

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 4章 関節リウマチ

## 鑑別すべき膠原病

## 全身性エリテマトーデス

## 1. 基礎事項

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) は代表的な膠原病で、多臓器が非特異的に障害される。日本での患者数は推定で4~5万人で、90%が女性である。20~30歳代に好発する。多彩な臨床症状が出現するが、その病態の本質はB細胞の異常活性化による多彩な自己抗体の産生である<sup>1)</sup>。病因は不明であるが、一卵性双生児でのSLEの一致率が70%であることから、遺伝的素因が重要であると考えられる<sup>2)</sup>。

## 2. 臨床症状

## a. 関節炎以外の症状

全身の諸臓器にわたって実に多彩な症状を示す。

このなかでも、ループス腎炎と中枢神経ループスは2大難治性病態とされている。

## b. SLEの関節炎

SLEの関節炎は、初発症状としては最も頻度が高い。まれにスワンネック変形や尺側偏位を示すが(Jaccoud 関節炎) (図1)、X線所見では関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) にみられるような骨破壊像はみられない。

## c. 特殊な病態

## ● 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群では、血清中に抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝血素などの抗リン脂質抗体を認め、習慣流産、動静脈系の血栓症、血小板減少、aPTTの延長を呈する。SLEの約10%に合併する。



図1 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者にみられた Jaccoud 関節炎  
X線所見上、骨の破壊はみられない。

### ● 大腿骨頭無腐性壊死

大腿骨頭無腐性壊死は SLE 患者の 5~10% に起こる。副腎皮質ステロイドの大量使用後に生ずることが多いが、SLE そのもの（とくに Raynaud 現象）との関連も指摘されている。MRI 検査が早期診断に有用である。

### ● 薬剤誘発性ループス

抗不整脈薬（プロカイナムイド）や抗痙攣薬（フェニトイン、プリミドン）などにより抗核抗体の陽性化と SLE 様の症状の出現が誘発されることがある。腎炎・中枢神経症状はまれである。薬剤の中止で軽快するが、副腎皮質ステロイド治療の必要な場合もある。

## 3. 検査

### a. 一般検査

尿検査、血算から得られる情報はきわめて大きい。血算では必ず白血球像も検査し、リンパ球減少がないか確認する必要がある。

### b. 抗核抗体検査

蛍光抗体法による抗核抗体検査は SLE の診断上不可欠である。染色型により、辺縁型 (peripheral)、均質型 (homogeneous)、斑紋型 (speckled)、核小体型 (nucleolar) の 4 型に分けられる。辺縁型は抗二本鎖 DNA 抗体に対応し、斑紋型は抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体などの抗 ENA (extractable nuclear antigen) 抗体に対応する。抗セントロメア抗体は、分裂期の細胞を用いた蛍光抗体法にて散在斑紋型 (discrete speckled) を示す。

### c. 自己抗体、補体、免疫複合体

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。抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン・ $\beta_2$  GPI ( $\beta_2$ -glycoprotein I) 複合体抗体、ループス抗凝血素、梅毒血清反応生物学的偽陽性) が認められる場合もある。

### d. 腎生検

SLE においては、中枢神経症状 (中枢神経ループス) とともに糸球体腎炎 (ループス腎炎) は予後を決定する重要な合併症である。ループス腎炎は病



図2 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の腎生検病理組織像 (HE 染色,  $\times 25$ )

基底膜の肥厚と軽度の細胞浸潤を認める。

理組織学的にいくつかの型に分類され、各組織型により予後が異なることから、腎生検がしばしば行われる。

図2に示すように、免疫複合体の沈着に基づく糸球体基底膜の肥厚 (ワイヤーループ病変 (wire loop lesion)) がループス腎炎の基本的な変化である。

## 4. 診断

SLE の診断はアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) の 1982 年の分類基準に基づいて行われる (表 1)<sup>2)</sup>。このなかで、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 の可能性を念頭において問診することが診断上最も重要である。

## 5. 治療

まず直射日光などの紫外線被曝などの増悪因子を避けるように指導する。

治療の基本は副腎皮質ステロイドである。重症度に応じて初期投与量をプレドニゾン換算で 30~60 mg/日に設定する。ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治例においては、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬 (アザチオプリン、シクロホスファミド、ミゾリビン、シクロスポリン) の内服の併用が行われる。1986年に、シクロホスファミドパルス療法のループス腎炎に対する有用性が指摘されて以来<sup>3)</sup>、経口の免疫抑制薬よりもこのパルス療法のほうが頻用されている。近年、抗 CD20 モノ

表1 全身性エリテマトーデスの分類基準 (アメリカリウマチ学会, 1982年 (1997年一部改訂))

1. 顔面紅斑
2. 円板状皮疹
3. 光線過敏症
4. 口腔内鼻粘膜無痛性潰瘍
5. 非破壊性の関節炎 (2か所以上)
6. 漿膜炎 (胸膜炎または心膜炎)
7. 腎病変 (0.5 g/日以上の持続性蛋白尿または細胞性円柱の出現)
8. 神経病変 (痙攣発作または精神症状)
9. 血液学的異常 (a~dのいずれか)
  - a. 溶血性貧血 (Coombs試験陽性)
  - b. 白血球減少 (4,000/mm<sup>3</sup>以下)
  - c. リンパ球減少 (1,500/mm<sup>3</sup>以下)
  - d. 血小板減少 (10万/mm<sup>3</sup>以下)
10. 免疫学的異常 (a~eのいずれか)
  - a. 抗二本鎖DNA抗体陽性
  - b. 抗Sm抗体陽性
  - c. 抗カルジオリピン抗体
  - d. ループス抗凝固素
  - e. 梅毒血清反応生物学的偽陽性
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。  
(Tan EM, et al. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7.<sup>2)</sup>を改変)

表2 進行性全身性硬化症 (強皮症) の臨床症状

1. 皮膚	浮腫→硬化→萎縮, しわの喪失, 屈曲性拘縮, 皮膚の色素沈着・脱失, 毛細血管の拡張 (顔, 頸, 手掌など), 指尖潰瘍・癬痕, 硬化性指 (sclerodactyly)
2. 関節	多発性関節炎
3. 肺	両側下肺野線維症, 肺高血圧症 (息ぎれ)
4. 腎臓	腎性高血圧症
5. 消化器	食道収縮不全 (嚥下困難, 逆流性食道炎), 下部消化管異常 (下痢, 便秘, まれにイレウス)
6. 心臓	線維症→房室ブロック, 心嚢炎
7. その他	開口障害, 舌小体短縮

クローナル抗体 (リツキシマブ) の有用性が注目を集めている。

## 全身性硬化症 (強皮症)

### 1. 基礎事項

全身性硬化症 (systemic sclerosis: SSc, 強皮症 (scleroderma)) は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, 抗核抗体の出現などの免疫

異常を伴う。男女比は1:3で女性に多く, 30~60歳に好発し, 日本での患者数は約6,000人といわれている。病因は不明である。

### 2. 臨床症状

Raynaud現象はほぼ必発で, 約60%の患者では初発症状である。SScでは, 表2に示すように全身の諸臓器に病変が及ぶ。皮膚の硬化, 色素異常や指尖の陥凹性癬痕がよくみられる (図3)。逆流性食道炎も高頻度にみられ, 胸やけを訴える。

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が, 時に手指の骨の破壊を伴ったRAと考えざるをえない関節炎を合併する場合がみられる。また, 皮下の石灰化や末節骨の吸収に伴うクローバー状の変形はSScに特徴的な変化である (図4)。

### 3. 検査

#### a. 抗核抗体

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 (抗DNAトポイソメラーゼI抗体) は進行性全身性硬化症 (progressive systemic sclerosis: PSS) に対する特異性が高く, 診断的価値がある。散在斑紋型 (discrete speckled) といわれる特異な斑紋型を示す抗セントロメア抗体はSScの良性型であるCREST症候群 (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal motility disorder, sclerodactyly, telangiectasia) に高頻度に認められる。

#### b. その他の検査

骨X線検査では, 手指末節骨の吸収像, 皮下の石灰沈着を認める。呼吸機能検査では肺拡散能の低下が認められる。上部消化管造影X線検査では食道の拡張像を呈する。

### 4. 診断

アメリカリウマチ学会 (現ACR) の分類予備基準が感度, 特異性ともに優れており, かつ簡単で, 診断上有用である<sup>4)</sup>。限局性強皮症が除外でき, 手指, 足趾よりも近位部の皮膚硬化を認めればSScと診断してよい。

### 5. 治療

根治療法はなく, 対症療法が主である<sup>5)</sup>。関節炎に対しては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) や少量の副腎皮質ステロイドを用いる。

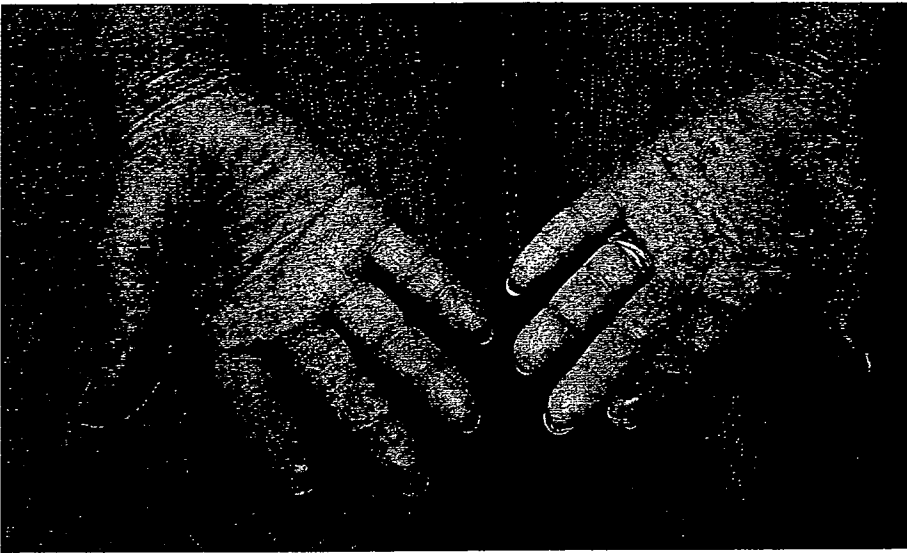


図3 強皮症患者の手指  
Raynaud 現象と指尖の陥凹性癬痕を認める。

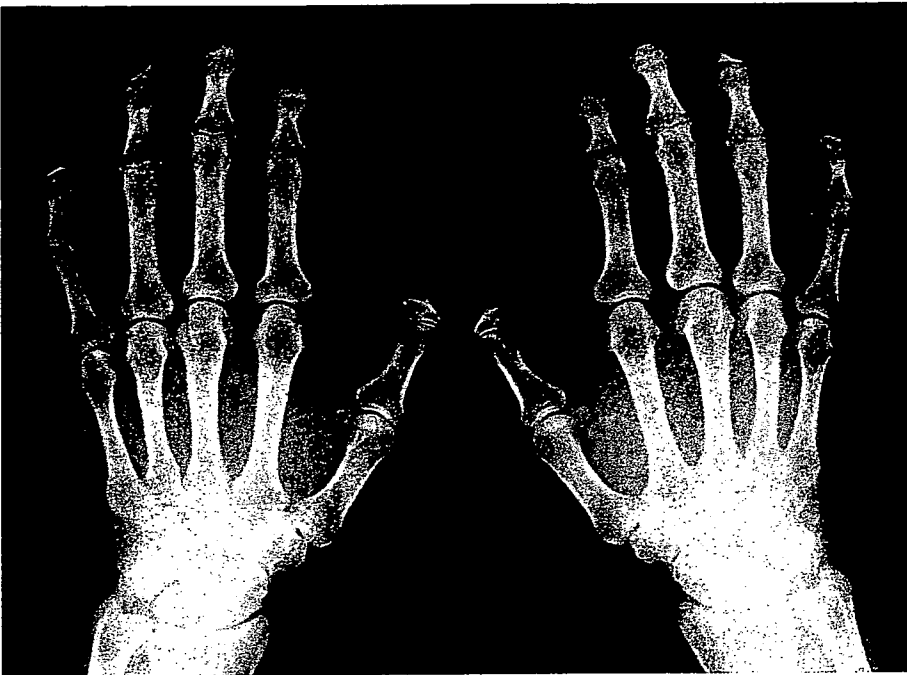


図4 強皮症患者の手指X線像  
末節骨の吸収によるクローバー状の変形を認める。

## 多発筋炎/皮膚筋炎

### 1. 基礎事項

多発筋炎 (polymyositis : 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、皮膚筋炎 (dermatomyositis : 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、日本での患者数は約6,000人と推定されている。

### 2. 臨床症状

#### a. 筋症状

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。咽頭筋が侵されると嚥下困難や発声障害がみられる。

#### b. 皮膚症状

上眼瞼部の紫紅色の浮腫性紅斑 (ヘリオトロープ疹)、関節伸側の落屑性紅斑 (Gottron 徴候) (図5) が特徴的である。爪周囲の紅斑を認めることも多い。



図5 皮膚筋炎 (DM) 患者の Gottron 徴候

両手指 MCP 伸側に紅斑を認める (Gottron 徴候)。爪周囲の紅斑もみられる。



図6 皮膚筋炎 (DM) 患者の筋生検病理組織像 (HE 染色,  $\times 25$ )  
間質から筋周囲への細胞浸潤を認める。

### c. その他の症状

急性期に一過性の関節炎を示す例がある。間質性肺炎は時として重篤な場合があり、とくにびまん性肺胞障害を示す急性間質性肺炎の致命率は 50% 以上である。

## 3. 検査

### a. 血液・尿検査

血清筋酵素 (CK, GOT (AST), アルドラーゼ, LDH) が上昇する。また、尿中クレアチン/クレア

チニン比が上昇する。赤沈は促進し、CRP は陽性化する。

### b. 筋電図

筋電図では筋原性変化を示すとともに、安静時自発電もみられる。

### c. 筋生検

筋線維の変性・壊死と再生像、間質または血管周囲の細胞浸潤を認める (図 6)。

## 4. 診断

Bohan らの診断基準<sup>9)</sup>が用いられてきたが、近年は難病認定のための厚生 (労働) 省の診断基準 (1992 年) がよく用いられる。

PM/DM には悪性腫瘍の合併 (とくに 40 歳以上の男性 DM 例) が多い点に留意する必要がある。高齢者では、リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia 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一つの鑑別のポイントである。

## 5. 治療

早期に副腎皮質ステロイド大量投与 (プレドニン 60 mg/日) を行う。反応が不十分な場合は、ステロイドパルス療法あるいは免疫抑制薬 (メトトレキサート, シクロスポリン) が併用される。

## 混合性結合組織病

### 1. 基礎事項

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease: MCTD) は SLE, SSc, PM などの病像が混在し、血清中の抗 RNP 抗体が高値を示すことを特徴とする。Raynaud 現象またはソーセージ様の手指の腫脹も必発である。日本で約 7,000 人の患者数があり、90% 以上が女性で、発病のピークは 30 歳代である。肺高血圧の合併が予後を左右する。

### 2. 診断

表 3 に厚生 (労働) 省研究班の MCTD の診断基準を示す。表にはあげられていないが、労作時呼吸困難は、本症の予後を左右する肺高血圧の初発症状として注意する必要がある。SLE 様の所見のなかで、リンパ節腫脹は SLE の分類基準に含まれないので、注意が必要である。MCTD のなかには RA との鑑別がきわめて困難なものが少なからず存在する。この場合、抗 CCP 抗体が RA との鑑別に有用であると考えられる。

### 3. 治療

治療は副腎皮質ステロイドが中心となる。用量は病態に応じて増減される。難治性症例に対しては免疫抑制薬も用いられる。肺高血圧症に対しては、対症療法としてカルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬などの投与や酸素吸入療法が行われる<sup>7)</sup>。

### 4. 合併症

MCTD の合併症としては、肺高血圧症が重要で、膠原病のなかで最も合併頻度が高い。労作時呼吸困難は、本症の予後を左右する肺高血圧症の初発症状として注意する必要がある。肺高血圧症の診断には心臓カテーテル検査、心エコー (ドプラ法) が有用である<sup>7)</sup>。

## 結節性多発動脈炎

### 1. 基礎事項

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PN) は全身の中小の筋型動脈の全層にフィブリノイド壊死

表 3 混合性結合組織病診断の手引き (厚生省混合性結合組織病調査研究班, 1984 年)

I. 共通所見	
1. Raynaud 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)	(12)
B. 強皮症様所見	
1. 手指に限局した皮膚硬化	(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)	(27)
3. 食道の蠕動低下または拡張	(25)
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結合組織病と診断する

( ) 中の数字は出現頻度 (%)

を伴う原因不明の炎症を生じる疾患である<sup>8)</sup>。中年以降の男性に好発し (男女比 3:1)、日本の患者数は 1,500~3,000 人とされている。病因として B 型肝炎ウイルスの関与が報告されているが<sup>9)</sup>、日本では必ずしも多くはない。

### 2. 臨床症状

発熱・体重減少 (ほぼ必発)、関節痛・筋肉痛 (約 50% にみられる)、高血圧症 (約 50% でみられる)、腎障害 (腎炎)、急性腹症、多発性単神経炎などで初発する。そのほかに、動脈の走行に沿った有痛性の皮下結節、皮膚潰瘍、精巣痛や腫脹、脳梗塞、心筋梗塞などがみられる。

### 3. 病理所見

筋肉、末梢神経、皮膚、腎、精巣などの生検により、筋型動脈の壊死性炎症などの変化がみられる (図 7)。



図7 古典的結節性多発動脈炎 (PN) 患者の筋生検病理組織像 (HE 染色, ×25)

間質の小動脈に内膜のフィブリノイド変性を伴う炎症像を認める。

#### 4. 検査

##### a. 一般検査

白血球数増加, 血小板数増加, 赤沈促進, CRP 強陽性がみられる。

##### b. 血管造影検査

血管造影検査では, 障害臓器に多発性動脈瘤を認める。

##### c. 病理組織学的検査

診断の決め手として重要である。

##### d. 抗好中球細胞質抗体

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は蛍光染色パターンにより cytoplasmic (C)-ANCA と peripheral (P)-ANCA に分類される。前者はプロテイナーゼ-3 (PR3) に対する抗体で Wegener 肉芽腫症に特異的である。後者はミエロペルオキシダーゼ (MPO) に対する抗体で, 壊死性半月体形成腎炎や PN の亜型である顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis: MPA) で高率に出現する<sup>9)</sup>。古典的 PN では一般的に ANCA は陰性である。

#### 5. 診断

厚生 (労働) 省研究班の改定診断基準により診断される<sup>10)</sup>。顕微鏡的多発血管炎の多くは, 従来 PN と診断されていたが, ANCA の発見により独立し

た疾患として PN から分離された。それに伴い, 従来からの PN は古典的 PN としてよばれるようになった。

#### 6. 治療

強力な免疫抑制療法 (大量の副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドを中心とした免疫抑制薬の併用) を基本とする。これに加えて, 閉塞性血管病変に対する抗凝固療法 (ワルファリン), 抗血小板療法 (アスピリン), 血管拡張療法 (プロスタグランジン製剤) が行われる。

## リウマチ性多発筋痛症

### 1. 基礎事項

リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica: PMR) は頸・肩 (上肢帯) や腰・大腿 (下肢帯) の痛みやこわばりを主徴とする疾患で, 発熱や体重減少を伴うこともある。60 歳以上の高齢者に多い。時に滑膜炎を合併し, RA との鑑別が問題となることがある。日本での有病率は明らかではないが, アメリカでの有病率は 50 歳以上で人口 10 万人あたり約 500 人 (0.5%) といわれている。男女比は 1:2 で女性に多いとされている<sup>11)</sup>。

### 2. 臨床症状

#### a. 全身症状

発熱が約 80% の症例にみられ, 弛張熱を示すことが多い。食欲不振, 朝のこわばり, 全身倦怠感も多くみられる。注目すべきものとして, うつ状態を示す患者が約 20% にみられる。

#### b. 筋痛

筋痛の部位としては, 大腿部, 肩甲帯, 上腕, 頸部, 項部などが多い。

#### c. 関節痛

膝, 肩, 手などに関節炎, 関節痛を認めることが多い。RS<sub>3</sub>PE 症候群 (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) の臨床像を呈する症例も散見される。

#### d. 側頭動脈炎

PMR に側頭動脈炎を合併しやすいことが従来から指摘されてきたが, 頻度はそれほど高くないよう



である。

### 3. 検査

#### a. 一般検査

赤沈の促進, CRP 強陽性, 白血球増加 (好中球増加), 貧血などがみられる。CK などの筋酵素は正常範囲であり, PM との大きな鑑別点である。

#### b. 血清学的検査

原則としてリウマトイド因子, 抗核抗体, 抗 CCP 抗体などの自己抗体は陰性である。血清補体価の上昇が多くみられる。

### 4. 診断

#### a. 診断基準

Bird らの診断基準がよく用いられる<sup>12)</sup>。少量のプレドニゾロン (10 mg/日程度) が劇的に奏効する

ので, 診断に迷った場合は試みる価値がある。

#### b. 鑑別診断

高齢者 (とくに 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との鑑別診断が重要である。

### 5. 治療

少量のステロイド (プレドニゾロン 10~20 mg/日) に劇的に反応する。急速な減量は再燃をきたしやすいので, 2~4 週間ごとに投与量の 10% を超えない範囲で減量していくのが無難である。側頭動脈炎を合併した場合は, 中等量から大量のステロイド (プレドニゾロン 40~60 mg/日) が必要である。

(廣畑俊成)

### 文献

1. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 4th edition. Philadelphia : Lea & Febiger ; 1993.
2. Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 1271-7.
3. Austin HA III, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-9.
4. 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 1980 ; 23 : 581-90.
5. 近藤啓文. 膠原病治療の現状と進歩—強皮症の治療. 内科 1994 ; 73 : 673-7.
6. Bohan A, et al. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977 ; 56 : 255-86.
7. 西間木友衛. 膠原病治療の現状と進歩—混合性結合組織病の治療. 内科 1994 ; 73 : 678-81.
8. Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990 ; 33 : 1088-93.
9. 吉田雅治. 血管炎・腎疾患と抗好中球細胞質抗体. Medical Practice 1995 ; 12 : 1315-7.
10. 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生科学研究特定疾患・対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班. 2002年3月.
11. 西岡淳一ほか. わが国におけるリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica) の病態調査と日本人における診断基準設立の必要性への示唆. リウマチ 1985 ; 25 : 265-73.
12. Bird HA, et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 1979 ; 38 : 434-9.

アトロンピン抗体：aPS/PT), APSの臨床症状やその存在と非常に強い相関があることが示された (Amengualら, 2003). LA陽性者の半数はaPS/PTが陽性であり, 逆にaPS/PT陽性者は9割以上がLA陽性であった. すなわちaPS/PTはLAあるいは抗リン脂質抗体症候群の新しいマーカーである.

【鑑別診断】

臨床症状として血栓症がある場合は, 血栓傾向疾患が鑑別である. 一方, 抗リン脂質抗体の側からの鑑別も重要である. aCLは感染症やB細胞活性化がもっている状態では非特異的に陽性となる.  $\beta_2$ -ミクログロブリン依存性が確認できれば抗リン脂質抗体症候群と関与をaCLと判定できる.

【経過・予後】

血栓症の再発率は1年あたり2~9%とされる. 動脈血栓で発症すれば動脈血栓で, 静脈血栓で発症すれば静脈血栓で再発することが多い.

適切な治療のもとでの生児を得られる確率は約70%である.

【治療】

急性期の動・静脈血栓症に対しては, 線溶療法やヘパリン療法など一般の救急処置が行われる. 抗リン脂質抗体症候群に特別な治療法はない.

二次予防が抗リン脂質抗体症候群の治療で最も重要である. 長期的な抗凝固療法すなわちワルファリン療法が以前から行われていた (Crowtherら, 2003).

動脈血栓は動脈硬化やスパズムのような血管壁障害によるはずり応力によって血小板が粘着, 凝集, 血栓形成するところに発症のきっかけがあるので, 血小板凝集抑制薬もよく使用される. 低量アスピリンは第一選択薬であるが効果は不十分なので, 通常強力な血小板凝集抑制薬であるシロスタゾール200mg/日, チロピグリン100~200mg/日などが併用される.

静脈血栓で発症した患者にはワルファリン (INR 2.0~3.0) が使用される.

既往のある抗リン脂質抗体症候群患者の妊娠は低用量アスピリンを基本的に使用し, 血栓症の発症が疑われる場合やアスピリンのみでは妊娠に成功しない場合はヘパリンが使用される.

抗リン脂質抗体症候群は治療が困難であるため, 免疫抑制療法を含めた多臓器不全に対する集中治療が必要となる. (渥美達也)

Matsuura E, Koike T: Immunology of antiphospholipid antibodies and co-factors. In: Systemic lupus erythematosus, 4th ed (Lahita RG ed), pp 115-125. Academic Press, San Diego, 2004.  
Ginsberg JS, et al: A comparison of the effectiveness of warfarin for the prevention of venous thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*, 349: 1133-1138, 2003.

10-1 Behçet病

【定義・概念】

Behçet病 (Behçet's disease) は, 再発性口腔内アフタ性潰瘍, 皮膚病変, 外陰部潰瘍, 眼病変を4大主症状とする原因不明の炎症性疾患である. 特殊な場合を除き, 一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく, 急性の炎症が反復し, 増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である.

【分類】

本症は, 上記4主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類される. また特殊病型として, 腸管Behçet病 (entero-Behçet's disease), 血管Behçet病 (vasculo-Behçet's disease), 神経Behçet病 (neuro-Behçet's syndrome [disease]) の3型がある.

【原因・病因】

本症の病因は不明であるが, HLA-B 51 およびそのほかの遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている. 本症患者には扁桃炎・う歯の既往が多く, 手術・外傷・抜歯などでの増悪がみられることから, ある種の細菌抗原が外因として作用する可能性が考えられている.

【疫学・発症率・統計的事項】

本症はトルコ, 中東, 中国, 日本を結ぶ帯状のシルクロードに沿った地域に多く, 欧米では少ない. 2002年の実態調査では, わが国における推定患者数は疑い例まで含めて約15000人である. 男女比は0.98であり, 発症年齢は30歳台にピークがある. HLA-B 51との相関が認められ, その陽性率は約53.8% (完全型58.2%, 不全型51.0%) である.

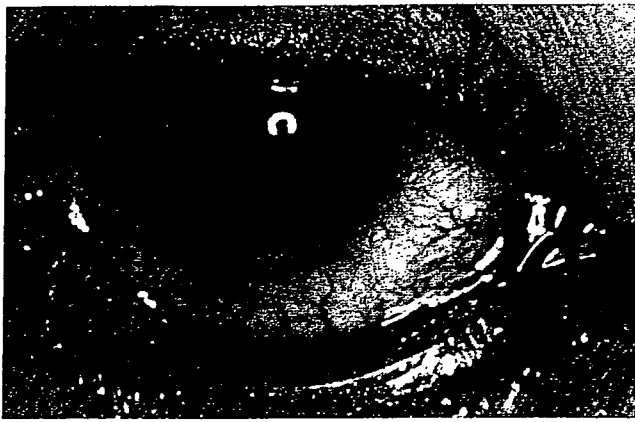
【病理】

Behçet病の一般的な病理学的所見は, 非肉芽腫性の非特異性炎症である. 好中球の浸出像が1つの特徴であるが, 単核球を中心とする反応がより主体的である. 特に, 全身の諸臓器において, 小血管周囲を中心とした炎症細胞浸潤が目立つ.

【病態生理】

本症の病態形成にあたっては, 多少の例外はあるものの, Tリンパ球の異常反応に基づくサイトカインの産生による好中球の遊走 (活性酸素産生能, 溶菌能)

1093  
10  
11  
B  
e  
h  
ç  
e  
t  
病



〈図 10-35〉前房蓄膿 (hypopyon)  
毛様充血を伴っている。

の亢進が中心的役割を果たすと考えられている。

### 【臨床症状】

Behçet 病の臨床症状は、診断の決め手として重要な主症状と、重篤な臓器障害をきたしうる副症状に集約される。発症当初からすべての症状がそろふことはまれであり、慎重な病歴の聴取と、経過の観察が重要となる。

#### 1) 主症状：

a) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍：口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状であることが多い。発赤を伴う境界鮮明で白苔を付着する円形または楕円形の潰瘍である。痛みを伴い、口唇・歯肉・頬粘膜・舌・咽頭にみられる。通常は約 1 週間程度で治癒する。

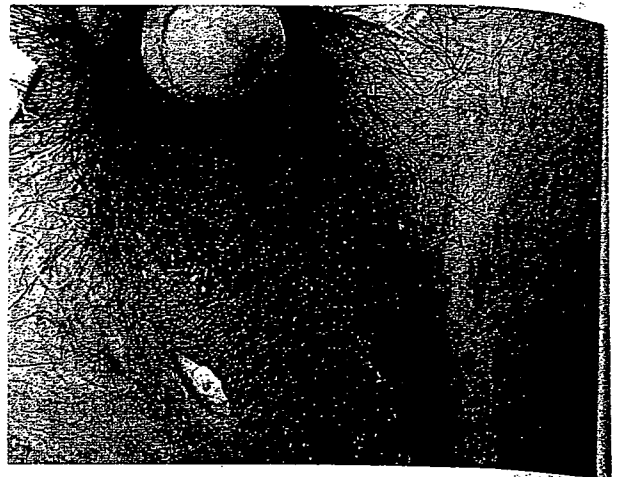
b) 皮膚症状：結節性紅斑と毛嚢炎様皮疹が最も多くみられる。皮下の血栓性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、皮膚の被刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。これは針反応と同等の現象である。

c) 眼症状：炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ブドウ膜炎型に大別される。前者では、視力低下（水中で目を開いた感じ）・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、ときには前房蓄膿 (hypopyon) を生じる (図 10-35)。一方、後者では霧視・飛蚊症をきたし、視力低下の程度が強く、発作を繰り返した場合は視力予後を左右する。

d) 外陰部潰瘍：一般に発病初期に多くみられ、陰茎・陰囊・小陰唇・陰壁などに口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる (図 10-36)。ときに鼠径部の皮膚にも潰瘍形成が及ぶことがある。

#### 2) 副症状：

a) 関節炎：一般に四肢の大小関節に非対称の腫脹・疼痛（ときに発赤）をきたし、約 1~2 週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことはまれで



〈図 10-36〉外陰部潰瘍  
鼠径部の皮膚にも潰瘍が及んでいる。

ある。

b) 副睾丸炎：一過性の睾丸部の腫脹と疼痛をきたす。本症に特異的だが、頻度はあまり高くない。

c) 消化器病変 (腸管 Behçet 病)：食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうる。食道病変は比較的発病早期よりみられ、嚥下痛・嚥下困難をきたす。腸管では、定型的には回盲部に深い潰瘍を形成し、腹痛・下血・腹部腫瘤を示し、発熱を伴うことがある。腸管潰瘍は穿孔をきたしやすいので注意される。

d) 血管病変 (血管 Behçet 病)：動脈系より静脈系が侵されやすく (約 95% が静脈病変)、大動脈・主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、特に下肢動脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。静脈血栓より二次的に肺塞栓を生じる場合もある。また、胸腹部大動脈・股動脈での動脈瘤形成や、大動脈の血栓性閉塞も認められる。肺動脈瘤・心内膜病変・冠動脈病変などもまれにみられる。

e) 神経病変 (神経 Behçet 病)：神経病変は約 50% の患者に出現する。定型的には、脳幹・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ことがある。検査では細胞数・蛋白濃度の上昇を示す。病変部位が T<sub>2</sub> 強調画像あるいは FLAIR 画像で高信号域として描出される。多彩な神経症状が特徴的であることから、ときに多発性硬化症と鑑別問題となる。

### 【検査成績】

皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応試験 (pathergy test) は本症に特異性が高い。無菌の針を鼠径部の皮膚に刺入し、24~48 時間後に発赤・腫脹の形成を認めれば陽性である。活動期には白血球増加・赤沈の促進・血清 CRP 値の上昇などがみられる。リウマトイド因子などの自己抗体は通常陰性である。

**主症状**

① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

**皮膚症状**

(1) 結節性紅斑

(2) 皮下の血栓性静脈炎

(3) 毛嚢炎様皮疹, 瘡瘻様皮疹

**眼症状**

(1) 虹彩毛様体炎

(2) 網膜ブドウ膜炎 (網脈絡膜炎)

⑤ (1), (2) を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼圧異常

**生殖器潰瘍**

**関節炎**

変形や強直を伴わない関節炎

**副腎丸炎**

回盲部潰瘍で代表される消化器病変

**血管病変**

中等度以上の中枢神経病変

**検査所見**

① 主症状 4 つ

② 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ)

③ 眼症状 + 主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)

④ 主症状の一部が出没

**検査所見**

(1) 血管 (型) Behçet 病

(2) 血管 (型) Behçet 病

(3) 腸管 (型) Behçet 病

**検査所見**

① 陽性

② 陽性

③ 陽性

④ 陽性

⑤ 陽性

⑥ 陽性

⑦ 陽性

⑧ 陽性

⑨ 陽性

⑩ 陽性

⑪ 陽性

⑫ 陽性

⑬ 陽性

⑭ 陽性

⑮ 陽性

⑯ 陽性

⑰ 陽性

⑱ 陽性

⑲ 陽性

⑳ 陽性

㉑ 陽性

㉒ 陽性

㉓ 陽性

㉔ 陽性

㉕ 陽性

㉖ 陽性

㉗ 陽性

㉘ 陽性

㉙ 陽性

㉚ 陽性

㉛ 陽性

㉜ 陽性

㉝ 陽性

㉞ 陽性

㉟ 陽性

㊱ 陽性

㊲ 陽性

㊳ 陽性

㊴ 陽性

㊵ 陽性

㊶ 陽性

㊷ 陽性

㊸ 陽性

㊹ 陽性

㊺ 陽性

㊻ 陽性

㊼ 陽性

㊽ 陽性

㊾ 陽性

㊿ 陽性

① 陽性

② 陽性

③ 陽性

④ 陽性

⑤ 陽性

⑥ 陽性

⑦ 陽性

⑧ 陽性

⑨ 陽性

⑩ 陽性

⑪ 陽性

⑫ 陽性

⑬ 陽性

⑭ 陽性

⑮ 陽性

⑯ 陽性

⑰ 陽性

⑱ 陽性

⑲ 陽性

⑳ 陽性

㉑ 陽性

㉒ 陽性

㉓ 陽性

㉔ 陽性

㉕ 陽性

㉖ 陽性

㉗ 陽性

㉘ 陽性

㉙ 陽性

㉚ 陽性

㉛ 陽性

㉜ 陽性

㉝ 陽性

㉞ 陽性

㉟ 陽性

㊱ 陽性

㊲ 陽性

㊳ 陽性

㊴ 陽性

㊵ 陽性

㊶ 陽性

㊷ 陽性

㊸ 陽性

㊹ 陽性

㊺ 陽性

㊻ 陽性

㊼ 陽性

㊽ 陽性

㊾ 陽性

㊿ 陽性

① 陽性

② 陽性

③ 陽性

④ 陽性

⑤ 陽性

⑥ 陽性

⑦ 陽性

⑧ 陽性

⑨ 陽性

⑩ 陽性

⑪ 陽性

⑫ 陽性

⑬ 陽性

⑭ 陽性

⑮ 陽性

⑯ 陽性

⑰ 陽性

⑱ 陽性

⑲ 陽性

⑳ 陽性

㉑ 陽性

㉒ 陽性

㉓ 陽性

㉔ 陽性

㉕ 陽性

㉖ 陽性

㉗ 陽性

㉘ 陽性

㉙ 陽性

㉚ 陽性

㉛ 陽性

㉜ 陽性

㉝ 陽性

㉞ 陽性

㉟ 陽性

㊱ 陽性

㊲ 陽性

㊳ 陽性

㊴ 陽性

㊵ 陽性

㊶ 陽性

㊷ 陽性

㊸ 陽性

㊹ 陽性

㊺ 陽性

㊻ 陽性

㊼ 陽性

㊽ 陽性

㊾ 陽性

㊿ 陽性

**〔補 遺〕**

**主要鑑別対象疾患**

1. 粘膜, 皮膚, 眼を侵す疾患  
多形滲出性紅斑, 急性薬物中毒, Reiter 病
2. Behçet 病の主症状の 1 つをもつ疾患  
口腔粘膜症状  
慢性再発性アフタ症, Lipschutz 病 (陰部潰瘍もある)  
皮膚症状  
化膿性毛嚢炎, 尋常性瘡瘻, 結節性紅斑, 游走性血栓性静脈炎, 単発性血栓性静脈炎, Sweet 病  
眼症状  
転移性眼内炎, 敗血症網膜炎, レプトスピロシス, サルコイドーシス, 強直性脊椎炎, 中心性網膜炎, 青年再発性網膜硝子体出血, 網膜静脈血栓症
3. Behçet 病の副症状とまぎらわしい疾患  
関節炎症状  
関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス, 全身性強皮症などの膠原病, 痛風  
消化器症状  
急性虫垂炎, Crohn 病, 潰瘍性大腸炎, 急性・慢性脾炎  
副腎丸炎  
結核  
血管系症状  
高安病, Buerger 病, 動脈硬化性動脈瘤, 深部静脈血栓症  
中枢神経症状  
感染性・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎, 全身性エリテマトーデス, 脳・脊髄の腫瘍, 血管障害, 梅毒, 多発硬化症, 精神病, サルコイドーシス

て出現することが多い。

眼病変は視力障害を残し患者の QOL を著しく阻害する。生命的予後に影響を及ぼすのは、神経・血管・腸管の特殊病型である。

**〔治療〕**

1) 治療の基本方針： 視力障害を残す眼病変、生命予後に影響を及ぼす特殊病型 (神経・血管・腸管) に対しては積極的な薬物療法を行うが、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、皮膚病変に対してはステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから、Behçet 病の治療薬としては頻用されるが、副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇性・筋症状に注意する必要がある。

2) 病態に応じた治療の実際：

a) 眼病変：眼病変に対しては、散瞳薬の点眼、副腎皮質ステロイドの点眼や結膜下注射などに加えて、発作予防として薬物の全身投与を行う。この際、コルヒチンで効果が不十分な場合は、シクロスポリンに切り換える。シクロスポリンは、血中トラフレベル (服薬直前の最低値) を 100~200 ng/ml に保つように投与量を調節する。

b) 神経・血管・腸管病変への対応：コルヒチンに加えて、ステロイドの全身投与が行われる。症状が軽

初発することが多い。発症後は、急性増悪と寛解を繰り返しつつ遷延し慢性経過をたどる。一般的に、本症は発病後数年以内に最も症状がひどく、その後は軽症化傾向を示す。しかし、神経・血管・腸管の病変は慢性経過をたどる。Behçet 病発症後数年を経過し

快し安定したらステロイドを減量するが、急激な減量は眼病変の増悪を誘発するので注意が必要である。慢性進行型の神経 Behçet 病に対してはメトトレキサートの少量パルス療法が有効である。

さらに、血管病変に対しては抗凝固療法や抗血小板療法を行う。また腸管病変に対してはサラゾスルファピリジンやメサラジンの投与が有効な場合が多い。血管病変や腸管病変においては外科的治療の適応となる場合がある。

3) 日常生活の管理： 本症の増悪因子である気象条件・感染・手術・外傷・月経・ストレスをなるべく避けるよう指導する。また、う歯やその他の感染巣がある場合は必ずその治療を行わせる。さらに、毎食後必ず歯磨きと口腔内の洗浄を欠かさないで行うよう指導する。 [廣畑俊成]

## ■文献

Behçet 病一病因の解明と難治性病態の克服に向けて。医学のあゆみ, 215(1), 2005.

International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 335: 1070-1080, 1990.

## 10-12 再発性多発軟骨炎 relapsing polychondritis

### 【定義・概念】

再発性多発軟骨炎は、1923年に Jacksh-Wartenhorst が polychondropathia として最初に報告したが、1960年に Pearson らによって relapsing polychondritis と命名された。耳介、鼻、喉頭、気管支などの軟骨に慢性炎症を起こす原因不明の疾患である。また、これらの臓器以外にも内耳、眼球、血管、心臓、腎臓などのプロテオグリカン含有器官にも炎症を起こし、寛解再発を繰り返す。

### 【原因・病因】

再発性多発軟骨炎は現在ところ原因・病因は不明であるが、いくつかの免疫学的機序が考えられている。

collagen type II に対する抗体が急性期の約 20% に陽性であるが、関節リウマチでも陽性であることから、特異性はないと考えられている。Matrilin-1 は耳介、鼻、喉頭などに特異的に存在する軟骨のマトリックス蛋白であり、この蛋白に対する抗体が報告されている。免疫蛍光抗体法で IgG, IgA, IgM と補体の免疫複合体の沈着が炎症を発症している軟骨にみられている。これら免疫学的証拠以外に免疫抑制薬やプレドニゾロンなどの薬剤が効果あることから、また最近では抗サイトカイン療法特に抗 TNF- $\alpha$  抗体 (インフリキシマブ) が著効することからも、免疫学的機序に

より発症していることが示唆されている。

### 【統計的事項】

333 例の症例を検討した報告があり、診断に至るまでに約 2.9 年を要し、男女比は 1:3 で女性に多く 50 歳代に発症し、47 歳が平均値であった (Trentham ら, 1998)。一方、性差については差がないという報告もある。診断までに時間がかかる理由に、耳介などの外部からの診察に気づきやすい臓器の場合は、診断は容易であるが、眼、喉頭、気管支、大動脈弁などの侵された場合、診断に苦慮する。Trentham らによれば、5 年生存率は 74% で、10 年生存率は 55% である。この諸書のなかで 4 年生存率が 70% あったり、8 年生存率が 94% とも報告されており、母集団の数や罹患臓器の相違があり、一概にとれないとはいえない。また年代が違い、治療法も変わってきており、特に最近の分子標的療法の開発により、予後は格段に改善することが考えられる。

### 【病理】

線維軟骨接合部における炎症による軟骨器質の減少、染色性の消失と毛細血管内細胞の増殖、その周囲に炎症性細胞の浸潤が特徴である。軟骨細胞の空胞化、死滅し線維化がみられる。強膜の毛細血管に炎症細胞、形質細胞の浸潤がみられた報告や、再発性症例において弁は正常であるが、大動脈基部に炎症を認めたり、冠動脈炎を合併していることがみられる。ときに肉芽形成を認め、最終的には石灰化、結核様ラチン様物質に置き換わる。

### 【臨床症状】

1) 自覚症状： 全身倦怠感、熱感 (発熱) 減少などの全身症状を伴うが、発病早期で最も高いのは耳介の疼痛である。しかし、軟骨が薄い、耳下垂部には疼痛を感じないのが特徴である。耳症状としては、耳鳴、難聴、回転性めまいがある。鼻の自覚症状では鼻根部の疼痛や耳閉感がある。

眼症状としては特に疼痛はないが、結膜が充血、まばたき時の違和感を訴える。支自覚症状としては嘔声、咳、喘鳴がある。側頭下顎軟骨、胸肋軟骨、胸鎖関節の部位に自発痛とともに圧痛を認める。

2) 他覚症状： 最も特徴的なものは、耳介の発赤、腫脹である。上述したように、耳下垂部は発赤、腫脹を認めず、同部の検査は必要である。外耳道は狭窄し、伝音障害を繰り返す。再発を繰り返すと耳介軟骨が下垂する。鼻の他覚症状としては、鼻の腫脹、Wegener 肉芽腫においても認められる。必要である。

気管軟骨炎はやはり気管の狭窄を

*Kawane, K. et al. : Nature, 443 : 998-1002, 2006*

## DNA の分解異常による関節炎

川根公樹, 長田重一

DNA は自己の遺伝情報を担う重要な分子でありながら、生体内ではいくつかの局面で分解される。われわれは DNA 分解の生理的意義を解析する過程で、DNase II 遺伝子を欠損したマウスがヒト関節リウマチに類似した関節炎を発症することを見出した。このマウスで観察された病態を示し、DNA 分解異常という、これまで考えられていなかった原因で関節炎が発症した機序について考察する。

自己の遺伝情報を担う DNA は、生体内でのいくつかの局面において、積極的に分解される。われわれは DNA 分解の生理的意義と分子機構を明らかにする目的で、DNA 分解酵素を欠損したマウスを作製してきた<sup>1)</sup>。その結果、アポトーシス細胞の DNA 分解は、死細胞内で作用する CAD (caspase-activated DNase) と貪食細胞のリソソームで作用する DNase II が協調して担っていることを明らかにした<sup>2)</sup>。また、赤血球前駆細胞から脱核時に放出された核はマクロファージに貪食され、この核 DNA は DNase II によって分解されることも明らかにした<sup>3)</sup>。DNase II 遺伝子が欠損し、DNA 分解が妨げられると、マクロファージは未分解 DNA を蓄積し、活性化されてインターフェロン (IFN) - $\beta$  を産生する<sup>4) 5)</sup>。IFN- $\beta$  は T 細胞や赤血球前駆細胞の増殖、分化を抑制し、その結果、胸腺の小型化や重度の貧血により、マウスは胎生期で死亡する。これらの結果は、プログラム細胞死や赤血球の成熟過程で起こる DNA の分解が、胎生期における血球細胞については個体の正常発生に必須であることを示している。しかし一方、DNase II 遺伝子の欠損は胎生致死をもたらすため、成体マウスで DNase II 遺伝子

の生理的意義を解析することは不可能であった。今回われわれは、成体で DNase II 遺伝子を欠損する 2 つのマウス系統を樹立し、このマウスが関節炎を発症することを見出した。

### DNase II 変異マウスはヒト関節リウマチに類似した関節炎を発症した

われわれは、成体での DNase II の働きを明らかにする目的で、2 つの DNase II 欠損マウスを作製した。1 つは IFN- $\beta$  の受容体、IFN-IR (IFN type I receptor) と DNase II の二重欠損マウスである。二重欠損マウスは貧血を起こさずに誕生し、DNase II 欠損マウスでの致死性貧血の原因が IFN- $\beta$  であることを証明するとともに、成体における DNase II の役割を解析することが可能となった。もう 1 つの系統として DNase II コンディショナルノックアウト (KO) マウス (Mx1-Cre : Tg, DNase II : flox/-) を作製した。このマウスに、IFN を誘導する poly (I : C) を投与すると、IFN 誘導遺伝子である Mx1-プロモーターの支配下にある Cre リコンビナーゼが発現し、不可逆的に DNase II 遺伝子を除去することが可能となる。こ

Chronic polyarthritis caused by undigested mammalian DNA in macrophages

Kohki Kawane/Shigekazu Nagata : Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University (大阪大学大学院生命機能研究科)

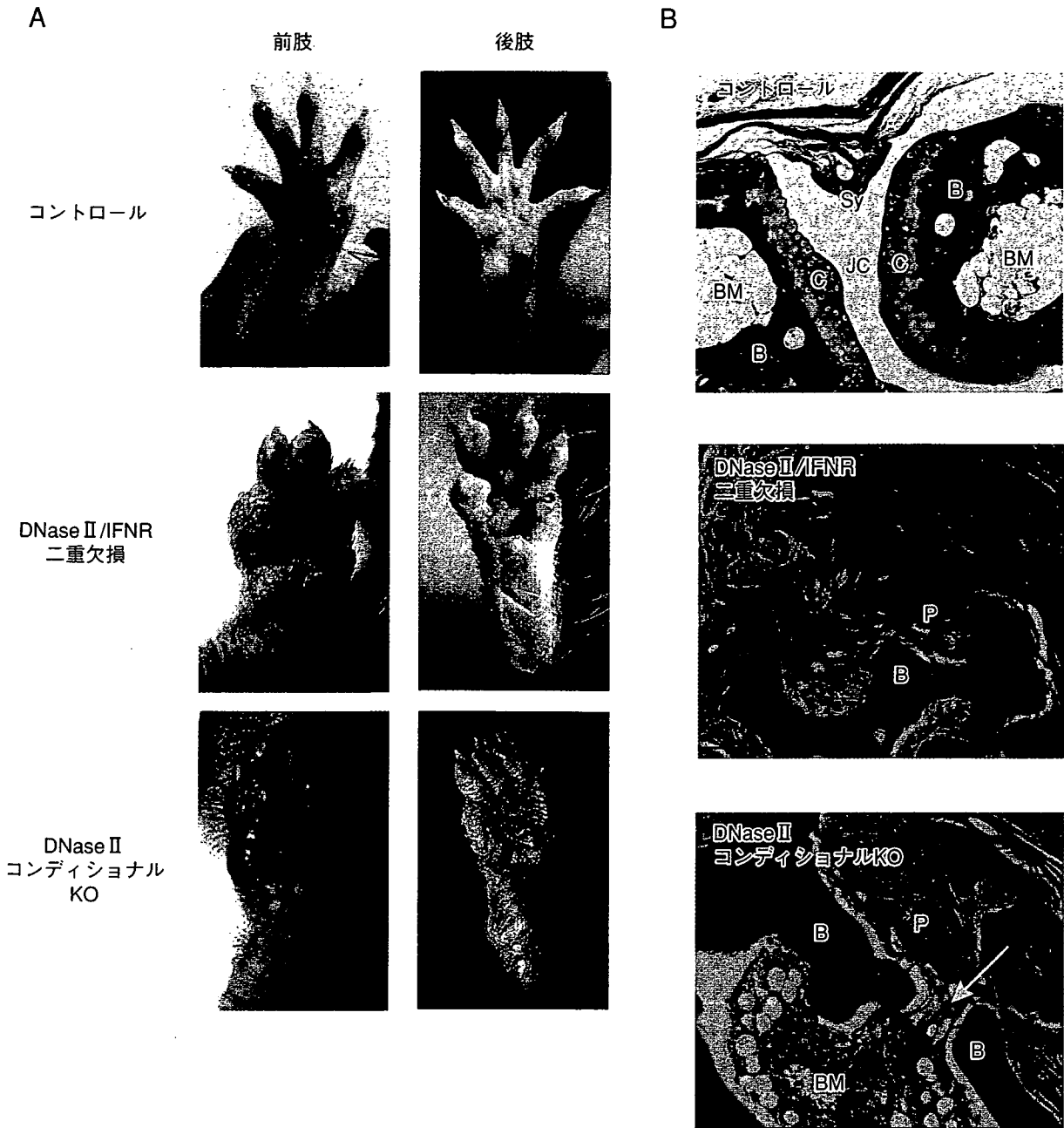


図 DNase II 変異マウスにおける前肢、後肢のヒト RA 様病変

A) DNase II 変異マウスにおける前肢、後肢末端の腫脹と変形。B) DNase II 変異マウスにおける関節炎の組織像。関節部位の組織切片の HE 染色像を示す。コントロールマウスの正常像では骨の末端に軟骨が存在し、2つの骨がむかいあう形で関節が構成される。骨の間には関節腔とよばれる空洞がみられ、通常、関節液で満たされている。また、関節を覆う形で滑膜が観察される。二重欠損マウス、コンディショナル KO マウスでは関節部で激しい炎症が起きている (本文参照)。矢印: 骨髄と骨外部が貫通している部位, B: 骨, C: 軟骨, BM: 骨髄, JC: 関節腔, Sy: 滑膜, P: pannus. スケールバー = 50  $\mu$ m (文献9より転載)

の2系統のマウスは同様の表現型を示したことより、2系統をあわせてDNase II変異マウスとよぶ。DNase II変異マウスは、観察を続けるにつれ、前肢、後肢の末端が腫脹した (図A)。腫脹は加齢とともに増悪化し、

指が変形するとともに、関節部の可動性が著しく低下した。この所見は、二重欠損マウスでは生後2~3カ月くらいから観察され、5~6カ月までには全例で腫脹がみられた。コンディショナル KO マウスにおいて

も poly (I:C) 投与後、同様のタイムコースでこの異常が発生し、この異常は、DNase II 遺伝子単独欠損の効果によるものと結論した。

われわれは、このマウスの症状がヒト関節リウマチ (RA) でみられる関節炎と類似していることに気がついた。RA は慢性炎症性疾患で、人口の約 0.5~1.0% が罹患する疾患である<sup>6) 7)</sup>。RA では、関節を覆う滑膜細胞が過増殖し、pannus とよばれる肉芽様の炎症組織を形成する。炎症が進むと、軟骨、骨実質が破壊され、関節部の可動性が低下するとともに、炎症部に強い痛みをもたらす。この関節炎の原因については不明の点が多いが、T細胞やB細胞、炎症性サイトカインなどが関与する自己免疫疾患と考えられている。

DNase II 変異マウスの関節部の組織切片を作製し、ヘマトキシリン—エオジン (HE) 染色を行った (図 B)。変異マウスでは滑膜細胞が過増殖し、さらにリンパ球、マクロファージ、好中球などの免疫細胞も浸潤しており、これらが関節腔を埋め尽くしていた。この pannus によって骨関節は浸食され、軟骨は消失していた。骨実質は激しく破壊されて骨髄と骨外部が貫通している部位も認められた。これらの炎症像はヒトの RA の組織像によく類似していた。

ところで、RA では関節の炎症部位で、炎症性サイトカインが大量に産生されていることが報告されている。そこで、DNase II 変異マウスの関節組織における炎症性サイトカインの遺伝子発現をリアルタイム PCR によって定量した。すると変異マウスでは、正常マウスに比べ、TNF- $\alpha$  が 10 倍、IL-1 $\beta$  が 20 倍、IL-6 が 100 倍にも大きく発現上昇しており、このマウスでみられる関節炎がヒト RA に類似していることをさらに支持した。

## DNA の蓄積による TNF- $\alpha$ の産生が DNase II 変異マウスでの関節炎の原因だった

次に、なぜ DNase II 遺伝子の欠損で関節炎が起こるのか、その原因を探っていった。まず、脾臓や骨髄などの造血器官において、DNA を蓄積したマクロファージが多数観察され、赤血球前駆細胞由来の DNA を蓄積していると考えられた。そして、特に骨髄において、TNF- $\alpha$  遺伝子の発現が、DNase II 変異マウスでは、正常マウスに比べ、2~4 倍上昇していること

を見出した。血清中に含まれる TNF- $\alpha$  は、正常マウスではほとんど認められないのに対し、変異マウスでは、四肢の腫脹が観察されはじめる 2 カ月齢以前から約 100 pg/ml に達する高濃度の TNF- $\alpha$  が検出された。ついで、免疫染色の結果、DNA を蓄積したマクロファージが IFN- $\beta$  ばかりでなく、TNF- $\alpha$  も産生していると結論した。

TNF- $\alpha$  は RA 発症において重要な役割を果たしている代表的な炎症性サイトカインであり、TNF- $\alpha$  トランスジェニックマウスが関節炎を発症する<sup>8)</sup>ことから、RA 発症のトリガーとも考えられている。DNase II 変異マウスでも、TNF- $\alpha$  が関節炎の原因であることを確認するため、TNF- $\alpha$  に対する中和抗体を、まだ腫脹が観察されない 1 カ月齢の時点から変異マウスに投与し、疾患の発症に与える影響を調べた。PBS 投与変異マウスでは 2 カ月から 3.5 カ月の間に四肢の腫脹が観察されはじめたが、中和抗体を投与した変異マウスでは明確な腫脹は観察されなかった。また、炎症の程度を反映する、血清中の MMP-3 (matrix metalloproteinase-3) の値は PBS 投与群ではコントロールマウスの 4 倍に上昇しているのに対し、抗体投与群では上昇はみられなかった。すなわち、抗 TNF- $\alpha$  中和抗体の投与により、このマウスでの関節炎発症は抑制された。

以上より、DNase II 変異マウスで関節炎が発症する機構は次のように考えられる。赤血球前駆細胞由来の DNA が分解されずに脾臓や骨髄のマクロファージに蓄積した結果、マクロファージは活性化されて TNF- $\alpha$  を産生する。TNF- $\alpha$  は体内を循環し、炎症性サイトカインに対して感受性が高いと考えられている関節の滑膜細胞を刺激し、この細胞の増殖を促す。さらに TNF- $\alpha$  は、滑膜細胞に炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導し、炎症は増悪化し、骨破壊に至る重篤な関節炎を導く。

TNF- $\alpha$  以外のサイトカインが発症に何らかの役割を果たしている可能性については、今後詳細に解析を続けていきたい。

## DNase II 欠損マウスはヒト関節リウマチの理解に貢献するか

今回の結果より、成体においても、DNA の分解が



生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしていることを明らかにできた。この結果は、われわれが提唱してきた、「DNAは遺伝情報を担う重要な分子である一方、分解されるべき局面で分解されないと生体に害を及ぼす」という考えに、さらに1つの証拠を加えるものである。また、根本原因がいまだ明らかでない関節炎において、DNAの分解異常という思いもよらない現象が、発症の原因となりうる可能性を示した。加えて、これまでRAの発症をトリガーする細胞としてはそれほど想定されていなかったマクロファージも、異常に活性化されれば、RA発症の原因となることが示唆された。ヒトの関節リウマチは、多様な原因や機構により発症する、ヘテロな疾患の集合体と考えられている。RA患者において、DNAの分解異常やマクロファージの活性化が、発症を規定する要因の1つとなっているかどうか、今後慎重に検討を進めたい。今回樹立したDNase II欠損マウスは、多くの点でヒトのRAと類似した特徴をもつ、RAのよい動物モデルとして、発症機構の解明や治療法の開発に貢献するであろう。

この解析は、当研究室の大谷真弓さんと三輪桂子さんと協力して行いました。また、大阪大学大学院医学系研究科整形外科学講座の木澤卓嗣先生、吉川秀樹先生、岩手医科大学先端医療研究センターの吉岡芳親先生、神原芳行先生との共同研究によって行われました。この場をお借りしまして御礼申し上げます。

## 文献

- 1) Nagata, S.: DNA degradation in development and programmed cell death. *Annu. Rev. Immunol.*, 23 : 853-875, 2005
- 2) Kawane, K. et al.: Impaired thymic development in mouse embryos deficient in apoptotic DNA degradation. *Nature Immunol.*, 4 : 138-144, 2003
- 3) Kawane, K. et al.: Requirement of DNase II for definitive erythropoiesis in the mouse fetal liver. *Science*, 292 : 1546-1549, 2001
- 4) Yoshida, H. et al.: Lethal anemia caused by interferon-beta produced in mouse embryos carrying undigested DNA. *Nature Immunol.*, 6 : 49-56, 2005
- 5) Okabe, Y. et al.: Toll-like receptor-independent gene induction program activated by mammalian DNA escaped from apoptotic DNA degradation. *J. Exp. Med.*, 202 : 1333-1339, 2005
- 6) Feldmann, M. et al.: Rheumatoid arthritis. *Cell*, 85 : 307-310, 1996
- 7) Firestein, G. S.: Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423 : 356-361, 2003
- 8) Keffer, J. et al.: Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.*, 10 : 4025-4031, 1991
- 9) Kawane, K. et al.: Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. *Nature*, 443 : 998-1002, 2006

## ● 筆頭著者プロフィール ●

川根公樹：2003年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。1997年に同修士課程に入学して以来、長田重一教授のご指導のもと、DNA分解をテーマに研究を行い、現在に至る。一貫して、1つの興味深い現象（DNA分解）を対象に研究を行ってきたことに感謝し、幸せに思っている。

## Review

### Mesenchymal stromal cells

# Nurse-like cells reside in the synovial tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis

Takahiro Ochi<sup>1</sup>, Hideki Yoshikawa<sup>2</sup>, Tomoko Toyosaki-Maeda<sup>3</sup> and Peter E Lipsky<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sagamihara National Hospital, Sagamihara, Kanagawa, Japan

<sup>2</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University Medical School, Suita, Osaka, Japan

<sup>3</sup>Department of Immunology, Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co. Ltd, Osaka, Japan

<sup>4</sup>National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Bethesda, MD 20892, USA

Corresponding author: Takahiro Ochi, t-ochi@sagamihara-hosp.gr.jp

Published: 12 February 2007

This article is online at <http://arthritis-research.com/content/9/1/201>

© 2007 BioMed Central Ltd

*Arthritis Research & Therapy* 2007, **9**:201 (doi:10.1186/ar2105)

## Abstract

A major question concerning the immunopathology of rheumatoid arthritis is why the disease is localized to particular joints. A possible explanation could be the presence within the synovium of cells that foster inflammation or easy accessibility of the synovium to migratory disease enhancing cells. Within both the bone marrow and the synovium, fibroblastic stromal cells play an important role in supporting the differentiation and survival of normal cells, and also contribute to the pathologic processes. Among fibroblastic stromal cells in synovial tissue and bone marrow, nurse-like cells are a unique population having the specific capacity to promote pseudoemperipolesis (adhesion and holding beneath) of lymphocytes, and also the ability to promote the growth and function of some populations of lymphocytes and monocytes. Nurse-like cells could therefore contribute to the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, and may contribute to the localization of inflammation within specific joints. The present review considers the evidence that supports these possibilities.

## Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by immunologically enhanced inflammation and damage to articular structures [1,2]. Rheumatoid synovium is a site of intense inflammation, with active involvement by various populations of infiltrating lymphocytes, myeloid cells, and resident synovial fibroblasts or synoviocytes [1]. One question that has not been addressed is why RA preferentially affects certain joints. Although the explanation for the localization of rheumatoid inflammation to particular joints is not clear, one possibility relates to the presence within the synovium of resident cells that can promote inflammation. In addition, cells that can be induced to migrate from adjacent bone marrow structures may contribute to the

local facilitation and propagation of inflammation and bone damage. The present review will focus on one such population, the nurse-like cells (NLCs) that populate the rheumatoid synovium and bone marrow.

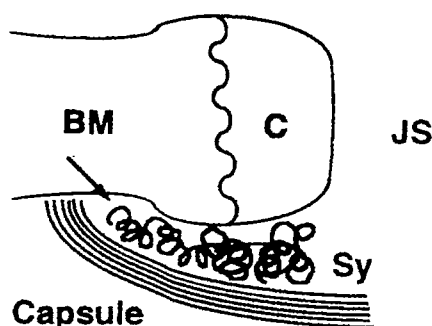
## Fibroblastic stromal cells in bone marrow and synovial tissue

Initially, to examine the relationship between the epiphyseal bone marrow and synovial tissue, we employed the animal model of collagen-induced arthritis [3]. Fibroblastic stromal cells (FSCs) in the bone marrow of Lewis rats were labeled with a fluorescent probe or <sup>3</sup>HTdr and were examined for their migration at the onset of arthritis [4]. Accompanying the induction of polyarthritis, a large number of labeled FSCs in bone marrow were found to migrate into the joint cavity through canals observed in the bare zone of the joint (Figure 1), and then to proliferate in the synovial tissue. This observation suggested the hypothesis that pathophysiological cells of RA could be produced in bone marrow, from which some of these cells could migrate into the joint space and potentially play roles in inflammation or tissue damage in and around articular structures. Based on these findings, we have studied FSCs of RA patients, comparing the characteristics of FSCs from bone marrow and FSCs from synovial tissue [5-7].

## Nurse-like cells found in bone marrow and synovial tissue

Among the FSCs derived from the bone marrow and synovium of RA patients, a population of NLCs was identified by the capacity to carry out pseudoemperipolesis. The

Figure 1



Migration of fibroblastic stromal cells from epiphyseal bone marrow (BM) into the joint space (JS) forming synovial (Sy) tissue in collagen-induced arthritis. C, cartilage.

function of the NLCs was reminiscent of thymic nurse cells [8,9], which have the capacity to interact with populations of thymic cells and gather them beneath their cell bodies in a process known as pseudoemperipolesis (adhesion and holding beneath). *In vivo*, such thymic nurse cells were thought to support the development and expansion of thymocytes and to also play a role in positive/negative selection of T cells in mouse and rat thymus. A very similar capacity to interact and support the maturation of some population of lymphocytes and monocytes was noted for FSCs of bone marrow [5,7] and for FSCs of synovial tissue [6,7] of RA patients, suggesting that the NLC function of FSCs could contribute to the pathophysiology of RA [7].

We established RA-NLC clones with the ability to promote pseudoemperipolesis from bone marrow [5] and synovial tissue [6] of RA patients. These RA-NLC clones were determined to be of mesenchymal origin, given that they expressed vimentin but not cytokeratin. They did not exhibit desmosomes or classical junctional complexes, both of which are characteristic features of epithelial cells. Elongated and branching mitochondria were present in the cytoplasm of the clones, and caveolae, which are unique to cells of mesenchymal origin, were present on the surface [5,6].

NLCs have a number of unique functional activities that could contribute to rheumatoid inflammation. Among these activities are their ability to promote antibody production by B cells, the capacity to protect lymphocytes from apoptosis, the ability to secrete large amounts of cytokines and chemokines that could promote the accumulation and activation of lymphocytes and monocytes, and their unique capacity to promote the differentiation of osteoclasts from myeloid precursors in a receptor activator of NF- $\kappa$ B/receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)-independent manner [10].

Multipotent mesenchymal stem cells from bone marrow were also found to exist in the synovial membrane [11-14]. Those

cells were shown to have multipotency to develop into various cells such as cartilage, bone, fat, and muscle. Although it is currently unknown whether these cells can differentiate into NLCs, RA-NLCs are a more differentiated population. Multipotential mesenchymal stem cells from the synovial fluid and bone marrow of patients with inflammatory and degenerative arthritis were reported to be negative for CD45 and to be positive for D7-FIB, CD13, CD105, CD55, and CD10 [13]; these mesenchymal stem cells therefore have a very different phenotype from that of RA-NLCs mentioned in the following.

### Surface phenotype of rheumatoid arthritis nurse-like cells

RA-NLC clones from bone marrow and synovial tissue [5-7] expressed CD29, CD44, CD49c, CD54, CD106, and HLA-A, HLA-B, and HLA-C (class I major histocompatibility complex), but did not express CD1a, CD18 (LFA-1), CD35, CD40, CD154, or CD56. RA-NLCs constitutively expressed CD106 after long-term culture in the absence of cytokine stimulation. Constitutive expression of CD106 appears to be a characteristic appearance of nurse cell lines, permitting them to be distinguished from fibroblasts [7]. Human dermal fibroblast also expressed CD29, CD49c, CD54, and class I major histocompatibility complex, whereas constitutive expression of CD106 was minimal. IFN $\gamma$  (100 U/ml) stimulation of RA-NLCs induced expression of CD40 and HLA-DR (class II major histocompatibility complex), but not expression of CD35 or CD154. The surface phenotype of RA-NLCs was therefore similar to that of FSCs derived from synovial tissue and bone marrow cells from non-RA controls. Namely, the phenotype of NLCs derived from osteoarthritis patients and human skin nurse cells was similar to that of RA-NLCs. Enhanced expression of CD106 and CD157 by IFN $\gamma$  (mentioned below) was the characteristic observation in RA-NLCs and was different from human dermal fibroblasts [7].

Expression of CD106 by RA-NLCs was modestly enhanced by culture with normal peripheral B cells, and was markedly enhanced by IFN $\gamma$ . In contrast, expression of CD106 by human dermal fibroblasts was much less marked after stimulation with IFN $\gamma$  or by culture with peripheral B cells. One of the features of NLCs is their capacity to promote the survival of B lymphocytes [5-7]. Such B-cell survival was reduced by a blocking anti-CD106 mAb to the same level as B cells cultured in medium alone.

One notable product of NLCs is human bone marrow fibroblastic stromal cell antigen 1 (BST-1). This product was originally cloned from a human bone marrow FSC cell line by surveying for any unknown factors [15], supporting the FSC-dependent growth of the murine pre-B-cell line DW34. A new growth factor was identified, having the ability to enhance DW34 cell growth, and it was designated BST-1 [16]. Human BST-1 is expressed in various tissues and cell

lines, such as umbilical vein endothelial cells, myeloid cells, as well as FSCs of bone marrow and also synovial cells in RA, but is not expressed in lymphoid cell lines. Notably, serum levels of BST-1 were higher (30-fold to 50-fold) in 7% of RA patients than in non-RA samples [17]. Human BST-1 was later designed as CD157, and the human *Bst-1* gene was assigned to chromosome 4q15, regulating humoral immune responses *in vivo* [18]. Expression of CD157 (BST-1) was detected on all RA-NLCs, as well as on human dermal fibroblasts. Expression of CD157 by RA-NLCs, but not by dermal fibroblasts, was enhanced by IFN $\gamma$ . This enhancement was much more marked with bone marrow-derived RA-NLCs compared with synovium-derived RA-NLCs. It should be noted that expression of CD106 and CD157 mRNA was found in all RA-NLC clones. Soluble CD157 together with RA-NLCs further increased the survival of B cells, which was reduced by a blocking anti-CD157 polyclonal antibody [7].

### Cytokine production by nurse-like cells of RA patients

RA-NLCs produced numerous cytokines [5-7]. RA-NLCs from both bone marrow and synovial tissue produced detectable levels of IL-6, IL-8, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and the production of IL-6 and IL-8 was quite robust. RA-NLCs from bone marrow but not synovial tissue produced IL-7, whereas RA-NLCs from synovial tissue produced granulocyte colony-stimulating factor and a greater amount of IL-6. Regulation of the production of cytokines was examined by co-culture of RA-NLCs from synovial tissue in direct contact with B cells. Secretion of IL-6, IL-8, granulocyte colony-stimulating factor, and GM-CSF was markedly increased by co-culture with B cells. IL-1 $\beta$  and TNF were only detected in the culture supernatants after co-culture with B cells. The effect of co-culture with B lymphocytes on the secretion of cytokines and immunoglobulin production by the B cells were examined under various culture conditions [5-7] (Table 1). After co-culture with B cells, the levels of IL-6, IL-8, granulocyte colony-stimulating factor, GM-CSF, and the levels of IgM were increased, and IL-1 $\beta$  and TNF were detected. Direct contact with the B-cell clone was required for RA-NLCs to produce IL-1 $\beta$  and TNF and higher levels of the other cytokines.

### Inhibition of spontaneous apoptosis of lymphocytes and the effect of adhesion molecules

RA-NLCs were found to promote lymphocyte viability. Although peripheral blood B cells cultured in medium alone rapidly died, culture of B cells with RA-NLCs markedly increased the B-cell viability. The loss of viability of B cells cultured alone related to the induction of apoptosis, whereas co-culture of B cells with RA-NLCs substantially blocked their apoptosis. The mechanism of the prevention of apoptosis of B cells involved the contact-dependent upregulation of Bcl-x $_L$  by RA-NLCs [19].

The regulation of pseudoemperipolesis (adhesion and holding beneath) by RA-NLCs was examined using MC/car cells and a cloned RA-NLC line from synovial tissue [20]. Pretreatment with anti-CD29 (integrin  $\beta_1$  chain) or anti-CD49d (integrin  $\alpha_4$  chain) reduced adhesion by MC/car cells by approximately 50%. This result indicated that integrin  $\alpha_4\beta_1$  (very late antigen 4) on MC/car cells was involved, at least in part, in the cells' ability to participate in pseudoemperipolesis with RA-NLCs, although such interactions were not involved in IL-6 and IL-8 production by RA-NLCs. Pretreatment of MC/car cells with the Rho-specific inhibitor C3 transferase significantly inhibited the migration of MC/car cells underneath RA-NLCs in a concentration-dependent manner, whereas the same treatment did not inhibit the adhesion of the MC/car cells to RA-NLCs. In addition, RA-NLCs produced comparable levels of IL-6 and IL-8 when co-cultured with C3-treated transmigration-defective MC/car cells. The processes of pseudoemperipolesis, adhesion and holding beneath were therefore thought to be independent events [20]. Moreover, very late antigen 4 ( $\alpha_4\beta_1$ )-independent lymphocyte adhesion and not holding beneath induced the enhanced proinflammatory cytokine production by the RA-NLCs [20].

Regarding NLCs, another group reported that CD14(+) monocytes could differentiate into NLCs and support the viability of chronic lymphocytic leukemia B cells [21-23], and also support the viability of primary B cells in RA [24,25]. These effects were dependent on interactions between RA-NLC-expressed CD106 and B-cell-expressed very late antigen 4 [24], which were quite similar to the interactions between RA-NLCs and B cells we had previously reported [7]. Although the other group's NLCs were identified to be derived from CD14 myelomonocytic cells [22,23,25] we have not yet clarified the stem cell of our RA-NLCs, but it clearly appears to be of mesenchymal origin [5,6].

### RANKL-independent differentiation of osteoclast-like cells supported by RA nurse-like cells

RA-NLCs also promoted a specific pathway of the differentiation of CD14(+) monocytes. After 3-4 weeks of co-culture, CD14(+) monocytes differentiated into tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)(+) mononuclear cells with abundant cytoplasm and an off-center nucleus without the involvement of RANKL. It was noted that RA-NLCs supported such differentiation of peripheral blood CD14(+) monocytes not only from RA patients, but also from normal control subjects [10]. The second step of differentiation from such TRAP(+) mononuclear cells into multinucleated bone-resorbing giant cells (osteoclast-like cells) could also be induced without RANKL in the presence of IL-3, IL-5, IL-7, or GM-CSF, and was inhibited by mAb to each cytokine [10]. Differentiation of these TRAP(+) mononuclear cells into multinucleated bone-resorbing giant cells could also be promoted by macrophage colony-stimulating factor and RANKL [26].