群では血漿ACTHと血清コルチゾールで前値にて有意な抑制を認めたものの Δ 値の抑制はみられなかった。10種類の炎症性サイトカインのうち血清IL-6のみが高用量群と低用量群でともに2週目以降の有意な低下がみられた。疾患によるサイトカインプロファイルの違いの影響を評価するために、高用量群を全身性エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎、全身性強皮症の患者群と血管炎症候群の患者群に分けてステロイド療法中の炎症性サイトカインの変動を検討した。また低用量群においてもリウマチ性多発性筋痛症の患者群とそれ以外の疾患の患者群に分けて同様に炎症性サイトカインの変動を検討した。これらの分類においても、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎、全身性強皮症の患者群での4週目の成績が有意差がなかった点を除き、10種類の炎症性サイトカインのうちステロイド療法で明らかな変動がみられたのは血清IL-6のみであった。さらに、この研究における全ての患者を一群として検討した際、ステロイド療法前の血清コルチゾール基礎値と血清IL-6濃度の間には有意な正相関が認められた。また、4週間のステロイド療法による基礎値の変化量の相関を血漿ACTH、血清コルチゾール及び血清IL-6にてそれぞれ検討したところ、血清IL-6と血清コルチゾールとの間には有意な正相関があったものの、血漿ACTHと血清コルチゾールとの間には傾向はみられたものの有意な相関は認められなかった。

過去の報告では、ヒトを対象として遺伝子組み換えIL-6を一週間連日投与した研究があり、研究開始時はACTHとコルチゾールの分泌反応は共に著しく増加し遷延したが、時間が経過しACTHの分泌反応が消失した後もコルチゾールの分泌は強く維持されていたと報告されている。我々の研究において認められたステロイド療法開始初期の血清コルチゾール基礎値の減少は、IL-6由来のコルチゾール産生が減ったため引き起こされた見かけ上の変化であると考えられた。同時に、従来はIL-6以外の炎症性サイトカインの関与も示唆されてきたが、今回の我々の研究結果からは、IL-6が最もHPA軸に強い影響を与えるサイトカインであることが示唆された。

以上まとめると、全身性自己免疫疾患に対するステロイド療法初期におけるCRH試験で検討したHPA軸の機能は、高用量群においては著明に抑制されていた。一方、低用量群においては基礎値のACTHとコルチゾールはステロイド療法によるIL-6改善によって見かけ上抑制されたが、HPA機能は保たれていた。即ち、低用量ステロイド治療では、HPA軸の抑制が過剰に評価されている可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 565 号	氏 名	藤 尾 夏 樹
学位審査担当者	主 査	弘 世 貴 久
	副 査	亀 田 秀 人
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	赤 坂 喜 清
	副 査	近 藤 元 就

学位審査論文の審査結果の要旨 :

学位審査会は平成 29 年 1 月 23 日午後 2 時より 3 時まで、医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査員の出席の下（書面による事前審査員含む）に開催された。

研究概要：グルココルチコイドは全身性免疫疾患を含めた多くの疾患の治療に広く用いられている。しかし、その減量や中止に際しては視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の抑制が大きき問題となるため、ステロイド治療時のその機能を確認することが臨床的に重要とされてきた。しかし HPA 軸には他のコルチゾール産生の調節因子、とりわけ膠原病の病態に大きく関与する炎症性サイトカインは重要な役割を果たしていることが指摘されてきている。申請者は新規にステロイド療法を開始した全身性自己免疫疾患患者において、炎症性サイトカインの HPA 軸への影響を明らかにした。具体的には新規にステロイド療法を開始した全身性自己免疫疾患患者 48 名を対象とし、一日平均プレドニゾン投与量 30mg 以上の高用量群（25 例）と 20mg 以下の低用量群（23 例）に分けて検討した。ステロイド療法開始前、2 週後、4 週後に CRH 負荷試験と血清中の 10 種類の炎症性サイトカインの測定を行い、血漿 ACTH 及び血清コルチゾール濃度の前値、及び前値とピーク値の差（ Δ 値）を解析した。高用量群では、前値、 Δ 値ともに血漿 ACTH 及び血清コルチゾールが有意に抑制された。一方、低用量群では血漿 ACTH と血清コルチゾールで前値にて有意な抑制を認めたものの Δ 値の抑制はみられなかった。10 種類の炎症性サイトカインのうち血清 IL-6 のみが両群ともに 2 週目以降の有意な低下がみられた。また、4 週間のステロイド療法による基礎値の変化量の相関を血漿 ACTH、血清コルチゾール及び血清 IL-6 にてそれぞれ検討したところ、血清 IL-6 と血清コルチゾールとの間のみ有意な正相関があった。少量のステロイド治療におけるコルチゾールの抑制は IL-6 の抑制が関与している可能性が高く、少量短期間のグルココルチコイド投与については過度に HPA 軸抑制に捉われる必要がないことを示している可能性があること発表を締めくくった。

学位審査会では申請者より研究の背景、論文データの紹介と考察が行われた。その後、審査員より質疑応答がなされた。副腎ステロイドの分泌調節に対する ACTH と IL-6 との力関係や作用メカニズムの違いについての申請者の考えや臨床上現在使用されるバイオ製剤などの影響など、様々な基礎的、臨床的な質問に対的に確に解答し、この分野での深い造詣があることが判定された。以上より本論文は未だはっきりした指針が示されていない膠原病のステロイド治療の減量や中止に対して重要なデータを示していることより審査員全員一致にて学位授与に相当すると判断し、審査会を終了した。