



Fig. 2. Behçet 病患者にみられた回盲部潰瘍

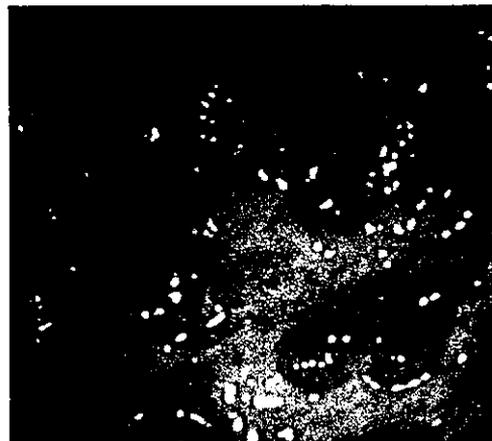


Fig. 3. Behçet 病患者にみられた潰瘍性大腸炎様の病変
インディゴカルミン染色

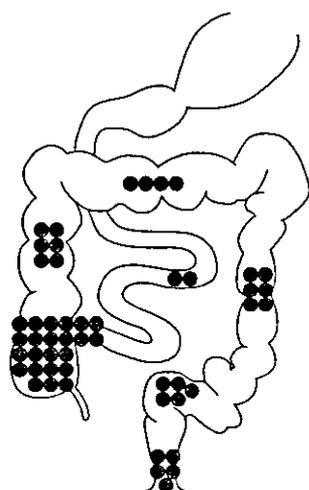


Fig. 4. 当教室で1989～1999年のあいだに経験した腸管 Behçet 病患者 26 症例の下部消化管病変の分布

部位	症例数	割合
回盲部単独病変	15	69.2%
回盲部病変+食道潰瘍	1	
回盲部病変+胃潰瘍	2	
回盲部病変+小腸病変	1	
回盲部病変+大腸病変	1	
小腸病変+回盲部病変+大腸病変	1	
多発大腸潰瘍	1	30.8%
大腸腫瘍形成	1	
潰瘍性大腸炎様病変	2	
食道潰瘍+潰瘍性大腸炎様病変	1	

で潰瘍部周囲の avascular area を認めることもある⁴⁾。こうした血流障害が腸管穿孔と密接に関係する可能性が指摘されている⁴⁾。腸管 Behçet 病においては、こうした静脈炎に基づく血栓形成がみられる点において、Crohn 病や潰瘍性大腸炎と大きく異なっている⁵⁾。

腸管 Behçet 病の治療●

腸管 Behçet 病の治療については、明確なエビデンスに基づいたガイドラインはない。Table 1 に厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班により発表されたガイドラインの抜粋を示しておく⁶⁾。治療の基本は、①腸管の炎症の抑制、②栄

Table 1. 腸管 Behçet 病の治療

外科的治療を必要とする場合
静脈栄養に切り換え、外科的手術を行う。この場合問題になることは、被刺激性亢進による手術創の過剰反応(再穿孔、再閉塞など)である。この反応を抑えるために、ステロイドのミニバルス療法が必要なことがある。
内科的治療
ステロイドの漫然とした長期にわたる使用は腸穿孔を促し、予後不良の一因になりうるので慎むべき。 慢性期：salazosulfapyridine(2~4 g/day)・抗潰瘍薬・乳酸菌製薬・抗コリン製薬・鉅痙薬(papaverine hydrochloride 300 mg/day)・トランキライザーなど 急性期：活動性が強い場合、ステロイドの内服を行う。

[文献6]より引用]

養状態の改善と維持, ③合併症の予防, に尽きる。ステロイド(prednisolone 30~60 mg/day)は急性期に著効することがあるが, 常に有効とは限らない。逆に, 漫然とした長期の連用はむしろ腸穿孔のリスクを高めるので慎むべきであるともいわれている。ただ, 一方でステロイドの有効性も報告されており³⁾, ステロイドの使用については今後さらに検討していく必要がある。

腸管 Behçet 病では血液の凝固性の亢進がみられ, 静脈血栓と穿孔との関係が強く示唆されることから, 低用量 aspirin などの抗血小板療法の有用性も指摘されている。

近年, Crohn 病で有効性の証明された抗 TNF- α 療法が腸管 Behçet 病に有効であるとの報告があるが⁷⁾, われわれの自験例ではまったく効果を示さなかった。抗 TNF- α 療法の腸管 Behçet 病に対する有効性については, 今後さらに検討していく必要がある。

文 献●

- 1) 稲葉午朗, 加来秀彦: 特殊型 Behçet 病. 医のあゆみ 164: 22, 1993
- 2) Nakae K et al: Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. Behçet's Disease, ed by Godeau P, Wechsler B, Elsevier, Amsterdam, p 145-151, 1993
- 3) 星野恵津夫ほか: ベーチェット病の消化管病変. 臨消内科 14: 1769, 1999
- 4) Baba S, Morioka S: Treatment of intestinal Behçet's disease. Behçet's Disease, ed by Inaba G, University of Tokyo Press, Tokyo, p 559-570, 1982
- 5) Bayraktar Y et al: Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. J Gastroenterol 30: 144, 2000
- 6) 増田寛次郎: ベーチェット病治療マニュアル. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 平成6年度研究業績集, p 49-51, 1995
- 7) Hassard PV et al: Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behçet's disease: a case report. Gastroenterology 120: 995, 2001

特集

膠原病とその類縁疾患と肺

成人発症Still病と肺病変*

大島 信治**
広畑 俊成*****Key Words** : adult onset Still's disease, ARDS, pleuritis, interstitial pneumonitis, cytokines

はじめに

小児の慢性関節炎である若年性関節リウマチは、その臨床症状の違いによって全身型、小関節型、多関節型の3型に分類されるが、中でも全身型は皮疹を伴う熱性疾患として特徴づけられStill病と呼ばれる。小児に特徴的とされていたこのStill病であるが、1971年にBywaters¹⁾により成人にも同様の症状を呈する例が報告されて以来、成人発症Still病として数多くの症例報告がなされている。

本症は、関節痛、発熱(38℃を超える弛張熱)、皮疹(サーモンピンク疹)、咽頭痛、リンパ節腫大、肝脾腫などがみられ、不明熱の鑑別疾患としてあげられる重要な疾患である。検査所見としては白血球数増加、血清フェリチン上昇、肝機能異常、LDH上昇などがみられる。抗核抗体やリウマトイド因子は通常陰性である。本症の診断は上記の臨床・検査所見の組合せによりなされるが、感染症・悪性腫瘍・膠原病などの除外診断を的確に行うことが重要で、ここに診断の難しさがある。成人発症Still病の診断基準はこれまでいくつか提唱されているが²⁾⁻⁶⁾、本邦において作成された山口らの基準は感度96.2%、特異度92.1%と他の基準と比較して優れており、有

表1 成人発症Still病の診断基準

【大項目】

1. 発熱(>39℃, 1週間以上続く)
2. 関節炎(2週間以上続く)
3. 定型的皮疹
4. 白血球増加(>10,000, 好中球>80%)

【小項目】

2. 咽頭痛
3. リンパ節腫脹または脾腫
4. 肝機能異常(薬剤性を除外)
5. リウマトイド因子, 抗核抗体陰性

【除外項目】

1. 感染症(とくに敗血症, 伝染性単核球症)
2. 悪性腫瘍(とくに悪性リンパ腫)
3. リウマチ性疾患(とくに結節性多発動脈炎, リウマトイド血管炎)

大項目, 小項目の計8項目のうち5項目(大項目2以上を含む)以上を満たし, 除外診断がなされる症例を成人発症Still病と分類する。

(文献⁶⁾より引用)

用性が高いと考えられる(表1)⁶⁾。本症の合併症としては、近年血球貪食症候群(HPS)や播種性血管内凝固症候群(DIC)が注目されているが、肺病変を合併することも知られている。本編では、成人発症Still病の肺病変について概説してみたい。

成人発症Still病と肺病変

他の膠原病に比し、成人発症Still病の肺病変については、これまであまり注目はされていない。

* Pulmonary complications of adult onset Still's disease.

** Nobuharu OHSHIMA, M.D., Ph.D.: 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1); Department of Respiratory Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8655, JAPAN

*** Shunsei HIROHATA, M.D.: 帝京大学医学部内科

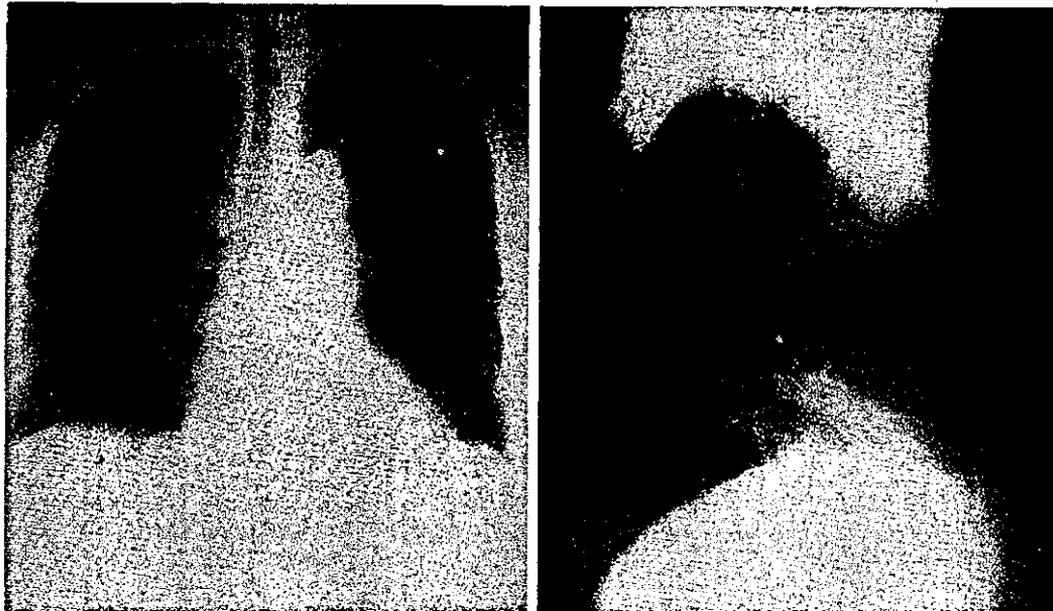


図1 成人発症Still病でみられた胸膜炎
正面像(左)でははっきりしないが、側面像(右)で背側部に胸水貯留がみられる。

成人発症Still病でみられる肺病変は、胸膜炎、間質性肺病変などがある。稀であるが、重篤となり、成人呼吸促迫症候群(ARDS)を呈する症例があるので注意が必要である。

1. 胸膜炎

胸膜炎は、なんらかの原因によって臓側胸膜と壁側胸膜に囲まれた胸腔内に炎症が生じ、滲出性の貯留液と炎症性細胞の浸潤を有するものであるが、成人発症Still病においてはもっともよくみられる肺病変である。頻度は、報告者によって異なり、12~53%とされている⁷⁾⁸⁾。成人発症Still病の発症初期や急性増悪時にしばしばみられるが、通常では胸水の量は少量であり、胸水穿刺を必要とすることはほとんどない(図1)。胸水は無菌性の浸出液である⁹⁾。胸膜は非特異的な炎症像を示すが、血管炎は認められない⁹⁾。胸膜炎に一過性の肺浸潤影を伴ったり、心膜炎を合併することもよくみられる。成人発症Still病の治療としては、中等量以上の副腎皮質ステロイドが用いられるが、これにより通常胸膜炎は比較的すみやかに消失する(図2)。

2. 間質性肺病変

成人発症Still病においてもっとも頻度が高い間質性肺病変は、急性の一過性の肺浸潤影である。

組織学的には、急性間質性肺炎の像を呈し、部分的な線維化を伴うものもある。血管炎(vasculitisやcapillaritis)の像は認められない⁹⁾。慢性持続性の間質性肺病変を呈した症例に対してTBLBによる生検を行い病理組織像を検索した報告によると^{10)~12)}、リンパ球の浸潤および軽度の肺胞壁線維化が主体である。この病理組織をいわゆるIPの分類のどこに入れるかは非常に難しいが、少なくともusual interstitial pneumonia(UIP)やdesquamative interstitial pneumonia(DIP)とは異なるものである。今後病理組織の検討を積み重ねてゆく必要がある。

急性型の間質性肺病変は中等量以上の副腎皮質ステロイドに良好な反応を示すが、中には重篤な呼吸不全に進展し、免疫抑制剤の使用が必要な場合もある。慢性型については、副腎皮質ステロイドへの反応性のよくない場合が報告されている⁹⁾。

3. 肺高血圧

わずか2例であるが、成人発症Still病に合併した肺高血圧症が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。症状はStill病による発熱、皮疹などの他に乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの呼吸器系の症状がみられるが、胸膜炎や間質性肺病変の合併はみられていない。診断の手がかりになる検査としては、呼吸機能検査による肺拡散能(Dlco)の低下(1例は32.5%、1例

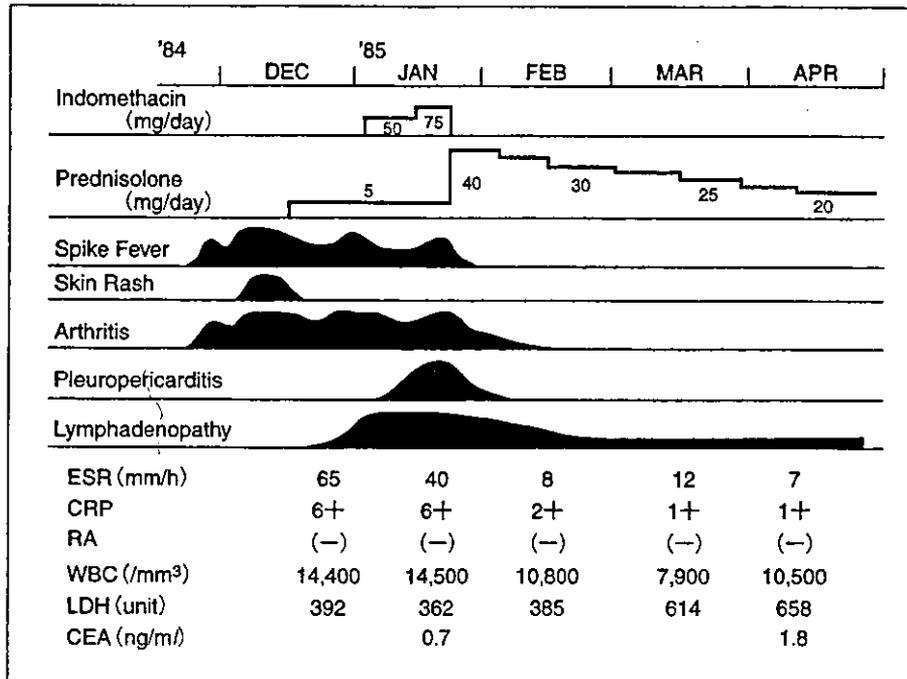


図2 成人発症Still病の臨床経過
副腎皮質ステロイドの投与により胸膜炎はすみやかに改善している。

は35%)、心エコー(ドプラー法)にて肺動脈収縮期圧の上昇などを証明することである。右心カテテル検査は必ずしも必要ではない。肺生検による病理学的所見としては肺動脈の中膜の肥厚、細小動脈の線維性肥厚などがみられる。治療としては、Padelらによると、免疫抑制剤(cyclosporine 2.5mg/kg/day)および副腎皮質ステロイド(prednisone 60mg/day)の併用投与により、症状、検査所見などが改善している¹⁴⁾。これに対して、全らの報告では、副腎皮質ステロイドは肺高血圧症の進行を阻止するには至っていない¹⁵⁾。

4. 成人呼吸促進症候群(ARDS)

成人発症Still病において、ARDSの合併についてはこれまでに10例が報告されている^{8)15)~23)}。表2に示すように、年齢は17~71歳と幅広く、男性2例、女性7例(1例は不明)である。注目すべき点は、DICを合併している症例が8例と頻度が高い点である。

一般的なARDSの治療は、低酸素血症に対して酸素投与(ほぼ全例が人工呼吸管理である)、水分管理(Swan-Ganzカテテルにより、平均肺動脈楔入圧18mmHg以下、心係数2.2l/min/m²以上を

目標とする)などを行う。副腎皮質ステロイド投与に関してはARDS後期の肺線維化を防止する意味で投与される場合もあるが、その有効性には否定的な意見が多い。一方、成人発症Still病に合併したARDSに対する治療をみると、人工呼吸器管理による酸素化および循環動態の改善を図りつつ、薬物としては、大量の副腎皮質ステロイド投与および免疫抑制剤投与がなされており、驚くべきことに報告例のほとんどが改善している。これは、成人発症Still病におけるARDSの発症においては、免疫学的異常が中心的な役割を果たしていることを示唆するもので、この点で他の原因によるARDSと異なるものと考えられる。

ARDSの基本病態は肺微小血管の蛋白透過型肺水腫であり、これを惹起する細胞としては肺胞マクロファージおよび好中球が重要である。なんらかの原因で活性化された肺胞マクロファージからさまざまな炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8)などが放出され、これにより肺の血管内皮細胞の活性化、好中球の集積が起こる。集積した好中球より放出されるプロテアーゼや活性酸素などが血管内皮細胞の傷害をひき起こすと考えら

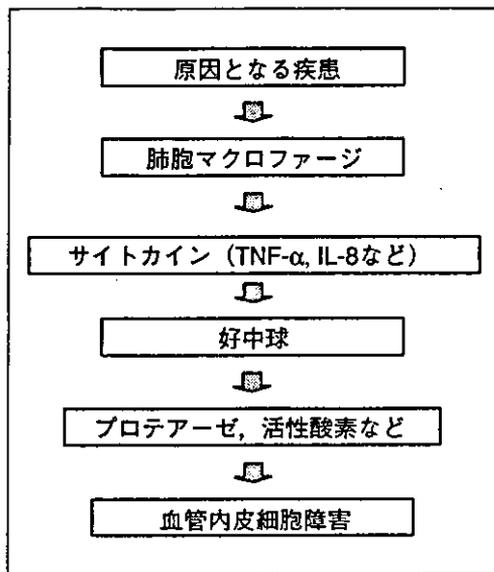


図3 ARDSの発症メカニズム

れる²⁴⁾。これら一連の過程が急激に起こることによりARDSの病態が確立すると考えられる(図3)。したがって、このARDSの病態においてはサイトカインが重要な役割を果たすことが推察される。

成人発症Still病に関しても活動期にIL-6やIL-18が上昇することが報告されており²⁵⁾²⁶⁾、本症の病態に高サイトカイン血症が重要な役割を果たすことが最近注目されている。成人発症Still病では、このような高サイトカイン血症によりマクロファージの活性化が惹起され血球貪食症候群をきたしたり、さらには好中球の活性化に伴う血管内皮

細胞の障害により、血管透過性亢進や微小循環傷害に加えて、血液凝固、線溶系の異常も加わり、DICへと進展すると考えられる。表2にあげたARDSの報告例をみると10例中8例にDICが合併していることから、成人発症Still病に合併するARDSにおいても高サイトカイン血症が関与する可能性が強く示唆される。事実、三戸らは、成人発症Still病にARDSを呈した症例においてIL-6、IFN- γ 、IL-1 β の上昇がみられたことを報告している²²⁾。彼らは大量の副腎皮質ステロイド投与とともにシクロスポリンも併用することで治療に成功している。したがって、成人発症Still病にARDSを合併した場合の治療として、副腎皮質ステロイドにシクロスポリンの併用を行うことは今後とも試みる価値があるものと考えられる。

おわりに

以上、成人発症Still病における肺合併症について概説した。近年、成人発症Still病の病態形成における高サイトカイン血症の重要性が認識されてきており、DICやHPSなどに加えて、ARDSもこうした高サイトカイン血症に基づく合併症と考えられる。今後、本症の病態生理の詳細が明らかにされることにより、肺病変の発症機序についても解明されるものと考えられる。

文 献

- 1) Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann

表2 成人発症Still病に合併したARDS

No.	報告者(報告年)	年齢	性	DICの有無	原病活動性	治療	転帰(死因)
1	Hirohata(1986) ¹⁵⁾	65	女	(-)	(+)	Steroid pulse, cyclophosphamide	death (opportunistic infection)
2	Pouchot(1991) ⁸⁾	?		(+)	(+)	Steroid (high doseと記載)	alive
3	Pedersen(1991) ¹⁶⁾	40	男	(+)	(+)	Steroid (MPSL 1 g/day→ PSL 80mg/day), azathioprine	alive
4	Gibbs(1993) ¹⁷⁾	21	女	(+)	(+)	Steroid pulse	alive
5	横山(1995) ¹⁸⁾	71	男	(+)	(+)	Steroid (PSL 50mg/day)	alive
6	Iglesias(1999) ¹⁹⁾	29	女	(+)	(+)	Steroid pulse	alive
7	Shinohara(1999) ²⁰⁾	54	女	(+)	(+)	Steroid pulse	alive
8	Suleiman(2002) ²¹⁾	36	女	(-)	(+)	Steroid(量不明), methotrexate	alive
9	三戸(2002) ²²⁾	24	女	(+)	(+)	Steroid pulse, cyclosporine	alive
10	Manganelli(2003) ²³⁾	17	女	(+)	(+)	Steroid pulse, cyclosporine	death (multiple organ failure)

PSL : prednisolone, MPSL : methylprednisolone

- Rheum Dis 1971 ; 30 : 121.
- 2) Goldman JA, Beard MR, Casey HL. Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults : cause of polyarthritis and fever. *South Med J* 1980 ; 73 : 555.
 - 3) Calabro JJ, Londino AV. Adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 827.
 - 4) Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, et al. Adult onset Still's disease : experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987 ; 17 : 39.
 - 5) Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease : clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987 ; 17 : 186.
 - 6) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 424.
 - 7) 山口雅也, 大田明英. 成人Still病. *日内会誌* 1991 ; 80 : 1771.
 - 8) Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease : manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991 ; 70 : 118.
 - 9) Cheema GS, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999 ; 5 : 305.
 - 10) 陶山時彦, 横山喜恵. BAL・TBLBで肺病変を確認しえた成人発症Still病の1例. *日呼吸会誌* 1998 ; 36 : 545.
 - 11) Corbett AJ, Zizic TM, Stevens MB. Adult onset Still's disease with an associated severe restrictive pulmonary defect : a case report. *Ann Rheum Dis* 1983 ; 42 : 452.
 - 12) 下元博史, 今泉和良, 溝口健二, ほか. 重篤な肺病変を合併した成人Still病の1例. *日胸疾会誌* 1989 ; 27 : 1092.
 - 13) 全 明, 山下紀子, 上田美紀子, ほか. 成人Still病の経過中肺高血圧症を合併した1症例. *リウマチ* 1990 ; 30 : 45.
 - 14) Padeh S, Laxer RM, Silver MM, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic-onset juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1575.
 - 15) Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T, et al. Adult Still's disease with adult respiratory distress. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 2409.
 - 16) Pedersen JE. ARDS—associated with adult Still's disease. *Intensive Care Med* 1991 ; 17 : 372.
 - 17) Gibbs CJ, Foord C, Lee HA, et al. Disseminated intravascular coagulation in adult-onset Still's disease with neurological, respiratory and hepatic sequelae. *Br J Hosp Med* 1993 ; 50 : 278.
 - 18) 横山雅子, 諏訪 昭, 篠沢妙子, ほか. 成人呼吸促進症候群および播種性血管内凝固症候群を合併した成人発症ステイル病の1例. *日臨免会誌* 1995 ; 18 : 207.
 - 19) Iglesias J, Sathiraju S, Marik PE. Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease : clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy. *Chest* 1999 ; 115 : 1738.
 - 20) Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, et al. Calcinosis cutis and intestinal pseudoobstruction in a patient with adult onset Still's disease associated with recurrent relapses of disordered coagulopathy. *Intern Med* 1999 ; 38 : 516.
 - 21) Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N, et al. Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. *Scand J Rheumatol* 2002 ; 31 : 181.
 - 22) 三戸克彦, 山上由理子, 水之江俊治, ほか. 急性呼吸促進症候群を合併した成人Still病の1例. *日呼吸会誌* 2002 ; 40 : 894.
 - 23) Manganeli P, Fietta P, Zuccoli P. Adult-onset Still's disease with respiratory distress syndrome, polyserositis and disseminated intravascular coagulation : a case with a fatal outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2003 ; 21 : 139.
 - 24) 橋本 修, 小林朋子, 堀江孝志. 病態から見た分子診断 : 急性肺障害. *日内会誌* 2003 ; 92 : 50.
 - 25) Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, et al. Interleukin 6 : a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996 ; 14 : 653.
 - 26) Kawashima M, Yamamura M, Tani M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 550.

抗リボソーム抗体と全身性エリテマトーデス

廣畑俊成*

リボソーム由来の蛋白と反応する自己抗体のなかで、ribosomal acidic protein(P 蛋白)に対する抗体(抗 P 抗体)が SLE に特異性が高い。抗 P 抗体はループス精神病をはじめ、SLE の肝機能異常やループス腎炎の病態形成においても関与している可能性が示唆されている。近年、抗 P 抗体の認識するエピトープが、神経細胞・肝細胞・血管内皮細胞だけでなく、T リンパ球や単球の表面にも発現することが明らかになった。

はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)患者血清中にリボソームと反応する自己抗体が存在することが1967年 Schur¹⁾によって初めて報告された。近年になり、その対応抗原が明らかにされている。そのなかには ribosomal acidic phosphoprotein(P 蛋白), ribosomal small subunit protein(S 10), ribosomal large subunit protein(L 12)がある²⁾。このなかでも、P 蛋白に対する抗体(抗リボソーム P 抗体: 抗 P 抗体)が近年特に注目を集めている。リボソーム P 蛋白は P 0(38 kDa), P 1(19 kDa), P 2(17 kDa)からなり、抗 P 抗体はこれら3つの抗原に共通して存在する C 末端 22 個のアミノ酸からなるエピトープを認識することがわかっている(図 1)^{3)~5)}。本稿では、抗 P 抗体の臨床的意義、

病態との関係などについて最近の進歩をふまえて概説したい。

1. 臨床的意義

1) SLE と抗 P 抗体

抗 P 抗体は SLE に特異性が高く、他の疾患ではほとんど陽性とならない(図 2)⁶⁾。強皮症にて陽性例がみられることが報告されているが、その頻度は 0.3%程度であり⁷⁾、しかも陽性例のほとんどが SLE との重複症例であった⁷⁾。したがって、抗 P 抗体の出現は、抗 Sm 抗体や抗 DNA 抗体と同様に、SLE に特異的であると考えられる。抗 P 抗体の SLE 患者における陽性率は 12~16%といわれているが³⁾⁸⁾、わが国での検討例による陽性率が 28~40%と高い傾向があり²⁾⁹⁾¹⁰⁾、その出現頻度には人種差による遺伝的素因が影響することが示唆されている。

2) 抗 P 抗体とループス精神病

SLE に伴う精神神経病変(CNS lupus)には多彩な症状がみられる。このなかでとくに頻度の高いものが、高次脳機能の異常と痙攣である。高次脳機能の異常は一般的にはループス精神病(lupus psychosis)と称される。1987年に Bonfa ら¹¹⁾によ

【キーワード】

リボソーム
全身性エリテマトーデス
lupus psychosis
抗リンパ球抗体
血管内皮細胞

* HIROHATA Shunsei/帝京大学医学部内科

60S acidic ribosomal protein P0(L10E).

MPREDRATWKSNYFLKIIQLLDDYPKCFIVGADNVGSKQMQQIRMSLRGKAWLMGKNTM
 MRKAIRGHLENNPALEKLLPHIRGNVGFVFTKEDLTEIRDMLLANKVPAARAGAIAPCE
 VVPAQNTGLGPEKTSFFQALGITTKISRGTHIEILSDVQLIKTGDKVGASEATLLNMLNI
 SPFSFGLVIQQVFDNGSIYNPEVLDITEETLHSRFLGVRNVASVCLQIGYPTVASVPHS
 IINGYKRVLALSVETDYTFPLAEKVKAFADPSAFVAAAPVAAATTAAPAAAAAPAKVEA
KEESESEDEDMGFGLFD

60S acidic ribosomal protein P2.

MRYVASYLLAALGGNSSPSAKDIKKILDSVGI EADDDRLNKVISELNGKNI EDVIAQGGIG
 KLASVPAGGAVAVSAAPGSAAPAAGSAPAAAAEEKKDEKKEESESESDDDMGFGLFD

図 1. リボソーム P 蛋白(P 0, P 2)の 22 アミノ酸配列

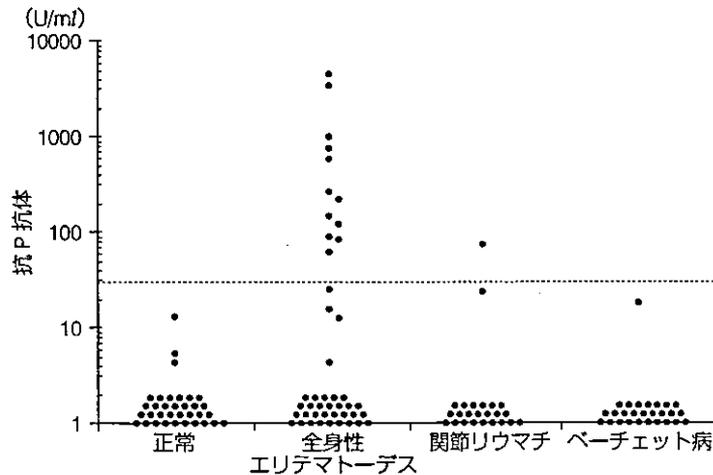


図 2. 各種疾患における血清抗 P 抗体 (一志邦夫ほか, 1997⁹⁾より引用)

り抗 P 抗体がループス精神病と相関することが報告され注目を集めたが、その後反対の見解を示す報告者もあり一定の見解が得られていなかった¹²⁾。報告者によりループス精神病と抗 P 抗体との相関についての見解が一致しないのは、リボソーム P 抗原の純度に起因する可能性が十分に考えられる。事実、抗 P 抗体とループス精神病とのあいだに相関を認めたとする報告¹¹⁾では抗原の純度が高く (95~99%)、相関を認めないとする報告では純度の低い抗原を使用している傾向がみられている¹³⁾。われわれはこの点を検証するために、純度 99% 以上のリボソーム P ペプチドをヒト血

清アルブミンに結合したものを抗原としたサンドイッチ ELISA 法による抗 P 抗体の測定法を確立し、この測定法を用いて SLE 患者 75 例 (中枢神経病変非合併 SLE 26 例, ループス精神病 28 例, 非精神病性中枢神経ループス 21 例) の血清中抗 P 抗体を測定した。その結果、ループス精神病では中枢神経病変非合併 SLE, 非精神病性中枢神経ループスにくらべ有意に血清抗 P 抗体の上昇を認めた (図 3)¹⁰⁾。したがって、抗 P 抗体とループス精神病との関連が報告者によって異なる 1 つの原因としてリボソーム P 抗原の純度が関連する可能性が確認された。

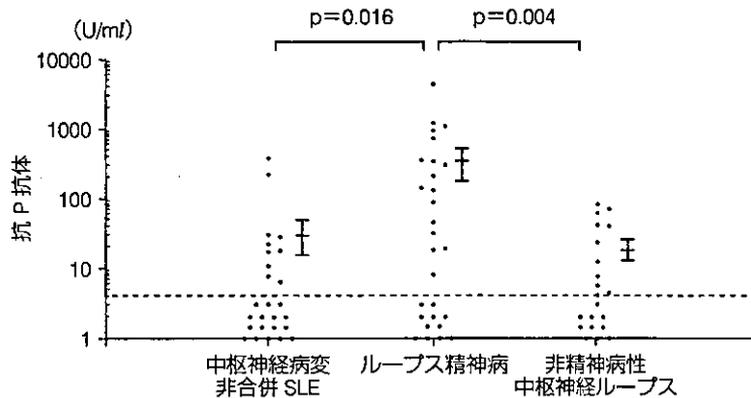


図 3. CNS ループスにおける血清抗 P 抗体 (Isshi, K. *et al.*, 1996¹⁰⁾より引用) ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群にくらべ血清中抗 P 抗体の有意な上昇がみられる。

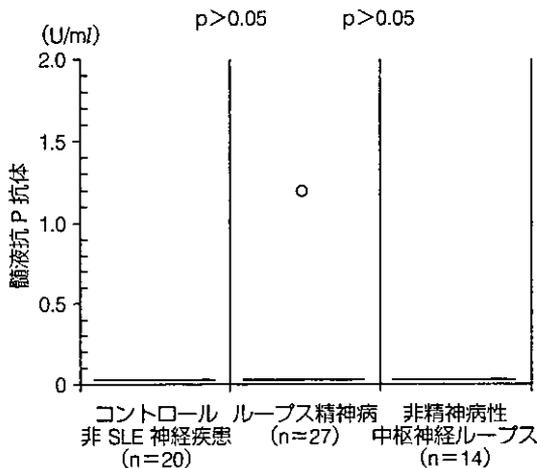


図 4. CNS ループスにおける髄液抗 P 抗体 (Isshi, K. *et al.*, 1998¹⁴⁾より引用) 髄液中には抗 P 抗体はほとんどの例で検出できなかった。

髄液中ではほとんど検出されない(図 4)¹⁴⁾。対照的に、血清の抗神経細胞抗体には中枢神経ループスの有無とは何の相関もないが、髄液中においてはループス精神病で特異的に上昇していることが明らかになった(図 5)¹⁴⁾¹⁵⁾。中枢神経ループスにおいては中枢神経内での免疫グロブリン産生の亢進を認めることから、この髄液中の抗神経細胞抗体の上昇は中枢神経内での産生亢進に起因すると考えられる。ループス精神病患者の髄液中では、インターフェロン(IFN)- α やインターロイキン(IL)-6の上昇が認められ、このIFN- α やIL-6は患者の中枢神経内の神経細胞によって産生されているという¹⁶⁾¹⁷⁾。したがって何らかの機序で中枢神経内で産生された抗神経細胞抗体が神経細胞に対して作用することにより、IFN- α やIL-6の産生亢進に反映されるような神経細胞の機能異常が惹起され、中枢神経ループスの発症に至るのではないかという仮説が成り立つわけである。

抗 P 抗体の存在はループス精神病の診断に有用であると考えられるが、抗 P 抗体が血清中より消失しない段階でも精神症状に著明な改善がみられることがあり、逆に、症状増悪時に必ずしも血清抗 P 抗体の上昇が認められないこともある。一方、抗 P 抗体はループス精神病患者であっても

3) 抗 P 抗体とその他の臨床症状

ループス精神病以外に、抗 P 抗体が SLE に起因する肝障害や腎炎の発症に関与することが示唆されている¹⁸⁾¹⁹⁾。とくに、ループス腎炎の患者の腎抽出液中には血清にくらべ 30 倍以上の高濃度の

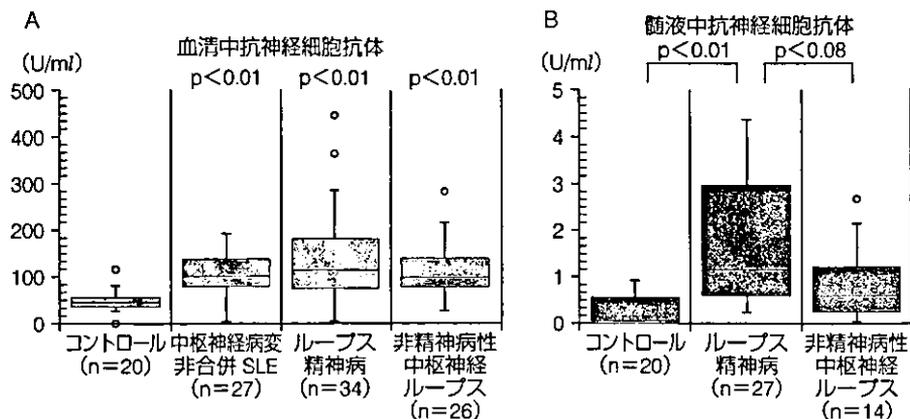


図 5. CNS ループスにおける血清および髄液抗神経細胞抗体 (Isshi, K. *et al.*, 1998¹⁴⁾より引用)

- A: 血清中抗神経細胞抗体は各種中枢神経症状の有無にかかわらず, SLE 患者で上昇していた。P 値はコントロールとの比較により求めた。
- B: ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群にくらべ, 髄液中抗神経細胞抗体の有意な上昇がみられた。

抗 P 抗体が含まれていることが示され, これにより抗 P 抗体もループス腎炎の発症に寄与する可能性が考えられる¹⁹⁾。

2. 抗 P 抗体の病態との関係

1) 抗 P 抗体の認識するエピトープの発現

リボソームそのものは細胞質に存在するために, 抗 P 抗体が細胞質のリボソームをターゲットとしていることは考えにくい。これまでの研究により抗 P 抗体の認識するエピトープが種々の細胞の表面に発現されていることが明らかになった。これらは, 肝細胞癌由来細胞, 神経芽細胞腫細胞, 線維芽細胞, 血管内皮細胞である²⁰⁾。ウェスタンブロットによる解析では, これらの細胞表面に発現しているのは 38 kDa のリボソーム P0 蛋白であることが明らかになっている²⁰⁾。今後, 抗 P 抗体がこれらの細胞の機能に及ぼす影響について検討してゆくことが病態形成における役割を解明するうえで重要である。

2) 抗リンパ球抗体としての抗 P 抗体

以前より SLE 患者においては, IgM および

IgG 型の抗リンパ球抗体が発現し, その抗体価は SLE の免疫異常とよく相関することが指摘されてきた²¹⁾。われわれは, ヒト末梢血リンパ球の表面上に抗 P 抗体の認識するエピトープ (リボソーム P エピトープ) が発現するか否かについて, フローサイトメトリーにて検討をおこなった。その結果, 末梢血 CD 4⁺T 細胞, CD 8⁺T 細胞, B 細胞は, いずれも無刺激の状態ではリボソーム P エピトープを発現していなかった。しかし, 固相化抗 CD 3 抗体で活性化すると, CD 4⁺T 細胞と CD 8⁺T 細胞はいずれもリボソーム P エピトープを発現した (図 6)²²⁾。これに対して, B 細胞は, 抗 CD 3 抗体刺激 T 細胞あるいは *Staphylococcus aureus* + IL-2 のいずれによって活性化した後もリボソーム P エピトープを発現しなかった。さらに, これに一致して, 抗 P 抗体はヒト T 細胞由来の Jurkat とは反応するもののヒト B 細胞由来の Ramos とは反応しなかった (図 7)²²⁾。したがって, SLE において抗 P 抗体は活性化 T 細胞に結合し, その機能に影響を及ぼしていることが示唆される。一方, 活性化したヒト末梢血単球やヒト単球由来の THP-1 細胞表面にもリボソーム P

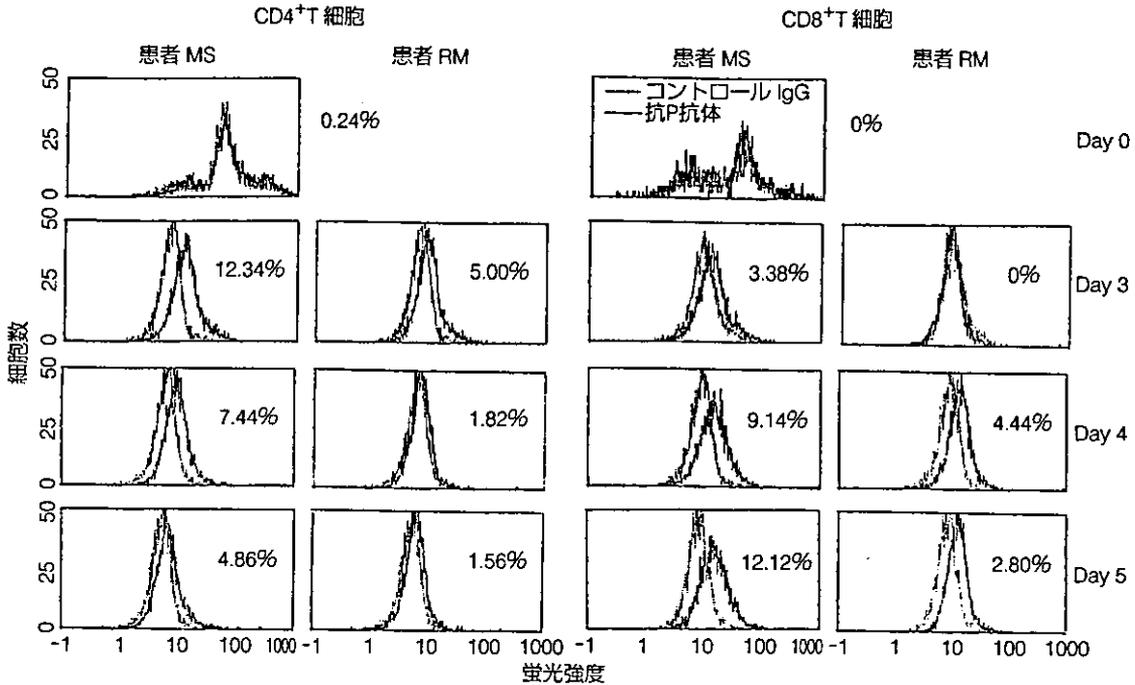


図 6. ヒト末梢血 CD4⁺ T 細胞および CD8⁺ T 細胞表面上のリボソーム P エピトープの発現 (Hirohata, S. *et al.*, 2001²²⁾より引用)
 CD4⁺ T 細胞および CD8⁺ T 細胞いずれにおいても、固相化抗 CD3 抗体刺激によりその表面上にリボソーム P エピトープの発現が誘導された。

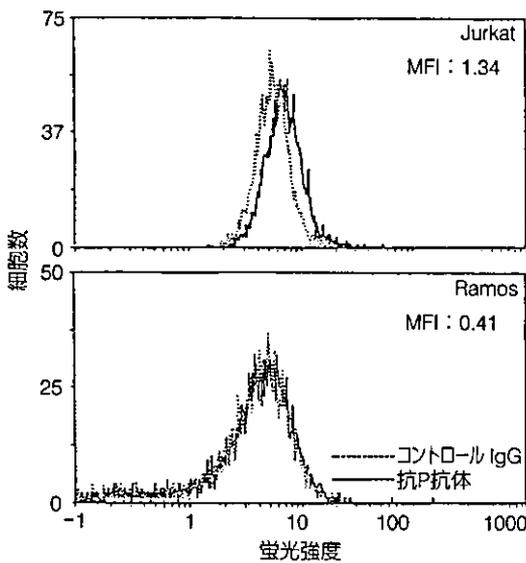


図 7. ヒト T 細胞株 Jurkat とヒト B 細胞株 Ramos 表面上のリボソーム P エピトープの発現 (Hirohata, S. *et al.*, 2001²²⁾より引用)

エピトープが発現していることが最近確認された。今後、抗 P 抗体がこうした“抗リンパ球抗体”として、SLE の免疫異常の形成において、いかなる役割を果たしているかを解析することが、抗 P 抗体の病態形成における役割の解明にとって重要であると考えられる。

3. 抗 P 抗体産生のメカニズム

他の自己抗体の産生機序と同様に、抗 P 抗体の産生機序についても現在のところ不明である。In vitro で健常人の B 細胞を固相化抗 CD3 抗体刺激細胞を用いて多クローン性に活性化すると IgM 型の抗 DNA 抗体が産生されるが、IgG 型の抗 DNA 抗体は産生されない。しかしながら、こうした培養系においては、抗 P 抗体は IgM 型も IgG 型も産生されない。この点で抗 DNA 抗体の産生メカニズムとは大きく異なっていると考えら

れる。おそらくは、抗P抗体産生前駆細胞のクローンサイズは抗DNA抗体とくらべてきわめて小さいことが考えられる。一方、これまで抗RNP抗体陽性の患者の末梢血においてはU1-snRNP蛋白に対するCD4⁺T細胞の増殖反応が亢進していることが示されている。Crowら²³⁾は、SLEの患者のうち抗P抗体陽性の患者の末梢血CD4⁺T細胞のリボソームP2蛋白に対する増殖反応も亢進していることを明らかにした。したがって、抗P抗体の産生は多クローン性B細胞活性化ではなく、抗原特異的反応に起因するものと考えられる。

おわりに

以上、抗P抗体の臨床的意義およびSLEの病態形成において果たす役割などについて、最近の知見を交えて概説した。とくに、抗P抗体の抗リンパ球抗体としての役割は、SLEの根底に存在する免疫異常のメカニズムを考えるうえでも注目される。さらに、リボソームPエピトープがいかなる機序で細胞表面に発現され、いかなる機能を担っているのかを今後解明してゆく必要がある。

文 献

- Schur, P.H. *et al.* : Precipitating antibodies to ribosomes in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunohistochemistry* 4 : 447-453, 1967
- Sato, T. *et al.* : Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J. Rheumatol.* 18 : 1681-1684, 1991
- Elkon, K.B. *et al.* : Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J. Exp. Med.* 162 : 459-471, 1985
- Van Agthoven, A.J. *et al.* : Structure and phosphorylation of an acidic protein from 60 S ribosomes and its involvement in elongation factor-2 dependent GTP hydrolysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 77 : 989-998, 1977
- Elkon, K. *et al.* : Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 : 7419-7423, 1986
- 一志邦夫ほか : 固相化酵素抗体法による血清抗リボソームP抗体の測定. *臨床病理* 45 : 1177-1181, 1997
- Fujimoto, M. *et al.* : Detection of antiribosomal P protein antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* 34 : 908-911, 1995
- Bonfa, E. *et al.* : Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum.* 29 : 981-985, 1986
- Nojima, Y. *et al.* : Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 51 : 1053-1055, 1992
- Isshi, K. *et al.* : Association of anti-ribosomal P antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 39 : 1483-1490, 1996
- Bonfa, E. *et al.* : Association between lupus psychosis and anti ribosomal P protein antibodies. *N. Engl. J. Med.* 317 : 265-271, 1987
- Teh, L.S. *et al.* : Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 37 : 307-315, 1994
- Derksen, R.H. *et al.* : A prospective study on antiribosomal P protein in two cases of familial lupus and recurrent psychosis. *Ann. Rheum. Dis.* 49 : 779-782, 1990
- Isshi, K. *et al.* : Differential roles of the antiribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 41 : 1819-1827, 1998
- Bluestein, H.G. *et al.* : Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells : association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 70 : 240-246, 1981
- Hirohata, S. *et al.* : Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* 33 : 644-649, 1990
- Shiozawa, S. *et al.* : Interferon-alpha in lupus

- psychosis. *Arthritis Rheum.* **35** : 417-422, 1992
- 18) Arnett, FC. *et al.* : Lupus hepatitis : An under-recognized disease feature associated with antibodies to ribosomal P. *Am. J. Med.* **99** : 465-472, 1995
- 19) Reichlin, M. *et al.* : Evidence for the participation of anti-ribosomal P antibodies in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* **42** : 2728-2729, 1999
- 20) Koren, E. *et al.* : Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with a plasma membrane related target on human cells. *J. Clin. Invest.* **89** : 1236-1241, 1992
- 21) Winfield, JB. *et al.* : Antilymphocyte autoantibodies. In : *Dubois' Lupus Erythematosus.* *et* by Wallace, DJ., Hahn, B.H. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 254-259, 1993
- 22) Hirohata, S. *et al.* : Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus reacts specifically with activated T cells. *Lupus* **10** : 612-621, 2001
- 23) Crow, MK. *et al.* : Autoantigen-specific T cell proliferation induced by the ribosomal P2 protein in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* **44** : 345-352, 1994

関節リウマチにおける B 細胞の関与

— 抗原特異的 B 細胞活性化

Involvement of B cell in the pathogenesis of rheumatoid arthritis



広畑 俊成

Shunsei HIROHATA

帝京大学医学部内科学教室

◎関節リウマチ(RA)は関節滑膜を主座とする慢性の非感染性の炎症性疾患である。最近、抗 CD20 抗体(rituximab)が RA に有効であることが報告され、RA の病態形成における B 細胞の重要性が認識されている。RA の炎症の主座である関節滑膜の病理像のひとつの特徴はリンパ球を中心とする単核球の浸潤で、定型的な RA 滑膜はあたかもリンパ節を思わせるような組織像を呈する。これはリンパ節にみられる胚中心に似た構造(pseudo-germinal center: p-GC)が形成されることによる。RA においては関節滑膜での抗原特異的の反応に基づくと考えられる B 細胞の clonal expansion が病態形成に重要な役割を果たしており、その抗原としては近年明らかにされたシトルリン化抗原(cyclic citrullinated peptide: CCP)(とくに citrullinated fibrin)が注目されている。今後、こうした抗原特異的の反応の詳細とともに従来より見られている IgM 型の RF 産生のメカニズムを明らかにすることが、RA の病因・病態解明上重要であると考えられる。



Key Word : 関節リウマチ, B 細胞, 滑膜, 抗 CCP 抗体, リウマトイド因子

関節リウマチ(RA)は関節滑膜を主座とする慢性の非感染性の炎症性疾患である。RA の炎症の進展にあたっては、免疫系の異常が重要な役割を果たすことは周知のとおりである。この RA の免疫異常に関しては抗原提示細胞と T 細胞の interaction を中心として研究が進められてきた¹⁾。一方で、RA においては約 80%において血清中にリウマトイド因子(RF)が検出されることから、B 細胞が病態形成に関与することもこれまでに示唆されてきたが、その本態についてはいぜんとして不明な点が多かった。

近年 Mathis らのグループによって、H-2K 拘束性にウシ膝由来 RNase を認識する T 細胞抗原レセプターのトランスジェニックマウス KRN と、糖尿病の自然発症マウス NOD とを交配することにより、ヒトの RA に酷似した関節炎を自然発症するモデルマウス(K/BxN マウス)が作製され、注目を集めた²⁾。とくに重要な点として、この K/BxN マウスにおける関節炎の発症にあたっては CD4⁺

T 細胞のみならず B 細胞の存在が必須であることが証明された²⁾。さらに、この K/BxN マウスの関節炎の発症にあたっては、解糖系の酵素である glucose-6-phosphate isomerase (GPI) に対する抗体が重要な役割を果たすことが証明された³⁾。したがって、ヒト RA における B 細胞の役割についても改めて注目を集めることとなった。また、最近抗 CD20 抗体(rituximab)が RA に有効であることが報告され⁴⁾、RA の病態形成における B 細胞の重要性がますます認識されている。

本稿においては、ヒトの RA における B 細胞の異常についてここ数年間に得られたあらたな知見を交えて概説してみたい。

● RA 炎症局所における B 細胞から plasma 細胞への分化

RA の炎症の主座である関節滑膜の病理像のひとつの特徴は、リンパ球を中心とする単核球の浸潤である。浸潤しているリンパ球の主体は T リン

パ球で、これらは clonal expansion を示すことが近年明らかにされている。しかし、Tリンパ球以外にも plasma cell の局所的な expansion が認められる点が RA 滑膜の大きな病理組織学的特徴である(図1)⁵⁾。電子顕微鏡的には plasma cell は小胞体(endoplasmic reticulum)に富んでいる点が特徴で、RA 患者滑膜においてはしばしば postcapillary venule の周辺に集簇して認められる。酵素抗体法

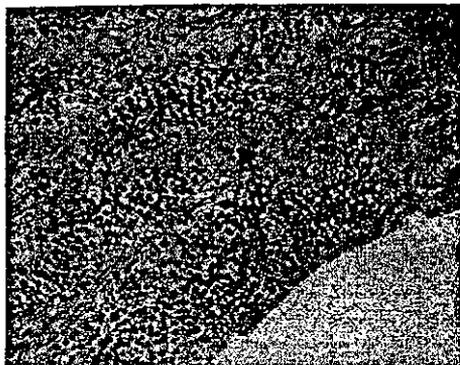


図1 RA 関節滑膜における形質細胞の浸潤
HE 染色(原倍率×50)。

による IgM 染色を施すことにより、plasma cell まで分化していない B 細胞中の小胞体中、および細胞間の間隙にも IgM の存在を証明することができる⁵⁾。したがって、RA 患者滑膜局所においても B 細胞の活性化と plasma cell への分化が起こっていることが推察され、こうした plasma cell への terminal differentiation には RA 滑膜中の Tリンパ球だけでなく synovocyte も関与するものと考えられている⁶⁾。

定型的な RA 滑膜は、あたかもリンパ節を思わせるような組織像を呈する。これはリンパ節にみられる胚中心(germinal center)に似た構造(pseudo-germinal center : p-GC)が形成されることによる。この p-GC の中心部には CD21⁺ の follicular dendritic cell (FDC) を認め、B 細胞を引き込んで plasma cell や memory cell へと分化させていく働きをしているものと考えられている(図2)。こうした p-GC の存在は、RA の関節滑膜において抗原特異的な B 細胞の活性化が生じている可能性を強く示唆している。

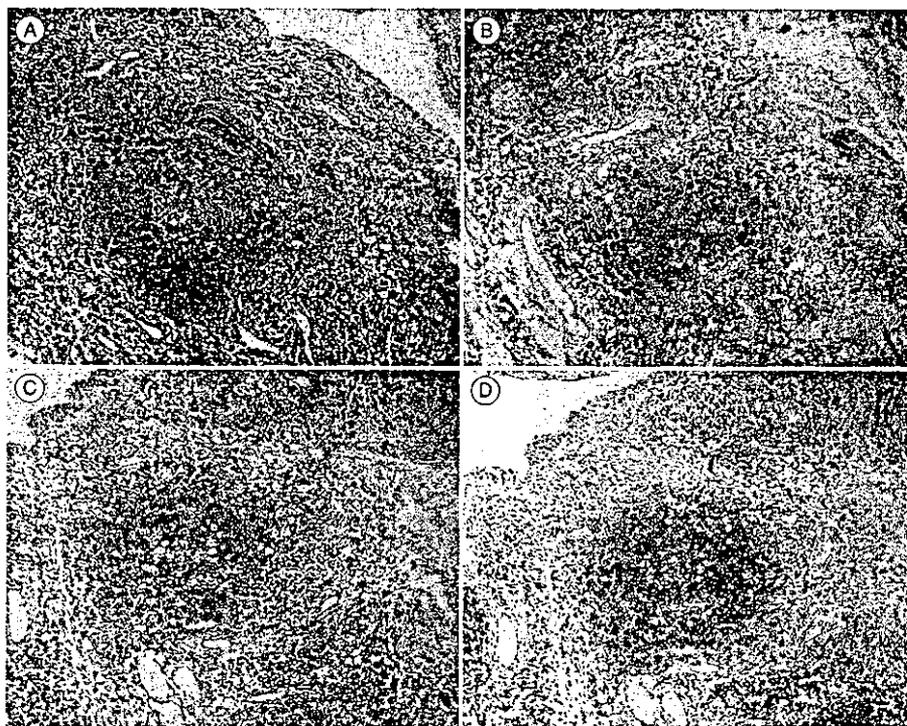


図2 関節リュウマチ関節滑膜中の pseudo-germinal center
A : HE 染色(原倍率×25), B : CD21 染色(原倍率×25), C : CD45RO (UCLH-1) 染色(原倍率×25), D : CD20 (L26) 染色(原倍率×25)。

RA 関節滑膜における B 細胞の clonal expansion

B 細胞の活性化の機序としては、①多クローン性の活性化と、②抗原特異的活性化の 2 通りがあげられる。後者の場合にはある特定の CDR 領域 (complementarity determining regions) を含む V 遺伝子を有する B 細胞のクローン性の増加が認められる。近年、RA 患者の関節滑膜中の VK 遺伝子産物の解析の結果、RA の関節滑膜においては RF をはじめとする自己抗体と関連した VKIII 遺伝子 (Humkv 325)⁷⁾ の頻度が増加していること、さらにこの Humkv 325 を含む L 鎖に含まれる特定の CDR3 領域が RA 患者の末梢血にはみられず関節滑膜のみにみられることが報告された⁸⁾。この知見は、RA 患者の関節滑膜のなかでは抗原特異的な B 細胞の活性化によって oligoclonal な B 細胞の expansion が起こっていることを示唆するものである。また別に RA 関節滑膜に浸潤している B 細胞の VK 遺伝子産物の解析により、これらに高頻度に mutation が認められたことから、RA 関節

滑膜では抗原特異的な B 細胞の活性化の機序が働いていることが確認された⁹⁾。

さらに、RA 滑膜 B 細胞の VH 遺伝子 CDR 領域の解析により、B 細胞は RA 関節滑膜において活性化を受けて増殖するとともに、V 領域遺伝子の変異導入を集積しつつ、クローンの拡大をきたしていることが示された^{10,11)}。この B 細胞のクローンの拡大は、RA 関節滑膜において何らかの抗原に対する持続的な免疫反応を生じていることを示唆している。RA 患者の RF 産生細胞の VK 遺伝子産物のみならず、VH 遺伝子産物にも somatic mutation がみられることはよく知られており¹²⁾、抗原特異的な活性化を受けている B 細胞のなかに RF 産生細胞が含まれていることは確実である。しかし、次項で述べるように RF 以外にも RA に特異的に出現するいくつかの自己抗体の存在が示唆されており^{13,14)}、これらの抗体の出現が関節滑膜の B 細胞の持続的活性化とクローンの拡大と密接に関係していると考えられる。

RA における自己抗体

1. 抗 CCP 抗体

RA に特異性の高い自己抗体として類粘膜炎細胞を基質とした蛍光抗体法で認められる抗核周囲因子 (antiperinuclear factor : APF) やラット食道凍結切片を基質として検出される抗ケラチン抗体 (antikeratin antibodies : AKA) が報告されてきた^{13,14)}。その対応抗原は不明であった。近年になり、APF と AKA の対応抗原がサイトケラチンフィラメントの凝集に關与する filaggrin、およびその先駆体である profilaggrin であることが明らかにされた¹⁵⁾。さらに、この filaggrin は peptidylarginine deaminase (PADI) という酵素によってアルギニン残基がシトルリンに変換されて citrullinated filaggrin となり、この蛋白上のシトルリン残基が RA 特異的自己抗体の認識するエピート形成に重要であることが証明された¹⁶⁾。Citrullinated filaggrin 上のこのエピートペプチドを人工的に環状化した分子 (citrullinated circular peptide : CCP) を抗原として検出される抗 CCP 抗体は、RA における感度は 87.6%、特異的は 88.9% といわれている¹⁷⁾。また、発症早期 RA や seronegative RA

サイド
メモ

RA と自己抗体

RA においては、本文で詳述したリウマトイド因子や抗 CCP 抗体以外にもいくつかの自己抗体が特異的に出現することが知られている。抗カルパスタチン抗体や抗ホリスタチン関連蛋白抗体は、カルパスタチンやホリスタチン関連蛋白の関節保護作用を抑制することにより病原性を発揮すると考えられている。また、K/BxN マウスではじめて証明された抗 GPI 抗体も RA 患者で出現することが報告されている。GPI は関節軟骨表面に局在しており、抗 GPI 抗体は関節軟骨表面の GPI に結合し、軟骨の破壊・炎症を引き起こすと考えられる。抗 GPI 抗体のヒト RA における陽性率は、報告により差が大きかった。しかし、最近の報告では抗 GPI 抗体は RA の関節外症状(とくに Felty 症候群)を示す患者において高率に陽性となることが示されている。いずれにせよ、これらの自己抗体が最初に出現して、それにより RA が惹起されるのか、あるいはこれらの自己抗体の出現は RA の関節の炎症・破壊の結果二次的に生じたものであるのかについてはいまだ結論は出していない。

にも抗 CCP 抗体は発現し、さらに本抗体価は RA の重症度とも相関することから、RA の病態形成上重要な役割を果たすものと考えられる¹⁸⁾。IgG 型の抗 CCP 抗体が関節滑膜中で産生されていることが明らかにされていることから、これは抗原特異的刺激により関節局所で生じた B 細胞活性化に基づくものであると考えられる¹⁹⁾。しかし、これまでの研究により、関節滑膜中には filaggrin も profilaggrin も存在しないことが確認されていた。近年、関節滑膜中では citrullinated fibrin がアポトーシスに陥ったマクロファージの放出する PADI の作用により形成され、これが抗 CCP 抗体の産生に関与する可能性が示唆されている²⁰⁾。したがって、前項で述べた滑膜中の B 細胞の clonal expansion を引き起こす B 細胞の刺激因子として、この citrullinated fibrin が関与している可能性は十分考えられる。

2. リウマトイド因子(RF)

RA 患者の約 80% において、血清に RF が検出される。RF そのものは肝疾患をはじめ他の疾患でも検出されることから、かならずしも RA に特異的ではない。事実、RF は前述の抗 CCP 抗体に比べて特異度の面ではかなり劣っている。しかし、感度は抗 CCP 抗体と同じ 80% 程度であり、また単位免疫グロブリン当りの RF の力価は RA においてもっとも高く、したがって、RA における免疫異常として RF 産生 B 細胞の選択的活性化をあげることができる。

これまでの研究により、RA 患者においては骨髄および関節滑膜内の B 細胞は末梢血 B 細胞に比べ多量の RF を産生することがすでに明らかにされている^{21,22)}。骨髄および関節滑膜中において T 細胞の活性化が起こっていることから¹⁾、これら T 細胞よりヘルパーシグナルが B 細胞活性化に働いていることは十分に考えられる。一方、RA における選択的な RF の産生においては、単なる T 細胞依存性の多クローン性の B 細胞の活性化以外の機序が関与する可能性を考える必要がある²³⁾。

前述したように、RA 関節滑膜では RF と関連した VKIII 遺伝子(Humkv 325)などの oligoclonal expansion が起こっていることから、抗原特異的な B 細胞の活性化によって RF の産生が亢進して

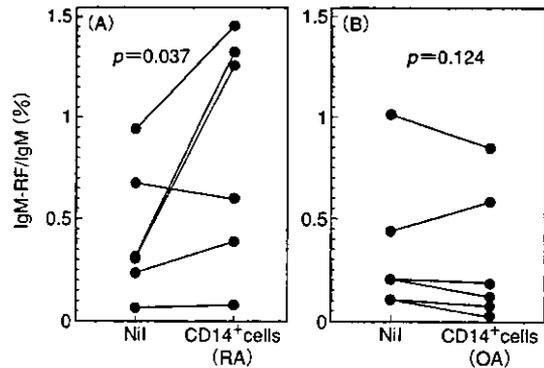


図 3 RA 骨髄 CD14⁻細胞より誘導した CD14⁺細胞の固相化抗 CD3 抗体刺激下での IgM-RF 産生への影響²⁵⁾
IgM 産生量のなかでの IgM-RF 産生量の割合で選択的 IgM-RF 産生を評価した。

いる可能性が考えられる。事実、RA 関節滑膜中では免疫複合体も増加しており、これが抗原刺激となって RF 産生に至る可能性は高い。しかし、持続性の抗原刺激を受けて B 細胞が somatic hypermutation を起こしつつ clonal expansion していく場合、通常 IgM から IgG へのクラススイッチを伴う²⁴⁾。もちろん、RA においても IgG 型の RF はかなりの例で検出されるが、多くの患者では RF に限っては IgM 型の抗体の出現の割合が圧倒的に多い。したがって、選択的な RF の産生の機序として抗原特異的の刺激以外の機序が存在する可能性が考えられる。

著者らは以前、RA 患者骨髄血より誘導した CD14⁺細胞が抗 CD3 抗体により刺激されたヘルパー T 細胞の存在下に選択的な RF 産生を増強することを明らかにした(図 3)²⁵⁾。このような RF 産生の選択的な増強効果は、変形性関節症(OA)患者骨髄血より誘導した CD14⁺細胞にはみられず、RA に特異的な現象であると考えられる²⁵⁾。この骨髄由来 CD14⁺細胞は関節滑膜内での A 型滑膜細胞の前駆細胞であると考えられる²⁶⁾。したがって、RA 関節滑膜中でも骨髄由来の CD14⁺細胞あるいはそこからさらに分化した細胞が局所での RF 産生の選択的増強に関与している可能性が十分に考えられる。今後はこのような選択的な RF 産生の増強にいかなる分子が関与するかについて検討していくことが、RA の病因・病態の解明のうえでも

重要であると考えられる。

● おわりに

以上、RAにおけるB細胞の関与について最近の知見を交えて概説した。RAにおいては関節滑膜での抗原特異的反応に基づくと考えられるB細胞の clonal expansion が病態形成に重要な役割を果たしており、その抗原としては近年明らかにされた CCP(とくに citrullinated fibrin)が注目されている。今後、こうした抗原特異的反応の詳細とともに IgM 型の RF 産生のメカニズムを明らかにすることが、RA の病因・病態解明上重要であると考えられる。

文献

- 1) Firestein, G.S. and Zvaifler, N.J. : *Arthritis Rheum.*, **33** : 768-773, 1990.
- 2) Kouskoff, V. et al. : *Cell*, **87** : 811-822, 1996.
- 3) Matsumoto, I. et al. : *Science*, **286** : 1732-1735, 1999.
- 4) De Vita, S. et al. : *Arthritis Rheum.*, **46** : 2029-2033, 2002.
- 5) Hirohata, K. et al. : *Ultrastructure of Bone and Joint Diseases*, 2nd ed (ed. by Hirohata, K. et al.). Igakushoin, Tokyo, 1981.
- 6) Dechanet, J. et al. : *J. Clin. Invest.*, **95** : 456-463, 1995.
- 7) Harindranath, N. et al. : *Int. Immunol.*, **3** : 865-875, 1991.
- 8) Lee, S. K. et al. : *J. Clin. Invest.*, **93** : 361-370, 1994.
- 9) Gause, A. et al. : *Eur. J. Immunol.*, **25** : 2775-2782, 1995.
- 10) Itoh, K. et al. : *Arthritis Res.*, **2** : 50-58, 2000.
- 11) Miura, T. et al. : *Mol. Med.*, **9** : 166-174, 2003.
- 12) Borretzen, M. et al. : *Eur. J. Immunol.*, **27** : 735-741, 1997.
- 13) Nienhuis, R. L. F. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **23** : 302-305, 1964.
- 14) Young, B. J. J. et al. : *Br. Med. J.*, **2** : 97-99, 1979.
- 15) Sebbag, M. et al. : *J. Clin. Invest.*, **95** : 2622-2679, 1995.
- 16) Schellekens, G. A. et al. : *J. Clin. Invest.*, **101** : 273-281, 1998.
- 17) Suzuki, K. et al. : *Scand. J. Rheumatol.*, **32** : 197-204, 2003.
- 18) Goldbach-Mansky, R. et al. : *Arthritis Res.*, **2** : 236-243, 2000.
- 19) Reparon-Shuijt, C. C. et al. : *Arthritis Rheum.*, **44** : 41-47, 2001.
- 20) Masson-Bessiere, C. et al. : *J. Immunol.*, **166** : 4177-4184, 2001.
- 21) Panush, R. S. et al. : *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **34** : 387-391, 1985.
- 22) Wernick, R. M. et al. : *Arthritis Rheum.*, **28** : 742-752, 1985.
- 23) Hirohata, S. et al. : *J. Immunol.*, **145** : 1681-1686, 1990.
- 24) Okazaki, I. et al. : *Ann. NY Acad. Sci. USA*, **987** : 1-8, 2003.
- 25) Hirohata, S. et al. : *Arthritis Rheum.*, **38** : 384-388, 1995.
- 26) Hirohata, S. et al. : *Arthritis Rheum.*, **39** : 836-843, 1996.

* * *

特集

血管炎をきたす疾患の鑑別診断と治療

中枢神経系に 血管炎をきたす疾患*

広畑 俊成**
菊地 弘敏**

Key Words: Behçet's disease, Wegener's granulomatosis, pachymeningitis, temporal arteritis, polyarteritis nodosa

はじめに

膠原病および膠原病類縁疾患においては、しばしば中枢神経病変の合併がみられる。全身性エリテマトーデスにおける中枢神経病変(いわゆるCNSループス)においては、中枢神経系での血管炎は重要と考えられてきたが、病理学的に血管炎が証明されることはきわめて稀であり、現在は血管炎以外の免疫学的異常がその発症に関与すると考えられている¹⁾。しかしながら、そのほかの疾患(とくに血管炎症候群)の中枢神経病変の病態形成においては中枢神経系の血管炎が主要な役割を果たす場合が少なくない。本稿においては、こうした中枢神経系に血管炎をきたす主要な疾患について概説したい。

ベーチェット病

ベーチェット病における中枢神経病変は上矢状静脈洞血栓症などの血管病変に起因するものと(約20%)、脳実質に起因するもの(約80%)に大別され、後者を狭義の神経ベーチェット病と呼ぶことが多い²⁾。一般に神経ベーチェット病は、ベーチェット病発症後数年を経た遷延期に出現

し、血管病変と密接に関連する傾向がある³⁾。神経ベーチェット病においては多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある³⁾。このような神経病変の分布(とくに小脳・脳幹部の病変)と寛解・増悪を繰り返す経過はときとして多発性硬化症と酷似し、両者の鑑別の困難な場合がある。

定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴う(急性型)³⁾。シクロスポリンA投与中の患者に急性型の神経ベーチェット病に酷似する病変が出現することがある³⁾。一方、一部の患者には、痴呆様の精神神経症状がみられ、治療抵抗性で徐々に進行し、ついには人格の荒廃をきたしてしまう(慢性進行型)³⁾。神経ベーチェット病では、急性型では髄液の細胞数・蛋白濃度の上昇をきたすが、慢性進行型ではむしろ正常のことが多い。しかし、慢性進行型では髄液中のIL-6が持続的に異常高値を示すのが特徴である⁴⁾。急性型神経ベーチェット病でも髄液中のIL-6は上昇するが、症状の改善とともにすみやかに低下する。一方、慢性進行型神経ベーチェット病ではHLA-B51の陽性率が約90%にみられる点も注目すべき特徴である³⁾。神経ベーチェット病の病理学的特徴は、図1に示すような毛細血管や細静脈周囲を中心とした脳実質へ

* Vasculitis in the central nervous system.

** Shunsei HIROHATA, M.D. & Hirotohi KIKUCHI, M.D., Ph.D.: 帝京大学医学部内科(〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1); Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, JAPAN