

特集 (アレルギー・膠原病に  
対する新たな展開)

## 自己免疫性疲労症候群と周辺疾患

伊藤 保彦

日本医科大学小児科学

### 要 旨

自己免疫性疲労症候群 (autoimmune fatigue syndrome; AIFS) は何らかの自己免疫現象に伴って、疲労を中心とした多彩な不定愁訴を慢性的に訴える症候群である。これまで、抗核抗体陽性でありながら、既存の自己免疫疾患の診断ができない症例の存在が問題となっていたが、その多くは本症候群と考えられる。また抗核抗体陽性の慢性疲労症候群は AIFS の重症型と捉えることができる。AIFS 患者には免疫遺伝学的背景の存在も示唆され、その約 40% の患者からは特異的自己抗体である抗 Sa 抗体が検出される。ただし、抗 Ro 抗体や抗 RNP 抗体など膠原病の特異的自己抗体が陽性の場合には、シェーグレン症候群や混合結合織病などへ進行する可能性もある。したがって、AIFS の診断をするにあたっては、抗核抗体の対応抗原の分析が必須である。

### はじめに

不登校は深刻な社会問題であり、現代小児科学における最重要課題の一つとなっている。マスコミなどの論調では、不登校は非行・いじめ・青少年犯罪・校内暴力などと同次元のものとして、いわゆる「心を病む子ども達」の一つとして扱われている。しかし、不登校もすべて心の病なのだろうか。精神科診断学は器質的疾患の除外が前提であり、小児科あるいは内科医が器質的疾患を可能な限り否定しておかなければならない。近年話題の慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome; CFS) は子どもにも発病し、それと認識されないまま不登校として扱われているケースが少なくない。CFS は精神疾患ではなく、身体的疾患である。しかし、その診断基準がほとんど主観的訴えによるため、病因論的に多様な病態の集合体となってしまっている。われわれは慢性的に不定愁訴を訴える子ども達の約半数が抗核抗体 (ANA) 陽性であることを見出した。そこで CFS 診断基準は満たさなくても、自己免疫によって不定愁訴とくに疲労を訴える患者群が存在すると考えるようになった。これを自己免疫性疲労症候群 (autoimmune fatigue syndrome; AIFS) とよぶことを提唱している。この新しい疾患概念について、その病態生理、CFS や他のリウマチ性疾患との関係について概説する。

### 1. 慢性的不定愁訴と ANA

日常診療で、関節痛や筋痛あるいは不明熱などの検査として ANA が測定され、結果は陽性でも膠原病とは診断できない患児をしばしば経験する。かつて Cabral らは、このような患児を 3 年以上観察し、1 名も膠原病を発病しなかったとして、いたずらに ANA 検査を続ける意味はないと述べた<sup>1</sup>。しかし、このような患児たちは、膠原病は発病しないものの、不定愁訴は続く場合が多いのである<sup>2</sup>。そこでわれわれは、慢性的不定愁訴を理由に小児科外来を受診する患児の ANA 陽性率を前方視的に検討した<sup>3</sup>。

対象は 3 週間以上持続する不定愁訴を理由に小児科外来を受診し、基礎疾患を認めなかった 6 歳から 18 歳 (平均 11.1 歳) の男子 54 例、女子 86 例。全例に一般的血液、尿検査と ANA の測定をおこない、必要に応じて頭部 CT, MRI, 脳波, 副鼻腔撮影, 注腸造影等の検査も実施した。ANA は HEp-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法にて測定し、40 倍以上を陽性とした。ANA 陽性患者に対しては、抗 DNA 抗体、リウマチ因子などの測定に加え、二重免疫拡散法、Western blot 法による詳細な自己抗体の解析を加えた。その結果、140 例中 74 例 (52.9%) で ANA 陽性であり、半数は 160 倍以上であった。臨床症状では ANA 陽性群では全身倦怠、微熱、頭痛、陰性群では消化器症状、眩暈

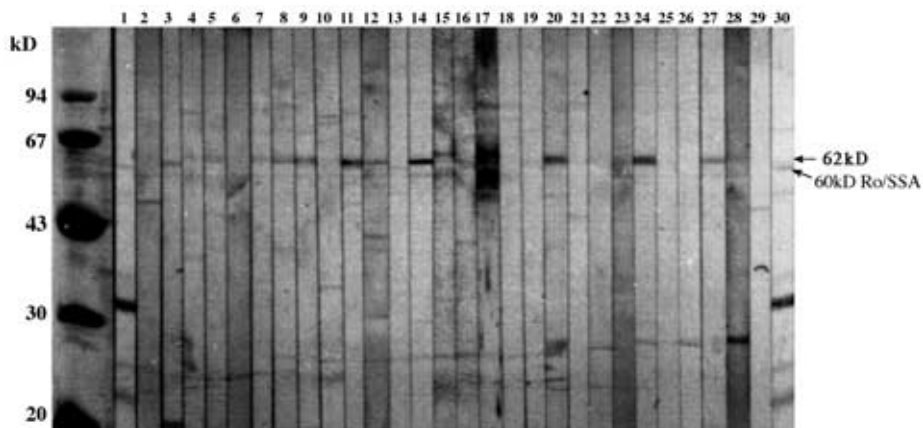


図1 AIFS患者のWestern blot法による自己抗体分析  
陽性コントロールとして用いた抗60 kD-Ro/SSA抗体陽性血清の反応の少し上に抗Sa抗体(62 kD)の反応が認められる。

が多く認められた。自己抗体分析では、3例に抗Ro抗体、1例に抗RNP抗体を認めた以外には沈降抗体は検出されず、抗DNA抗体も認められなかった。しかしHeLa細胞を抗原としたWestern blot法で、これまでに報告のない62 kDのバンドが63例中26例(41.3%)に認められた(図1)。最も強い反応を示した患者名から、この抗体を抗Sa抗体と名付けた。以上の結果から、自己免疫によって不定愁訴を訴える患者群の存在を認識するようになり、AIFSという新たな疾患概念を提唱するに至った。

## II. 家族集積性とAIFSの免疫遺伝学的背景

AIFSはしばしば家族性を持って発症する。母、兄、妹が患者である1家族を検討したところ、ANAは母320倍、妹640倍、兄160倍で、さらにHLA分析の結果、A、B、C、DRすべてが一致し、免疫遺伝学的背景の存在が示唆された。

そこで、AIFS患者におけるHLAの分布を検討した。その結果、B52およびDR9との正の相関、さらに日本人ではSLEと最も相関するDR2との負の相関が見出された<sup>4</sup>。AIFSはSLEの前駆状態ではなく、一定の免疫遺伝学的背景を有する独立した疾患単位であることが示唆される。

## III. AIFSとCFSの関係

経過観察中にCFS診断基準を満たすAIFS患者も経験される。当科で1994~1998年までに経験したCFS患者14例についてまとめてみたところ、14例中13例がANA陽性で、残りの1例もRAPA強陽性であった。小児におけるCFSには自己免疫が深く関与していることが示唆される。さらに12例で抗Sa抗

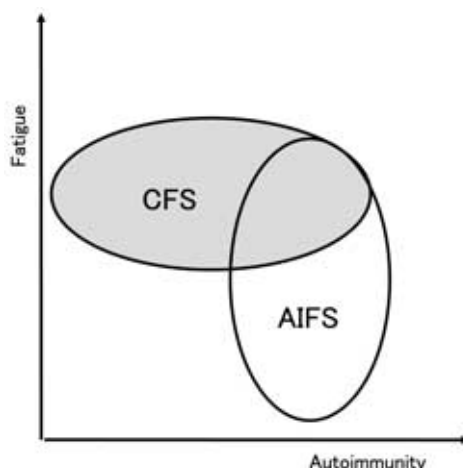


図2 AIFSとCFSの関係

体陽性で、AIFS患者全体の陽性率40%と比較して明らかに高率であった。したがって本抗体はCFSのマーカー抗体になると考えられた<sup>5</sup>。

こうしてみると、ANA陽性のCFSはAIFSの重症型と考えられる<sup>6</sup>。図2にCFSとAIFSの関係をシェーマにしてみた。AIFSという概念はANA陽性CFSをも含めて論じられるべきものと考えている。

## IV. AIFSの周辺疾患

AIFS患者の約40%は抗Sa抗体陽性だが、まれに抗Ro抗体も検出される。一方、小児では臨床的に明らかなシェーグレン症候群(SS)はほとんどみられないものの、非特異的リウマチ様症状と組織学的レベルでの唾液腺障害を伴うsubclinical SSの存在が問題となっている<sup>7</sup>。抗Ro抗体はSSのマーカー抗体であり、この両者の関係を探るため、抗Ro抗体陽性の

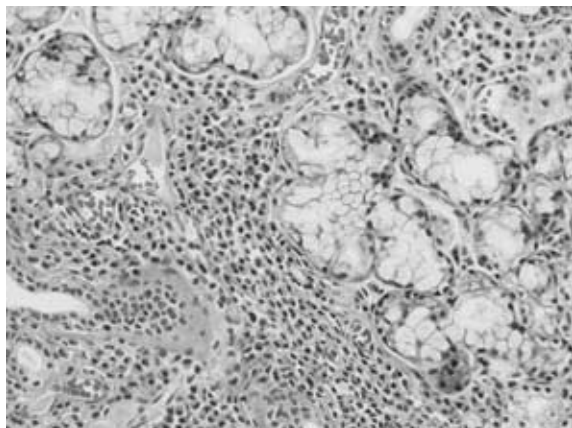


図3 抗 Ro/SSA 抗体陽性で反復性耳下腺腫脹を呈した AIFS 患者の口唇生検所見  
小葉間間質の導管周囲を中心に形質細胞を主体とした慢性炎症細胞浸潤が見られる。

AIFS 患者について検討を加えた<sup>8</sup>。

AIFS 患者 122 名中、抗 Ro 抗体陽性者は 8 名 (6.6%) 存在し、全例微熱と疲労感、2 例では反復性耳下腺腫脹を認めたが、乾燥症状は 1 例も認めなかった。ANA は 40~320 倍で、抗 Ro 抗体については二重免疫拡散法では 4~32 倍だったが、ELISA 法では 3 例が陰性と判定された。抗 La 抗体は 1 例も認めなかった。口唇生検を施行したところ、反復性耳下腺腫脹を認めた 2 例では SS と診断される所見がえられた (図 3)。ただし、残りの 6 例は否定的であった。Western blot 解析では Ro 抗原の二つのアイソフォームのうち Ro52 に対する抗体が 7 例で陽性であり、抗 Ro60 抗体は 1 例のみに認められた。このことは、新生児ループス患者の母親の半数が無症状であること、そのほとんどが抗 Ro52 抗体陽性であることと考え合わせると非常に興味深い<sup>9</sup>。一方、抗 Sa 抗体は全例陰性だった。このように AIFS と診断される患者の中には Subclinical SS 患者が含まれている可能性がある。ANA 陽性の場合には詳細な自己抗体分析をおこなうべきである。抗 Ro 抗体以外にも抗 RNP 抗体陽性者も存在し、うち 1 名は次第に Raynaud 症状が強くなってきており、混合性結合織病に進行する可能性もある。また AIFS 発症から 4 年後、出産後に橋本病を発病した患者も経験した。甲状腺機能は正常ながら当初から抗マイクロゾーム抗体陽性で、subchemical hypothyroidism という状態であったと考えられる<sup>10</sup>。

また、以前から CFS との類似性が指摘されている線維筋痛症 (FM) の診断基準を満たすようになる症例も存在する<sup>11</sup>。FM を合併する AIFS 患者では、CFS に進行した患者と比較して、ANA が低力価で、ほとんどが抗 Sa 抗体陰性であるという 2 点が異なっていた。CFS と FM は病因論的に異なることが示唆される。

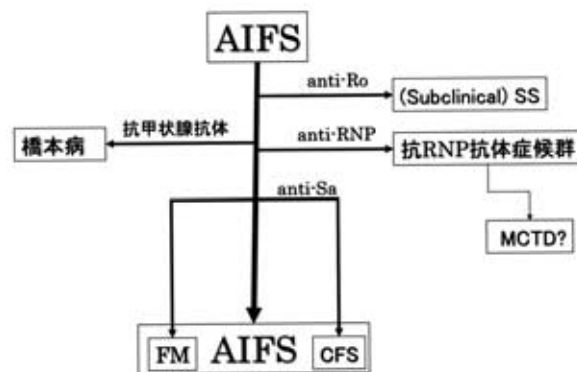


図4 AIFS 患者の予後

図4に AIFS 患者の予後についてシェーマにまとめておいた。

#### V. 抗 Sa 抗体の対応抗原

抗 Sa 抗体の対応抗原は、その後の検討で PBS 不溶性の 70 kD 核蛋白であることが判明した<sup>12</sup>。一方、2000 年になって、室らはアトピー性皮膚炎患者および CFS 患者から、抗 DFS70 抗体を報告した<sup>13</sup>。抗 Sa 抗体陽性血清と抗 DFS70 抗体陽性血清の相互解析の結果、同じ specificity であることが判明した。抗 DFS70 抗体の対応抗原は transcription coactivator p 75 と同定されており、抗 Sa 抗体の対応抗原も同じものと考えられる<sup>14</sup>。

#### VI. AIFS の治療

現時点では治療法はまだ確立していない。われわれは ANA 640 倍以上の患者に対して少量ステロイド療法を試みた<sup>15</sup>。プレドニゾロン 5 mg/day の 3 カ月投与で 5 例中 3 例では症状の改善が認められた。この投与量では抗炎症効果はないため、中等量のステロイド療法を試みる必要があるものと考えている。

#### おわりに

以上 AIFS について、CFS や他の周辺疾患との関係を中心に概説した。しかし、自己免疫現象を介した疲労の発生メカニズムはほとんど解明されていない。今後 AIFS および抗 Sa 抗体についての研究が進むことによって、疲労のメカニズムひいては不登校の病態解明にも寄与するところが大きいのではないかと考えている。

## 文 献

1. Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson N: Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable inflammatory rheumatic or autoimmune disease. *Pediatrics* 1992; 89: 441-444.
2. 森 雅亮, 友野順章, 片倉茂樹, 相原雄幸, 横田俊平: SLE 確診にいたらない抗核抗体陽性症例の臨床的特徴と経過. 第3回日本小児リウマチ研究会抄録集 p 31, 1993.
3. Itoh Y, Hamada H, Imai T, Seki T, Igarashi T, Yuge K, Fukunaga Y, Yamamoto M: Antinuclear antibodies in children with chronic nonspecific complaints. *Autoimmunity* 1997; 25: 243-250.
4. Itoh Y, Igarashi T, Tatsuma N, Imai T, Yoshida J, Tsuchiya M, Murakami M, Fukunaga Y: Immunogenetic background of patients with autoimmune fatigue syndrome. *Autoimmunity* 2000; 32: 193-197.
5. Itoh Y, Fukunaga Y, Igarashi T, Imai T, Yoshida J, Tsuchiya M, Fujino O, Murakami M, Yamamoto M: Autoimmunity in chronic fatigue syndrome in children. *Jpn J Rheumatol* 1998; 8: 429-437.
6. 伊藤保彦, 福永慶隆: 抗核抗体陽性慢性疲労症候群. *小児内科* 1997; 29: 1035-1039.
7. Tomiita M, Saito K, Kohno Y, Shimojo N, Fujikawa S, Niimi H: The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatrica Japonica* 1997; 39: 268-272.
8. Itoh Y, Imai T, Fujino O, Fukunaga Y: Subclinical Sjögren's syndrome and anti-Ro/SSA positive autoimmune fatigue syndrome in children. *Modern Rheumatol* 2002; 12: 201-205.
9. 伊藤保彦: 新生児ループスの発症機序と Ro52. *リウマチ* 1996; 36: 884-890.
10. Itoh Y, Igarashi T, Imai T, Fujino O, Fukunaga Y: A case with chronic fatigue syndrome positive for antinuclear antibody followed by post-partum thyroiditis. *Modern Rheumatol* 2004; 14: 406-409.
11. 伊藤保彦, 福永慶隆, 五十嵐徹, 立麻典子, 今井大洋, 吉田順子, 土屋正己, 村上睦美: 自己免疫性疲労症候群と線維筋痛症の関係についての検討. *日医大誌* 1999; 66: 239-244.
12. 伊藤保彦: 自己免疫性疲労症候群患者から検出される自己抗体, 抗 Sa 抗体の対応抗原について. 厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業厚生省特別研究事業「疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究」平成 11 年度研究業績報告書 pp 84-90, 2000.
13. 室 慶直: 新しく同定された抗核抗体 “抗 DFS 70 抗体”; その臨床的意義. *日臨免誌* 2000; 23: 425-434.
14. Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM: Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1211-1220.
15. 伊藤保彦, 福永慶隆: 自己免疫性疲労症候群に対する少量ステロイド療法の試み. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「思春期の保健対策の強化及び健康教育の推進に関する研究」平成 14 年度研究業績報告書, 2002.