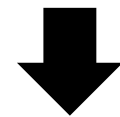
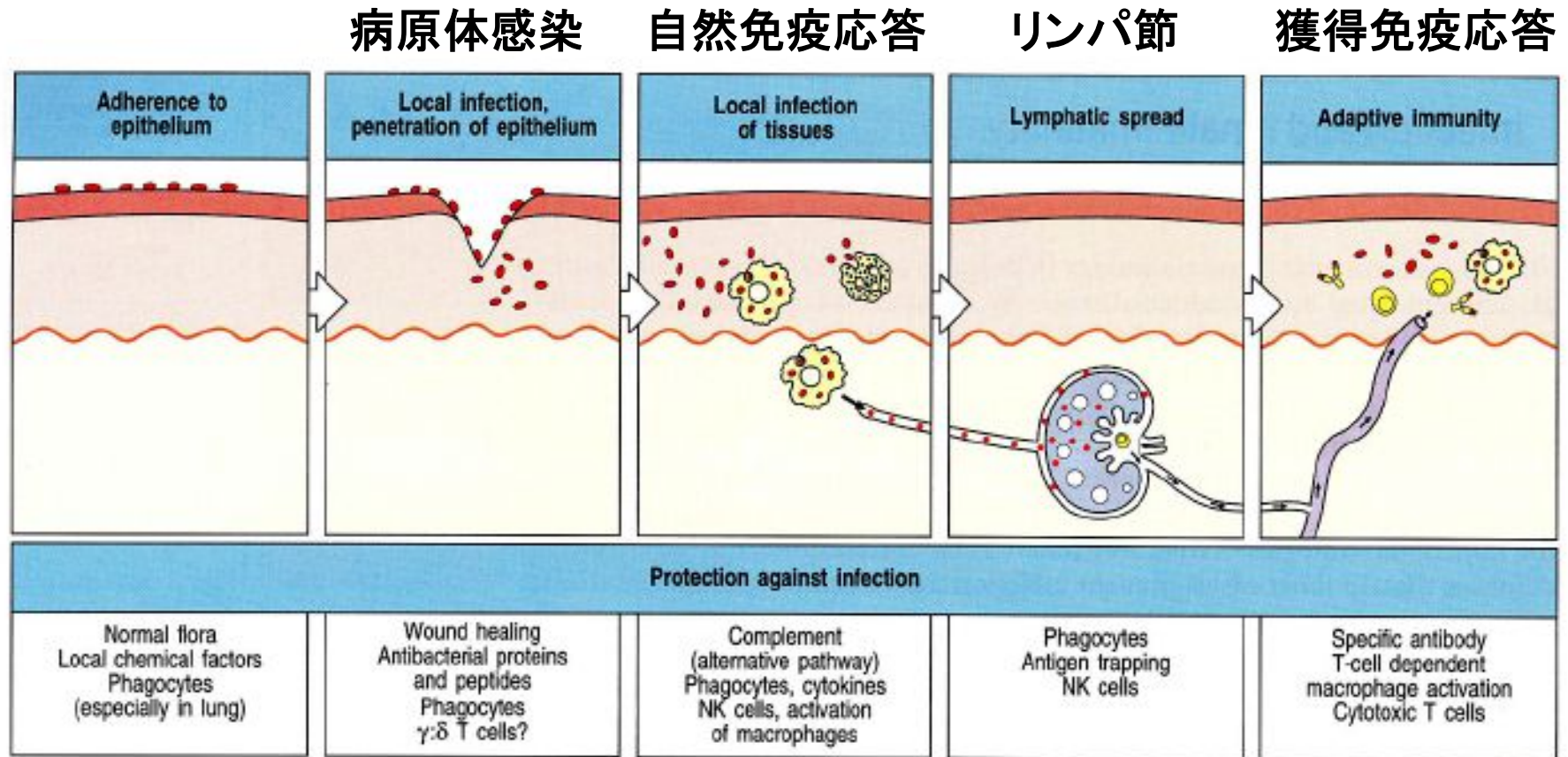


「炎症」と「自己炎症性疾患」

「Inflammation」&「Autoinflammatory disease」

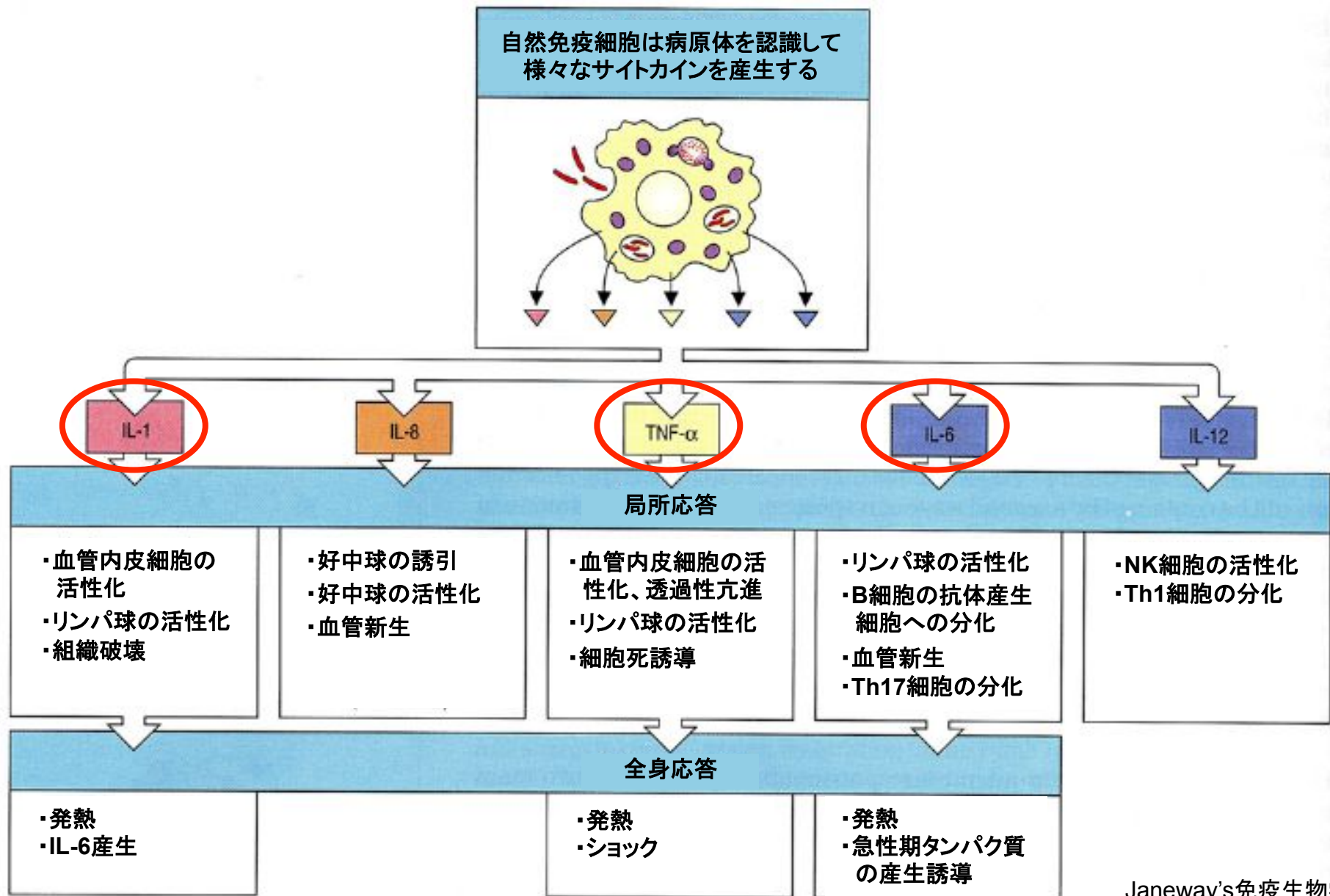
病原体感染	→	炎症	→	病原体排除
非感染性炎症	→	慢性化	→	自己炎症性疾患

「病原体感染」による「炎症」



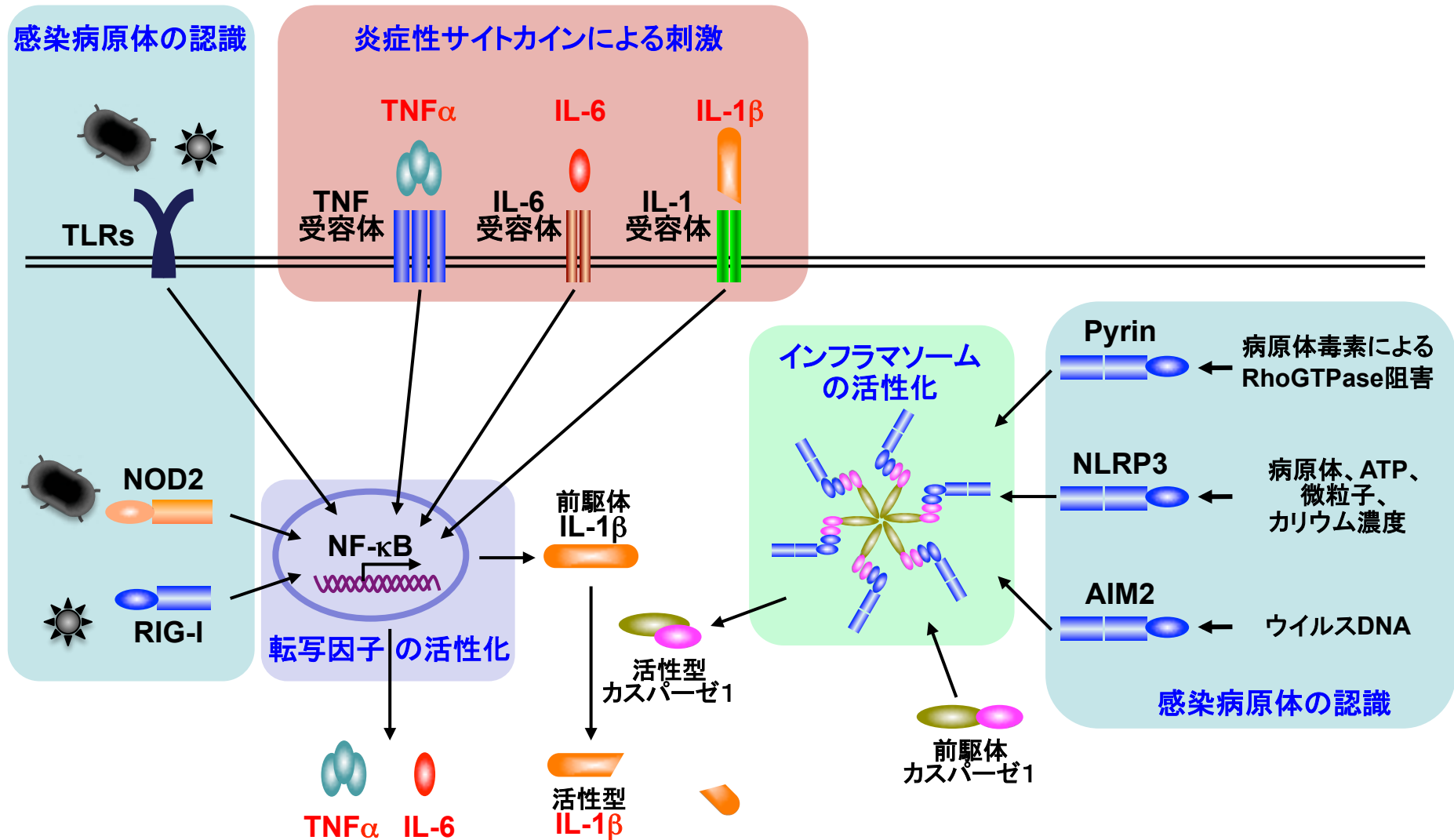
炎症

サイトカインによる炎症

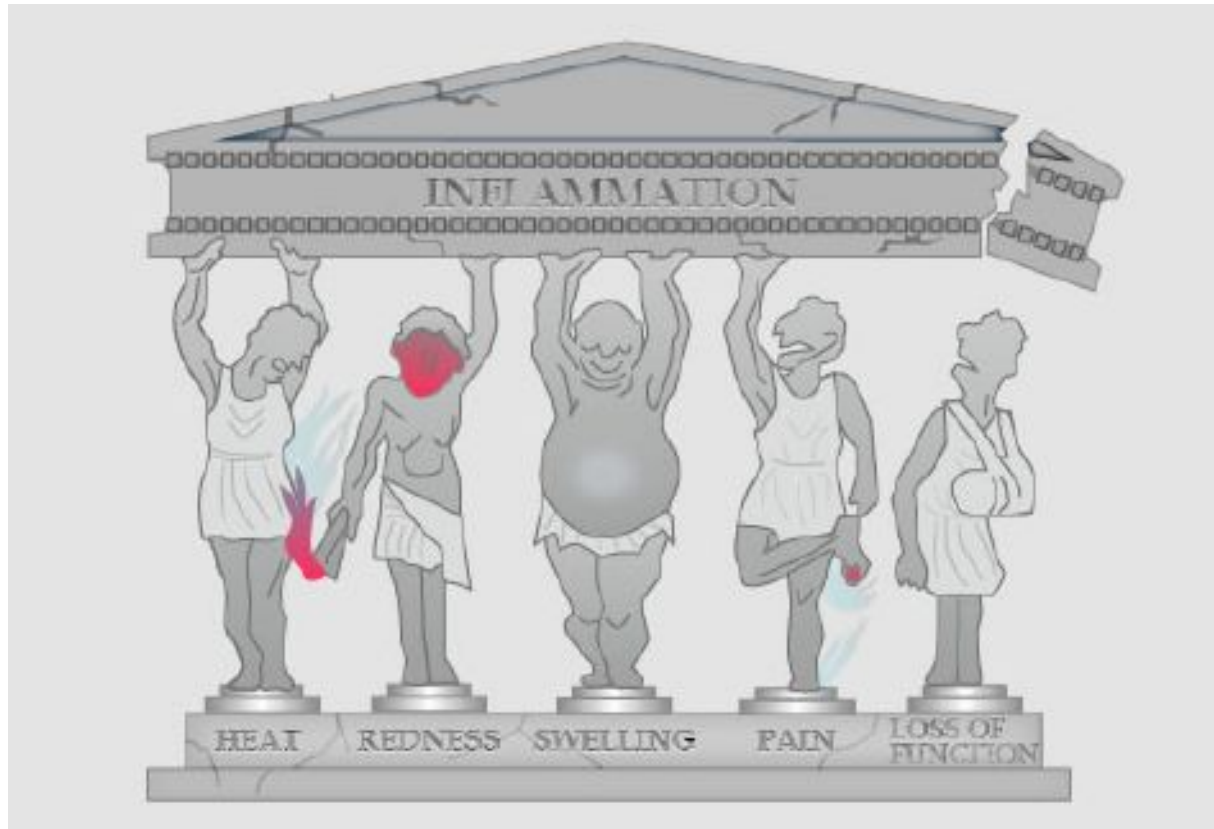


炎症応答の分子機構

感染病原体を認識すると転写因子が活性化し、炎症性サイトカインが産生される。
炎症性サイトカインにより、炎症応答はさらに増幅される。



炎症局所での出来事

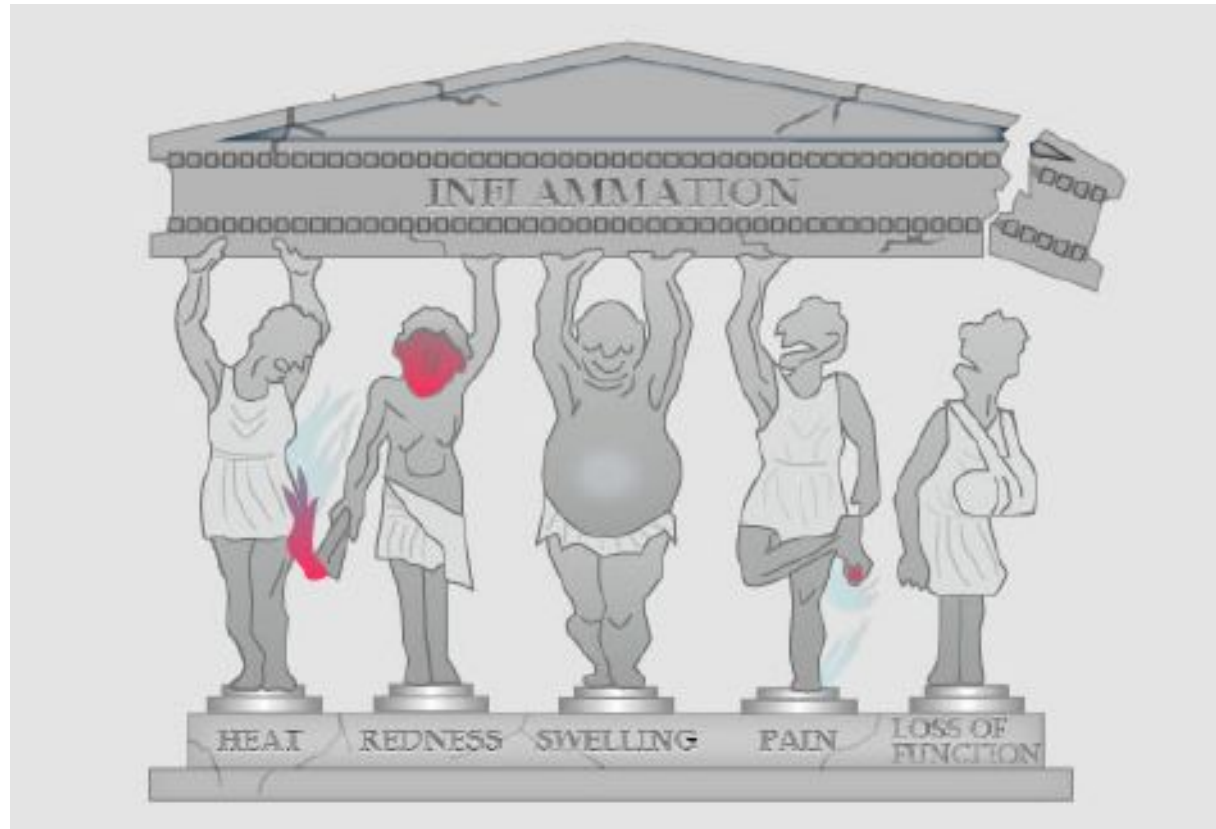


ガレノスの五主徴: **熱感 発赤 腫脹 疼痛 機能障害**

ケルススの四主徴

最初に血管反応、すなわち**血流増加**と**血管透過性の亢進**が起こり、
その結果として**炎症の徴候**が生じる

炎症局所での出来事



ガレノスの五主徴：**熱感** **発赤** **腫脹** **疼痛** **機能障害**

ケルスの四主徴

最初に血管反応、すなわち**血流増加**と**血管透過性の亢進**が起こり、
その結果として**炎症の徴候**が生じる

プロスタグランジン

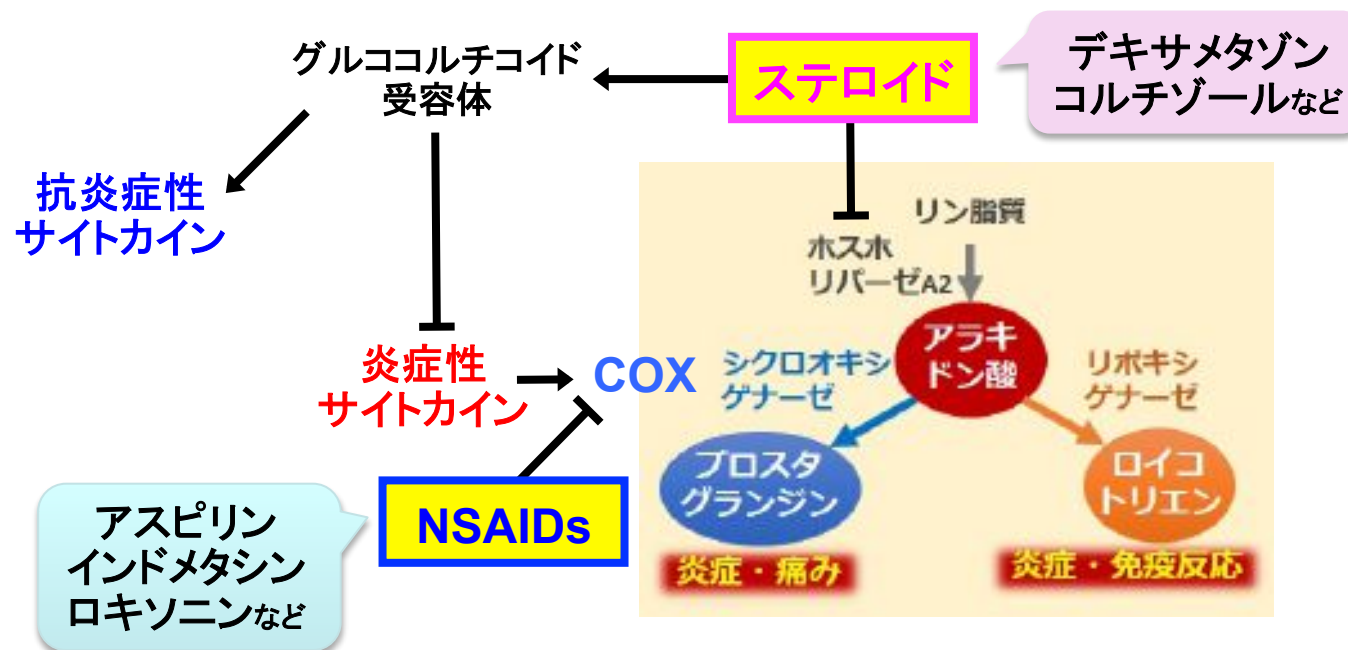
- ・多様な生理活性を持つ脂質
- ・プロスタグランジンE₂は、
 - 発熱、疼痛作用がある
 - 強力な疼痛ペプチドであるブラジキニンの作用を増強する
- ・細胞膜などのリン脂質からアラキドン酸経路により合成される
- ・炎症性サイトカインはCOXの発現を上昇、プロスタグランジンの産生を誘導する



PGD ₂	血小板凝集促進
PGE ₂	子宮平滑筋収縮 胃酸分泌抑制、胃粘膜血流増加 発熱・疼痛促進 動脈管拡張・抗血小板
PGF _{2α}	子宮平滑筋収縮 眼圧降下作用
PGG ₂	血小板凝集促進 眼圧降下作用
PGH ₂	血小板凝集促進
PGI ₂	血小板凝集抑制、血管拡張

抗炎症治療薬

- ・ステロイド系抗炎症薬(糖質コルチコイド)は、
 - 糖質コルチコイド受容体に結合して、抗炎症性物質の発現を誘導する、炎症性サイトカイン産生を抑制する
 - ホスホリパーゼA2を阻害してプロスタグランジン産生を抑制する
- ・非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)は、
 - COXを阻害することでプロスタグランジン産生を抑制する



抗炎症治療薬の問題点

ステロイド薬が使われる
主な病気と副作用

- アレルギー
花粉症
ぜんそく
アトピー性
皮膚炎など
- メニエール病
- 膠原病
- ネフローゼ症候群
- 潰瘍性大腸炎
・クローン病
- 関節リウマチ

軽いもの
顔が丸くなる
(満月様顔貌)
毛深くなる
痒疹 (にきび)
皮下出血
肥満

重いもの
骨粗鬆症・筋力低下
糖尿病
高血圧・脂質異常症
白内障・緑内障
精神症状 (抑うつ)
感染症の誘発

- 作用標的が多岐にわたるため抗炎症効果が強力
- 様々な免疫疾患に有効
- 副作用が強いため、高容量、長期投与は不適
- 重症患者や発作時には有効

NSAIDs

阻害

COX-1

作用

正常細胞

プロスタグランジン

- 胃粘膜保護
- 血管拡張
- 胃血流量増加

COX-2

作用

炎症細胞

プロスタグランジン

- 炎症の増強

- 作用標的がアラキドン酸経路に限定的
- ステロイドよりは副作用が少ない
- 正常機能に必要なCOX-1阻害により副作用が生じる
- 炎症を誘導するCOX-2選択的阻害剤の開発が進行中

「炎症」の暴走 → 自己炎症性疾患

- ・1999年 KastnerらがTNF受容体関連周期性症候群を含めた一連の疾患を“自己炎症性疾患”と呼ぶことを提唱した
- ・周期的な発熱、関節炎、皮疹などを呈する慢性炎症を主体とし、感染や自己免疫疾患に該当しないもの
- ・臨床的には稀な家族性遺伝疾患として知られていたが、近年の全ゲノム解析技術により、原因遺伝子が次々と特定されている
- ・自然免疫細胞の炎症に関わる遺伝子の異常が原因となる
- ・多くの自己炎症性疾患は「遺伝的要因」と「環境的要因」の複合により発症する

自己炎症性疾患の分類

①狭義の自己炎症症候群（遺伝子異常と病態との関連が認められる疾患）

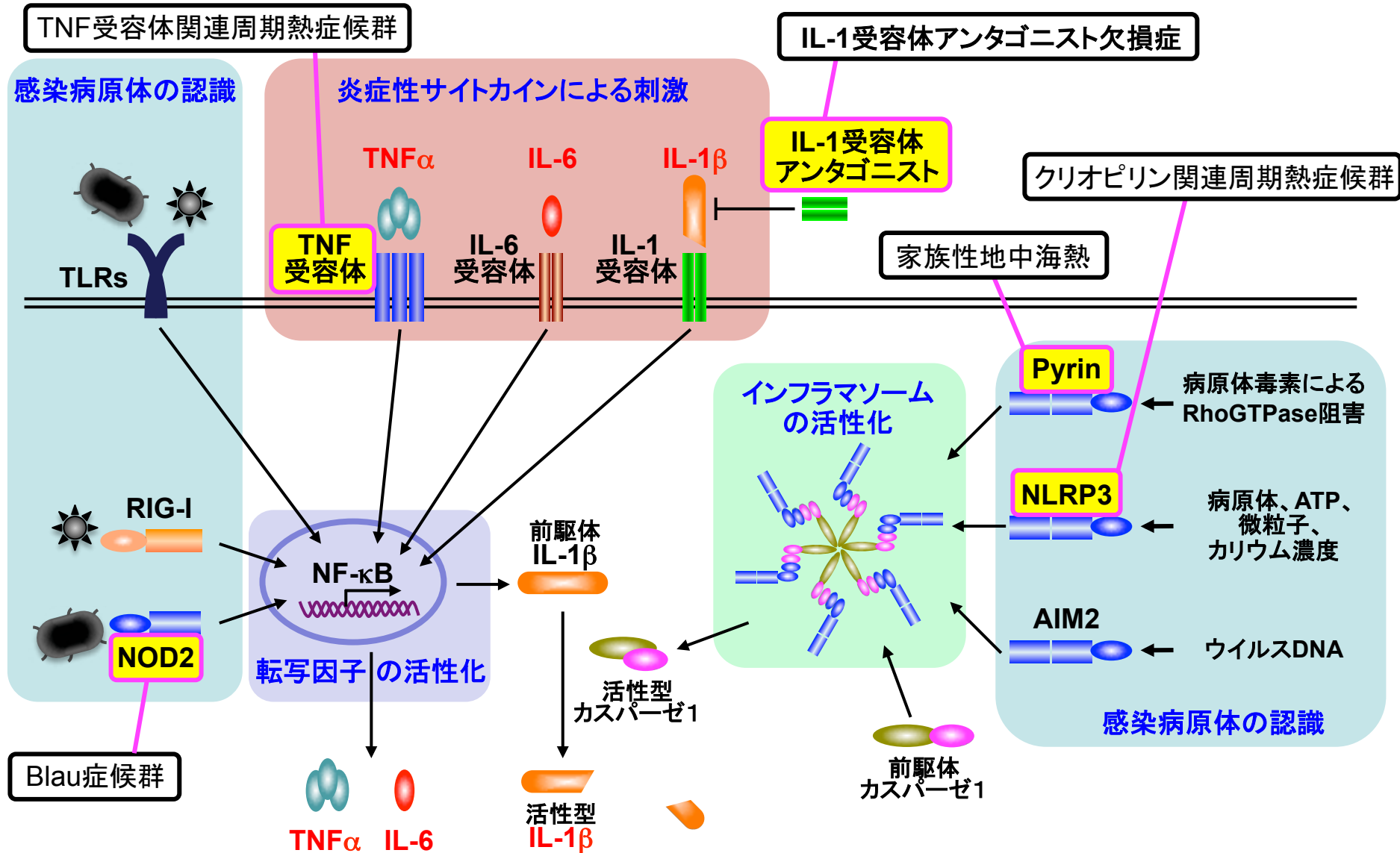
	疾患名	疾患遺伝子（同定された年）
※	・ 家族性地中海熱（FMF）	MEFV（1997）
※	・ TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）	TNFRSF1A（1999）
※	・ 高IgD症候群（HIDS）/メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）	MVK（1999）
※	・ クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS） 家族性寒冷蕁麻疹（FCAS） Mukle-Wells症候群（MWS） CINCA症候群/NOMID	NLRP3（2001-2002）
※	・ Blau症候群/若年発症サルコイドーシス	NOD2（2001）
※	・ 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群（PAPA症候群）	PSTPIP1（2002）
	・ Majeed症候群	LPIN2（2005）
	・ NLRP12関連周期熱症候群（NAPS12）	NLRP12（2008）
	・ IL-1受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA）	IL1RN（2009）
※	・ 中條-西村症候群/JMP症候群/CANDLE症候群	PSMB8（2010）
	・ IL-36受容体アンタゴニスト欠損症（DITRA）	IL36RN（2011）
	・ CARD14異常症	CARD14（2012）
	・ フォスフォリパーゼC γ 2関連抗体欠損免疫異常症（PLAID）	PLCG2（2012）
	・ HOIL-1欠損症	HOIL-1（2012）

②広義の自己炎症症候群（病態から推測されている疾患）

	疾患名
	・ 周期性発熱，アフタ性口内炎，咽頭炎，頸部リンパ節炎症候群（PFAPA）
	・ 全身型若年性特発性関節炎
※	・ 成人発症Still病
※	・ Behçet病
※	・ Crohn病
	・ 痛風/偽痛風
	・ 石綿肺/珪肺
	・ Schnitzler症候群
	・ 2型糖尿病

※: 指定難病

自己炎症性疾患の原因遺伝子



家族性地中海熱

(FMF : familial Mediterranean fever)

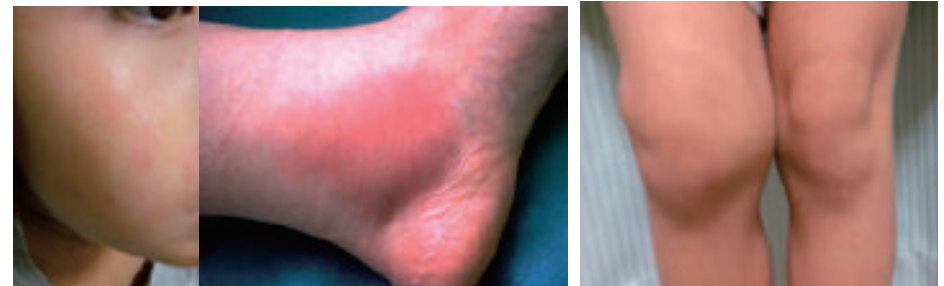
- ・最も頻度が高く全世界で1万人を超える患者が存在する
- ・地中海沿岸の民族(ユダヤ人、アラブ人、トルコ人)に多い
- ・日本でも最も患者数が多い(500-1000人)

原因遺伝子

- ・インフラマソーム調節因子の**pyrin**の変異 → 恒常的活性化
- ・変異箇所は50以上報告されている

主な症状

- ・小児期に発症
- ・1～4日続く38度以上の発熱を繰り返す
- ・腹膜炎、胸膜炎、関節炎、丹毒様紅斑



丹毒様紅斑

関節浮腫

治療法

- ・ステロイドや免疫抑制剤は無効
- ・**コルヒチン**が著効(チューブリン重合阻害によりインフラマソーム形成を抑制)

TNF受容体関連周期熱症候群

(TRAPS : tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome)

- ・世界的にはFMFについて頻度が多い
- ・日本の患者数は約30人

原因遺伝子

- ・TNF受容体の変異により、sheddingされにくくなる
 - 細胞表面発現が上昇(=炎症増強)
 - 可溶性TNF受容体(TNF α を阻害)が減少

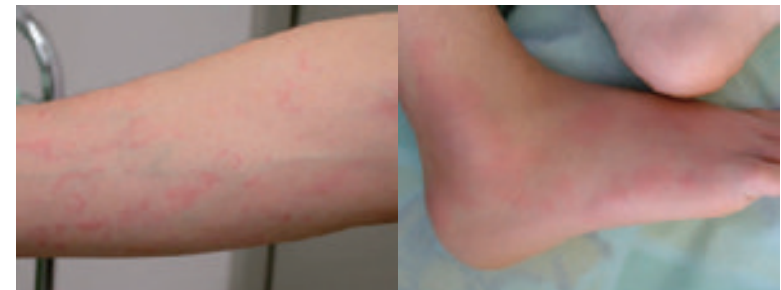
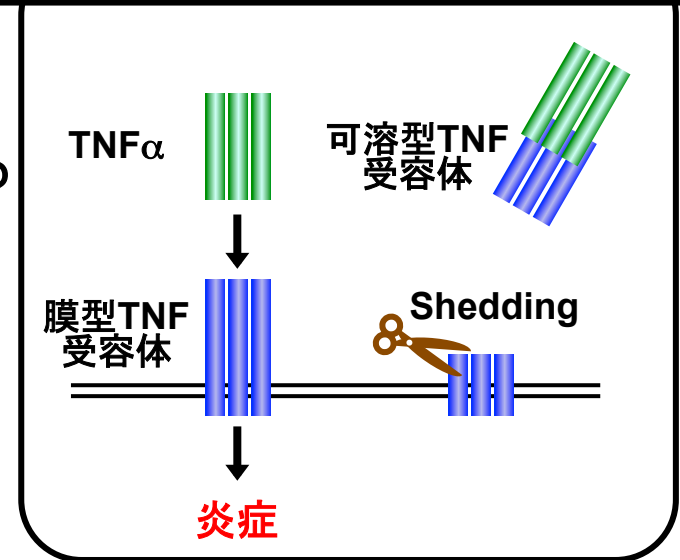
主な症状

- ・小児期に発症
- ・1~4週間の長い発熱周期を繰り返す
- ・紅斑、関節炎、筋肉痛

治療法

- ・ステロイド、NSAIDsは有効
- ・コルヒチンは無効
- ・エタネルセプト(可溶性TNF受容体)は有効
- ・レミケード(抗TNF抗体)はむしろ増悪させるとの報告あり

TNF受容体のSheddingによる炎症制御



蛇行性紅斑

斑状紅斑

クリオピリン関連周期熱症候群

(CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome)

- ・軽症型 = 家族性寒冷自己炎症症候群
- ・中症型 = マックス・ウェルズ症候群
- ・重症型 = 新生児期発症多臓器系炎症性疾患
- ・日本の患者数は約100人

原因遺伝子

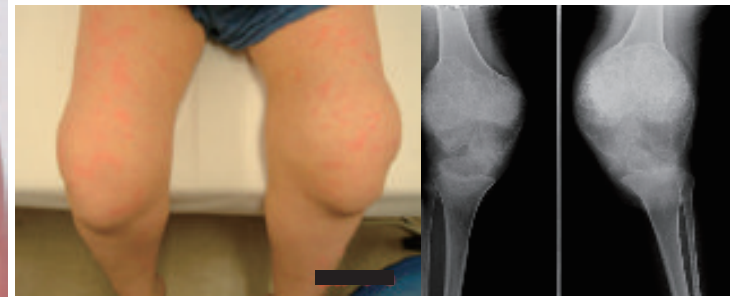
- ・インフラマソームの構成因子であるNLRP3の変異により、活性が上昇

主な症状

- ・小児期に発症
- ・1～2日の発熱を繰り返す
- ・蕁麻疹様発疹、関節炎



蕁麻疹様紅斑



膝関節炎症による骨幹端過形成

治療法

- ・NSAIDsは無効
- ・ステロイドは一時的に有効
- ・イラリス(抗IL-1 β 抗体)が有効

自己炎症性疾患の分類

①狭義の自己炎症症候群（遺伝子異常と病態との関連が認められる疾患）

疾患名	疾患遺伝子（同定された年）
※ ・家族性地中海熱（FMF）	MEFV（1997）
※ ・TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）	TNFRSF1A（1999）
※ ・高IgD症候群（HIDS）/メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）	MVK（1999）
※ ・クリオピリン関連周期性熱症候群（CAPS） 家族性寒冷蕁麻疹（FCAS） Muckle-Wells症候群（MWS） CINCA症候群/NOMID	NLRP3（2001-2002）
※ ・Blau症候群/若年発症サルコイドーシス	NOD2（2001）
※ ・化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群（PAPA症候群）	PSTPIP1（2002）
・Majeed症候群	LPIN2（2005）
・NLRP12関連周期性熱症候群（NAPS12）	NLRP12（2008）
・IL-1受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA）	IL1RN（2009）
※ ・中條-西村症候群/JMP症候群/CANDLE症候群	PSMB8（2010）
・IL-36受容体アンタゴニスト欠損症（DITRA）	IL36RN（2011）
・CARD14異常症	CARD14（2012）
・フォスフォリパーゼC γ 2関連抗体欠損免疫異常症（PLAID）	PLCG2（2012）
・HOIL-1欠損症	HOIL-1（2012）

②広義の自己炎症症候群（病態から推測されている疾患）

疾患名
・周期性発熱，アフタ性口内炎，咽頭炎，頸部リンパ節炎症候群（PFAPA）
・全身型若年性特発性関節炎
※ ・成人発症Still病
※ ・Behçet病
※ ・Crohn病
・痛風/偽痛風
・石綿肺/珪肺
・Schnitzler症候群
・2型糖尿病

多因子疾患

環境的素因 + 遺伝的素因

※: 指定難病

ベーチェット病

- ・日本、韓国、中国、中近東、地中海沿岸諸国に多くシルクロード病とも呼ばれる
- ・日本の患者数は約2万人で**世界最大**
- ・日本の中でも分布に偏りがあり、北の方が頻度が高い
- ・特に**好中球**の機能亢進が顕著

遺伝子的素因

- ・**HLA-B51**

主な症状

- ・口腔粘膜の**アフタ性潰瘍**
- ・虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎などの**眼症状**
- ・にきび、毛のう炎、結節性紅斑などの**皮膚症状**
- ・**外陰部潰瘍**

治療法

- ・ステロイド、NSAIDs、コルヒチンが有効
- ・眼症状には**レミケード**(抗TNF抗体)が認可

表1. 各国のHLA-B51抗原陽性頻度

国	患者	健常者
東アジア		
日本	58.9%	13.8%
韓国	35.2%	22.5%
中近東アジア		
イラン	61.9%	28.7%
ヨルダン	63.2%	16.0%
サウジアラビア	76.9%	22.2%
トルコ	75.0%	24.7%
ヨーロッパ		
イタリア	57.4%	19.2%
スペイン	36.2%	19.6%
ギリシャ	78.9%	22.5%
ドイツ	57.6%	12.3%
白色人種	42.9%	10.0%

炎症性腸疾患

(IBD: inflammatory bowel disease)

潰瘍性大腸炎

- ・日本の患者数は約17万人
- ・10-20代若年で好発し、男女比は2:1

主な症状

- ・消化管炎症による再発性の腹痛、下痢
- ・主に大腸の連続性・表層性の炎症
- ・びらん性の粘膜層消失

クローン病

- ・日本の患者数は約4万人
- ・20-30代好発し、男女比は1:1

主な症状

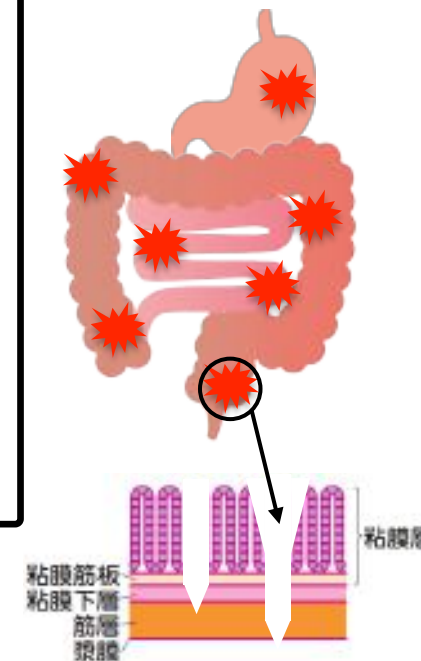
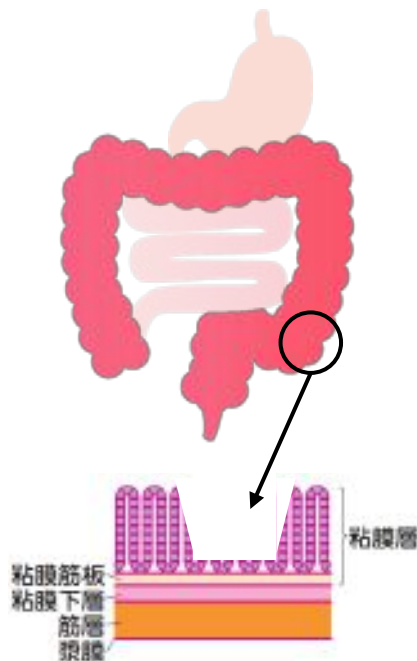
- ・消化管炎症による再発性の腹痛、下痢
- ・消化管全体の非連続性・全層性炎症
- ・粘膜層から筋層までの穿孔

環境的素因

- ・腸内細菌叢

治療法

- ・栄養療法(経腸栄養、完全中心静脈栄養)
- ・ステロイド、NSAIDs、免疫抑制剤が有効
- ・レミケード(抗TNF抗体)が認可
- ・外科手術



粒子状物質による炎症

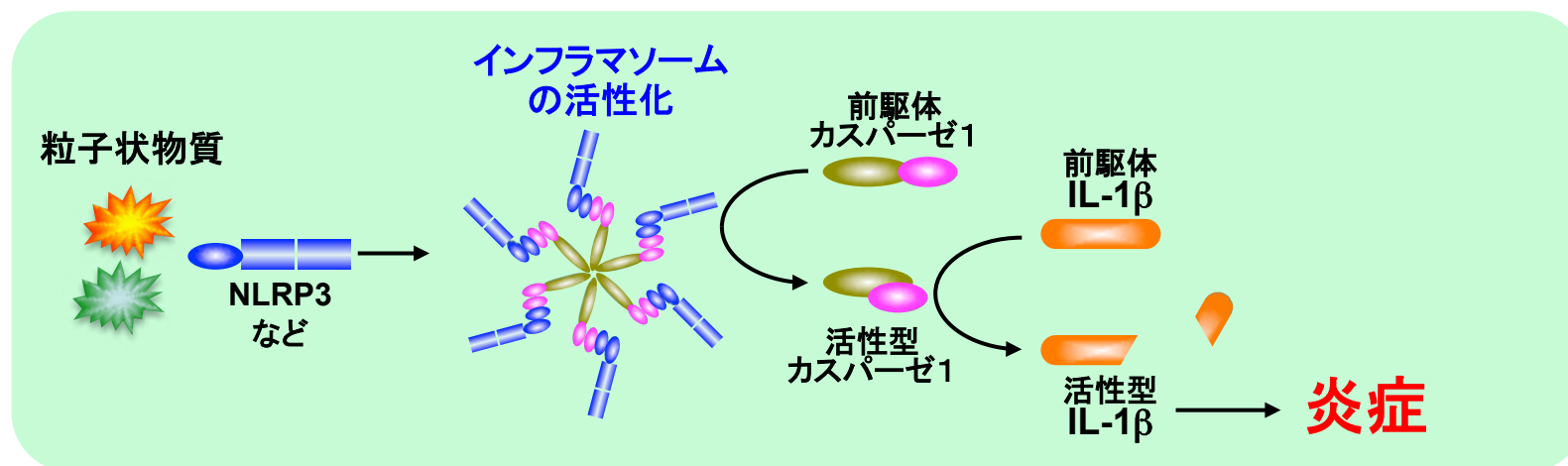
内在性の粒子状物質

生体内物質の過剰蓄積により結晶化したもの

- ・尿酸結晶 → 痛風
- ・コレステロール結晶 → 動脈硬化

異常たんぱく質が凝集したもの

- ・アミロイドβ → アルツハイマー病
- ・膵アミロイドポリペプチド → 2型糖尿病



粒子状物質はインフラマソームを活性化することで炎症を起こす

痛風 (gout)

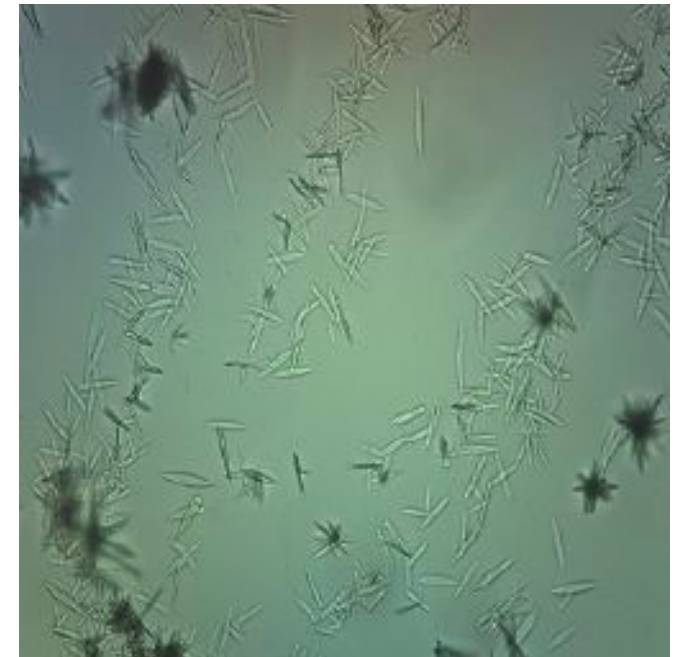
- ・高尿酸血症が続くと、過剰な尿酸が結晶化する
- ・尿酸結晶はインフラマソームを活性化して炎症を引き起こす
- ・日本の患者数は100万人以上(高尿酸血症は1000万人以上)
- ・圧倒的に男性に多い(女性ホルモンに尿酸排泄作用がある)
- ・痛風患者の7割は生活習慣病

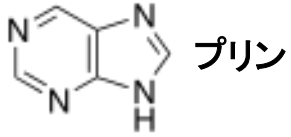
主な症状

- ・痛風発作(24時間以内をピークとする激しい痛みや腫れを伴う関節炎、1週間くらいで消失)
- ・結節、尿路結石

治療法

- ・NSAIDs、ステロイド
- ・コルヒチン(予防)

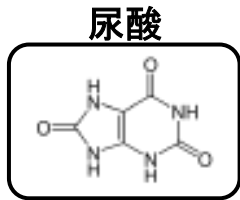
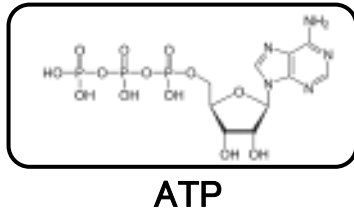
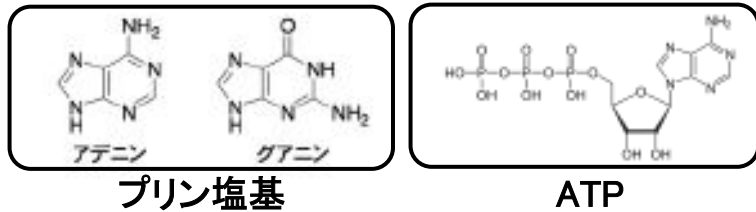
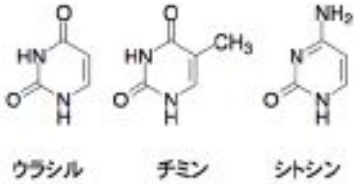




プリン体

- プリン骨格をもつ化合物の総称
- 核酸やATPなどの重要な生体分子が含まれる
- 分解代謝されて尿酸として体外に排出される

ピリミジン塩基



プリン体を多く含む食品

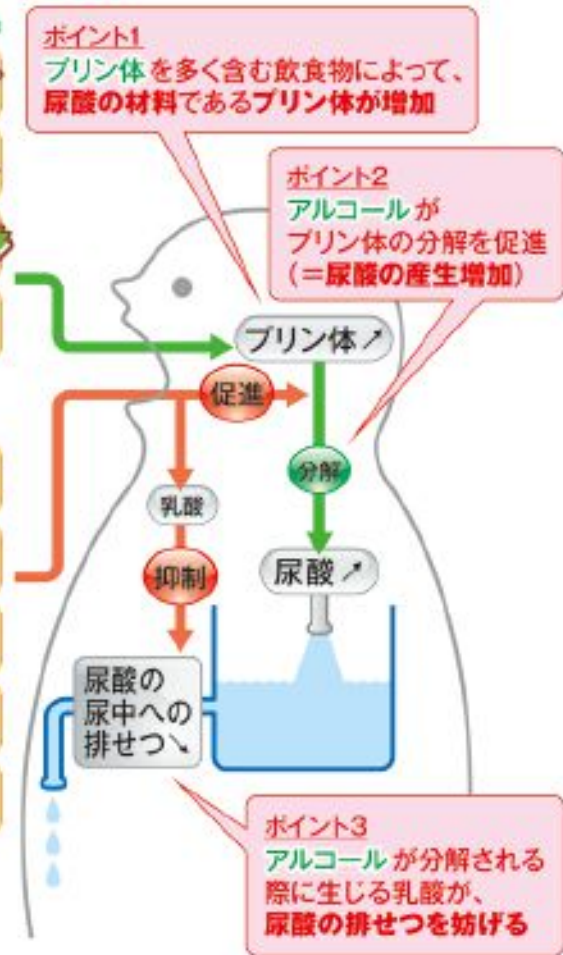
- レバー(80g) 170~250mg程度
- マイワシ(2尾) 240mg程度
- カツオ(刺身5切) 170mg程度
- 大正エビ(2尾) 140mg程度

アルコール

- ビール(500ml) 20~45mg程度
- 紹興酒(グラス1杯) 10mg程度
- 日本酒(1合) 3mg程度
- ワイン(グラス2杯) 3mg程度
- 焼酎(グラス1杯) 0mg



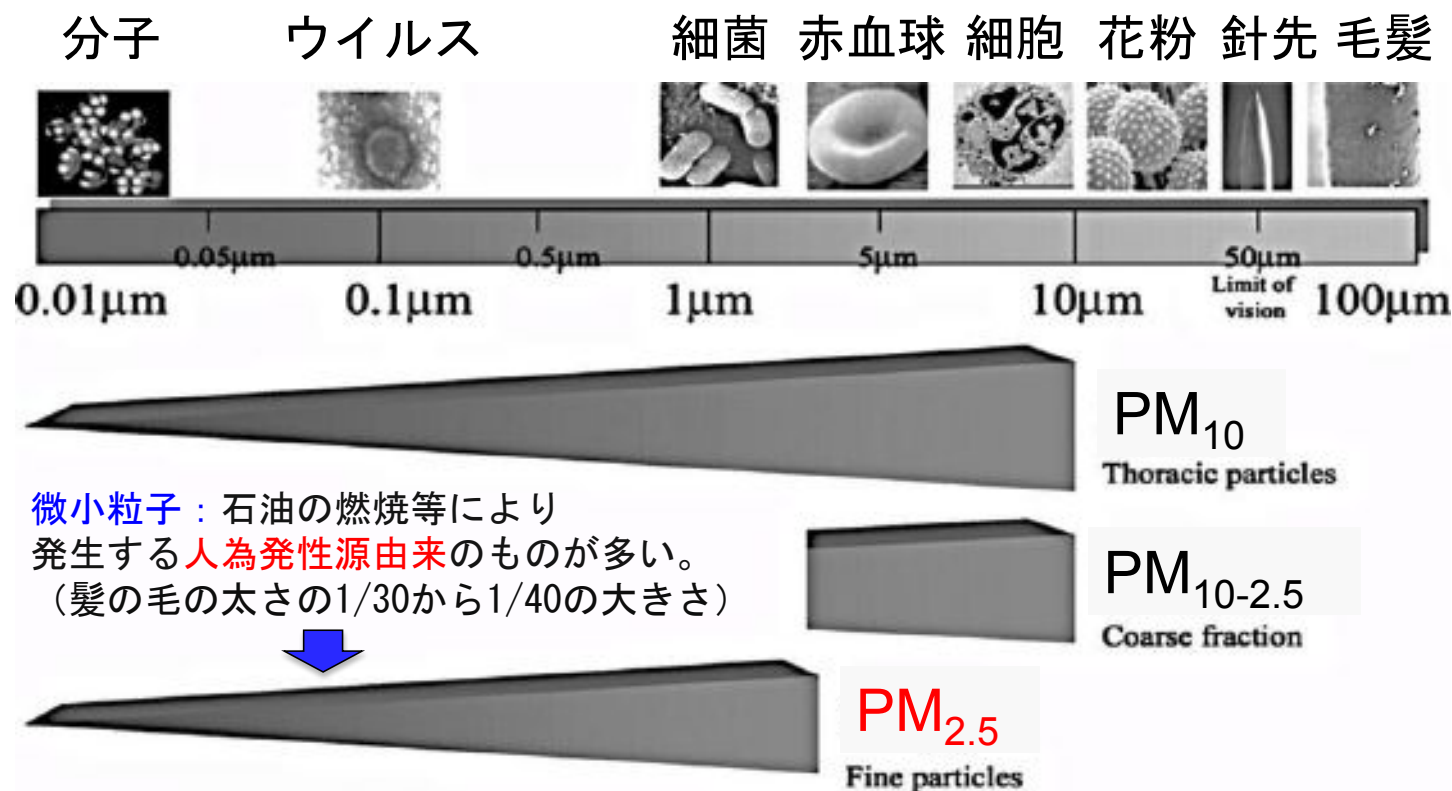
ビールは決してプリン体が多いわけではない
アルコールが尿酸蓄積を促進する



粒子状物質による炎症

外来性の粒子状物質

- ・浮遊粒子状物質、SPM : suspended particulate matter
- ・自然物: 黄砂、花粉、など
- ・人工物: 自動車排気粒子、工場煤煙粉塵など
- ・呼吸器系に侵入し炎症を引き起こす



じん肺

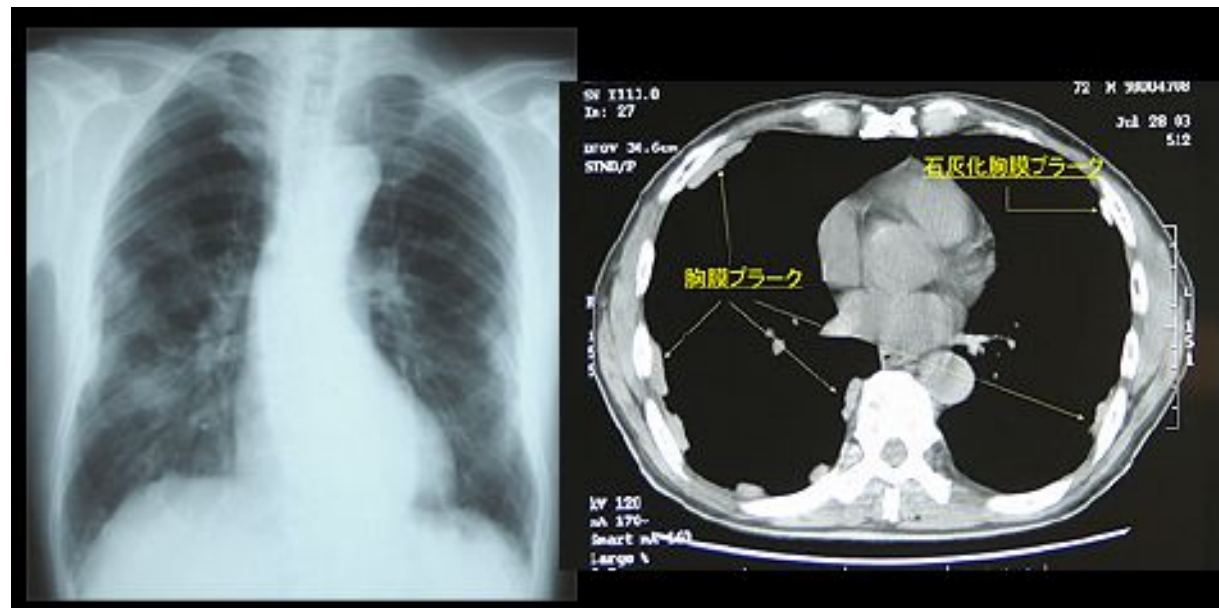
- ・石綿(アスベスト)などの粉塵を吸入することで生じる呼吸器疾患
- ・粉塵が肺胞細胞や肺胞マクロファージに炎症を引き起こす
- ・年々減少傾向にあるが現在でも患者数は5000人以上

主な症状

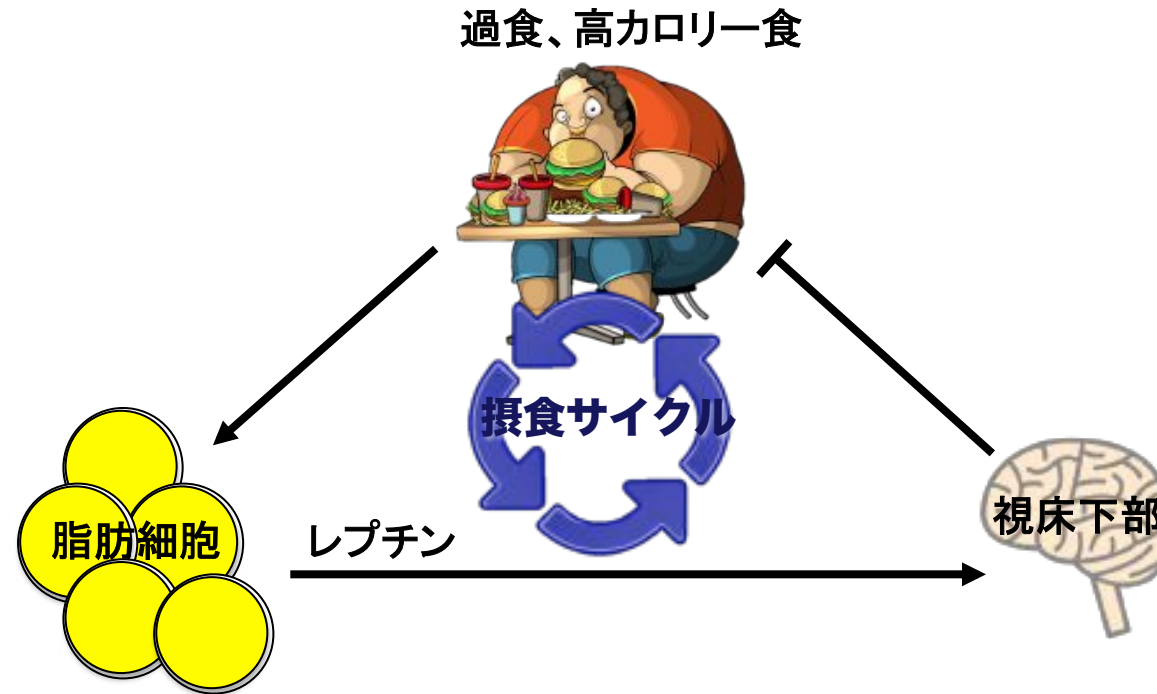
- ・石、痰、息切れから始まり、肺組織の**繊維化**へと進行する
- ・気管支炎、結核、肺がん、胸膜**中皮腫**を併発することがある

治療法

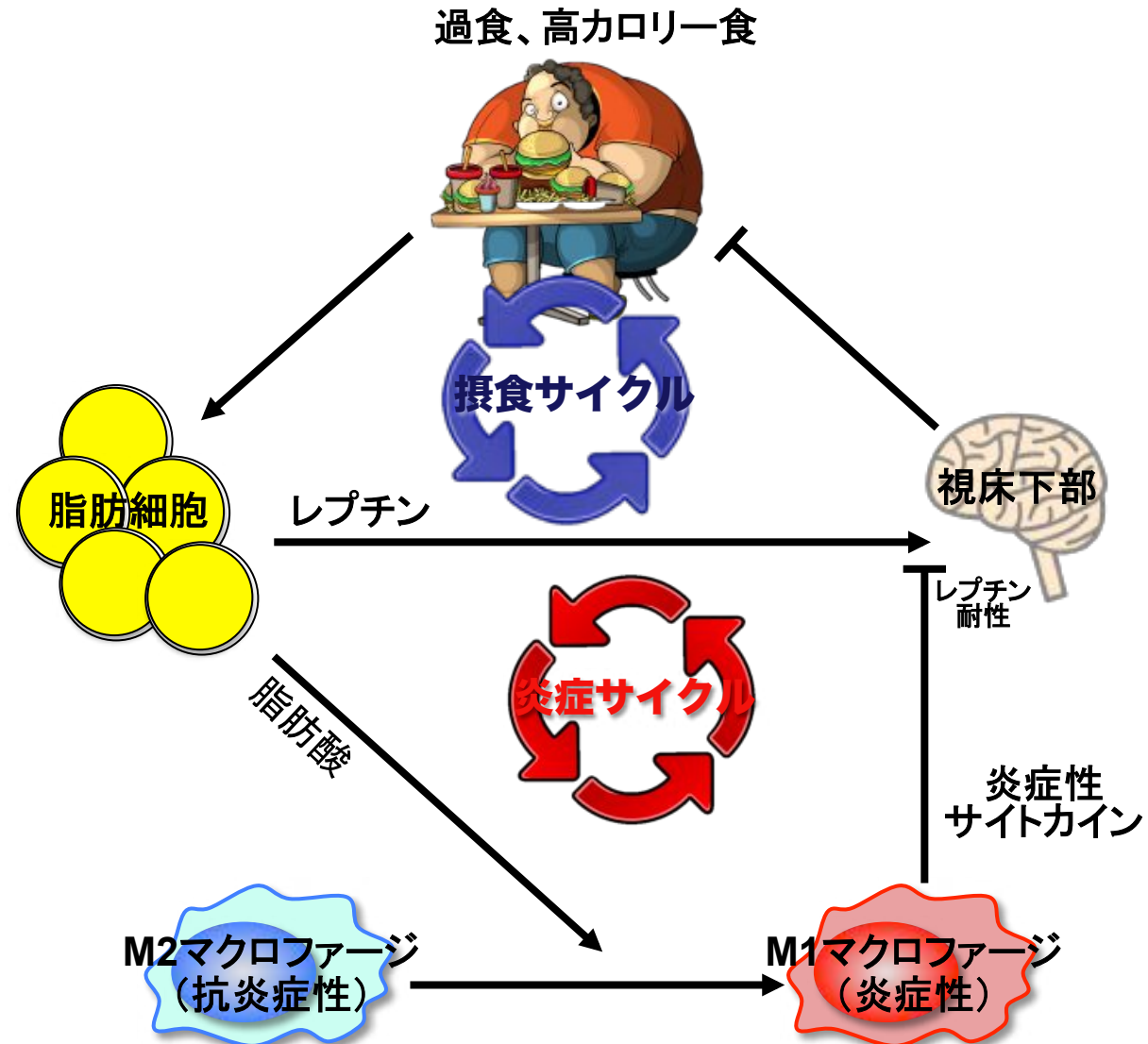
- ・対処療法以外の治療法はないので、粉塵吸引を予防しかない



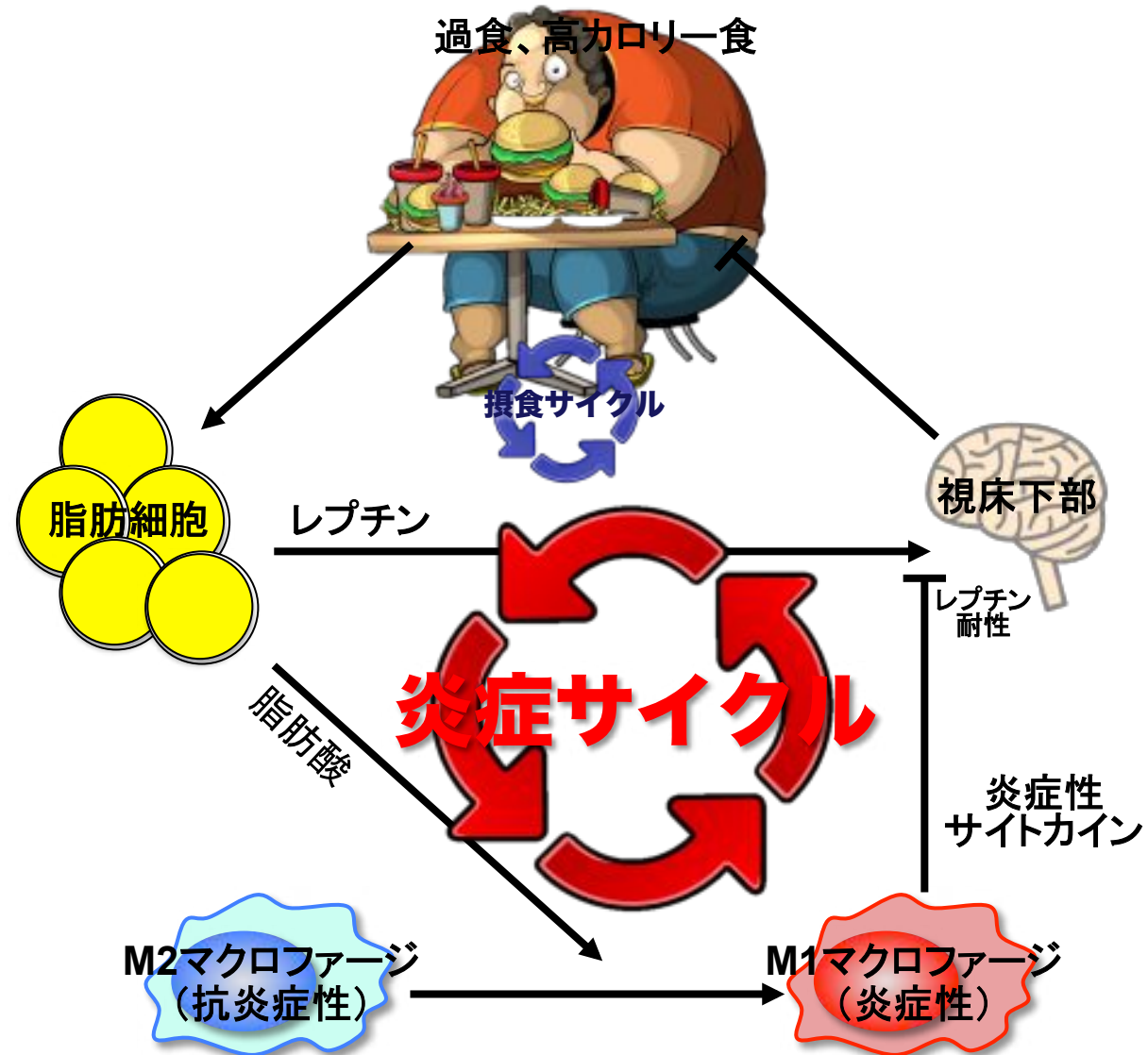
肥満と炎症



肥満と炎症

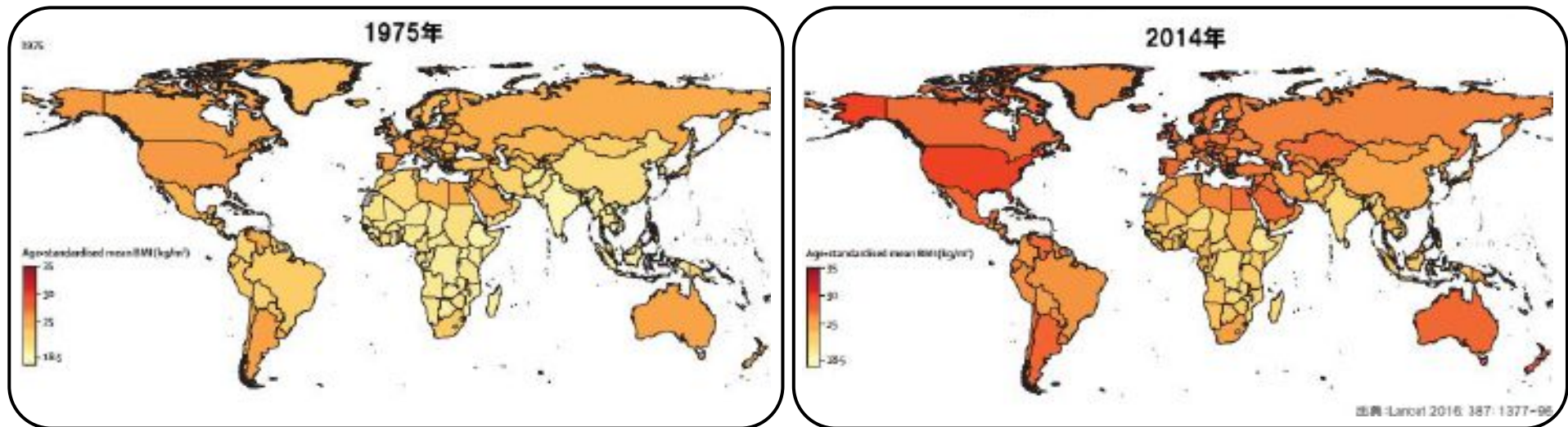


肥満と炎症



肥満人口の増加

- ・2016年の大規模調査によると、近年、世界の肥満人口が急増している
- ・BMI30以上が男性11%、女性15%
- ・米国、英国、カナダ、アイルランド、オーストラリア、ニュージーランドなどで増加
- ・日本、フランス、スイス、シンガポールなどではあまり増えていない



日本人と肥満

- ・ 厚生労働省の発表では、この10年間で肥満者の割合は横ばい
- ・ 一方で、やせの割合は女性において増加
- ・ しかしながら、肥満は生活習慣病と関連している
- ・ 生活習慣病の罹患率、経済損失は甚大

図5-2 年齢調整した、肥満者(BMI \geq 25 kg/m²)の割合の年次推移(20歳以上)(平成18~28年)

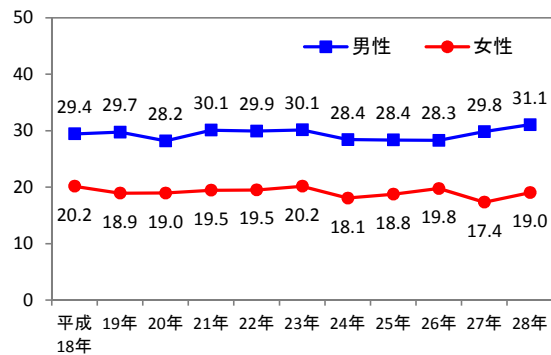
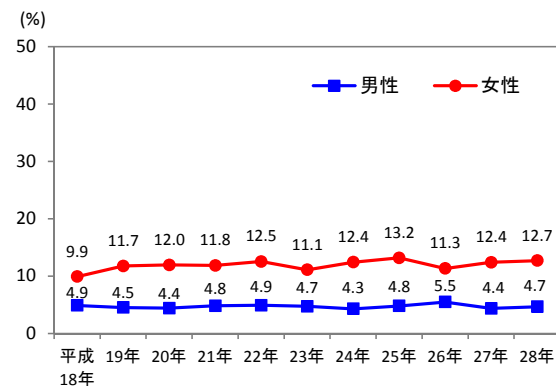
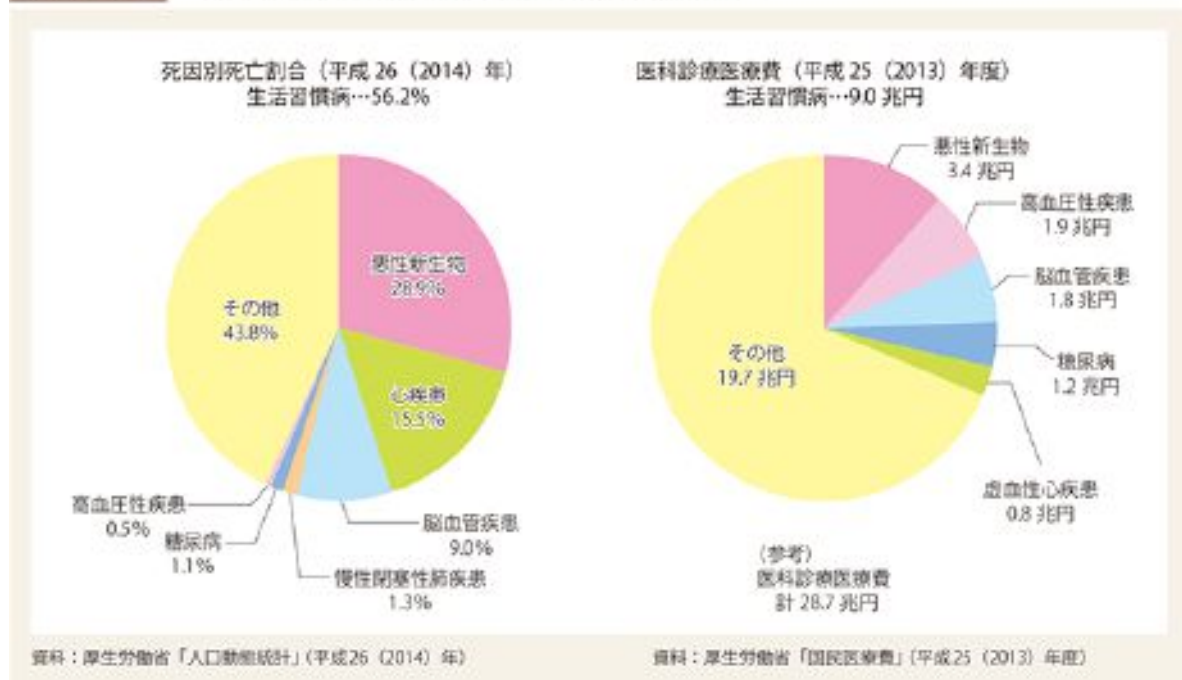


図7-2 年齢調整した、やせの者(BMI<18.5 kg/m²)の割合の年次推移(20歳以上)(平成18~28年)



図表-57 生活習慣病の医療費に占める割合と死亡割合



まとめ

- ・炎症の4主徴は、熱感、発赤、腫脹、疼痛
- ・炎症性サイトカインはCOX発現上昇を介して、プロスタグランジン産生を誘導する
- ・プロスタグランジンE₂には発熱、疼痛作用がある
- ・NSAIDsはCOXを阻害してプロスタグランジン産生を抑制する
- ・ステロイドはホスホリパーゼA2を阻害してプロスタグランジン産生を抑制する
- ・ステロイドはグルココルチコイド受容体を介して、炎症性サイトカイン産生抑制や、抗炎症性サイトカイン産生誘導を行う
- ・自然免疫細胞による慢性炎症を自己炎症性疾患と呼ぶ
- ・自然免疫細胞の炎症に関わる遺伝子の異常は自己炎症性疾患の原因となる
- ・尿酸結晶やPM_{2.5}などの粒子状物質はインフラマソームを活性化する
- ・肥満はマクロファージの慢性的な炎症を引き起こす