

学位論文の関連論文の研究背景及び要旨

所属 小児科学講座

氏名 大西 佑治

〔題名〕

Circulating endothelial glycocalyx components as a predictive marker of coronary artery lesions in Kawasaki disease

(川崎病冠動脈病変予測マーカーとしての血清Glycocalyx構成要素の有用性の検討)

〔研究背景〕

川崎病は主に4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎である。多くの症例でself-limitedに炎症は消退するが、一部の症例では冠動脈拡大あるいは冠動脈瘤などの「冠動脈病変」を合併する。急性期の冠動脈病変は将来的に狭窄病変に進展する可能性があり、これらの患者は心筋梗塞のハイリスク群である。そのため、急性期に冠動脈病変の形成を防ぐことは患者の生命予後を改善する上で非常に重要である。国内の研究では、冠動脈瘤を認めた川崎病患者の19%に狭窄病変を、その7.5%に心筋梗塞を認め、さらにその3%が死亡したと報告されている。現在では大量ガンマグロブリン療法が一般的な治療として普及しているが、早期に適切な治療が行われなかった場合には冠動脈病変を20-25%に認める。川崎病の治療開始前における冠動脈病変の予測マーカーとして血清NT-proBNP値、アルブミン値、CRP値などが報告されているが、未だに絶対的なマーカーは確立していない。

血管内皮Glycocalyxは血管内皮を覆うプロテオグリカンやグリコプロテインから構成されるネットワーク状の構造物であり、血管内環境の恒常性を保ち、血管内皮がタンパク質やサイトカインから直接影響を受けるのを防いでいる。心肺停止、急性冠動脈疾患、動脈硬化、糖尿病など様々な疾患において、血管内皮Glycocalyxの障害の程度と疾患予後との関連性が報告されている。血管内皮Glycocalyxの障害の程度は血管内皮Glycocalyxの構成成分であるSyndecan-1とHyaluronanの血清濃度を用いて評価される。Syndecan-1は血管内皮Glycocalyxの中心的な構造物であるプロテオグリカン

に含まれており、血液中の高分子選択的バリアとして機能している。Hyaluronanはその保水性で血管内皮Glycocalyx構造の維持に寄与し、血管内皮への炎症細胞浸潤を防ぐ役割を担っている。

先行研究では川崎病患者における血管内皮の恒常性破綻と冠動脈病変との関連が報告されている。申請者らは血管内皮Glycocalyxの障害の程度が川崎病の冠動脈病変形成の発生率と関連しているのではないかという仮説を立てた。本研究では上記の仮説に基づき、川崎病患者の血清Syndecan-1濃度およびHyaluronan濃度を測定し、冠動脈病変の発症予測因子としての有用性を検討した。

〔要旨〕

【対象および方法】2012年8月から2018年1月に山口大学医学部附属病院小児科で入院加療した川崎病患者131名、有熱対照18名および無熱対照15名を対象とした。川崎病患者131名のうち治療開始前の検体とエコー記録が欠損している症例および治療開始前にすでに冠動脈病変を合併していた症例61名を除外した70名で検討を行った。記載診療録から臨床症状、血液検査および心臓超音波検査データを後方視的に解析した。また治療前、治療後、回復期の3点においてenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法を用いて血清Syndecan-1およびHyaluronan濃度を測定した。川崎病患者群70名のうち冠動脈病変を合併したのは18名（冠動脈病変合併群）、合併しなかったのは52名（冠動脈病変非合併群）であった。

【結果】川崎病患者群における血清Syndecan-1およびHyaluronan濃度は有熱対照群および無熱対照群に比し、全ての時相において高値であった（以下値は全て中央値）
血清Syndecan-1 治療前：川崎病患者群 vs. 有熱対照群 vs. 無熱対照群、78.0 vs. 61.5 vs. 20.0 ng/ml、川崎病患者群 vs. 有熱対照群 $p=0.001$ 、川崎病患者群 vs. 無熱対照群 $p<0.001$ 、治療後および回復期：川崎病患者群 vs. 有熱対照群、134.0 vs. 52.0 ng/ml ($p<0.001$)、100.0 vs. 58.0 ng/ml ($p<0.001$)、血清Hyaluronan 治療前：川崎病患者群 vs. 有熱対照群 vs. 無熱対照群、55.0 vs. 29.0 vs. 20.0 ng/ml、川崎病患者群 vs. 有熱対照群 $p=0.016$ 、川崎病患者群 vs. 無熱対照群 $p<0.001$ 、治療後および回復期：川崎病患者群 vs. 有熱対照群、116.5 vs. 37.0 ng/ml ($p<0.001$)、68.0 vs. 37.0 ng/ml ($p<0.001$)。川崎病冠動脈病変合併群は非合併群に比し治療前の血清可溶性IL-2レセプター値が高値であった（冠動脈病変合併群 vs. 冠動脈病変非合併群、2,610 vs. 1,940 IU/ml、 $p=0.018$ ）。血管内皮Glycocalyxの構成要素である血清Syndecan-1濃度およびHyaluronan濃度は、治療前

において冠動脈病変合併群が非合併群に比較し高値であった(血清Syndecan-1 冠動脈病変合併群 vs. 冠動脈病変非合併群、91.5 vs. 77.5 ng/ml、 $p=0.009$ 、血清Hyaluronan 冠動脈病変合併群 vs. 冠動脈病変非合併群、107.5 vs. 51.0 ng/ml、 $p=0.010$)。また回復期において冠動脈病変合併群の血清Hyaluronan値(冠動脈病変合併群 vs. 冠動脈病変非合併群、75.5 vs. 61.0 ng/ml、 $p=0.032$)が高値を認めた。冠動脈病変合併を目的変数とした場合の多変量ロジスティック回帰分析では、血清Hyaluronan値が独立した最も有用なマーカーであった(OR [odds ratio]: 2.78; 95%CI [confidence interval]: 1.19–6.47; $p=0.02$)。さらに血清Syndecan-1およびHyaluronan濃度を用いて算出したROC曲線下面積(AUC: area under the curve)は、それぞれ0.707 (OR:1.01; 95% CI:0.99–1.02; $p=0.26$)および0.706 (OR:1.89; 95% CI:1.00–3.57; $p=0.05$)であり、両者を組み合わせたAUCは0.743であった。感度および特異度の積を最大にした場合の陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ0.41および0.85であった。また、これまでに冠動脈病変予測マーカーとして報告されている血清NT-proBNP値から算出したAUCは0.593であり、今回検討した血清Syndecan-1およびHyaluronan濃度を用いた評価のほうが優れていた。血管内皮Glycocalyxの構成要素であるSyndecan-1およびHyaluronanは川崎病発患者の血清中で有意に上昇しており、冠動脈病変合併群でより顕著に上昇していた。

【結論】本研究の結果から血清Syndecan-1およびHyaluronan濃度は、川崎病における冠動脈病変の発症予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。また、2つのマーカーを組み合わせることで、より高精度に予測できる可能性があると考えられた。