

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

成人スチル病における血清プロカルシトニン測定の臨床的意義

分担研究者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部第一内科准教授
協力者 山本元久 札幌医科大学医学部第一内科助教
鈴木知佐子 札幌医科大学医学部第一内科

研究要旨

成人スチル病は成人の不明熱の原因疾患として重要であり、鑑別診断には、膠原病に加え、細菌感染症、特に敗血症が含まれる。敗血症においては血清プロカルシトニン値が上昇することから、その診断的意義が確立しているが、ともに高サイトカイン血症を基盤に有する病態である成人スチル病との鑑別における血清プロカルシトニンの有用性は不明である。そこで成人スチル病における血清プロカルシトニンを測定し、ほかの炎症マーカーと比較検討を行った。対象は成人スチル病 23 例（うち活動期 22 検体、非活動期 2 検体、感染症合併時 3 検体）であり、活動期・非活動期を通して血清プロカルシトニンは陰性であったが、細菌感染症合併 2 例において上昇を呈した。成人スチル病の活動期には CRP、フェリチン、IL-18 はいずれも高値を示し、血清プロカルシトニン値との間には相関はなかった。成人スチル病の活動性亢進時に血清プロカルシトニンが上昇することは稀であることが確認され、成人スチル病のフォロー中に血清プロカルシトニンが陽性である場合は重症の細菌感染症を念頭に積極的な精査を行う必要がある。

A. 研究目的

日常診療において原因不明の発熱、関節痛、皮疹を呈する症例に遭遇する機会は稀ではないが、その鑑別疾患は多岐に渡る。一般に感染症や悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患、さらに成人スチル病を含む自己免疫疾患が三大原因とされていたが、近年はTNF受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS）に代表される自己炎症症候群も重要な原因疾患として注目が集

まっている。これらのうち、特に細菌感染症は急速な進行や重篤さからしばしば致命的となり、日常診療での迅速な鑑別診断と適切な抗生剤の使用などの対応がせまられることが多い。一方、成人の不明熱の原因として頻度の高い成人スチル病は、いまだ病因は不明であるものの、マクロファージやT細胞から過剰産生された炎症性サイトカインが病態形成に大きく寄与していることから、膠原病類縁疾患として分類され、治療にはグルココルチコ

イドや生物学的製剤による抗サイトカイン療法が用いられる。従って、ともに発熱を主症状とするものの、細菌感染症と成人スチル病では治療の方向は逆向きであり、厳密な診断が求められることとなる。日常診療上、成人スチル病の診断には血清フェリチンの有用性が既に確立している一方、敗血症を代表とする細菌感染症を診断するバイオマーカーとして近年、血清プロカルシトニンが汎用されている。しかしながら、血清フェリチン・プロカルシトニンともに炎症性サイトカインにより誘導される蛋白質であり、成人スチル病と細菌感染症の鑑別における血清プロカルシトニンの有用性は十分検証されていない。そこで成人スチル病における血清プロカルシトニンを測定し、ほかの炎症マーカーと比較検討を行った。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院第一内科にて Yamaguchi らの分類により成人スチル病と診断された 23 例を対象とした。平均年齢は 35.8 歳 (15~73 歳)、男性 4 例・女性 19 例。採取された検体は成人スチル病活動期 22 検体 (治療前 9 検体、初回治療中 6 検体、再燃時 7 検体)、非活動期 2 検体、感染症合併時 3 検体の計 27 検体であった。なお、活動期は成人スチル病による発熱、関節症状などが持続しているか、CRP が陽性である時期とした。

血清プロカルシトニンは化学発光免疫測定法 (和光純薬工業) にて測定し、カットオフ値は敗血症の鑑別で使用されている 0.5 ng/ml とした。また、炎症マーカーとして CRP、

フェリチン、IL-18 (ヒト IL-18ELISA キット・MBL) を測定し、比較検討した。

C. 研究結果

1) 成人スチル病における血清プロカルシトニン値 (図1)

成人スチル病では活動期・非活動期を通して血清プロカルシトニンは陰性であり、活動期の平均値は 0.15 ng/ml、内訳は治療前 1.17 ng/ml、初回治療中 0.17 ng/ml、再燃時 0.1 ng/ml であった。

2) 他の炎症マーカーとの比較 (表1)

CRP、フェリチン、IL-18はいずれも活動期に高値を示し、フェリチンは非活動期にも基準値内には復していなかった。なお、CRP、フェリチン、IL-18の間にはそれぞれ有意な相関を認めたが、血清プロカルシトニンとの間には相関はみられなかった。

3) 感染症合併時の血清プロカルシトニン値

経過中、3例の感染症合併を認めており、内訳は細菌性腹膜炎、細菌性髄膜炎 (リステリア)、インフルエンザウイルス感染症であった。血清プロカルシトニン値はそれぞれ 19.4 ng/ml、0.5 ng/ml、0.3 ng/ml であり、細菌感染症の 2 例で陽性高値を示した。

D. 考 按

今回の検討では活動期・非活動期を通して成人スチル病では血清プロカルシトニン値の陽性化を認めなかった。一方、細菌感染症合併時には血清プロカルシトニン値が上昇して

おり、成人スチル病の診断時、あるいはフォロー中の感染症、特に細菌性感染症との鑑別において血清プロカルシトニン値が有用である可能性が強く示唆された。

プロカルシトニンは甲状腺の傍濾胞細胞から産生される、116 個のアミノ酸からなるカルシトニンの前駆蛋白である。細菌性感染症において甲状腺外組織（肺、腎、肝、筋など）で LPS や炎症性サイトカインの刺激により産生され、3-4 時間後に血中で上昇することから、感染症（細菌、真菌、寄生虫）とウィルス感染症の鑑別、および非感染性疾患との鑑別に有用なバイオマーカーとして注目された

(1). その後、プロカルシトニンの細菌・非細菌性感染症の鑑別における有用性は確立し、2006 年 2 月に敗血症の血清マーカーとして本邦では保険収載された。全身性炎症性疾患である膠原病・膠原病類縁疾患においては、活動期のベーチェット病やリウマチ性多発筋痛症ではプロカルシトニンが上昇しないとの報告 (2, 3) がある一方、血管炎の一部で陽性化することが指摘され (4)、膠原病領域における血清プロカルシトニンの意義に関しては不明な点も多かった。

成人スチル病における血清プロカルシトニン値に関しては、Delevaux らが 4 例全例で陰性 (5)、Tamaki らが 8 例中 7 例で陰性 (6) と報告していたが、Scire らは 5 例中 4 例で陽性であり、平均 19.6 ng/ml であった (7) としており、一定した知見を認めていなかった。今回の我々の検討では活動期の成人スチル病の 22 検体全てで陰性であり、活動期には IL-18 を始めとした高サイトカイン血症状態

であるにも関わらず、プロカルシトニンは低値であることが確認された。血清プロカルシトニンの産生には炎症性サイトカインが促進的に作用する一方、インターフェロン γ が抑制的に作用するとされており、これらのサイトカインバランスが成人スチル病において高プロカルシトニン血症を生じない原因のひとつかもしれない。

従って、成人スチル病の診断時、あるいはグルココルチコイドなどを使用しながらのフォロー中に発熱がみられた際に血清プロカルシトニンが上昇していれば、まず細菌感染症を疑う有力な根拠になるものと思われた。ただし、成人スチル病自体の活動性亢進時に血清プロカルシトニンが上昇していたとの報告もあり (8)、また細菌感染症診断における血清プロカルシトニンの感度は必ずしも高くないことから、発熱時の鑑別に際しては臨床所見や各種培養などとともに総合的に判断する必要がある。

E. 結 論

成人スチル病は炎症性サイトカイン上昇を基盤にした全身性炎症性疾患であるが、血清プロカルシトニンが活動性亢進に伴い上昇することは稀であることが確認された。発熱などをきっかけに成人スチル病を疑った場合や、成人スチル病の薬物療法中に血清プロカルシトニンが陽性である場合は重症の細菌感染症をまず念頭に積極的な精査を行う必要があり、安易なグルココルチコイド増量などの免疫抑制療法の導入は避けるべきである。

F. 文献

1. Simon L et al: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *CID* 39: 206-217, 2004.
2. Adam B, Calikoglu E: Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 318-320, 2004.
3. Schmidt J et al: Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study. *Rheumatology* 48: 158-159, 2009.
4. Schwenger V et al: CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 26: 274-276, 1998.
5. Delevaux I et al: Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 62: 337-340, 2003.
6. Tamaki K et al: Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 35: 114-119, 2008.
7. Scire CA et al: Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 24: 123-128, 2006.

8. Paul R et al: Multi-organ failure in adult onset Still's disease: a septic disguise. *Clin Rheumatol* 28: 3-6, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, et al.: Adult-onset Still's disease in pregnancy. *Mod Rheumatol* 2011 [E-pub].
- Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, et al: Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Autoimmunity Rev* 9: 591-594, 2011.
- Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al: Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15: 615-626, 2011.
- 高橋裕樹, 鈴木知佐子, 山本元久: 成人スチル病の治療の実際. *Medical Practice* 28: 1269-1274, 2011.

2. 学会発表

- Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, et al: IgG4-related disease as a new systemic disorder. In: 11th International Symposium on Sjogren's Syndrome: 2011 Sep 28-Oct 1: Athens, Greece.
- 高橋裕樹. リウマチ専門医に必要な IgG4 関連疾患の知識. 第 55 回日本リウマチ学会総会, 2011 年 7 月, 神戸

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1. 成人スチル病における血清プロカルシトニン値と炎症マーカー

病 期	PCT (ng/ml)	CRP (mg/dl)	ferritin (x10 ³ ng/ml)	IL-18 (x10 ³ pg/dl)
活動期 (n=22)	0.15 ± 0.09	8.7 ± 5.3	4.7 ± 7.5	57.1 ± 51.0
非活動期 (n=2)	0.10	0.12	0.97	0.33
感染症合併時* (n=3)	6.73	13.0	11.6	34.4

*細菌性腹膜炎, 細菌性髄膜炎, インフルエンザ

(mean ± SD)

中枢神経症状を呈した抗 U1RNP 抗体陽性膠原病における髄液中の 抗 U1RNP 抗体に関する研究

分担研究者： 藤井 隆夫

京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座(准教授)

研究要旨

本邦において無菌性髄膜炎を呈する膠原病患者は抗 U1RNP 抗体陽性例が多い。本研究では脳脊髄液(CSF)中の抗核抗体を測定し、その臨床的意義を調べた。中枢神経(CNS)症状を呈した SLE/MCTD 28 患者血清中、抗 U1RNP、dsDNA、SS-A、Sm、リボソーム P 抗体を 75、61、57、25、14%に認めたと、CSF 中では抗 U1RNP 抗体(36%)、抗 SS-A 抗体(14%)、抗 dsDNA 抗体(7%)のみが認められた。副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制療法が必要であった SLE/MCTD による活動性炎症性 CNS 症状例では、それ以外の CNS 症状症例に比し CSF 中の抗 U1RNP 抗体陽性率が有意に高かった。また anti-U1RNP C/S ratio(=[CSF-抗 U1RNP 抗体価/CSF-IgG 濃度] / [血清-抗 U1RNP 抗体価 / CSF-IgG 濃度])は CSF IL-6、IgG index、血液脳関門の傷害(Qalb)と相関がなく、SLE/MCTD に関連する CNS 症状のより特異的な活動性指標となる可能性が示唆された。なお anti-U1-70K C/S ratio は anti-U1-A および U1-C C/S ratio よりも高値で、CSF 中の抗 U1-70K 抗体の抗原エピトープは既報の T・B 細胞エピトープと一致し、髄腔内でその産生が刺激されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

抗U1RNP抗体は膠原病患者血清中で高頻度に検出される抗核抗体で、特にMCTDでは高力価となる。以前からレイノー現象や肺高血圧症、無菌性髄膜炎など一部の病態と抗U1RNP抗体との関連が示唆されているが、抗U1RNP抗体の病原性について明確なエビデンスを示す報告は少ない。われわれは、抗U1RNP抗体(特に抗U1-70K抗体)が*in vivo*でそれらの関連病態に及ぼす影響を明確にしたいと考え、ループスマデルマウスを用いて抗U1RNP抗体モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを作成した(平成19年度)。本年度は抗U1RNP抗体が関連する病態の局所においてその産生が亢進しているかを明確にするため、抗U1RNP抗体陽性患者で高頻度とされる無菌性髄膜炎を含む中枢神経系(central

nervous system: CNS)症状をきたした膠原病患者において、その髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中の抗核抗体を測定し、その臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

2002年から2008年の間にCNS症状(ACR分類、1999)を発症し、当院に入院した28例の膠原病患者(SLE 24例、MCTD 4例、CNS症状を発症した平均年齢=34.1歳)を対象とした。血清とCSF中の抗U1RNP/Sm/SS-A抗体はRNA-免疫沈降法(RNA-IPP)とELISA(MBL社)で測定、抗dsDNA抗体と抗リボソームP抗体はELISA(MBL社)で測定して原疾患によるCNS症状との関連を調べた。またCSF/血清-抗U1RNP抗体比(=[CSF-抗U1RNP抗体価/CSF-IgG濃度] / [血清-抗U1RNP抗

体価/CSF-IgG濃度]: anti-U1RNP C/S ratio)を計算し、CSF IL-6、IgG index、および血液脳関門(blood brain barrier: BBB)透過性の指標である albumin quotient ($Q_{alb} = \text{CSF-アルブミン濃度 [mg/dl]} / \text{血清-アルブミン濃度 [mg/dl]}$ 、正常 <0.0076)との相関を調べた。

さらにその髄腔内局所における抗U1RNP抗体の特徴をより明確にするために、U1RNPに特異的な蛋白成分であるU1-70K、A、C各成分に対する反応性を、そのリコンビナント抗原を固相化したELISAで血清とCSFを用いてしらべた。なおU1-70K蛋白に関して、その全長蛋白を24アミノ酸ペプチドとして部分合成し、ELISAによって血清・CSFの反応性を検討した。

なお本研究は京都大学医学部 医の倫理委員会で承認された研究(E97号)である。

B. 研究結果

CNS症状を呈したSLE/MCTD 28患者の血清中、抗U1RNP、dsDNA、SS-A、Sm、リボソームP抗体をそれぞれ75、61、57、25、14%に認めた。しかしCSF中では抗U1RNP抗体(36%)、抗SS-A抗体(14%)、抗dsDNA抗体(7%)のみが認められ、抗Sm抗体、抗リボソームP抗体は検出されなかった(表1)。図1に示すように、SLE/MCTDと関連する活動性炎症性CNS症状(感染症などの他疾患が除外され、その治療に副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制療法を要した症例)を有した症例ではそれ以外のCNS症状(薬剤性、感染症、血栓症など)を呈した症例に比しCSF中の抗U1RNP抗体陽性率が有意に高かった(70% vs. 7%、 $P < 0.001$)。またanti-U1RNP C/S ratioはCSF中の抗U1RNP抗体陽性(RNA-IPP)例ではすべての症例で高値(2.1-13.6)となっていた(表1)。われわれの症例では、CSF IL-6やIgG indexが必ずしも活動性炎症性CNS症状症例で上昇を示していなかった(表1)。一方、BBB傷害の指標である Q_{alb} は活動性炎症性CSN症状症例で、それ以外の

CNS症状症例に比して高値となる症例が高頻度であった。しかし、anti-U1RNP C/S ratioはこれらのいずれの指標とも相関を示さなかった(図2)。なお本報告書では示していないが、無菌性髄膜炎を呈した症例ではanti-U1RNP C/S ratioが4例中3例で治療後に低下していた。

抗U1RNP抗体は通常、U1RNP分子に特異的な蛋白であるU1-70K、A、Cのいずれかに反応する。anti-U1RNP C/S ratioと同様に計算したanti-U1-70K C/S ratio(= 3.1 ± 1.8)はanti-U1-A(1.5 ± 1.2)およびU1-C(0.9 ± 0.7) C/S ratioよりも高値であった(結果は図示していない)。すなわち、CSF中の抗U1RNP抗体が血清中の抗U1RNP抗体のプロファイルと異なり、全IgGに比し、抗U1-70K抗体がもっとも“濃縮”されていることを示唆する。そこで、CSF中の抗U1RNP抗体が認識するU1-70Kのエピトープを抗原ペプチドを固相化したELISAで検討した(図3)。血清中の抗U1-70K抗体は、レトロウイルスp30^{gag}に相同の部分(aa 59-73)およびRNA-binding domain(aa 104-183)を含む多くのペプチドに反応していたのに対し、CSF中の抗U1-70K抗体はp755の部分(aa 144-164)にもっとも高頻度に反応性を認めた。

C. 考察

活動性炎症性CNS症状およびそれ以外のCNS症状を呈した抗U1RNP抗体陽性SLE/MCTD患者の血清・CSF中の抗核抗体を調べた。本研究で示された第1点は、抗U1RNP抗体陽性SLE/MCTDでCNS症状を発症した場合のCSF中抗U1RNP抗体の臨床的有用性である。本研究では抗U1RNP抗体の検出に関してもっとも特異性が高く、かつ高感度であるRNA-IPPを用いたが、陽性例ではその後に強力な免疫抑制療法を必要としていた。一方、しばしば鑑別に苦慮するステロイドによる躁鬱病やCNS感染症(結核性髄膜炎)、非ステロイド抗炎症薬

による無菌性髄膜炎ではCSF中の抗U1RNP抗体はきわめて低頻度であった。すなわちCSF中に抗U1RNP抗体が陽性であった場合には原疾患による活動性炎症性CNS症状と診断できる可能性が高い。また今回新たな指標として提唱・計算したanti-U1RNP C/S ratioは、いままで報告されてきたCNS症状の指標とは相関せず、より活動性炎症性CNS症状に特異的な活動性指標となる可能性がある。RNA-IPPが一部の研究室のみでしか施行されていないことを考慮すると、anti-U1RNP C/S ratioはELISAにより計算できるため、多くの施設で測定しうる。しかし、当科の症例では治療前後にCSFの採取が行われた症例が少数であったため、CNS症状のうち、いかなる病態の活動性に相関するののかに関しては今後の課題である。

また本研究で示された2点目は、CSF中の抗U1RNP抗体はBBBの傷害のみでは説明できず、髄腔内でその産生が刺激されている可能性である。anti-U1RNP C/S ratioがCSF中抗U1RNP抗体陽性のすべての症例で1をこえていたことは、抗U1RNP抗体がCSF中で血清中に比し“濃縮”されていることを示唆する。抗U1RNP抗体は血清中に高力価で存在するためにBBBの傷害により髄腔内に流入する可能性があるが、それだけではこのように“濃縮”される可能性は低い。またanti-U1RNP C/S ratio とQalbの値との相関が全く認められなかったこと、抗U1-AおよびU1-C C/S ratioに比し、抗U1-70K C/S ratioが高値であったことはU1-70K蛋白が抗U1RNP抗体の髄腔内での産生を刺激した可能性を支持する。さらにCSF中の抗U1-70K抗体の主要抗原エピトープ(p755, aa 141-164)は、T細胞(aa 131-151)およびB細胞エピトープ(aa 104-183)としてすでに報告されている部位、すなわちRNA-binding domainと一部あるいはすべてが重複していた。したがって、CSF中の抗U1RNP抗体の産生がBBBを通して流れ込んできたB細胞の非特異的な活性化によるとは考えにくく、T細胞とB細胞の

cognate interactionにより誘導された可能性が高い。

抗U1RNP抗体のCNSに対する病原性はいまだ不明である。今回CSF中に見いだされた抗U1RNP抗体は、CNS細胞の傷害により細胞外へ移動したU1-70Kが抗原刺激となり、活性化されたリンパ球が抗U1RNP抗体を産生したというシナリオが考えられる。今後モノクローナル抗体を用いて、抗U1RNP抗体あるいは抗U1-70K抗体がCNSにいかなる影響を及ぼすかを検討してみたい。無菌性髄膜炎などのNP-SLEの病因として抗U1RNP抗体が関与していれば、同抗体を治療ターゲットとすることが可能であり、MCTDの新たな治療戦略が考えられる。

E. 結論

抗U1RNP抗体陽性SLE/MCTD患者でCNS症状を呈した場合、CSF中の抗U1RNP抗体測定はCNS症状と原疾患との関連や活動性評価を知る上で有用である。またCSF中の抗U1RNP抗体はBBB透過性の亢進のみによるのではなくCNS局所でその産生が刺激されている可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeshi Sato, Takao Fujii, Tomoko Yokoyama, Yoshimasa Fujita, Yoshitaka Imura, Naoichiro Yukawa, Daisuke Kawabata, Takaki Nojima, Koichiro Ohmura, Takashi Usui, and Tsuneyo Mimori. Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with

central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62; 3730–3740.

2. Naho Takeda, Tataki Nojima, Chikashi Terao, Naoichiro Yukawa, Daisuke Kawabata, Koichiro Ohmura, Takashi Usui, Takao Fujii, Yosinaga Ito, Yositaka Iinuma, Tsuneyo Mimori: Interferon-gamma release assay for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20; 792–800.
3. Naoichiro Yukawa, Takao Fujii, Seiko Kondo-Ishikawa, Hajime Yoshifuji, Daisuke Kawabata, Takaki Nojima, Koichiro Ohmura, Takashi Usui, and Tsuneyo Mimori: Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13; R213.
4. Mikiko Iguchi-Hashimoto, Takashi Usui, Hajime Yoshifuji, Masakazu Shimizu, Shio Kobayashi, Yoshinaga Ito, Kosaku Murakami, Aoi Shiomi, Naoichiro Yukawa, Daisuke Kawabata, Takaki Nojima, Koichiro Ohmura, Takao Fujii, and Tsuneyo Mimori. Overexpression of a minimal domain of calpastatin suppresses IL-6 production and Th17 development

via reduced NF- κ B and increased STAT5 signals. *PLoS ONE* 2011;6; e27020.

2.学会発表

M. Katayama, K. Ohmura, C. Terao, N. Yukawa, H. Yoshifuji, D. Kawabata, T. Fujii, Y. Iwakura, T. Mimori: THE ROLE AND SOURCE OF IL-17 IN ANTIBODY-INDUCED ARTHRITIS. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011), London, United Kingdom, May, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 活動性炎症性 CNS 症状を呈した SLE/MCTD 患者

	age	Dx.	CSF			IgG index	CNS manifestations
			Cell /3 μ l	Protein mg/dl	IL-6 pg/ml		
1	32	SLE	<u>43</u>	<u>128</u>	<u>1190</u>	<u>0.80</u>	Aseptic meningitis
2	30	SLE	<u>15</u>	31	3.19	<u>0.76</u>	Aseptic meningitis, Cognitive dysfunction
3	29	MCTD	<u>33</u>	<u>81</u>	<u>3240</u>	<u>0.72</u>	Aseptic meningitis
4	20	SLE	1	<u>48</u>	2.31	0.62	Cognitive dysfunction, Psychosis
5	39	SLE	<u>13</u>	20	1.85	0.61	Movement disorder, Headache
6	40	MCTD	<u>121</u>	<u>155</u>	<u>837</u>	0.59	Aseptic meningitis, Cognitive dysfunction
7	43	MCTD	8	<u>49</u>	1.48	<u>0.77</u>	Psychosis
8	22	SLE	<u>97</u>	<u>132</u>	<u>7.8</u>	<u>0.77</u>	Acute confusional state Cerebrovascular disease
9	32	SLE	1	14	N.D.	<u>0.89</u>	Headache
10	26	SLE	<u>10</u>	29	<u>644</u>	<u>0.83</u>	Psychosis, Headache
11	41	SLE	8	<u>119</u>	N.D.	<u>0.68</u>	Demyelinating syndrome
12	56	SLE	2	35	1.99	<u>0.68</u>	Headache
13	29	SLE	3	<u>52</u>	N.D.	0.65	Acute confusional state, Psychosis

	Treatments	serum ANA	CSF ANA	Anti-U1RNP ratio	Qalbumin (x10 ³)
1	mPSL pulse, high-dose CS	U1RNP, DNA, SSA, SSB	U1RNP, SSA	2.1	18.6
2	mPSL pulse, high-dose CS cyclosporine A, IVCY	U1RNP, DNA, SSA Sm, tRNA, Ribo P	U1RNP, SSA	12.4	3.7
3	high-dose corticosteroids	U1RNP, SSA, Ribo P	U1RNP, SSA	9.4	15.7
4	mPSL pulse, IVCY DFPP, rituximab	U1RNP, Sm, SSA Ribo P	U1RNP	7.6	8.1
5	mPSL pulse, high-dose CS	U1RNP, SSA	U1RNP	2.1	2.8
6	high-dose CS, IVCY	U1RNP, DNA	U1RNP	3.0	30.3
7	mPSL pulse, high-dose CS, IVCY	U1RNP, U2RNP	U1RNP	8.8	7.3
8	high-dose CS, IVCY	U1RNP, Sm, Ribo P	U1RNP	2.2	20.4
9	high-dose CS	U1RNP, DNA, Sm,	U1RNP	13.6	1.9
10	high-dose CS	U1RNP, SSA	Neg	N.D.	8.6
11	high-dose CS, IVCY	DNA, SSA,	DNA	N.D.	1.9
12	mPSL pulse	DNA	Neg	N.D.	4.5
13	high-dose CS, rituximab	Neg	Neg	N.D.	9.5

CS, corticosteroids; IVCY, intravenous cyclophosphamide; N.D., not determined

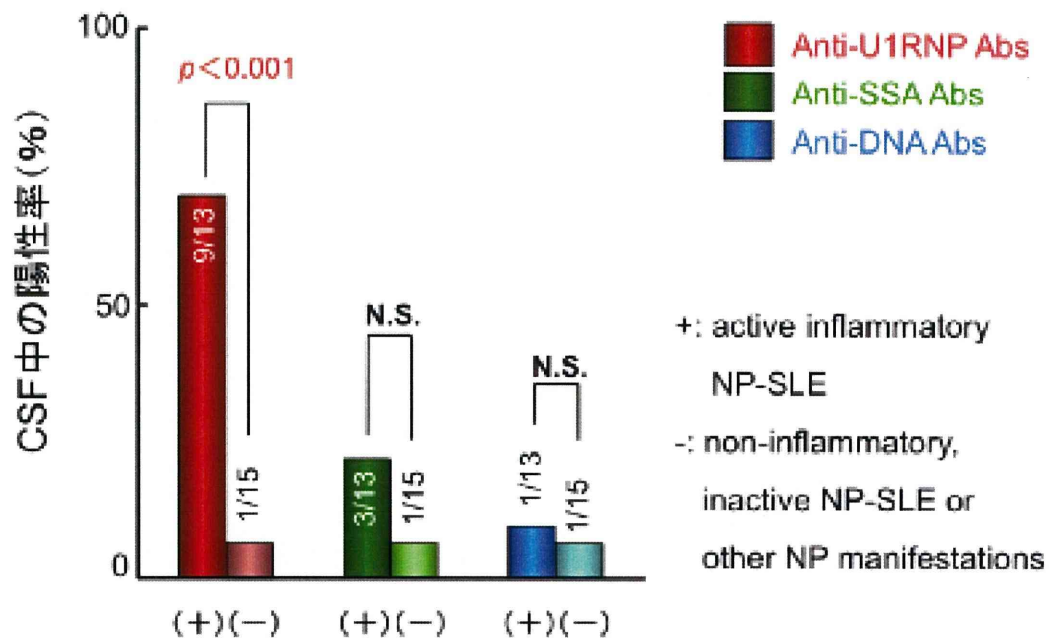


図 1. 活動性炎症性 CNS 症状と CSF 中の抗核抗体との関連

抗 U1RNP 抗体のみでなく、抗 SS-A 抗体や抗 DNA 抗体も CSF 中に検出されたが、活動性炎症性 CNS 症状を呈した患者で、それ以外の CNS 症状を呈した患者に比し、CSF 中に高頻度に見いだされたのは抗 U1RNP 抗体のみであった。

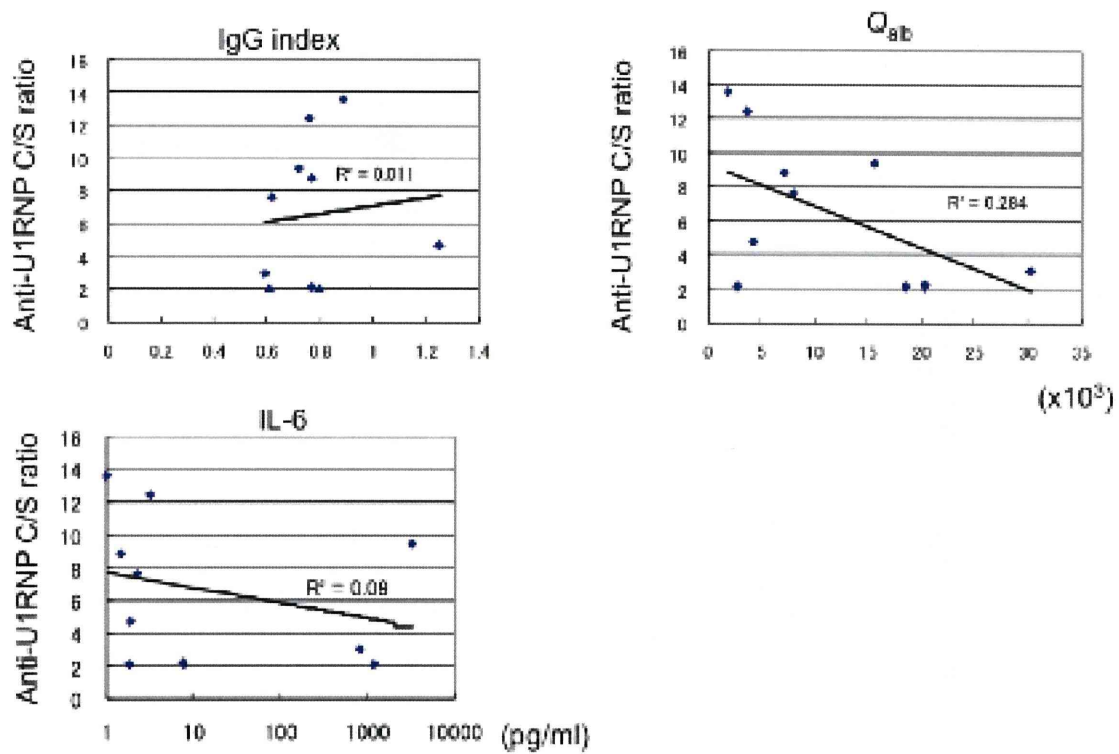


図 2. Anti-U1RNP C/S ratio と他の CNS マーカーとの相関

既存の CNS マーカーである IgG index、CSF IL-6 と anti-U1RNP C/S ratio との相関は認めなかった。また BBB 傷害の指標である Q_{alb} との相関もなかったことから、CSF 中の抗 U1RNP 抗体は BBB の透過性の亢進のみでは説明できず、かつ新たな SLE/MCTD における CNS 症状のマーカーとなる可能性がある。

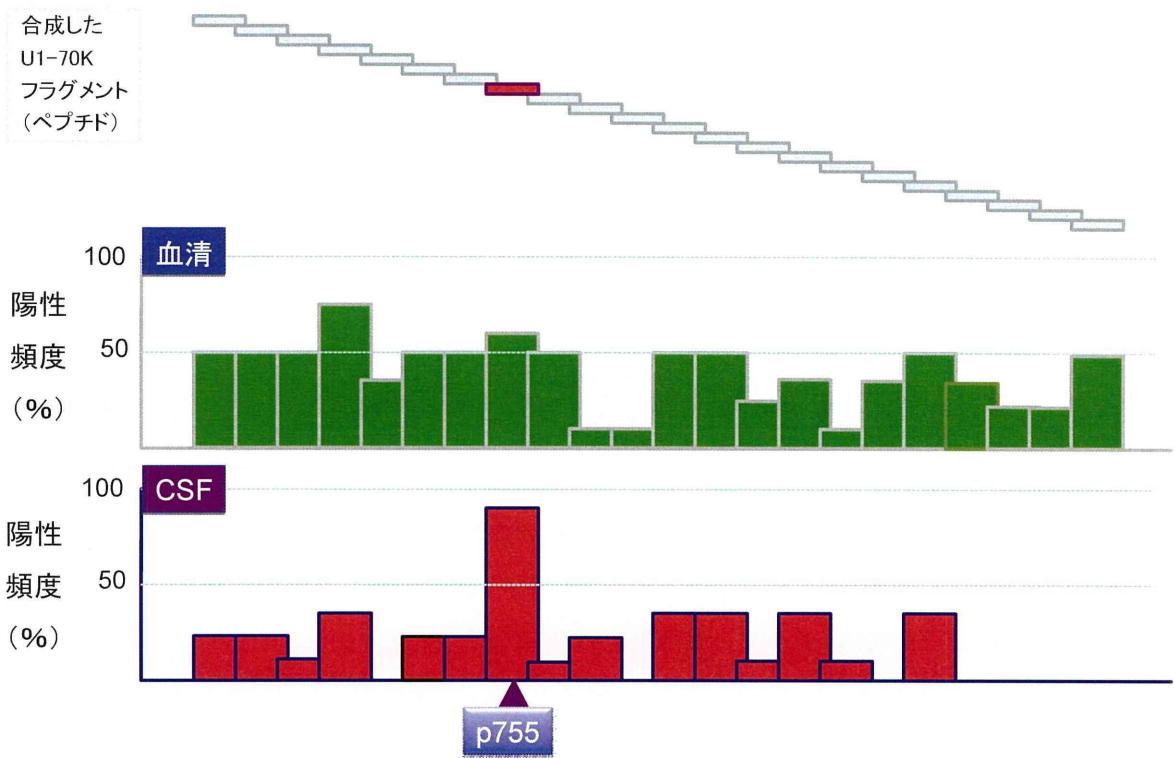


図 3. 血清および CSF 中の抗 U1RNP 抗体の抗原エピトープ

U1-70K 蛋白をペプチドフラグメントとして新たに合成し、それらを固相化した ELISA によって、血清 (x100)、CSF (x10) の反応性を調べた。抗 U1RNP 抗体陰性検体を陰性コントロールとしてその平均 +3SD を cut off としたところ、血清ではすでに報告されているエピトープ部位を含んで多くのペプチドに反応を認めたのに対し、CSF では p755 に対する反応が最も高頻度で、87%に認めた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成23年度分担研究報告書

研究項目：全国不明熱患者の遺伝子解析結果と情報収集のための全国規模組織
の確立

分担研究者：井田 弘明

（久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・准教授）

研究要旨

本研究では、不明熱として相談を受けた施設の症例の解析を行った。
症例は各施設から不明熱として紹介された281例(男性121例、女性160例)のうち、同意が
取れた症例に、*TNFRSF1A* 遺伝子検索を行った。
264例の*TNFRSF1A* 遺伝子検索では、エキソン2,3,4の突然変異は15例(T611;9例、C88Y;
1例、その他5例)にみられた。
全国規模で自己炎症疾患研究会を設立し、不明熱症例を相談する受け皿作りを行ってき
た。平成23年度も第4回自己炎症疾患研究会を6月3日に京都で開催した。

A. 研究目的

自己炎症症候群は、本邦でも報告が増え、
今や不明熱症例の鑑別診断としてかかせない
疾患である。本研究では、全国の施設か
ら不明熱として相談を受けた症例の解析を
行い、*TNFRSF1A* 遺伝子変異の存在を検討
することによって、TRAPSの診断をつける
ことを目的とした。さらに、全国規模で自
己炎症疾患研究会をひらくことで、不明熱
症例を相談する受け皿作りと家族性地中海
熱などの自己炎症症候群の啓蒙活動を行う
ことを目的とした。

B. 研究方法

1. 不明熱症例の遺伝子解析

得られた血液から genomic DNA を分離、

TNFRSF1A (exon 2, 3, 4)を PCR で増幅後、シ
ークエンスを行った。

2. 自己炎症疾患研究会の開催

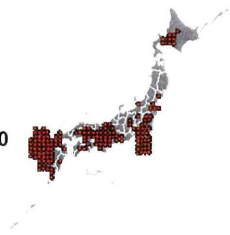
平成20年7月10日に第29回日本炎症・
再生医学会(都市センターホテル)で自己炎
症疾患研究会を設立した。今年度も、学会
と独立して平成23年6月3日にメルパルク
京都で開催した。

C. 研究結果

1. 不明熱症例の遺伝子解析

全国の施設から相談を受けた281症例を
解析した。下図は、全国の施設をプロット
したものである。

Cases 281
Age 3-74
Sex (M:F) 121:160



TNFRSF1A 解析

TNFRSF1A 遺伝子のエクソン 2,3,4 の突然変異は 264 症例中 15 例(T61I ; 9 例、C88Y ; 1 例、その他 5 例) 5.7%にみられた。

2. 自己炎症疾患研究会の開催

自己炎症疾患研究会は、平成 20 年 7 月 10 日に設立され、年 1 回会合を開いている。その目的を以下に記述する。「本研究会は、内科・小児科・皮膚科などの臨床家と基礎医学の研究者を中心に、本邦における自己炎症疾患の疫学、臨床像、定義、病因、治療法などを検討することを目的とする。自己炎症疾患を疑った場合、どのようなプロセスで診断、鑑別、治療するのか、ガイドラインを作成するとともに、本邦の自己炎症疾患の現状を把握し、迅速な診断と的確な治療が行えるように、研究会で議論する。そして、最終的には、それらの情報が自己炎症疾患患者へ還元できることを最大の目的とする。」

平成 23 年度の自己炎症疾患研究会のお知らせを以下に記載する。

『第 4 回自己炎症疾患研究会のお知らせ』

平成 23 年 6 月 3 日午後 2 時から 5 時
メルパルク京都（京都駅烏丸中央口、徒歩 3 分：4 階・研修室 4+5）
入場無料

自己炎症疾患研究会を例年通り、日本炎症

再生医学会(6 月 2,3 日)の最終日に開催いたします。日本炎症再生学会は例年東京で行われておりましたが、今回京都で開催されます。今年のプログラムでは、2 年前より始めました厚労省難病研究班に採択された課題について、担当研究者の方々にその成果についてお話しいただく予定です。本邦における自己炎症疾患の現状について網羅的に把握できるまたとない機会と考えております。また診断に苦慮している症例について供覧する時間を取りたいと考えております。奮ってご参加ください。

症例呈示を希望される方は 5/31 までに E-mail にて西小森まで御連絡いただけたらと思います。

E-mail: rnishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp

発起人 井田弘明(久留米大学 第一内科)、
西小森隆太(京都大学 小児科)

研究会プログラム

- I. 発起人挨拶 (14:00-14:05)
- II. 自己炎症疾患関連、厚労省難病研究班報告 (14:05-15:35)
 1. HIDS
平家俊男(京都大学)
 2. 家族性地中海熱
右田清志(長崎医療センター)
 3. CAPS
田中尚子(京都大学)
 4. TRAPS
堀内孝彦(九州大学)
 5. EOS/Blau 症候群
神戸直智(千葉大学)
 6. 中條・西村症候群
金澤伸雄(和歌山大学)

休憩 (15:35-15:50)

III. 最近のトピック (15:50-16:20)

7. 全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群 今川智之(横浜市立大学)
8. iPS 細胞を用いた CINCA 症候群細胞モザイクの研究 田中孝之(京都大学)

IV. 症例検討会 (16:20-16:50)

V. 閉会の挨拶

今年度も活発な議論が展開された。

D. 考察

全国施設から 281 例の不明熱症例の相談があり、264 例の遺伝子解析を行った。

変異がみられた 15 例中 9 例は、浸透度の低い T61I であった。T61I は、浸透度が低い突然変異であり、健常者にも約数パーセントみられるため、遺伝子多型の可能性もある。欧米で多い R92Q は、T61I と同様に健常者に多く存在する突然変異(陽性率 1~3%)で、TRAPS 症状が軽く、他の疾患の合併の報告が多い。今後、浸透度が低いこのような突然変異分子が、実際にどのような振る舞いをしているのか、どのような分子と会合してシグナルを伝達し、炎症を増悪させているのか、検討する必要がある。

TRAPS などの自己炎症症候群は、疾患概念が提唱されて 10 年余りしかたっておらず、一般臨床家の認識まだまだ低い。さらに啓蒙していく必要がある。そのためには、自己炎症疾患研究会の活動を通じて、これらの疾患がまれではないことを浸透させていく必要がある。今年度は、西小森先生のご努力でホームページを開設した。今後は、苦慮する症例の相談窓口の設定などを行ってきたい。

E. 結論

不明熱症例 264 例の遺伝子検索で、15 例に *TNFRSF1A* 遺伝子変異があった。

平成 23 年 6 月 3 日に第 4 回自己炎症疾患研究会を東京で開催した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

』

1) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K.

Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(14914-14919)

2) Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A.

Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(811-815)

3) Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H. Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2011;13(R52)

4) To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, Tsurumoto T, Tsuji Y, Sonemoto E, Shimasaki N, Koyanagi S, Sasaki H, Ieiri I, Higuchi S, Kawakami A, Ueki Y, Eguchi K. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. Chronobiol Int. 2011;28(267-274)

5) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi

- T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for longterm safety. *J Rheumatol*. 2011;38(1258-1264)
- 6) Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Ueki Y, Matsuoka N, Nakashima M, Mizokami A, Kawabe Y, Mine M, Fukuda T, Eguchi K. Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol*. 2011;21(244-250)
- 7) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(962-965)
- 8) Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(110-115)
- 9) Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int*. 2012;32(483-487)
- 10) Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25highCD127low/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(2517-2521)
- 11) Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 30. [Epub ahead of print]
- 12) Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 6. [Epub ahead of print]
- 13) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and