

第 41 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

全身性若年性特発性関節炎に合併する マクロファージ活性化症候群 —サイトカインプロファイリングから*—

清 水 正 樹**

はじめに

全身型若年性特発性関節炎 (s-JIA) は 2 週間以上続く弛張熱, リウマトイド疹, 全身のリンパ節腫脹, 肝腫大, 脾腫大, 漿膜炎を伴う関節炎である¹⁾. 検査所見として疾患特異的なマーカーが現在までのところなく, 発症初期には関節炎や典型的な皮疹を欠く症例もあり, その診断には難渋することも多い.

s-JIA の急性期には, ウイルス感染を代表とする種々の刺激により, 高熱, 肝脾腫をきたし, 急速に白血球数, 血小板数の低下が進行し, 凝固線溶系の異常, 臓器組織破壊が進行し, やがて多臓器不全に至る致死的な合併症であるマクロファージ活性化症候群 (MAS) への移行もみられる. s-JIA および MAS の病態には T 細胞やマクロファージの異常活性化とこれらの細胞から産生されるサイトカインストームとも称される高サイトカイン血症が深く関与していると考えられている²⁾. これらの多種の炎症性サイトカインの動態を把握することは, 炎症病態の進行をとどめるための治療を開始し, 効果を判定するための優れた指標となると考えられる. さらに, s-JIA やこれに合併する MAS の発症の仕組みそのものを理解

するためにも, サイトカインプロファイルの解析が非常に有用であると思われるが, これまで十分な検討はなされていない. われわれは MAS を合併した s-JIA 症例に対して, 経時的に血清中の炎症性サイトカインのプロファイルを解析してきた. 本稿では, 実際に経験した症例の経過を提示しながら, s-JIA における血清 interleukin (IL)-18 測定の臨床的意義, MAS に対する診療におけるサイトカインプロファイリングの臨床的有用性について概説する.

I. IL-18 と s-JIA

IL-18 は元来 interferon (IFN)- γ 産生誘導因子としてクローニングされたサイトカインで, マクロファージや樹状細胞などの自然免疫系構成細胞から産生分泌される³⁾. IL-12 存在下では T 細胞, NK 細胞の IFN- γ 産生増強作用を有し, tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-1 β , IL-6 を誘導して炎症病態を形成する³⁾. その他, 細胞傷害増強活性, Th2 サイトカイン誘導活性, IgE 応答誘導活性, マスト細胞活性化効果など多彩な生理活性を有する³⁾. s-JIA では血清 IL-18 濃度が高値を示すことが報告されている^{4~6)}. 特に MAS 移行例では異常高値を示し, そのような症例では骨髄マク

* Cytokine profile in systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome

Key words : マクロファージ活性化症候群, 全身型若年性特発性関節炎, interleukin-18, MAS, s-JIA, IL-18

** 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 Masaki Shimizu
〔〒 920-8641 金沢市宝町 13-1〕

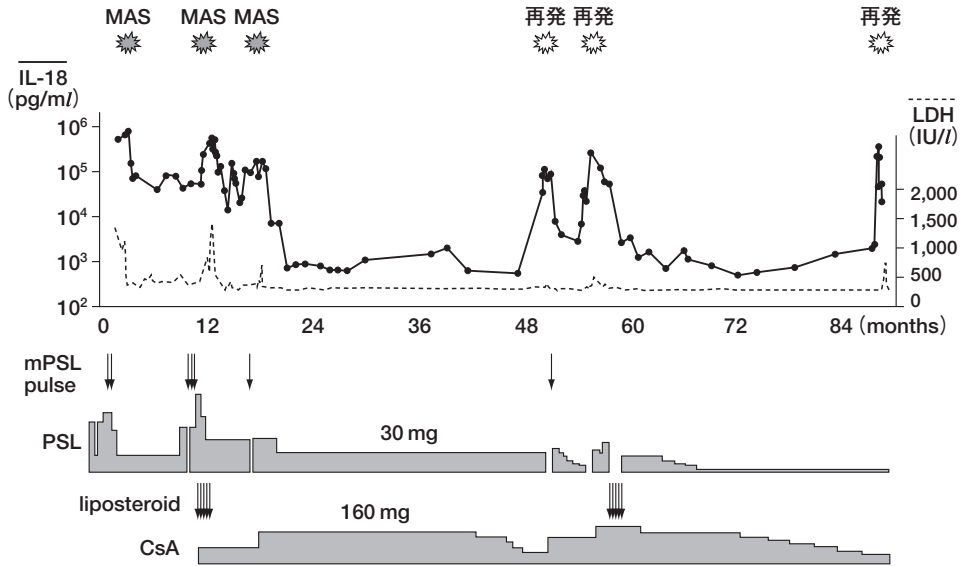


図1 症例1における血清IL-18濃度の変化

実線：血清IL-18濃度の変化，点線：血清LDH値の変化，PSL：prednisolone，mPSL：methylprednisolone，CsA：ciclosporin

ロファージによりIL-18が産生されていることが報告されている⁴⁾。またs-JIA症例で観察される発疹をはじめとするさまざまな症状もIL-18の多彩な生理活性によると考えられている。

II. MASと再燃を繰り返した症例における血清IL-18の経時的推移

これらの所見よりs-JIAの病態にIL-18が強く関与していると考え、われわれはMASを繰り返した症例(症例1)において経時的に血清IL-18濃度を測定した。図1に示したようにMAS合併時には血清IL-18濃度は著明な高値を示した。治療により減少するものの、急性の炎症反応マーカーであるCRPやLDHが正常化したinactive phaseにおいても血清IL-18濃度は高値を示し、この時期には軽微な感染症の合併により容易にMASの再燃を認めた。また再燃やMASへの移行を認めた場合、急性炎症マーカーが陽性となるより前に血清IL-18濃度は上昇するため、再燃、MASへの移行を予知するマーカーとなり得ると考えた。実際に経時的なモニタリングを開始後この症例では3度再燃を認めたが、いずれも速やかに治療介入し得たため、MASへの移行なく治療で

きた。

III. 当科におけるMASを合併したs-JIA症例(s-JIA/MAS)のサイトカイン動態解析

この症例の経験から、われわれは当科で経験したMASを合併したs-JIA 5症例(表)について経時的にサイトカイン(IL-18, IL-6, neopterin, sTNFR1, sTNFR2)を測定し、急性炎症マーカーである血液検査所見(CRP, AST, フェリチン)と比較検討した。また、同様の臨床像を呈し、sJIAの鑑別診断として重要な疾患であるEBウイルス感染症による血球貪食症候群(EBV-HLH) 10例、川崎病(KD) 22例、健常小児(HC) 28例における急性期のサイトカイン(IL-18, IL-6, neopterin, sTNFR1, sTNFR2)を測定し、s-JIAに合併したMAS症例の測定値と比較検討した。

1. s-JIAにおけるサイトカインプロファイル

s-JIAに合併したMAS症例ではIL-18が有意に上昇し、MAS離脱後も高値が持続していた(図2)。一方、EBV-HLHではneopterinが、KDではIL-6が有意に上昇していた(図2)。このように基礎疾患によりサイトカインプロファイルが異なっていることが判明した(図2)。Radar chart

表 対象症例の MAS 合併時の臨床症状および検査所見

Case	1	2	3	4	5
年齢	10 y 2 m	1 y 8 m	15 y 2 m	0 y 1 m	2 y 5 m
性別	F	M	F	M	M
発症からの期間 (月)	1	1	2	0	1
発熱	+	+	+	+	+
発疹	+	+	+	-	+
関節炎	+	-	+	+	-
肝脾腫	+	+	+	+	+
リンパ節腫脹	+	+	+	-	+
白血球数 (/ μ l)	2,400	25,300	15,950	5,400	8,000
ヘモグロビン (g/dl)	13.4	9.1	13.8	7.8	9.3
血小板数 (/ μ l)	5,600	19,200	11,700	10,700	12,900
CRP (mg/dl)	17.9	10.3	2.6	0.79	4.69
ALT (IU/l)	26	145	2,437	444	195
AST (IU/l)	62	241	1,382	581	296
Ferritin (ng/ml)	13,639	1,912	7,000	19,600	729.6

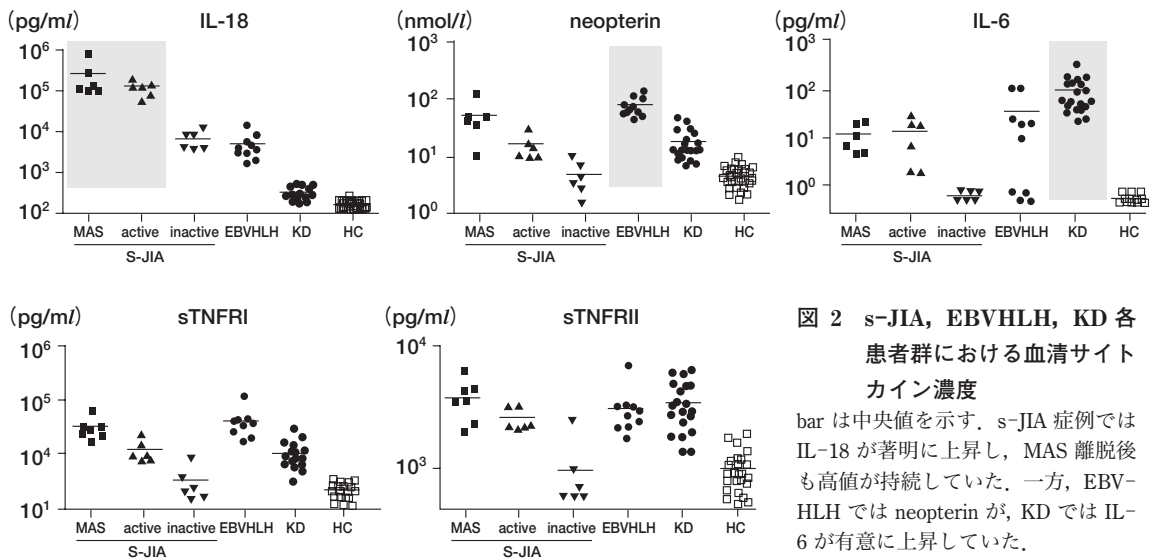


図 2 s-JIA, EBVHLH, KD 各患者群における血清サイトカイン濃度

bar は中央値を示す。s-JIA 症例では IL-18 が著明に上昇し、MAS 離脱後も高値が持続していた。一方、EBVHLH では neopterin が、KD では IL-6 が有意に上昇していた。

を用いてこれらのサイトカインプロファイルを表現すると、それぞれの疾患で特徴的なパターンを呈し、基礎疾患の鑑別に有用であると思われた (図 3)。また s-JIA の症例において経時的に観察すると今回検討した 5 症例とも同様のパターンを示しており、治療効果および活動性の評価にも非常に有用であると思われた (図 4)。

2. IL-18 と急性炎症マーカー、その他の炎症性サイトカインとの相関

血清 IL-18 濃度と急性炎症マーカーである、CRP, AST, LDH, フェリチン値とは正の相関を示した。しかしながら、血清 IL-18 はこれらの急性炎症マーカーが正常化後も高値を示していた (図 5)。

血清 IL-18 は neopterin, IL-6, sTNFR I, sTNFR II と正の相関を示した。臨床的に inactive

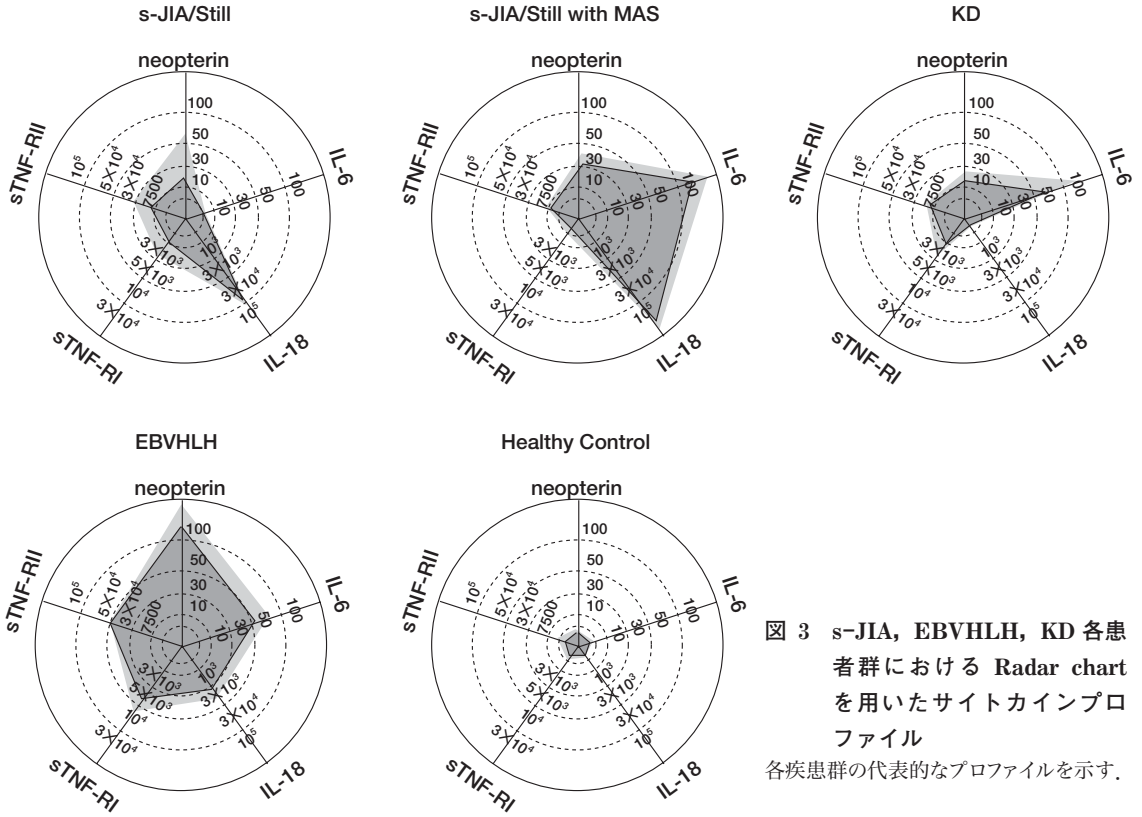


図 3 s-JIA, EBVHLH, KD 各患者群における Radar chart を用いたサイトカインプロファイル
各疾患群の代表的なプロファイルを示す。

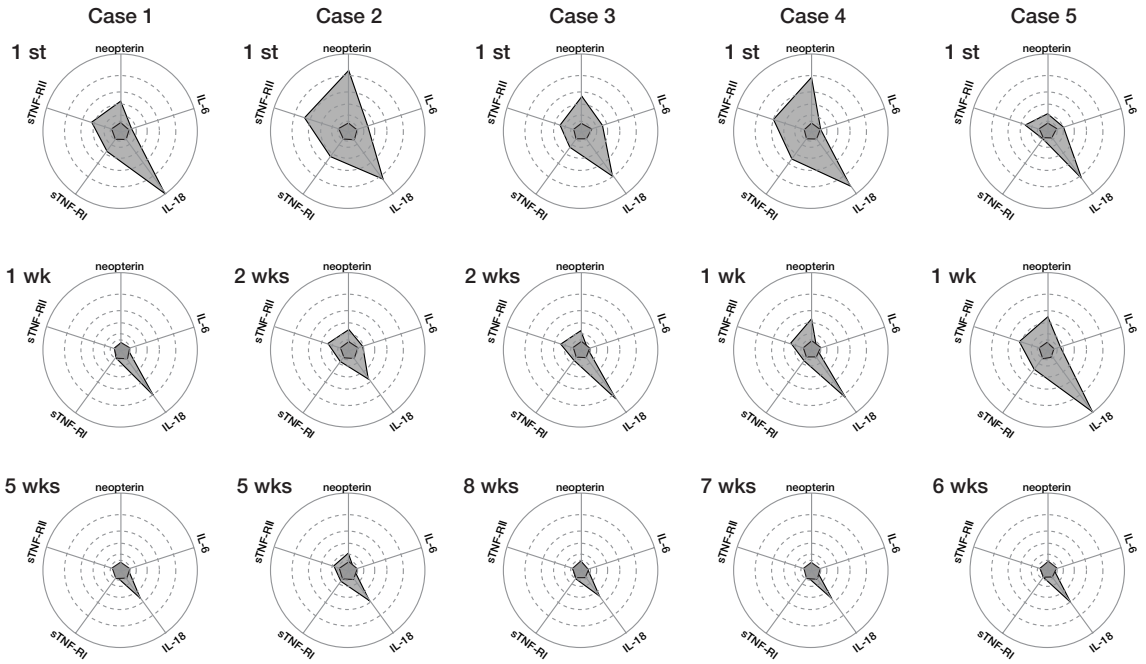


図 4 MAS を合併した s-JIA 5 症例における治療開始後の Radar chart を用いたサイトカインプロファイルの変化

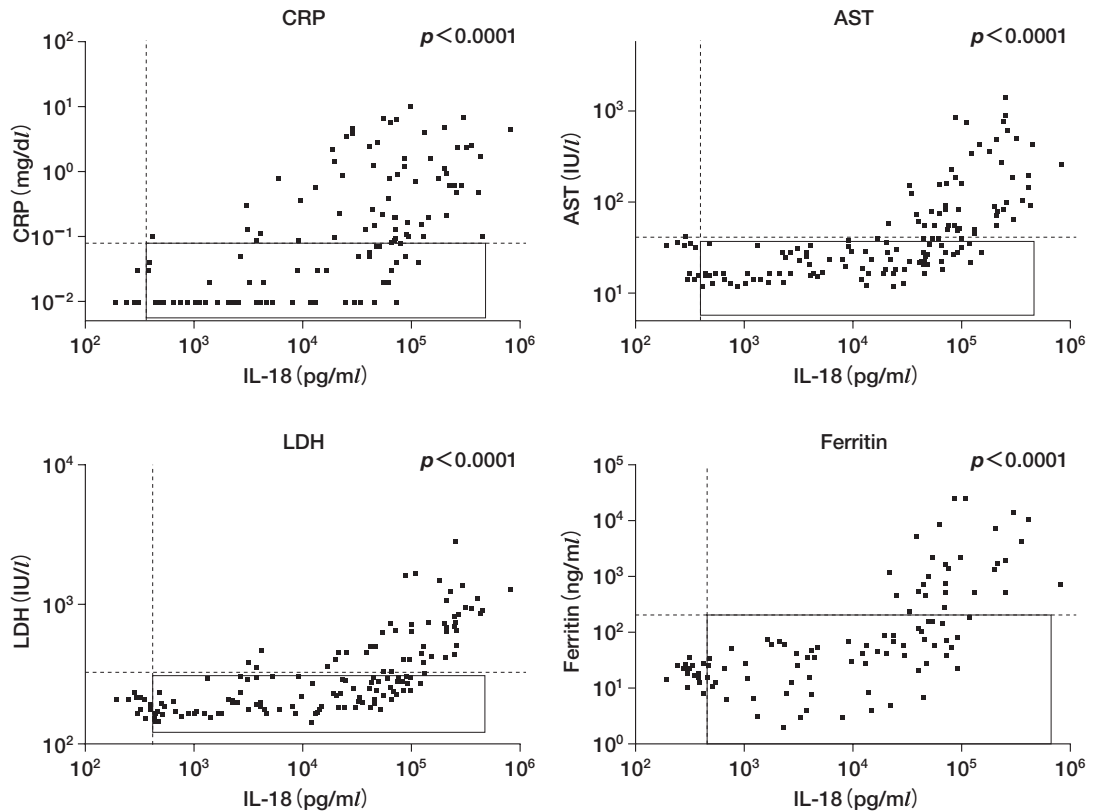


図 5 IL-18 と急性炎症マーカー (CRP, AST, LDH, Ferritin) との相関

□で示したように急性炎症マーカーが正常化後も血清 IL-18 は高値を示した。

な時期には IL-6 や neopterin は正常化した，IL-18 は高値を維持した，sTNFR1 および sTNFR2 は一部の症例では inactive phase にも高値を示していた (図 6)。

3. s-JIA におけるサイトカインプロファイルの臨床的意義

今回の検討から，MAS/HLH の類似した臨床像を呈する症例において，基礎疾患によりサイトカイン動態は異なり，血清 IL-18 が EBV-HLH や KD の症例と比べ s-JIA の症例で有意に上昇していることが判明した。さらに，血清 IL-18 は急性炎症マーカーおよびその他の炎症性サイトカインと正の相関を示し，これらのマーカーが正常化後も IL-18 は著明な高値を示していた。これらの事実から，s-JIA の基礎病態に IL-18 の過剰産生が関与していることが強く示唆された。

実際に症例 1 の血清 IL-18 の経時的観察から，

MAS の合併や再燃は，血清 IL-18 濃度が上昇しているときに認められ，IL-18 はこれらを予知するマーカーとして有用であると推測された。また，この時期には感染を代表とする何らかのトリガーにより容易に再燃，MAS への移行を認めることが予想された。したがって，免疫抑制剤を減量する場合には，血清 IL-18 が正常化するまでの間は注意深いモニタリングが必要と考えられた。

Radar chart を用いたサイトカインプロファイルによるモニタリングは，病初期の基礎疾患の鑑別のみならず，s-JIA の病勢の評価や基礎疾患の鑑別に非常に有用であると思われる。おそらく s-JIA のみならず，さまざまな疾患において病態の理解に有用であると思われ，今後も解析を重ねていきたい。

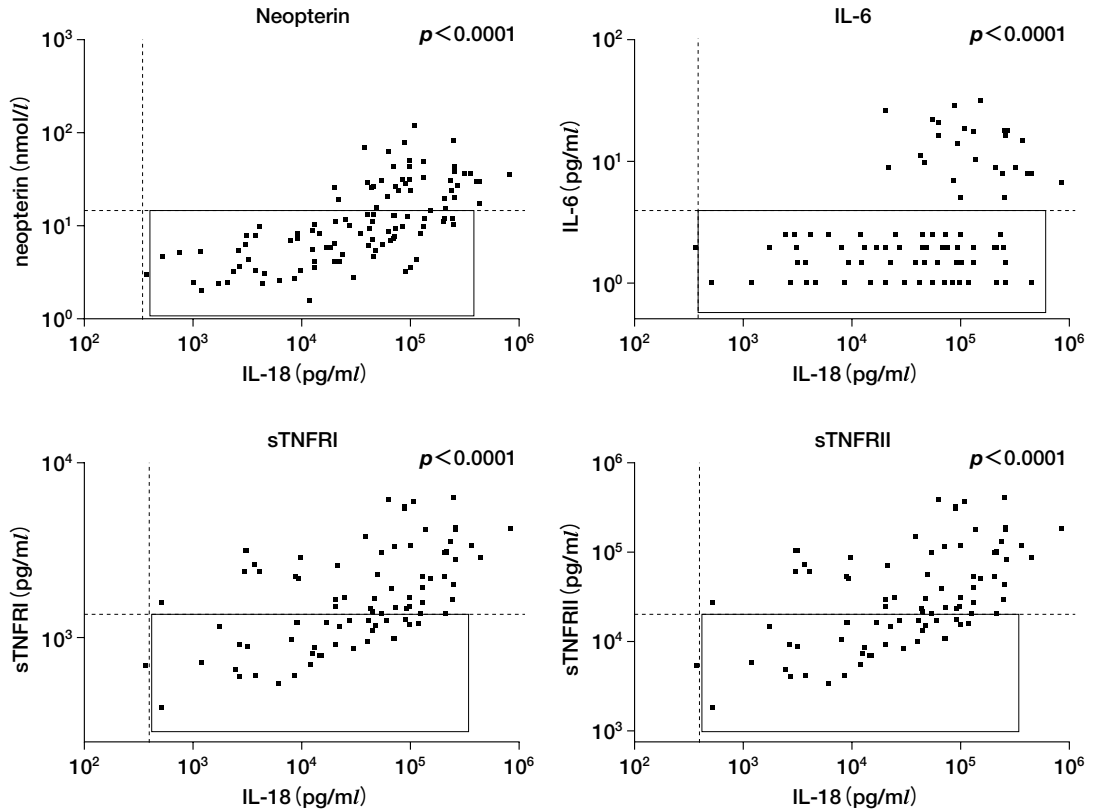


図 6 IL-18 とその他の炎症性サイトカイン (neopterin, IL-6, sTNFR I, sTNFR II) との相関
□で示したように他の炎症性サイトカインが正常化後も血清 IL-18 は高値を示した。

おわりに

症例数は少ないが、今回の検討から IL-18 が s-JIA および MAS における疾患活動性を示すマーカーとなることが判明した。また、治療後の効果判定や活動性の把握にも非常に有用であると思われた。最近 s-JIA の症例において、トシリズマブ治療中に MAS を合併する症例が報告されている⁷⁾。今後より安全に治療を行うためには、MAS への移行を予知し得るモニタリングが必須であり、このような症例でのサイトカインプロファイルの有用性を明らかにしたい。

文 献

- 1) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al : International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 31 : 390-392, 2004
- 2) Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, et al : Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 40 : 1285-1292, 2001
- 3) Arend WP, Palmer G, Gabay C : IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* 223 : 20-38, 2008
- 4) Maeno N, Takei S, Nomura Y, et al : Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease : comment on the article by Kawashima et al. *Arthritis Rheum* 46 : 2539-2541, 2002
- 5) Lotito AP, Campa A, Silva CA, et al : Interleukin 18 as a marker of disease activity and severity in

- patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 34 : 823-830, 2007
- 6) Jelusić M, Lukić IK, Tambić-Bukovac L, et al : Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 26 : 1332-1334, 2007
- 7) 横田俊平, 武井修治 : 特発性若年性関節炎 トシリズマブ治療の理論と実際 2009. メディカルレビュー社, 東京, 2009, 110-119

* * *