

リウマチ発症とウイルス感染

堀内 孝彦 九州大学大学院病態修復内科学分野（第一内科）

（2003年、第4回博多リウマチセミナー）

はじめに

関節リウマチの原因には、遺伝因子と環境因子が関与している。遺伝因子の関与を示すものとしては、一卵性双生児の一致率が15－30%あること、3親等以内に関節リウマチ患者がいると罹患率が3倍上昇すること、HLA-DRとの関連があること、などがあげられる。一方、環境因子としては、微生物感染、食物、ライフスタイル、外傷、ストレスなどがあげられるが、明らかに証明されているものは少ない。

本日は、環境因子としてのリウマチ発症におけるウイルス感染をテーマとして述べる。

感染症とリウマチ性疾患

リウマチ性疾患においては以前より微生物感染とリウマチ熱、細菌感染と反応性関節炎などとの関連が明らかにされてきた。またウイルスでは、EBウイルス、サイトメガロウイルス、パルボB19ウイルス、レトロウイルス、ポリオマウイルスなどと全身性エリテマトーデス、EBウイルス、C型肝炎ウイルス、HTLV-Iウイルスなどとシェーグレン症候群との関連が示唆されている。

ウイルスと関節リウマチ

関節リウマチに関連があるとされるウイルスは、EBウイルス、HTLV-Iウイルス、パルボB19ウイルスが知られている。発症の機序については、ウイルスの直接作用すなわち関節局所に感染することによる炎症にともなう障害と間節作用すなわちウイルスに対する宿主の免疫作用による障害とが考えられる。以下に各ウイルスによるRA発症を示唆する所見を示す。

1) EBウイルス

- RA患者末梢血中にEBV感染細胞核成分に対する抗体（RA nuclear antigen：RANA）が見い出され、のちにこの抗体が認識するタンパクはEBVの作るタンパクの一つであるEBNA-1であることがわかった。
- RA滑膜にはEBVタンパクが免疫組織学的に検出される。
- RA患者の末梢血はEBV芽球化リンパ球になりやすい。

2) HTLV-Iウイルス

- RA病変を示すHTLV-I感染患者が存在する（HTLV-I-associated arthropathy）。
- 対馬での疫学的検討で、RAはHTLV-I感染者の0.56%で、非感染者の0.31%に比べて有意に頻度が高い。
- HTLV-I遺伝子の一部を導入したマウスは、高齢になると関節炎を起こす。

3) パルボB19ウイルス

- ウイルス感染後にRAとなった例がある。
- RA滑膜にB19ウイルスが存在する。
- 関節腔内の免疫担当細胞への感染、炎症性サイトカインの産生亢進
- B19遺伝子の一部を導入したマウスは関節炎を発症する。

【文献】

EB virus and RA

- 1) Alspaugh MA, et al. Lymphocyte transformed by Epstein-Barr virus : induction of nuclear antigen reactive with antibody in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 147 : 1018-1027, 1978.
- 2) Takei M, et al. Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients. *Int Immunol* 9 : 739-743, 1997.

HTLV-I virus and RA

- 1) Nishioka K, et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet* 441, 1989.
- 2) Iwakura Y, et al. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science* 253: 1026-1028, 1991.
- 3) Hasunuma T, et al. Human T cell leukemia virus type-I and rheumatoid arthritis. *Intern. Rev. Immunol.* 17:291-307, 1998.

Parvovirus B19 and RA

- 1) Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 59 : 672-683, 2000.
- 2) Takahashi Y, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Aced Sci USA* 95 : 8227-8232, 1998.