

びまん性肺疾患におけるLeucine-rich -2 glycoproteinのバイオマーカーとしての有用性の検討

高松和史、大西広志、横山彰仁（高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科）
仲 哲治（高知大学医学部 免疫難病センター）

研究要旨

【背景と目的】Leucine-rich -2 glycoprotein (LRG)はIL-6に依存しない急性期蛋白として発見されたが、TGF- β シグナルを介した血管新生や肺の線維化に関与する可能性が指摘されている。今回、LRGがびまん性肺疾患に対する診断、治療、予後予測のバイオマーカーとして有用か否かを、単施設共同前向き観察研究で行った。【結果】急性期の患者(n=37)において1週間ごとにLRG、KL-6などを含めた血液検査や画像で評価を行った。血清LRGはCRPと強い正の相関($r=0.784, P=0.001$)を認めたと、KL-6($r=-0.218, P=0.195$)やSP-D($r=-0.182, P=0.28$)とは相関を認めなかった。また、慢性期においては炎症反応(CRP)の上昇のしていない29例で検討した。血清のLRGはFVCとは相関を認めず、($R_s=-0.29, P=0.14$)、気管支肺胞洗浄液(BALF)中のLRGとFVCも相関を認めなかった($R_s=0.23, P=0.328$)。【結論】LRGは炎症性急性期蛋白であり、KL-6やSP-Dなどの線維化のマーカーよりCRPと強い相関を認めた。今後、症例を重ねて更なる検討が必要である。

A. 研究目的

びまん性肺疾患とは、胸部X線写真や胸部CT画像にて、両側肺野にびまん性の陰影が広がる疾患群を総称しており、特発性間質性肺炎(IIPs)のような原因不明の間質性肺炎、薬剤性、膠原病に関連する疾患など様々な疾患が含まれている。

Leucine-rich -2 glycoprotein (LRG)はもともとIL-6に依存しない急性期蛋白として発見され、炎症性腸疾患^{1),2)}や関節リウマチ³⁾のバイオマーカーとしても有効であると報告されている。また、LRGはTGF- β シグナルを介した血管新生や肺の線維化に関与する可能性が指摘されている⁴⁾。

今回、びまん性肺疾患においてLRGが診断や治療効果や予後に関するバイオマーカーとなり得るか否かについて検討した。

B. 研究方法

当研究は当院を研究主幹施設とした多施設共同前向き観察研究であるが、本検討はPreliminaryに当科の単施設の症例で検討した。胸部レントゲン写真や胸部や胸部CTでびまん性の陰影がある患者にインフォームドコンセントを取得したうえで試験に組み入れた。

血清およびBALF中LRGは当院免疫難病センターにおいてELISA法で測定した。

当研究は高知大学医学部の倫理委員会で審査を受け承認済み(29-125)である(UMIN登録番号UMIN000029019)

研究は、びまん性肺疾患の急性期および慢性期で行った。

(ア) 急性期:入院時に血液検査(LRG、KL-6、SP-D、動脈血液ガスなど)、肺機能検査、6分間歩行、気管支鏡検査(BAL)を施行し、1週間毎にLRG、KL-6、LDH、CRP、胸部レントゲン(1か月間)を施行した。

(イ) 慢性期:安定期の患者では、3か月毎に血液検査(LRG、KL-6、LDH、CRP)や胸部レントゲン、胸部CT、肺機能検査などを施行した。

C. 結果

2017年11月から研究を開始し、2019年11月時点で登録数は120症例(当院89例、他院31例)であった。今回検体が揃っている解析対象患者数は急性期:37例、慢性期:37例であった。

1. 急性期(n=37)

急性期にLRGを測定したびまん性肺疾患の内訳は、薬剤性:16例、膠原病:10例、過敏性肺炎:5例、放射線性:2例、その他:4例であった。

血清LRGはCRPと強い正の相関($r=0.784, P=0.001$)を認めたと、KL-6($r=-0.218, P=0.195$)やSP-D($r=-0.182, P=0.28$)とは相関を認めなかった(Figure 1)。BALF中のLRGも同様であった。(CRP: $r=0.665, P=0.0001$)

2. 慢性期(n=29)

急性期で判明したようにLRGとCRPは強い相関をみとめるため、慢性期の症例ではCRPの上昇が乏しい29例(CRP<3mg/dL)で検討した。

慢性期にLRGを測定したびまん性肺疾患の内訳は、特発性肺線維症(IPF)5例、膠原病:12例、薬剤性:4例、慢性過敏性肺炎:8例であった。

血清LRG値は各疾患やCT画像パターンによる差異は認めなかった(Figure 2)。

血清のLRGはFVCとは相関を認めなかった($r=0.015, P=0.941$)。BALF中のLRGとFVCとは正の相関を認めた($r=0.74, P<0.001$)が、スピアマン順位相関係数では有意ではなかった($R_s=0.23, P=0.328$) (Figure 3)。

D. 考察

今回、びまん性肺疾患におけるバイオマーカーとしてのLRGの有用性について検討した。血清、BALF中ともにLRGはCRPと強い相関を認めたが、もともとIL-6に依存しない急性期蛋白として発見されたが、IL-6依存性にもLRGは増加するため、炎症が存在する場合には、肺の線維化マーカーとしての側面よりも、炎症反応を反映するマーカーとしての側面が強いと考えられた。

今回の検討では慢性期のCRPの上昇していない症例において、血清LRGやBALF中のLRGともに原疾患の鑑別や画像パターンや肺機能検査の推移などとは有意な相関を認めるバイオマーカーとはならなかった。しかしながら、全身性エリテマトーデスのようなCRPが上昇しない膠原病などは今回含まれておらず、そのような疾患の病勢の評価にゆうようであるかどうかは更なる検討が必要である。また今回の検討で少数ながらCRPが上昇しているが血清LRGが上昇していない症例や逆にCRPは上昇していないが血清LRGが上昇している症例なども認めており、今後は症例を増やして個別に検討していく予定である。

E. 文献

1. Naka T, et al. LRG is a novel inflammatory

marker clinically useful for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease . Immunol Med 2018;41:62-67

2. Serada S, et al. Serum Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2169-79

3. Serada S, et al. iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases . Ann Rheum Dis 2010;69:770-4

4. Honda H, et al. Leucine-rich α -2 glycoprotein promotes lung fibrosis by modulating TGF- β signaling in fibroblasts. Physiol Rep 2017;5:e13556.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Figure 1

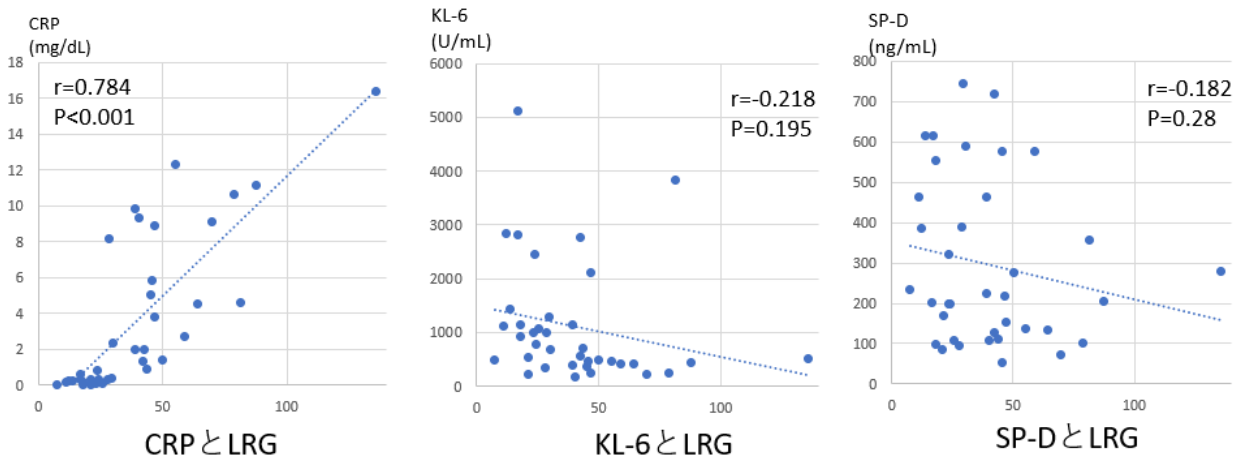


Figure 2

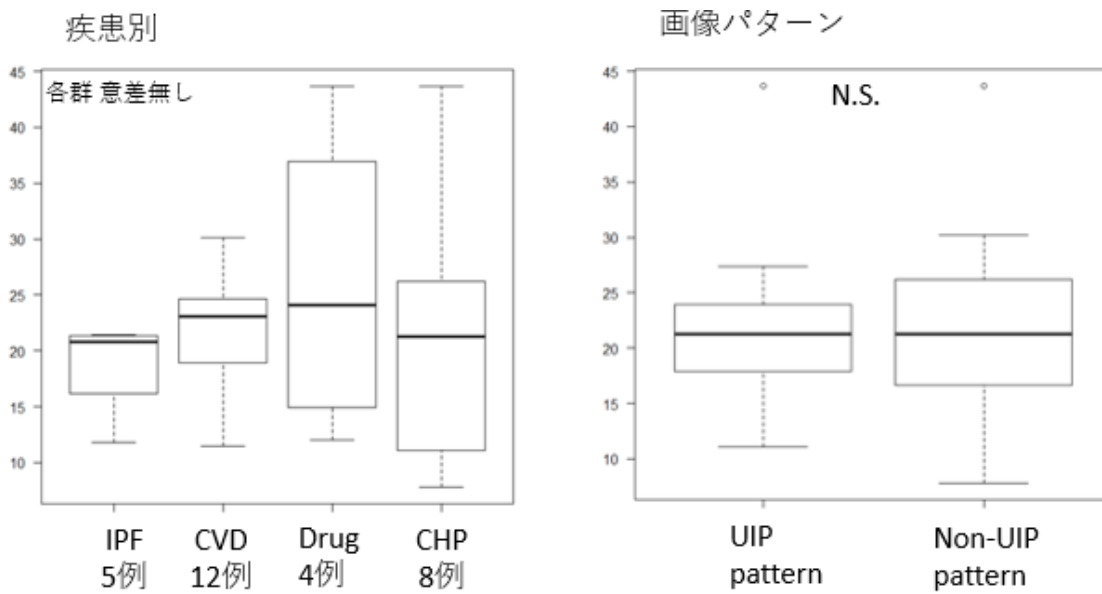


Figure 3

