

# マルホ皮膚科セミナー

2023年10月23日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ④

教育講演12-4 全身性強皮症における自己抗体の意義」

東京大学大学院 臨床カンナビノイド学  
特任准教授 吉崎 歩

## はじめに

本日は「全身性強皮症における自己抗体の意義」と題し、強皮症の診断や予後予測、さらには治療方針決定において重要となる自己抗体について解説します。

強皮症は本邦における指定難病の一つで、皮膚および肺をはじめとする内臓諸臓器の線維化と、血管障害を主体とする自己免疫疾患です。重症型の10年生存率は20%であり、これまで良い治療法が開発されておらず、膠原病の中でも最後に残された難病、と呼ばれる程に、予後の悪い疾患です。

近年、私達はB細胞除去薬であるリツキシマブを用い、強皮症に対する医師主導治験を実施しました。この治験では、リツキシマブの強皮症の線維化病変に対する優れた薬効が証明され、リツキシマブは2021年9月27日に、強皮症の新たな治療薬として、厚生労働省より承認されました。

さて、これまでは良い治療のなかった強皮症ですが、新しい有効な治療法が登場したことによって、早期治療介入の必要性がますます高まりました。早期に治療介入をするためには、早期の診断が重要になります。ここで、早期診断に役立つのが自己抗体です。

## 強皮症で検出される自己抗体

強皮症の自己抗体は症状が顕在化する以前より、血液中に認められます。また、検出される自己抗体の種類は、症状の出現や進行、さらには予後とも密接に関係しますので、自己抗体の同定は治療方針の決定にも重要です。

強皮症に認められる主要な自己抗体には、多くの種類がありますが、その一方で保険収載検査として測定出来るものは、抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、そして、抗 U1-RNP 抗体のわずか 4 種類です。これ以外の自己抗体を測定する場合には、免疫沈降法が必要となります。ところが、免疫沈降法は時間と手間がかかりますので、施行は困難です。

そこでその代替として、これまで活用されてきたのが免疫ブロットと呼ばれる手法です。これを聞いておられる先生方の中にも、用いられたことのある方は多くいらっしゃるのではないかと思います。しかしながら、免疫ブロット法の精度は必ずしも高くはないことが知られており、文献的にも複数、偽陽性率・偽陰性率について報告されています。

この原因の一つとして考えられるのが、免疫ブロット法では、原理的に乾燥した抗原を用いていることが挙げられます。乾燥した抗原ではタンパク質の立体構造は保たれませんので、立体構造部分をエピトープとする自己抗体は、測定できないという課題があります。

そこで、私達は産業技術総合研究所との共同研究によって、強皮症の自己抗体を、立体構造を保った上で、精度良く、さらには網羅的に測定する、A-Cube と呼ばれる手法を開発しました。A-Cube は人体を構成するインビトロプロテオームの 90%以上を網羅したタンパク質ライブラリから、強皮症の自己抗原として報告されているタンパク質を合成し、スライドガラス大のアレイ基盤の上に搭載したものです。このアレイ基盤上のタンパク質

に患者血清を反応させ、ELISA の原理で検出する検査法が、Autoimmune array assay で、各単語の頭文字に A が 3 つ並ぶことから、AAA で A の 3 乗、3 乗は立方体を表しますので、A-Cube、と名前をつけています。この A-Cube では現在までのところ、33 種類の強皮症関連自己抗原に対する自己抗体を測定することが可能となっています。これによって、これまで検出には免疫沈降法が必要であった自己抗体を、あくまでも保険収載検査ではなく研究検査としてですが、一度に網羅的に測定出来るようになりました。

強皮症で検出される、主な自己抗体		
自己抗体	頻度	臨床的特徴
抗セントロメア抗体	20-30%	lcSSc <b>保険収載</b>
抗トポイソメラーゼ I 抗体	20-30%	dcSSc
抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	6%	dcSSc
抗 U1RNP 抗体	6-7%	lcSSc (MCTD)
抗 U3RNP (Fibrillarin) 抗体	4-10%	dcSSc (2/3) / lcSSc (1/3)
抗 Th/To 抗体	2-5%	lcSSc
抗 PM/Sci 抗体	< 2%	lcSSc (筋炎を重複)
抗 NOR90 (hUBF) 抗体	< 5%	lcSSc (SjS や RA でも陽性)
抗 Ku 抗体	< 2%	lcSSc (筋炎を重複)
抗 U11/U12RNP 抗体	1-3%	dcSSc / lcSSc

新たな自己抗体測定キット、A-Cube™ によって測定可能な強皮症関連自己抗体	
強皮症関連自己抗体	自己抗原 (複数の自己抗原それぞれに対する反応性を検出可能)
抗セントロメア抗体	CENP-A、CEMP-B、CEMP-C
抗トポイソメラーゼ I 抗体	Topoisomerase I (Sci70)
抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	RNAPIII (RPC155)、RNAPIII (RPC62)、RNAPI、PNAPII
抗 U1RNP 抗体	U1RNP_70、U1RNP_A、U1RNP_C
抗 U3RNP (Fibrillarin) 抗体	Fibrillarin
抗 Th/To 抗体	POP1、RPP25
抗 PM/Sci 抗体	EXOSC9 (PM-Sci75)、EXOSC10 (PM-Sci100)
抗 NOR90 (hUBF) 抗体	hUBF
抗 Ku 抗体	XRCC5、XRCC6
抗 U11/U12RNP 抗体	RNPC3 <b>強皮症の主要自己抗体</b>
抗 SS-A 抗体	TRIM21_D (Ro52)、TROVE2 (Ro60)
抗 SS-B 抗体	SSB
抗ミトコンドリア M2 抗体	DLAT、DLST、DBT、PDHX
抗 Ki 抗体	PSME3
抗 U2RNP 抗体	SNRPB2
抗 SSSCA1 抗体	SSSCA1
抗 p80 coilin 抗体	COIL

## 主な自己抗体の臨床的特徴

ここまでは、バックグラウンドにあたるお話ですが、ここからは各論として、主な自己抗体の臨床的特徴について述べたいと思います。まずは、保険検査で測定可能な4種類の自己抗体です。

### 1, 抗セントロメア抗体

まず、抗セントロメア抗体の特徴ですが、強皮症の20-30%に検出されます。この抗体が検出される患者さんの5年生存率は97%、10年生存率は93%とされており、予後良好なタイプ

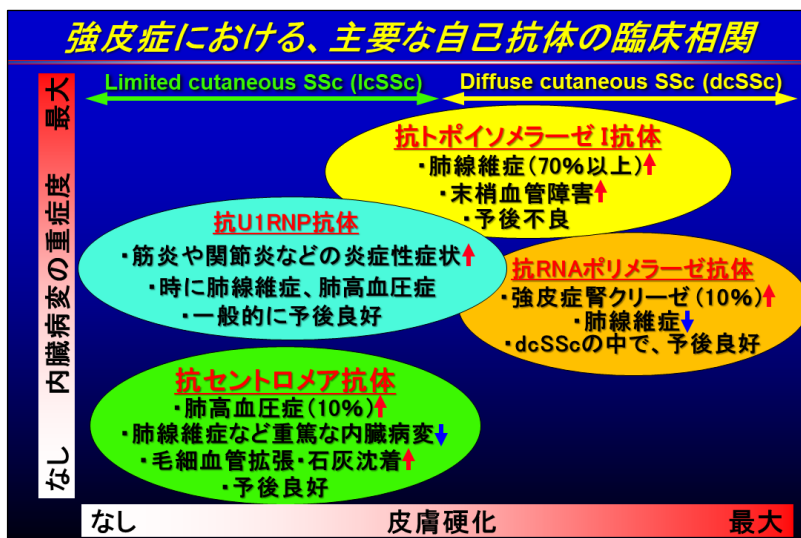
ということが出来ます。皮膚硬化に関しては、四肢末端に限局することが多く、limited cutaneous type である場合がほとんどです。肺線維症や強皮症腎、腎クリーゼですね、こういった重篤な内臓病変は極めて希です。その一方で毛細血管拡張や石灰沈着を来しやすいのも特徴です。また、数十年経って、約1%の方に肺高血圧症が出現することが知られておりますので、油断は禁物です。欧米では肺高血圧症の出現率は10%にも達すると言われており、人種差があります。

### 2, 抗トポイソメラーゼ I 抗体

次に抗トポイソメラーゼ I 抗体ですが、いわゆる重症型の強皮症の病型をとるという特徴があります。強皮症の20-30%に検出され、皮膚硬化は広範囲に及び、2/3の症例でdiffuse cutaneous type となります。ただし、1/3の症例はlimited cutaneous type であることに注意が必要です。内臓病変の合併頻度が高く、特に肺線維症は70%に認められるとされています。その一部は酸素投与を必要とする、重症の肺線維症に進展しますが、その進行と予後は様々です。皮膚潰瘍や、指尖部虫喰状癬痕などの末梢循環障害も強く出現します。抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の強皮症患者さんの5年生存率は80%、10年生存率は66%であり、予後不良ということになります。

### 3, 抗RNAポリメラーゼ III 抗体

抗RNAポリメラーゼ III 抗体に移りますが、本邦では6%に認められます。欧米では24%に認められるとされ、ここでも人種差が認められます。急速に進行する、高度で広範囲の皮膚硬化が特徴です。末梢の血管病変の頻度は低いのですが、その一方で10%に腎クリーゼが出現し、抗RNAポリメラーゼ抗体の高い抗体価が、そのリスクとなることが報告されています。10年生存率は75%であり、抗トポイソメラーゼ I 抗体よりは、予後は悪くないと言えます。



#### 4, 抗 U1-RNP 抗体

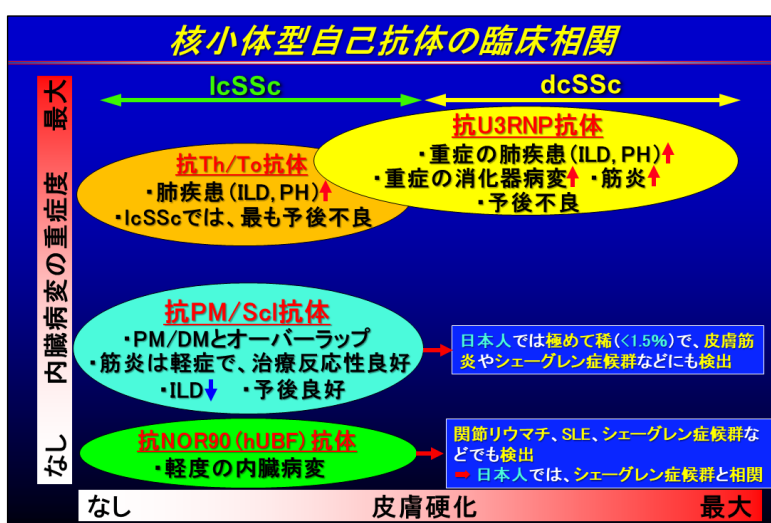
抗 U1-RNP 抗体の特徴ですが、強皮症の 6-7%に認められます。MCTD の血清学的指標として最初に同定されましたが、強皮症に加えて、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎や多発性筋炎、シェーグレン症候群などでも検出されます。多くが limited cutaneous type となりますが、約 20%は diffuse cutaneous type へ進展します。筋炎や関節炎などの炎症症状を有することも特徴の一つです。重篤な合併症は比較的少なく、一般的に予後良好とされていますが、肺高血圧症や肺線維症が時として、生命を脅かす点に注意が必要です。とくに肺高血圧症は最も多い死因となります。

#### 抗核小体抗体

ここからは、保険検査では測定できませんが、特に予後が悪く、重要なものとして抗 U3RNP 抗体、抗 Th/To 抗体の特徴についてお話しします。これらは蛍光抗体間接法で、核小体が単独かつ高力価に染まる、抗核小体抗体と呼ばれるものです。抗核小体抗体の中には、抗 U3RNP、Th/To 抗体以外にも抗 PM/Scl 抗体と抗 NOR90 抗体がよく知られていますが、抗 PM/Scl 抗体と抗 NOR90 抗体は予後良好ですので、この予後良好群と不良群が混在する抗核小体抗体が、蛍光抗体間接法で明らかとなった場合に、果たしてそれがどの自己抗体の存在を指しているのかの情報は、治療方針決定の上でも大変重要です。

さて、抗 U3RNP 抗体ですが、強皮症患者さんの 4-10%に認められるとされています。約 60%の患者さんが diffuse cutaneous type、40%が limited cutaneous type となります。肺線維症、肺高血圧症といった重症の肺病変を呈することが知られており、特に肺高血圧症は最も頻度の高い死因となります。また、重症の消化管病変として、偽性イレウスや吸収不良症候群を、発症から 2 年以内に来しやすいことも特徴です。10 年生存率は 76%とされており、予後不良ということになります。

最後に抗 Th/To 抗体ですが、強皮症の 2-5%に認められる自己抗体です。皮膚硬化は軽度であり、ほとんどが limited cutaneous type となりますが、肺病変を高率に合併します。このため、通常は軽症型であることを期待する limited cutaneous type の強皮症の中において、10 年生存率は 65%であり、大変予後不良ということになります。



なし 皮膚硬化 最大

## おわりに

以上、簡単にではありましたが、強皮症の主な自己抗体の特徴について、その新たな検査法を含めて述べさせて頂きました。A-Cube は他にも自己免疫性筋炎を含めて様々な自己抗体の検出が可能となっています。ご興味を持たれた先生方におかれましては、グーグルなどの検索エンジンで A-Cube、自己抗体と検索して頂ければ、学術資料含め、情報を得ることが可能ですので、是非、ご参考にして頂けましたら幸いです。例え頻度は低くとも、患者さんにとっては、その自己抗体があるかないかの 2 つに 1 つですので、自己抗体の網羅的な測定は、診療の大きな助けになると考えております。今日のお話の中に、少しでも皆様の御診療のお役に立つことがあることを願っております。

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruo\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruo_hifuka/)