

したがって、問診や臨床経過から特定の自己炎症性疾患を疑った場合、その時点で簡易に行う血液検査があれば、遺伝子検査の必要性を前のスクリーニング検査として有効に機能することが想定される。

そこで、遺伝子変異を確認した自己炎症性疾患患者の血清で数種類の蛋白やサイトカインを測定し、そのプロファイルから自己炎症性疾患の推定診断が可能であるか、遺伝子検査前のスクリーニングとして有用かを検討した。特異的なマーカーもなく、診断が容易でない自己炎症性疾患において、遺伝子検査前のスクリーニング検査として診断基準に組み込めるような検査項目として、血清中の蛋白・サイトカインプロファイルを確定できれば、効率よく遺伝子検査へと繋げることで早期診断が可能になり、無効で無駄な治療を回避し、またアミロイドシスやぶどう膜炎などの合併症予防にもつながるものと期待できる。

B. 研究方法

1 対象

対象は、鹿児島大学病院小児科で経過観察中の自己炎症性疾患のうち、遺伝子変異(遺伝子解析：京都大学 西小森 隆太先生)が確定している FMF 4 例 (1 家族例)、TRAPS 1 例(検体提供：広島大学 安村純子先生)、CAPS 1 例、EOS 7 例の患児である。また、遺伝子変異が未確定の自己炎症性疾患のうち、それぞれの診断基準を満たした PFAPA 4 例、s-JIA 19 例を対象に加え、それぞれの疾患で血清蛋白・サイトカインプロファイルを比較した。

2 方法

活動期および寛解期(間欠期)の患者血清

中の S100A12, IL-18, VEGF, IL-6 レベルを ELISA 法で測定した。測定にあたっては、それぞれに対応した ELISA キットを用いた：S100A12(CycLex Co, Nagano, Japan)、VEGF(GE Healthcare Bio-Sciences, Tokyo, Japan)、IL-18(MBL, Nagoya, Japan)、IL-6(R&D systems, USA)。

解析には統計解析ソフト SPSS(ver. 19)を用い、各疾患群ごとの血清蛋白・サイトカインレベルの差異を多重解析を用いて比較した。

(倫理的配慮)

患者からの血清検体採取に当たっては、本研究計画が、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会において審査・了承されていることを説明し、同時に本研究の目的や意義を患者本人または患者両親に説明し、同意を得たうえで採取した。また患者の負担を減らすために可能な限り通常採血の残血清を利用した。

C. 研究結果

1 疾患活動期での検討

疾患活動期に採取された血清検体は、FMF 3 例 10 検体、TRAPS 1 例 1 検体、CAPS 1 例 7 検体、EOS 4 例 7 検体、s-JIA 10 例 17 検体、PFAPA 2 例 2 検体であった。

疾患活動期のサイトカインの検討では、それぞれの疾患群において多重解析で検討したところ、IL-6 については、FMS、TRAPS、CAPS、EOS、s-JIA の各疾患群間に有意差は認められなかった($p=0.329$)。一方、各疾患群における血清 IL-18 (平均値 pg/ml)は、それぞれ FMF 13,914.6、TRAPS 668、CAPS 564.1、EOS 357.8、s-JIA 37,558.1、PFAPA 298.1 であり、各疾患群

に有意差を認めた ($p=0.001$)。

また疾患活動期の血清中の蛋白プロファイルの検討では、それぞれの疾患の S100A12 レベルは(平均値 ng/ml)、FMF 2,584.3、TRAPS 2,973.7、CAPS 1,477.0、EOS 590.3、s-JIA 2,113.5、PFAPA 342.9 であり、各疾患群に有意差を認めた ($p<0.001$)。また、それぞれの疾患の活動期の血清 VEGF レベルは(平均値 pg/ml)、FMF 270.4、TRAPS 1,552.6、CAPS 1,086.0、EOS 585.8、s-JIA 1,373.3、PFAPA 224.6 であり、各疾患群に有意差を認めた ($p<0.001$)。

以上の結果から、FMF、TRAPS、CAPS、EOS、s JIA、PFAPA の自己炎症性疾患 6 疾患では、活動期患者の血清蛋白・サイトカインプロファイルは疾患毎に異なることが示唆された。具体的には、s-JIA では IL-18、S100A12、VEGF の全てが高レベルであり、FMF では IL-18 と S100A12 が高値であっても VEGF が正常域であった。また、TRAPS や CAPS では、S100A12 と VEGF は高レベルであったが IL-18 が正常域であった。また、EOS、PFAPA では、IL-18 は正常域で S100A12 と VEGF は微増程度にとどまっていた。

2 寛解期あるいは間欠期の検討

寛解期(治療中の患者)や間欠期(無治療の患者)に採取した検体で同様の検討を行った。その結果、s JIA や PFAPA では IL-18、S100A12、VEGF のいずれの測定値も正常化していたが、TRAPS では S100A12 は正常化しても VEGF は不変であった(IL-18 は活動期においても正常域)。

寛解期または間欠期の FMF 患者では、コルヒチン抵抗性もしくは治療開始前の例で

は IL-18 および S100A12 は高いレベルであったが、コルヒチン有効例では、IL-18、S100A12 値は低下していた。

EOS は寛解期であっても、IL-18、S100A12、VEGF は低値～微増程度であり、活動期と有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の検討では対象となる症例数・検体数とも少ないものの、IL-18、S100A12、VEGF の 3 種の蛋白・サイトカインプロファイルを調べることで、FMF、TRAPS、CAPS、sJIA、EOS の自己炎症性疾患 5 疾患の鑑別において、スクリーニング検査が可能であることが示唆された。

しかし、TRAPS の活動期において、IL-18 が正常域であったことは予測外であった。追加して測定が試みられた IL-18 もほとんどが感度以下であり、活動期には持続的に IL-18 や IL-18 が高値で持続する sJIA とは異なった炎症病態の pathway を介していることが示唆された。

FMF においては、発作時・非発作時ともコルヒチン開始前の検体やコルヒチン抵抗性の検体において、疾患活動性にかかわらず IL-18、S100A12 は常に高い値を示していた。FMF の発熱や腹部症状は、ストレスや感染、生理等を契機に発作的に出現し、通常 2-3 日経過して終焉する。したがって、発熱も関節痛・腹痛など症状を呈していない非発作時にもこれらのサイトカインや蛋白が高値で持続していたことは、発作的な症状を誘導する他の蛋白やサイトカインスイッチの存在が示唆される。また、無熱期(間欠期)に IL-18 及び S100A12 が高値を示すのは、現時点では検討した自己炎症性疾患 5 疾患のうち治療抵抗性または治療開始

前の FMF だけであり、FMF の早期診断に有用と思われた。一方、コルヒチン開始後に発作抑制が可能となった 1 例では、寛解期(非発作時)の IL-18 および S100A12 は有意に低下していたことは、IL-18 及び S100A12 評価は、治療開始後の予後推定に有用かもしれない。

TRAPS の S100A12 レベルは、活動期の 2973.7 ng/ml から、間欠期には 36.3 ng/ml へと正常化していたが、この変化は無治療の FMF や s-JIA とは全く異なっていた。

sJIA と診断され当科で CAPS と診断した例では、無治療で炎症が持続する s-JIA と比較すると、その S100A12 レベルは有意に高値であり($p=0.009$)、IL-18 レベルは有意に低値であった($p<0.001$)。ただこの CAPS はステロイド投与中であり、ステロイドの影響でマクロファージ・単球からの IL-18 産生が抑制されている可能性も否定できない。

EOS、PFAPA では疾患活動性にかかわらず特徴のあるサイトカイン・蛋白変動は認めなかった。しかしこの点は、FMF、TRAPS、CAPS、s-JIA との違いでもあり、それらの疾患との鑑別において有用な情報と思われた。

E. 結論

FMF、TRAPS、CAPS、EOS/Blau、sJIA、PFAPA 等の自己炎症性疾患が疑われる症例において、同時に血清 IL-18、S100A12、VEGF を組み合わせて評価することは、その鑑別や、次に予定される遺伝子検査のためのスクリーニング検査として有用と思われる。

今後、症例の蓄積を重ねるとともに、HIDS やベーチェット病、痛風など他の自

己炎症性疾患での検討を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武井修治、山崎雄一、西小森隆太、岡藤郁夫. 単一施設で長期経過観察した若年発症サルコイドーシスの臨床経過からみた診断基準作成のための提案. NOD2 変異を基盤とするブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスに対する診療基盤の開発に関する研究. 平成 22 年度総括・分担研究報告書、18-23, 2011.4
- 2) 武井修治、山崎雄一. 自己炎症性疾患の鑑別に有用なバイオマーカーの検討. TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の病態の解明と診断基準作成に関する研究. 平成 22 年度総括・分担研究報告書、18-22, 2011.5
- 3) 武井修治. Autoinflammation. 炎症と免疫 2011, 19(6) : 645-647.

2. 学会発表

- 1) 上田尚靖、塚本浩、石ヶ坪良明、楠原浩一、武井修治、蓑田清次、鷺尾昌一、井田弘明、高橋裕樹、藤井隆夫、田平知子、大田俊一郎、田中淳、藤健太郎、古川牧緒、井上靖、有信洋二郎、新納宏昭、赤司浩一、堀内孝彦. TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の全国実態調査. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011.7.17-20
- 2) 山崎雄一、久保田知洋、野中由希子、赤池治美、根路目安仁、嶽崎智子、今中啓之、武井修治. 全身型若年性特発性関節炎と他の自己炎症性疾患との鑑別. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学

術集会 神戸 2011.7.17-20

- 3) 久保田知洋, 山崎雄一, 野中由希子, 赤池治美, 根路目安仁, 嶽崎智子, 今中啓之, 武井修治. 単一施設で診断した自己炎症疾患 13 例(遺伝子変異確定)の臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸

2011.7.17-20

- 4) Yamasaki Y, Kubota T, Nerome Y, Nonaka Y, Akaike H, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y, Takei S. Measuring S100A12 and vascular endothelial growth factor can differentiate familial mediterranean fever and early onset sarcoidosis from systemic juvenile idiopathic arthritis. American college of Rheumatology, Chicago, 2011.11.4-9

- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

我が国における TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の患者数—モンテカルロ・シミュレーションを用いた患者数と 95%信頼区間の推計—

鷲尾 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、酵素による切断異常のほか複数の病因が考えられており、そのメカニズムはまだ詳細に解明されてはいない。昨年度、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、154 施設 (8.5%) から 263 名の「TRAPS 疑い」患者が報告された。本研究ではモンテカルロ・シミュレーション (Monte-Carlo simulation) をを行い、患者数を推定した。患者数 (95%信頼区間) は内科 279 人 (249, 324)、小児科 143 人 (132, 157) で、総計 422 人 (382, 470) と推定された。

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¹⁾。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²⁾、1999 年に McDermott らによつてはじめて TNF 受容体遺伝子異常との関係が指摘された³⁾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⁴⁻¹⁰⁾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¹¹⁾。(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（筋痛を伴う紅斑様皮疹）、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。昨年度、本研究班では Hull らの TRAPS の診断基準（案）¹¹⁾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」¹²⁾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¹³⁾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¹⁴⁾。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%）、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¹⁴⁾。本研究では時計学的手法を用い、患者数を推計し、その95%信頼区間を求めた。

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、郵送法による調査で得られたデータセット¹⁴⁾を基に患者推計を行った。この調査での調査票回収率は全体で62%で、そのうちの8.5%が「患者あり」と報告した¹⁴⁾。調査票が未回収であった医療機関の患者数について2通りの方法で推定した。それぞれ、以下の仮定に基づいている。仮定1：患者の有無に関わらずランダムに報告された。仮定2：患者が存在した医療機関だけが報告した。仮定1、仮定2のどちらも極端な仮定である。仮定2では全数が報告される結果となるため、仮定2においてのみ患者総数の95%信頼区間を求めた。本研究では患者数を報告していない医療機関でも、患者数を報告した医療機関と同じ患者数分布をしていると仮定してモンテカルロ・シミュレ

ーション (Monte-Carlo simulation) を行い、患者数を推定した。シミュレーションは 1 回の試行で診療科及び病院種別に行い、得られた患者数分布を合計して全体の推定値とした。試行を 100,000 回行って得られた患者数分布の中央値を患者数の推定値とし、95%信頼区間に相当する範囲として、2.5%—97.5%を示した。推定は統計ソフト Stata MP version 11 (Stata Corp., Texas USA) を用いて行った。

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

内科、小児科共に回収機関あたりの患者有りの機関数 (A)、回収機関あたりの報告患者数 (B)、患者有医療機関あたりの報告患者数 (C) のいずれにおいても大学病院の方が他の医療機関より多かった。また、大学病院以外の医療機関においては、(A)、(B) 共に、病床数が増加するにつれ減少する傾向があった。特に内科でその傾向が高かった。(C) についてはその傾向は明瞭でなかった。すなわち、(A) 及び (B) が、病床数が増加するにつれ減少する傾向は、「患者有り」と報告した機関数が病床数とともに減少した事が主な理由と考えられる。

方法の項で述べたように、患者数推定は、

仮定 1 では「患者の有無に関わらずランダムに報告された」、仮定 2 では「患者が存在した病院だけが報告した」、の 2 つの仮定で行った。結果を表 1 に示す。患者が存在した病院だけが報告したとする仮定 2 では内科 144 人、小児科 119 人、総計 263 人と推計された。一方、患者の有無に関わらずランダムに報告されたとする仮定 1 では内科 279 人、小児科 143 人、総計 422 人と推計された。この場合の推計患者数に 95%信頼区間を加えると、推計患者数 (95%信頼区間) は、内科 279 人 (249, 324)、小児科 143 人 (132, 157)、総計 422 人 (382, 470) と推定された。

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基に患者推計を行なったことである。患者の有無に関わらずランダムに報告されたとする仮定 1 では推定値のランダムな変動を考慮する必要がある。しかしながら、観察された患者数分布の予備解析によると、患者数分布はランダムでなく集中している傾向があり、かつ、診療科及び病院種別によりその程度も異なっていた。従って、理論的な分布をあてはめるには様々な仮定を置かねばならず、観察された分布を近似できない可能性がある。また、異なる患者数分布を持つ診療科及び病院種別の推定値を統合する事も困難である。以

上の理由から、本研究では患者数を報告していない医療機関でも、患者数を報告した医療機関と同じ患者数分布をしていると仮定してモンテカルロ・シミュレーションを行い、患者数を推定した。

患者が存在した病院だけが報告したとする仮定2で推計される患者数は内科144人、小児科119人、総計263人に対し、患者の有無に関わらずランダムに報告されたとする仮定1で推計される患者数は内科279人、小児科143人、総計422人に比べ、少ないだけではなく、仮定1で推計される推計患者数の95%信頼区間の下限、内科249人、小児科132人、総計382人よりも推計患者数は少なく、一番低めに見積もった患者数である。これは考えられ得る最小値で、過小推定であると考えられ、「患者が存在した病院だけが報告した」とする仮定2よりも「患者の有無に関わらずランダムに報告された」とする仮定1の推定値の方がより現実の値に近いと思われる。

仮定1における推定患者数とその95%信頼区間は、内科279人(249, 324)、小児科143人(132, 157)、総計422人(382, 470)で、内科では小児科に比べて推定値と報告患者数との差が大きく、推定幅(95%信頼区間)も大きかった。それは内科の回収率(48.0%)が小児科の回収率(82.9%)よりも低いことによると考えられた。回収率の違い(内科が小児科に比べ低いこと)の一

つの理由として自己炎症症候群は新しい疾患概念であり¹⁾、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と考えられた。事実、本研究班の一次調査では「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た¹⁴⁾。

TNF受容体遺伝子異常との関係が指摘されており、我が国でもTNFR-1の責任遺伝子の変異が報告されている⁴⁻¹⁰⁾。しかし、大谷ら¹⁵⁾はHullらのTRAPSの診断基準(案¹¹⁾)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¹¹⁾)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

昨年度のTRAPSの患者数全国調査のデータセット¹⁴⁾を用いて、モンテカルロ・シミュレーションを行い、患者数を推定した。推計患者数(95%信頼区間)は内科279人(249, 324)、小児科143人(132, 157)で、総計422人(382, 470)と推定された。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¹⁾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. Kusuhara 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.
10. 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.
- 1 4 . 堀内孝彦、他. 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. *日本内科学会雑誌*、臨時増刊号 100: S199, 2011.
- 1 5 . 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. 論文発表
1. Kiyohara, C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada, and the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Risk modification by *CYP1A1* and *GSTM1* polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol* (in press).
2. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y., Takahashi H and the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol* (in press).
3. 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本浩、赤司浩一、多田芳史、長澤浩平、澤部琢哉、佐々木敏、永井正規、城田知子. 全身性エリテマトーデス発症に関連する食事因子. *臨床と研究* 89(1): 74-78, 2012.

1. 学会発表

1. 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、鷺尾昌一．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（誌上発表）．

3. 鷺尾昌一、近江雅代、堀内孝彦、塚本浩、赤司浩一、多田芳史、長澤浩平、澤部琢哉、佐々木敏、岡 由紀子、城田知子、森 満、永井正規．

全身性エリテマトーデス発症に関する食事因子、第1報：栄養素等摂取状況について．第15回日本病態栄養学会、京都、2012年1月．

4 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本浩、赤司浩一、多田芳史、長澤浩平、澤部琢哉、佐々木敏、岡 由紀子、城田知子、森 満、永井正規．

全身性エリテマトーデス発症に関する食事因子、第2報：食品群別摂取量に着目して．第15回日本病態栄養学会、京都、2012年1月．

G. 知的所有権の取得状況

なし

炎症性疾患の病態におけるエピジェネティック機構を介した免疫調節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。一方で、慢性炎症性疾患の病態におけるエピジェネティック機構を介した免疫調節作用の破綻が示唆されている。ヒストン脱アセチル化酵素の一つである Sirtuin-1 (SIRT1) は、NF- κ B シグナルに対するエピジェネティックな調節や、抗炎症に関与する調節性 T 細胞の機能発現に重要な転写因子である Foxp3 を脱アセチル化作用により不活化し、調節性 T 細胞の機能抑制に関与していることが報告されている。本研究では、平均年齢を合わせた健常人女性に比して、高疾患活動性の TNF 阻害薬治療前の女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は有意に上昇していた。一方で、TNF 阻害薬治療前後で、女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は、TNF 阻害薬治療後、臨床的寛解状態においては、血清中 SIRT1 濃度は有意に低下していた。以上の結果から、SIRT1 が、慢性炎症性疾患の病態に関して、炎症を誘導・維持するメカニズムが推測され、SIRT1 は慢性炎症性疾患の新たな治療ターゲットとして期待される。

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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 非依存性にインターロイキン 1 β (IL-1 β) 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。

Sirtuin は、哺乳類では 7 種類存在するヒストン脱アセチル化酵素ファミリーで、遺伝子のエピジェネティックなサイレンシングを調節し、糖・脂質代謝、アポトーシス、DNA 修復、神経新生、炎症等に関与していることが報告されている。Sirtuin ファミリーの中でも、Sirtuin-1 (SIRT1) は多彩な遺伝子発現の調節に関与している可能性が指摘されており、NF- κ B を標的としていることが報告されている。

我々は、炎症性疾患の病態における SIRT1 の関与について調べるため、関節リウマチ患者血清中の SIRT1 濃度を測定した。

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 14 人の女性関節リウマチ患者血清中の SIRT1 濃度を ELISA 法を用いて測定した。14 人全ての患者において、TNF 阻害薬治療前は、Disease

activity score 28 (DAS28) で高疾患活動性であり、治療後は臨床的寛解状態での血清を用いた。また、コントロールとして、平均年齢を合わせた健常人男性ボランティア (n=15) および女性ボランティア (n=15) の血清中 SIRT1 濃度を測定した。

また予備的実験として、ヒト SIRT1 遺伝子に特異的な PCR プライマーを作成し、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線維芽細胞様滑膜細胞 (FLS) および末梢血単核球 (PBMC) から抽出した mRNA から cDNA を合成し、PCR 法を用いて、SIRT1 遺伝子発現の有無を確認した。また、年齢における血清中 SIRT1 濃度の変化を調べるため、10、20、30、40、50 歳台健常人男性ボランティア血清中の SIRT1 濃度を ELISA 法で測定した。

なお当研究計画は、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

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 および関節リウマチ患者 PBMC から抽出した mRNA から cDNA を合成し、ヒト SIRT1 遺伝子に特異的な PCR プライマーを作成し、PCR 法を用いて関節リウマチ患者の FLS および PBMC において、SIRT1 遺伝子発現が認められることを確認した。

また、年齢における血清中 SIRT1 濃度の変化を調べるため、10、20、30、40、50 歳台健

常人男性ボランティア血清中の SIRT1 濃度を ELISA 法で測定したところ、年齢とともに血清中 SIRT1 濃度は減少する傾向を示した。

さらに、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 14 人の女性関節リウマチ患者血清中の SIRT1 濃度を ELISA 法を用いて測定した。14 人全ての患者において、TNF 阻害薬治療前は、Disease activity score 28 (DAS28) で高疾患活動性であり、治療後は臨床的寛解状態での血清を用いた。また、コントロールとして、平均年齢を合わせた健常人男性ボランティア (n=15) および女性ボランティア (n=15) の血清中 SIRT1 濃度を測定した。平均年齢を合わせた健常人男性と健常人女性の血清中 SIRT1 濃度には有意差を認めなかった ($p=0.82$)。また、平均年齢を合わせた健常人女性と高疾患活動性の TNF 阻害薬治療前の女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度を比較すると、女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は有意に上昇していた ($p<0.001$)。一方で、TNF 阻害薬治療前後で、女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は、TNF 阻害薬治療後、臨床的寛解状態においては、血清中 SIRT1 濃度は有意に低下していた ($p=0.01$)。また、平均年齢を合わせた健常人女性と TNF 阻害薬治療後、臨床的寛解状態の女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度を比較しても、女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は有意に上昇していた ($p=0.003$)。

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 α 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 α 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 α 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 α の受容体としては機能せず、TNF α 非依存性に IL-1 β 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。

Sirtuin は、哺乳類では 7 種類存在するヒストン脱アセチル化酵素ファミリーで、NF- κ B シグナルのエピジェネティックなサイレンシングを調節し、抗炎症に関与しているとの報告もある。一方で、最近の報告では、抗炎症に関与する調節性 T 細胞の機能発現に重要な転写因子である Foxp3 の発現調節に

SIRT1 の関与が示されている。調節性 T 細胞に発現し、免疫抑制性の機能発現に重要な転写因子である Foxp3 はアセチル化されている状態で安定であるが、SIRT1 による脱アセチル化作用により、安定性を喪失し、不活化することが示されている。

本研究では、平均年齢を合わせた健常人女性に比して、高疾患活動性の TNF 阻害薬治療前の女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は有意に上昇していた。一方で、TNF 阻害薬治療前後で、女性関節リウマチ患者の血清中 SIRT1 濃度は、TNF 阻害薬治療後、臨床的寛解状態においては、血清中 SIRT1 濃度は有意に低下していた。以上のことから、SIRT1 が、炎症性疾患の病態に関して、炎症を誘導・維持するメカニズムが推測される。また、そのメカニズムの一つとして、SIRT1 の、抗炎症に関与する調節性 T 細胞の機能発現に重要な転写因子である Foxp3 を脱アセチル化作用により不活化し、調節性 T 細胞の機能抑制を介している可能性も推測される。

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、ヒストン脱アセチル化酵素の一つである SIRT1 が、炎症性疾患の病態に関して、炎症を誘導・維持するメカニズムが推測され、また、そのメカニズムの一つとして、SIRT1 の、NF- κ B シグナルに対するエピジェネティックな調節や、抗炎症に関与する調節性 T 細胞の

機能発現に重要な転写因子である Foxp3 を脱アセチル化作用により不活化し、調節性 T 細胞の機能抑制を介している可能性も推測された。SIRT1 は慢性炎症性疾患の新たな治療ターゲットとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

• Kamata, Y., Iwamoto, M., Muroi, K., Minota, S.: Repeated local implantation of autologous peripheral blood mononuclear cells for the treatment of ischaemic digits in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* 50:906-10, 2011.

• Nagashima, T., Minota, S.: Dermatomyositis in patients with rheumatoid arthritis during adalimumab therapy. *J Rheumatol* 38:574, 2011.

• Aoki, Y., Iwamoto, M., Minota, S.: Factors associated with cytomegalovirus antigenaemia in Japanese patients with autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol* 40:319-321, 2011.

• Matsuyama, Y., Nagashima, T., Honne, K., Kamata, Y., Iwamoto, M., Okazaki, H., Sato, K., Ozawa, K., Minota, S.: Successful treatment of a patient with rheumatoid arthritis and IgA-Kappa multiple myeloma with tocilizumab. *Intern Med* 50:639-42, 2011.

• Nagashima, T., Minota, S.: Comment on: Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to

detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 50:994-996, 2011.

• Nagashima, T., Iwamoto, M., Minota, S.: Antisynthetase syndrome associated with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 31:705-706, 2011.

• 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, 2011.

• Nagashima, T., Iwamoto, M., Minota, S.: Moderate incidence of prior rheumatoid arthritis in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 30:875-876, 2011.

• Iwamoto, M., Minota, S.: Successful treatment with very low-dose etanercept in a patient with etanercept-induced liver dysfunction. *Rheumatol Int* 31: 561-562, 2011.

• Kamata, Y., Takeda, K., Nakata, M., Minota, S.: Multiple arterial microaneurysms in polyarteritis nodosa. *BMJ* 343:d6854, 2011

• Iwamoto, M., Homma, S., Onishi, S., Kamata, Y., Nagatani, K., Yamagata, Z., Minota, S.: Low level of seroconversion after a novel influenza A/H1N1/2009 vaccination in Japanese patients with rheumatoid arthritis in the 2009 season. *Rheumatol Int* DOI

10.1007/s00296-011-2118-1, 2011

• Matsuyama, Y., Okazaki, H., Hoshino, M., Onishi, S., Kamata, Y., Nagatani, k., Nagashima, T., Iwamoto, M., Yoshio, T., Ohto-Ozaki, H., Tamemoto, H., Komine, M., Sekiya, H., Tominaga, S., Minota, S.: Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: possible association with persistent IL-1 signaling and a poor clinical response. *Rheumatol Int* DOI

10.1007/s00296-011-1854-6, 2011

• Suematsu, R., Ohta, A., Matsuura, E., Takahashi, H., Fujii, T., Horiuchi, T., Minota, S., Ishigatsubo, Y., Ota, T., Takei, S., Soejima, S., Inoue, H., Koarada, S., Tada, Y., Nagasawa, K.: Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod.Rheumatol* DOI

10.1007/s10165-011-0569-6, 2011

• Mori, S., Tokuda, H., Sakai, F., Johkoh, T., Mimori, A., Nishimoto, N., Tasaka, S., Hatta, K., Matsushima, H., Kaise, S., Kaneko, A., Makino, S., Minota, S., Yamada, T., Akagawa, S., Kurashima, A., and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in

- rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod. Rheumatol* DOI 10.1007/s10165-011-0577-6, 2011
- Hoshino, M., Yoshio, T., Onishi, S., Minota, S.: Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol* DOI 10.1007/s10165-011-0567-8, 2011
 - Maruyama, A., Nagashima, T., Kamata, Y., Nagatani, K., Murosaki, T., Yoshio, T., Minota, S.: An unusual cause of hemichorea-hemiballism in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-011-2253-8, 2011
 - Yoshio, T., Okamoto, H., Minota, S.: Antiribosomal-P protein antibodies are associated with proliferative glomerulonephritis more strongly than with membranous glomerulonephritis in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol* DOI 10.1007/s10165-011-0549-x, 2011
 - Nagashima, T., Maruyama, A., Kamata, Y., Minota, S.: Unchanged serum viral load and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-011-2060-2, 2011
 - Nagashima, T., Maruyama, A., Takatori, S., Saito, M., Osuga, Jun-ichi., Minota, S.: Subclinical Riedel's thyroiditis with hypothyroidism coexisting with Mikulicz's disease. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-011-2004-x, 2011
 - Nagashima, T., Iwamoto, M., Matsumoto, K., Minota, S.: Interleukin-18 in adult-onset still's disease: treatment target or disease activity indicator?. *Intern Med* 51:449, 2012
 - Matsumoto, K., Nagashima, T., Iwamoto, M., Minota, S.: Comment on: Churg-Strauss syndrome: a retrospective study of 11 cases from a single center in Japan. *International Journal of Rheumatic Diseases* 15:e2-e3, 2012
 - Iwamoto, M., Kamimura, T., Nagashima, T., Kamata, Y., Aoki, Y., Onishi, S., Minota, S.: Healthcare -associated infections in rheumatology in Japan. *Rheumatol Int* 32:801-804, 2012.
 - Nagashima, T., Matsumoto, k., Murosaki, T., Okada, M., Iwamoto, M., Makino, S., Minota, S.: Posterior ischemic optic neuropathy in a patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Rheumatol Int* 2012. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
- 今井裕季子, 室崎貴勝, 青木葉子, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 簗田清次: エタネルセプト投与中に巨大両足潰瘍と抗 dsDNA 抗体の陽転化

を認めた関節リウマチの一例. 第 580 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2011 年 5 月 14 日.

・釜田康行, 岡崎仁昭, 松本和子, 青木葉子, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 簗田清次: 慢性ループス心膜炎に伴う大量心嚢液がトシリズマブによりコントロールできた SLE の 1 例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011 年 7 月 18 日.

・本根杏子, 青木葉子, 長嶋孝夫, 簗田清次 アダリムマブ投与中に寒冷凝集素症による重症貧血を合併した関節リウマチの 1 例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011 年 7 月 20 日.

・丸山暁人, 釜田康行, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 簗田清次: Kuttner 腫瘍に原発性胆汁性肝硬変を合併した 1 例. 第 39 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2011 年 9 月 15 日.

・池ノ谷紘平, 室崎貴勝, 永谷勝也, 簗田清次: インフリキシマブ効果不十分例における抗インフリキシマブ抗体出現の有無とエタネルセプトの臨床効果の検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011 年 11 月 11 日.

・Yamamoto, S., Takatori, S., Iwamoto, M., Nagatani, K., Ikenoya, K., Minota, S.: No change in the levels of PPD reaction during treatment with TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients in Japan, a country with high morbidity of tuberculosis. American College of Rheumatology 2011 Annual Scientific Meeting, Chicago, Illinois, November 6.

2011.

Yoshio, T., Okamoto, H., Kurasawa, K., Dei, Y., Hirohata, S., Minota, S.: The intrathecal production of IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF increases more highly than the serum production in patients with central neuropsychiatric lupus erythematosus. American College of Rheumatology 2011 Annual Scientific Meeting, Chicago, Illinois, November 7. 2011.

・Nakajima, A., Kojima, T., Fukuda, W., Yoshio, T., Inoue, E., Amano, K., Minota, S., Saito, K., Momohara, S., Ishiguro, N., Tanaka, Y., Takeuchi, T., Yamanaka, H.: No evidence of increased mortality in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: results from a multicenter cohort in Japan. American College of Rheumatology 2011 Annual Scientific Meeting, Chicago, Illinois, November 7. 2011.

・丸山暁人, 長嶋孝夫, 室崎貴勝, 本根杏子, 池ノ谷紘平, 松本和子, 青木葉子, 釜田康行, 岩本雅弘, 簗田清次: 強皮症腎クローゼ 5 症例の臨床的検討: 古典的腎クローゼとステロイド治療後腎クローゼの相違. 第 26 回日本臨床リウマチ学会, 横浜, 2011 年 12 月 3 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

PFAPA 症候群における単球および好中球の CD64 発現

研究分担者：楠原 浩一 産業医科大学小児科教授

研究要旨

PFAPA(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis)症候群は非遺伝性の自己炎症疾患であり、特に小児期において TRAPS との鑑別が重要な疾患である。今回、PFAPA 症候群発熱期 13 例の CD64 発現を、単球・好中球に分けて比較検討した。発熱期の CD64 発現は単球・好中球ともに間欠期・対照群と比して上昇していたが、単球での発現がより亢進しており、好中球と比して単球が深く病態に関与していると考えられた。発熱期の単球の CD64 発現は、CRP との相関は認めなかった。

A. 研究目的

PFAPA 症候群は、周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を主症状とする非遺伝性の自己炎症疾患である。わが国では TRAPS を含めた周期性発熱症候群の中で最も頻度が高いと考えられており、特に小児期において TRAPS との鑑別が重要な疾患であるが、病態には不明の点も多い。

CD64 (Fc γ receptor I)は、単球で恒常的に発現しているのに対して、発現が乏しい好中球では重症細菌感染症の際にバイオマーカーの 1 つとして注目されている。今回、PFAPA 症候群の発熱期および間欠期における好中球・単球の CD64 発現を検討した。

B. 研究方法

【対象】

PFAPA 症候群患者 13 例(発熱期[2~4 病日]13 検体、間欠期 12 検体)、正常対照 9 例、疾患対照 12 例 (sJIA3 検体、敗血症 3 検体、局所細菌感染症 4 検体、ウイルス感染症 2 検体)

【方法】

Quanti BRIGHT CD64PE/CD45PerCP

および PE beads (Becton-Dickinson)を用いてフローサイトメーターにて好中球・単球の CD64 発現(molecules/cell)を定量した。

(倫理面への配慮)

本研究は、産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、保護者のインフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

図 1 に好中球での CD64 発現の結果を示した。PFAPA 発熱群では非発熱群とは $P=0.02$ 、正常対照群とは $P=0.005$ と有意差をもって発現が上昇していた。sJIA、敗血症、局所細菌感染症、ウイルス感染症は例数が少なく比較検討はできなかった。

図 2 に、単球での CD64 発現の結果を示した。PFAPA 発熱群は非発熱群とは $P<0.0001$ 、正常対照群とは $P=0.0001$ と著明な有意差をもって発現が上昇していた。sJIA、敗血症、局所細菌感染症、ウイルス感染症は好中球と同様に例数が少なく比較検討はできなかった。

単球・好中球ともに PFAPA 発熱群は非発熱群および正常対照群と比較し有意差をもって CD64 発現が上昇していた。しかし単球の

方が好中球に比べて P 値が小さく、平均値の差が大きい結果になった。

図1 好中球でのCD64発現

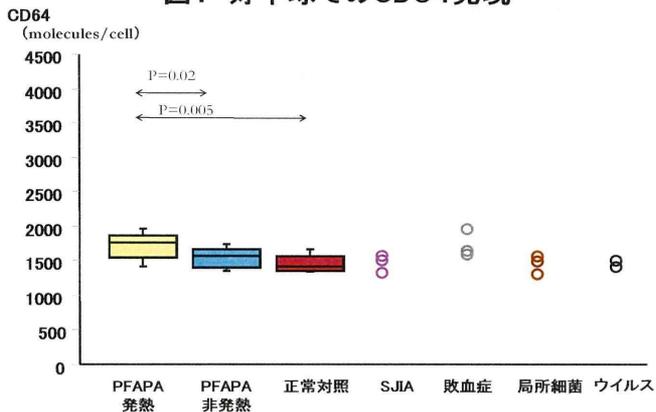
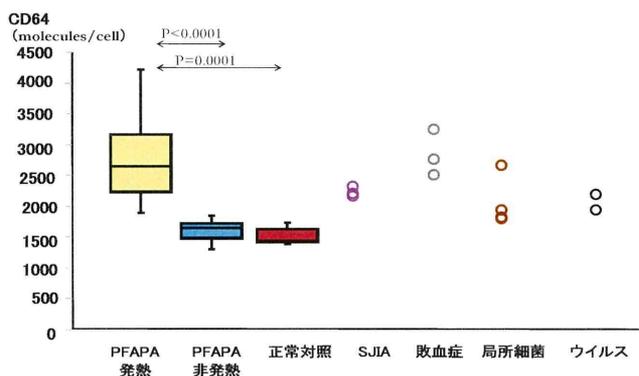


図2 単球でのCD64発現



次に PFAPA 発熱群で単球の CD64 発現と CRP の相関関係を調べたところ、 $r=0.298$ 、 $P=0.345$ と相関関係は見いだせず、単球の CD64 発現の程度を CRP で代用することはできないと考えられた。

D. 考察

CD64 は高親和性の活性化レセプターであり、単球での発現レベルは、SLE では I 型 IFN レベルを反映するとされている。同じ自己炎症疾患の家族性地中海熱では好中球での CD64 発現レベルが亢進していることが報告されている。一方、PFAPA 症候群発熱期の CD64 発現は単球・好中球ともに間欠期・正常対照群より有意に上昇していたが、単球の方が好中球に比べて P 値が小さく、平均値の差が大きかったことから単球の方がより活性化し、PFAPA の病態に深く関与していると考えられた。

E. 結論

PFAPA 症候群における単球・好中球の CD64 発現の解析により、発熱期においては単球の方がより活性化し、病態に深く関与していると考えられた。

F. 研究発表 (2011/4/1-2012/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Saito M, Kajiwara H, Iida K, Hoshina T, Kusuhara K, Hara T, Yoshida S. Systemic cytokine response in moribund mice of streptococcal toxic shock syndrome model. *Microb Pathog* 50:109-113, 2011

2. Nishio H, Kanno S, Onoyama S, Ikeda K, Tanaka T, Kusuhara K, Fujimoto Y, Fukase K, Sueishi K, Hara T. Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1093-1099, 2011

3. Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31: 309-314, 2011

4. Kusuhara K, Hoshina T, Saito M, Ishimura M, Inoue H, Horiuchi T, Sato T, Hara T. Successful treatment of a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome using a half-dose of etanercept. *Pediatr Int* (in press)

2. 学会発表

1. 石井雅宏、佐藤 薫、市川 俊、小川将人、楠原浩一. PFAPA 症候群における単球および好中球の CD64 発現 第 43 回日本小児感染症学会 2011 年 10 月、岡山

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