

## 4 6 SARS-CoV-2 感染後に突然発症した ACPA 陽性関節リウマチ

COVID-19 後に発症した関節リウマチの 1 例を、フランスマルセイユの聖マルゲリート病院の Balandraud らが世界で初めて報告しています。

関節リウマチは多因子により発症する疾患で、最も一般的なのは慢性炎症性関節リウマチ病である。多くの患者で、関節リウマチ発症には 2 つのことが中心的な役割を果たす。1 つは、シトルリン残基に対する自己抗体（抗シトルリンペプチド抗体, ACPAs）の存在であり、これは発症前 15 年に遡って血中で検出が可能である。もうひとつがヒト白血球抗原(HLA)DR アリルであり、これは共有エピトープ(shared epitope)といって関節リウマチを発症する危険が高いことと関連する。なぜこのようなエピトープをもった特定のヒトに臨床的な多発関節炎が生じるのかは明らかになっていないが、外的要因である **ウイルス感染** が引きがねになっている可能性がある。ウイルスと自己反応性の誘導との間の明確な機序が明らかになっているとはとても言えないが、幾つかのヒトや動物に関する研究により、ウイルスが自己免疫疾患を宿主に起こしたり、逆に守ったりすることがわかっており、それは幾つかの因子、すなわち遺伝的背景、感染に対する免疫反応、ウイルス株、ウイルス量、感染の時期などに依存している。

2019 年にはじまった COVID-19 の爆発的感染は SARS-CoV-2 ウイルスによって引き起こされるが、これはさまざまなインフルエンザ様の症状である、嗅覚異常、下痢、骨関節疾患、また重症例ではおそらくはサイトカインストームを引き起こす。われわれは、SARS-CoV-2 感染直後に発症した ACPA 陽性の関節リウマチの一例を報告し、SARS-CoV-2 が臨床的な関節リウマチの活性化因子として働く可能性につき議論する。

明らかな既往歴のない、それまでは健康で BMI が 20 kg/m<sup>2</sup> のフランスマルセイユ在住の 60 歳女性が、2020 年 4 月 27 日、すなわち COVID-19 患者がフランスで多発していた頃に、普通でない脱力感、筋肉痛、腹痛、頭痛をともなう咳嗽を訴えた。2020 年 5 月 1 日に、患者はフランスマルセイユの大学病院の感染症科を受診した。RT-PCR 検査は陽性で、胸部 CT では、胸膜下の病変を主としたすりガラス様陰影と結節影が認められ、軽症の SARS-CoV-2 感染と診断された。患者は ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンを 5 日間、グルコン酸亜鉛を 10 日間投与された。患者の容体は 5-6 日のうちに改善し、繰り返し行

われた（発症から 11 日目）PCR 検査は陰性であった。

2020 年 5 月 21 日、最初の感染から 25 日後に、患者は右手、とくに小指の手中指関節ならびに指骨間関節、に腫脹をともなう痛みを感じた。3-5 日後には関節炎は左第 1 指、さらには右の 2,3 指に及んだ。さらに患者は手に持続する朝のこわばりを自覚した。疼痛が続くので、2020 年 6 月に患者はマルセイユの聖マルゲリート病院リウマチ科を受診し、諸検査を受けた。

2020 年 5 月 1 日の血中抗環状シトルリン化(CCP)2 抗体は測定限界よりわずかに高かった(20 relative units [RU]/ml)が、2020 年 7 月 15 日には 76 RU/ml に上昇した。また、抗 CCP3 抗体は陽性で、5 月 1 日には 450 RU/ml (検出限界は 20 RU/ml)であったが、7 月 15 日には 625 RU/ml に上昇した。また、リウマチ因子は陰性で、その後も検出限界付近を維持した。また、IL-6 値は 5 月 1 日の検出限界 (2 pg/ml) から 7 月 15 日には 31 pg/ml にまで上昇した。

患者の抗核抗体は 1/1280 で、スペックルパターンを呈した(6/8 および 7/15)。また、抗 DNA 抗体は 17 IU/ml (検出限界：15 IU/ml) であった (7/15)。抗シェーグレン症候群関連抗原(SS)A および B は 7 月 15 日に陽性であった。また、抗ペプチディルアルギニンデアミナーゼ (抗 PAD) 4 抗体と抗 PAD3 IgG 抗体は 5 月 1 日以降陽性であった。しかしながら、抗 PAD2 あるいは抗 PAD4 の IgM は陰性であった。

患者の ESR は 97mm(7/15)、CRP は正常から(5/1)18.5mg/L(7/15)へと上昇した。電気泳動ではポリクローナルな免疫グロブリンの増加が見られた。HLA の遺伝子型は古典的な共有エピトープを持っていなかった。

T 細胞の反応を見る検査では、PAD4(7/15)は反応したが PAD2 は反応しなかった。この反応はシトルリン化フィブリノーゲンにみられたが、ナイーブなフィブリノーゲンではみられなかった。フローサイトメトリーでは、PAD4 に特異的な CD4+T 細胞と、PAD4, PAD4 由来ペプチド 8, PAD2 による増殖反応が見られた。

患者の手、手関節、足のレントゲン写真では関節破壊の所見はなかった(7/15)。超音波では、冷滑膜炎がところどころで見られたがドップラー信号は確認でき、びらんの所見はなかった。これらの所見から、患者は ACPA 陽性関節リウマチと診断され、これはアメリカリウマチ学会およびヨーロッパ対リウマチ連合の診断基準を満たしていた。患者は、メトトレキセート(10 mg/week)による治療を言い渡され(7/20)、治療効果は良好であった。一連の経過から、SARS-CoV-2

感染が関節リウマチの発症に関与しているのではないかと考えている。

SARS-CoV-2 感染後の一過性の関節炎の症例は、これまでも報告がある。この患者は、HLA-B27 の遺伝子型を持ち、高尿酸血症もなく、リウマチ因子や APCA が血清中で認められていない。APCA 陽性の関節リウマチ例の報告もあるが、この例では関節症状出現前の自己抗体を測定していない。

今回、われわれは SARS-CoV-2 の感染時から関節炎発症時までの自己抗体を注意深く経過観察した。注目すべきことは、SARS-CoV-2 陽性時にはすでに患者の ACPA は検出されたことである。しかし、患者が関節炎を発症した時にはその数値は実質的に上昇した。感染性のある病原体が関節リウマチの突然の発症をきたすことが知られている。確かに、全身性の炎症反応が炎症性マーカーの増加をきたした可能性は否定できない（例えば、IL-6 や ESR）。しかしながら、ACPA 価の上昇は、関節炎の発症前にエピトープが広がったことを示しており、SARS-CoV-2 感染は、この患者の関節リウマチの突然の発症を早めたと考えられる。

SARS-CoV-2 陽性 2 例の報告では、*HLA-DRB1\*15:01* と *HLA-DQB1\*06:02* との関連を指摘しており、これらがウイルス陽性になりやすい傾向から、防御的 T 細胞の反応に必要なウイルスペプチドの提示が不完全であることを示唆している。同様に、今回の患者では、*HLA-DRB1\*15:01* と *HLA-DQB1* のホモアレルなので、SARS-CoV-2 感染に反応する細胞性免疫の質に影響を与えた可能性もある。また、患者は PAD4 と PAD4 由来のペプチド 8 に対する抗体反応と T 細胞反応性を有していたので、関節リウマチのハプテンキャリアーモデルを支持するものである。

知り得る限りでは、今回の症例は SARS-CoV-2 感染後に発症した ACPA 陽性関節リウマチの初めての報告であり（関節炎発症前後の検体があるという意味で）、感染がエピトープの拡散の引き金になり、臨床的な関節リウマチ症状を引き起こした。

文献

- 1) Perrot L, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. Lancet 2020 doi: 10.1016/S2665-9913(20)30396-9