

第19回リウマチ膠原病疾患連携の会 開催報告

6月5日(金)20時から当院5階会議室の現地参加とWEB(Zoom)参加によるハイブリッドで開催しました。

薬剤情報提供はアストラゼネカ株式会社の担当MRさんからIL-5受容体抗体製剤である“ファセンラ®”についての情報提供をいただきました。

本会では、自己炎症症候群について取り上げました。

自己炎症症候群は、主に獲得免疫系の異常によって“自己抗原への寛容性の破綻”により生じる自己免疫性疾患と異なり、主に自然免疫系の異常によって“自然免疫の暴走”によって生じる疾患群です。自己免疫性疾患においては主にT細胞・B細胞などが関与し、発症は比較的緩徐、また、持続的であるのに対して、自己炎症症候群は、マクロファージや好中球などがその炎症に関与し、急性発症であることが特徴で、炎症のある発作期と炎症のない非発作期がはっきりと分かれているのが特徴です。

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)はこれまで有効な治療法が提供できなかった進行期の担癌患者さんに対して使用することにより有益な結果を得ることが期待できるようになった一方で、鎮静化するはずの免疫系を活性化させ、様々な自己免疫性疾患様の病態を引き起こすことがわかってきている。

自己炎症症候群に含まれる疾患は、家族性地中海熱(FMF)やTNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)など比較的稀な疾患から、痛風、偽痛風、成人発症Still病など比較的Commonな疾患まで幅広い疾患を含んでいます。病態は、多くの場合、細胞内シグナル伝達系の異常によって、自然免疫系細胞の易炎症・過剰炎症状態が起こることが病態の中心をなしており、多くの場合、遺伝子異常によって引き起こされます。

しかし、これらの診断において遺伝子診断検査は万能ではないことを知っておく必要があります。遺伝子検査の有用性としては、①疾患によっては、遺伝子異常が診断に直結する、②遺伝子異常によって適する治療法の選択材料が得られる、などが挙げられますが、注意すべき点としては、(1)自己炎症疾患の責任遺伝子として報告されているものは現在数百にのぼりますが、その中には世界中で数家系にしか報告のないようなものも多数含まれていたり、VUS(Variant of Unknown(or Uncertain) Significance)と呼ばれる意義不明な遺伝子変異も検出されます。即ち、アレル頻度が1%未満の稀なバリエーションを広く拾い上げるものの、その多くにおいて病的意義は不明であり、「遺伝子異常は検出されたが病的意義は不明」という結果に困惑する事態が生じてしまうことが少なくありません。また、遺伝子検査という検査の性質上、問題が患者本人だけにとどまらない可能性もあります。

このようなことから、自己炎症症候群の診断における遺伝子検査の立ち位置は、自己炎症性疾患を疑い、他の似た疾患を除外し、病型に把握による疑わしい自己炎症性疾患を絞り込んだ上で、適する遺伝子検査を検討。その上で、患者さん本人とその実施の意義についてよく相談した上で実施することが重要となります。

また、これまで自己炎症性疾患は生まれながらの遺伝子異常をベースに発症すると考えられてきましたが、2020年にその疾患概念が提唱された VEXAS 症候群は造血幹・前駆細胞の X 染色体上の特定の部位に後天的に遺伝子変異が生じ、この結果、主に50歳以上の男性に特徴的な臓器障害を伴って生じる自己炎症性疾患です。この疾患は、後天的な遺伝子異常によって生じる自己炎症性疾患の存在が認識された点、そして、疾患の臓器障害が難治性の慢性炎症性臓器障害と大球性貧血というリウマチ・膠原病内科医と血液内科医の両方に関係する疾患であり、両診療科の医師がともにこの疾患に注意を向けることが重要であること、そして中年以降の“不明熱”、“難治性炎症性病態”の中にこのような疾患が含まれていることを認識させた点で注目すべき疾患です。

近年、自己炎症性疾患と自己免疫性疾患がきちんと分かれるものではなく、一つの疾患の発症および病態の維持にどちらの機序も混在していることが提唱されてきており、今後、ますます自己炎症性疾患の概念・病態に注目が集まってくると考えられます。

今回は、7月17日（金）に開催予定です。テーマについてはまた当院のホームページや当院地域連携室の公式 LINE でお知らせいたします。みなさまのご参加をお待ちしております。

京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病内科 和田 誠