

全身性強皮症とその他の膠原病疾患における 抗 ARS 抗体陽性例の検討

| | | |
|-------|------|--------------------------------|
| 研究分担者 | 後藤大輔 | 筑波大学医学医療系内科 准教授 |
| 研究分担者 | 浅野善英 | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授 |
| 研究分担者 | 石川 治 | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授 |
| 研究分担者 | 川口鎮司 | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授 |
| 研究分担者 | 桑名正隆 | 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授 |
| 研究分担者 | 神人正寿 | 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 教授 |
| 研究分担者 | 竹原和彦 | 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授 |
| 研究分担者 | 長谷川稔 | 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授 |
| 研究分担者 | 波多野将 | 東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授 |
| 研究分担者 | 藤本 学 | 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授 |
| 研究分担者 | 牧野貴充 | 熊本大学病院皮膚科・形成再建科 講師 |
| 研究分担者 | 山本俊幸 | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授 |
| 協力者 | 佐藤伸一 | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授 |
| 研究代表者 | 尹 浩信 | 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 教授 |

研究要旨

全身性強皮症の一部の症例で、通常、皮膚筋炎／多発性筋炎で陽性となることが知られている抗 ARS 抗体陽性の患者が存在することが知られている。しかしながら、全身性強皮症で抗 ARS 抗体が陽性であることの意義に関しては不明である。そこで、今回、当施設において抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症患者の検索を行ったが、検索し得た患者が比較的少数例であったこともあり、当施設での抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症患者は見いだすことはできなかった。

また、全身性強皮症以外の膠原病疾患での抗 ARS 抗体陽性に関しても同様に検索を行ったところ、関節リウマチ患者 2 名で陽性であった。ただ、これらの患者においては、皮膚筋炎／多発性筋炎において抗 ARS 抗体陽性群で特徴とされる間質性肺炎に関しては、2 名中 1 名のみで所見を認め、筋炎、紅斑などの所見は、両患者ともに認められなかった。

今後、全身性強皮症をはじめ、他の膠原病疾患における抗 ARS 抗体陽性の意義に関して明らかとなることが期待される。

A. 研究目的

全身性強皮症の一部の症例で、通常、皮膚

筋炎／多発性筋炎で陽性となることが知られている抗 ARS 抗体陽性の患者が存在すること

が知られている。しかしながら、全身性強皮症で抗 ARS 抗体が陽性であることの意義に関しては不明である。そこで、今回、当科において抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症患者を検出し、その病態を検討するとともに、全身性強皮症以外の膠原病疾患での抗 ARS 抗体陽性に関しても検出し、陽性患者の検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

筑波大学附属病院（茨城県つくば市）の膠原病リウマチアレルギー科、および筑波大学附属病院・茨城県地域臨床教育センター（茨城県笠間市）の膠原病リウマチ科を 2019 年 9 月～10 月の間に受診した全患者を対象とし、無作為に患者の選択を行った。

この期間に、患者情報へのアクセスが可能で、且つカルテ上で全身性強皮症の診断が確定していることが確認できた患者 26 症例（びまん皮膚硬化型（dc-SSc）：17 例、限局皮膚硬化型（lc-SSc）：9 例）に対して検査を施行した。

男女比は、それぞれ 5:12、1:8 であった。（図 1 参照）

また、この期間に受診した全身性強皮症、および皮膚筋炎／多発性筋炎を除く膠原病リウマチ性疾患の患者 116 名を、その他の膠原病リウマチ性疾患に関する研究の対象とした。ただし、関節リウマチ患者に関しては、患者数が他の疾患に比較して、研究開始後早期に患者数が増え、他の疾患と比較して対象患者数が多くなりすぎるため、本研究期間開始後 2 週間でエントリーを終了とした。

最終的なその他の膠原病リウマチ性疾患の内

訳は、関節リウマチ 72 例、成人スチル病 1 例、シェーグレン症候群 8 例、混合性結合組織病 3 例、全身性エリテマトーデス 11 例、ベーチェット病 8 例、リウマチ性多発筋痛症 6 例、強直性脊椎炎 1 例、乾癬性関節炎 5 例、分類不能関節炎 1 例であった。（図 2 参照）

2) 検査方法

抗 ARS 抗体の検出は保険診療で承認されている MESACUPTM anti-ARS テスト（ELISA 法）にて行った。ただし、免疫沈降法を用いた具体的な抗体の種類（抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体）の同定は行っていない。

（倫理面への配慮）

本研究では患者氏名、ID 番号は匿名化して処理を行なった。ただし、抗 ARS 抗体陽性の場合には、臨床データにアクセスする必要があり、その場合に限り、ID にアクセス可としたが、必要最小限の情報を収集するにとどめた。

C. 研究結果

1) 全身性強皮症における抗 ARS 抗体陽性例の検討

研究方法で示した 2 ヶ月間にエントリーされた全身性強皮症患者 26 例に対して抗 ARS 抗体の測定を行なった。その結果、表 1 に示す通り、残念ながら対象となった全身性強皮症患者の中には抗 ARS 抗体陽性は認められなかった。

MESACUPTM anti-ARS テストは、測定限界が 0.5 インデックスであり、25 インデックス以下が陰性とするカットオフ値が設定されている。

抗体価が 25 インデックス以下ながら、抗体が検出されている症例も散見された（結果提示無し）が、いずれも 10 インデックス以下の低値であり、20 インデックス程度の陽性ぎりぎりまで抗体価が高い症例も認めなかった。

2) 膠原病リウマチ疾患における抗 ARS 抗体陽性例の検討

全身性強皮症患者と同様に、研究方法で示した 2 ヶ月間に全身性強皮症と皮膚筋炎／多発性筋炎を除く膠原病リウマチ性疾患患者 116 例に対して抗 ARS 抗体の測定を行なった。その結果、表 2 に示す通り関節リウマチ患者で 2 名の陽性者があった。両者ともに皮膚筋炎／多発性筋炎を示す所見である筋症状、紅斑などの所見は認められなかった。また、多発性筋炎／皮膚筋炎患者で抗 ARS 抗体陽性者の特徴とされている間質性肺炎の合併に関しては、1 例では極軽度の間質性肺炎の合併を認めたが、もう 1 例に関しては、たまたま健康診断で撮影されていた胸部 CT でも間質性肺炎像を認めなかった。

D. 考 案

今回の研究においては全身性強皮症患者における抗 ARS 抗体陽性患者は認められず、抗体陽性患者の臨床像の特徴を検討することはできなかった。測定キットのカットオフ値ギリギリの弱陽性患者の拾い上げも検討したが、陰性患者の中には抗体を検出し得た患者も若干いたが、いずれも極低値であり、弱陽性患者として検証するのは適切ではないと判断した。

いずれにしても、ただでさえ希少疾患である

全身性強皮症の中から、さらに稀な抗 ARS 抗体陽性患者を見出して臨床像の特徴を検証するためには、多施設での検討が必要と思われる。

一方、全身性強皮症、および皮膚筋炎／多発性筋炎以外の膠原病リウマチ疾患での抗 ARS 抗体陽性患者の検討では、全体で 116 例をリクルートし、そのうち最も患者数の多かった関節リウマチ 72 例中、2 例が抗 ARS 抗体陽性であった。関節リウマチでは、特にシェーグレン症候群などを合併した場合に、高免疫グロブリン血症を呈し、非特異的に ELISA での反応が生じる可能性も考え、両患者の免疫グロブリン値を確認したが、正常上限程度のほぼ正常値であった。

皮膚筋炎／多発性筋炎では、抗 ARS 抗体陽性患者群は特有の臨床像を呈することから、抗 ARS 抗体症候群とよばれることもあり、筋炎、紅斑（逆ゴットロン徴候）、間質性肺炎などの臨床的特徴を有するとされている。今回、抗 ARS 抗体が陽性であった 2 例をみても、1 例のみ本年の検診でも「異常無し」と言われた程度の極軽度の間質性肺炎を合併していたが、もう 1 例では偶然に検診で施行されていた胸部 CT 検査でも間質性肺炎所見は認めなかった。それ以外の筋炎症状や紅斑の臨床所見に関しては、両者ともに認めなかった。関節リウマチの病態において抗 ARS 抗体陽性が何を意味するのかは、さらなる症例の蓄積が必要と考える。他の膠原病リウマチ性疾患では抗 ARS 抗体陽性を見いだすことはできなかったが、数名陽性であったとしても臨床的意義を同定することは困難であり、全身性強皮

症と同様に、多施設での検討が必要と思われる。

E. 結 論

今回の研究対称期間内では、全身性強皮症 26 例をエントリーできたが、抗 ARS 抗体陽性患者を見出すことができなかった。また、全身性強皮症、および皮膚筋炎／多発性筋炎以外の膠原病リウマチ疾患は 116 例をエントリーでき、そのうち関節リウマチ 2 例が抗 ARS 抗体陽性であった。ただし、抗 ARS 抗体症候群でいわれている筋炎、紅斑の臨床所見は、いずれの患者でも認められず、1 例で極軽度の間質性肺炎を合併していたのみであった。

今後、症例を蓄積して、皮膚筋炎／多発性筋炎以外の全身性強皮症をはじめとする膠原病リウマチ疾患において、抗 ARS 抗体陽性患者における臨床的特徴に関して、検討する必要があると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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1. 全身性強皮症患者の内訳と抗ARS抗体の結果

| 型 | 患者数 | 男：女 | 抗ARS抗体価 (インデックス値) | |
|----|-----|------|----------------------|-----|
| | | | ≤25 | 25< |
| dc | 17 | 5:2 | 17 | 0 |
| lc | 9 | 1:8 | 9 | 0 |
| 合計 | 26 | 6:20 | 26 | 0 |

(dc：びまん皮膚硬化型、lc：限局皮膚硬化型)

図2. 膠原病リウマチ性疾患(全身性強皮症と皮膚筋炎/多発性筋炎を除く)の内訳と抗ARS抗体の結果

| 疾患名 | 患者数 | 抗ARS抗体価 (インデックス値) | |
|-------------|-----|----------------------|-----|
| | | ≤25 | 25< |
| 関節リウマチ | 72 | 70 | 2 |
| 成人スチル病 | 1 | 1 | 0 |
| シェーグレン症候群 | 8 | 8 | 0 |
| 混合性結合組織病 | 3 | 3 | 0 |
| 全身性エリテマトーデス | 11 | 11 | 0 |
| ベーチェット病 | 8 | 8 | 0 |
| リウマチ性多発筋痛症 | 6 | 6 | 0 |
| 強直性脊椎炎 | 1 | 1 | 0 |
| 乾癬性関節炎 | 5 | 5 | 0 |
| 分類不能関節炎 | 1 | 1 | 0 |
| 合計 | 26 | 26 | 0 |