

with chronic granulomatous disease.  
 Pediatr Int 52(3):e134-6, 2010

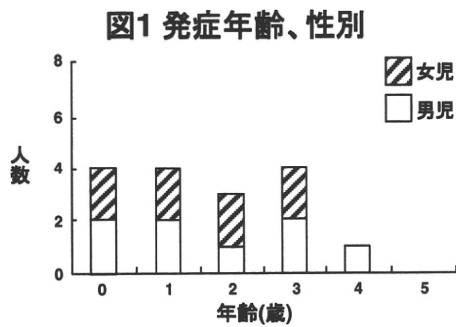
2.学会発表

1.佐藤 薫、石井雅宏、市川 俊、保科隆之、齋藤光正、原 寿郎、楠原浩一. PFAPA 症候群 16 例の臨床的検討 第 42 回日本小児感染症学会 2010 年 11 月、仙台

2. 楠原浩一.PFAPA の診断と治療第 3 回自己炎症疾患研究会 2010 年 8 月、東京

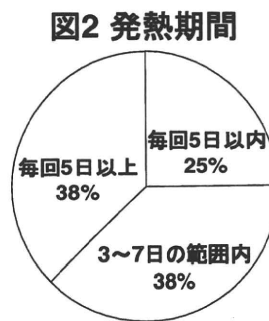
G.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他なし



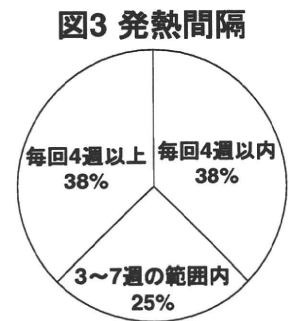
	平均発症年齢	男女比
今回	2.0歳	1:1
米国*	3.3歳	3:2

\*Feder et al. (Acta Paediatr 2010, n=105)



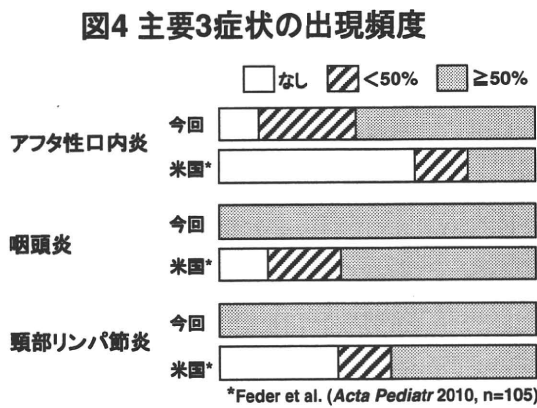
平均発熱期間
今回 : 5.1日
米国*: 4.1日

\*Feder et al. (Acta Paediatr 2010, n=105)

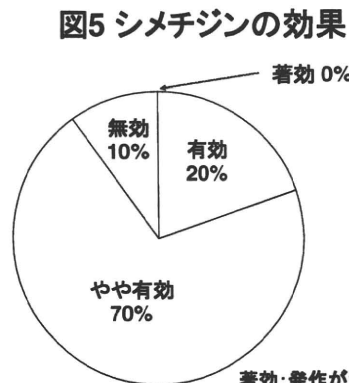


平均発熱間隔
今回 : 4.4週間
米国*: 4.2週間

\*Feder et al. (Acta Paediatr 2010, n=105)

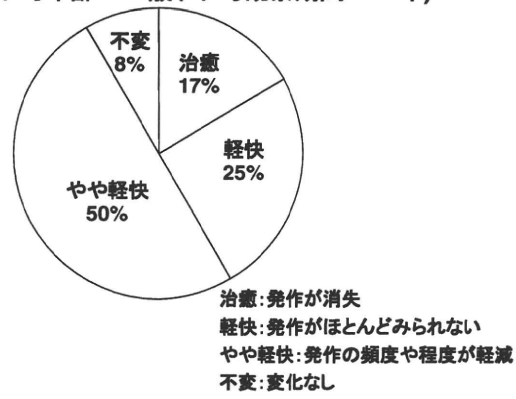


\*Feder et al. (Acta Paediatr 2010, n=105)



著効:発作が消失  
 やや有効:発作の頻度や程度が軽減  
 有効:発作がほとんどみられない  
 無効:変化なし

図6 1年以上経過観察例の現在の状態  
(平均年齢=8.1歳、平均観察期間=3.3年)



厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)の病態解明と診断基準作成に関する研究  
分担研究項目：自己炎症性疾患の鑑別に有用なバイオマーカーの検討

分担研究者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授  
研究協力者 山崎 雄一 鹿児島大学医歯学総合研究科 大学院

研究要旨

若年性特発性関節炎 JIA の関節型 JIA(aJIA)、全身型 JIA(sJIA)、遺伝子変異が確認された早期発症サルコイドーシス(EOS)及び家族性地中海熱(FMF)を対象に、IL-6、S100A12、VEGF などのバイオマーカーを測定し、鑑別診断における有用性を検討した。その結果、活動期の検討では、①S100A12 高値(1400ng/ml 以上)かつ VEGF 高値(2000pg/ml 以上)例では sJIA が、②S100A12 高値で VEGF が中等値(<1000pg/ml)の場合は FMF が、③S100A12 と VEGF の両者が<1000(それぞれ ng/ml、pg/ml)の場合は EOS の可能性が考えられた。また、寛解期の S100A12 高値例では FMF の可能性が示唆された。また、S10012A が FMF と sJIA の両疾患で高値であったことは、両疾患には好中球が関与する類似した病態があり、sJIA の自己炎症疾患としての可能性を示唆していた。

A. 研究目的

発熱を主徴とする炎症性疾患のうち、自然免疫の炎症過程にかかわる蛋白異常を原因とする疾患として、1997年に初めて家族性地中海熱 FMF が報告された。また、その2年には変異した *TNFRSF1* を責任遺伝子とする TRAPS を Kastner らが報告し、その際に「自己炎症」という表記が行われた。以来、Blau 症候群/EOS、CAPS、高IgD 症候群など、さまざまな自己炎症疾患の報告が相次いでいる。

一方、自己炎症性疾患の病態が明らかになるにつれて、従来から自己免疫疾患と考えられてきたリウマチ性疾患の中にも、自己炎症性疾患と類似した病態をもつものがあることが明らかとなり、特にベーチェット病、成人発症スティル病、痛風などで、自己炎症性疾患としての可能性が検討されている。

若年性特発性関節炎 JIA の一病型で、JIA の半数を占める全身型 JIA(sJIA)もその一つである。sJIA の急性期には高熱と好中球の異常増加が必須所見であり、一過性・反復性の自然経過、IL-1/IL-18 の関与、自己抗体陰性など、自己炎症性疾患としての

表 1：当科における自己炎症疾患

疾患	性	発症	診断年齢	初期診断
EOS	男	1y	10y	sJIA
	男	8m	12y	sJIA
	男	6m	15y	aJIA
	男	1y8m	9y	sJIA
	女	3y8m	8y	aJIA
	女	3y6m	10y	aJIA
	女	7y	16y	sJIA
FMF	女	7y3m	20y	HSP
	女	4y9m	9y	sJIA
	女	4y	17y	sJIA
TRAPS	男	6m	10y	sJIA
	女	3y	4y	sJIA
CAPS	男	1m	13y	sJIA

特徴を有しており(Takei S, *Inflammation and Regeneration*, 2011)、自己炎症疾患と

しての可能性が sJIA で検討され始めている。

一方、JIA は小児リウマチ性疾患の中で最も多い疾患であるが、その診断は容易ではない。JIA には特異的な診断マーカーがないため、診断のためには除外診断が必要であるが、近年では鑑別疾患としての自己炎症疾患の重要性が増してきた。しかし、自己炎症性疾患に対する認知・理解はまだ不十分であり、実際に、当科で遺伝子変異を確認した自己炎症性疾患 13 例のうち、12 例は前医で JIA と診断されていた(表 1)。

そこで本研究では、当科で診断した JIA(関節型 JIA、全身型 JIA)と自己炎症性疾患(家族性地中海熱 FMF、若年発症サルコイドーシス EOS)を対象に、その活動期や寛解期における血中バイオマーカーを測定し、鑑別診断における有用性を検討する。

## B. 研究方法

対象は、本研究への参加に同意が得られた JIA、FMF、EOS である。検体は病態活動期、寛解期に採血し、血清分離後-56°Cの deep freezer で保管した。測定に当たっては検体を溶解し、IL-6、S100A12、VEGF、TNF $\alpha$ を ELISA キットにて測定した。

解析にあたっては、関節型 JIA (a-JIA) 8 例、全身型 JIA (s-JIA) 12 例、FMF 3 例、EOS 5 例から得られた検体を活動期 (CRP 1mg/dl 以上) と寛解期 (CRP 1mg/dl 未満) に分けて検討した。また、CRP 値で活動期と寛解期をわけて検討したことから、CRP に影響する感染症 (副鼻腔炎、インフルエンザ、腸炎) に罹患していた記載のある検体は除外した。

(倫理的配慮)本研究は鹿児島大学医学部・歯学部附属病院臨床研究倫理委員会で審査され了承されたものである。

## C. 研究結果

活動期 (CRP 1mg/dl 以上) における s-JIA の CRP 値は、a-JIA、EOS、FMF より有意に高かったが、IL-6 は各疾患群間に有意差は認めなかった(図 1)。一方、S100A12 は、EOS と比べると、a-JIA、s-JIA、FMF で有意に高く、特に FMF

と s-JIA では高値であった。一方、VEGF は s-JIA が有意に高値を示し、FMF を含む他の疾患群間とも有意差を示した。

寛解期 (CRP 1mg/dl 未満) のバイオマーカーの検討では (図 2)、s-JIA では IL-6 が、FMF では S100A12 が他の疾患群よりも有意に高い値を示した。一方、VEGF では、対象とした 4 疾患のいずれでも低い値を示し、疾患群間にも有意差はなかった。ただ、s-JIA で活動期と寛解期を比較すると、CRP だけでなく、S100A12、VEGF とも s JIA の活動性に一致して変化した

## D. 考案

活動期の検討では、疾患活動期に S100A12 と VEGF の両者を同時に測定することで、① S100A12 が高値 (1400ng/ml 以上) でかつ VEGF も高値 (2000pg/ml 以上) であれば s-JIA が、② S100A12 が高値だが VEGF が中等度高値 (1000pg/ml を超えない) 場合は FMF が、③ S100A12 と VEGF の両者が 1000 (それぞれ ng/ml、pg/ml) を超えない場合は EOS と考えられ、これらのバイオマーカーが、sJIA、FMF、EOS の鑑別に有用である可能性がある。特に、当科で診断した EOS の前医での初期診断がすべて JIA であったことから(表 1)、特に JIA と EOS の鑑別に有用であることが示唆された。

寛解期での検討では、sJIA では CRP 値が 1mg/dl 未満であっても IL-6 が高値を示す例があった。しかし、検討例のなかに tocilizumab (TCZ) (抗 IL-6 受容体抗体) で治療されている症例が含まれており、TCZ が受容体を block したために血中に増加した IL-6 を測定した可能性も否定できない。

S100A12 は、他の疾患と異なり、FMF では CRP が低値 (1mg/dl 未満) であっても高い値を示した。このことは、CRP は陰性時にも腹痛発作を反復する例では、S100A12 が FMF 診断において有用なバイオマーカーとなる可能性がある。一方、今回の研究対象となった FMF 患児は 2 例のみで、それぞれコルヒチン未開始例とコルヒチン抵抗性の症例であった。

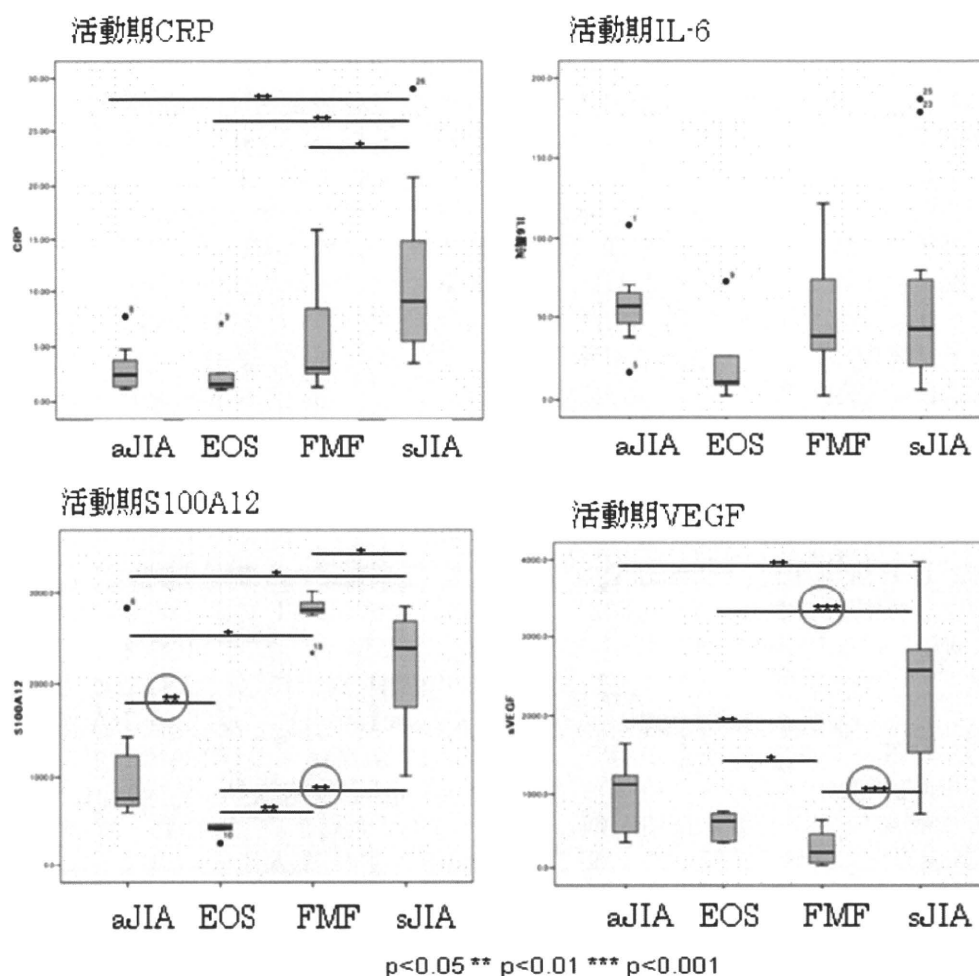


図1：活動期のJIA、EOS、FMFにおけるバイオマーカー

S100A12はコルヒチン有効例や、加齢とともに発作が減少する例においては低下すること、逆にコルヒチン無効例では低下しないことが報告されており、今後、症例を増やして検討するとともに、コルヒチン有効例での変化も確認することが必要であろう。

S100A12は、S100蛋白ファミリーのひとつであり、顆粒球や骨髄に豊富に存在し、pro-inflammatory サイトカインとしての働きをもつ。S100A12は、自己炎症疾患のなかではFMF、それ以外では活動期のsJIAで高値であることについては既に報告があるが、S100A12はヒトにおいて顆粒球や骨髄以外の組織(肝臓、腎臓、肺など)には分布していないことから、sJIAとFMFの病態における顆粒球の関与、sJIAにおいてはFMF

との類似性を示唆しており、実際に、sJIAとFMFの合併例の報告も見られる。

今後は症例を増やし、またCAPSやTRAPS、HIDS、PFAPAなどの他の自己炎症性疾患の検討を加えていく予定である。

#### E. 結論

- 1) 自己炎症疾患の鑑別に、S100A12とVEGFなどのバイオマーカーは有用である。
- 2) 活動期では、S100A12とVEGFの組み合わせで、sJIA,FMF,aJIA、EOSを鑑別できる可能性が示された。
- 3) 寛解期には、S100A12がFMFの診断に有用である可能性がある。
- 4) S100A12の動態から、sJIAとFMFの病態の類似性が示された。

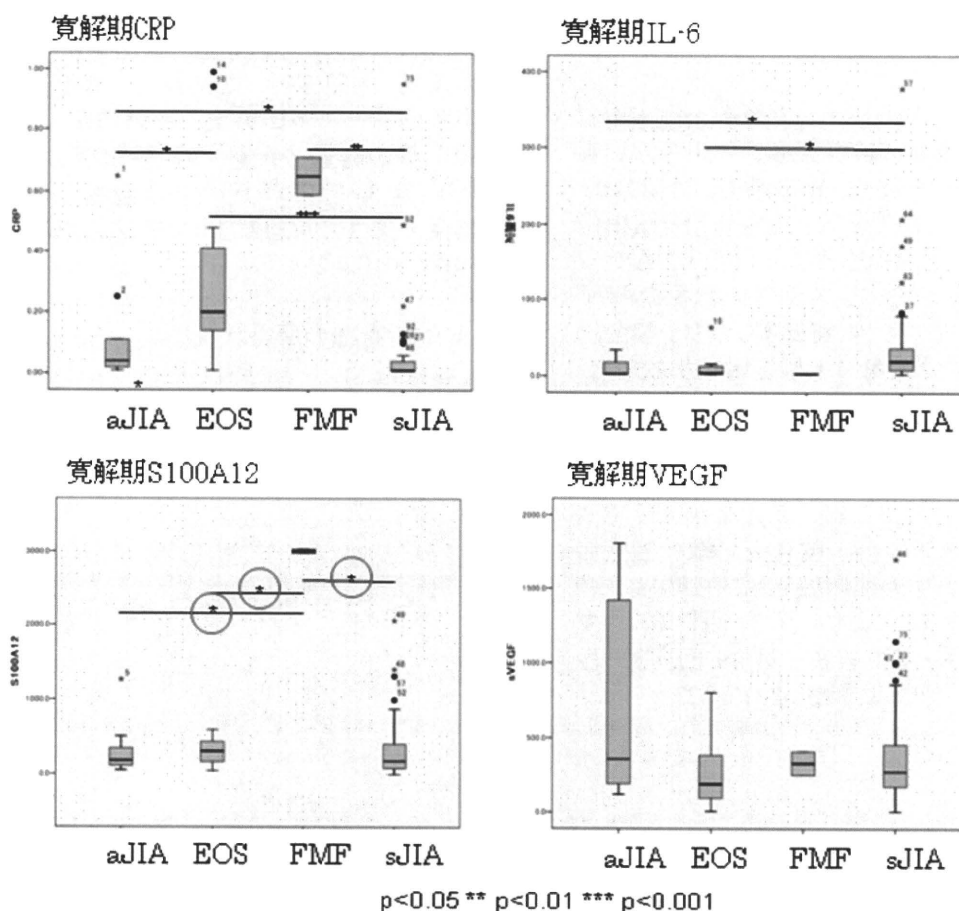


図 2 : 寛解期の JIA、EOS、FMF におけるバイオマーカー

## F. 研究発表

### 1 論文発表

- 1) 武井修治. 自己炎症疾患における IL-1 阻害療法. 最新医学 2010; 66: 221-228.
- 2) 武井修治. 全身型若年性特発性関節炎. 小児科 51(5):628-629,2010.
- 3) Takei S. Systemic JIA as an auto-inflammatory disease. Inflammation and Regeneration 2011; 31: 52-65
- 4) 武井修治. 若年性特発性関節炎(JIA). リウマチ診療の要点と盲点. (岩本幸英、監修、木村友厚 編集)、文光堂、東京、2010.5, p68-70.
- 5) 武井修治. 若年性関節炎へのアプローチ. リウマチ病学テキスト, (日本リウマチ学会生涯教育委員会 編集), 日本リウマチ財団教育研修委員会, 診断と治療社、東京、2010.9, p48-50.
- 6) 山崎雄一、武井修治. 膠原病に見られる発疹. 小児内科 42(1):84-88,2010

- 7) 武井修治. 小児における生物学的製剤の現状と将来像. アレルギー・免疫 17(2):172-179,2010.
- 8) 武井修治. 若年性特発性関節炎に対する抗体療法. 治療学 44(2):185-190,2010.
- 9) 武井修治. 若年性特発性関節炎. 関節リウマチ(第 2 版) 日本臨床 68(増 5)550-557,2010.

### 2 学会発表

- 1) 武井修治. 臨床から見た Auto-immunity と Autoinflammation. 第 31 回日本炎症・再生学会. 東京都. 2010.8.6
- 2) 山崎雄一、武井修治. 全身型 JIA は自己炎症疾患か? 第 3 回成人発症ステイル病(AOSD)研究会 東京 2010.10.16
- 3) 鋤田直美、安村純子、山崎雄一、赤池治美、嶽崎智子、野中由希子、根路銘安仁、今中啓之、武井修治. Drug-free 寛解率からみた JIA250 例の難治性因子. 第 54 回

- 日本リウマチ学会総会・学術集会／第 19 回国際リウマチシンポジウム 神戸 2010.4.22
- 4) 西本憲弘、河田祐一、李慧敏、青木千恵子、安達康雄、杉野英彦、今川智之、森雅亮、富板美奈子、岩田直美、村田卓士、三好麻里、相原雄幸、武井修治、横田俊平. 全身型 JIA 患者における DNA チップを用いたトシリズマブの治療効果予測の可能性. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 19 回国際リウマチシンポジウム 神戸 2010.4.22
- 5) 末松梨絵、大田明英、松浦江美、高橋裕樹、藤井隆夫、堀内孝彦、簗田清次、石ヶ坪良明、大田俊行、武井修治、長澤浩平. 成人スチル病・軟骨炎・掌蹠膿疱症成人 Still 病の臨床像と治療の現状 多施設調査の結果より. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 19 回国際リウマチシンポジウム 神戸 2010.4.23
- 6) 大田明英、末松梨絵、松浦江美、高橋裕樹、藤井隆夫、堀内孝彦、簗田清次、石ヶ坪良明、大田俊行、武井修治、井上久子、小荒田秀一、多田芳史、長澤浩平. 成人 Still 病の経過と予後 多施設調査の結果より. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 19 回国際リウマチシンポジウム 神戸 2010.4.23

#### G. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

炎症性疾患の病態における TNF  $\alpha$  とインターロイキン 1 $\beta$  の相互作用に関する基礎的研究

分担研究者 簗田清次 自治医科大学内科学講座アレルギー・膠原病学部門 教授

### 【研究要旨】

tumor necrosis factor (TNF) 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) は、TNF receptor 1 (TNFR1) の異常により、発熱、皮疹、関節痛、漿膜炎などの多彩な症状を繰り返す遺伝性の自己炎症性疾患であるが、現在でも TRAPS の病態メカニズムは十分解明されていない。我々の検討では、TNF 阻害薬を使用した関節リウマチ患者において、6 ヶ月後の評価で有効と判断された患者は、無効群と比して、炎症誘発性サイトカインの一つである血中 IL-33 濃度が有意に低下していた。また、TNF 阻害薬有効群では、関節液中の IL-33 濃度が著明に低下しており、関節液中の IL-33 と IL-1 $\beta$  濃度とに有意な正の相関関係を認めた。また、関節リウマチ患者線維芽細胞様滑膜細胞 (fibroblast-like synoviocyte; FLS) における IL-33 遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べたところ、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  刺激でのみ IL-33 遺伝子発現の増加を認めた。さらに、関節リウマチ患者 FLS の IL-33 遺伝子発現に対する TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の作用について検討したところ、TNF  $\alpha$  または IL-1 $\beta$  単独刺激において、IL-1 $\beta$  刺激では TNF  $\alpha$  よりも高い IL-33 遺伝子発現が誘導されたが、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  共刺激において最も高い IL-33 遺伝子発現が誘導された。これらの検討結果より、炎症誘発性サイトカインの一つである IL-33 は炎症性疾患の病態形成に係わるキープレイヤーであり、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  が IL-33 の発現をコントロールするサイトカインカスケードの上流に存在することから、TRAPS の治療に IL-33 阻害が有効である可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

tumor necrosis factor (TNF) 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) は、TNF receptor 1 (TNFR1) の異常により、発熱、皮疹、関節痛、漿膜炎などの多彩な症状を繰り返す遺伝性の自己炎症性疾患である。TNF  $\alpha$  は代表的な炎症誘発性サイトカインの一つであり、TNFR1 は TNF  $\alpha$  の受容体の一つである。これまで TRAPS

の病態メカニズムとして提唱されていたのが shedding 仮説である。TNFR1 の細胞外ドメインが遺伝子変異により立体構造の変化をきたし、TNF  $\alpha$  の刺激を受けても、細胞表面の TNFR1 が切断されず、正常ではアンタゴニストとして作用する可溶性 TNFR1 の産生が低下することにより、TNF  $\alpha$  の刺激が持続することで炎症反応が継続するというのが shedding 仮説で



ある。しかし、TRAPS には、血清中可溶性 TNFR1 の産生が低下していない症例や TNF 阻害薬が無効な症例も含まれており、shedding 仮説のみでは TRAPS の病態を説明できないことが明らかになった。

現在有力な TRAPS の病態メカニズムは協調仮説である。変異 TNFR1 は TNF  $\alpha$  の受容体としては機能せず、ホモオリゴマーを形成して細胞内に蓄積されて TNF  $\alpha$  非依存性に炎症シグナルを活性化させるが、toll-like 受容体 (TLR) のような自然免疫受容体からのシグナルも関与し、TNF  $\alpha$  非依存性にインターロイキン 1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) などの炎症誘発性サイトカインが産生される。この協調仮説は、臨床において、TRAPS で TNF 阻害薬の効果が部分的であり、一部で IL-1 阻害薬が有効な症例も存在することと合致する。

インターロイキン 33 (IL-33) は IL-1 ファミリーに属し、NF- $\kappa$ B や MAP キナーゼシグナル活性を介して炎症に関与する炎症誘発性サイトカインの一つである。我々は、慢性炎症性疾患の一つである関節リウマチ患者血清および関節滑膜組織より培養した線維芽細胞様滑膜細胞 (fibroblast-like synoviocyte; FLS) を用いて、TNF  $\alpha$  および IL-1  $\beta$  の炎症性疾患の病態における相互作用について検討した。

## B. 研究方法

当施設に通院中の関節リウマチ患者で、治療経過中に TNF 阻害薬を使用した 34 人に対して 6 ヶ月後に治療効果を判定した。治療効果については、Disease activity score 28 (DAS28) を用いた EULAR (the European league

against rheumatism) 改善基準を用いた。

6 ヶ月後の評価で有効または無効と判断された全患者について血清中 IL-33 濃度を ELISA 法を用いて調べた。患者血清については、リウマトイド因子の ELISA 法に対する影響を排除するため、プロテイン A セファロースビーズを用いて、患者血清中リウマトイド因子を除去した。リウマトイド因子の除去については、RAPA (rheumatoid arthritis particle agglutination) 検査を用いて、リウマトイド因子が陰性であることを確認した。

関節リウマチ患者の関節液中の TNF  $\alpha$ 、IL-1  $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-6、IL-17、IL-33 濃度を ELISA 法を用いて調べた。

当施設で人工膝関節置換術を施行された 6 患者より滑膜組織を採取し、液体培地で継代することにより FLS に純化させて、in vitro でサイトカイン刺激を行い、関節リウマチ患者 FLS における IL-33 遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べた。関節リウマチ患者 FLS を TNF  $\alpha$ 、IL-1  $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-12、IL-17、IL-33 にて刺激し、6 時間および 18 時間後に FLS を回収し、FLS より総メッセージ RNA (total mRNA) を抽出した。Total mRNA より cDNA を合成し、FLS における IL-33 遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べた。

さらに、関節リウマチ患者 FLS の IL-33 遺伝子発現に対する TNF  $\alpha$  および IL-1  $\beta$  の作用について検討するため、TNF  $\alpha$  または IL-1  $\beta$  単独刺激、TNF  $\alpha$  および IL-1  $\beta$  の共刺激を行い、0、1、6、18 時間後に FLS を回収した。回収した FLS より total mRNA を抽出し、total mRNA より cDNA を合成し、FLS における IL-33

遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べた。

なお本研究計画は、自治医科大学倫理審査委員会の承認を得ており、患者検体の採取と使用については、患者のインフォームドコンセントを得た上で使用した。

### C. 研究結果

当施設に通院中の関節リウマチ患者 34 人に対して TNF 阻害薬を使用した。6 ヶ月後の評価で 16 人が有効、18 人が無効と判断された。6 ヶ月後の TNF 阻害薬無効群と比して、TNF 阻害薬有効群では有意に血中 IL-33 濃度が低下していた。統計学的に有意ではなかったが、TNF 阻害薬有効群では、関節液中 IL-33 濃度が著明に低下していた患者が含まれていた。また、関節液中 IL-33 濃度は関節液中 IL-1 $\beta$  濃度と有意な正の相関関係を認めた。

次に、人工膝関節置換術施行患者より採取した関節リウマチ患者滑膜組織より培養した FLS を用い、*in vitro* でサイトカイン刺激を行い、関節リウマチ患者 FLS における IL-33 遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べた。関節リウマチ患者 FLS を TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-12、IL-17、IL-33 にて刺激し、6 時間および 18 時間後の IL-33 遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べたところ、TNF $\alpha$  および IL-1 $\beta$  のみ IL-33 遺伝子発現の増加を認めた。

さらに、関節リウマチ患者 FLS の IL-33 遺伝子発現に対する TNF $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の作用について検討した。TNF $\alpha$  または IL-1 $\beta$  単独刺激では、IL-1 $\beta$  は TNF $\alpha$  よりも高い IL-33 遺伝子発現を誘導した。また、TNF $\alpha$  および

IL-1 $\beta$  共刺激において最も高い IL-33 遺伝子発現が誘導された。

### D. 考察

TRAPS の病態メカニズムの一つとして提唱されている shedding 仮説では、TNFR1 の細胞外ドメインが遺伝子変異により立体構造の変化をきたし、TNF $\alpha$  の刺激を受けても、細胞表面の TNFR1 が切断されず、正常ではアンタゴニストとして作用する可溶性 TNFR1 の産生が低下することにより、TNF $\alpha$  の刺激が持続することで炎症反応が継続する。そのため、shedding 仮説によれば、TRAPS 患者の血清中可溶性 TNFR1 は低下し、TNF $\alpha$  は上昇すると考えられる。しかし、TRAPS には、血清中可溶性 TNFR1 の産生が低下していない症例や TNF 阻害薬が無効な症例も含まれており、shedding 仮説のみでは TRAPS の病態を説明できないことが判明した。一方で、新たに提唱されている TRAPS の病態メカニズムは協調仮説である。変異 TNFR1 は TNF $\alpha$  の受容体としては機能せず、TNF $\alpha$  非依存性に IL-1 $\beta$  などの炎症誘発性サイトカインが産生される。従来の shedding 仮説や協調仮説は、臨床において、TRAPS で TNF 阻害薬の効果が部分的であり、一部で IL-1 阻害薬が有効な症例も存在することから、いずれも TRAPS の病態を部分的には説明しうるものであり、そのことこそ、TRAPS が単なる一遺伝子の変異で起こる単純な病態ではなく、多くの亜型を含む一連の症候群であることを物語っている。

IL-33 は IL-1 ファミリーに属し、NF- $\kappa$ B や MAP キナーゼシグナル活性を介して炎症に関与する炎症誘発性サイトカインの一つである。

我々の検討では、TNF 阻害薬を使用した関節リウマチ患者において、6 ヶ月後の評価で有効と判断された患者は、無効群と比して、有意に血中 IL-33 濃度が低下していた。また、TNF 阻害薬有効群では、関節液中 IL-33 濃度が著明に低下しており、関節液中 IL-33 濃度は関節液中 IL-1 $\beta$  濃度と有意な正の相関関係を認めた。また、人工膝関節置換術施行患者より採取した関節リウマチ患者滑膜組織より培養した FLS を用い、in vitro でサイトカイン刺激を行い、関節リウマチ患者 FLS における IL-33 遺伝子発現を定量的 PCR 法を用いて調べたところ、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  のみ IL-33 遺伝子発現の増加を認めた。これらの検討結果より、IL-33 は炎症性疾患の病態形成に係わるキープレイヤーであり、IL-33 の発現をコントロールするサイトカインカスケードの上流に、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  が存在することが示唆された。

さらに、関節リウマチ患者 FLS の IL-33 遺伝子発現に対する TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の作用について検討したところ、TNF  $\alpha$  または IL-1 $\beta$  単独刺激において、IL-1 $\beta$  刺激では TNF  $\alpha$  よりも高い IL-33 遺伝子発現が誘導されたが、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  共刺激において最も高い IL-33 遺伝子発現が誘導された。これらの検討結果より、IL-33 の発現には TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  が関与するが、IL-33 の発現における TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の関与については部分的であり、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  がそれぞれ異なるメカニズムで IL-33 の発現に関与することが示唆された。

## E. 結論

TRAPS の病態メカニズムは現時点においても不明であり、従来の shedding 仮説や協調仮説は、いずれも TRAPS の病態を部分的に説明しうるものに過ぎない。我々の検討から、炎症誘発性サイトカインの一つである IL-33 は炎症性疾患の病態形成に係わるキープレイヤーであり、TNF  $\alpha$  および IL-1 $\beta$  が IL-33 の発現をコントロールするサイトカインカスケードの上流に存在することから、TRAPS の治療に IL-33 阻害が有効である可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・Nagashima, T., Imai, T., Matsumoto, K., Onishi, S., Takatori, S., Iwamoto, M., Minota, S.: Acute acalculous cholecystitis in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 30:1549-50, 2010.

・Matsuyama, Y., Okazaki, H., Tamemoto, H., Kimura, H., Kamata, Y., Nagatani, K., Nagashima, T., Hayakawa, M., Iwamoto, M., Yoshio, T., Tominaga, S., Minota, S.: Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 37:18-25, 2010.

・Nagashima, T., Minota, S.: Autoimmune hepatitis and adult-onset Still's disease: can they coexist?. *Clin Rheumatol* 29:449-50, 2010.

・Ikenoya, K., Iwamoto, M., Minota, S.: Is

Chlamydia pneumoniae the causative agent of microscopic polyangiitis?. *Nephrol Dial Transplant* 25(5):1725-6, 2010.

• Hosoya, Y., Minota, S., Alan Lefor, Sakuma, K., Aoki, Y., Kamimura, T., Niwa, Y., Kajii, E., Kanai, N., Yasuda, Y.: Resolution of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis after resection of gastric cancer. *Mod Rheumatol* 20:102-105, 2010.

• Nagashima, T., Iwamoto, M., Minota, S.: Antisynthetase syndrome associated with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]

• Iwamoto, M., Minota, S.: Successful treatment with very low-dose etanercept in a patient with etanercept-induced liver dysfunction. *Rheumatol Int* 31: 561-562, 2010.

• Iwamoto, M., Honma, S., Asano, Y., Minota, S.: Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int* 31: 559-560, 2010.

• Nagashima, T., Minota, S.: Is polymyositis or dermatomyositis in patients with rheumatoid arthritis induced or unveiled by anti-tumor necrosis factor treatment? *Clin Rheumatol* 29:819-820, 2010.

• Nagashima, T., Minota, S.: Tocilizumab for rheumatoid arthritis with chronic

hepatitis B virus infection without antiviral therapy. *J Rheumatol* 37: 1066, 2010.

• Onishi, S., Nagashima, T., Kimura, H., Matsuyama, Y., Yoshio, T., Minota, S.: Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome induced in a case by interferon- $\alpha$  used for the treatment of hepatitis C. *Lupus* 19:753-755, 2010.

• Nagashima, T., Minota, S.: Anticyclic citrullinated peptide antibodies as markers of erosive arthritis in antisynthetase syndrome. Authors' reply. *J Rheumatol* 37:9:1967-8, 2010.

• Honne, K., Maruyama, A., Onishi, S., Nagashima, T., Minota, S.: Simultaneous pneumatois cystoides intestinalis and pneumomediastinum in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 37(10):2194-2195, 2010.

• 岩本雅弘, 吉尾卓, 青木葉子, 長嶋孝夫, 岡崎仁昭, 上村健, 大西佐知子, 星野東明, 高鳥志乃, 簗田清次: ビスホスホネート週1回製剤切替え前後における患者嗜好調査. *Osteoporosis Jpn* 18(3):221-226, 2010.

• Onishi, S., Yoshio, T., Nagashima, T., Minota, S.: Decrease in the levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Japanese patients with rheumatoid arthritis who responded to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Mod. Rheumatol* 20:528-30, 2010.

## 2. 学会発表

- ・大西佐知子, 吉尾卓, 岩本雅弘, 箕田清次 : 抗 TNF  $\alpha$  療法による関節リウマチ患者の脂質変化. 第 107 回日本内科学会総会, 東京, 2010 年 4 月 10 日.
- ・丸山暁人, 箕田清次 : ドクターによる生物学的製剤の好み. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010 年 4 月 22 日.
- ・釜田康行, 岩本雅弘, 箕田清次 : 膠原病に起因する阻血四肢に対する末梢血単核細胞の繰り返し移植による血管新生療法. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010 年 4 月 22 日.
- ・松山泰, 岡崎仁昭, 木村洋貴, 永谷勝也, 釜田康行, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 吉尾卓, 箕田清次 : リウマチ血清および関節液での IL-33 測定系の確立と疾患活動性との相関. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010 年 4 月 24 日. (会誌 P533, 2010)
- ・松山泰, 箕田清次 : 自己免疫疾患における血清 IL-33、ST2 濃度の変化. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010 年 5 月 8 日.
- ・長嶋孝夫, 箕田清次 : エタネルセプトにより乾癬様皮疹を生じた関節リウマチの 1 例. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010 年 5 月 8 日.
- ・Kamata, Y., Iwamoto, M., Muroi, K., Minota, S. : Treatment of ischemic digits caused by connective tissue disease with local implantation of autologous bone marrow or peripheral blood mononuclear cells. Japan Society of Gene Therapy The 16<sup>th</sup> Annual

Meeting 2010. Utsunomiya, July 1-3, 2010.

- ・釜田康行, 岩本雅弘, 室井一男, 箕田清次 : 膠原病に伴う末梢循環障害・潰瘍・壊死を有する 6 症例に対する自己末梢血単核細胞の繰り返し移植による血管新生療法. 第 31 回日本炎症・再生医学会, 東京, 2010 年 8 月 5 日.
- ・Matsuyama, Y., Okazaki, H., Hoshino, M., Ohnishi, S., Iwamoto, M., Ozaki, H., Tamemoto, H., Tominaga, S., Minota, S. : Elevated serum IL-33 levels in patients with refractory rheumatoid arthritis to anti-TNF therapy. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Kobe, Japan, August 24, 2010.
- ・室崎貴勝, 永谷勝也, 箕田清次 : 悪性腫瘍合併膠原病患者における抗 CCP 抗体の陽性率と関節炎合併との関連についての検討. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010 年 11 月 26 日.
- ・Matsuyama, Y., Okazaki, H., Hoshino, T., Onishi, S., Ohto-Ozaki, H., Tamemoto, H., Tominaga, S., Minota, S. : Sustained elevation of interleukin-33 in serum and synovial fluid is associated with a poor response of rheumatoid arthritis to anti-tumor necrosis factor therapy. 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010 年 12 月 9 日.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

## TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の患者数の推計

鷺尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教授
徳永 章二	九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター	講師
堀内 孝彦	九州大学大学院病態修復内科学分野	准教授

### 研究要旨

TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF-associated periodic syndrome: TRAPS) は代表的な自己炎症症候群の一つである。TNF 受容体遺伝子異常との関係が指摘されているが、詳しいメカニズムは解明されてはいない。本研究では我が国の TRAPS の患者数を把握する目的で、200 床以上の病院 2,900 施設 (内科、小児科) を対象に郵送法による全国調査を行い、1807 施設から回答を得た。うち、154 施設 (8.5%) から 263 名の「TRAPS 疑い」患者が報告され、患者数は約 420 名いると推計された。この中には家族性地中海熱などの TRAPS 以外の自己炎症症候群が含まれていると考えられるが、今後、二次調査や遺伝子分析の結果を参考にして、TRAPS の患者数の推計を行っていく予定である。

### A. 研究目的

発熱や関節痛、皮疹を繰り返す病態は日常診療で時々遭遇するが、診断困難例が稀ならず存在し、その一部に自己炎症症候群 (Autoinflammatory syndrome) 患者が含まれることが明らかになってきた。自己炎症症候群は全身性の炎症を繰り返す疾患で、多くは発熱がみられ、関節・皮膚・腸・目などの部位の炎症を伴うが、「病原微生物は同定されず、高力価の自己抗体や特異的 T 細胞は検出されない」という、最近提唱された新しい疾患概念である<sup>1)</sup>。自己炎症症候群の代表疾患として tumor necrosis factor (TNF) 受容体の異変が関連する TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF-associated periodic syndrome: TRAPS) があり、発熱、皮疹、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、ときに重篤なアミロイドーシスを併発する。

TRAPS は、原因不明の高熱を周期的にきたす遺伝性周期性発熱症候群の一つであり、1982年に Familial Hibernian Fever としてアイルランドの家系が報告され<sup>2)</sup>、1999年に McDermott らによってはじめて TNF 受容体遺伝子異常との関係が指摘された<sup>3)</sup>が、詳しいメカニズムは解明されてはいない。ヨーロッパ系の患者がその大部分を占めており、我が国での報告も限られている<sup>4-10)</sup>が、TRAPS は常染色体優性の遺伝形式をとり、遺伝性周期性発熱症候群の中では家族性地中海熱に次いで頻度が高く、我が国でも潜在患者は少なくないと推測され、我が国の TRAPS 患者数を把握することは意義深いことと考えられる。

Hull らは多数の症例の臨床的特長をまとめ、以下のような TRAPS の診断基準(案)を作成している<sup>11)</sup>。(1)6ヶ月以上反復する炎症の存在(一般にいくつかの症状が同時に認められる):①発熱、②腹痛、③筋痛(移動性)、④皮疹(筋痛を伴う紅班様皮疹)、⑤結膜炎・眼窩周囲浮腫、⑥胸痛、⑦関節痛または単関節活膜炎、(2)症状が平均5日以上持続(症状は変化する)、(3)グルココルチドに反応するが、コルヒチンには反応しない、(4)家族歴がある(孤発例も存在する)、(5)どの民族でも起こりうる。今回、研究班では Hull らの TRAPS の診断基準(案)<sup>11)</sup>を参考に質問票(一次調査票)を作成し、一次調査を行なった。調査の対象施設は TRAPS が極めて稀な疾患であるため、特定疾患の疫学研究班が作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル、第2版」<sup>12)</sup>にあるように全ての病院を層別化抽出するのではなく、Nakamura らの川崎病の全国調査<sup>13)</sup>を参考にして一定以上の病床数を持つ病院を対象施設とした。

## B. 研究方法

2010年に8月に全国の200床以上の全ての病院(内科1718施設、小児科1182施設)2,900施設に対して TRAPS 疑い患者の有無を問う「一次調査票」を送付し、郵送法による調査を行なった。内容は、2009年1月～12月の1年間に受診した患者で、以下の(1)、(2)のいずれかに当てはまる患者を「TRAPS 疑い」とした。(1)原因不明の高熱(38℃以上)を繰り返し、かつ腹痛、筋肉痛、皮疹、結膜炎、眼周囲浮腫、関節痛のいずれかを伴う症例、(2)全身型若年性特発性関節炎あるいは成人スチル病と診断されているが慢性の持続する関節炎がなく、再

燃を繰り返す症例。「TRAPS 疑い」のある患者を報告してもらった。

「TRAPS 疑い」のある患者数の推計は患者の人数に依存せずランダムに回答があったと仮定し、推計を行なった。すなわち、回答数の逆数で重みづけして患者総数を Stata version11(Stata Co. Texas, USA)を用いて九州大学病院メディカル・インフォメーションセンターのコンピュータを用いて推計した。

倫理的配慮：一次調査は個人単位ではなく集計値のみの収集であり、個人情報 は集めていない。

### C. 研究結果

1807 施設(内科 826 施設、小児科 981 施設)から回答があり(回答率は 62.3%)、内科の回答率 48.0%に比べ小児科の回答率は 82.9%と高かった。表 1 に示すように、1807 施設中 154 施設 (8.5%) から 263 名の「TRAPS 疑い」患者が報告された。回答のあった施設の中では内科は 63 施設中 16 施設 (25.4%)、患者数は 32 名、小児科は 76 施設中 21 施設 (27.6%)、患者数 35 名と内科、小児科とも大学病院に患者がいると回答した施設の割合が多かったが、施設数と患者数では内科では 500 床以上の病院 155 施設中 18 施設 (11.6%)、患者数 42 名で患者のいる施設の割合は少ないものの施設数、患者数は 500 以上の病院が大学病院よりも多かった。小児科では患者数、患者のいる施設数、患者のいる施設の割合のいずれも大学病院が多かった。患者数は内科 74 名、小児科 80 名の計 154 名であったが、推定患者の計算値は内科 279.6 名、小児科 143.6 名、計 423.2 名で、「TRAPS 疑い」患者は全国で約 420 名いると推計された。

### D. 考 察

本研究の意義は国内外で初めていえる大規模な全国調査を行なったことである。自己炎症症候群は新しい疾患概念であり<sup>1)</sup>、その代表的な疾患である TRAPS も専門的な知識がなければ診断をつけることができないため、専門医のいる病院に患者が集まっていると考えられる。このため、我々は一般的な難病の全国疫学調査の手法<sup>12)</sup>によらず、200 床以上の病院を調査対象とした。事実、今回の一次調査では「TRAPS 疑い」患者がいる施設の割合は内科、小児科とも大学病院が一番高く、「TRAPS 疑い」患者がいる施設数は内科では 500 床以上の病



院、小児科では大学病院が一番多く、専門医のいる病院に患者が集まっていると考えられた。

今回の調査では「TRAPS 疑い」患者を広く拾い上げることを目的としたため、Hull らの TRAPS の診断基準 (案)<sup>11)</sup> を参考に「TRAPS 疑い」の診断基準を作成した。今回集まった「TRAPS 疑い」患者の中には家族性地中海熱などの TRAPS 以外の自己炎症症候群<sup>1)</sup>が含まれていると考えられるが、二次調査や遺伝子分析の結果を参考にすることにより、より精度の高い推計値が得られると考えられる。

大谷ら<sup>17)</sup>は Hull らの TRAPS の診断基準 (案)<sup>11)</sup>に基づき、TNFR-1 の責任遺伝子に異常を認めないが、臨床的に TRAPS と診断した 1 例を報告しており、Hull らの TRAPS の診断基準 (案)<sup>11)</sup>を日本人にあった Hull らの TRAPS の診断基準に改変する必要があるかどうかの検討も不可欠である。

## E. 結論

全国の 200 床以上の 2,900 施設全てに一次調査票を郵送し、1,807 施設から回答を得た。うち、154 施設に 263 名の「TRAPS 疑い」患者がいることが判明し、全国に約 420 名の「TRAPS 疑い」患者がいると推計された。この中には家族性地中海熱などの TRAPS 以外の自己炎症症候群<sup>1)</sup>が含まれていると考えられるが、今後、二次調査や遺伝子分析の結果を参考にして、TRAPS の患者数の推計を行っていく予定である。

## 文献

1. 井田弘明、他. 新しい疾患概念 ‘自己炎症症候群’. 日本臨床 67: 626-636, 2009.
2. Williamson LM, et al. Familial Hibernian fever. Q J Med 51: 469-480, 1982.
3. McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 97: 133-144, 1999.
4. Ida H, et al. A novel mutation (T611) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumor

- necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 43: 1292-1299, 2004.
- 5 . Kusahara K, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene a Japanese family. *Eur J Pediatr* 163: 30-32, 2004.
  - 6 . Horiuchi T, et al. Novel mutations in TNFRSF1A in patients with typical tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Int J Mol Med* 14: 813-818, 2004.
  - 7 . Manki A, et al. Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome mimicking systemic juvenile idiopathic arthritis. *Allergol Int* 55: 337-341, 2006.
  - 8 . Takagi K, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a C30R mutation in a Japanese family. *Mod Rheumatology* 17: 2765-2766, 2007.
  - 9 . Nakamura M, et al. A novel missense mutation in tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) manifesting adult-onset Still disease-like skin eruptions: report of a case and review of the Japanese patients. *Br J Dermatol* 161: 968-970, 2009.
  - 1 0 . Nakamura M, et al. A novel missense mutation in tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with high serum interleukin (IL)-22. *Eur J Dermatol* 20: 508-509, 2010.
  - 1 1 . Hull KM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS); Emerging concepts of an auto-inflammatory disorder. *Medicine* 81: 349-368, 2002.
  - 1 2 . 川村 孝編著. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル、第2版、厚生労働省難治性疾患克服事業、特定疾患の疫学に関する研究班、2006.
  - 1 3 . Nakamura Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2007-2008 Nationwide survey. *J Epidemiol* 20: 302-307, 2010.

14. 大谷 寛、他. 周期性の発熱を呈し臨床的に TNF receptor-associated with periodic syndrome (TRAPS)と診断した成人女性の 1 例. 日内会誌 99: 1058-1060, 2010.

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

堀内孝彦、石ヶ坪良明、井田弘明、楠原浩一、高橋裕樹、武井修治、田平知子、藤井隆夫、蓑田清次、鷲尾昌一. TNF 受容体関連周期性症候群 (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: TRAPS) の全国実態調査. 第 108 回日本内科学会総会 2011 年 4 月、東京 (演題採択済み).

## G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1. TRAPSの疑いのある患者数

診療科	病院種別	対象	機関数			患者有		報告		(患者有医療機関数)		(報告患者数)		単純推定 による患者数
			調査(n)	(%)	回収(n)	(%)	医療機関数	患者数	(回収機関数)	(回収機関数)	(報告患者数)	(報告患者数)		
内科	大学病院	97	97	100	63	64.9	16	32	0.254	0.508	2.000	2.000	49.3	
	500床以上	304	304	100	155	50.9	18	42	0.116	0.271	2.333	2.333	82.4	
	400-499床	239	239	100	131	54.8	13	24	0.099	0.183	1.846	1.846	43.8	
	300-399床	490	490	100	216	44.3	16	33	0.074	0.153	2.063	2.063	74.9	
	200-299床	588	588	100	261	44.3	11	13	0.042	0.050	1.182	1.182	29.3	
小計	1718	1718	100	826	48.0	74	144						279.6	
小児科	大学病院	94	94	100	76	80.8	21	35	0.276	0.461	1.667	1.667	43.3	
	500床以上	262	262	100	212	80.9	16	24	0.075	0.113	1.500	1.500	29.7	
	400-499床	197	197	100	181	91.8	13	18	0.072	0.099	1.385	1.385	19.6	
	300-399床	335	335	100	291	86.8	19	27	0.065	0.093	1.421	1.421	31.1	
	200-299床	294	294	100	221	75.1	11	15	0.050	0.068	1.364	1.364	20.0	
小計	1182	1182	100	981	82.9	80	119						143.6	
計	2900	2900	100	1807	62.3	154	263						423.2	