

図4 ヒト末梢血CD4<sup>+</sup>T細胞およびCD8<sup>+</sup>T細胞表面上のリボソーム P エピトープの発現  
 CD4<sup>+</sup>T細胞およびCD8<sup>+</sup>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。(文献<sup>21)</sup>より引用)

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 5)<sup>21)</sup>。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 エピトープが発現していることが最近確認された<sup>22)</sup>。さらに、抗 P 抗体はヒト末梢血単球からの TNF- $\alpha$  や IL-6 の産生およびその mRNA の発現を著明に増強することが明らかになった(図 6)<sup>22)</sup>。この効果は抗 P 抗体を F(ab')<sub>2</sub> にした場合もまったく減弱せず、Fc $\gamma$ レセプターの関与を必要としない<sup>22)</sup>。したがって、抗 P 抗体は、単球からの炎症性サイトカインの産生を増強することで、血管内皮細胞やリンパ球の機能に影響を及ぼすことにより、ループス精神病をはじめとする SLE の病態形成に関与する可能性が示唆されている。今後、抗 P 抗体がこうした“抗リンパ球抗体”として、SLE

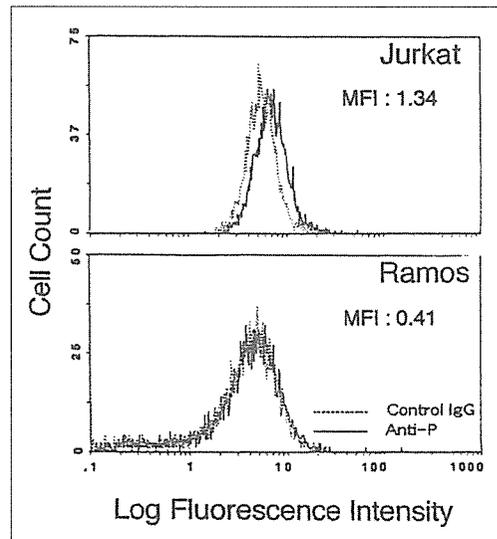


図5 ヒト T 細胞株 Jurkat とヒト B 細胞株 Ramos 表面上のリボソーム P エピトープの発現 (文献<sup>21)</sup>より引用)

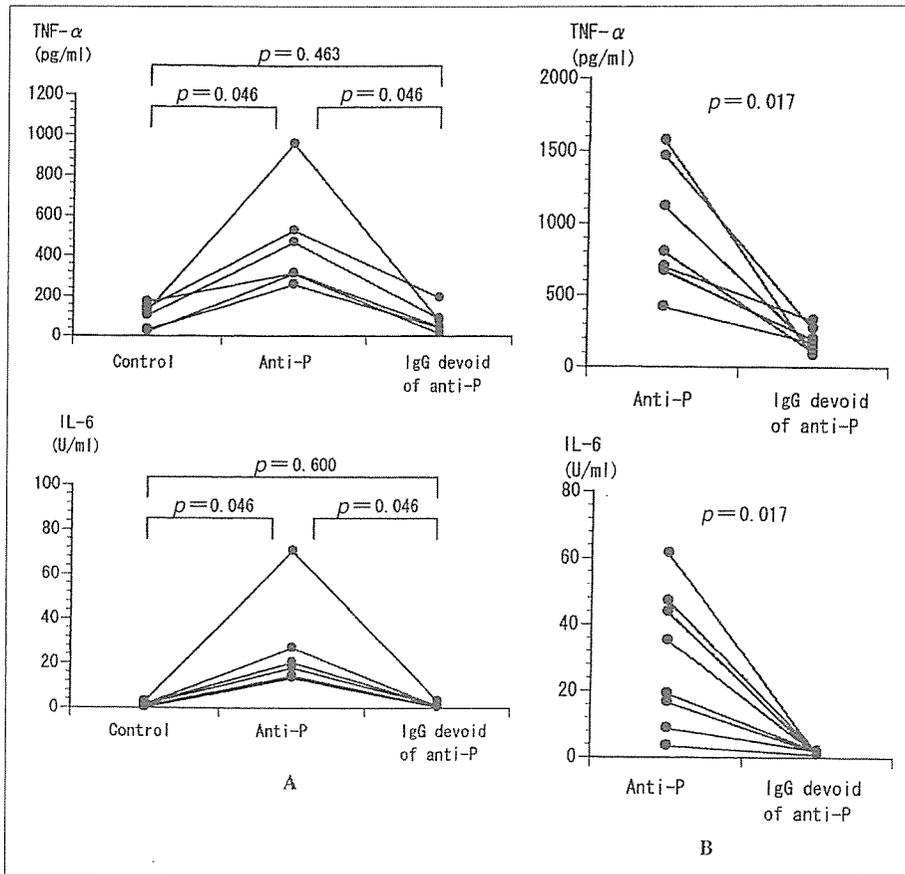


図6 抗P抗体による末梢血単球のTNF- $\alpha$ およびIL-6産生の増強効果

A : 1人のSLE患者から精製した抗P抗体の6人の異なる健康人由来単球に対する影響,  
B : 8人のSLE患者から精製した抗P抗体が1人の健康人由来単球に対する影響(文献<sup>22)</sup>より引用)

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。

#### 抗P抗体産生のメカニズム

ほか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で健康人の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。恐らくは、抗P抗体産生前駆細胞のクローンサイズは抗DNA抗体と比較し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<sup>+</sup>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らは、SLEの患者のうち抗P抗体陽性の患者の末梢血CD4<sup>+</sup>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<sup>23)</sup>。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、抗原特異的の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全身性エリテマトーデス(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上でも注目される。抗 P 抗体が単球からの TNF- $\alpha$  や IL-6 の産生を促進することが明らかになったが、活性化 T 細胞に対する作用は不明のままである。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

- 1) Schur PH, Moroz LH, Kunkel HG. Precipitating antibodies to ribosomes in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunohistochemistry* 1967 ; 4 : 447.
- 2) Sato T, Uchiumi T, Ozawa T, et al. Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 1681.
- 3) Elkon KB, Parnassa AP, Foster CL. Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J Exp Med* 1985 ; 162 : 459.
- 4) Van Agthoven AJ, Massen JP, Möller W. Structure and phosphorylation of an acidic protein from 60S ribosomes and its involvement in elongation factor-2 dependent GTP hydrolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1977 ; 77 : 989.
- 5) Elkon KB, Skelly S, Parnassa A, et al. Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 7419.
- 6) 一志邦夫, 菊地弘敏, 小嶋浩司, 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* 1997 ; 45 : 1177.
- 7) Fujimoto M, Sato S, Takehara K, et al. Detection of antiribosomal P protein antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 908.
- 8) Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum* 1986 ; 29 : 981.
- 9) Nojima Y, Minota S, Yamada A, et al. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992 ; 51 : 1053.
- 10) Isshi K, Hirohata S. Association of anti-ribosomal P antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1483.
- 11) Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 265.
- 12) Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 307.
- 13) Derksen RHW, van Dam AP, Gmelig Meyling FH, et al. A prospective study on antiribosomal-P protein in two cases of familial lupus and recurrent psychosis. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 779.
- 14) Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the antiribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1819.
- 15) Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : an international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 312.
- 16) Arnet FC, Reichlin M. Lupus hepatitis : an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995 ; 99 : 465.
- 17) Reichlin M, Wolfson-Reichlin M. Evidence for the participation of anti-ribosomal P antibodies in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2728.
- 18) do Nascimento AP, Viana Vdos S, Testagrossa Lde A, et al. Antibodies to ribosomal P proteins : a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1568.
- 19) Koren E, Reichlin MW, Koscec M, et al. Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with a plasma membrane related target on human cells. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1236.
- 20) Winfield JB, Mimura T, Fernsten PD. Antilymphocyte autoantibodies. In : Wallace DJ, Hahn BH, edi-

- tors. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia : Lea and Febiger ; 1993. p. 254.
- 21) Hirohata S, Nakanishi K. Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus reacts specifically with activated T cells. *Lupus* 2001 ; 10 : 612.
- 22) Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, et al. Anti-ribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 847.
- 23) Crow MK, DelGiudice-Asch G, Zehetbauer JB, et al. Autoantigen-specific T cell proliferation induced by the ribosomal P2 protein in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 345.

\* \* \*

Lecture

# 整形外科医が誤りやすい膠原病

廣畑 俊成

臨 床 整 形 外 科

第41巻 第9号 別刷

2006年9月25日 発行

医学書院

# Lecture 整形外科医が誤りやすい膠原病

廣畑俊成\*

## Collagen Diseases for Differential Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

Shunsei Hirohata

**Key words** : rheumatoid arthritis (関節リウマチ), collagen disease (膠原病), polymyalgia rheumatica (リウマチ性多発筋痛症)

臨整外 41 : 962~969, 2006

関節リウマチ(RA)の診断にあたっては、他の膠原病あるいは膠原病類縁疾患との鑑別が必要な場合が少なくない。その中でも頻度の比較的高いものが、全身性エリテマトーデス(SLE)・全身性硬化症(SSc)・多発筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)・混合性結合組織病(MCTD)およびリウマチ性多発筋痛症(PMR)である。RAと同様に、これらの疾患はいずれも単一の疾患マーカーを有しておらず、診断に際しては診断基準が用いられる。鑑別診断にあたっては、こうしたRAとまぎらわしい疾患の存在を常に念頭に置いておく必要がある。

### はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis ; RA)の診断は、定型的な症状・経過を示す場合はさほど困難ではない。しかし、軽度の初期症状(例えば、朝のこわばり ; morning stiffness)が長期間続いていても、なかなか典型的な関節症状が出現しないことがある。逆に、急性に発症し、関節症状よりも発熱などの全身症状が前景に立つ症例に出会うことも稀ではない。こうした場合には、常に他の膠原病あるいは膠原病類縁疾患との鑑別を念頭に置く必要がある。

本稿においては、実際の症例をあげながら、RAとの鑑別の必要ないくつかの代表的な膠原病および膠原病類縁疾患について、その診断のポイントを中心に概説したい。

### ■ 全身性エリテマトーデス

systemic lupus erythematosus ; SLE

#### 1. 基礎事項

代表的な膠原病で、多臓器が非特異的に障害される。本邦患者数は推定4~5万人で、90%が女性である。20~30歳代に好発する。

#### 2. 症例1 28歳、女性

主訴：両手指の関節痛

2003年8月より両手指の朝のこわばりと痛みが出現するようになった。近医を受診し、非ステロイド性抗炎症薬の投与を受けるも軽快しなかった。2004年5月より37°C台の発熱とともに、顔面、口唇周囲に紅斑が出現し来院した。図1に示すような両手指近位指節間関節の腫脹を認めた。また軟口蓋に浅い無痛性の潰瘍を認めた。尿検査では異常なく、血液検査では、白血球数5,400/mm<sup>3</sup>(リンパ球8%), CRP 0.51 mg/dl, リウマトイド因子10.8 U/ml(正常:<15 U/ml), 抗核抗体160

\* 帝京大学医学部内科 Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

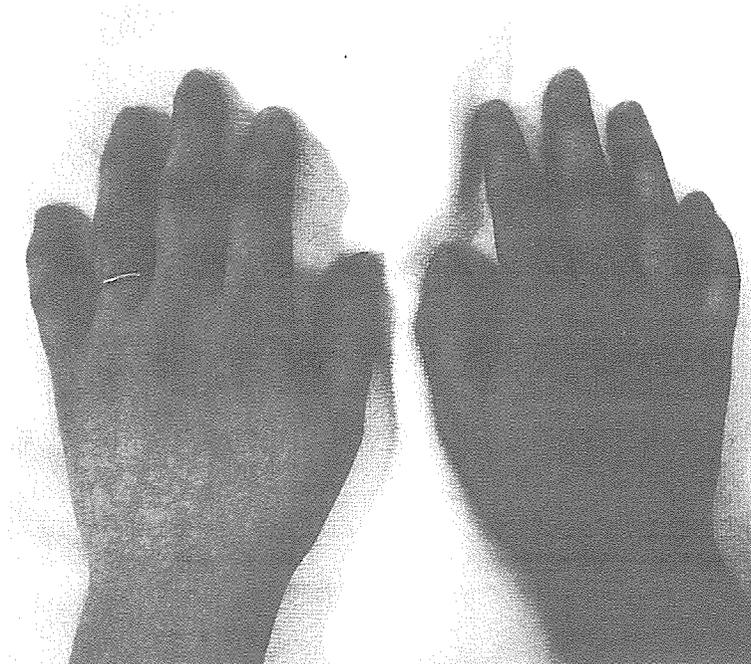


図 1 SLE 患者にみられた両手指 PIP(近位指節間)関節の腫脹

倍 H 型, C3 : 49 mg/dl, C4 : 6 mg/dl, 抗 DNA 抗体 92.3 IU/ml(正常 : <20.0 IU/ml), 免疫複合体 3.2  $\mu$ gEq/ml(正常 : 0~3.0  $\mu$ gEq/ml). 以上から SLE と診断し, プレドニソロン 30 mg/日より治療を開始し, 症状が軽快した.

### 3. 診療のポイント

- 1) SLE の関節炎は, 初発症状としては最も頻度が高い. 稀にスワンネック変形や尺側偏

位を示すが(Jaccoud 型関節炎), X 線所見では RA にみるような骨破壊像はみられない.

- 2) SLE の診断は ACR(American College of Rheumatology)の 1982 年の分類基準に基づいて行われる(表 1)<sup>3)</sup>. この中で光線過敏症はほとんどの場合, 病歴聴取によって判別される. したがって, SLE の可能性を念頭に置くことが診断上最も重要である.

表 1 全身性エリテマトーデスの分類基準(1982 年 ACR[1997 年一部改訂])

1. 顔面紅斑	9. 血液学的異常(a~d のいずれか)
2. 円板状皮疹	a. 溶血性貧血(クームス試験陽性)
3. 光線過敏症	b. 白血球減少(4,000/mm <sup>3</sup> 以下)
4. 口腔内鼻粘膜無痛性潰瘍	c. リンパ球減少(1,500/mm <sup>3</sup> 以下)
5. 非破壊性の関節炎(2 カ所以上)	d. 血小板減少(10 万/mm <sup>3</sup> 以下)
6. 漿膜炎(胸膜炎または心膜炎)	10. 免疫学的異常(a~e のいずれか)
7. 腎病変(0.5 g/日以上持続性タンパク尿または細胞性円柱の出現)	a. 抗二本鎖 DNA 抗体価高値
8. 神経病変(けいれん発作または精神障害)	b. 抗 Sm 抗体陽性
	c. 抗カルジオリビン抗体
	d. ループス抗凝固因子
	e. 血清梅毒反応偽陽性
	11. 抗核抗体陽性

以上 11 項目中 4 項目存在するとき, SLE と分類する(文献 3 を改変).



図 2 SSc に RA を合併した患者の両手指 X 線像  
末節に石灰化がみられる。

- 3) 本症例では白血球数  $5,400/\text{mm}^3$  と正常であるが、リンパ球数は  $432/\text{mm}^3$  (8%) と減少している点に注目したい。また、CRP  $0.51 \text{ mg/dl}$  と、炎症の程度に比して上昇が乏しいのも SLE の特徴である。
- 4) 抗(二本鎖)DNA 抗体・抗 Sm 抗体は SLE に特異的に検出される自己抗体で、診断的価値が高い。補体(CH50, C3, C4)の低下・血中免疫複合体の上昇は SLE に必ずしも特異的ではないが、抗(二本鎖)DNA 抗体価とともに腎炎の活動性をよく反映し、治療効果の判定に有用である。



## 全身性硬化症

systemic sclerosis ; SSc

### 1. 基礎事項

全身の結合組織に起こる原因不明の慢性進行性炎症で、小血管の閉塞性障害と全身の線維症が基本的変化で、免疫異常を伴う。男女比は 1:3 で女性に多く、30~60 歳に好発し、本邦患者は約 7,000 人といわれている。

### 2. 症例 2 52 歳, 女性

主訴：大腿部痛

以前から、寒冷時に両手指が蒼白になるのに気づいていた。2005 年 7 月, 左大腿部痛が出現し、力が入りにくく歩行しづらかった。近医では、筋肉痛といわれた。同年 8 月, 両肩・膝・手関節痛が出現し、近医で RA といわれた。2006 年 1 月より全身の関節痛がひどくなり、3 月に某院整形外科を受診した。プレドニソロン  $10 \text{ mg/日}$  を処方され、関節痛は軽快した。この際、両手指皮膚の硬化と手指末節に石灰化像が認められ(図 2)、抗 Scl-70 抗体  $165.3$  (正常:  $0 \sim 15.9$ ) であったため内科を紹介された。30 分程度の両手指の朝のこわばりを認め、両手指、顔面、両前腕、両足背部の皮膚の硬化がみられた。右手関節の腫脹・疼痛、右第 1 指 PIP(近位指節間)、右第 3 指 MP(中手指節間)、左第 3 指 PIP 関節に腫脹・疼痛を認めた。血沈  $29 \text{ mm/1 時間}$ 、CRP  $0.25 \text{ mg/dl}$ 、リウマトイド因子  $117.0 \text{ U/ml}$  (正常:  $<15.0 \text{ U/ml}$ )、抗核抗体 320 倍 H 型・Sp 型、抗 CCP(環状シトルリン化ペプチド) 抗体  $100.0 \text{ U/ml}$  以上(正常:  $<5.0 \text{ U/}$

ml)。以上から RA を合併した SSc と診断した。プレドニソロン 10 mg/日に加え、ブシラミン 200 mg/日の追加投与を行った。

### 3. 診療のポイント

- 1) レイノー現象はほぼ必発で、約 60% の患者では初発症状である。全身の諸臓器に病変が及ぶ。SSc の関節症状は、多発性の関節痛が主で炎症所見に乏しいことが多いが、時に手指の骨の破壊を伴った RA と診断すべき関節炎の合併がみられる。
- 2) 診断には表 2 に示すアメリカリウマチ学会(現 American College of Rheumatology) の分類予備基準が感度・特異性とにも優れており、かつ簡単である<sup>2)</sup>。
- 3) 抗核抗体は 80% で陽性で、斑紋型か核小体型を示す。斑紋型を示す抗 Scl-70 抗体は SSc に対する特異性が高く、診断的価値がある。
- 4) 一方、本症例では、リウマトイド因子のみならず、RA により特異性の高い抗 CCP 抗体が著明に高値であったことから、RA の合併と診断した。

## 多発筋炎/皮膚筋炎

polymyositis/dermatomyositis ; PM/DM

### 1. 基礎事項

PM は対称性の近位筋の筋痛、筋力低下を主徴とする原因不明の炎症性筋疾患であり、DM はそれに皮膚症状の合併したものである。男女比は 1 : 2~3 で、発症は 10 歳未満と 30~50 歳に 2 つのピークを有し、本邦患者数は約 6,000 人と推定されている。

### 2. 症例 3 71 歳、男性

主訴：両肩痛、両下肢筋力低下

2004 年 1 月より両肩関節痛が出現し、近位に通院加療する。2005 年 5 月になり両肩の痛みが増強し、さらに両下肢の脱力感も出現し当科を受診した。CRP 15.09 mg/dl、血沈 100 mm/1 時間、リウマトイド因子 115.0 U/ml(正常 : <15.0 U/ml)で、精査のため入院となった。両上下肢近位筋の筋力

表 2 全身性硬化症(強皮症)の分類予備基準(アメリカリウマチ学会)

大基準	手指(MCP 関節)あるいは足趾(MTP 関節)より近位部の皮膚硬化(限局性強皮症は除く)
小基準	(1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化(硬指症) (2) 手指先端の陥凹性壊疽あるいは指腹の萎縮(外傷によるものは除く) (3) 両側肺基底部の線維症
診断	大基準を満たすかあるいは小基準の 2 項目以上を満たすとき SSc と診断する

文献 2 を改変

低下と、寝返りが打てない、頸が重いなどの症状も認めた。クレアチンキナーゼ(CK) 76 IU(正常 : 62~287)と正常であったが、アルドラーゼ 8.3 IU/l(正常 : 1.8~5.8 IU/l)、ミオシン軽鎖 5.8 ng/ml(正常 : 0~2.4 ng/ml)と他の筋原性酵素の上昇を認めた。また筋電図では筋原性パターンを示し、筋生検では間質に単核球の浸潤を認めた。以上より多発筋炎と診断し、プレドニソロンを 40 mg/日より開始したところ、症状・検査所見ともに改善した。

### 3. 診療のポイント

- 1) 筋症状としては、近位筋優位の対称性の筋力低下・筋肉痛・筋萎縮が特徴的である。高齢者では、リウマチ性多発筋痛症(poly-myalgia rheumatica ; PMR)との鑑別が問題となる場合があるが、PMR では筋酵素の上昇がみられないのが鑑別のポイントである。
- 2) 皮膚症状としては、上眼瞼部に紫紅色の浮腫紅斑(ヘリオトロープ疹)、関節伸側の落屑性紅斑(Gottron 徴候)が特徴的である。爪周囲の紅斑を認めることも多い。
- 3) 急性期に一過性の関節炎を示す例があり、RA その他の関節炎との鑑別が必要な場合がある。
- 4) 筋酵素の上昇、筋電図所見、筋生検所見が診断上重要である。PM/DM には悪性腫瘍の合併(特に 40 歳以上の男性 DM 例)が多

表 3 混合性結合組織病診断の手引き

I. 共通所見	
1. レイノー現象	(98)
2. 指ないし手背の腫脹	(77)
II. 抗 RNP 抗体陽性	(100)
III. 混合所見	
A. 全身性エリテマトーデス様所見	
1. 多発関節痛	(79)
2. リンパ節腫脹	(30)
3. 顔面紅斑	(33)
4. 心膜炎または胸膜炎	(11)
5. 白血球減少症(4,000/mm <sup>3</sup> 以下)または血小板減少症(100,000/mm <sup>3</sup> 以下)	(47)
B. 強皮症様所見	
1. 手指に局限した皮膚硬化	(47)
2. 肺線維症, 肺拘束性障害(%VC 80%以下)または肺拡散能低下(DLco 70%以下)	(28)
3. 食道の蠕動低下または拡張	(27)
C. 多発筋炎様所見	
1. 筋力低下	(41)
2. 筋原性酵素(CK)の上昇	(35)
3. 筋電図における筋原性異常所見	(40)
[診断]	
1. I の 1 所見以上が陽性	
2. II の所見が陽性	
3. III の A, B, C 項のうち, 2 項目以上につきそれぞれ 1 所見以上が陽性	
以上の 3 項目を満たす場合を混合性組織病と診断する	
( )中の数字は出現頻度(%) (厚生省混合性結合組織病調査研究班, 1984 年)	

異常を認めなかった。PMR と診断し、プレドニソロン 20 mg/日の投与を開始したところ、12 時間以内に症状の劇的な改善を認め、炎症所見も消失

した。その後、プレドニソロンを徐々に減量し、2006 年 5 月にはプレドニソロン 2 mg/日の内服で症状はなく、CRP 0.05 mg/dl 未満、血沈 6 mm/1 時間と安定している。

表 4 リウマチ性多発筋痛症の診断基準(Bird ら 1979 年)

1. 両肩の疼痛および/またはこわばり
2. 2 週間以内の急性発症
3. 赤沈の亢進(40 mm/h 以上)
4. 1 時間以上持続する朝のこわばり
5. 年齢が 65 歳以上
6. 抑うつ症状および/または体重減少
7. 両側上腕筋の圧痛

上記 7 項目中 3 項目以上ある場合、または上記の 1 項目以上、および臨床的、病理的に側頭動脈の異常を認めた場合、疑診例でかつプレドニソロンが有効であれば確診例となる(文献 1 を改変)。

### 3. 診断のポイント

- 1) 高齢者(特に 60 歳以上)の不明熱、上肢帯・下肢帯の痛み・こわばりをみた際には PMR の存在を疑う必要がある。悪性腫瘍、感染症、RA を含めた膠原病などの鑑別診断が重要である。
- 2) 表 4 に Bird らの診断基準を示す<sup>1)</sup>。抑うつ状態を示すことも少なくない。少量のプレドニソロン(10 mg/日程度)が劇的に奏功するので、診断に迷った場合は試みる価値がある。

- 3) 本症例では、年齢が50歳以下であり、PMRよりもまず結節性多発動脈炎が強く疑われた。筋生検結果と少量のプレドニソロンに対して劇的に反応したことが診断の決め手となった。
- 4) PMRには側頭動脈炎の合併がしばしばみられることに注意しておく必要がある。

### おわりに

以上、RAと鑑別を要する膠原病として、SLE・SSc・PM/DM・MCTDの4疾患と膠原病類縁疾患としてPMRについてその診療の実際とポイントについて概説した。これらの疾患は原因不明の発熱・関節痛を呈することが少なくない。その診断にあたっては、まずその存在を想起することが最も重要であることを重ねて強調したい。本稿で示した症例のうち多くは、整形外科医により抗核

抗体などの検査がなされた結果に膠原病が疑われて、紹介受診されたものであることを付記しておきたい。治療については紙面の都合上その概略を述べるにとどまったため、詳細は他の専門書を参照していただきたい。

### 文 献

- 1) Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, et al: An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 38: 434-439, 1979
- 2) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23: 581-590, 1980
- 3) Tam EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-1277, 1982

## INFORMATION

### 第7回 エピドラスコピー研究会

開催日程: 2006年10月28日(土)午前9:45~11:45

開催場所: 旭川市民文化会館(日本臨床麻酔学会第26回大会会場)

会 長: 野口隆之(大分大学医学部 脳・神経機能統御講座麻酔学 教授)

プログラム: ①招待講演 演者 Young K. Choi M. D., F. A. C. P. M.

Medical Director, New Jersey Pain Management

Clinical Associate Professor

Robert Wood Johnson Medical School

演題 Spinal Endoscopy

Diagnostic versus Therapeutic Intervention

②一般口演(募集中)

一般演題募集要項: テーマを問わず、症例報告など広く演題を募集。

申し込み先: 〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1丁目1番地

大分大学医学部 脳・神経機能統御講座麻酔学

TEL (097)586-5943/FAX (097)586-5949

e-mail: masui@med.oita-u.ac.jp

最新医学・第61巻・第5号 (2006年5月号 別刷)

特集 自己免疫疾患の新しい治療法 —生物学的製剤を中心に—

エファリズマブ (LFA 抗体) と  
ナタリズマブ (VLA-4 抗体)

廣畑 俊成

最新医学社

## エファリズマブ (LFA 抗体) と ナタリズマブ (VLA-4 抗体)

廣畑 俊成\*

### 要 旨

細胞接着分子と呼ばれる一連の物質は、細胞間相互作用に関与し、炎症や免疫反応の調節に重要な役割を果たしている。これらの接着分子に対するモノクローナル抗体が臨床応用されるに至り、注目を集めている。エファリズマブは CD11a 分子に対するモノクローナル抗体であり、尋常性乾癬に対する有用性が認められている。ナタリズマブは VLA-4 に対するモノクローナル抗体で、多発性硬化症とクローン病に対する有用性が明らかにされている。エファリズマブでは致命的な副作用は報告されていないが、ナタリズマブで進行性多巣性白質脳症の患者が 3 例発生しており、このため本剤は市場から引き上げられるに至っている。

### はじめに

近年、細胞表面分子やサイトカインをターゲットにしたモノクローナル抗体を中心とする生物学的製剤が臨床応用され、多大なインパクトをもたらしている。抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体 (インフリキシマブ) や可溶性 TNF 受容体-Ig 融合タンパク質 (エタネルセプト) は関節リウマチの治療薬として承認され、特にその骨破壊抑制作用には目をみはるべきものがある。一方、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、B 細胞タイプの非ホジキン型の悪性リンパ腫の治

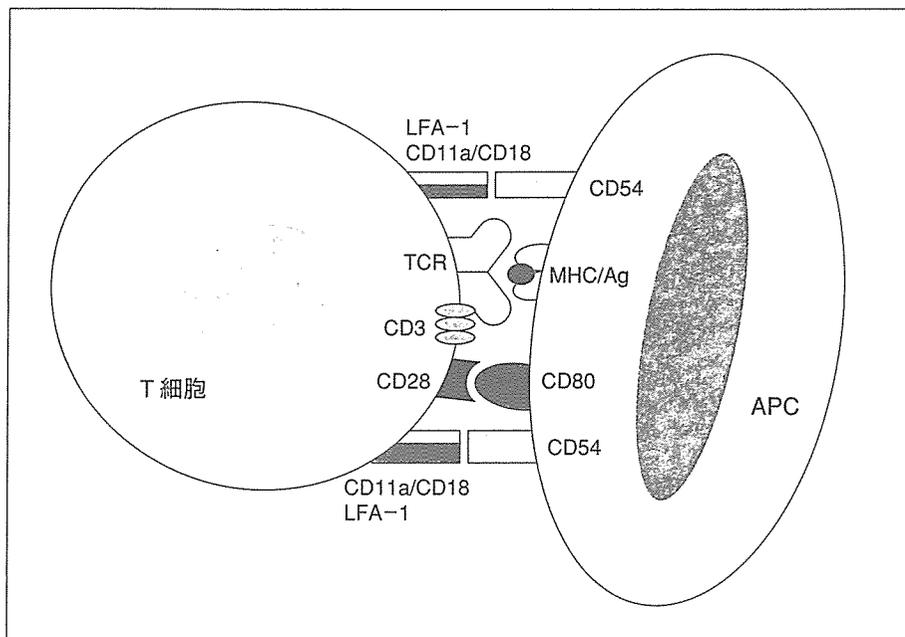
療薬として承認されているが、関節リウマチや全身性エリテマトーデスに対する治療効果も期待されている<sup>1)</sup>。

細胞接着分子と呼ばれる一連の物質は、細胞間相互作用に関与し、炎症や免疫反応の調節に重要な役割を果たしている。図 1 に示すように、抗原提示細胞 (APC) による抗原特異的 T 細胞の活性化においては、MHC クラス II 分子とともに提示された抗原ペプチド (Ag) と T 細胞抗原受容体複合体 (TCR/CD3) との反応を種々の分子が補助している。LFA-1 (CD11a/CD18) 分子と ICAM-1 (CD54) 分子との相互作用は、この APC と T 細胞の相互作用のみならず、活性化された T 細胞が血管内皮細胞に強く接着し、組織へ遊走する過程でも重要な役割を果たしている (図 2)。さらに血管内皮細胞に附着した活性

\* 帝京大学医学部 内科 助教授

キーワード：尋常性乾癬，多発性硬化症，クローン病，進行性多巣性白質脳症，接着分子

図1 T細胞と抗原提示細胞の細胞間相互作用



略語：巻末の「今月の略語」参照

化T細胞が血管内皮に接着し、炎症組織へ遊走する過程においては、 $\alpha_4$  インテグリンの1種である VLA-4 (CD49d/CD29) 分子と VCAM-1 (CD106) 分子との相互作用も重要な役割を果たしている<sup>2)</sup>。

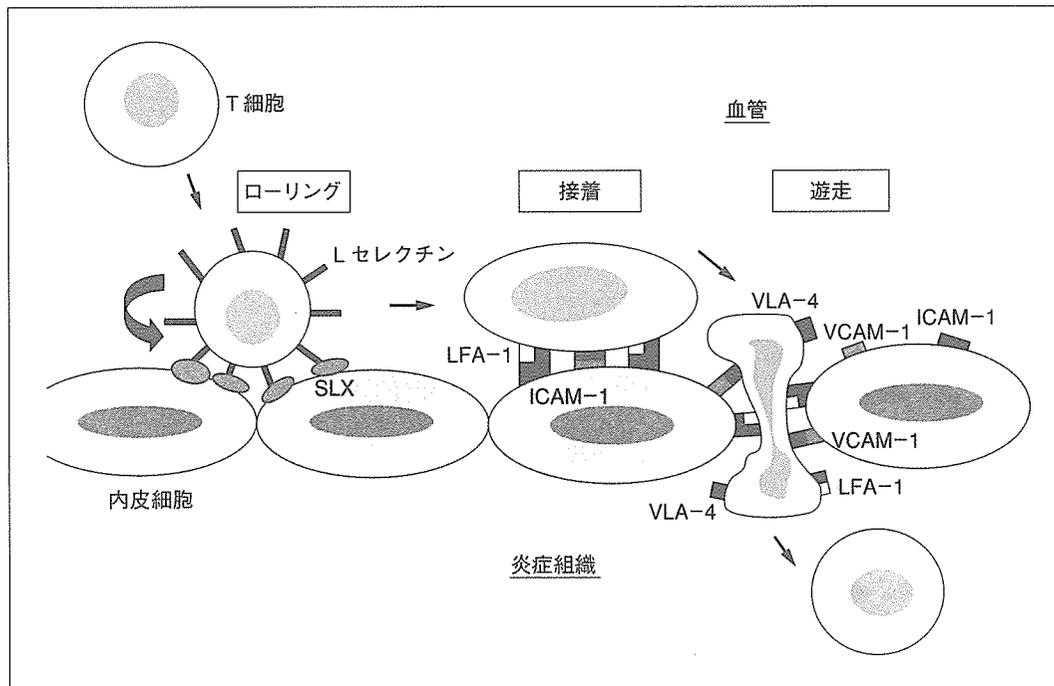
近年、これらの接着分子に対するモノクローナル抗体が臨床応用されるに至り、注目を集めている。エファリズマブは CD11a 分子に対するモノクローナル抗体であり、尋常性乾癬に対する有用性が認められている<sup>3)</sup>。ナタリズマブは VLA-4 に対するモノクローナル抗体で、多発性硬化症とクローン病に対する有用性が明らかにされている<sup>4)5)</sup>。本稿においては、このエファリズマブとナタリズマブの2種類のモノクローナル抗体について、その作用機序、臨床効果、副作用を中心に概説したい。

### エファリズマブ (efalizumab、商品名 Raptiva<sup>TM</sup>)

#### 1. 作用機序

エファリズマブは、LFA-1 分子の  $\alpha$  鎖である CD11a 分子に対するヒト化モノクローナル抗体 (IgG1) である<sup>3)</sup>。ヒト化モノクローナル抗体であるが、抗原結合部位に約 3% マウスの成分を含む。エファリズマブを静注あるいは皮下注すると、真皮や皮下のみならず末梢血中の T 細胞表面に速やかに結合し、その結果 CD11a の発現が低下する<sup>3)</sup>。この効果は可逆的で、注射後約 10 日以内には CD11a の発現は注射前のレベルに戻る。エファリズマブは CD11a の発現を抑制することにより、T 細胞の LFA-1 とケラチノサイトや血管内皮細胞上の ICAM-1 との相互作用を阻害する。さらに、エファリズマブは APC 表面の LFA-1 にも結合し、その機能を阻害する<sup>3)</sup>。こうして、エファリズマブは

図2 T細胞の血管外への遊走のメカニズムと接着分子



略語：巻末の「今月の略語」参照

T細胞の初期の活性化や局所におけるメモリーT細胞の再活性化を抑制するとともに、末梢血中から炎症局所へのT細胞の遊走も阻害する。実際、エファリズマブ投与後には、末梢血中のリンパ球の数の増加とともに、真皮や皮下組織でもCD3陽性T細胞数の減少が認められる<sup>3)</sup>。以上の変化はすべて可逆的であり、エファリズマブの中止により元の状態に戻ることが示されている。

## 2. 臨床効果

エファリズマブは、慢性尋常性乾癬に対して週1回、体重1kg当たり1mgを皮下注する方法が有効であることが示されている<sup>3)</sup>。尋常性乾癬に対する臨床的効果の判定にはPsoriasis Area and Severity Index (PASI)が用いられ、その50%あるいは75%の低下を示した割合 (PASI-50あるいはPASI-75)がエンドポイントとして用いられることが多

い。これまでの第Ⅲ相臨床試験において、2,700人以上の尋常性乾癬の患者について検討が行われている。4つのプラセボを用いた二重盲検比較試験においては、エファリズマブ投与開始後4週目におけるPASI-75は22～39% (プラセボ群では2～5%)と有意に改善を示していた。12週目の二重盲検比較試験の終了の後に、エファリズマブ投与群のみにさらに24週目までエファリズマブの投与を継続したところ、PASI-75とPASI-50はおおの44%と67%まで上昇した (図3)<sup>3)</sup>。エファリズマブの長期効果は24ヵ月までのオープン試験にて検討されているが、6ヵ月以上投与を継続してもPASI-75の達成率の有意な上昇は見られず、50%止まりであった<sup>3)</sup>。

逆にエファリズマブの投与を中止した場合、尋常性乾癬の再発は必発である。この再発は、12週の投与後PASI-75を達成した患

り、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) の動物モデルにおいて、T細胞や単球の脳内への浸潤を抑制し、症状を改善させることが証明されている<sup>9)</sup>。一方、抗  $\alpha_4$  インテグリンモノクローナル抗体が、ワタボウシタマリン (サル的一种) の自然発症腸炎において炎症細胞の腸管粘膜への浸潤を抑制し、下痢などの症状の改善を示すことが証明されている<sup>10)</sup>。ヒトでは、クローン病患者の臨床試験において、ナタリズマブを投与した後は末梢血中のリンパ球数が増加することから、ナタリズマブは腸管粘膜へのリンパ球の遊走を阻止していることが示唆されている<sup>5)</sup>。

## 2. 臨床効果

ナタリズマブの臨床的有効性は、多発性硬化症とクローン病において確認されている。

多発性硬化症に対する第Ⅱ相臨床試験において、ナタリズマブは6ヵ月間の間の再発回数を有意に抑制するとともに、MRI上の炎症病巣の数もナタリズマブ投与群で有意に少なかった<sup>4)</sup>。さらに第Ⅲ相臨床試験においては、ナタリズマブは1年間にわたる試験期間で、単独あるいはIFN $\beta$ 1a (Avonex<sup>TM</sup>)との併用下で再発率をおのおの66%、54%減少させた<sup>4)</sup>。これにより、米国食品医薬品局 (FDA) はナタリズマブを多発性硬化症の治療薬として承認した。

クローン病の寛解導入と寛解維持に対するナタリズマブの効果も、大規模臨床試験において検討されている。ナタリズマブ300mgを4週間隔で計3回投与した群とプラセボ群を比較した場合、10週目での反応率 [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) の70ポイント以上の減少を示す割合] は、おのおの56%と49% ( $p=0.05$ ) であり、寛解導入率はおのおの37%と30% ( $p=0.12$ ) で有意差がなかった<sup>11)</sup>。しかし、その後36週目までナタリズマブ300mgを4週ごとに

継続した群では、反応率が61%でプラセボ群28%に対し有意に上昇し ( $p<0.001$ )、また寛解率もナタリズマブ群がプラセボ群よりも有意に高かった (44%対26%,  $p=0.003$ )<sup>11)</sup>。したがってナタリズマブのクローン病に対する有効性は、少なくとも12週以上継続して初めて認められると考えられる<sup>11)</sup>。

## 3. 副作用

ナタリズマブの副作用としても、種々のものが報告されている。軽症のものでは咽頭炎が多い<sup>4)</sup>。ナタリズマブに対する中和抗体の発現は11%の患者で見られ、気管支攣縮を伴うアナフィラキシーを来した例も報告されている<sup>4)</sup>。また、ナタリズマブ投与中止によるリバウンド現象の可能性も指摘されている<sup>4)</sup>。最も留意すべきナタリズマブの副作用は感染症である。第Ⅲ相の臨床試験の段階では、重篤な感染症の発生は報告されていなかった<sup>4)</sup>。しかし、2005年に、ナタリズマブとIFN $\beta$ 1aの投与を受けている多発性硬化症の患者で、進行性多巣性白質脳症 (PML) の2症例 (うち1症例は死亡例) が報告された<sup>12)13)</sup>。当初はIFN $\beta$ 1aとの併用や多発性硬化症という原疾患とのかわりも考えられたが、ほぼ同時期にクローン病でナタリズマブ投与によりPMLを発症した症例が報告された<sup>14)</sup>。したがって、ナタリズマブ自身がJCウイルスに対する免疫監視機構を抑制すると考えられる。これにより、Biogen Idec社とElan社はナタリズマブを市場から引き揚げた。その後、ナタリズマブが再度復帰する目途は立っていない。

## おわりに

以上、エファリズマブとナタリズマブについて、これまでに得られている知見を概説した。ナタリズマブについては市場に出てわずか3ヵ月で撤収という事態になってしまった

が、この原因となった JC ウイルス感染による PML の発症という思いもかけない副作用の出現は、今後種々の生物学的製剤を使用していくに当たって、常に念頭に置いておく必要がある。

#### 文 献

- 1) 田中良哉: 抗 CD20 抗体による自己免疫疾患の治療. 日臨免疫会誌 27 (1): 28-33, 2004.
- 2) Ding Z, et al: Chemokines stimulate human T lymphocyte transendothelial migration to utilize VLA-4 in addition to LFA-1. J Leukoc Biol 69 (3): 458-466, 2001.
- 3) Leonardi C L: Efalizumab in the treatment of psoriasis. Dermatol Ther 17 (5): 393-400, 2004.
- 4) Steinman L: Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. Nat Rev Drug Discov 4 (6): 510-518, 2005.
- 5) Ghosh S: Alpha 4 integrin blockade in inflammatory bowel disease. Ann Rheum Dis 62 (Suppl 2): ii70-ii72, 2003.
- 6) Winterfield L S, et al: Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. Ann Rheum Dis 64 (Suppl 2): ii87-ii90, 2005.
- 7) Gladman D D: Psoriatic arthritis. Dermatol Ther 17 (5): 350-363, 2004.
- 8) Thielen A M, et al: Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. Dermatology 211 (3): 209-217, 2005.
- 9) Rice G P, et al: Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. Neurology 64 (8): 1336-1342, 2005.
- 10) Podolsky D K, et al: Attenuation of colitis in the cotton-top tamarin by anti-alpha 4 integrin monoclonal antibody. J Clin Invest 92 (1): 372-380, 1993.
- 11) Sandborn W J, et al: Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 353 (18): 1912-1925, 2005.
- 12) Kleinschmidt-DeMasters B K, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 353 (4): 369-374, 2005.
- 13) Langer-Gould A, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 353 (4): 375-381, 2005.
- 14) Van Assche G, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 353 (4): 362-368, 2005.

---

#### Efalizumab and Natalizumab

Shunsei Hirohata

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

## はじめに

関節リウマチ (RA) では、関節炎のみならず、引き続き生じる骨関節破壊が関節機能障害をもたらし、臨床的大きな問題となる。関節破壊は軟骨破壊、靭帯破壊、骨破壊が生じる結果であるが、これらには増殖滑膜組織の浸潤を特徴とする<sup>1)</sup>。

一方、RA は続発性骨粗鬆症を生じる代表疾患であり、いったん骨破壊が生じると日常生活レベルの低下へと直結し、近年 RA 治療において炎症を抑えるのみならず、骨粗鬆症進行の防止も重要と考えられている。RA に伴う骨粗鬆症は、罹患関節周囲にみられる傍関節性骨粗鬆症と、全身性骨粗鬆症に分けることができ、前者の原因として炎症性サイトカイン、局所の不動など、後者の原因として炎症性サイトカイン、不動、ホルモン異常、ステロイド性などが挙げられる。とくに傍関節性骨粗鬆症においては、炎症の持続に伴い急速な骨破壊を生じるが、その中心的な役割を担っているのは破骨細胞である。

破骨細胞は造血系由来の多核細胞であり、最大の特徴は骨吸収能を有していることである<sup>2)</sup>。その分化には骨芽細胞やストローマ細胞が産生する receptor activator of NF $\kappa$ B ligand (RANKL) の刺激が必要であり<sup>3)</sup>、RA においては、増殖滑膜中での RANKL 発現亢進による破骨細胞性骨破壊について報告されている<sup>4-6)</sup>。そこで、最近われわれが明らかにした増殖滑膜および、これらの細胞と破骨細胞分化に関わる知見を紹介しながら、その関わりについて述べる。

## 1. RA 増殖滑膜に関して

RA 病巣に存在する線維芽細胞様滑膜細胞の増殖は関節内だけでなく、関節近傍の骨髓内にもみられ、ラットを使っての関節炎モデルで、その関節炎発症時に線維芽細胞様間質細胞が関節軟骨と関節包付着部の間のいわゆる bare area を通り、骨髓内から関節内に侵入し増殖滑膜を形成することを明らかにしてきた。また、手術時に採取した RA 患者関節滑膜お

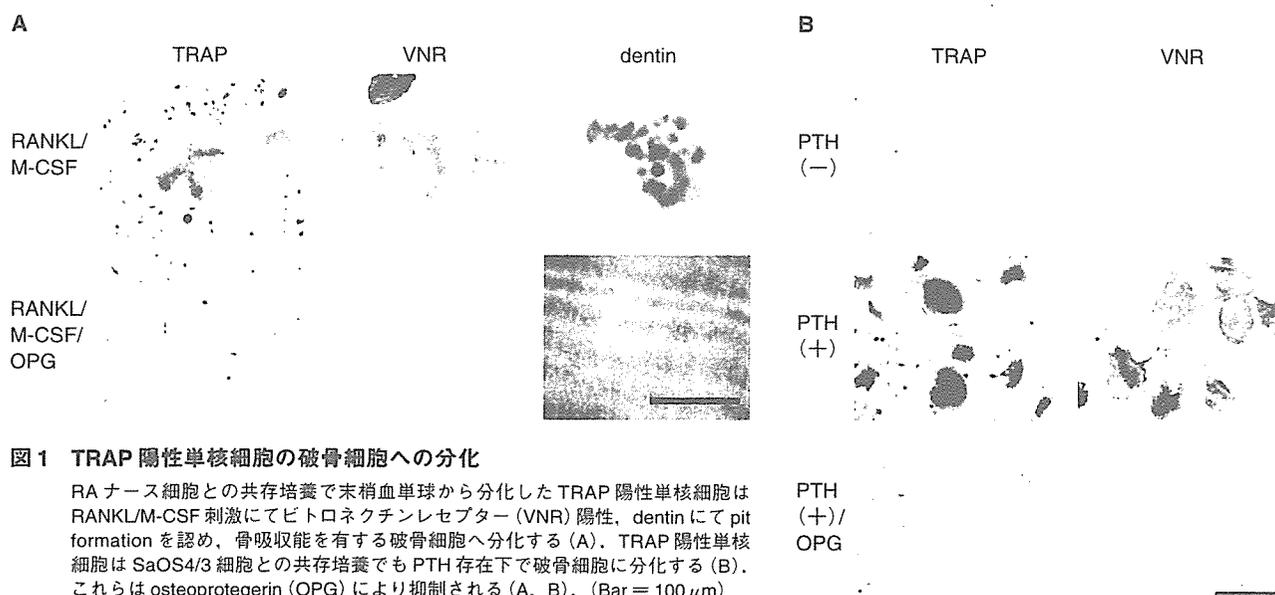


図1 TRAP 陽性単核細胞の破骨細胞への分化

RA ナース細胞との共存培養で末梢血単球から分化した TRAP 陽性単核細胞は RANKL/M-CSF 刺激にてピトネクチンレセプター (VNR) 陽性、dentin にて pit formation を認め、骨吸収能を有する破骨細胞へ分化する (A)。TRAP 陽性単核細胞は SaOS4/3 細胞との共存培養でも PTH 存在下で破骨細胞に分化する (B)。これらは osteoprotegerin (OPG) により抑制される (A, B)。 (Bar = 100 μm)

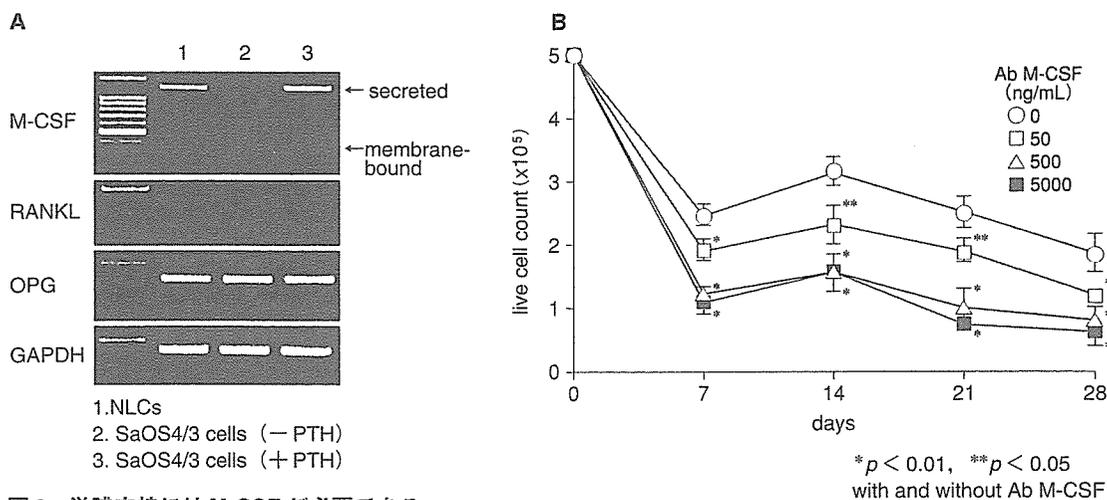


図2 単球支持には M-CSF が必要である

SaOS4/3 細胞では PTH 刺激で RANKL および M-CSF の発現亢進がみられた。RA ナース細胞 (NLCs) では RANKL の発現は認められなかったが、恒常的な M-CSF の発現がみられた。OPG はいずれにおいても恒常的に発現していた (A)。RA ナース細胞による単球支持は M-CSF 中和抗体添加により完全に抑制された (B)。

よび骨髄から得られる線維芽細胞様間質細胞は、両者の膜抗原や産生サイトカインがほとんど同じであり、同じ起源と考えられる<sup>7,8)</sup>。また、これらの間質細胞はリンパ球と共培養すると、リンパ球を抱き込み (抱き込み現象: pseudoemperipolesis) 維持、増殖させる。このような機能はかつてマウスの胸腺細胞で確認されている現象で、抱き込み機能をもつ細胞はナース細胞とよばれている<sup>9)</sup>。われわれは RA 増殖滑膜病巣における炎症の慢性・遷延化の原因となる細胞の一つに、RA ナース細胞を考えている。

## 2. RA ナース細胞と破骨細胞性骨破壊の関わり

ヒト破骨細胞は *in vitro* で、末梢血単球 (CD14 陽性細胞) から RANKL/M-CSF 刺激にて誘導される<sup>10)</sup>。また PTH/PTHrP の刺激にて RANKL/M-CSF を発現し、その結果破骨細胞分化支持能を有する骨芽細胞株である、SaOS4/3 細胞との共存培養でも末梢血単球は破骨細胞へと分化する<sup>11,12)</sup>。

近年 RA ナース細胞と末梢血単球を共存培養すると、単球は維持され、破骨細胞マーカー因子の一つである、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAP) 陽性単核細胞に分化することが明らかとなった<sup>13)</sup>。この TRAP 陽性単核細胞は末梢血単球同様、RANKL/M-CSF の刺激にて骨吸収能をもった破骨細

胞に分化し、また、SaOS4/3 細胞との共存培養でも破骨細胞へと分化することが判明した (図 1)。つまり、RA ナース細胞は単球の破骨細胞への分化能を失わせることなく、破骨細胞前駆細胞へと分化させ維持していることが明らかとなった。そこで、RA ナース細胞の単球支持能について、SaOS4/3 細胞における単球支持能と比較検討したところ、SaOS4/3 細胞では PTH 刺激で RANKL および M-CSF の発現亢進がみられた。一方、RA ナース細胞では RANKL の発現は認められなかったが、恒常的な M-CSF の発現がみられ、RA ナース細胞による単球支持は M-CSF 中和抗体添加により完全に抑制された (図 2)。したがって、RA ナース細胞による単球支持には M-CSF が key であることが明らかとなった。また、これらの結果より、RA ナース細胞は単球を破骨細胞前駆細胞へと誘導するが、成熟破骨細胞への分化誘導能はないことが示唆される。さらに、RA 患者組織を用いて増殖滑膜による骨破壊部位を組織学的に検討したところ、病変部位には M-CSF 陽性細胞が多数存在し、その周囲には TRAP 陽性細胞、CD68 陽性細胞が多数分布していることがわかった (図 3)。以上の結果より、RA ナース細胞は骨破壊病巣において、破骨細胞へと分化しうる前駆細胞を多数維持することにより、骨破壊病態に強く関わっているこ

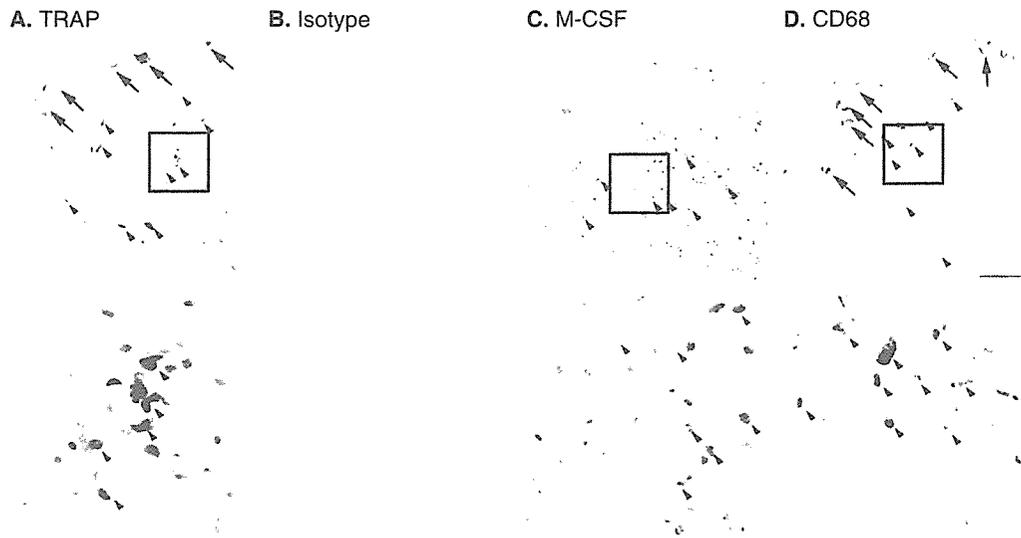


図3 骨破壊部位にはTRAP陽性細胞とM-CSF陽性細胞が存在する

RA増殖滑膜による骨破壊部位を組織学的に検討、病変部位にはM-CSF陽性細胞(C)が多数存在し、その周囲にはTRAP陽性細胞(A)、CD68陽性細胞(D)が多数分布している。(Bar=100 $\mu$ m)

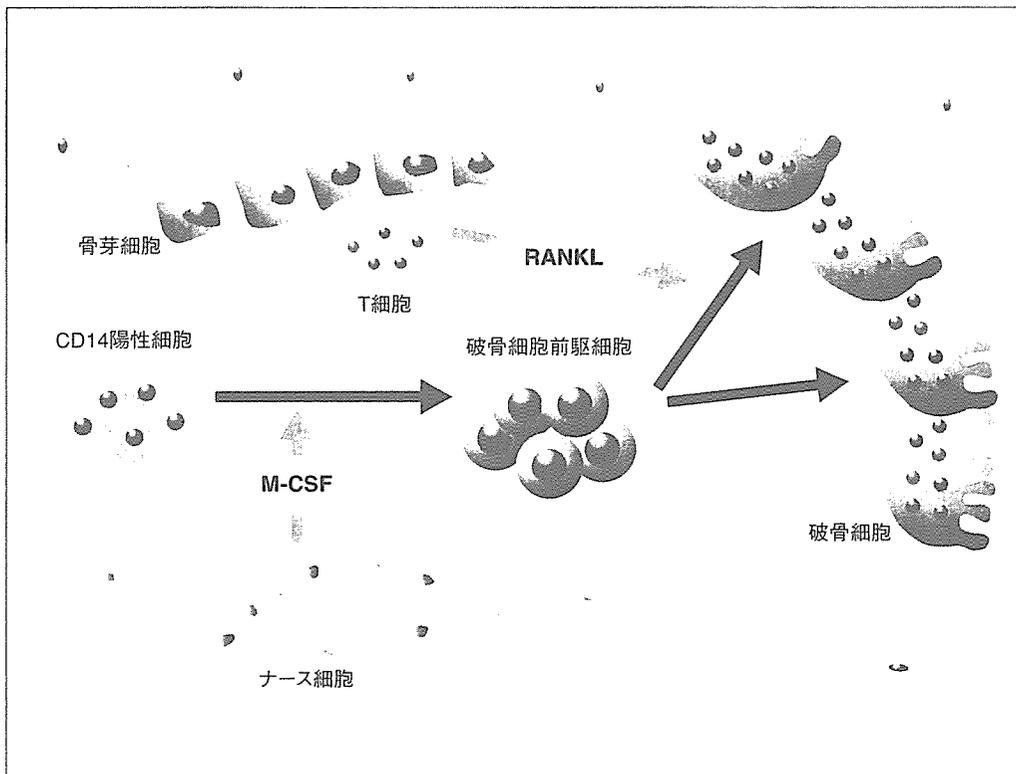


図4 RA ナース細胞の骨破壊への関わり

RA ナース細胞は骨破壊病巣部位において、破骨細胞へと分化しうる前駆細胞を多数維持することにより、骨破壊病態に強く関わっていると考えられる。そして、RA ナース細胞により維持された破骨細胞前駆細胞は、周囲に存在する骨芽細胞やT細胞で産生が亢進しているRANKL刺激により破骨細胞に分化し、骨破壊を起こしていると考えられる。