



リウマチ膠原病内科学講座

分子標的薬が導入されて治療成績が向上



主任教授 右田 清志

リウマチ膠原病内科は旧第二内科から独立した新しい治療科ですが、旧第二内科で培われた「全身が診れるリウマチ内科医」の姿勢を忘れることなく、診療、研究に従事しています。各スタッフが臨床現場で見出した研究シーズをもとに、臨床への還元を目標に臨床研究を展開しています。

関節リウマチ診療における関節エコーの有用性

関節リウマチ (RA) 診療においてレントゲン検査に加えて、関節エコーを用いた画像診断の重要性が指摘されています。活動性が高いRA患者の関節をエコーで観察すると、Gray scaleモードによる関節の滑膜肥厚、Power Doppler法による異常血流シグナルが見出されます (図1)。こうした所見は血清CRP値など血液検査で異常が見られないような早期RA患者でも検出される事があり、早期加療に非常に有用です。また、関節エコーで観察される構造は滑膜のみならず、皮膚・皮下結合組織・腱・腱鞘・神経・筋・靭帯・軟骨および血管と非常に多岐にわたります。図1に関節症性乾癬 (PsA) 患者の足趾DIP関節伸筋腱付着部の異常血流シグナル、SAPHO症候群患者に見られた骨炎を反映しての骨不整像・腱炎による異常血流シグナル (2017年日本リウマチ学会で公表) を示します。



このようにエコーによる体表からの観察はレントゲンやMRI検査に比べて情報量が多く得られることがあり病態把握に役立つことが多い手技です。しかし関節エコーを行う術者の数はまだまだ不足しており、当科では医師・検査技師を対象に関節エコーを広める啓発活動に取り組んでおります。



図1 関節エコー検査

神経精神全身性エリテマトーデスにおける抗トリオースリン酸イソメラーゼ抗体の検出とその臨床的特徴

全身性エリテマトーデス (SLE) は原因不明の自己免疫疾患であり、さまざまな臓器障害を起こします。その中でも中枢神経病変は精神神経SLE (NPSLE) と呼ばれSLEの重症合併症です。我々はNPSLE患者さんに特異的な疾患マーカー (自己抗体) を研究しており、2004年に抗トリオースリン酸イソメラーゼ (TPI) 抗体を発見しました。その後ヒトの血清、髄液や動物モデル (マウス) を使用して中枢神経での作用機序などについて検討してきました。今年、抗TPI抗体陽性NPSLEにおける臨床的特徴をまと

め、海外誌に報告することができました (図2A, Clin Rheumatol 2017)。今後、NPSLEの早期診断、治療が可能となるよう努力を続けていきたいと考えております。

SLEの病態解明

SLEには様々な因子が複雑に絡み合って病態を形成しています。我々はFli-1という転写因子に着目し、どのようにSLEの病態に関与しているかを検討しています。Fli-1の機能を精力的に研究している南サウスカロライナ医科大学よりトランスジェニックマウス (Fli-1ヘテロ) を譲り受け、SLEにおけるFli-1による炎症性サイトカインの制御について解析しています。ループスマデルマウスで、Fli-1の発現を減少させるとループス腎炎の活動性が低下することが分かっています。Fli-1は様々なサイトカイン、ケモカインの制御 (MCP-1, RANTES, IL-6など) に関与していると考えられており (図2B)、当科ではIL-17に着目し動物モデルでFli-1とIL-17の関係を解析しています。SLEの病態をさらに詳細に検討し、新たな治療薬や治療戦略につなげていきたいと思っております。

IgG4関連疾患におけるIgG4の構造的解析 (消化器内科学講座との共同研究)

IgG4関連疾患とは、血清のIgG4上昇と、病変部位におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とし、全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患群です。IgG4関連疾患患者において、30~50%の患者が低補体血症を示すことが報告されています。私たちのこれまでの研究で、①低補体血症を示すIgG4関連疾患患者のIgG4がC1qに結合すること、②免疫複合体を構成するIgGサブクラスはIgG4がメインであること、③患者から分離した免疫複合体を加えた正常血清では補体活性が著明に低下していることがわかりました。現在、低補体血症を呈するIgG4関連疾患患者よりIgG4を分離し、そのCH2領域のアミノ酸配列および糖鎖構造について解析を進めております。

リウマチ膠原病領域では分子標的薬が導入されて治療成績は向上していますが、未だに原因、治療法が確立されていない難病が残されています。難病に対する取り組みとして、当科では自己炎症疾患の病態解明、治療開発を目標としたAMEDの基礎研究、医師主導治験にも積極的に参加しています。リウマチ膠原病の基礎から、診療、治療に興味のある方は、お気軽に声をかけてください。

