



東京医科歯科大学 医師会報

No.21



2007 年度

東京医科歯科大学医師会

第21回
東京医科歯科大学医師会
講演会

—21世紀を健やかに生きる—

“アレルギー・免疫異常とその病態を考える”

(I) アトピー性皮膚炎の正しい治療と新療法の開発

皮膚科 横関 博雄

(II) 免疫系の働き—私たちの体を守る仕組みとその破綻—

免疫アレルギー学 鳥山 一

(III) 関節リウマチはここまでよくなる
—ケアからキュアに向けて—

膠原病・リウマチ内科学 宮坂 信之

- 日 時 平成20年1月5日(土) 午後1時00分から3時30分
- 場 所 東京医科歯科大学
歯学部特別講堂(歯科外来事務棟4F)
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 TEL 03-3813-6111 (代表)
- 会場費 無料
- 主 催 東京医科歯科大学医師会
- 後 援 東京都医師会／小石川医師会／文京区医師会
- 東京医科歯科大学医師会事務局
東京医科歯科大学医学部整形外科内
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 TEL 03-5803-4745 (ダイヤルイン)
FAX 03-5803-5281



アトピー性皮膚炎の 正しい治療と新療法の開発

横 関 博 雄

東京医科歯科大学
皮膚科

今回の講演では代表的な皮膚のアレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎の正しい治療と私たちの教室で開発している新しい遺伝子療法についてお話したいと思います。アトピーという言葉はもともと「奇妙な」という意味のギリシャ語で、遺伝的に免疫グロブリンE (IgE) という物質が体の中に大量に産生されることによりアトピー喘息などの即時型アレルギーが発症しやすい体質を言います。アトピー素因を持った人に増悪、軽快を繰り返す痒みが強、臨床的に特徴のある皮膚炎が生じることがあり、この湿疹病変をアトピー性皮膚炎と呼んでいます。アトピー性皮膚炎の発症機序は以前ではアレルギー的な機序が中心と考えられていましたが近年、アレルギーとは関係しない非アレルギー的な発症機序が注目されてきています。非アレルギー的な発症機序として皮膚の角層にあるセラミドと呼ばれる保水機能をもった脂質と魚の「うるこ」の様な皮膚になる魚鱗癬と言う病気の原因の蛋白であるフィラグリンが減少することによる皮膚のバリア機能障害が生じることがその病因の一つと考えられています。最近、新薬の開発により一時期、社会現象にもなった成人発症の重症型アトピー性皮膚炎の患者様は、次第に減少していますがまだ多くの方が治りにくい皮膚症状に悩まれています。アトピー性皮膚炎の治療は基本的には、増悪因子を見つけだし除去するとともにスキンケア、ステロイド外用剤、免疫抑制外用剤などを適切に使用することで比較的容易に改善します。厚生労働省では

すでにアトピー性皮膚炎の治療ガイドラインを作成しており、このガイドラインに沿って適切な治療がなされればほとんどのアトピー性皮膚炎の患者様は生活に不自由を来さない程度に皮膚症状を改善することが可能になっています。一方、一部の重症アトピー性皮膚炎の患者様では既存の治療法のみでは改善せず長年にわたり緩解、増悪をくり返すことがあり治療に苦慮することもあります。最近、遺伝子治療である核酸医薬の一つとして、おとり型核酸医薬（デコイ）が開発され、冠動脈疾患、腎疾患、悪性腫瘍に対する遺伝子療法として多く試みられています。デコイ型核酸医薬とは、目的の遺伝子と競合する核酸配列をもった遺伝子か核酸を導入する方法で、特定の転写因子の結合部位への結合を競合的に阻害することにより活性化される遺伝子の抑制をおこなうものです。皮膚科領域でもすでにアトピー性皮膚炎の患者にNF- κ Bデコイ軟膏が投与され有効であることが明らかにされ臨床試験の段階になっています。一方、私達の教室でもIL-4, IL-13の重要な転写調節因子であるSTAT6の核内の結合部位に特異的なデコイ オリゴヌクレオチド (ODN) を作製して、アトピー性皮膚炎患者への臨床応用も試みられ良好な結果が得られています。今回、アトピー性皮膚炎の発症機序と正しい治療法を講演するとともに最先端療法であるSTAT6 デコイ ODの皮膚科領域におけるアレルギー疾患への核酸医薬の有効性について述べ遺伝子治療の臨床応用の展望をお話ししたいと思っています。

免疫系の働き

—私たちの体を守る仕組みとその破綻—

鳥 山 一

東京医科歯科大学大学院
免疫アレルギー学分野

私達が生活している環境には、目にははっきりとは見えないことが多いですが、ウイルスや細菌、カビ、寄生虫など、ヒトに病気をひきおこすさまざまな病原体が存在しています。このような環境下でも私達が平気で生きていけるのは、私達の身体に備わっている免疫系のおかげです。普段の生活のなかで、免疫系が私達の身体を守ってくれているのだと実感することはまず無いと思いますが、生まれつき免疫系が正常に機能しない原発性免疫不全症やエイズに代表される2次性免疫不全症の症状をみると、免疫系がいかに重要な働きをしているかを再認識することができます。すなわち、免疫不全症の状態では、凶悪な病原体はもちろんのこと、カビや原虫など健常人には何ら問題をひきおこさないようなありふれた微生物に対しても抵抗力がなく、重篤な感染症となってしまいます。さらに、免疫不全患者では健常人に比べて、悪性腫瘍ができやすいことが知られています。このように、免疫系は外界から侵入してくる病原微生物のような外敵のみならず、体の中から生まれてくる癌のような内敵の出現も監視していて、これら内外からの敵を排除しているわけです。

ところが、免疫系がときに私達の体におよぼすこともあります。たとえば、アレルギーがそのひとつです。花粉やダニ抗原、食物などは私達に害を及ぼすわけではないので、これらが身体に入ろうとしても免疫系は普段は攻撃を仕掛けることはありません。ところがどういふわけか、アレルギー患者ではこのような無害な

物質にも免疫系が過剰に反応して攻撃をかけるため、不快な、時には命取りともなるアレルギー反応が誘発されます。とりわけ、アトピー性皮膚炎や喘息など、長期にわたり症状が継続する慢性アレルギーの発病・悪化メカニズムについては不明な点が多く、いまだ有効な根本治療法が確立されていません。

もうひとつ、免疫系が私達の体におよぼす例として、自己免疫疾患があげられます。免疫系は、外界から侵入してくる病原微生物や癌細胞に対しては攻撃を仕掛けて、体から排除しようとはしますが、正常な自分の細胞に対しては攻撃を仕掛けたりはしません。この「敵と味方」の区別がうまくいかなくなると、免疫系がまちがって正常な細胞を攻撃するようになり、その結果、自己免疫疾患が発症します。一方、臓器移植の場合には、この「敵と味方」の識別が正常に働くことが逆に問題となります。すなわち、移植される臓器は他人から由来するので、免疫系は移植臓器を「自己（味方）」ではなく「非自己（敵）」であると判断して攻撃をかけるために、拒絶反応がおきてしまい、移植が失敗に終わることがあります。

このように、感染症、アレルギー、自己免疫疾患を克服し、臓器移植を成功させるためには、免疫系の仕組みと働きを十分理解した上で、新たな治療戦略を開発していく必要があります。そこで、本講演では、免疫系の仕組みと働きを病気との関連も含めてお話ししたいと思います。

関節リウマチはここまでよくなる —ケアからキュアに向けて—

宮坂 信之

東京医科歯科大学大学院膠原病
リウマチ内科学

はじめに

関節リウマチは、あちこちの関節に炎症が起こり、やがて関節組織が破壊されていく難病です。その原因は現在に至るまで不明ですが、人口の約1%が罹患するといわれています。最大の問題点は関節破壊であり、そのために患者さんの日常労作が障害され、Quality of Lifeが低下することになります。

1. 関節リウマチの症状

関節リウマチでみられる関節炎には三つの特徴があります。すなわち、多発性、対称性、移動性です。関節炎が起こりやすいのは、手首、指の付け根、指の第二関節などの手の比較的小さな関節です。一方、指の第一関節（爪のすぐ下）には起こりません。ここに関節炎が起こるのは変形性関節症です。このほか、足の指の付け根や、足首、肩、肘、膝、足関節などの関節にもよく炎症が起こります。

もう一つ特徴的な症状は、朝のこわばりです。からだや関節周囲のこわばりが出現し、特に朝に強いためにこの名前がつけられています。朝のこわばりは、リウマチが悪いと長く持続し、リウマチが良くなると消えてしまいます。このため、朝のこわばりの持続時間でリウマチの活動性を推し量ることができます。

関節リウマチの活動期には、微熱、体重減少、貧血、リンパ節腫脹などの症状が出現します。関節炎がひどいときには、からだがとてもだるくなったり、疲れやすくなり、午後になると昼寝をしないと生活できないということもよくあります。

関節リウマチでは、関節以外にも病気が起こります。特に、肺にはリウマチ肺と呼ばれる変化を起こすことがあるほか、血管に病気が起こった場合には悪性関節リウマチと呼ばれます。

2. 関節リウマチの診断

もっとも大切なことは早期からの確に診断することです。最近では、抗CCP抗体、MMP-3などのような優れた血液検査が開発され、早期診断が容易になってきています。さらにレントゲン検査や、必要に応じてMRI検査が行われます。

3. 関節リウマチの治療

治療法には、薬物療法、理学療法、手術療法などがあります。しかし、昨今の治療薬の著しい進歩によってほとんどの症例で薬物療法が行われます。薬物療法に用いられるのは、非ステロイド系消炎鎮痛薬、抗リウマチ薬、副腎皮質ステロイド薬、それに生物学的製剤です。最近では抗リウマチ薬を積極的に使用するのが治療の基本であり、特にメトトレキサートは治療の中心的存在です。このメトトレキサートが十分に効かない場合に生物学的製剤が使用されます。現在、わが国にはインフリキシマブとエタネルセプトという2種類の生物学的製剤がありますが、いずれも炎症性サイトカインとして知られる腫瘍壊死因子（TNF α ）という物質の働きを阻止する働きを持っています。生物学的製剤の最大のメリットは関節破壊の進行阻止が可能にすることであり、治療革命を起こしたと高く評価されています。しかし一方で、ときに感染症などを合併することもあるので、専門医による使用が必要です。

おわりに

関節リウマチの治療でもっとも大切なことは、「早期から」、「強力に」治療することです。このような早期治療によって、これまでは「ケア」が中心だった関節リウマチが、完全寛解（症状がまったくない状態）へと導入される比率は飛躍的に上昇しています。この先にあるのは治癒（「キュア」）であり、最近では「キュア」を目指して治療薬のさらなる開発が行われています。

東京医科歯科大学医師会報 第21号

2008年1月5日発行 ©

●発行 東京医科歯科大学医師会〔会長：四宮 謙一〕

事務局 東京医科歯科大学医学部整形外科内
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
