

厚生省特定疾患対策研究事業

混合性結合組織病に関する研究班

- 混合性結合組織病の病態、治療と抗 U1RNP 抗体に関する研究 -

平成 11 年度 研究報告書

平成 12 年 3 月

主任研究者 近 藤 啓 文

目 次

[I] 主任研究者報告

平成 11 年度総括報告	1
--------------	---

近藤 啓文（北里大学医学部内科）

[II] 分担研究者報告

1. 抗 U1RNP 抗体陽性症例の臨床経過に関するプロスペクティブ多施設協同研究

近藤 啓文（北里大学医学部内科）	5
------------------	---

2. 抗 U1RNP 抗体陽性症例の自然歴に関する研究

岡田 純（北里大学医学部内科）	11
-----------------	----

3. 肺高血圧症を合併した膠原病患者の治療状況に関する検討

吉田 俊治（藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科）	15
--------------------------	----

4. 肺高血圧症に対するステロイド剤の影響に関する検討

吉田 俊治（藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科）	19
--------------------------	----

5. 抗 U1RNP 抗体陽性肺高血圧症の治療反応性に関する検討

岡田 純（北里大学医学部内科）	23
-----------------	----

6. MCTD、特に肺高血圧症におけるクラミジアニューモニエ感染の検討

北里 英郎（北里大学医学部微生物）	28
-------------------	----

7. MCTD における肺高血圧症の研究

原 まさ子（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター）	31
--------------------------------	----

8. 抗 U1-RNP 抗体による血管内皮細胞接着分子・MHC 分子の発現亢進

青塚 新一（国立国際医療センター研究所臨床免疫研究室）	35
-----------------------------	----

9. 膠原病に伴う肺高血圧症症例の抗トロンボモジュリン抗体、抗アネキシン V 抗体の検討

吉尾 卓（自治医科大学アレルギー膠原病科）	40
-----------------------	----

10. ヒト U1snRNP-A 自己抗原に対するマウスでの T 細胞応答に関する研究

三崎 義堅（東京大学アレルギーリウマチ内科）	45
------------------------	----

11. 抗 U1RNP 抗体産生における CD40 リガンドおよび膜結合型 TNF α の意義

-CD40 リガンド欠損 MRL/MpJ-*lpr/lpr* マウスを用いた検討-

三森 経世（慶應義塾大学医学部内科）	48
--------------------	----

12. MCTD および各種膠原病患者血清に対する RNA エピトープの解析

高崎 芳成（順天堂大学膠原病内科）	53
-------------------	----

13. MCTD における出産後マイクロキメリズムに関する検討 第 1 報

大久保光夫（埼玉医大総合医療センター輸血・細胞治療部）	56
-----------------------------	----

[III] 平成 11 年度業績目録

1. 雑誌	61
-------	----

2. 単行本	68
--------	----

[IV] 平成 11 年度班会議プログラム 71

[V] 平成 11 年度分担研究者名簿 73

**Annual Report of the Ministry of Health and Welfare,
Mixed Connective Tissue Disease Research Committee**

Contents

1. Multicenter prospective study of cases with anti-U1RNP antibody alone	10
Hirobumi Kondo (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine)	
2. Natural course of patients with anti-U1RNP antibody -longitudinal clinical and serologic findings-	14
Jun Okada (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine)	
3. A survey on treatment of connective tissue diseases with pulmonary hypertension (PH)	18
Shunji Yoshida (Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine)	
4. Effect of corticosteroid hormone on the pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases	22
Shunji Yoshida (Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine)	
5. Pulmonary hypertension with anti-U1RNP antibody and therapeutic responses	27
Jun Okada (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine)	
6. Detection of anti-chlamydia <i>pneumoniae</i> antibody in the serum derived from mixed connective tissue disease (MCTD) patients	30
Hidero Kitasato (Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine)	
7. Studies on vasoactive factors involved in PH accompanied with MCTD	34
Masako Hara (Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University)	
8. Up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and class II major histocompatibility complex molecules on pulmonary artery endothelial cells by antibodies against U1-ribonucleoprotein	39
Shinichi Aotsuka (Division of Clinical Immunology, Clinical Research Institut)	
9. Thrombomodulin antibodies with collagen-disease-related pulmonary hypertension	44
Taku Yoshio (Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Jichi Medical School)	
10. The analysis of immune response to human U1snRNP-A autoantigen in mice.	47
Yoshikata Misaki (Department of Allergy and Rheumatology, University of Tokyo)	
11. The significance of CD40 ligand (CD40L) and the transmembrane form of TNF α on anti- U1RNP antibody production: studies using CD40L - deficient MRL/MPJ- <i>lpr/lpr</i> mice	52
Tsuneyo Mimori (Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine)	
12. Analysis of a novel RNA epitope recognized by sera in patients with MCTD and connective tissue diseases	55
Yoshinari Takasaki (Division of Rheumatology, Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine)	
13. Analysis of fetal cell microchimerism in the patients with mixed connective tissue disease.	59
Mitsuo Okubo (Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical School)	

[I]

主任研究者報告

混合性結合組織病の病態、治療と抗U1RNP抗体に関する研究

主任研究者 近藤 啓文 北里大学医学部内科 診療教授

研究要旨

混合性結合組織病（以下MCTD）は抗U1RNP抗体を特徴的自己抗体とする疾患であるが、抗体の疾患特異性は必ずしも高くない。抗U1RNP抗体の単独陽性例におけるMCTDの病態との関連を経過を追ってプロスペクティブに解明するため、プロジェクト研究①を開始した。平成11年度は35症例が集積され、その内訳はMCTD、未分化結合組織病などであった。症例の臨床像、各種抗体、HLAのDNAタイピングをデーターバンク化した。抗U1RNP抗体単独陽性例のレトロスペクティブ研究では、MCTDとの強い関連性が示された。

MCTDの主な死因である肺高血圧症の病態について、①クラミジア感染症との関連、②サイトカインの関与、③自己抗体の役割から研究された。一方、肺高血圧症の治療に関してはプロジェクト研究②として、東條班の調査の二次調査として班員内での治療についての調査が行われた。ステロイド薬と免疫抑制薬が改善に寄与している可能性が示唆された。膠原病合併肺高血圧症から、抗U1RNP抗体陽性例を抽出したところ、生存率が高く、治療反応性がよいことも示された。次年度に繋がるものとして、①東條班で行った膠原病合併肺高血圧症の全国調査を継続し、治療を中心とした二次調査を行うための計画、②プロスタサイクリン製剤の膠原病合併肺高血圧症の治療について製薬メーカーとの協議、を行った。

抗U1RNP抗体の産生機序の解明は根本治療に通じる可能性をもっている。三崎はU1-Aに対するT細胞エピトープを検索し、C末梢の断片に対する応答が顕著なことを示した。三森はCD40Lを欠損させたマウスを用いて抗体産生に関与する因子を検討した。高崎はMCTDの患者に抗RNA抗体をランダムRNAライブラリーを用いて見出した。大久保はマイクロキメリズムの存在をMCTD患者で見出し、その発症や増悪に関与する可能性を示した。これらの研究の今後の進展が期待された。

分担研究者 三崎 義堅

東京大学医学部附属病院内科

講師

三森 経世

慶応大学医学部内科

講師

高崎 芳成

順天堂大学医学部膠原病内科

助教授

岡田 純

北里大学医学部内科

助教授

原 まさ子

東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター

教授

北里 英郎

北里大学医学部微生物学

講師

吉田俊治

藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ内科

助教授

大久保光夫

埼玉医科大学総合医療センター輸血部

講師

青塚新一

国立国際医療センター研究所

室長

吉尾 卓

自治医科大学リウマチ膠原病教室

講師

A. 研究目的

混合性結合組織病(mixed connective tissue disease、MCTDと略)は1972年Sharp GCらによって新しいリウマチ性疾患のとして提唱された。その際、抗U1RNP抗体が疾患標識抗体として報告された。MCTDの臨床的特徴は全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性硬化症(SSc)そして多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)のコンポーネントを合わせもつことであった。この点に関しては現在でも大きな変化はないが、抗U1RNP抗体が疾患標識抗体であることは否定された。SLEやSScの一部にも検出されることが判明したからである。しかし本抗体単独陽性症例は共通した臨床的特徴があることも事実である。

MCTDの疾患単位としての独立性については疑問の声が欧米である。一つは臨床経過についてであり、他は抗体の特異性についてである。臨床経過については東條班の研究により、MCTDの独自性が明らかになった。そこで抗U1RNP抗体の単独陽性例を早期から追跡し、その自然歴を明らかにし、MCTDの病態との関連をみることによって、本抗体の臨床的意義を解明することを第一の研究目的とした。

本症の予後を左右する肺高血圧症の病態と治療法の確立を第二の研究目的とした。肺高血圧症の病態あるいは発症機序に関与する因子を抽出して解明し、その結果として新しい治療法の開発に結実できればと考えた。①クラミジアなど微生物感染の関与、②エンドセリン、一酸化窒素、あるいは抗U1RNP抗体などの自己抗体の関与、を解明する。

膠原病のうちMCTDが最も高頻度に肺高血圧が認められることは東條班の全国調査と班員内の調査で明らかになった。この調査に基づき、肺高血圧症合併例の臨床病態、治療及び予後に関する二次調査を本研究班のプロジェクト研究とした。臨床病態と治療経験に基づいた治療指針の作成を2年後の目的とする。

抗U1RNP抗体の産生機序の解明は病因、病態の解明への有力な手掛かりとなるばかりでなく、本抗体の産生を制御することができれば本症の根本的治療につながる可能性がある。4名の分担研究者により4つの異なった分子生物学的手法を用いて研究する。

B. 研究方法

主任研究者と分担研究者で研究班を形成し、班全体でプロジェクト臨床研究を行った。その課題として①

抗U1RNP抗体の臨床的意義について、及び②肺高血圧症の治療、を取り上げた。

プロジェクト研究①:本年度研究者の施設を初診した無治療の抗U1RNP抗体陽性患者を抽出し、その臨床像をMCTD、SLE、SSc、PM/DMの診断基準の項目からなる調査表に記載して登録した。患者血清の抗核抗体を免疫沈降法によって検査し、HLAのDNAタイピングの検索を加えて、データベース化した。登録時から1年毎に3年間の追跡調査を予定している。このプロスペクティブ研究では本抗体単独陽性例と疾患標識抗体併存例を比較して本抗体のMCTDの病態形成における意義を解明する。

これに関連して抗U1RNP抗体単独陽性例のレトロスペクティブな研究も各個研究として行われた。

プロジェクト研究②:平成10年東條班で調査した全国のMCTDなど膠原病諸疾患に合併した肺高血圧症患者について、二次調査として病態、治療予後に関する調査計画を検討した。さらに、分担研究者の施設における肺高血圧症の治療に関する二次調査を行った。本症に合併した肺高血圧症の治療に関して、重点研究事業、特定疾患に伴う肺高血圧症治療研究班と共同で原発性肺高血圧症の適応症が認められて、プロスタサイクリン製剤(エポプロステノール、ベラプロストナトリウム)の治験の可能性を検討した。

各個研究は2つの主な研究課題について行われた。

①MCTDに合併した肺高血圧症の病態:4名の分担研究者によって行われた。患者血清を用いてクラミジア抗体価から感染の可能性の検索、抗トロンボモジュリン抗体の検索、血管内皮細胞を用いてエンドセリンや接着分子などの発現に対するサイトカインや抗U1RNP抗体の影響が検索された。

②抗U1RNP抗体の産生機序の解明:4名の分担研究者がそれぞれ異なった4つの分子生物学的方法(トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス、ランダムRNAライブラリー、マイクロメリズム)によって行われた。

(論理面への配慮)

臨床研究について患者のインホームドコンセントを得てから、採血と検査(抗核抗体の検索、HLAのDNAタイピング)を行うこととした。動物実験に関しては、動物の保護及び管理に関する法律、および実験動物の飼育および保管等に関する基準に留意し、いかなる場合においても実験動物に苦痛、恐怖を与えないように

配慮した。

C. 研究結果

1. 抗U1RNPの臨床的意義

1)プロジェクト研究：分担研究者の施設における抗U1RNP抗体陽性の初診患者でしかもステロイド薬など未使用の例を登録した。その際、臨床所見、検査所見のデーターを得るために調査表を使用した。登録時に抗体検査とHLAのDNAタイピングのための採血を行い、事務局でまとめて検査した。本年度は初年度のため、準備に時間を要し、12年1月までの登録数は27例（3月まで35例）にすぎなかったが、単独陽性群にはMCTDと未分化結合組織病が多かった。疾患標識抗体の併存例を対照群として、これからの経過をプロスペクティブに追求する計画である。症例の集積をさらにすすめて、抗U1RNP抗体陽性例の自然歴に関するデータバンクを作ることを企図している。

2)各個研究：これに関連して、岡田は抗U1RNP抗体単独陽性89例の経過をレトロスペクティブに研究した。平均11年を経過した後でも58%がMCTDと診断されることが示された。MCTDが未分化な病態でないことを明らかにした。

2. MCTDにおける肺高血圧症(PH)の病態と治療

1)プロジェクト研究：平成10年東條班で調査した班員施設での膠原病合併PH例について、治療に関する二次調査が吉田によって行われた。39例のPH例を解析し、ステロイド薬と免疫抑制薬の使用と改善度との間に有意な相関が見出された。

2)PHの治療に関する各個研究：吉田は自験例のPH例の治療成績を解析して、ステロイド薬の有効例を示した。さらにモノクロタリン投与ラットにおけるPHの発症をステロイド薬が抑制することを示した。岡田は膠原病に合併したPH54例を抗U1RNP抗体の有無で2群に分けると抗体陽性群の治療反応性が良いことを明らかにした。

3)PHの病態についての各個研究：北里はMCTDの血管病変、とくにPHとクラミジア感染との関連を解析し、MCTDとくにPH合併例にクラミジア抗体価が高いことを明らかにした。原は肺動脈内皮細胞を用いてエンドセリン、一酸化窒素に影響するサイトカイン、成長因子を検討し、IL-1 α 、IL-18、TGF- β が影響することを見出した。青塚は抗U1RNP抗体によって血管内皮細胞に接着分子およびMHC分子の発

現を誘導されることを見出し、血管病変の発症に関与する可能性を示した。吉尾は抗トロポモジュリン抗体、抗アネキシン抗体がPHの発症に関連するかを検討し、抗トロポモジュリン抗体の関与の可能性を示唆した。

3. 抗U1RNP抗体の産生機序の解明：本抗体の産生機序の解明は各個研究として、4名の分担研究者によって行われた。三崎はヒトU1-Aに対する免疫学的寛容成立の機序をT細胞クローンレベルで解析することを目的として、U1-Aに対するT細胞エピトープを検索した。C末側の断片に対する応答が顕著であることを明らかにした。三森は抗核抗体の産生に重要な共刺激分子であるCD40Lを欠損させたモデルマウスでは抗dsDNA抗体の産生はないが、抗U1RNP抗体の産生が認められることを明らかにし、その産生に膜結合型TNF α -TNF-R2の関与を示唆した。高崎はランダム配列のRNAライブラリーを用いたスクリーニング法でMCTD患者血清と反応するRNA抗原を見出した。新たな抗RNA抗体の存在が示唆された。大久保はMCTD患者で妊娠、出産を契機に発症あるいは増悪した症例についてマイクロキメリズムの有無を検索し、その存在を明らかにした。

D. 考察

本研究班は①MCTDの発症機序、病態を特徴的自己抗体である抗U1RNP抗体の面から明らかにすること、②MCTDの難治性病変である肺高血圧症の病態を追求しながら、治療法の指針を確立すること、③抗U1RNP抗体の産生機序の解明から、その制御を試みることを目的に形成された。3年間の研究計画の初年度にあたるため、目標の達成度は低い、研究の方向は確立した年と評価できる。

MCTDの自然歴を抗U1RNP抗体単独陽性患者のプロスペクティブな追跡から始めることによって明確にする試みは独創的である。この研究によって、自己抗体と疾患の病態の関係が明らかにすることを期待している。初年度のため症例の集積は不充分であったが、データーバンク化を試みる長期研究がスタート出来たと考える。欧米で議論の多いMCTDのリウマチ性疾患単位としての確立に少なくとも貢献できると期待している。

MCTDに合併した肺高血圧症の病態や発症機序の解明は各個研究で行われた。クラミジア感染、IL-1 α な

どのサイトカイン、抗U1RNP抗体、抗トロンボモジュリン抗体の関与が示唆されたが、いずれもその成果が新しい治療法の開発に結実する可能性をもつものであった。臨床研究によってステロイド薬など免疫療法が有効である可能性を示す成績が得られた。これは原発性肺高血圧症と病態は類似しているが、異なる点ではないかと考える。患者に役立つ治療法としてステロイド療法の有効性を検証できればと考える。3年後にMCTDに合併した肺高血圧症の治療指針を作成する。

抗U1RNP抗体の産生機序に関しては4名の分担研究者により、それぞれの方向から検討が進められた。いずれも分子生物学的手法を用いたもので、今年度それぞれに進展がみられた。本抗体の産生機序の解明は他の自己抗体の産生にも応用可能な重要な研究課題である。研究成果がMCTDの根本的治療に応用できればと考えている。一方、原発性肺高血圧症の治療法として確立したプロスタサイクリン製剤のMCTDに合併した肺高血圧症への適応症拡大は本研究班の重要な課題であると位置付けている。重点研究事業、特定疾患に伴う肺高血圧症治療研究班と協力して治験ができればと製薬メーカーと協議している。

E. 結論

MCTDの特徴的自己抗体である抗U1RNP抗体単独陽性無治療患者について、MCTD病態との関連を追求するプロスペクティブ研究を開始した。

MCTDの肺高血圧症に関する研究では、病態に関しては血管内皮細胞を用いた研究やクラミジア感染の関与の可能性などで成果が得られた。治療に関しては、ステロイド薬の有効性を示す成績が得られた。

抗U1RNP抗体の産生機序について4方向から研究が進められ、それぞれ進展がみられた。

[Ⅱ]

分担研究者報告

1. 抗U1RNP抗体陽性症例の臨床経過に関するプロスペクティブ多施設共同研究

主任研究者 : 近藤啓文
分担研究者 : 岡田 純
所属施設 : 北里大学医学部内科

研究要旨

抗U1RNP抗体の臨床的意義とMCTDとの関連を明らかにするために、単独陽性例を抽出し、その自然歴についてプロスペクティブ多施設協同研究を行った。

MCTD 班の班員の施設で1999年1月より12月の間に初診した患者のうち抗U1RNP抗体が陽性症例を全例登録した。ただし、初診前ステロイド薬、免疫抑制薬服用者は除外。登録と同時に、抗U1RNP抗体の性状を免疫沈降法で確認し、HLA DR 抗原を測定した。登録された症例の臨床症状、検査成績、予後を追跡調査する。抗U1RNP抗体単独陽性例と、抗U1RNP抗体陽性でかつ抗DNA抗体または抗Sm抗体陽性例の自然歴をプロスペクティブに比較検討する。

本年度は、症例の登録の1年目にあたる年で、平成11年秋より、登録が開始された。1月30日現在の登録状況は、北里大学病院（20例）、慶応大学病院（6例）、国際医療センター病院（1例）。疾患別内訳は、MCTD 5例、SLE 8例、SSc 2例、シェーグレン症候群2例、UCTD 7例、その他3例であった。

今後、症例数を増やすとともに、2年間以上にわたる経過の追跡調査を行い、抗U1RNP抗体とMCTDの関連についての解析を行う予定である。

A. 目的

MCTDの疾患概念に関しては、国際的なコンセンサスが十分得られていない¹⁾。MCTD自体、一つの膠原病に収束する過程の段階を見ているだけとする考え方もある。MCTDの自然歴や、本疾患の中心的な自己抗体である抗U1RNP抗体陽性例の自然歴に関するいくつかの検討はあるが^{2,5)}、いずれもレトロスペクティブな検討で、対照試験も行われていない。そこで、MCTDの疾患概念をより明確にすると共に、MCTDにともなう臓器病変の出現の過程を明らかにすることを目的に、多施設共同研究により、抗U1RNP抗体単独陽性例の臨床所見、経過、予後を検討する。また、対照として、疾患標識抗核抗体（抗DNA抗体、抗Sm抗体など）が併存した症例を用いる。この研究を通して本抗体単独陽性とMCTDの関連を疾患形成過程を通して明らかにする。

B. 対象・方法

患者登録：1999年1月より12月の間に、共同研究

施設を初診した患者のうち抗U1RNP抗体が陽性症例を全例登録。除外基準として：初診前ステロイド薬および免疫抑制薬服用歴のある患者とする。登録：上記条件を満たした患者について、調査票（表1、2）に従って、症状、検査所見、治療歴を記入して登録する。登録時に採血し、抗U1RNP抗体などの抗核抗体を免疫沈降法で確認し、HLA DR/DQ 抗原をDNAタイピングにて測定する。登録された症例の臨床症状、検査成績、予後を追跡調査する。登録時の抗核抗体の検索で抗U1RNP抗体単独陽性を対象とし、抗U1RNP抗体陽性でかつ抗DNA抗体または抗Sm抗体などを併存する症例を対照としたプロスペクティブ研究を行う。両群間で臨床症状、自己抗体、HLA 抗原、臨床経過の差異について検討する。参加施設は、慶応大学医学部内科、東京大学医学部附属病院内科、順天堂大学医学部膠原病内科、自治医科大学アレルギー膠原病教室、国立国際医療センター研究所膠原病内科、東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター、藤田保健衛生大学医学部感染症リ

ウマチ内科、北里大学医学部内科。

C. 研究結果

表1に示す調査票を各施設に配布し、患者の登録を開始した。平成12年1月30日までの、登録状況を、表3に示した。平成12年1月の時点で、26例の登録があり、17例が抗U1RNP抗体単独群、9例は他の抗体と併存し、対照症群と分類された。併存群例では、抗Sm抗体または抗DNA抗体が陽性で、SLEが大部分であった。疾患としては、表4の如く、MCTDが19%、SLEが31%で、UCTDが27%と多かった。その他は、SSc、シェーグレン症候群などであった。

D. 考察

MCTDの疾患概念をより明確にすると共に、MCTDにともなう臓器病変の出現過程を明らかにすることを目的に、多施設共同プロスペクティブ研究を計画した。抗U1RNP抗体陽性例を単独陽性群と他の疾患特異的抗核抗体併存群にわけ、その自然歴を追跡調査することにより、MCTDの疾患概念が明確になることが期待できる。1999年度が初年度にあたり、プロジェクト研究が開始できたのは、本年11月になってからであった。そのため、まだ登録数、30例弱であった。統計的に十分解析できる症例数を集積させる必要があり、そのためにも、今後、患者登録をさらに進め、100例の症例数を目標として、本プロジェクトを進めて行く予定である。

E. 結論

今後、さらに症例数を増やし、追跡調査を行い、抗U1RNP抗体単独陽性例のプロスペクティブ研究を完成させる。

4.Frandsen PB, Kriegbaum NJ, Ullman S, et al. Follow-up of 151 patients with high-titer U1RNP antibodies. Clin Rheumatol, 1996; 15:254-60.

5.Hoffman RW, Sharp GC, Deutscher SL. Analysis of anti-U1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. Association with HLA and clinical manifestations of disease. Arthritis Rheum, 1995; 38:1837-44.

F. 研究発表

1. 論文発表

1.Kondo H: Anticentromere antibodies and vascular diseases. Intern Med 38 (5); 381, 1999

2.Nishimaki T., Aotsuka S., Kondo H., Yamamoto K., Takasaki Y., Sumiya M., Yokohari R: Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. J Rheumatol 26(11); 2357-2362, 1999

2. 学会発表

1. 近藤啓文: コンセンサスシンポジウム I . 強皮症の主要臓器病変の診断と治療. 第98回日本皮膚科学会総会. 日皮会誌: 109(12); 1836-1837, 1999

2. 是洞桂子、濱名俊也、田中住明、穂坂 茂、遠藤平仁、赤星 透、岡田 純、近藤啓文. 膠原病における在宅酸素療法の有用性. 第43回日本リウマチ学会. リウマチ: 39(2); 319, 1999

文 献

1.Smolen JS, and Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? Arthritis Rheum, 1998; 41:768-77.

2.LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. Arthritis Rheum, 1980; 23: 341-3.

3.Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum, 1999; 43: 76-84.

表 1

[illegible]

表 2

プロジェクト臨床研究		抗U1RNP抗体陽性例調査表							
discoid疹		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
日光過敏症		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
口・鼻潰瘍		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
精神神経症状		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
溶血性貧血		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
尿蛋白0.5g/日以上		SLE				1. あり	0. なし	9. 不明	
細胞性円柱		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
抗DNA抗体 *1		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
抗カルジオリピン抗体 *2		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
ループス アンチコアグラント		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
梅毒反応偽陽性		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
近位部の皮膚硬化		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
指尖癰瘻		SSc				1. あり	0. なし	9. 不明	
上眼瞼部浮腫性紅斑		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
関節背面の紅斑		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
肺高血圧症（確診）		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
肺高血圧症（疑い） *3		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
リウマトイド因子		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
骨・関節エロジオン		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
Sjogren症候群（確診） *4		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
dry eye		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
dry mouth		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
蛍光抗核抗体（型）		均一	周辺	斑紋	核小体	斑紋散在	1. あり	0. なし	9. 不明
蛍光抗核抗体（タiter）						（ ） *5	1. あり	0. なし	9. 不明
抗U1RNP抗体（タiter）						（ ） *5	1. あり	0. なし	9. 不明
抗Sm抗体（方法）		1. あり	0. なし	（ ） *5		1. あり	0. なし	9. 不明	
抗SSA抗体（方法）		自己抗体など			（ ） *5	1. あり	0. なし	9. 不明	
抗SSB抗体（方法）		1. あり	0. なし	（ ） *5		1. あり	0. なし	9. 不明	
抗Topo II抗体（方法）		1. あり	0. なし	（ ） *5		1. あり	0. なし	9. 不明	
抗Jo-1抗体（方法）		1. あり	0. なし	（ ） *5		1. あり	0. なし	9. 不明	
その他の抗核抗体		1. あり	0. なし	（ ） *5		1. あり	0. なし	9. 不明	
低補体血症		1. あり	0. なし	9. 不明		1. あり	0. なし	9. 不明	
死亡 年 月 日 （平成 年）									
主死因 （なるべく具体的に記載して下さい）									
部検 + -									
HLA *6									
免疫沈降法 *6									
*1 陽性の判定は基準値の2倍以上 *2 抗β2GPIカルジオリピン抗体も可 *3 ドップラーエコー上の肺高血圧も含む *4 厚生省診断基準 *5 測定法 *6 研究班本部（北里大学）にて測定									

表 3 . 抗 U1RNP 抗体陽性症例のプロスペクティブ研究登録患者

No	疾患	施設名	年齢	抗 U1RNP		HLA 測定	調査票
				単独陽性	随伴抗体		
1	MCTD	A	24	1		済	済
2	MCTD	A	29	1		未	済
3	MCTD	A	48	1		未	未
4	MCTD	A	25	1		済	未
5	MCTD	A	28	1		済	済
6	SLE	A	25	1		未	済
7	SLE	A	18	0	DNA-Ab(+)	済	未
8	SLE	A	44	0	Sm(+)	済	未
9	SLE	A	33	0	DNA-Ab(+)	未	済
10	SLE	A	33	0	Sm(+)	未	済
11	SLE	A	28	0	DNA-Ab(+)	未	未
12	SLE	A	21	0	DNA-Ab(+)	未	未
13	SSc	A	32	1		未	未
14	UCTD	A	22	0	Sm(+)	済	済
15	UCTD	A	38	1		済	未
16	UCTD	A	25	1		済	済
17	UCTD	A	60	1		済	済
18	UCTD	A	29	1		未	済
19	UCTD	A	50	1		未	未
20	UCTD	A	33	0	DNA-Ab(+)	未	未
21	Discoid lupus	B	39	1		済	済
22	RA	B	63	1		済	済
23	SJS	B	36	1		済	済
24	SLE	B	44	1		未	済
25	SSc	B	50	1	Sci70(+)	未	済
26	SJS	C	30	1		済	済

表 4 登録患者疾患別内訳

疾患名	症例数	頻度(%)	抗 U1RNP 単独陽性
MCTD	5	19.2	100%
SLE	8	30.8	25
UCTD	7	26.9	28
SSc	2	7.7	100
SJS	2	7.7	100
Discoid lupus	1	3.8	100
RA	1	3.8	100
合計	26	100	

MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY OF CASES WITH ANTI-U1RNP ANTIBODY ALONE

Hirobumi Kondo and Jun Okada

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

Disease associated with anti-U1RNP antibody was not well defined. To clarify the clinical entity of MCTD, we conducted a multi-center prospective clinical study in patients with anti-U1RNP antibody.

The study included consecutive patients referred to the centers for evaluation of connective tissue diseases between January 1st, 1999, and December 31, 1999.

During the three years of this study, medical records of clinical and laboratory data will be obtained every year. In addition, a questionnaire is used to identify any illness developed during follow-up period.

All patients with anti-U1RNP antibody were entered to this study, except for the cases treated with corticosteroid. The patients having disease specific antinuclear antibodies such as anti-ds DNA antibody, anti-Sm antibody and anti-topoisomerase I antibody will be entry to the control group. We intended to evaluate anti-nuclear antibody profiles using immunoprecipitation methods at time of start and end of this study. HLA-DR and HLA-DQ loci will be measured by PCR methods.

Twenty six cases were entered at time of this report. Diagnosis of those cases were MCTD (5 cases), SLE (8), SSc (2), Sjögren syndrome (2), UCTD (7) and others (3). Eighteen patients had only anti-U1RNP antibody .

To complete this prospective study, we need to increase the number of cases to be entered.

2. 抗U1RNP抗体陽性例の自然歴に関する研究

分担研究者 : 岡田 純
研究協力者 : 是洞 桂子、岡野 哲郎*、近藤 啓文
所属施設 : 北里大学医学部内科 *北里大学医療衛生学部臨床免疫学

研究要旨

MCTDの病像を明確にするために、抗U1RNP抗体単独陽性例について、その自然歴を検討した。1975年以降、当科を受診した症例の中で他院での治療歴がなく抗U1RNP抗体単独陽性の症例88例を抽出し、臨床症状、検査成績、予後について検討した。男女比は3:85、平均観察期間は 10.6 ± 6.3 年。初診時の診断はMCTD44例(50%)、UCTD16例(18%)、Raynaud病が14例(16%)であったが、最終観察時の診断はMCTDが58例、UCTDが13例、SLEが8例、Raynaud病が6例であった。シェーグレン症候群の合併は24例(27%)に認められた。内臓病変では肺線維症が26例(27%)に、肺高血圧症が11例(12%)に認められた。また経過中に認められた症状としては、三叉神経障害は12例(13%)、無菌性髄膜炎が11例(12%)であった。予後では死亡は5例(6%)で、その内2例が肺高血圧症による死亡であった。抗U1RNP抗体単独陽性例は、最終診断では65%がMCTDと診断された。

抗U1RNP抗体単独陽性例では、経過中に抗U1RNP抗体に特徴的と考えられる症状が出現し、臨床象の特徴は、MCTDの疾患概念に矛盾しないものと考えられた。

A. 研究目的

MCTDはSLE、SSc、PMの臨床像を合わせ持ち、抗U1RNP抗体の認められる疾患として特徴付けられる。1972年にSharpらにより提唱されたが¹⁾、独立した疾患概念としてのコンセンサスが十分得られていない^{2,3)}。MCTDの自然歴や抗U1RNP抗体陽性例の自然歴に関するいくつかの検討はあるが^{4,5)}、一致した成績は得られていない。また、抗U1RNP抗体に関連した固有の臨床症状が存在するか否かも十分明らかにされていない。そこで、MCTDの病像を明確にするために、自験例を用いて、未治療の抗U1RNP抗体単独陽性例の自然歴を検討した。

B. 研究対象と方法

対象患者は1975年以降当科を受診し、初診時に他院でのステロイド治療歴がなく、5年以上経過を観察し得た症例で、抗U1RNP抗体が陽性で抗DNA抗体、抗Sm抗体のいずれも陰性の症例とした。上記の条件を満たす症例、88例を抽出しその症状、検査所見、診断等について検討した。抗核抗体は蛍光抗体法、2重免疫拡散法、ELISAで検出した。88例の男女比は3:

85、初診時の平均年齢は 37.2 ± 11.0 才、平均観察期間は 10.6 ± 6.4 年であった。

各疾患の診断はSLEとSScがACR分類基準、MCTDとPM-DMが厚生省MCTD診断基準により診断した。Raynaud病はRaynaud現象のみの症例とし、UCTD(未分化結合組織病)はRaynaud現象と、その他の結合組織症状を合わせ持ち上記の診断基準を満たさない症例とした。また診断はMCTDの診断基準を満たす症例ではMCTDの診断を優先し分類した。

C. 研究結果

初発症状:初発症状では、Raynaud現象が最も多く、65例(73%)に認められた。ついで、関節痛が12例(13%)、こわばり、発熱が4例(4%)に認められた。初診時にMCTDの診断基準を満たした症例が44例(50%)に認められ、MCTD以外ではUCTD16例、Raynaud病14例、SLE 6例、SSc1例であった。

臨床症状:経過中に出現した主な臨床症状は、表1の如くMCTDの混合所見では、Raynaud現象82例(93%)、指ないし手の腫脹42例(48%)に認められ、その他手指に局限した皮膚硬化、多関節炎、リンパ節腫

脹が多く認められた。また内臓病変では、肺線維症26例(29%)、肺高血圧症11例(12%)にみられた。MCTDの混合所見には挙げられていないが、三叉神経障害は12例(13%)、無菌性髄膜炎は11例(12%)と10%以上みられたのが特徴的であった。胸膜炎、心膜炎は4例(5%)に認められた。シェーグレン症候群の合併は24例(27%)にみられた。

検査所見:観察期間中に認められた検査所見(表2)では、白血球減少60例(67%)、血小板減少17例(19%)、CK上昇31例(35%)、尿蛋白11例(12%)、細胞性円柱8例(9%)、BFP-STs 3例(3%)、リウマトイド因子42例(47%)に認められた。自己抗体では抗SSA抗体が30例(34%)、抗DNA抗体が25例(28%)に認められた。白血球減少、血小板減少とも観察期間中に陽性率が増加し、また抗DNA抗体、抗Sm抗体は一過性に出現がみられた。抗セントロメア抗体は4例に出現し、ANCAも合計4例が観察期間中に陽性となった。このうち2例は半月体形成性腎炎を伴っていた。

初診時・最終観察時診断の推移:初診時でMCTDの診断基準を満たした症例が44例(50%)であったが、初診時にUCTD、Raynaud病、SLE、SScと診断された症例でも最終観察時にMCTDの診断基準を満たした症例は37例中12例(32%)に認められた。抗U1RNP抗体単独陽性例の多くが経過中にMCTDの診断基準を満たすようになることがわかった(図1)。

一方、初診時UCTDと診断され最終観察時までUCTDのまま経過した症例が16例のうち6例、また初診時Raynaud病と診断され最終観察時にもRaynaud病と診断されている症例が14例中4例で認められた。最終観察時の診断基準の陽性率では88例中58例(65%)でMCTDの診断基準を満たした。MCTDの診断基準のみを満たした症例は17例で、その他にMCTDの診断基準と同時にSSc、SLE、PM/DMの診断基準を満たす症例も多数認められた。特にSScの診断基準を同時に満たす症例は22例に認められた。

予後:死亡例は5例(6%)と低値であったが、その死亡原因は肺高血圧症が2例で、この2例は共にUCTDであった。また特発性門脈圧亢進症が1例、lupoid肝炎が原因の食道静脈瘤破裂が1例、壊死性筋膜炎が1例だった。

D. 考察

我々はMCTDの病像を明確にするために抗U1RNP抗体単独陽性例、88例についてその自然経過を検討した。抗U1RNP抗体単独陽性例は、経過観察中にMCTDの診断を満足する例が多く見られることが明らかにされた。しかし、抗U1RNP抗体単独陽性例は同時にSLE、SScなど多くの診断基準を満たし、より多くの混合所見を持つようになることが明らかにされた。一方、抗U1RNP抗体陽性例の経過中に、無菌性髄膜炎、三叉神経障害が比較的高率に出現した⁵⁻⁷⁾。

MCTDは、SScの未分化の病態とする考え方もあるが³⁻⁴⁾、本研究での抗U1RNP抗体単独陽性例の長期経過観察では、最終観察時にはMCTDと同時にSScの診断基準を満たす症例が多くみられ、皮膚硬化や肺線維症などステロイド治療に反応しない症状が残る可能性が推測された。これは、従来の報告と⁵⁻⁷⁾ ほぼ一致した結果と考えられる。

肺高血圧症は予後不良なMCTDの合併症として知られている⁶⁾。特に抗U1RNP抗体との関連が指摘されているが、今回対象とした症例にも11例(12%)の肺高血圧症合併症例が認められ、そのうち2例が死亡していた。しかし、2例ともMCTDの診断基準を満たさず、UCTDとして経過観察されていた症例であり、抗U1RNP抗体陽性例では、早期に肺高血圧症の合併の可能性が示唆された。一方、本研究では初診時に他院での治療歴のある症例を除外したことで、重症例が除かれて、肺高血圧症が少なかった可能性もあると思われる。

その他の合併症では、無菌性髄膜炎、三叉神経障害が高頻度に認められた。どちらもMCTDの診断基準には含まれていないが、無菌性髄膜炎、三叉神経障害を合併した症例は経過中に高率にMCTDの診断基準を満たした。無菌性髄膜炎は、抗U1RNP抗体またはMCTDとの合併の症例報告はある⁸⁻⁹⁾が、抗U1RNP抗体との関連性を明らかにした報告はない。一方、三叉神経障害に関しても、抗U1RNP抗体陽性の強皮症やMCTDとの関連性の報告¹⁰⁾はあったが、抗U1RNP抗体陽性例における出現頻度等は明らかにされていない。今後これらの症状のMCTDの疾患独立性や診断における有用性を明らかにする必要があるものと考ええる。

E. 結論

抗U1RNP抗体単独陽性例では、抗U1RNP抗体に特徴的と考えられる症状が見られ、その特徴は、MCTDの疾患概念に矛盾しないものと考えられた。

文 献

1. Sharp GC, Irvin WS, May CM, et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systematic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. N Engl J Med. 1976 ;295:1149-54.
2. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin Exp Rheumatol. 1999;17:615-20.
3. Smolen JS, and Steiner G. Mixed connective tissue disease : to be or not to be? Arthritis Rheum, 1998;41: 768-77.
4. Frandsen PB, Kriegbaum NJ, Ullman S, et al. Follow-up of 151 patients with high-titer U1RNP antibodies. Clin Rheumatol, 1996;15:254-60
5. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. Arthritis Rheum, 1999 : 42 : 899-909.
6. Mark A. Long-term outcome in Mixed Connective Tissue Disease. Arthritis Rheum, 1999;42:899-909.
7. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. J Rheumatol, 1999;26:816-25.
8. Hoffman M, and Gray RG. Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol, 1982 : 1 : 128-30.
9. Hoppmann RA, Peden JG, and Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. Arch Intern Med. 1991;151:1309-13.
10. Hagen NA, Stevens JC, and Michet CJ. Trigeminal sensory neuropathy associated with connective tissue diseases. Neurology, 1990;40:891-6.

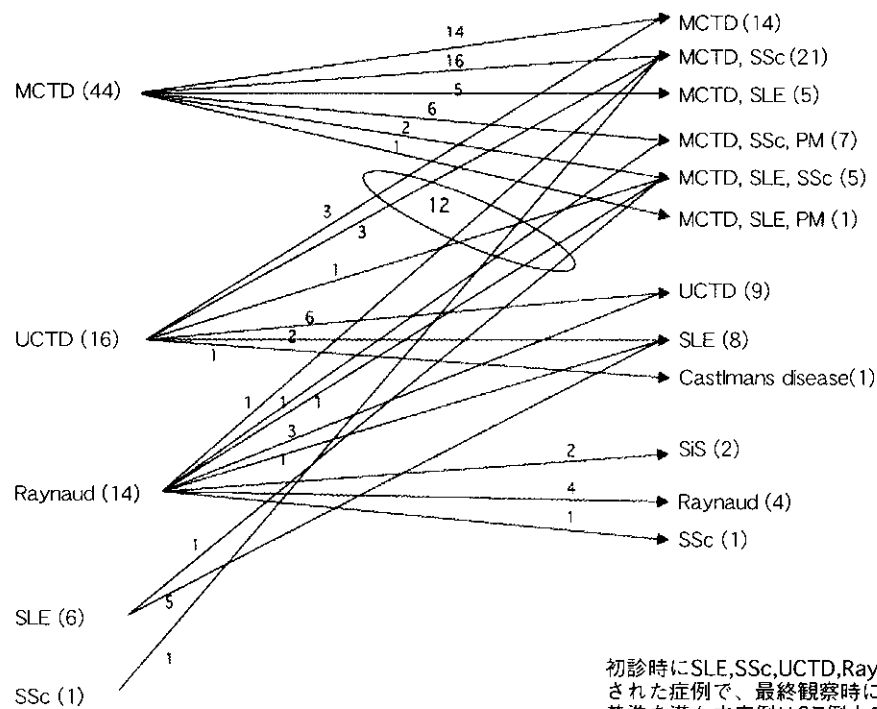
表1. 抗U1RNP抗体単独陽性患者の臨床症状

臨床症状	例数	(%)
Raynaud 現象	82	93
手指に限局した皮膚硬化	53	60
多関節炎	46	52
リンパ節腫脹	46	52
指ないし手の腫脹	42	48
肺高血圧症	11	12
肺線維症	26	29
胸膜炎	4	5
心膜炎	4	5
三叉神経障害	12	13
無菌性髄膜炎	11	12
シェーグレン症候群	24	27

表2. 抗U1RNP抗体単独陽性患者の検査成績

検査成績	初診時例数 (%)	累積陽性率 (%)
白血球減少	51 (58)	60 (68)
血小板減少	9 (10)	17 (19)
リウマトイド因子	36 (41)	42 (48)
抗DNA抗体	0 (0)	25 (28)
抗Sm抗体	0 (0)	7 (8)
低補体血症	1 (1)	11 (13)
抗SSA抗体	15 (17)	30 (34)
抗SSB抗体	1 (1)	2 (2)
抗セントロメア抗体	0 (0)	4 (5)
抗Topoisomerase I抗体	0 (0)	0 (0)
ANCA	0 (0)	4 (5)

図 1



NATURAL COURSE OF PATIENTS WITH ANTI-U1RNP ANTIBODY -LONGITUDINAL CLINICAL AND SEROLOGIC FINDINGS-

Jun Okada, Keiko Koreda, Tetsuroh Okano *, and Hirobumi Kondo

Dept. of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine,

*Clinical Immunology, Kitasato University School of Allied Health Sciences

To clarify the clinical entity of MCTD (mixed connective tissue disease), we investigated the natural course of patients with anti-U1RNP antibody alone.

Methods: Patients with anti-U1RNP antibody alone visited our clinic since 1975 were entried to our protocol. Patients received any corticosteroid or immunosuppressants were excluded and cases whose follow-up period was less than 5 years were also excluded. These 88 patients were studied based on medical records, laboratory data, and autoantibody profiles.

Result: Average observation period was 10.6 ± 6.3 year, and diagnosis at first visit was as following: MCTD 44 cases, UCTD (undifferentiated connective tissue disease) 16, Raynaud disease 14. At the end of the observations, these patients were classified as MCTD 58 cases, UCTD 13, SLE 8, Raynaud disease 6. Number of patients with MCTD was significantly increased during this period. Characteristic clinical features during observation were pulmonary fibrosis 26 cases, pulmonary hypertension (PH) 11, trigeminal neuropathy 12, aseptic meningitis 11. Five patients died and PH was major cause of death (2 cases).

The patients with anti-U1RNP antibody tended to develop MCTD and characteristic clinical feature. These data may support that MCTD is a distinct clinical entity associated with a specific serologic marker.

3. 肺高血圧症を合併した膠原病患者の治療状況に関する検討

分担研究者 : 吉田 俊治¹
研究協力者 : 近藤 啓文², 高崎 芳成³, 原 まさ子⁴,
三崎 義堅⁵, 三森 経世⁶, 深谷 修作¹
所属施設 : ¹藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科
²北里大学膠原病内科, ³順天堂大学膠原病内科
⁴東京女子医科大学膠原病痛風リウマチセンター内科
⁵東京大学アレルギーリウマチ内科
⁶慶應義塾大学リウマチ内科

研究要旨

班員施設の肺高血圧(PH)合併膠原病の治療の状況を把握するため、前回のMCTD班(東條班)で平成10年8月から2カ月間、班員施設を受診した全膠原病患者のPH合併などに関する調査でPH合併と記載されている症例を対象として、治療に重点を置いた2次調査票を送付した。平成10年の班員9施設を受診した全膠原病患者1588例中、48例(MCTD230例中16例、SSc320例中16例、SLE847例中14例、PM/DM154例中0例、重複症候群37例中2例)がPH合併と記載されていた。このうち回収できた39例を解析対象とした。各種薬物療法が行われていたが、ステロイド薬は25例、免疫抑制薬は4例に使用されていた。ステロイド薬使用群は非使用群に比し、PH発症年齢が有意に若年であった。またステロイド薬投与の有無、最大ステロイド投与量、免疫抑制薬投与の有無はいずれも肺動脈圧の改善度と有意に相関していた。以上より、膠原病に合併するPHに対して免疫療法の有効性が示唆された。

A. 研究目的

混合性結合組織病(MCTD)における肺高血圧症(PH)の合併率が他の結合組織疾患に比して高率であることが以前より推測されていたが、前回のMCTD班(東條班)の平成10年度における班内の調査で初めてそれが明らかとなった¹⁾。今期のMCTD班の重要な目標であるMCTD合併PHの治療方針決定の一助にするため、同調査で抽出された患者の治療状況について調査することを目的とした。また原発性PHと異なり、膠原病そのものの疾患活動性に対して免疫療法がなされるため、その状況についても詳しく調査した。

B. 研究方法

1. 対象

前回のMCTD班(東條班)で平成10年8月1日より9月30日までに同班の臨床系班員および研究協力者の所属する施設を受診したMCTD、全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(SSc)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)、重複症候群(OL)のすべての患者を対象とし、ア

ンケート法による1次調査を行った。この中で抽出されたPH症例を対象として、今回治療を中心とした2次調査を行った。

2. 調査方法

アンケート法により、膠原病およびPHの発症年齢と症状、肺動脈圧(PA圧)の測定方法と程度、治療前後のPA圧の変化、最終転帰を主治医に記入してもらった。さらに治療薬を詳細に知るため、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、プロスタグランジン製剤、抗凝固薬、抗血小板薬のほか副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬については種類や投与量を記載してもらった。平成11年11月27日に送付し、同年12月31日を回答期限とした。

3. 統計学的方法

Statviewを用いて、t検定及び χ^2 検定を用いて検討した。

4. 倫理面への配慮

主治医によるretrospective studyのため研究対象者に対する不利益や危険性はない。また得られた