

— 話 題 —

自己免疫疾患と自己炎症疾患

日本医科大学大学院医学研究科小児医学

伊藤 保彦

膠原病など難治性の慢性炎症性疾患の病態を理解する上で、自己免疫という概念が大きく貢献してきたことはいうまでもない。数多くの自己抗体やそれに対応する抗原が発見・同定され、膠原病以外にも多くの原因不明の難治性疾患が自己免疫疾患として理解されるようになった。それに伴いステロイド製剤や免疫抑制剤の導入など、治療法も進歩してきた。ところが、研究が進むに従い、例えばベーチェット病、クローン病などのような自己免疫疾患と考えられている病態の中で、いくら調べても自己抗体が認められない（あるいは認められたとしても、それが病気の本態とは考えられない）ものについて、本当に自己免疫疾患なのかという疑問が生じてきた。

歴史的にみると、近代医学の草創期、すべての炎症性疾患が感染症として理解されうけるかのように信じられた時期があった。1942年に感染症では説明のつかない慢性炎症病態について、P. Klemperer が膠原病という概念を提唱し、自己免疫への発想の転換を図った。さらに現在、自己免疫では説明のつかない病態に対して、自己炎症疾患という概念が提唱された。

きっかけは、1882年、周期的な発熱を繰り返すアイルランドの1家系の発見にさかのぼる。当初familial Hibernian feverあるいはアイルランド熱と呼ばれ、ほとんど注目されなかったこの疾患は、1999年になってTNFレセプターをコードする*TNFRSF1A* 遺伝子の異常によることが判明した。その2年前には、家族性地中海熱というやはり限られた民族に見られる周期的発熱疾患がpyrin (パイリンと読む) 蛋白の異常であることが明らかにされていた。どちらも炎症の pathway の分子の異常により抑制のきかない炎症状態が惹起されることがわかったのである。これらは当初ごく特殊な病態で症例数もきわめて少ないと考えられていた。ところが、その他の原因不明の慢性炎症性疾患からも、炎症にかかわる種々の分子の遺伝子異常が発見された。そこで、これらの疾患群を「自分で勝手に炎症のスイッチが入ってしまう疾患」という意味で、自己炎症疾患と呼ぶようになったのである。現在、家族性地中海熱、Cryopyrin 関連周期熱症候群 (CAPS) (CINCA 症候群/Muckle-Wells 症候群/家族性寒冷蕁麻疹)、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、Mevalonate kinase 関連周期熱症候群 (MAPS) (別名高IgD症候群)、アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎をともなう周期熱 (PFAPA)、Blau 症候群 (別名若年性サルコイドーシス) などがこれに含まれる。しかし、この疾患概念がもたらした衝撃は、これらのまれな疾患群の名称という意味にとど

まらなかった。

自己炎症疾患の病態論的特徴は、以下の4点に要約される。

(1) 臨床的には、多くの場合周期的発熱、蕁麻疹様発疹、リウマチ様症状を主症状とするため、膠原病・血管炎症候群との鑑別が重要となる。

(2) 抗原認識と応答という獲得免疫系の免疫機構は介在せず、直接炎症のスイッチが入ってしまう。したがって自己抗体も抗原特異的 T 細胞も検出されない。

(3) 近年研究が急速に進んでいる自然免疫系に、病原微生物由来の分子パターンを識別する役割を果たすパターン認識レセプター分子があるが、その一種である NOD ファミリーおよびその関連分子に異常がある場合が多く、病態の本体は自然免疫系の異常と考えられる。

(4) 病態は自然免疫系の異常に起因する炎症性サイトカイン産生調節異常から説明できる。これまでの臨床免疫学の根幹を成す概念“アレルギーの4型”のどれにも当てはまらない。

このような自己炎症疾患の概念が明らかになるにつれ、膠原病の臨床および研究の現場において2つの大きな衝撃が生じている。ひとつは“自己炎症疾患恐怖症”ともいえる臨床診断における混乱である。疾患特異的自己抗体が検出されず、臨床的特徴と除外診断だけが頼りであるような病態(例えば全身型若年性関節リウマチや川崎病、不明熱、不明発疹など)の診断に際し、自己炎症疾患を見落としていないかという恐怖が付きまとうようになった。ステロイド投与や大量ガンマグロブリン療法に踏み切るにあたり、このことがふと頭をよぎるのである。もう一つの衝撃は、これまで自己免疫疾患と考えられてきた多くの疾患で、その病態は本当に自己抗体によるものなのか再考が必要となってきたことである。確かに例えばシェーグレン症候群における唾液腺破壊に抗Ro/SSA抗体が直接関与しているという証拠はなく、皮膚筋炎において抗Jo-1抗体が筋炎を惹起させているという証拠もない。自己免疫疾患と考えられている病態も、その本体は自然免疫系の異常であって、獲得免疫系の異常すなわち自己抗体産生はその副産物にすぎないのではないかという議論も盛んになっている。ましてや自己抗体が見つからない多くの疾患は、本当は自己炎症疾患なのかかもしれないと疑われている。実は若年性関節リウマチ(特に全身型、少関節型)もその可能性が高いと考えられている疾患のひとつである。前出のクローン病、ベーチェット病などはほとんど確定視されている。

このように、自己炎症疾患は当初は極めて珍しいごく小さな疾患概念と考えられていたが、今や膠原病学ひいては臨床免疫学全体を震撼させる存在となっている。慢性炎症性疾患の医学は感染症から自己免疫へという転換点から60年を経て、今、自己免疫から自己炎症へ、そして獲得免疫から自然免疫へという新たな転換点に差し掛かっているといえる。

(受付: 2009年7月28日)

(受理: 2009年10月21日)