

**CONFERENCE
ON
RHEUMATIC
DISEASES**

愛媛リウマチ研究会抄録集

平成30年9月22日(土)

ひめぎんホール

CONFERENCE ON THE RHEUMATIC DISEASES

愛媛リウマチ研究会抄録集

～ 目次 ～

- ◆人工膝関節に非結核性抗酸菌感染が発症、抜去後に再燃した関節リウマチ患者の1例
道後温泉病院 内科 近藤 惇 先生
- ◆当科における SAPHO 症候群の臨床的検討
愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 松本 卓也 先生
- ◆バイオ製剤の投与中に心不全を来たした関節リウマチ患者の1症例
独立行政法人地域医療機能推進機構 宇和島病院 整形外科 黒河 健 先生
- ◆生物学的製剤が著効した急速な大関節破壊を伴う血清反応陰性関節炎の1例
愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科 忽那 辰彦 先生

『HLA のシャロペン様機能を介した

新たな自己免疫疾患発症機構』

大阪大学 微生物病研究所・免疫学フロンティア研究センター 免疫化学

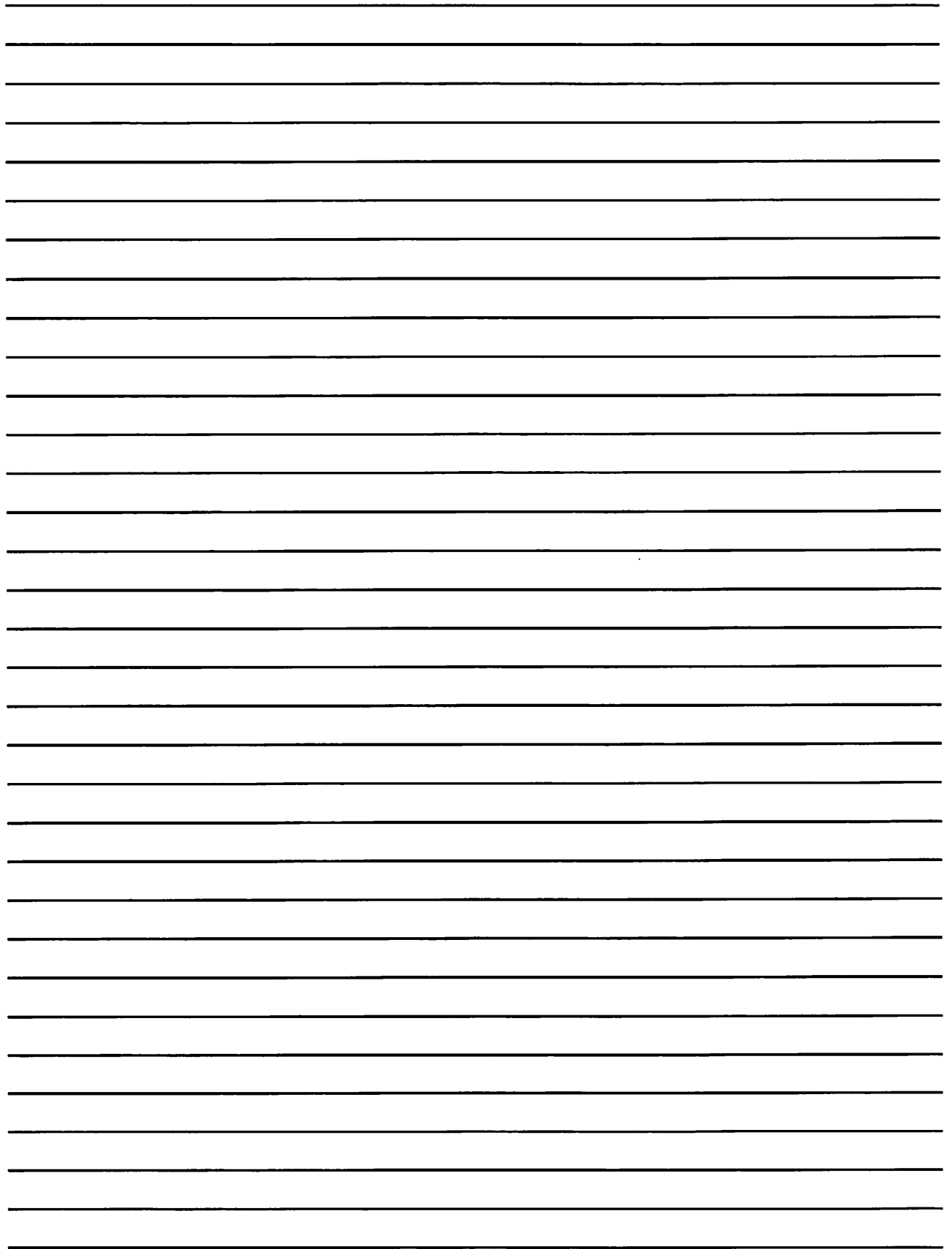
教授 荒瀬 尚 先生

人工膝関節に非結核性抗酸菌感染が発症、抜去後に再燃した関節リウマチ患者の1例

道後温泉病院 内科¹⁾ 整形外科²⁾

近藤惇¹⁾ 澤田直哉¹⁾ 次田靖功²⁾ 安達永二郎²⁾ 大西誠¹⁾ 奥田恭章¹⁾ 高杉潔¹⁾

【症例】82歳、女性【主訴】右膝関節痛【現病歴】1991年に関節リウマチ発症し、両肩、右肘、両膝の関節置換術を行った。右膝関節は2002年にTKAを施行されていた。2010年からはMTX、Tac、ADAなどで治療がなされていた。2013年8月に右膝痛の悪化あり。他医にて化膿性関節炎(起炎菌不明)と診断され関節鏡下洗浄と抗菌薬治療で加療された。しかし炎症持続あり2013年10月当院紹介となった。多関節痛であり、関節液から一般細菌は検出されず、RAの悪化と判断しABA導入、ステロイド増量し一旦軽快傾向となった。しかし倦怠感・食思不振があり、2014年6月に再入院となった。右膝からは感染を疑わせる瘻孔が認められたため、デブリドマン、洗浄を行った。抗酸菌培養を行ったところ、Mycobacterium intracellulareが検出された。RFP、EB、CAMの3剤で治療を開始するも効果不十分であったため2014年11月に右膝人工関節抜去およびVCM、AMKを用いたセメントスペーサーを行った。その後も右膝関節の水腫があり、培養の陽性が持続したためSM筋注を開始したところ感染徴候は改善した。右膝の抗酸菌培養は陰性化した。左肩や両手関節炎の悪化があったため2015年12月にETAを開始した。その後感染徴候なくADLの改善も認めため2017年2月に退院となった。2017年9月に腎障害出現したためSM、CAM、MTX等の薬剤が中止された。2018年4月徐々に右膝の関節症状が悪化したため再入院となった。エコーで確認すると関節周囲肉芽の増生と膿瘍形成が確認された。穿刺液から同菌が検出されたためETAを中止し、GRNX、KMを追加するも関節症状は改善せず、デブリドマン、セメントスペーサー入れ替えを行った。膝関節の症状は軽減し、現在経過を見ているところである。【考察】非結核性抗酸菌症の報告の多くは肺疾患である。治療に関しても肺が中心であり、肺外病変の明確な治療期間は決まっていない。非結核性抗酸菌症の肺外病変の報告は少なく、人工関節への非結核性抗酸菌症の報告は医中誌での検索では当院を含めわずか4例であり、起炎菌は一定していない。本例では副作用や内服方法、アドヒアランスの問題による二次予防効果が不十分であったことやTNF阻害薬投与によって再発したものと考えられる。今後の治療方針を含め考察を行う。

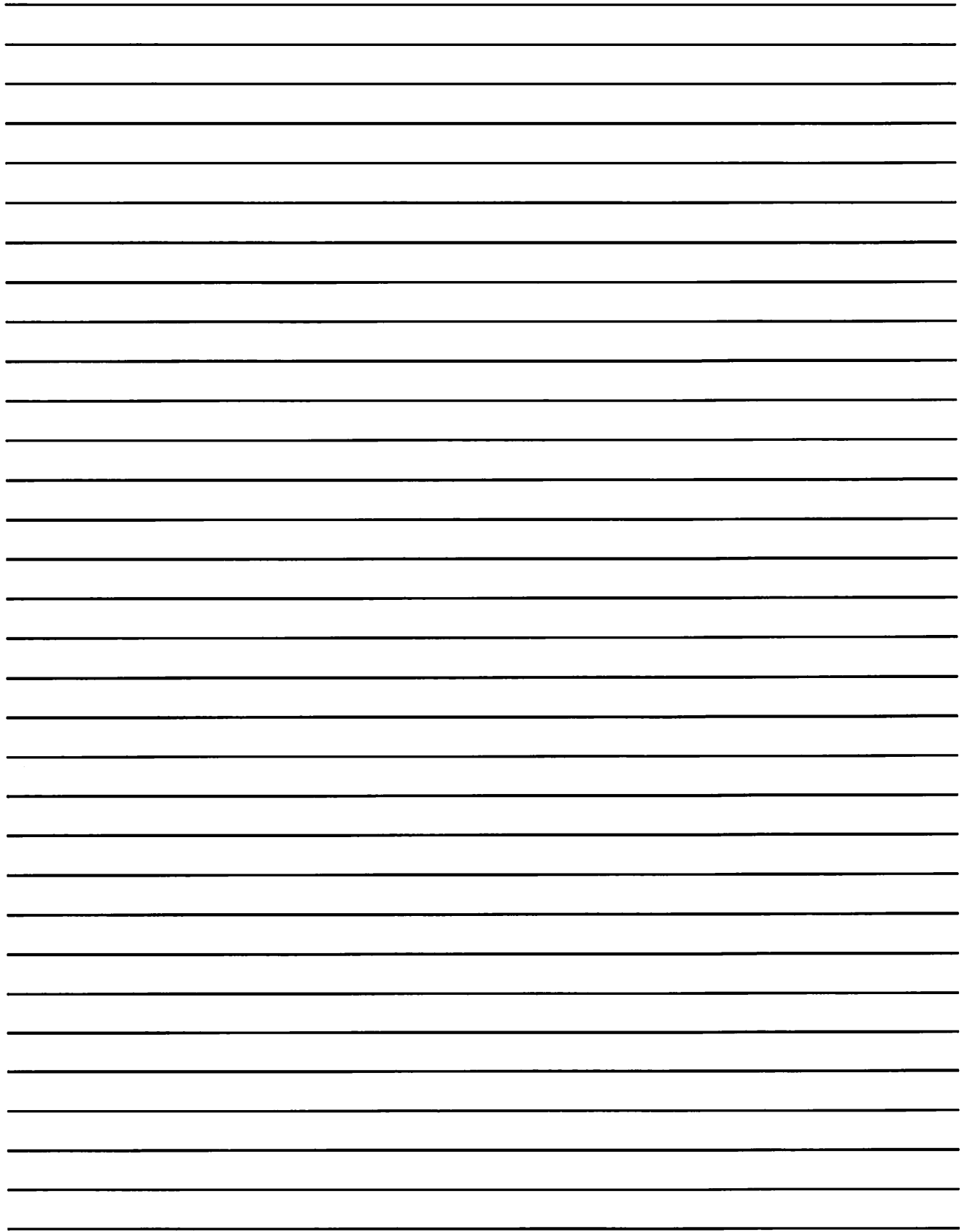


当科における SAPHO 症候群の臨床的検討

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学

松本 卓也

症例は 61 歳女性。既往に特発性血小板減少性紫斑病、シェーグレン症候群があり、近医にてプレドニゾン 10mg/day 内服を受けていた。2014 年に尋常性乾癬の診断を受け、近くの皮膚科で外用治療を受けていたが、2015 年 3 月頃より右第 2PIP 関節の腫脹と圧痛、屈曲制限が出現し、整形外科受診し側副靭帯、屈筋腱の炎症が指摘された。乾癬性関節炎が疑われたが、以前の血球減少の既往があり、2015 年 9 月に当院当科を紹介され受診した。右第 2PIP 関節の他、両手指多関節に滑膜炎を認め、乾癬性関節炎と診断しサラゾスルファピリジン開始したが、改善乏しく TNF α 製剤(アダリムマブ)投与を開始した。関節症状は速やかに改善し、皮膚症状も改善を認めた。しかし、投与開始 1 年後より、関節痛の再燃と乾癬の皮膚症状の増悪に加えて、顔面、四肢に環状紅斑様皮疹が出現した。皮膚生検結果から、尋常性乾癬の増悪とシェーグレン症候群の環状紅斑様所見と診断され、アダリムマブによる皮膚症状の増悪も否定しきれずアダリムマブ中止し、皮膚科共診のもと抗 IL-17A 抗体(セクキヌマブ)投与を開始した。セクキヌマブ開始後より間もなくして、乾癬の皮膚症状含めて皮膚所見は著明に改善した。関節症状も消退し、現在も投与継続しているが再燃を認めていない。TNF α 阻害剤使用にて、皮膚症状の増悪を認めたシェーグレン症候群合併の乾癬性関節炎の症例に抗 IL-17A 抗体使用にて、皮膚症状、関節症状の改善を認めた一例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。



バイオ製剤の投与中に心不全を来たした関節リウマチ患者の1症例

独立行政法人地域医療機能推進機構 宇和島病院 整形外科

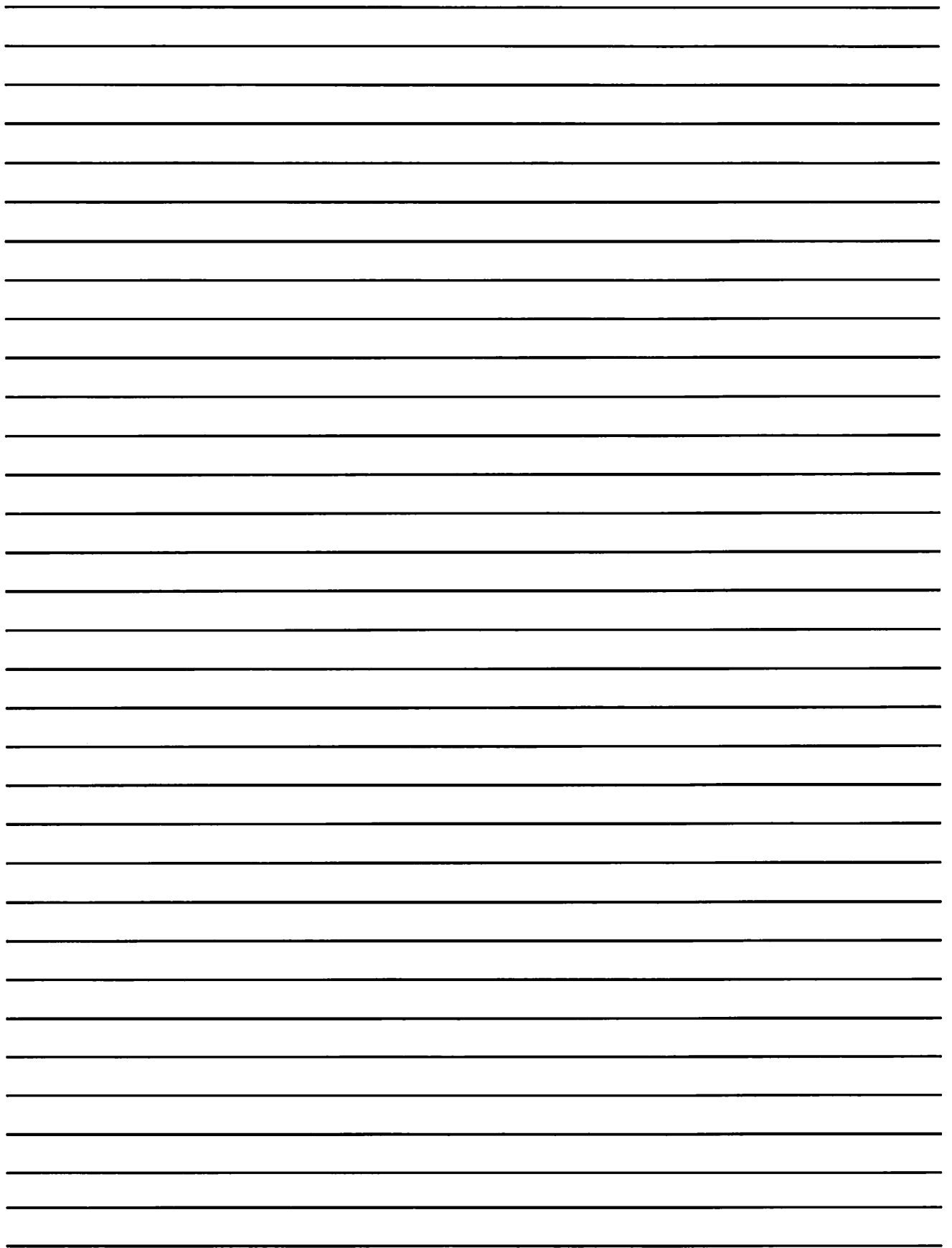
黒河 健、友澤 翔、河野 宗平、藤田 勝、富永 康浩、藤井 充、渡部 昌平

【はじめに】今日の関節リウマチ(RA)治療においてバイオ製剤(bDMARDs)は従来型合成 DMARDs(csDMARDs)が無効例に処方されることが多く、その有用性は一般的に認識されている。しかしながら、うっ血性心不全との関連については報告も少なく、詳細は不明である。今回 bDMARD 投与中に心不全をきたした症例を経験したのでその経過を報告する。

【症例】77歳女性。主訴：胸部苦悶感。現病歴：68歳時に四肢関節の疼痛・腫脹でRAを発症し、エタネルセプト(ETN)で治療を受けていた。当院での治療を希望され73歳時に受診した。以後RAは良好にコントロールされていたが、呼吸苦、胸部苦悶感を訴えかかりつけ医から紹介されて来院した。合併症：糖尿病。RA治療薬：ETN25mg/week。血液検査所見：CRP0.4mg/dl、RA29IU/ml、ESR25mm/h、抗CCP抗体8.4IU/ml、NTproBNF852pg/ml。DAS28：1.83。画像所見：心拡大あり、両側に胸水貯留あり。経過：ETNを中止し心不全は利尿薬の投与などで改善していた。RAの再燃傾向がありアバタセプト(ABT)を投与したところ、軽度ながら心不全症状が再燃したのでbDMARDsフリーとして経過観察中である。

【考察】RAに対するbDMARDsの有用性は認められているが、使い分けが必要である。ETNは心不全の心筋に対して選択的に細胞傷害性に作用している可能性があり、NYHA分類Ⅲ度以上では投与禁忌であり、Ⅱ度以下でも慎重な経過観察が必要である。ABTに対しては明らかな見解がない。しかしながら、今回の症例ではABT投与後に心不全を来したが、その因果関係は不明である。

【結語】bDMARDs投与中に心不全をきたした症例を1例経験した。抗TNF α 製剤と心不全との関連が示唆されており、特に心機能の低下を合併する高齢RA患者に対してbDMARDsを処方する際には、本性に対する留意が必要である。



生物学的製剤が著効した急速な大関節破壊を伴う血清反応陰性 関節炎の1例

愛媛大学大学院医学系研究科整形外科

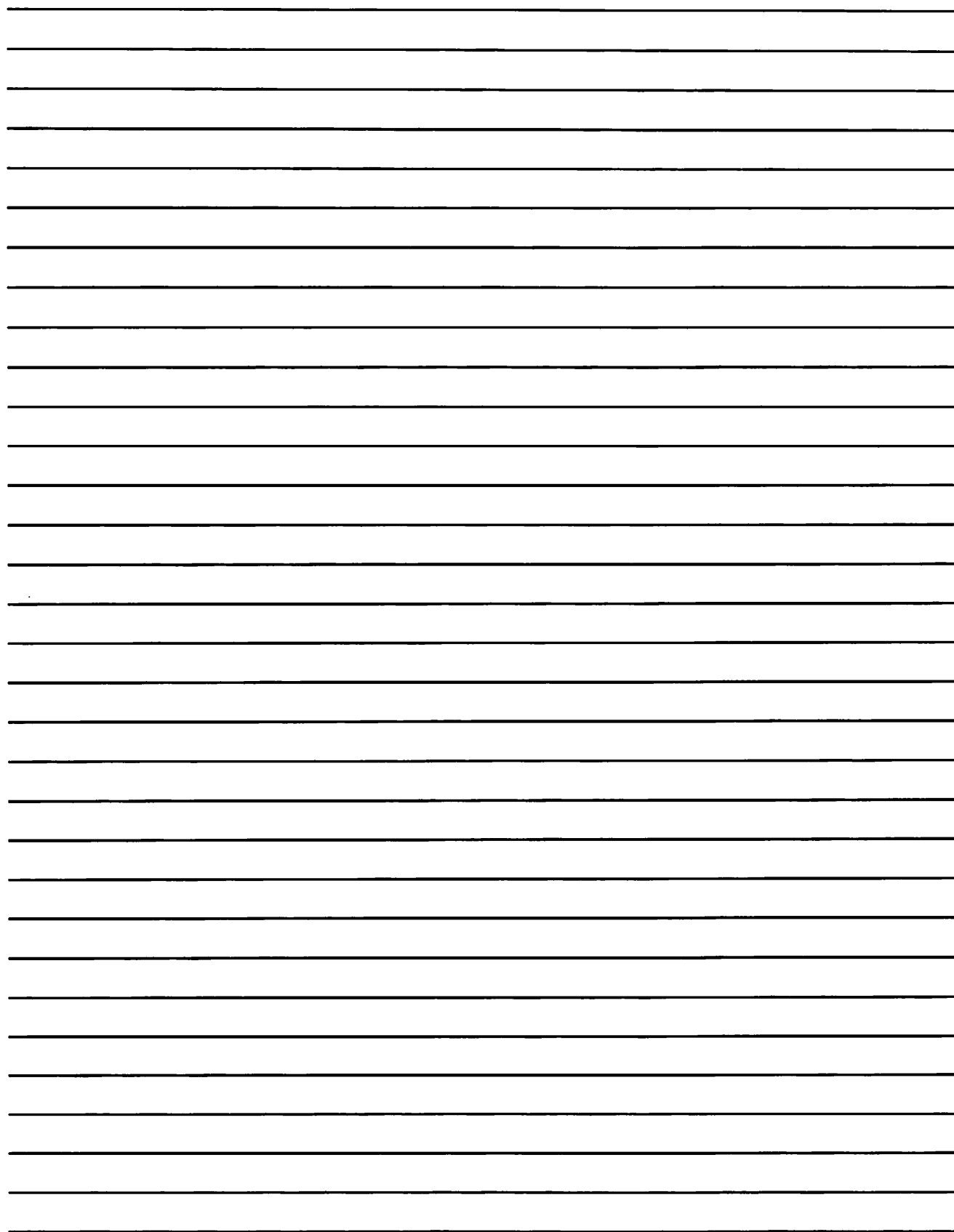
忽那 辰彦、日野 和典、木谷 彰岐、今井 浩、三浦 裕正

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科

長谷川 均

診断と治療方針決定に難渋した血清反応陰性関節炎の1例を経験したので報告する。

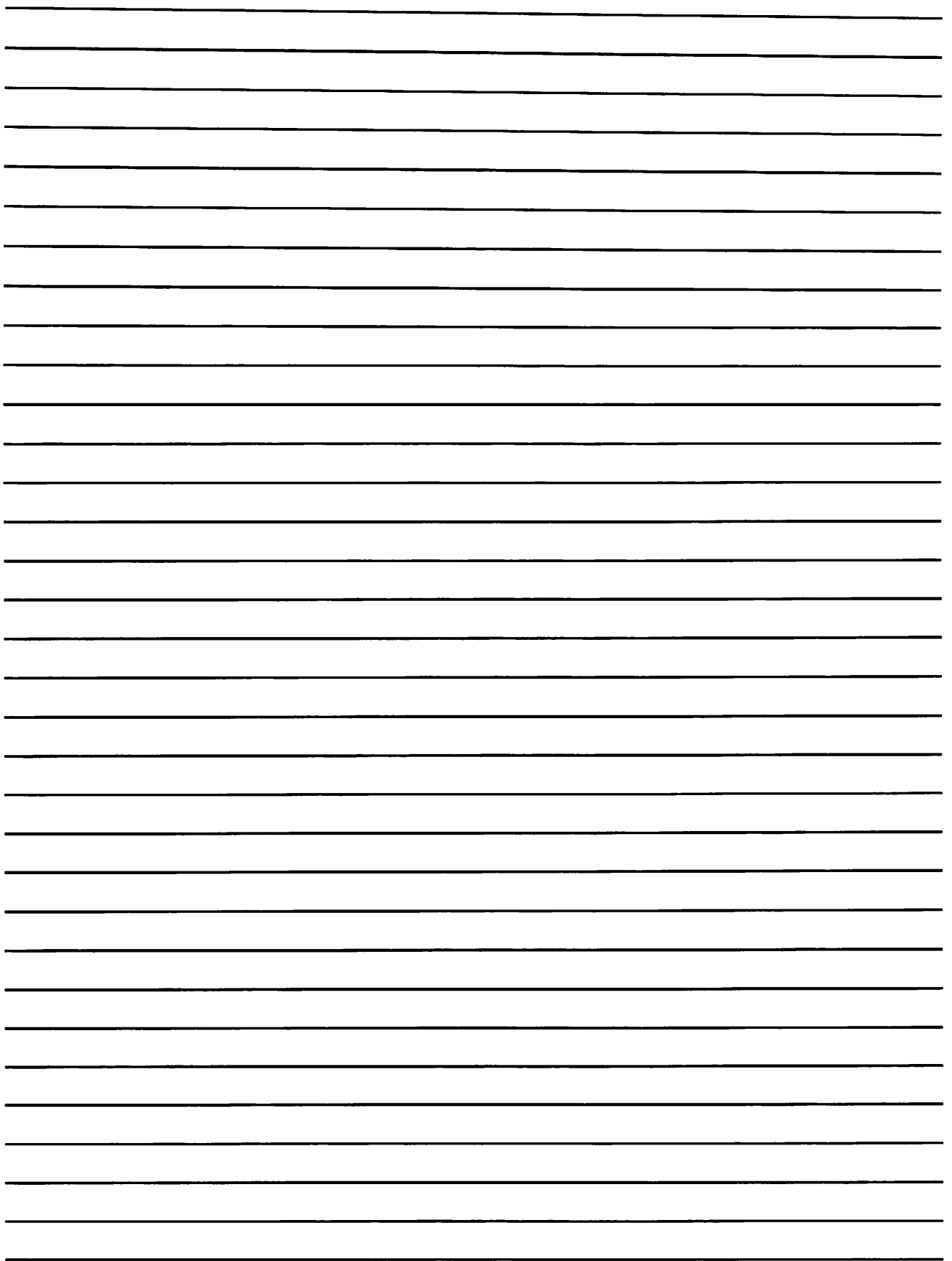
症例は78歳、女性。主訴は両膝関節痛で、前医にて保存的に加療されていたが、右大腿骨外側顆に骨透亮像を認め、骨腫瘍の精査目的に当科紹介初診した。初診時両膝関節痛のため歩行は制限されており、単純レントゲンで両膝関節に骨びらんを伴う関節破壊像、大腿骨外側顆部には4x5cmの骨透亮像を認め、MRIでは滑膜増生と増生した滑膜の浸食像を認めた。右膝には皮疹もあり、乾癬性関節炎、関節リウマチ、PVNSTを考え病巣搔爬、病理学的評価を行った。病理診断では、悪性所見は認めず、非特異的炎症所見であった。尋常性乾癬も皮膚生検結果から除外され、臨床像から血清反応陰性関節リウマチと考え、TNF阻害剤+MTXを開始したが関節破壊は進行し、著明なADL制限を認めたため、右膝、左股関節に人工関節置換術を段階的に施行した。術後ADLは改善したが、右肘に関節破壊を伴う関節破壊が出現したため、IL-6阻害剤開始した。IL-6阻害剤投与により関節所見は著明に改善し、右肘は関節温存可能であった。本症例は、seronegativeであるにも関わらず、大関節を中心に急速に関節破壊が進行した。IL-6阻害剤が著効し、現在関節症状は良好にコントロールされ、ADLも改善し維持されている。



「HLA のシャロペン様機能を介した新たな自己免疫疾患発症機構」

大阪大学 微生物病研究所・免疫学フロンティア研究センター 免疫化学
荒瀬 尚

主要組織適合遺伝子複合体(MHC, HLA)はT細胞にペプチド抗原を提示することで免疫応答の中心を担う。その一方で、HLA のアリル型は様々な免疫疾患の感受性に影響を与える。最近のゲノムワイド関連解析によっても HLA は他の遺伝子と比べても圧倒的に強く免疫疾患の発症に影響を与えることが再確認されている。しかし、依然として自己免疫疾患の発症メカニズムは明らかになっていない。一方、HLA クラスII 分子には小胞体内のミスフォールド蛋白質を細胞外へ輸送するというシャペロン様の機能があることが明らかになってきた。さらに、HLA クラスII 分子によって細胞外へ輸送された蛋白質は、自己免疫疾患で産生される自己抗体の主要な標的分子になっていることも判明した。特に、HLA クラスII 分子と複合体を形成したミスフォールド蛋白質に対する自己抗体の結合は、各 HLA クラスII アリルの疾患感受性と強い相関を示す。このように HLA クラスII 分子はミスフォールド蛋白質と複合体を形成することによって、正常抗原とは抗原性の異なる「ネオセルフ」を産生され、それが免疫疾患の発症に関与している可能性が考えられる。





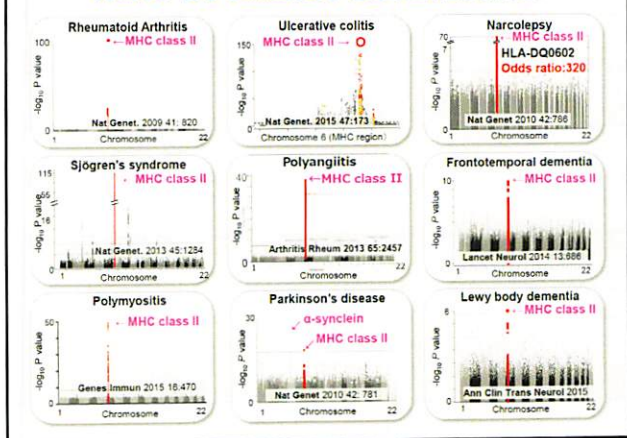
HLA (MHC) と疾患

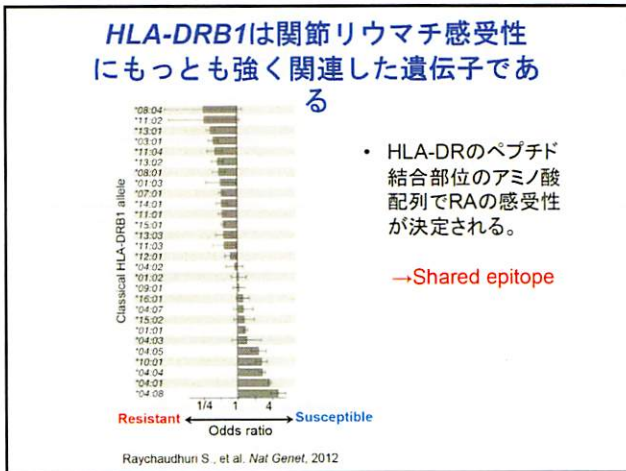
免疫の中心分子 今までに15万報以上 5000報/年

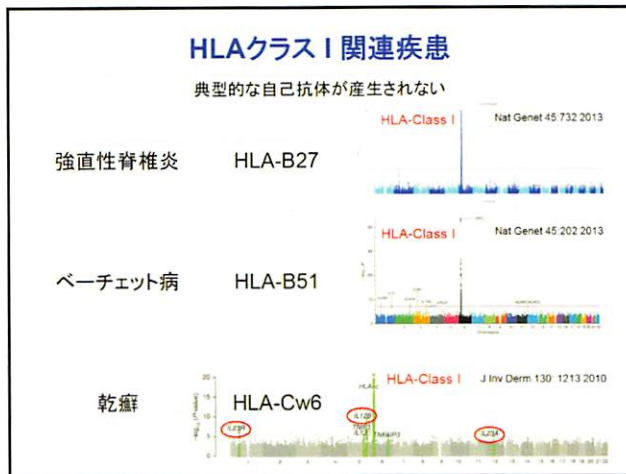
HLAの特定のアレルの関連のある疾患

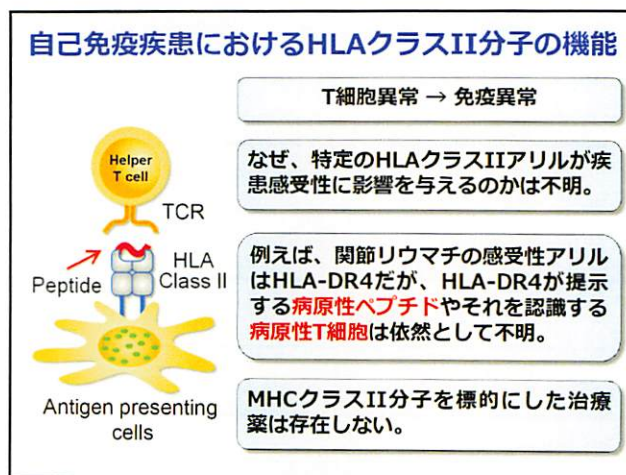
- ほとんどの自己免疫疾患 (RA, DM, SLE, etc.)
- 花粉症等のアレルギー疾患
- 薬剤過敏性
- 感染症 (HIV, HCV, HBV, Malaria, etc.)
- 神経疾患 (ナルコレプシー、統合失調症)

HLAクラスII遺伝子と自己免疫疾患

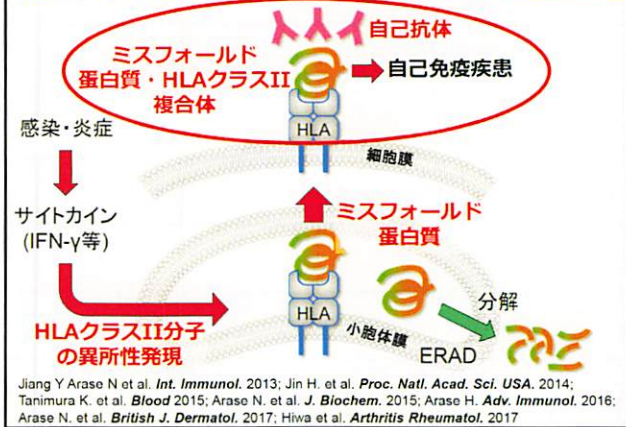




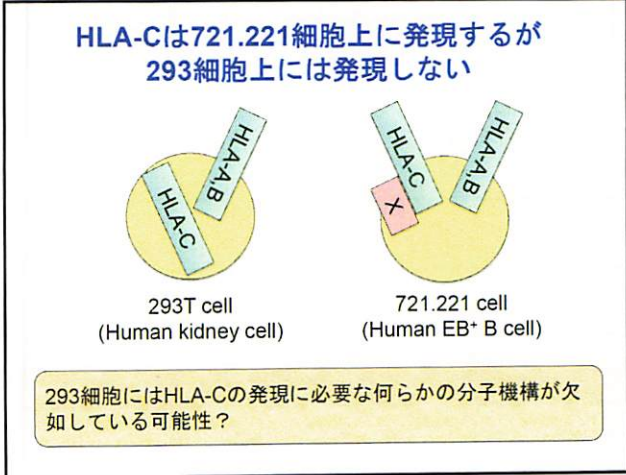


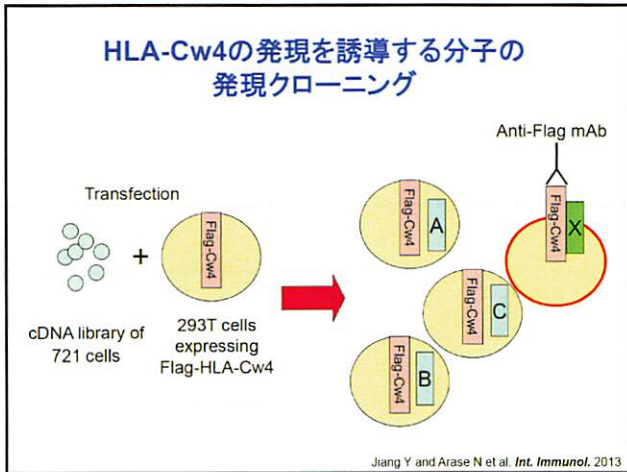


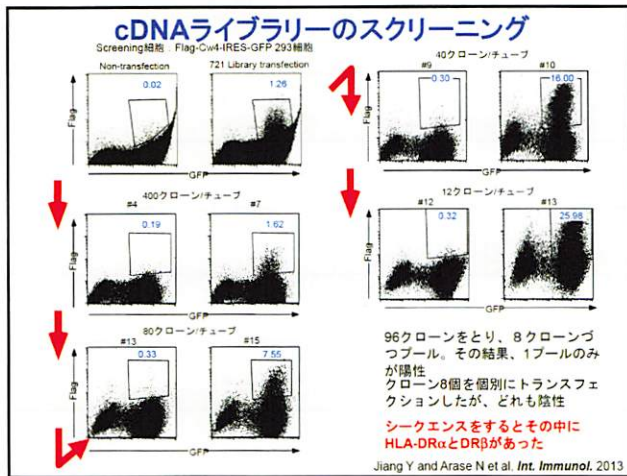
HLAクラスII分子による新たな免疫疾患発症機構

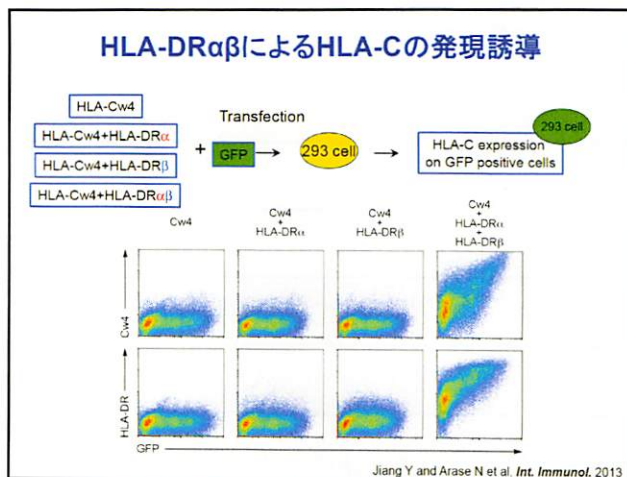


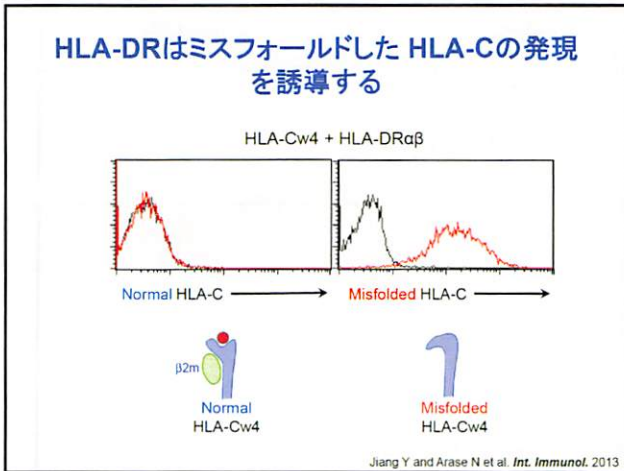
- MHCクラスII分子によるミスフォールド蛋白質の細胞外への輸送能
- 関節リウマチ
- バセドウ病
- 抗リン脂質抗体症候群
- 顕微鏡的多発血管炎

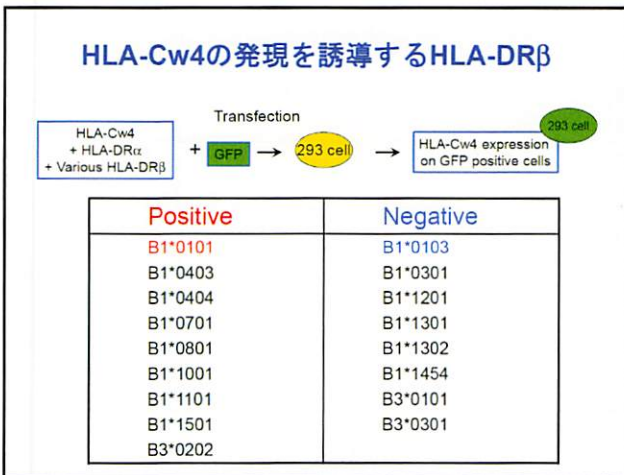


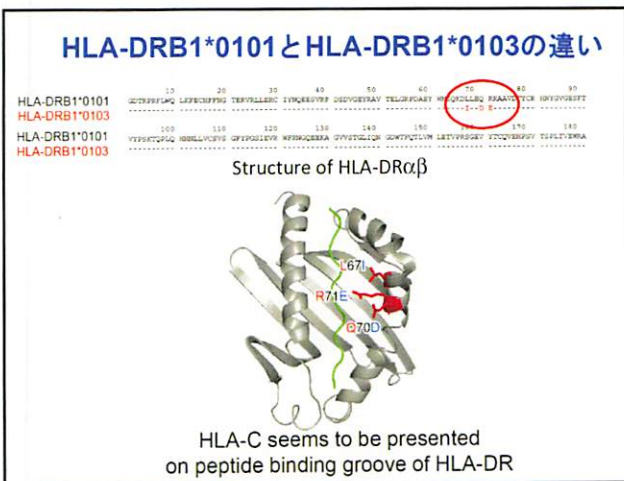


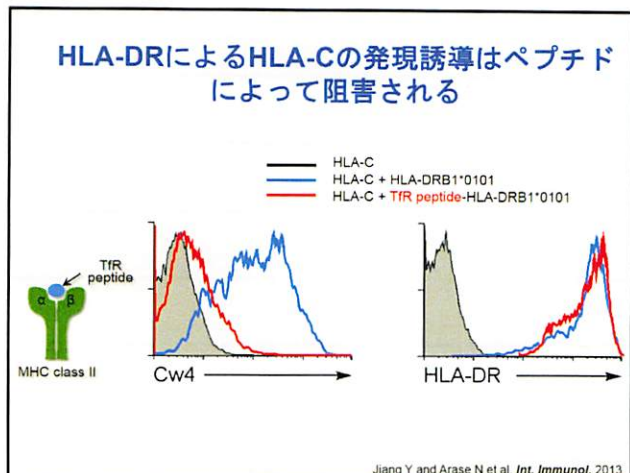


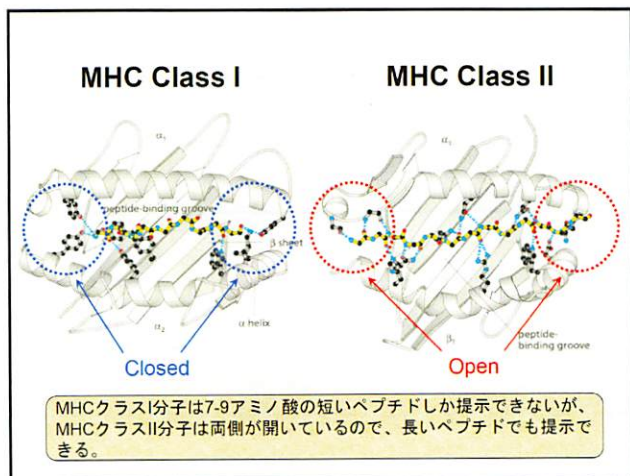


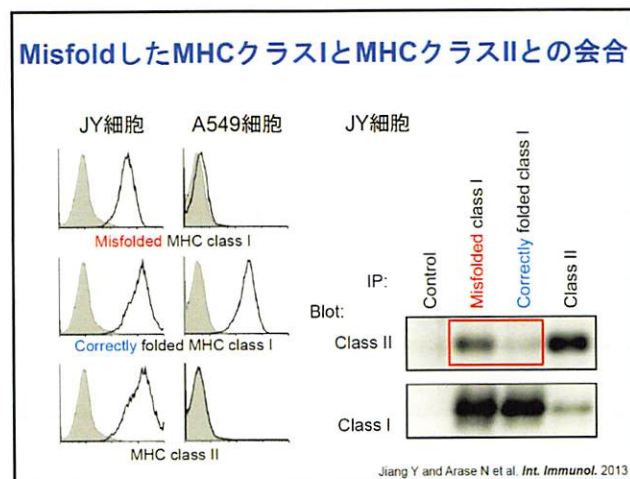




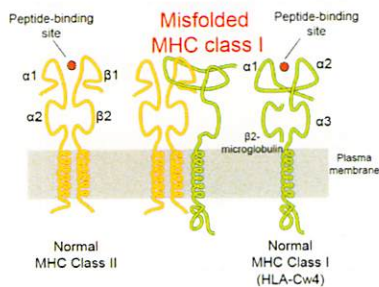




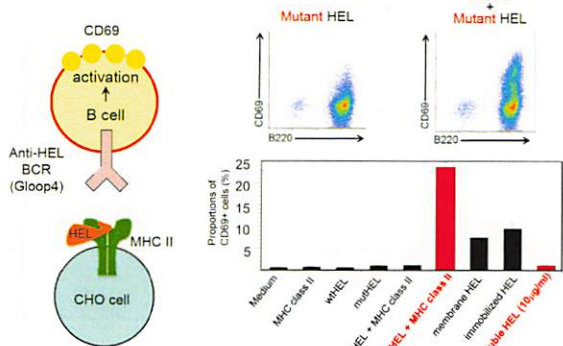




MHCクラスII分子はMisfoldしたMHCクラスI分子を細胞表面に輸送する

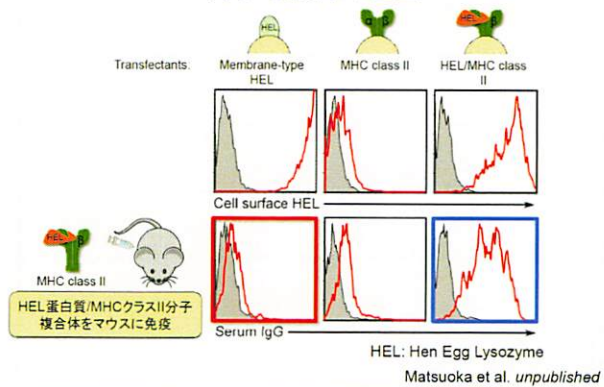


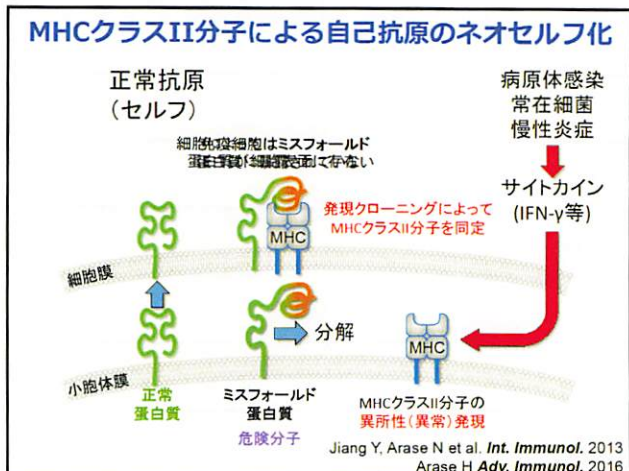
MHCクラスII分子に提示されたミスフォールド蛋白質は抗原特異的なB細胞を活性化する

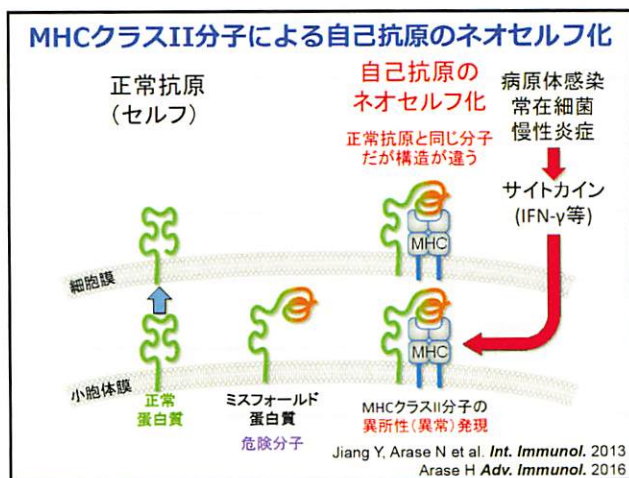


Jiang Y and Arase N et al. *Int. Immunol.* 2013

HEL蛋白質/MHCクラスII分子複合体に対する抗体の産生







自己免疫標的組織には異所性HLAクラスII分子の発現が認められる

Hypothesis	Thyroid cells Epithelial cells Keratinocytes Many other papers in 1980's	Lancet 1983 Lancet 1984 J. Exp. Med. 1986
------------	---	---

ROLE OF ABERRANT HLA-DR EXPRESSION AND ANTIGEN PRESENTATION IN INDUCTION OF ENDOCRINE AUTOIMMUNITY
GIAN FRANCESCO BOTTAZZO · RICARDO PUOL BORBELLI · TOHIYUKI HANAFUSA†
Department of Immunology, Middlesex Hospital Medical School, 41 St. Andrew Street, London W1F 8NP

MARIE FELDMANN
ICRF Cancer Immunology Unit, Department of Zoology, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT
Lancet. 322:1115 1983

Human endothelial cells

HLA-DR → IFN- γ 48h → HLA-DR →

しかし、非免疫細胞では、CD80等の共刺激分子が発現しないため、T細胞を活性化するよりは、不反応性を引き起こすと考えられ、自己免疫疾患との関連は不明であった。

ネオセルフHLA複合体は自己抗体の標的分子？



自己抗体はWestern Blotで検出可能なことが多い

自己抗体の標的分子は変性蛋白質？

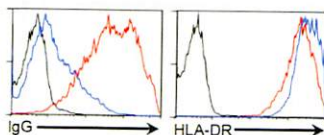
リウマトイド 因子

- 関節リウマチ患者の70-80% でリウマトイド因子が陽性になる
- 75年前に報告された変性したIgGに特異的な自己抗体
- 何がリウマトイド因子の本来の標的抗原なのか？
- なぜ関節リウマチでリウマトイド因子が産生されるのか？
- 抗CCP抗体も本来の標的抗原は不明である。

HLA-DRは全長のIgG重鎖を提示する



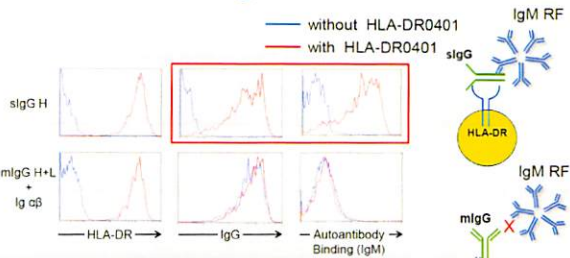
— without HLA-DR4
 — with HLA-DR4
 — with Cw3-pep-HLA-DR4



		IP: anti-HLA-DR			
IgGH	+	-	-	+	+
HLA-DR4	-	+	-	+	-
HLA-DR3	-	+	-	-	-
Cw3-pep-HLA-DR4	-	-	+	-	+
HLA-DR					
IgG					
IgG	IP: Protein A				

Jin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014

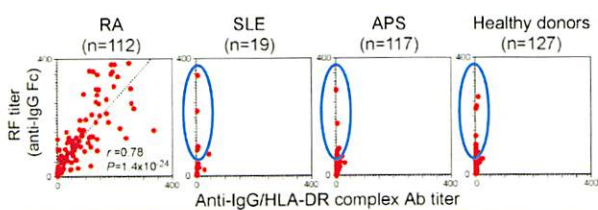
関節リウマチ患者の自己抗体はHLA-DRに提示されたIgG重鎖を認識する



- IgGが重鎖が軽鎖を伴わずHLA-DRに提示される。
- リウマチ因子はHLA-DRに提示されたIgGは認識するが膜型IgGは認識しない。

Jin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014

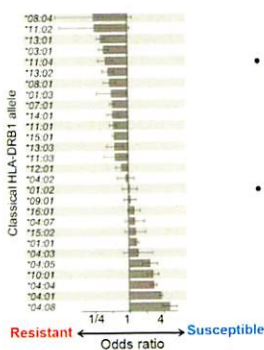
IgG重鎖/HLA-DR複合体は、関節リウマチの自己抗体の特異的な標的抗原である



抗IgG/HLA-DR複合体抗体は関節リウマチの特異的自己抗体であるが、リウマトイド因子は、関節リウマチに特異的ではない。

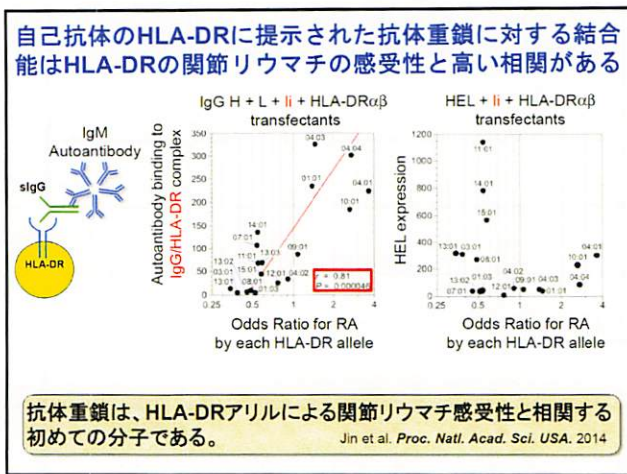
Jin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014

HLA-DRB1はRA感受性にもっとも強く関連した遺伝子である



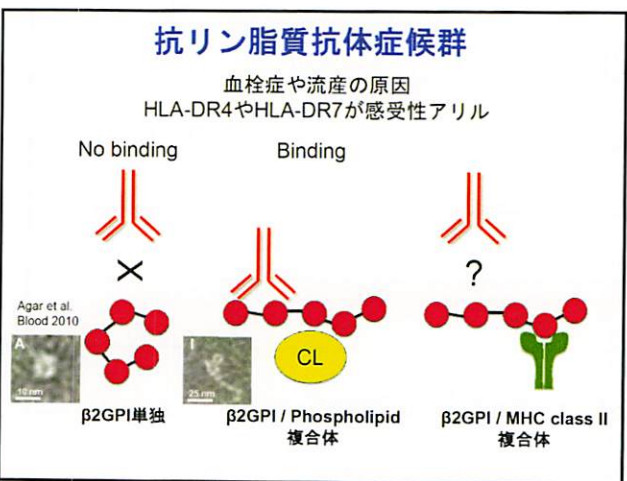
- HLA-DRのペプチド結合部位のアミノ酸配列でRAの感受性が決定される。
- どのようなペプチドがRAの感受性を決定するのかは明らかでない。

Raychaudhuri S., et al. *Nat Genet*, 2012

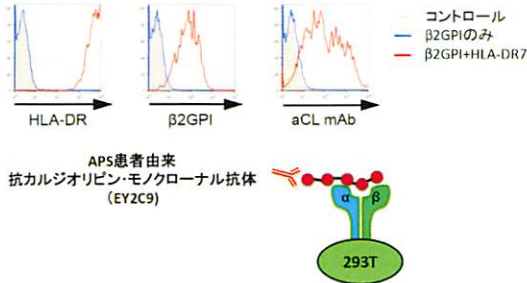


抗リン脂質抗体症候群

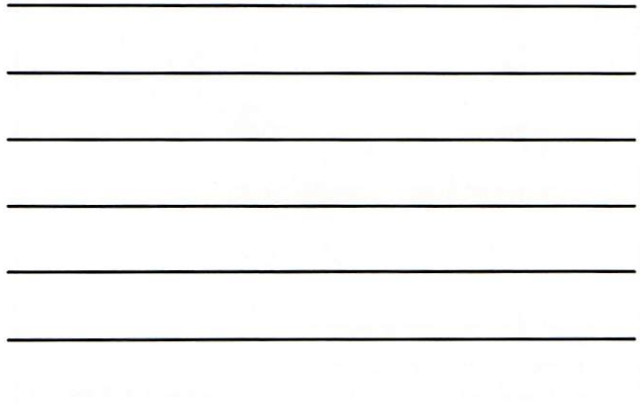
谷村 憲司
 神戸大学 大学院医学研究科 産婦人科学



MHCクラスIIIに提示されたβ2GPIを患者由来の抗カルジオリピン抗体が認識する

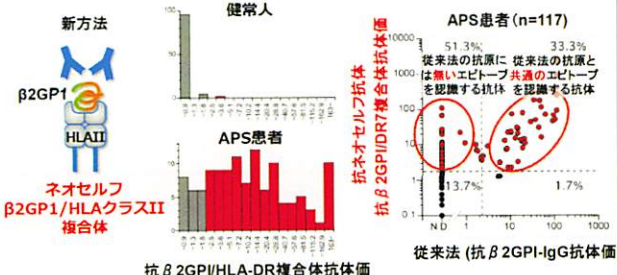


Tanimura et al. *Blood* 2015



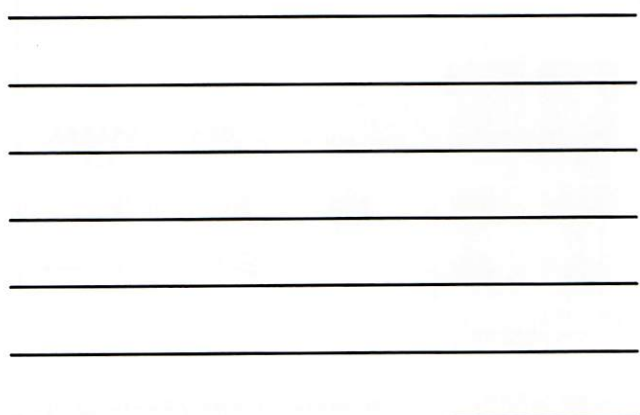
自己抗原/HLAクラスII複合体を利用した自己抗体検出法

抗リン脂質抗体症候群(APS)：血栓症、不育症、若年性脳梗塞の原因疾患
- β2GPIに対する自己抗体が血栓形成に関与している -

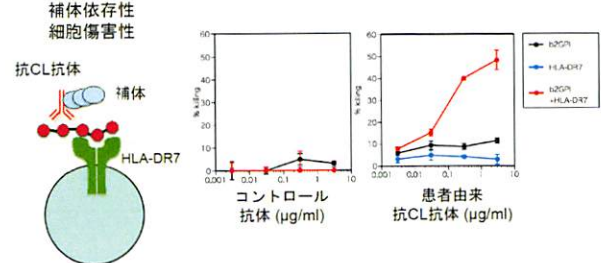


β2GPI/HLAクラスII複合体のユニークな抗原性のために、従来法では検出できない自己抗体が検出可能

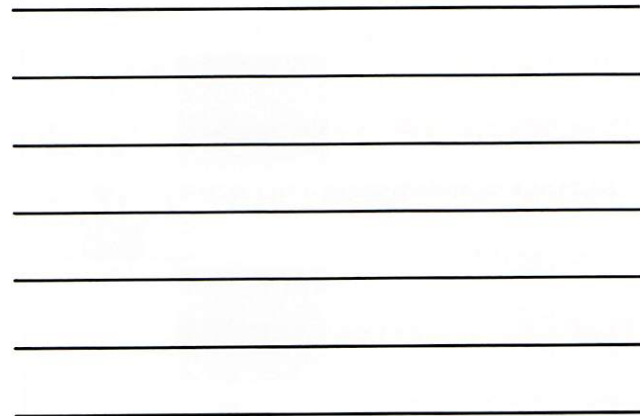
片山教授との共同研究 Tanimura et al. *Blood* 2015

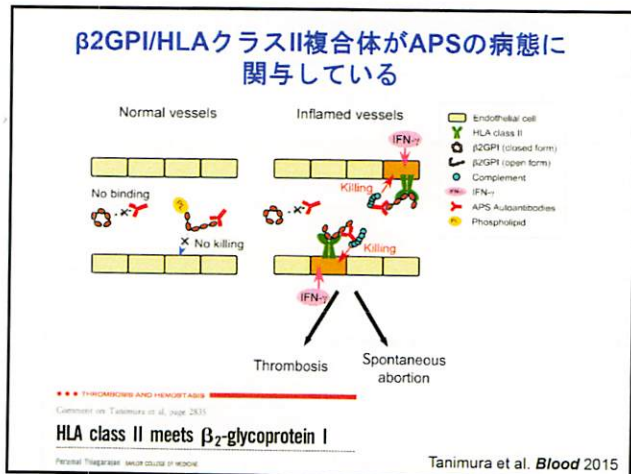


APS患者由来抗リン脂質抗体はHLA-DR7/β2GPI複合体発現細胞を補体依存性に障害する



Tanimura et al. *Blood* 2015





自己抗原/HLAクラスII複合体を利用した自己抗体検出法

原因不明の皮膚潰瘍

従来法: 抗β2GPI抗体陰性
その他の検査も陰性

β2GPI/HLAクラスII複合体を用いた新たな自己抗体検出法

健康人 皮膚潰瘍患者

抗β2GPI/HLAクラスII抗体

片山教授との共同研究

Noriko Arase et al. *British J. Dermatology* 2018

慢性皮膚潰瘍患者皮膚でのβ2GPIとHLA-DRとの in situ での会合

HE

β2GPI/HLA-DR抗体陽性 慢性皮膚潰瘍 (潰瘍前)

anti-HLA DR

Proximity Ligation Assay

β2GPI/HLA DR複合体


β2GPI/HLA DR複合体が抗体陽性患者真皮上層に発現

血管内皮細胞 血管内皮細胞

IFN-γ

顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyangiitis (MPA) MPO-ANCA

MyeloPerOxidase Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody




日和 良介
京都大学
大学院医学研究科
臨床免疫学

- 好中球に発現するmyeloperoxidase (MPO) に対する自己抗体が産生される。
- 微小血管で好中球が異常活性化される。
- しかし、MPOは好中球表面に存在しない。
- 自己抗体がどのように好中球の異常活性化を引き起こすかが不明。

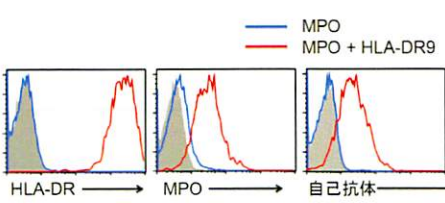
HLA-DRによってMPOが細胞表面に出現し 顕微鏡的多発血管炎の自己抗体の標的になる

約70%の患者でmyeloperoxidase(MPO)に対する自己抗体が陽性

MPO-ANCA



好中球



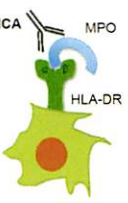
— MPO
— MPO + HLA-DR9

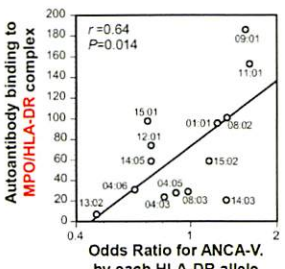
HLA-DR → MPO → 自己抗体

Hiwa et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017

MPO/HLA-DR複合体への自己抗体の結合能が HLA-DRアリルによるMPA感受性と相関する

MPO-ANCA

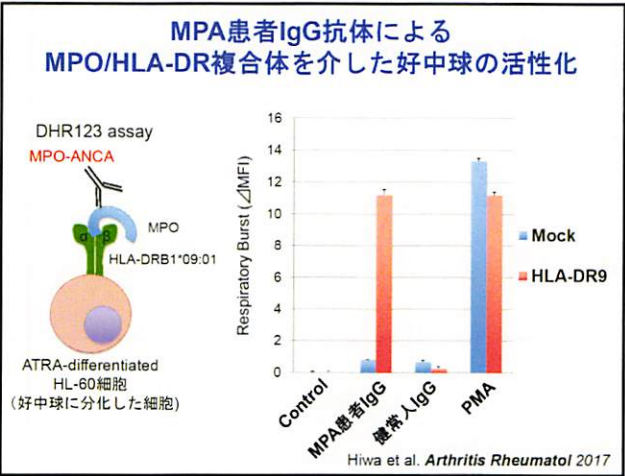
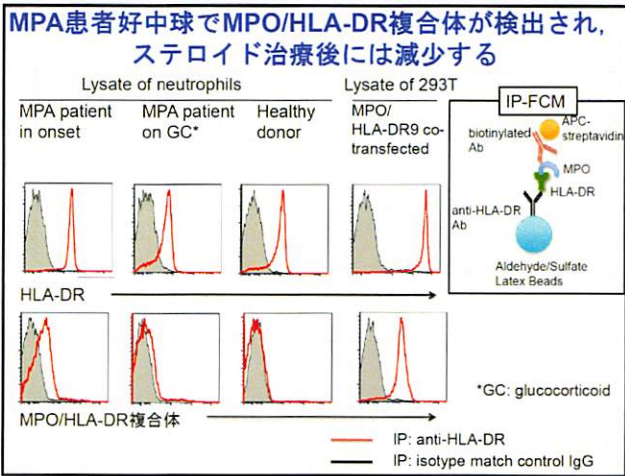
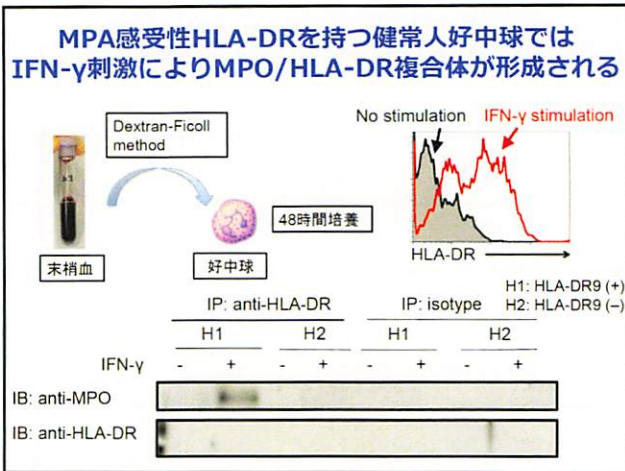




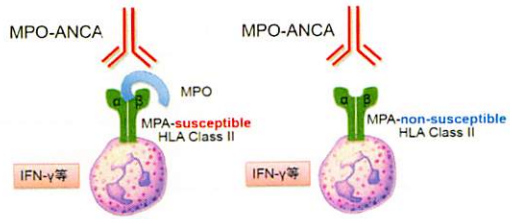
Autoantibody binding to MPO/HLA-DR complex

Odds Ratio for ANCA-V, by each HLA-DR allele

$r=0.64$
 $P=0.014$



MPO/HLAクラスII分子複合体はMPAにおける自己抗体の標的である

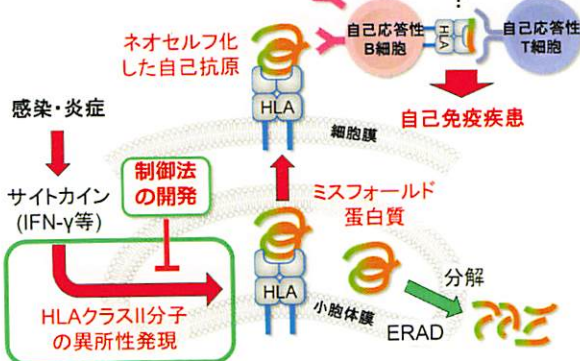


活性化 (脱顆粒、ケモカイン産生)

微小血管障害

Hiwa et al. *Arthritis Rheumatol* 2017

自己抗体



Jin H. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; Tanimura K. et al. *Blood* 2015; Arase N. et al. *J. Biochem.* 2015; Arase H. *Adv. Immunol.* 2016; Arase N. et al. *Br. J. Dermatol.* 2017;

大阪大学

免疫学フロンティア研究センター・微生物病研究所
免疫化学分野



Contributors

<p>大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 微生物病研究所 免疫化学分野</p> <p>金 輝 谷村 憲司 荒瀬 規子 日和 良介 林 侑太郎 末永 忠広 香山 雅子 平安 恒幸 齋藤 史路 岸田 一輝 森上 聡子 清水 雄也 松本 有史 依藤 秀樹 松岡須美子 松本 麻紀 債田 京子</p>	<p>大阪大学 大学院医学研究科 免疫外科学</p> <p>姓名 幹介 吉川 秀樹</p> <p>腎臓内科 岩谷 博次</p> <p>呼吸器・免疫アレルギー内科学 依藤 秀樹 船ノ郷 淳</p> <p>皮膚科学 荒瀬 規子 片山 一朗</p> <p>保健学専攻 生体情報科学 渡邊 幹夫 岩谷 良則</p> <p>京都大学 大学院医学研究科 臨床免疫学 日和 良介 大村浩一郎 三森 経世</p>	<p>神戸大学 大学院医学研究科 産科婦人科学分野 谷村 憲司 野名 康彦 山田 秀人</p> <p>北海道大学 大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 堀田 哲也 瀧美 達也</p> <p>慶応義塾大学 医学部 リウマチ内科 林 侑太郎 竹内 勲</p> <p>理研総合生命医科学センター 免疫シグナル 齊藤 隆</p> <p>University of California San Francisco Lewis L. Lanier</p> <p>九州大学 生体防御医学研究所 山本 建 笹月 健彦</p>
---	--	--

愛媛リウマチ研究会

世話人：

安達 永二郎（道後温泉病院）

今井 淳子（一番町リウマチクリニック）

今中 徹（いまなかクリニック）

奥田 恭章（道後温泉病院）

佐田 榮司（愛媛県立医療技術大学）

田窪 伸夫（田窪リウマチ・整形外科）

仲田 三平（鬼北町立北宇和病院）

中野 直子（愛媛大学医学部附属病院 小児科）

水木 伸一（松山赤十字病院リウマチ膠原病センター）

長谷川 均（愛媛大学医学部附属病院 第一内科）

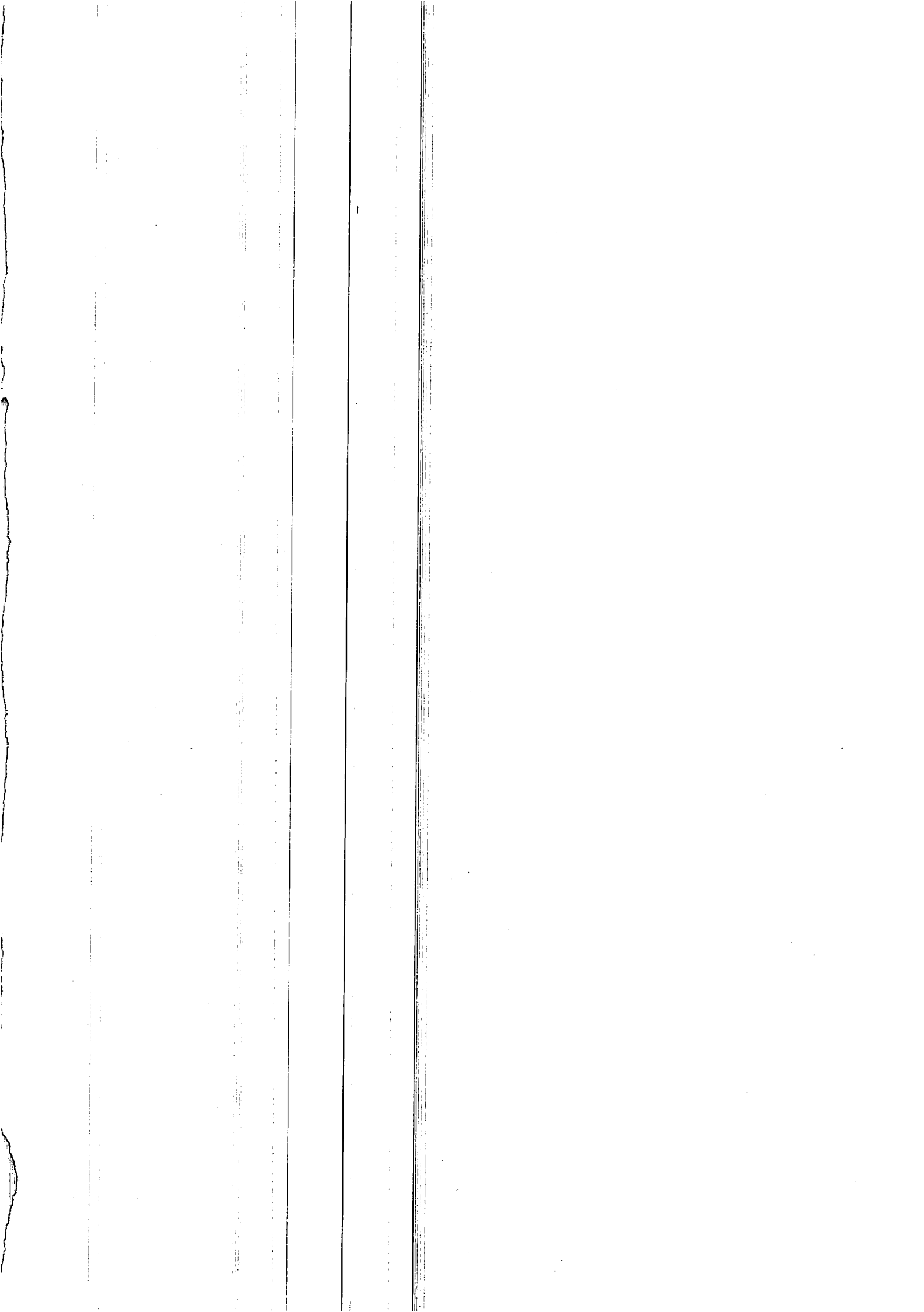
渡部 昌平（JCHO 宇和島病院） 【五十音順】

事務局：

JCHO 宇和島病院

〒798-0053 愛媛県宇和島市賀古町2丁目1-37

TEL: 0895-22-5616 (代)



共催：愛媛リウマチ研究会

 ファイザー株式会社

