

第 49 回 和歌山県皮膚科医会 学術講演会

膠原病における最近の話題

～自己抗体を中心に～

公立大学法人 和歌山県立医科大学医学部

リウマチ・膠原病科学講座

藤井 隆夫

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) や膠原病は全身性自己免疫疾患と言われる。その最も大きな理由が、高頻度に見いだされる血清中自己抗体・抗核抗体の存在である。実際、日常臨床でも数多くの自己抗体が測定できるようになっているが、これらの自己抗体では臨床的意義が明確になっている。

1) 疾患の診断に重要な自己抗体 (疾患標識自己抗体)

RA における抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) における抗 Sm 抗体や抗 dsDNA 抗体、強皮症における抗 topoisomerase I (Scl-70) 抗体などは国際的な分類基準の項目に含まれている。必ずしも感度が高くない自己抗体も存在するが、疾患特異性が極めて高く、その疾患を疑った場合には必ず測定すべき抗体である。

2) 病態と関連する自己抗体

抗ヒスチジル tRNA 合成酵素抗体 (Jo-1) 抗体で代表される抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl transfer RNA synthetase, ARS) 抗体陽性は多発性筋炎/皮膚筋炎を想定させるが、現在まで 8 種類の抗 ARS 抗体が報告されており、陽性例では筋炎がなくても発熱、レイノー現象、多発関節炎、間質性肺炎など比較的均一な病態を示す (抗 ARS 抗体症候群)。また抗 U1RNP 抗体も疾患特異的抗核抗体ではないが、肺動脈性肺高血圧症や無菌性髄膜炎のリスク因子と考えてよい。このように必ずしも疾患を特定できないが、一部の内臓病変を強くリン

クする自己抗体が存在する。われわれは、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中の抗 U1RNP 抗体が精神神経ループスのマーカーになることを報告し、さらに CSF-抗 U1RNP 抗体の存在と CSF 中 IFN- α 高値との関連を見いだした。以前より、抗 NR2 抗体が直接海馬の神経細胞に反応することによる病原性が報告されているが、抗 U1RNP 抗体は間接的な病原性を示唆する。

3) 治療方針に強く影響を与える自己抗体

上記の 1)、2) の意義を有する抗体の中で、重篤な病態と強く相関し、今日からの治療方針に影響する自己抗体が存在する。抗 Melanoma

Differentiation-Associated gene 5 (MDA5) 抗体陽性者は、致命的な急性・亜急性間質性肺炎を合併する Clinically Amyopathic Dermatomyositis (CADM, 筋症状の乏しい皮膚筋炎) の可能性が高い。この抗体が検出され特徴的な肺障害がある場合には、呼吸器症状が乏しくても数日以内に強力な免疫抑制療法を導入すべきである。発症わずか 3~6 ヶ月で致命的になるケースがきわめて多い。また一方、抗 transcription intermediary factor 1- γ (TIF1- γ) 抗体陽性例では悪性腫瘍合併皮膚筋炎の可能性が高い。副腎皮質ステロイドを含めた免疫抑制療法を開始する前に全身的に腫瘍性疾患の合併がないかを精査すべきである。これらの自己抗体は現時点でまだ保険適応となっていないが、臨床的にはきわめて重要なバイオマーカーであり、一刻も早く日常臨床で測定できるようになることを期待したい。

4) 疾患活動性と平行する自己抗体

SLE における抗 dsDNA 抗体や、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 関連血管炎における myeloperoxidase (MPO)-/proteinase-3 (PR3)-ANCA が代表的である。これらは疾患標識自己抗体としての有用性だけでなく、その抗体価が治療効果と平行することが多いため、治療開始後も定期的に測定する意義がある。

和歌山県内にはリウマチ・膠原病内科専門医が少ないことが以前から言われていたが、平成 27 年 10 月県立医大にリウマチ・膠原病科学講座が新設され、

現在は外来・入院において専門診療を行っている。全身性自己免疫疾患は皮膚症状を含め多臓器を傷害する疾患群であるため、各臓器のスペシャリストを含めた集学的治療が必須となることが多い。医大では、平成 28 年 5 月にリウマチ・膠原病センター外来がオープンし、その体制を整えつつある。

本講演では、RA を含むそれぞれの全身性リウマチ性疾患の特徴を簡単に示した上で、患者血清中に見いだされる自己抗体・抗核抗体からその患者の予後や診断を推定する現在のリウマチ・膠原病診療を紹介する。またここまで臨床症状とリンクする自己抗体が実際に病原性をもつかどうかについてもディスカッションしたい。