

こどもの膠原病（こうげんびょう）

市立美唄病院 小児科

北海道大学大学院医学研究院生殖・発達分野 小児科学分野 客員教授

小林一郎

膠原病（こうげんびょう）は免疫（めんえき）に関係した病気ですので、病気のお話しをする前に、免疫（めんえき）のお話をします。

免疫とは疫病（えきびょう＝細菌（さいきん）やウイルスにかかってなる病気）を免（まぬが）れる仕組みのことで、はしかや水ぼうそうにかかったりワクチンをすると、二度と同じ病気にかからないことを言います。免疫にはいろいろな細胞（さいぼう）やタンパクが関係しています。細胞ではとくに白血球（はっけつきゅう）が大事で、これには好中球（こうちゅうきゅう）やリンパ球などがあります。好中球は細菌がくるとすぐに食べて殺してしまいます。リンパ球には抗体（こうたい）を作るB細胞と、それを助けるT細胞があります。そのほか、細菌やウイルスの情報をT細胞にしらせるマクロファージや樹状細胞（じゅじょうさいぼう）なども大切な役割を果たしています（図1）。B細胞とそれが作る抗体やT細胞は攻撃する相手が決まっており、はしかウイルスに対する抗体やT細胞は、はしかウイルスに対してだけ攻撃をし、他のウイルスには攻撃をしません（図2）。

人の体の中では、ウイルスなどのよそ者を退治する免疫がまちがって自分を攻撃してしまわないような仕組みがはたっています（図3）。この仕組みがうまく働かないために免疫が自分の体を攻撃してしまうことを自己免疫（じこめんえき）といい、その結果として膠原病になってしまうと考えられています。

次回から、病気についてひとつずつ説明していきます。

* 中学生以上の患者さんや保護者の方への解説

1. 膠原病？リウマチ性疾患？自己免疫疾患？

この文章を読んでいる患者さんあるいはそのご家族はここに挙げた3つの言い方を聞いたことがあり、ちょっと混乱してしまうことがあるかもしれませんので簡単に解説してきます。

皮膚・骨・血管・内臓などにはコラーゲン（日本語訳＝膠原）というタンパクが存在します。膠原病は炎症などによりコラーゲンに変化が生じたり異常に蓄積してしまう病気と理解していただければ良いと思います。つまり、膠原病とは「病理学的に（＝顕微鏡で見たら）コラーゲンの異常蓄積が見られる」疾患という意味です。

リウマチ性疾患の代表は大人の関節リウマチ、小児の若年性特発性関節炎（JIA）などで、骨・関節や筋肉系が侵される疾患を指します。つまり、リウマチ性疾患という呼び名は「筋肉、骨、関節がやられる病気」ということです。したがって多くの膠原病に加えて大人で見られる変形性関節症なども含まれません。

一方、自己免疫疾患とは「どのようにして病気になるか」による分類となります。一度ウイルスにかかったりワクチンをうつと、次に同じウイルスが入っても発症しなかったり軽く済むことが知られています。これは1回目にウイルスに接したときに「免疫」ができるため、文字通り「疫病を免れる」体の反応によります。この免疫反応が誤って自分の体の成分に対して生じてしまうことを自己免疫と呼び、そのために生じる病気を自己免疫疾患と呼びます。簡単に言えば（多少正確性は欠きますが）自己免疫の標的が関節ならJIAに、皮膚や筋肉であれば皮膚筋炎になると理解して頂いて構いません。

全身性エリテマトーデス（SLE）、JIA、シェーグレン病、若年性皮膚筋炎、強皮症などは自己免疫の結果内蔵や血管にコラーゲンが蓄積し、同時に筋肉・骨・関節も侵されることから、自己免疫疾患でもあり、膠原病でもあり、リウマチ性疾患でもあるということになります。一方、自己免疫で生じて甲狀腺だけが障害を受ける橋本病やバセドウ病、脳だけが障害を受ける多発性硬化症などはリウマチ性疾患や膠原病には含まれないことになります。

2. 免疫の話

これから解説する病気の成り立ちや治療法に関連するので、免疫に関するお話を少ししておきます。ちょっと（かなり？）難しい話になるので、読み飛ばして頂いても構いませんが、最近「はたらく細胞」という漫画が映画化され、小学校高学年のお子さんでもかなり知識を得ていることがあるので、保護者の方も負けずに理解していただければと思います。

免疫を担当する細胞は大きく自然免疫系と獲得免疫系の2つに分けられます。この2つの系統はお互いに協力しあって、感染症から我々の体を守っています。（図1）。

自然免疫系の細胞には細菌などの異物を即座に攻撃し食べて殺してしまう好中球、食べた後に消化してT細胞（リンパ球の1種；後述）に異物の一部を提供（抗原提示）したり、同時に周りの細胞を活性化するタンパク（サイトカインやケモカイン）を分泌するマクロファージや樹状細胞などがあります。また、図では省略していますが、抗体と結合した抗原（後述）や細胞を破壊・処理する補体というタンパクも自然免疫系の重要な因子です。

一方、獲得免疫系の細胞はリンパ球です。リンパ球にはB細胞とT細胞があります。BないしT細胞に免疫反応を起こさせる物質を抗原と呼び、主にタンパク質ですがDNAやRNAなどの核酸が抗原となることもあります。B細胞は刺激を受けると形質細胞になって抗体を産生します。抗体とは免疫グロブリンというタンパク質で、特定の抗原に対する反応性を念頭においた場合は抗体、それらを集団として指す場合には免疫グロブリンと呼んでいます。一方T細胞にはヘルパーT細胞（直接あるいはサイトカインの産生を介してB細胞や他のT細胞を活性化する）、細胞傷害性T細胞（抗原をもつ細胞を壊す）、制御性T細胞（他のT細胞の機能を抑制する）などがあります。BおよびT細胞の表面にはそれぞれB細胞受容体やT細胞受容体があり、これらの受容体がどの抗原に反応するかを決めています。これを抗原特異性といい、ある抗原が入ってくるとその抗原に反応する細胞のみが活性化し、その後も記憶として残る（反応性が獲得される）ため次に同じ抗原が入ってくるとすぐに対応出来るという特性があります。そのため、BおよびT細胞を介した反応は獲得免疫と呼ばれます。B細胞受容体はその細胞が抗原刺激などによって形を変えて形質細胞になったときに産生するはずの抗体が細胞膜表面に発現したものです。BおよびT細胞受容体は無数とも言える多様性を持ちますが、1つの細胞が持つ受容体は1種類のみで、体内には異なる特異性を持つ細胞がたくさん存在していることとなります。例えば、麻疹（はしか）も水痘（みずぼうそう）両方ともワクチンをしたり罹った人の体には麻疹ウイルスに反応する細胞と水痘ウイルスに反応する細胞が存在します。次に麻疹ウイルスが入ってくると麻疹に反応する細胞（麻疹特異的B/T細胞）はすぐに活性化しますが、水痘に反応する細胞は反応しません(図2)。B細胞とT細胞では抗原の認識方法に大きな違いがあります。B細胞受容体及び抗体は抗原と直接結合するのに対し、T細胞受容体は抗原提示細胞(前述の樹状細胞やマクロファージがその代表例)に取り込まれた抗原が壊され、その一部が組織適合性抗原(MHC、ヒトではHLA)という分子に挟み込まれて細胞表面に出てきたものを認識します(図1)。HLAにはいくつかのタイプ(HLA-A, B, C, DP, DR, DQなど)があり、誰もが全てのタイプを持っていますが、それぞれのタイプに多彩なバリエーションがあることから、全てのタイプでバリエーションも組み合わせが一致することはまれです。いわば各個人のIDカードのようなものです。白血病などで骨髄移植をする時にはHLAの組み合わせが似ている人の骨髄が生着しやすく、またどのようなHLAを持っているかで人種間の遺伝学的な近さを研究する際にも用いられます。疾患によっては特定のHLAを持つ人が罹りやすいことも知られています。

B細胞もT細胞も発生の段階では一定の確率で自分の成分に反応するもの（自己反応性BないしT細胞）ができてしまいます。自己反応性B細胞の多くは骨髄

内（血液細胞を産生する場）で、自己反応性のないB細胞受容体に入れ替わるか、あるいは除去されます。一方T細胞は、まず胸腺（心臓の前側にあつて、T細胞を成熟させる臓器）内で自己のHLAと結合できない細胞が除去されます。つまり自分の体内にある抗原提示細胞から抗原提示を受けられないT細胞は用無しということです。続いて自己反応性T細胞が除去されます（図3）。自己反応性T細胞の一部は胸腺内で制御性T細胞となり、血液中に出てきて過剰な免疫反応を制御します。それでも一部の自己反応性BないしT細胞が生き残り、自己免疫疾患の発症に関与します。

この辺の話は免疫や臓器/骨髄移植を専門としていなければ医者でも理解しにくい内容ですのですぐに全てをわかる必要はありません。今後、病気の各論に進んでから、必要に応じて読み返していただければと思います。

本来は感染症から体を守るための免疫反応が自分の体を攻撃してしまう自己免疫疾患においては、治療として免疫を抑制する薬を使わざるをえません。したがって、治療中の感染症の問題や予防接種の問題が出てきます。次回から、各疾患についての解説をしますが、折に触れてこうした問題にも触れていこうと思います。