

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。

TARC(thymus and activation-regulated chemokine)/CCL17(以下 TARC)はケモカインの一種で、特に Th2 細胞に発現している受容体である CCR4 に結合し、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患における病態への関与が報告されており、アトピー性皮膚炎のバイオマーカーとして保険適用されている。

ケモカインは分子量 10kDa 程度の蛋白質であり、当初は、特定の白血球サブセットの遊走作用・活性化を支配するサイトカインとして報告された。近年では、細胞接着やアポトーシスの誘導など多彩な機能を有することが分かってきた。また、ケモカイン受容体は G 蛋白質共役型受容体で、ケモカインと受容体の相互作用は生理的状态のみならず、炎症状態において、特定の細胞の遊走や生存に重要な役割を果たしていることが分かってきた。

ケモカイン受容体である CCR4 は TARC 受容体であり、Th2 細胞以外にも、制御性 T 細胞(regulatory T cell; Treg)にも発現していることが分かり、TARC の Treg に対する作用が注目されている。

IgG4 関連疾患(IgG4-related disease; IgG4-RD)は、血清 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞の浸潤と組織の線維化を特徴とする炎症性疾患である。血清 IgG4 のみならず、血清 IgE の高値や好酸球増多を認め、病態形成に Th2 細胞の関与が示唆されている。

一方で、組織の線維化には、Treg が産生する TGF- β が関与するとされ、病変部に IgG4 陽性形質細胞に加え、Treg の浸潤と Treg が産生する IL-10 や TGF- β の病変局所での発現亢進が報告されている。前述のように、TARC 受容体である CCR4 は、Th2 細胞以外にも Treg にも発現していることが報告されており、本疾患において、TARC の病的産生が Treg の活性化と IL-10 や TGF- β の産生異常をもたらし、本疾患の特徴である組織の線維化に関与していることが予想される。

そのため、本研究では、炎症性疾患の病態における TARC の関与について調べるため、病因不明の炎症性疾患である IgG4-RD 患者の血清中 TARC 濃度を測定した。

B. 研究方法

当施設で診断された IgG4-RD 患者 10 人について、血清中の IgG、IgG4、IgE、IL-4、IL-10、IL-13、TARC を ELISA 法で測定した。また、IgG4/IgG 比を算出し、各免疫グロブリン、サイトカイン、およびケモカイン値の相関を調べた。相関係数の検定には、Spearman 検定を用いた。また、疾患コントロールとして、アレルギー性疾患 (n=10) (気管支喘息 5 人、アトピー性皮膚炎 5 人)の血清中 IL-10 濃度を測定した。

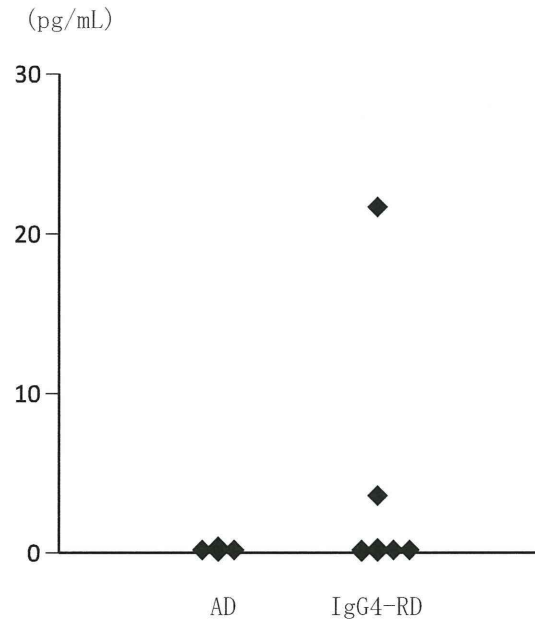
C. 研究結果

IgG4-RD 患者のプロファイルは以下の通りである(表 1)。

(表 1)

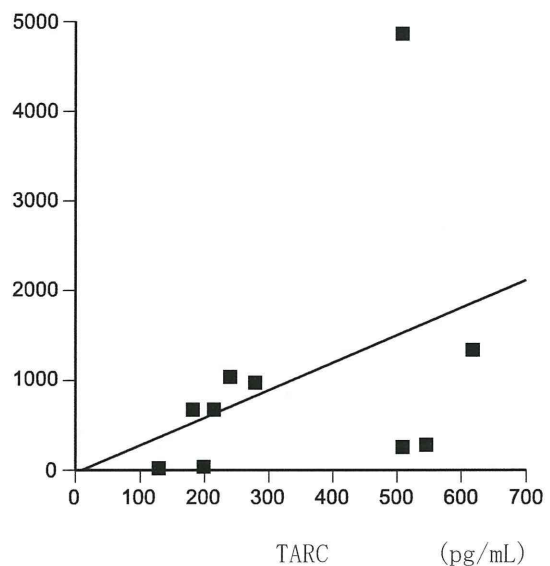
男女比	7 人 : 3 人
年齢 (平均 ± SD) (歳)	63.3 ± 12.4
IgG (平均 ± SD) (mg/dL)	2981.0 ± 1387.5
IgG4 (平均 ± SD) (mg/dL)	1321.1 ± 1251.5
IgG4/IgG 比 (平均 ± SD) (%)	37.6 ± 22.4
IgE (平均 ± SD) (IU/mL)	1007.3 ± 1422.4
TARC (平均 ± SD) (pg/mL)	338.6 ± 181.2
抗 SS-A 抗体陽性 (%)	0
抗 SS-B 抗体陽性 (%)	0

IgG4-RD 患者においては、血清中 IL-10 が上昇した 2 症例を認めた。疾患コントロールのアレルギー性疾患ではいずれも血清中 IL-10 は感度以下であった(図 1)。IgG4-RD 患者においては、血清中の IL-4、および IL-13 は検出できなかった。

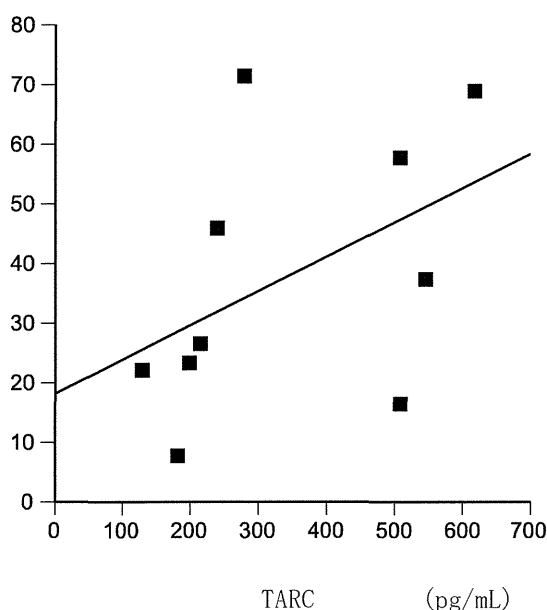


(図 1) アレルギー性疾患(AD)患者(n=10)(気管支喘息 5 人、アトピー性皮膚炎 5 人)および IgG4-RD 患者(n=10)の血清 IL-10 濃度

IgG4-RD 患者において、血清中 TARC は、血清中 IgE 値(相関係数 0.51)(図 2)、および IgG4/IgG 比(相関係数 0.59)(図 3)と有意な相関関係を認めた。



(図 2) 血中 IgE (y 軸) と TARC (x 軸) との相関



(図 3) IgG4/IgG 比(y 軸)と TARC(x 軸)との相関

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。

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、血清 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞の浸潤と組織の線維化を特徴とする炎症性疾患であり、血清 IgG4 のみならず、血清 IgE の高値や好酸球増多を認め、病態形成に Th2 細胞の関与が示唆されているが、組織の線維化には、Treg が産生する TGF- β が関与するとされている。

TARC は受容体である CCR4 を介して、Treg の活性化や生存に関与している可能性が示唆されている。本疾患において、何らかの原因による TARC の病的産生が Treg の活性化とそれに引き続く IL-10 や TGF- β の産生異常をもたらし、本疾患の特徴である組織の線維化に関与していることが予想される。

本研究では、IgG4-RD 患者において、血清中 IL-10 が上昇した 2 症例を認めた。データは示していないが、健常人では血清中 IL-10 は感度以下であり、疾患コントロールのアレルギー性疾患でも、いずれも血清中 IL-10 は感度以下であった (図 1)。IgG4-RD 患者全てにおいて血清中 IL-10 の有意な上昇を認めた訳ではないが、血清中 IL-10 が上昇した 2 症例を認めたことは、本疾患において、Treg が活

性化していることを示唆するものである。また、IgG4-RD 患者において、血清中 TARC は、血清中 IgE 値(相関係数 0.51) (図 2) および IgG4/IgG 比(相関係数 0.59) (図 3) と有意な相関関係を認めた。以上の結果から、TARC が IgG4-RD の病態形成に関与している可能性が示唆され、TARC は本疾患を含めた炎症性疾患の新たなバイオマーカーとして期待される。

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。

本研究により、TARC が IgG4-RD の病態形成に関与している可能性が示唆された。TARC は本疾患のみならず、他の炎症性疾患の新たなバイオマーカーとしても期待され、さらなる研究が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Yoshio, T., Okamoto, H., Onishi, S., 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.* 22:488-490, 2012.

・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.* 32:1851-1852, 2012.

・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(1):e2-3, 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 polyangitis (Wegener' s). *Rheumatol Int.* Mar 27. 2012. [Epub ahead of print]

・Murosaki, T., Nagashima, T., Matsumoto, K., Minota, S.: Marked colonic wall thickening in lupus enteritis. *Intern Med.* 51:1451, 2012.

・Nagashima, T., Okazaki, H., Kamata, Y., Minota, S.: Comment on "Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after

treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks” by Yokoe et al. Mod Rheumatol. 22:638-639, 2012.

• Kamata, Y., Minota, S.: Progressive multicentric reticulohistiocytosis. Intern Med. 51: 687-688, 2012.

• Minota, S.: Physico-chemical characteristics of TNF α blockers and their effectiveness in the treatment of rheumatoid arthritis:the theoretical and real worlds. Mod Rheumatol. Sep 6. 2012. [Epub ahead of print]

• Murosaki, T., Nagashima, T., Aoki, Y., Imai, Y., Iwamoto, M., Minota, S.: Foot ulcers from rheumatoid vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis during etanercept treatment. Intern Med. 51: 3181-3183, 2012.

• 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. 32:3691-3694, 2012.

• 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 \cdot signaling and a poor clinical response. Rheumatol Int. 32:1397-1401, 2012.

• Kamata, Y., Minota, S.: Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. BMJ Case Reports. Feb 4. 2013. [Epub ahead of print]

• Honne, K., Nagashima, T., Onishi, S., Nagatani, K., Iwamoto, M., Minota, S.: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnostic imaging in relapsing polychondritis with atypical manifestations. J Clin Rheumatology. Mar;19(2):104-5. 2013.

2. 学会発表

• 丸山暁人, 青木葉子, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 簗田清次: インフリキシマブ投与中に結節性紅斑様の皮疹を認めた関節リウマチの1例. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会, 品川. 2012年4月.

• 長嶋孝夫, 永谷勝也, 岩本雅弘, 釜田康行, 青木葉子, 松本和子, 本根杏子, 丸山暁人, 池ノ谷紘平, 室崎貴勝, 吉尾卓, 岡崎仁昭, 簗田清次: 膠原病患者及び健常者における副腎皮質ステロイド投与による血清マトリックスメタロプロテインナーゼ-3の上昇. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会, 品川. 2012年4月.

・室崎貴勝、永谷勝也、池ノ谷紘平、簗田清次：当科におけるインフリキシマブとエタネルセプトの3年継続率の検討。第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、品川。2012年4月。

・室崎貴勝、永谷勝也、小川美織、青木葉子、長嶋孝夫、岩本雅弘、簗田清次：水腎症を併発し、開腹生検で診断し得たIgG4関連後腹膜線維症の一例。第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪。2012年5月。

・長嶋孝夫、永谷勝也、岩本雅弘、釜田康行、青木葉子、松本和子、本根杏子、丸山暁人、池ノ谷紘平、室崎貴勝、吉尾卓、岡崎仁昭、簗田清次：膠原病患者および健常者における副腎皮質ステロイド投与による血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3の上昇。第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪。2012年5月。

・坂本晋一、本根杏子、青木葉子、長嶋孝夫、簗田清次：関節リウマチとして治療されていた皮膚筋炎の1例。第588回日本内科学会関東地方会、東京。2012年6月。

・室崎貴勝、釜田康行、後藤賢司、橋本玲奈、長嶋孝夫、簗田清次：体幹を含む広範囲な壊死性筋膜炎を発症し、救命し得た関節リウマチの一例。第53回関東リウマチ研究会、東京。2012年6月。

・海野健斗、石澤彩子、釜田康行、長嶋孝夫、岡崎仁昭、簗田清次：両側大腿の筋痛を初発症状とし、リウマチ性多発筋痛症が先行した巨細胞性動脈炎の1例。第592回日本内科学会関東地方会、東京。2012年11月。

・室崎貴勝、永谷勝也、池ノ谷紘平、簗田清次：IgG4関連疾患の病態におけるTh2サイトカインの関与についての検討。第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪。2012.11月。

・秋山陽一郎、永谷勝也、簗田清次：心嚢液貯留、後腹膜線維症、唾液腺病変を併発したIgG4関連疾患の1例。第7回IgG4研究会、岡山。2013年3月。

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 症候群とアデノウイルス感染症におけるケモカインプロファイルの比較

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、発熱期の PFAPA 症候群患者とアデノウイルス感染症患者における 5 種のケモカイン濃度を測定し比較した。PFAPA 症候群とアデノウイルス感染症は正常対照群と比較して IL-8 は上昇、CCL2 は有意差なし、CCL5 は低下、CXCL10 は上昇と類似したケモカインプロファイルを示した。しかし、CXCL9 では PFAPA 症候群のみで上昇していた。その背景として、IFN- γ 濃度には差がみられず、単球での CD64 発現がアデノウイルス群より有意に亢進していたことから、本症候群では単球/マクロファージの活性化がアデノウイルス感染症より深く病態に関与していると考えられた。

A.研究目的

PFAPA 症候群は、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を主な随伴症状とし、数日～1 週間程度の発熱発作を比較的規則的に繰り返す非遺伝性の自己炎症疾患であ特に小児期において TRAPS との鑑別が重要な疾患である。病因、病態には不明な点が多いが、ケモカインに関しては、発熱発作時に CXCL9、CXCL10 が上昇することが報告されている。

一方、アデノウイルス感染症では、ケモカインの中では、発熱時に IL-8 が上昇することが報告されている。両疾患は扁桃炎を伴うことや血液の炎症反応が強いことなどの類似点がある。そこで、今回 PFAPA 症候群の発熱期とアデノウイルス感染症におけるケモカインプロファイル(IL-8、CCL2、CCL5、CXCL9、CXCL10)の比較を行った。

B.研究方法

【対象】

PFAPA 症候群の発熱期患者 17 名（以下 PFAPA 群）で平均年齢は 5.9 ± 3.4 歳、平均病日は 3.1 ± 1.3 日、抗原迅速キット陽性のアデノウイルス感染症の患者は 64 名（以下アデノウイルス群）で平均年齢は 2.3 ± 2.0 歳、平均病日は 3.2 ± 1.4 日、正常対照 14 名で平均年齢は 4.1 ± 2.7 歳であった。

【方法】

Cytometric Beads Array Kit を用いて、IL-8、CCL2、CCL5、CXCL9、CXCL10、の血清濃度(pg/ml)を定量した。IFN- γ 濃度も同様に定量した。また、Quanti BRIGHT CD64PE/CD45PerCP および PE beads を用いて単球の CD64 発現(molecules/cell)を定量した。有意差の検定は Mann-Whitney の U 検定で行った。

(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 L-8 の結果を示す。PFAPA 群, アデノウイルス群ともに、正常対照群と比較し有意に高値であった。PFAPA 群とアデノウイルス群の間では有意差は認めなかった。

図 2 に CCL2 の結果を示す。PFAPA 群, アデノウイルス群、正常対照群ともに有意差は認めなかった。

図 3 に CCL5 の結果を示す。PFAPA 群, アデノウイルス群ともに、正常対照群と比較し有意に低値であった。PFAPA 群とアデノウイルス群の間では有意差は認めなかった。

図 4 に CXCL9 の結果を示す。PFAPA 群はアデノウイルス群、正常対照群と比較し有意に高値であった。また、アデノウイルス群と正常対照群の間では有意差は認めなかった。

図 5 に CXCL10 の結果を示す。PFAPA 群, アデノウイルス群ともに、正常対照群と比較し有意に高値であった。PFAPA 群とアデノウイルス群の間ではアデノウイルス群が PFAPA 群に比べ有意に高値であった。

図 6 に IFN- γ の結果を示す。PFAPA 群, アデノウイルス群ともに、正常対照群と比較し有意に高値であった。PFAPA 群とアデノウイルス群の間では有意差は認めなかった。

図 7 に、単球での CD64 発現の結果を示す。PFAPA 群, アデノウイルス群ともに、正常対照群と比較し有意に発現が亢進していた。PFAPA 群とアデノウイルス群の間では、PFAPA 群の発現がアデノウイルス群より有意に亢進していた。

D.考察

PFAPA 症候群とアデノウイルス感染症は正常対照群と比較して IL-8 は上昇、CCL2 は有意差なし、CCL5 は低下、CXCL10 は上昇と類似したケモカインプロファイルを示した。しかし、CXCL9 では PFAPA 症候群のみで上昇していた。CXCL9 (Monokine induced by

IFN- γ : MIG)は IFN- γ の刺激により主に単球/マクロファージから産生されるケモカインである。主な作用としては、CXCR3 のリガンドとして Th1 免疫反応を活性化させる働きがある。そこで PFAPA 症候群とアデノウイルス感染症における CXCL9 の差についてさらに検討するために IFN- γ 濃度の比較と単球の活性化マーカーである CD64 発現の比較を行った。

その結果、CXCL9 が PFAPA 症候群で高値である背景として、IFN- γ 濃度には差がみられず、単球での CD64 発現がアデノウイルス群より有意に亢進していたことから、本症候群では単球/マクロファージの活性化がアデノウイルス感染症より深く病態に関与していると考えられた。

E.結論

ケモカインプロファイルと単球における CD64 発現比較より、PFAPA 症候群では単球/マクロファージの活性化がアデノウイルス感染症より深く病態に関与していると考えられた。

F.研究発表 (2012/4/1～2013/3/31 発表)

1.論文発表

1.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* 54 :552-555, 2012

2.Hoshina T, Kusuhara K, Saito M, Mizuno Y, Hara T. NKRP1A+ γ δ and α β T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection. *Hum Immunol* 73 :623-628, 2012

3. Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T.

Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection. *Pediatr Dev Pathol* 15 :151-155, 2012

2.学会発表

1. 石井雅宏、佐藤 薫、市川 俊、小川将人、坂本亘司、楠原浩一. PFAPA 症候群とアデノウイルス感染症におけるケモカインプロファイルの比較 第 44 回日本小児感染症学会 2012 年 11 月、北九州

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

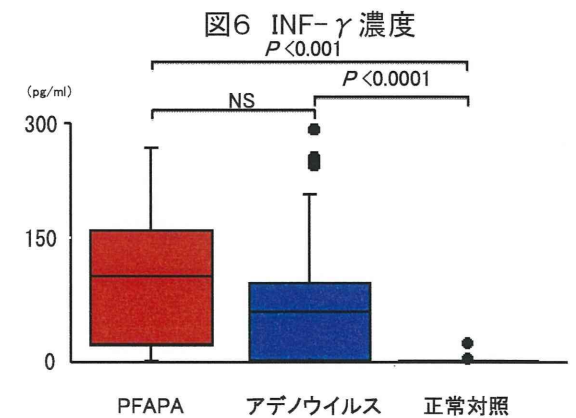
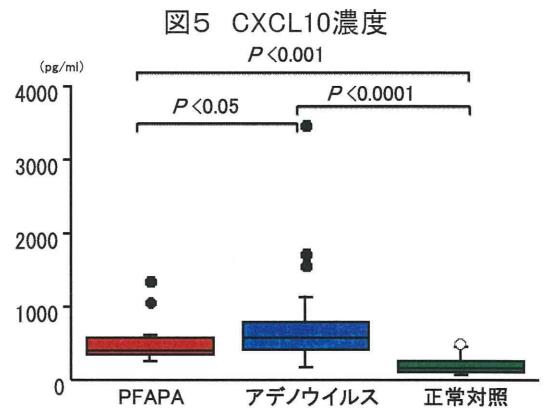
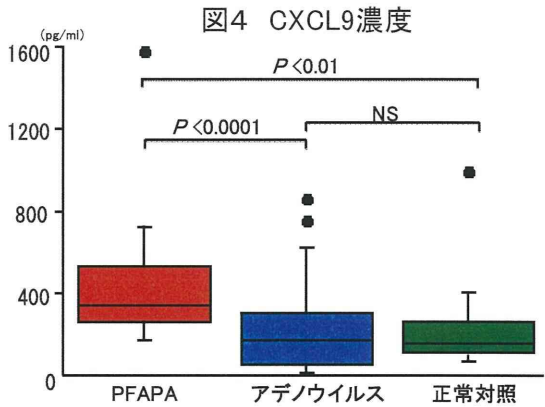
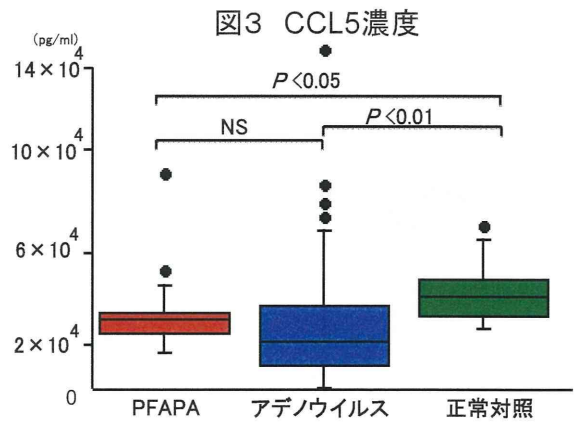
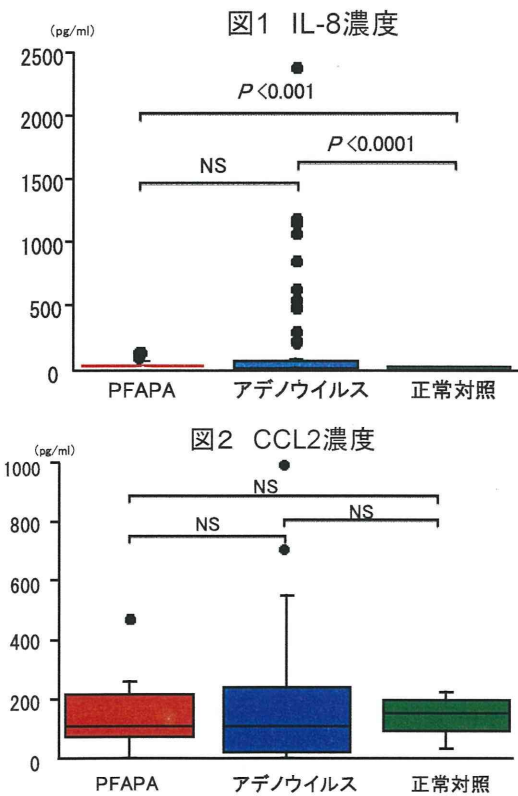
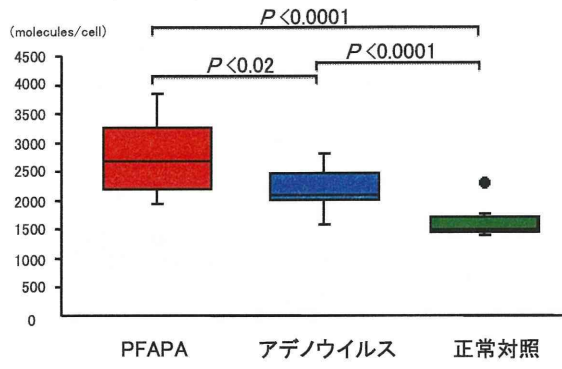


図7 単球でのCD64発現



研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
楠原浩一 (分担)	TRAPS TNF受容体 関連周期熱症候群	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治 療社	東京	2012	209-214

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kusuhara K, et al.	Successful treatment of a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome using a half-dose of etanercept.	Pediatr Int	54(4)	552-555	2012
Hoshina T, Kusuhara K, et al.	NKRPIA+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infect	Hum Immunol	73(6)	623-628	2012
Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, et al.	Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection	Pediatr Dev Pathol	15(2)	151-155	2012

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

成人スチル病に対するトシリズマブの長期使用に関する研究

分担研究者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学
講座准教授
協力者 山本元久 札幌医科大学医学部同講座助教
鈴木知佐子 札幌医科大学医学部同講座

研究要旨

成人スチル病は発熱などの全身症状や皮疹，多関節痛を呈すること，および慢性経過から，従来膠原病類縁疾患として扱われてきた。しかしながら成人スチル病では背景因子としての自己免疫異常が証明されておらず，近年注目されている自己炎症症候群との関連性が注目されている。また成人スチル病において多彩な炎症性サイトカインの上昇が病像形成に重要であることが判明し，抗サイトカイン作用を有する生物学的製剤を用いた分子標的療法の有効性が期待されている。特に我々は平成 22 年度の本報告において，当科経験例を含む文献報告例により抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブの成人スチル病に対する臨床的有用性を報告した。そこで当科例を含め長期使用の有用性について検討したところ，トシリズマブは有効性が長期に持続する一方，中止により高率に再燃する傾向がみられた。今後，多数例での検討が必要であるが，成人スチル病において一層の抗 IL-6 抗体療法の有効性が期待された。

A. 研究目的

不明熱の鑑別診断は多岐に渡るが，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（AOSD）を含む自己免疫疾患が三大原因とされている。しかしながら，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看過できない原因疾患として注目が集まり，現在，遺伝的な背景も含め解明が進んでいる。

成人の発熱性疾患として頻度の高いAOSD

でも，マクロファージやT細胞から過剰産生される炎症性サイトカインが自己炎症性疾患と同様，病態形成に大きく寄与している一方，自己免疫異常が同定されず，AOSDを非遺伝的な自己炎症性疾患として捉える考え方もあり，両者の共通性が指摘されている (1)。

AOSDの治療における第一選択薬はグルココルチコイド（GC）であるが，以上の病態を踏まえて炎症性サイトカインに対する生物学的製剤を用いた分子標的療法が応用されつつある。自己炎症症候群に含まれるCINCA症候

群では抗IL-1療法が奏効することが既に知られているが、これら生物学的製剤の有用性を解析することはその病態の解明に加え、同じ発熱性疾患である成人スチル病と自己炎症症候群の関連を考える上でも有用であると考えられる。そこで抗IL-6受容体制剤であるトシリズマブ (TCZ) の長期使用自験例を含め、これまで報告されたAOSDに対するTCZの有用性について検討を行った。

B. 研究方法

原則的に Yamaguchi らの分類により成人スチル病と診断され、生物学的製剤として TCZ の投与を受けた文献報告例(〜2013年3月)、および札幌医科大学附属病院にて TCZ の長期投与を受けた1例を含め、解析を行った。

C. 研究結果

1) TCZの長期使用自験例

症例：38歳，女性，主婦。

主訴：発熱，関節痛，皮疹。

現病歴：平成9年2月に発熱，多関節痛，咽頭痛，皮疹，およびフェリチン高値を伴う炎症反応上昇などからAOSDと近医で診断された。

大量プレドニゾン (PSL) 治療により改善をみたが，減量中に再燃，PSL抵抗性のため，平成10年4月に当科紹介入院となった。シクロスポリンA併用によりいったん寛解となったが，継続使用中に二次無効となり，以後，メトトレキサート (MTX) や免疫グロブリン大量療法，ダブゾンなど各種治療に対して再燃を繰り返し，GC減量も困難であった。平成18年8月からMTX併用下でインフリキシマブを導入したと

ころ，活動性の低下・PSL減量が可能となった。挙児希望のため，MTXを中止し，平成20年11月にエタネルセプトにスイッチしたところ，再燃を来したため，いったんインフリキシマブに戻したあと，平成21年10月からTCZ投与 (8 mg/kg) を開始した。速やかな臨床症状の消失，炎症反応低下を認め，TCZ奏効例と判断し，以後，月1回の投与を継続し，PSLの減量を進めた。平成24年7月に47回目のTCZ投与後，妊娠が判明したため，TCZはいったん中止とした。24年8月中旬に流産となったが，AOSDの活動性は消退していたため，PSL 10 mg/日のみで経過をみていた。平成24年9月下旬に一過性の上気道炎症状に引き続き，38°C台の発熱が出現，CRP 11.6 mg/dl，フェリチン 6954 ng/mlと著明高値，血小板 7.0万/ μ lを示し，AOSDの再燃が疑われた。しかし，発熱以外の臨床症状が乏しく，白血球数は5500/ μ l，またプロカルシトニンが0.61 ng/ml (基準値 0.5未満) と陽性であり，何らかの細菌感染症も除外できなかった。レボフロキサシンを開始し，PSLは増量せずに経過をみたところ，1週間後には炎症反応・フェリチンともに正常化し，感染巣は同定されなかったもののAOSDの再燃は否定された。ところが，同年11月上旬から多関節痛，同月中旬から発熱・皮疹がみられるようになり，CRP 6.3 mg/dl，フェリチン 1014 ng/ml，白血球数 19700/ μ lもみられ，TCZ中止4ヶ月でのAOSDの再燃と判断した。同年11月下旬からPSL 20 mg/日に増量の上，TCZの月1回の投与 (8 mg/kg) を再開した。速やかな解熱，関節痛・の消失を認め，以後，PSLを漸減し，PSL 12.5 mg/日としているが，再燃は

認められない。

2) トシリズマブによる治療成績 (表)

トシリズマブに関しては、本邦を中心に特に2009年以降、有効例の報告が増加している。当科経験例2例を含め、これまで報告されている36例をまとめた。GCを使用せず、最初からTCZで治療を開始したSakaiらの2例 (2) を除くと、いずれもGC含む多剤抵抗例であり、MTX、カルシニューリン阻害薬、免疫グロブリン大量療法、TNF阻害薬、アナキンラなどが投与されていた。全身症状、関節症状の改善、および炎症反応の速やかな正常化を呈している。著明なGCの減量効果に加え、中止例も散見されるが、TCZ中止可能例は少数例であり、Nakaharaら (3)、Boyssonら (4)、および当科例ではいったん中止後、AOSDの再燃を認め、再開を要している。

D. 考 按

成人スチル病の原因は依然不明であるが、何らかの感染因子が引き金となり、遺伝的素因を有する個体に炎症性サイトカインを主体としたサイトカインストームが生じる病態と認識されつつある (5)。特にIL-6が中心的な役割を有していることは、IL-6阻害作用を有するTCZが関節リウマチと同様、AOSDにおいて寛解導入に有用であることから裏付けられた。安全性に関してはマクロファージ活性化症候群の発症やサイトメガロウィルス感染症などの日和見感染症が報告されており、易感染性中心に慎重なフォローが必要であることは言うまでもない。

長期予後に関しては不明な点が多いが、TCZの使用例の増加とともに長期使用継続例や寛解中止例の報告も散見されている。TCZの投与継続中にAOSDの再燃を呈した症例報告 (6) もあるが、概ね有効性が維持されており継続率は高いことが伺えた。もちろんエビデンスレベルの低い症例報告が主体であり、今後、多数例を対象とした大規模臨床試験の実施が望ましい。

なお、当科経験例では寛解中の47回目のTCZ投与後、妊娠のため投与を中止したが、4ヶ月後に再燃を認めている。TCZが導入されるAOSDは一般に重症例、難治例が多いことを考慮する必要があるだろうが、ドラッグフリーを目指すためには減量中止のスケジュールなどに何らかの調整が必要であるのかもしれない。また、AOSD発症の誘発因子として感染因子が指摘されている (5) が、当科経験例ではTCZ中止中にフェリチン著明高値・血小板減少を呈した感染症を経験したにもかかわらず再燃には至らなかった。必ずしも自然免疫系の活性化が一様にAOSDの活動性亢進につながるわけではないことが伺われ、大変興味深い経過であると考えられた。

最後に難治性AOSDに対してTCZを含む生物学的製剤を使用する場合、保険適応外であることを患者に十分説明した上で使用を考慮する必要がある。また、生物学的製剤導入が試みられる状況では、ステロイド大量投与を含む免疫抑制療法が既に施行され易感染性が助長されていることが多く、通常関節リウマチ診療で使用される以上に日和見感染症への対応が要求される。

E. 結 論

難治性 AOSD に対して TCZ の生物学的製剤の有用性が証明されつつある。成人スチル病は基本的には予後良好な良性疾患であるが、長期の GC 使用を要する症例も少なくなく、生物学的製剤による治療介入のリスク・ベネフィットを十分考慮した上で、その適応を検討する必要がある。また AOSD に対する生物学的製剤の使用経験は今後、自己炎症症候群に対してこれら薬剤を使用する場合の重要な情報を提供することが期待される。

F. 文 献

1. Fautrel B: Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22: 773-792, 2008
2. Sakai R et al: Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol* 31: 569-574, 2012
3. Nakahara H et al: A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 19: 69-72, 2009
4. de Boysson H et al: Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. *Clin Rheumatol* 32: 141-147, 2013
5. Efthimiou P et al: Diagnosis and management of adult onset Still's disease.

Ann Rheum Dis 65: 564-572, 2006

6. Puechal X et al: Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res* 63: 155-159, 2011

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, et al.: The immunobiology and clinical characteristics of IgG4-related diseases. *J Autoimmun* 39: 93-96, 2012
- ・ Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, Tateda K, Takahashi H, et al: High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients showing no immediate increase in hepatic enzyme under steroid therapy. *Rheumato Int* 33: 51-55, 2013
- ・ Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Takahashi H, et al: Necessity of early intervention for IgG4-related disease-delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatol* 52: 679-683, 2013

2. 学会発表

- ・ Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, et al: Long-term follow-up of IgG4-related disease presenting with lacrimal and salivary gland involvement. In: 78th ACR/ARHP annual meeting: 2012 Nov 10-14: Washington D. C., USA.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1 成人スチル病に対するトシリズマブ治療報告例

報告者(年)	国	患者数	罹病期間	全身症状	前治療	観察期間	効果	PSL減量
Iwamoto (2002)	日本	1	2Y	あり	PSL, GST, MTX, CsA, PE	18Y	改善	35→0
Matsumoto (2009)	日本	1	1M	なし	IVMP, CsA	4M	改善	50→10
Nakahara (2009)	日本	1	11Y	記載なし	PSL, MTX, BCL, GST, SASP, AZA, CsA	6Y	改善	15→0
De Bandt (2009)	フランス	1	10Y		PSL, MTX, LEF, THA, TNFi, ANK	18M	改善	→0
Yoshimura (2010)	日本	1	11Y	なし	PSL, MTX, SASP, BCL, LEF, IFX, ETN	6M	改善	不明
Sumida (2010)	日本	1	6M	あり	IVMP, PSL, PE, ETN	4M	改善	20→10
Rech (2010)	ドイツ	3	1-3Y	あり	PSL, MTX, ANK, ADA, RTX, ETN	6-12M	改善	→5
Naniwa (2010)	日本	1	2Y	あり	PSL, IVMP, CsA, FK, IVIG	10M	改善	80→3
Sabnis (2010)	インド	1	6W	あり	IVMP, PSL, CsA	6M	改善	50→7.5
Kishida (2011)	日本	1	22M	あり	PSL, MTX, AZA, CPA, SASP, CsA, FK	18M	改善	5→0
Thonhafer (2011)	オーストリア	2	1Y	あり	PSL, MTX, ADA, ETN	6-8M	改善	→0
当科例 (2011)	日本	2	7Y/12Y	あり	PSL, MTX, CsA, IFX, ETN	36M, 42M	改善	17.5→12.5, 2.5→0
Puechal (2011)	フランス	14	13.6Y	50%	MTX (100%), aTNF (86%), ANK (100%)	6M	DAS28 5.61→2.91, EULAR 寛解は57%	23.3→10.3
Kobayashi (2011)	日本	1	1M	あり	PSL	5M	不明	→12
Yoshida (2011)	日本	1	6M	あり	IVMP, PSL, AZT, MTX, FK, CsA, IFX, ETN	16M	改善	20→0
Sakai R (2012)	日本	2	20M/3W	あり	ETN/-	2Y/8M	改善	PSL未使用
Boyssson (2013)	フランス	2	1Y>/1Y>	あり	IVMP, PSL, MTX, IVIG/IVMP, PSL, MTX	34M/20M	改善	20→0/ IVMP→0+TCZ中止

* PSL: プレドニゾロン, GST: 注射金剤, MTX: メトトレキサート, CsA: シクロスポリンA, PE: 血漿交換, IVMP: ステロイドパルス療法, BCL: ブシラミン, SASP: サラゾスルファピリジン, AZA: アザチオプリン, LEF: レフルノミド, IFX: インフリキシマブ, ETN: エタネルセプト, CPA: シクロホスファミド, FK: プログラフ, ADA: アダリムマブ

【雑誌】

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yamamoto A, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano KI, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y	Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic disease and other diseases.	Mod Rheumatol	22 (3)	419-425	2012
2	Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, Tateda K, Takahashi H, Yamashita T, Matsumoto H.	High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients showing no immediate increase in hepatic enzyme	Rheumatol Int	33 (1)	51-55	2013
3	Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K.	The immunobiology and clinical characteristics of IgG4-related diseases.	J Autoimmun	39 (1-2)	93-96	2012
4	Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Takahashi H, Seki N, Himi T, Yamashita K, Noguchi H, Hasegawa T, Suzuki Y, Honda S, Abe T, Imai K, Shinomura Y.	Necessity of early intervention for IgG4-related disease—delayed treatment induces fibrosis progression.	Rheumatology	52 (4)	679-683	2013
5	高橋裕樹	コーガン症候群	内科	109増刊	1458-1459	2012
6	高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久.	IgG4関連疾患とその診断, 治療.	老年医学	50	747-750	2012
7	高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久.	IgG4関連疾患	成人病と生活習慣病	42	1005-1008	2012
8	鈴木知佐子, 清水悠以, 田邊谷徹也, 松井美琴子, 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久.	Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeを合併した全身性強皮症の一例	臨床リウマチ		in press	2013

【書籍】

No.	著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	高橋裕樹, 山本元久.	IgG4関連疾患	住田孝之	EXPERT 膠原病・リウマチ学	診断と治療社	東京	2013	226-233
2	山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久.	涙腺・唾液腺病変	川茂幸, 川野充弘	IgG4関連疾患アトラス	前田書店	金沢	2012	129-138

脳脊髄液中の抗 U1RNP 抗体と液性因子に関する研究

分担研究者: 藤井 隆夫

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学(准教授)

研究要旨

Neuropsychiatric SLE (NPSLE) 患者では、脳組織に免疫複合体や IgG の沈着が認められることはきわめて少なく、脳脊髄液 (CSF)-抗 U1RNP 抗体の病因的意義は不明である。本研究では CSF-抗 U1RNP 抗体と液性因子(サイトカイン・ケモカイン)に相関がないかどうかを調べた。CSF-抗 U1RNP 抗体が RNA-免疫沈降法 (RNA-IPP) により測定されていた血清-U1RNP 抗体陽性 SLE 28 例、MCTD 2 例を対象とした。CSF-抗 U1RNP 抗体陽性 12 例と、陰性 18 例を比較したところ、陽性例で CSF 中の IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、fractalkine が高い傾向を認めた。原疾患による NPSLE と診断された血清-抗 U1RNP 抗体陽性 24 症例 (CSF-抗 U1RNP 抗体陽性率= 46%) とステロイド精神病と診断された同 6 症例 (同 17%) とを比較すると、MCP-1 が前者で高値であった ($p < 0.05$)。また比較的高頻度であった cognitive dysfunction の 5 症例 (CSF-抗 U1RNP 抗体陽性率= 60%) とステロイド精神病 6 症例 (同 17%) で比較すると、前者で fractalkine が有意に高く ($p < 0.05$)、MCP-1 も高い傾向を認めた。さらに多数例での検討が必要であるが、NPSLE 患者において、CSF-抗 U1RNP 抗体と CSF 中のケモカイン濃度の上昇とが相関する可能性がある。

A. 研究目的

われわれは以前より抗 U1RNP 抗体陽性全身性エリテマトーデス (SLE) および MCTD 患者が中枢神経 (CNS) 症状を合併した場合、neuropsychiatric SLE (NPSLE) では脳脊髄液 (CSF) 中の抗 U1RNP 抗体が高率に陽性となるのに対し、ステロイド精神病など他の原因による症例では陰性であることを報告してきた (Sato T, *et al*, *Arthritis Rheum*, 2010)。しかし NPSLE 患者で脳組織に免疫複合体や IgG の沈着が認められることはきわめて少なく、CSF-抗 U1RNP 抗体の病因的意義は不明である。本研究では、CSF-抗 U1RNP 抗体と液性因子 (NPSLE と関連するサイトカイン・ケモカイン) に相関がないかどうかを調べた。

B. 研究方法

われわれは文書同意をとったうえで NPSLE 患者の CSF を保存し、約 80 例においてサイトカイン・ケモカインを測定したが、今回は、CSF-抗 U1RNP 抗体が RNA-免疫沈降法 (RNA-IPP) により測定されていた血清-U1RNP 抗体陽性 SLE 28 例、MCTD 2 例のみを対象とした。男性 1 例、女性 29 例、CNS 症状の平均発症年齢は 32.3 歳で、CNS 症状を認めた際に採取された CSF を用いた。CSF 中の液性因子の測定は Filgen 社に依頼し、Procarta® Cytokine Assay kit を用いて IFN- α 、IL-8、IP (interferon-inducible protein) -10、MCP (monocyte chemoattractant protein) -1、MIG (monokine induced by IFN- γ)、RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted)、fractalkine の 7 種類を

Bio-Plex™により測定した。

液性因子は、まず CSF-抗 U1RNP 抗体陽性患者と陰性患者で差を調べた。次に臨床的にステロイド精神病とされた症例(脳 MRI、脳波、CSF の一般検査などで明らかな異常がなく、ステロイド減量により症状が改善した症例)と NPSLE と考えられた症例とで液性因子の差がないかを調べた。

C. 研究結果

対象症例 30 例は、アメリカウマチ学会の NPSLE 分類にあてはめると、headache:9 例、cognitive dysfunction: 5 例、seizure disorder:4 例、aseptic meningitis:3 例、cerebrovascular diseases:3 例、acute confusional state: 2 例、psychosis: 2 例、movement disorder: 2 例、myelopathy:1 例、mood disorder:1 例(重複あり)であった。また 6 例で臨床的にステロイド精神病と診断されていた。

まず RNA-IPP で測定した CSF-抗 U1RNP 抗体陽性 12 例と、陰性 18 例を比較したところ、陽性例で CSF 中の IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES、fractalkine が高い傾向を認めた(図 1)。次に原疾患による NPSLE と診断された 24 症例(CSF-抗 U1RNP 抗体陽性率=46%)とステロイド精神病と診断された 6 症例(同 17%)とを比較すると、MCP-1 が前者で高値であった(281 vs. 151 pg/mL、 $p < 0.05$) (図 2)。

NPSLE には多くの病態があり、それらによりケモカインの関与が異なる可能性を考え、比較的高頻度であった cognitive dysfunction の 5 症例(CSF-抗 U1RNP 抗体陽性率= 60%)とステロイド精神病 6 症例(同 17%)で比較した(図 3)。その結果、前者で fractalkine が有意に高く(15.2 vs. 9.0 pg/mL、 $p < 0.05$)、MCP-1 も高い傾向を認めた。

D. 考察

われわれは、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を知る上で有用で、CSF 中の抗 U1RNP 抗体は血液脳関門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ことを 2008 年度の本班会議で報告した。しかしその CSF-抗 U1RNP 抗体の病因的意義は明らかでなかった。そこで今回、NPSLE に関連する液性因子として報告されているサイトカインやケモカインに注目した。特に、CSF 中で測定された IFN- α (Shiozawa S, *et al, Arthritis Rheum*, 1992)、IL-8 (Fragoso-Loyo H, *et al, Arthritis Rheum*, 2007)、IP-10 (Okamoto H, *et al, Arthritis Rheum*, 2004)、MCP-1 (Ikuni N, *et al, Ann Rheum Dis*, 2006)、MIG (Fragoso-Loyo H, *et al, Arthritis Rheum*, 2007)、RANTES (Fragoso-Loyo H, *et al, Arthritis Rheum*, 2007)、fractalkine (Sato E, *et al, Ann Rheum Dis*, 2006) が、NPSLE 患者では有意に高いとされている。今回は測定する液性因子としてこれらを選択した。

本研究の成績から、CSF-抗 U1RNP 抗体陽性と IFN- α や多くのケモカインが関連する可能性が考えられた。なお NPSLE ではないが、cognitive dysfunction や早期のアルツハイマー病と CSF 中の IP-10、MCP-1、IL-8 が関連するとされているが (Galimberti D, *et al, Arch Neurol*, 2006)、血清-抗 U1RNP 抗体陽性 cognitive dysfunction (NPSLE) では、MCP-1 とともに fractalkine が関与する可能性がある。本研究では、CSF-抗 U1RNP 抗体の出現と IL-8 に差がみられなかった。数多くの報告で CSF IL-8 は NPSLE と関連するとされている (Trysberg E, *et al, Lupus*, 2000 など) ため結果の乖離があるが、IL-8 と関連がないことがむしろ抗 U1RNP 抗体陽性 NPSLE の特徴かもしれない。

in vitro において、抗 U1RNP 抗体が形成する免疫複合体は、I 型インターフェロンである IFN- α の inducer として