

学位論文題名

全身型若年性特発性関節炎と
その類似疾患に関する臨床的研究

学位論文内容の要旨

全身型の若年性特発性関節炎 (SoJIA) は 2 週間以上続く発熱と関節以外の全身症状を伴う JIA として定義されており、多関節型や少関節型の JIA と比べて特異で不均一な疾患群である。治療法も十分には確立されておらず、治療抵抗性で関節機能障害を残す症例も多い。慢性関節リウマチ患者では TNF- α や IL-6 を標的とした生物学的製剤の有効性を示す報告が多いが、JIA ではまだ検討段階にある。将来的にこれらの治療対象となり得る難治例をいかに早く正確に予測して適切な治療法を選択するかが重要な課題となる。

一方、確定診断をつけられず関節痛・発熱を繰り返す SoJIA 類似患者も多く、それらの診断・治療についても临床上重要な課題となっている。最近、自己炎症性症候群という疾患概念が確立されてきており、その多くで SoJIA 類似の反復する発熱・関節症状・発疹等を認めるが、本邦での報告例は極めて少ない。

そこで本研究では、SoJIA 患者の関節予後予測因子を明らかにするとともに、SoJIA 類似患者中に自己炎症性症候群が存在する可能性を検討することを目的として SoJIA およびその類似患者の臨床的解析を行った。

【対象と方法】 SoJIA 患者は、1998 年の International League of Associations for Rheumatology (ILAR) による分類で診断された 29 名 (男 12 名、女 17 名) を対象とした。それらの患者を関節機能障害の有無により 2 群に分け、臨床症状・検査所見等について比較検討した。SoJIA 類似の患者は、発熱・関節痛等を 2 年間以上繰り返しながら JIA と確定診断できないもの 15 名 (男 9 名、女 6 名) を対象とした。臨床症状 (発熱期間、発疹、関節炎など) から疑われた家族性地中海熱 (FMF)・高 IgD 症候群 (HIDS)・TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS) の各責任遺伝子 (*MEFV*, *MVK*, *TNFRSF1A*) を解析した。

【結果】 1) SoJIA 患者の臨床所見を検討した結果、関節炎・発熱以外の症状の発現率は低く、関節所見発現までは確定診断は困難と考えられた。検査所見では、急性期炎症反応亢進や血清フェリチン・MMP-3 の高値が特徴的であったが、症例ごとのばらつきが大きく病態の多様性が推測された。大多数の症例でステロイド薬も投与されていたが、約 3 割で関節機能障害を合併していた。2) SoJIA における関節予後予測因子の検索のため、関節機能障害の有無によって患者を 2 群に分けてその臨床所見・検査所見を比較検討した。関節機能障害を認めない群で赤沈・フェリチンが有意に高値であったが、関節機能障害を認めた群では MMP-3 高値例が有意に多かった。次に、フェリチン・MMP-3 と関節機能障害の有無との関係を比較検討した結果、フェリチン低値で MMP-3 高値の症例では、関節予後不良例が多かった。疾患活動期の血中サイトカイン値を測定できた SoJIA 患者 4 例では、IL-6 は全例で高値であったが、TNF- α は一定の傾向を認めな

かった。また、IL-6・TNF- α とフェリチン・MMP-3 との関係も明らかではなかった。3) SoJIA 類似疾患患者 15 例を対象として、自己炎症性症候群の中で比較的患者数が多い FMF, HIDS, TRAPS の責任遺伝子の塩基配列を決定した。臨床的に TRAPS が疑われた 2 症例では、*TNFRSF1A* 遺伝子の異常を認めなかった。FMF 疑いの 13 例中 4 例でアミノ酸置換を伴う点変異を *MEFV* 遺伝子に認めた。2 例で E148Q の heterozygote を認め、さらに 2 例（兄弟）では E148Q・P369S・R408Q・S503C の heterozygote を認めた。この両親の遺伝子解析結果では、S503C は母親由来で、E148Q・P369S・R408Q は父親由来と考えられた。なお、*MVK* 遺伝子解析では、全例で変異を認めなかった。

【考察】本研究では、SoJIA とその類似疾患患者の診療上の問題点について検討した。まず初めに SoJIA 患者を臨床的にまとめた結果、症状・検査所見・治療反応性などでかなり多様性に富む疾患群であることが再確認された。そして、これまでの報告と同様に関節予後不良な患者が約 3 割存在し、そのような症例をいかに早く予測し適切な治療法を選択するかが重要な課題と考えられた。本研究では、関節予後予測因子として血清 MMP-3・フェリチンの組合わせが有用であると考えられた。血清 MMP-3 値は関節滑膜の炎症を反映して上昇することが知られているが、実際に関節予後不良の患者では全例で MMP-3 の高値が確認された。また、経時的に測定できた症例では、病初期に血清 MMP-3 値は低くてもその後の関節炎の進行と共に MMP-3 値も上昇していた。MMP-3 が一時的に上昇してもその後低下する場合の関節予後は比較的良好で、逆に高値を持続する場合の関節予後は不良と考えられる。一方、血清フェリチン値は炎症と関連し、特に SoJIA の重篤な合併症であるマクロファージ活性化症候群の場合には著明に上昇することが知られている。本研究結果からは、フェリチンが高値で致死的な合併症を発症しやすい症例では、むしろ永続的な関節障害が少ない傾向であった。関節炎の病態には炎症性サイトカインの関与も重要であることから、疾患活動期の血中サイトカインを測定した。IL-6 は全例で高値であったが、TNF- α は一定の傾向を示さなかった。この結果は、SoJIA の病態における IL-6 の重要性を示すとともに、IL-6 を標的とした治療の有効性を示唆している。しかし、これらのサイトカイン値と MMP-3・フェリチン値や関節機能障害との関連性は明らかではなかった。さらに他の関節予後予測因子を検討する必要もあるが、MMP-3・フェリチン・サイトカイン等の測定により関節予後をある程度予測し、生物学的製剤も含めた適切な治療法の選択も可能と考えられた。

次に、SoJIA 類似疾患患者の中に自己炎症性症候群が存在する可能性について検討するために遺伝子解析を行った。*MVK*・*TNFRSF1A* 遺伝子に変異を認めなかったが、*MEFV* 遺伝子変異を兄弟例で同定し、母親由来の S503C と父親由来の E148Q・P369S・R408Q の heterozygote を確認した。E148Q と P369S については、正常者の一部にも認められ疾患と直接関係しない可能性がある。一方、Butyrophilin-like domain 内の R408Q と SPRY receptor domain 内の S503C は、*MEFV* の機能に関係している可能性が考えられる。そこで、今回の兄弟例は R408Q/S503C の compound heterozygote による家族性地中海熱と診断した。本研究結果から、欧米では比較的多い自己炎症性症候群も本邦ではそれ程多くはないと推測された。

【結語】SoJIA とその類似患者の診療上の問題点について検討した。SoJIA の関節予後予測因子として、血清 MMP-3 とフェリチン値の組合わせが最も有用と考えられ臨床応用が期待される。一方、SoJIA 類似患者 15 例中の 1 家系で *MEFV* 遺伝子変異を同定できたが、日本における自己炎症性症候群の罹患率はかなり低いことが推測された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正

副 査 教 授 小 池 隆 夫

副 査 教 授 三 浪 明 男

学 位 論 文 題 名

全身型若年性特発性関節炎と その類似疾患に関する臨床的研究

全身型の若年性特発性関節炎 (SoJIA) は2週間以上続く発熱と関節以外の全身症状を伴うJIAとして定義されており、多関節型や少関節型のJIAと比べて特異で不均一な疾患群である。治療法も十分には確立されておらず、治療抵抗性で関節機能障害を残す症例も多い。慢性関節リウマチ患者ではTNF- α やIL-6を標的とした生物学的製剤の有効性を示す報告が多いが、JIAではまだ検討段階にある。将来的にこれらの治療対象となり得る難治例をいかに早く正確に予測して適切な治療法を選択するかが重要な課題となる。一方、確定診断をつけられず関節痛・発熱を繰り返すSoJIA類似患者も多く、それらの診断・治療についても临床上重要な課題となっている。最近、自己炎症性症候群という疾患概念が確立されてきており、その多くでSoJIA類似の反復する発熱・関節症状・発疹等を認めるが、本邦での報告例は極めて少ない。そこで申請者は、SoJIA患者の関節予後予測因子を明らかにするとともに、SoJIA類似患者中に自己炎症性症候群が存在する可能性を検討することを目的としてSoJIAおよびその類似患者の臨床的解析を行った。

SoJIA患者29名(男12名、女17名)を対象とし、関節機能障害の有無により2群に分けて、臨床症状・検査所見を比較検討した。SoJIA患者の大多数の症例でステロイド薬も投与されていたが、約3割で関節機能障害を合併していた。関節機能障害を認めない群で赤沈・フェリチンが有意に高値であったが、関節機能障害を認めた群ではMMP-3高値例が有意に多かった。次に、フェリチン・MMP-3と関節機能障害の有無との関係を比較検討した結果、フェリチン低値でMMP-3高値の症例では関節予後不良例が多かった。疾患活動期の血中サイトカイン値を測定できたSoJIA患者4例では、IL-6は全例で高値であったが、TNF- α は一定の傾向を認めなかった。また、IL-6・TNF- α とフェリチン・MMP-3との関係も明らかではなかった。

次に、SoJIA類似疾患患者15例(男9名、女6名)を対象として、自己炎症性症候群の中で比較的患者数が多い家族性地中海熱(FMF)・高IgD症候群(HIDS)・TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)の責任遺伝子(MEFV, MVK, TNFRSF1A)の塩基配列を決定した。臨床的にTRAPSが疑われた2症例では、TNFRSF1A遺伝子の異常を認めなかった。FMFが疑われた13例中2例(兄弟)のMEFV遺伝子にR408Q/S503Cとなる塩基置換をヘテロで認め、病因変異と考えた。この両親の遺伝子解析結果から、S503Cは母親由来で、R408Qは父親由来が示された。MVK遺伝子解析では、全例で変異を認めなかった。

以上の研究結果から、関節予後予測因子として血清 MMP-3・フェリチンの組み合わせが最も有用であると考えられた。また、血中サイトカインの測定結果から、SoJIA の病態における IL-6 の重要性和 IL-6 を標的とした治療の有効性が示唆されたが、関節機能障害との関連性は明らかではなかった。一方、SoJIA 類似疾患患者の解析から FMF の 1 家系を診断できたが、本邦における自己炎症性症候群の罹患率はかなり低いことが推測された。また、欧米で報告の多い変異アレルが全く同定されなかったことから人種差も推測され、さらなる検討が必要と考えられる。

公開発表に際し、副査の三浪明男教授から、SoJIA と診断された患者の中で別の疾患である割合、SoJIA と HLA の関係、予後予測因子としての MMP-3 と関節障害の関係、SoJIA の適切な治療についての質問があった。次いで副査の小池隆夫教授から、フェリチンが正常の場合の SoJIA の診断、MMP-3 高値が結果論か否か、骨髓検査において血球貪食像を認めた患者の割合、抗 IL-6 抗体の有効性、小児科と内科の年齢的な境界についての質問があった。また主査の有賀正教授からフェリチン高値の場合に関節予後が良い理由についての質問があったが、いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は、SoJIA の関節予後予測因子および SoJIA 類似症例の中に自己炎症性症候群が存在する可能性を示した点で高く評価され、今後 SoJIA の鑑別診断や関節予後を考慮した治療法の選択への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。