

厚生科学研究費補助金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13年度 研究報告書

主任研究者 近藤啓文

平成14（2002）年3月

目 次

〔Ⅰ〕主任研究者報告	
平成13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共同研究－3年間のまとめ	
岡田 純（北里大学医学部内科）	7
2. 抗U1RNP抗体陽性例のプロジェクト多施設共同研究症例を用いたMCTD診断基準の検証	
岡田 純（北里大学医学部内科）	12
3. 混合性結合組織病臨床調査個人票を用いたMCTD家族内発症の調査	
近藤啓文（北里大学医学部内科）	15
4. MCTD合併肺高血圧症の治療指針（案）	
吉田 俊治（藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科）	18
5. 膠原病患者血清中に認められる抗U1RNP抗体の多様性と出現様式について	
近藤 啓文（北里大学医学部内科）	22
6. MRL/MP-FAS ^{pr} マウスを用いた抗U1RNP抗体産生性Th1細胞の研究	
-Adoptive transferによる臨床病態の変動	
三森 経世（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学）	28
7. 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（東京大学医学部アレルギーリウマチ内科）	33
8. 抗RNP抗体産生機序の解明：MCTDにおける自己抗原RNP-A遺伝子の塩基配列の変異	
大久保光夫（埼玉医大総合医療センター輸血・細胞治療部）	39
9. 混合性結合組織病（MCTD）における疾患活動性と抗TS1-RNA抗体	
高崎 芳成（順天堂大学膠原病内科）	43
10. MESACUP-2 RNPおよび二重免疫拡散法による抗U1RNP抗体の測定－多施設データとの比較検討	
高崎 芳成（順天堂大学膠原病内科）	47
11. 混合性結合組織病（MCTD）におけるp53抗原および抗体の検討	
北里 英郎（北里大学医学部微生物学教室）	51
12. 混合性結合組織病に併発する肺高血圧症発症機序の検討－血管作動性因子発現の解析	
原 まさ子（東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センター）	56
13. 末梢血単核球を用いた膠原病合併肺高血圧症の発症機序に関する研究	
吉田 俊治（藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科）	60
14. 混合性結合組織病（MCTD）の肺高血圧症と可溶性接着分子との関連について	
青塚新一（国立国際医療センター研究所）	65
15. 膠原病に伴う肺高血圧症の予後悪化因子の検討	
吉尾 卓（自治医科大学アレルギーリウマチ科）	71
16. 膠原病肺高血圧症における血漿BNP値、ANP値の有用性に関する研究	
岡田 純（北里大学医学部内科）	76
〔Ⅲ〕平成13年度業績目録	
1. 雑誌	83
2. 単行本	88
〔Ⅳ〕平成13年度班会議プログラム	91
〔Ⅴ〕平成13年度分担研究者名簿	93

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

Contents

1. Natural course of patients with anti-U1RNP antibody-longitudinal clinical and serologic findings Jun Okada (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine).....	11
2. Analysis of three sets of criteria for mixed connective tissue disease Jun Okada (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine).....	14
3. Investigation of familial MCTD from personal case records of the national epidemiologic survey of MCTD Hirobumi Kondo (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine).....	17
4. Preliminary revised therapeutic guideline for pulmonary hypertension in patients with mixed connective tissue disease Shunji yoshida (Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine).....	21
5. Studies on autoantibodies to RNA component of ribonucleoprotein complexes and their clinical significance in patients with systemic autoimmune diseases Hirobumi Kondo (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine).....	27
6. Adoptive transfer study with anti-U1RNP autoantibody-producing CD4 ⁺ αβTH1 clones in MRL/Mp- <i>FAS</i> ^{lpr} mice Tsuneyo Mimori (Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Kyoto).....	32
7. The isolation of anti-human U1RNP-A reactive T cell clones from immunologically normal mice Yoshikata Misaki (Department of Allergy and Rheumatology, University of Tokyo).....	38
8. Analysis of UI-snRNP-A gene variation in patients with anti-RNP-A autoantibody Mitsuo Okubo (Division of Blood Transfusion and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical School)	42
9. Clinical significance of antibodies to TS1-RNA in patients with mixed connective tissue diseases (MCTD) Yoshinari Takasaki (Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine)	46
10. Detection of anti-U1RNP antibodies by mesacup- 2 RNP - comparison with double immunodiffusion performed in multiple laboratories. Yoshinari Takasaki (Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine)	50
11. The detection of p53 antigen and anti-p53 antibody in the serum of mixed connective tissue disease (MCTD) Hidero Kitasato (Department of Microbiology, Kitasato School of Medicine).....	55
12. Role of vasoactive factors in pulmonary hypertension (PH) complicated with MCTD Masako Hara (Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University).....	59
13. Study on the mechanisms in development of pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases using peripheral blood mononuclear cells Shunji yoshida (Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine).....	64
14. Increased serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (sELAM-1) in patients with mixed connective tissue diseases complicated with pulmonary hypertension Shinichi Aotsuka (Division of Clinical Immunology, Clinical Research Institute, International Medical center of Japan)	70
15. Analysis of factors exacerbating the prognosis of patients with pulmonary hypertension accompanied with connective tissue diseases Taku Yoshio (Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Jichi Medical School).....	75
16. Plasma BNP and ANP levels in patients with pulmonary hypertension complicated in connective tissue diseases Jun Okada (Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine).....	81

[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

所属施設 : 北里大学医学部内科

研究要旨

混合性結合組織病 (MCTD : mixed connective tissue disease) は抗U1RNP抗体を必須の自己抗体とする疾患であるが、本抗体の疾患特異性は必ずしも高くない。その臨床的意義とMCTDとの関連をプロスペクティブに明らかにするために、班のプロジェク研究として平成11年度と12年度で抗U1RNP抗体陽性無治療例114症例を登録し、本年度は100例の解析結果と1年間の臨床経過を示した。単独陽性症例 (60例) と他の抗体併存例 (40例) に分けて比較検討した。登録時では単独群と比べ併存群に関節炎、リンパ節腫脹、タンパク尿などSLEコンポーネントの頻度が有意に高く、MCTD診断基準合致例がむしろ多かった。一方、HLAタイピングでは両群に差異がみられた。併存群ではDQB1*0401/02が単独群と比べて低かった。経過観察では1年間では大きな変化は起こらなかった。今後プロスペクティブに症例の経過を見ることにより、MCTDの疾患概念の確立と診断基準の見直しに寄与するものとする。尚、HLA検索で残ったDNAは、新たに同意を得た上で班で保管し遺伝子研究に供することにした。

抗体の産生機序とその制御の解明はMCTDの根本的な治療法の開発につながる。研究班では各個研究として追求された。ヒトU1snRNP-Aトランスジェニックマウス (HuATg) に抗U1RNP抗体産生促進とそれを制御するT細胞が見出され、その機序をクローンレベルで解析が試みられた (三崎)。CD40リガンドを有するあるいは欠損MRL/1prマウスを用いて抗U1RNP抗体の産生を誘導する自己反応性T細胞の分離、クローン化が成功した。そのT細胞クローンを用いてAdoptive transferをしたところ、そのT細胞が抗体産生をヘルプし、病態発現に関与することが明らかになった (三森)。

抗U1RNP抗体陽性患者では、RNP-Aをコードする領域に遺伝子変異が認められ、抗体産生に関与する可能性が示された。産生機序の解明に迫る研究であった (大久保)。

肺高血圧症 (PH) は本症に合併頻度が高く、本症の予後を決定する病態である。その病態形成に関与する因子の解明が研究班の課題の一つであった。本年度はエンドセリン-1、アンジオテンシンIIの重要性が確認された (原)。さらに、血清中の可溶性接着分子がPHで高値なことも明らかになった (青塚)。膠原病合併PHにおいて、血管内皮細胞の活性化に1L-1 β や自己抗体が関連することが示された (吉田、吉尾)。しかし、このうちどの因子が最も重要なのかは不明で、その解明は治療にも関連し今後の課題である。

MCTDを含む膠原病に合併するPHの治療に持続静注プロスタサイクリン製剤の治験が開始された。班としてこれに協力することとなった。PHに対してステロイドの有効性が初年度の班内調査、2年目の全国調査で示された。これに基づきステロイド、薬、免疫抑制薬を早期PHの治療薬として取り入れたPH治療ガイドライン (案) を提案した。

抗U1RNP抗体の測定法の検討として新しいELISAキットが評価され感度が高い測定法であることを確認した (高崎)。本抗体陽性患者の長期間の追跡調査から、経過中に抗体のプロファイルが多様に変化することが判明した。癌抑制遺伝子産物p53抗原がMCTDに出現していることが判明した (北里)。

全国からのMCTD臨床個人調査票の集積から本症の家族発症例を抽出し、10症例の二次調査を行なった。遺伝的背景の研究へと進展すること期待される。

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
京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
教授
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教室
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
教授
大久保 光夫
埼玉医科大学総合医療センター輸血部・細胞治療
講師
青塚 新一
国立国際医療センター研究所
部長
吉尾 卓
自治医科大学アレルギー膠原病教室
講師

研究協力者

塩沢 和子
(財) 甲南病院加古川病院内科
内科医長
山田 秀祐
聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科
助教授
堤 明人
筑波大学医学専門学群膠原病リウマチアレルギー内科
講師
縄田 泰史
千葉大学医学部第二内科免疫学教室
助手
多田 芳史
佐賀医科大学内科
助手
岡野 哲郎
北里大学医療衛生学部臨床免疫学
講師
諏訪 昭
慶応義塾大学内科学教室リウマチ研究室
助手

A. 研究目的

混合性結合組織病 (MCTD) は Sharp らによって 1972年疾患単位として提唱され、我が国では特定疾患に指定され、平成10年度までの東條班の調査研究により特徴的な臨床所見と自然歴、主な死因としての肺高血圧症 (PH) の重要性が明らかになった。欧米では疾患について議論があるが、わが国では重要な膠原病の一つであることが明快になった。

そこで、本症を特徴づける自己抗体である抗 U1RNP 抗体の臨床的意義と病態、遺伝的背景との関

連を抗 U1RNP 抗体陽性無治療例のプロスペクティブ研究によって明らかにし、それに基づいて診断基準の見直しを検討することを第一の目的とした。そのために HLA の DNA タイピングを含むデータベースの作成を試みる。次に抗 U1RNP 抗体の産生機序の解明とその制御の可能性を追求した。MCTD の主な死因である PH の病態を解明して、新しい治療薬 (持続注入プロスタサイクリン製剤) の開発と治療ガイドラインの作成を次の目的とした。

B. 研究方法

1) 抗U1RNP抗体単独陽性例とMCTD: 班プロジェクト研究

分担研究者、及び研究協力者5名の合計14施設において、新たに見出した抗U1RNP抗体陽性無治療患者約100例を登録し、その臨床所見、HLAのDNAタイピングなどをデータベース化した。単独陽性群と他の抗核抗体併存群に分けて臨床経過を追跡する。尚、HLA検索で残ったDNAは、新たに同意を得た上で班で保管し遺伝子研究に供することにした。

2) 抗U1RNP抗体の産生機序: 各個研究:

① モデル動物(トランスジェニックマウス、MRL/lprマウスなど)を用いた研究

② RNP-A 蛋白をコードする遺伝子解析

3) MCTD合併PHの病態解明:

① 血管内皮細胞の活性化因子の検討

② 血清中の可溶性接着分子の測定

③ 膠原病合併PH患者単核球培養上清の血管内皮細胞に対する影響、

④ 膠原病合併PHと自己抗体の関連

4) MCTD合併PHの治療:

① 持続静注プロスタサイクリン(PGI₂)製剤の開発、免疫療法の有効性の評価、

② MCTD合併PHの治療ガイドライン(案)作成の試み

5) MCTDの病態と併存自己抗体の研究:

① 抗U1RNP抗体の新しい測定法の検討

② 抗U1RNP抗体など自己抗体の経時的変化

③ 癌抑制遺伝子産物p53抗原および抗体の検討

④ ランダムRNAライブラリー法を用いた新しい抗RNA抗体の研究

⑤ 家族発症例の調査

倫理面への配慮: 班研究では患者からインフォームドコンセントを得て採血などを行う。HLA抗原検査のため採取したDNAを遺伝子解析のために使用するに当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準じ、各施設の倫理委員会の承認をえて、同意を再取得して使用する。動物実験に関しては、動物の保護及び管理に関する法律などに留意し、実験動物に苦痛・恐怖を与えないように配慮する。

C. 研究結果

1) 抗U1RNP抗体の臨床的意義: 班のプロジェクト研究として初年度と2年目で抗体陽性無治療例114症

例を登録し、本年度は100例の臨床症状、検査所見、HLAのDNAタイピングを含むデータベースを作成した。48症例がMCTDの診断基準を満足した。抗U1RNP抗体単独陽性症例(60例)と他の抗体(抗DNA抗体または抗Sm抗体)併存例(40例)に分けて比較検討した。登録時では単独群と比べ併存群に関節炎、リンパ節腫脹、タンパク尿などSLEコンポーネントの頻度が有意に高く、MCTD診断基準合致例もむしろ多かった。HLAの解析では、抗体陽性群は健康人に比し、DRB1*04, DQB1*0401/02が有意に少なく、併存群ではDQB1*0401/02が単独群に比べても低率であった。DQB1*0301-3が併存群でやや高率であった。すなわち、HLAのDNAタイピングからは両群に差異が認められた。本研究班の第一の研究課題である抗U1RNP抗体陽性無治療例の追跡調査では、最初の1年間で臨床所見に大きな変動は見られなかった。

2) 抗U1RNP抗体の産生機序: ヒトU1snRNP-Aトランスジェニックマウス(HuATg)に抗U1RNP抗体産生促進とそれを制御するT細胞が見出され、その機序をクローンレベルで解析を試みた(三崎)。CD40リガンドを有するあるいは欠損MRL/lprマウスを用いて抗U1RNP抗体の産生を誘導する自己反応性T細胞の分離、クローン化に成功した。そのT細胞クローンをを用いてAdoptive transferをし、そのT細胞が抗体産生をヘルプし、病態発現に関与することを明らかにした(三森)。MCTD患者にRNP-Aをコードする領域に遺伝子変異が認められ、抗体産生に関与する可能性が示された(大久保)。

3) 肺高血圧症(PH)の病態の解明: PHは本症で合併頻度が高く、予後を決定する病変である。その病態形成に関与する因子の解明が重要な課題の一つであった。PHを伴うMCTDでエンドセリン-1, アンジオテンシンIIの重要性が確認された(原)。さらに、血清中の可溶性接着分子(sICAM-1, sELAM-1)がPHを伴うMCTDで高値なことも明らかになった(青塚)。膠原病合併PH患者単核球培養上清が肺動脈血管内皮細胞を刺激してエンドセリン-1の産生を増加させるが、その因子としてIL-1βが示唆された(吉田)。PHの進展には内皮細胞を活性化する自己抗体との関連が示された(吉尾)。さらに血漿BNP値がPH病態を早期に現す指標であることが示された(岡田)。

4) MCTDを含む膠原病に合併するPHの治療: 原発性PHの治療薬である持続静注PGI₂製剤(フローラン)の治験が開始された。病態が類似しており、その効果

により生命予後の改善が期待される。班としてこれに協力することとなった。PHに対してステロイドの有効性が初年度の班内調査、2年目の全国調査で示された。これに基づき班内で検討し、ステロイド薬、免疫抑制薬を早期PHの治療薬として取り入れたPH治療ガイドライン(案)を提案した。

5) MCTDの病態と併存自己抗体の研究: 抗U1RNP抗体の測定法の検討として、新しいELISAキットが評価され感度が高い測定法であることを確認した(高崎)。本抗体陽性患者の長期間の追跡調査から、経過中に抗体のプロファイルが多様に変化することが判明した(岡野)。癌抑制遺伝子産物p53抗原がMCTDに出現していることが判明した(北里)。その意義は検討中である。新しいRNA抗体(TSI-RNA抗体)がMCTDに認められ、臨床的意義が明らかになった(高崎)。全国からのMCTD臨床個人調査票の集積から本症の家族発症例を抽出し、10症例の二次調査を行なった。遺伝的背景の研究へと進展すること期待される。

D. 考察

本研究班の第一の研究課題である抗U1RNP抗体陽性無治療例のプロスペクティブ研究はデータベースが成立し、追跡調査が2年目に入った。登録時の解析では単独陽性群が併存群とは明らかに異なる臨床的なsubsetを形成することは示されなかったが、HLAのDNAタイピングからは両群の差異が認められた。このことは、抗U1RNP抗体陽性例の臨床像はMCTDに関連し、特異な臨床像が存在することが確認された。MCTDの診断基準の妥当性については抗体陽性例の面から再検討する必要があると考えられるが、診断基準の検証、改訂が可能になるには今後の長期間の追跡調査が必要である。初年度の岡田による抗U1RNP抗体単独陽性例のプロスペクティブ研究はMCTDの疾患独立性を支持すると同時に、抗U1RNP抗体に関連した臨床症状が存在することを確認した。本抗体陽性例の長期経過、陰性化した症例の独特な臨床所見と他の自己抗体のプロファイルから、抗体と臨床所見、遺伝的背景との密接な関連が示唆された。

抗U1RNP抗体陽性患者のHLAタイピングが終了した後で、残ったDNAを用いたゲノムに関連する研究をするためには倫理委員会の承認が必要である。しかし、承認された施設は約半数である。使用が承認された北里大学で採取されたDNAを用いて大久保分担研究者により研究が開始された。

抗U1RNP抗体の産生機序の研究は各個研究として行われ、それぞれ進展がみられた。抗原の一部をコードする遺伝子に変異が認められた(大久保)。本抗体産生動物モデルを用いて抗体産生機序の解明がそれぞれ進められ、三崎、三森分担研究者は制御の可能性を示した。しかし、産生機序とその制御の研究は未だ始まったところである。

MCTDの予後を決めるPHの病態に関連する因子の解明がエンドセリン、自己抗体、サイトカインの面から進展した。しかし、どの因子が重要なのかの評価はできていない。

PHの治療に関し、免疫療法とPGI₂製剤の有用性が検討された。前者は班内の調査と全国疫学調査、そして動物モデルでステロイド療法の有用性が示された。しかし、エビデンスレベルとしては残念ながら低い。後者は膠原病PHを対象に治験が開始された。ステロイド療法、フローランを含むMCTD合併PH治療ガイドラインの案を作成した。原発性PHのガイドラインと異なる点は早期、軽症PH症例にはMCTDの活動性がなくてもPHに対してステロイドを試みるとしたことである。この点については今後のエビデンスの積み重ねによる検証が必要である。

MCTDはわが国では疾患単位として確立しているが、欧米ではその疾患概念に関して議論がある。その理由の一つは、抗U1RNP抗体の発現頻度がわが国で高いためと考えられる。MCTDは疫学調査や臨床個人調査票の集積から4000名以上の患者が存在し、わが国では広義の膠原病オーバーラップ症候群の主要な部分を占める重要な疾患である。本疾患の研究成果は国際的には充分評価されにくい、わが国からの研究成果の発信は重要である。特に、抗体の発現機構の解明に進展がみられたことは学術的成果であり、その制御が新しい治療の開発に結びつく可能性が考えられる。生命予後に直結するPHの発症リスクの最も高い疾患として、PHの早期発見、早期治療を可能にする疾患として社会的に重要な意義を持っている。持続注入PGI₂製剤(フローラン)の治験が開始され、患者の予後に貢献することが期待される。

E. 結論

1) 抗U1RNP抗体陽性患者のデータベースの作成とプロスペクティブ研究が開始された。抗体とMCTDの病態との密接な関連が示された。

2) 抗U1RNP抗体産生機序の解明が動物モデルと抗

原をコードする遺伝子解析から進展した。

3) PHの病態形成にエンドセリン-1、サイトカイン、接着分子、自己抗体の関連が示唆された。

4) PHのステロイド療法を含む治療ガイドライン(案)を作成した。

F. 健康危機管理情報

MCTDに関連する情報はなかった。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[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 3年間のまとめ

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

研究要旨

【目的】抗U1RNP抗体単独陽性例について、その自然歴を多施設でプロスペクティブ研究を行い、抗U1RNP抗体陽性例の臨床像とMCTDとの関連を明らかにする。【方法】MCTD班の班員の施設で1999年1月より2001年3月まで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。登録時に、抗U1RNP抗体は性状を免疫沈降法で確認、HLA-DR, DQを測定する。登録された症例の臨床症状、検査成績、予後を1年毎に追跡調査する。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抗体陽性例を対照としてプロスペクティブ研究を行う。本研究は12共同研究施設で行う。【結果】登録は、114例で、その内調査票が回収され解析可能症例は100例であった。疾患別内訳は、MCTD 39例、SLE 25例、UCTD 14例、SSc 7例、Sjögren症候群7、RA 7 その他1例であった。初診時の年齢は40.7 ± 15.9歳で男性が4例含まれていた。経過観察期間は抗U1RNP抗体単独例(60)で1.09 ± 0.91年、併存群(40)例では1.13 ± 0.84年で、両群間に差は認められなかった。抗U1RNP抗体単独陽性群は、60例で、対象となる抗DNA抗体または抗Sm抗体陽性例は40例であった。単独群と、併存群40群では、多関節炎、リンパ節腫大、顔面紅斑は併存群でそれぞれ67.5%、45.0、42.5と単独群に較べ有意に多かったが、強皮症および筋炎のコンポーネントの症状には有意差はなかった。一方、検査成績では、タンパク尿は併存群で20%、単独群の1.7%に較べ有意に多く、抗DNA抗体82.5%、抗Sm抗体52.5%、抗SSA抗体57.5%と高率にみられた。また、リウマトイド因子の出現も併存例に57.5%、低補体血症も45.0%と単独群に比べ有意に多かった。HLAの解析は80例で施行し、併存群では健常人に比し、DQB1*0401/2が有意に少なく、DQB1*0301-3は併存群でやや高率であった。併存群ではステロイド治療群が多く、治療により、症状の軽快をみとめた症例は多かった。【結論】従来のMCTDおよび抗U1RNP抗体陽性例の臨床像に一致していたが、随伴する抗体の有無では、SLE以外の症状では差はなかった。さらに前向き調査を進め、抗U1RNP抗体の臨床的意義を明らかにする。

A. 目的

MCTDの自然歴や本疾患の中心的自己抗体である抗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、いずれもretrospective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症状、検査成績、予後を検討することを目的に、平成12年からブ

ロジェクトを開始してきた。対照として、患特異性抗核抗体の共存を認める症例を用いる。この研究を通して本抗体単独陽性がMCTDの疾患形成に関与するかを明らかにする。昨年度に引き続いて、症例の集積状態および登録された疾患の臨床像を検討した。

B. 研究方法

共同研究施設12施設対象とした患者登録は1999年

1月より2001年3月の間に、共同研究対象施設を初診した患者のうち抗U1RNP体が陽性症例を全例登録した。除外条件として：初診前1年以上の間ステロイド薬および免疫抑制薬服用歴のある患者とした。登録：上記条件を満たした患者について、調査票に従って、症状、検査、治療歴を記入し登録する。同時に登録時に採血し、抗U1RNP抗体の性状を免疫沈降法で確認し、HLA-DR/HLA-DQをDNAタイピングにて確認した。登録された症例の臨床症状、検査成績、予後を調査票に基づき追跡調査を1年ごとに調査する。3年目には再度採血し、この時点の抗核抗体の抗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抗体陽性例を対照としたプロスペクティブ研究で、両群間で臨床症状、自己抗体、HLA、予後等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、国立加古川病院内科、聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科、筑波大学医学専門学群膠原病リウマチアレルギー内科、千葉大学医学部第二内科学教室、佐賀医科大学内科、北里大学医学部内科。HLA DR/ DQの検索にあたっては、患者からの同意を文書にて取得することとした。

C. 研究結果

114例の登録があり、調査票が回収されたのは104例、HLA等の検査用の検体が提出されたものは80症例であった。100例が今回臨床症状の解析が可能であった。その結果を表1に示した。MCTD 39例、SLE 25例、UCTD 14例、SSc 7例、Sjögren 症候群 7、RA 7 その他1例であった。初診時の年齢は 40.7 ± 15.9 歳で男性が4例含まれていた。経過観察期間は抗U1RNP抗体単独例(60)で 1.09 ± 0.91 年、併存群(40)例では 1.13 ± 0.84 年で、両群間に差は認められなかった。

次に、出現する自己抗体により、単独群と、併存群40群(抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗topoisomerase I抗体のいずれかが陽性)にわけて検討した。レイノー現象は、単独群で76.7%と非単独群72.5%と有意差はなかった。一方、多関節炎、リンパ節腫大、顔面紅斑は併存群でそれぞれ67.5%、45.0、42.5と単独群の46.7%、16.7、18.6に較べ有意に多かった。しかし、強皮

症および筋炎のコンポーネントの症状には有意差はなかった。肺高血圧症は併存群10%と単独群に比べやや多かった。一方、検査成績では、タンパク尿は併存群で20%、単独群の1.7%に較べ有意に多く、抗DNA抗体82.5%、抗Sm抗体52.5%、抗SSA抗体57.5%と高率にみられた(表1)。また、リウマトイド因子の出現も併存例に57.5%、低補体血症も45.0%と単独群に比べ有意に多かった。

次に、HLAの測定が終了している80例でHLA-DR、HLA-DQの頻度について解析した。今回は対照として、第12回国際HLAワークショップの日本人のHLAの頻度を用いた。HLAでは、併存群では健常人に比し、DRB1*0401/4/5、およびDQB1*0401/2が有意に少なく、DQB1*0301-3は併存群でやや高率であった(表4)。DRB1*0405-DQB1*0401ハプロタイプが18例みられ、この群はSLEよりはSSc関連症状を多く有し、抗SSB抗体は逆にみられなかった。

D. 考察

抗U1RNP抗体陽性例の多施設プロスペクティブ研究を開始後⁵⁾、本年度で3年目となり目標の114症例の達成した。本年度の報告では、臨床成績が利用できた100症例で検討した。

中間の臨床症状の解析では、抗U1RNP抗体単独陽性例は、MCTDの疾患概念に一致した臨床症状を有することを確認できた。本研究では、対照として、抗U1RNP抗体非単独例すなわち抗U1RNP抗体以外に抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗Topoisomerase I抗体等を有する症例としたが、単独例に比し症例数がやや少なかった。両群の臨床症状では、共通項目では頻度に差はなかったが、SLEに関連した症状は併存群に多かった。これは、併存群に入れた理由のほとんどが、抗DNA抗体または抗Sm抗体が陽性であったためと考えられる。しかし、強皮症関連症状、筋炎関連症状に関しては両群で差がなかったことは、抗U1RNP抗体の出現が、MCTDに関連した混合所見を呈する可能性があることが確認された。

自然歴に関する症状の変化に関しては、対象症例の経過観察期間が両群との平均1年であり、現時点では、明らかなあらたな症状の出現を認めたものはなかった。しかし、副腎皮質ステロイド薬を使用した症例では、SLE関連症状の、筋炎関連症状の消失を認めた。

患者の遺伝子解析に関して、厚生労働省、文部科学省から、患者インフォームドコンセント基準の提言に

対応し、この基準に基づいた書式にて患者からの同意をとり、患者の権利および保護につとめるようにした。

HLAの解析が行われた80例の解析では、併存群では健常人に比し、DRB1*0401/4/5、およびDQB1*0401/2が有意に少なく、DQB1*0301-3は併存群でやや高率であった。今回は、両群間でHLAの有意な差を認めたものはなかった。一方、DRB1*0405-DQB1*0401ハプロタイプが18例みられ、この群はSLEよりはSSc関連症状を多く有し、抗SSB抗体は逆

にみられなかった。これらのHLAの頻度は、従来の報告^{7,8)}と基本的な差は認められず、今後は、自然歴の検討の資料として検証して行く予定である。

E. 結論

従来のMCTDおよび抗U1RNP抗体陽性例の臨床像に一致していたが、随伴する抗体の有無では、SLE以外の症状ではさはなかった。さらに前向き調査を進め、抗U1RNP抗体の臨床的意義を明らかにする。

表1 抗U1RNP抗体陽性例の背景因子

症例数	抗U1RNP抗体単独例		併存群	
	60		40	
観察期間(年)	1.2 ± 0.89		1.13 ± 0.84	
疾患名				
MCTD	18	30.0	21	52.5
SLE	13	21.7	12	30
UCTD	12	20.0	2	5
SSc	6	10.0	1	2.5
RA	5	8.3	2	5
Sjogren Syndrome	5	8.3	2	5
Overlap Syndrome	1	1.7	0	0

表2 抗U1RNP抗体と臨床症状

症状	抗U1RNP抗体単独例		併存例		P-value
	60		40		
	No	%	No	%	
レイノー現象	46	76.7	29	72.5	N.S.
指ないし手の腫脹	38	63.3	25	62.5	N.S.
多発関節炎	28	46.7	27	67.5	0.04
リンパ節腫	10	16.7	18	45.0	0.004
顔面紅斑	11	18.3	17	42.5	0.015
手指に限局した皮膚硬化	25	41.7	19	47.5	N.S.
近位部の皮膚硬化	6	10.0	4	10.0	N.S.
肺線維症	11	18.3	12	30.0	N.S.
食道運動低下	14	23.3	9	22.5	N.S.
筋力低下	9	15.0	8	20.0	N.S.
筋原性酵素上昇	10	16.7	9	22.5	N.S.
肺高血圧症	2	3.3	4	10.0	N.S.
Sjogren症候群	17	28.3	12	30.0	N.S.

表3 抗U1RNP抗体と検査成績

検査成績	U1RNP抗体単独例 N=60		併存例 N=40		P-value
	No	%	No	%	
尿蛋白陽性	1	1.7	8	20.0	0.005
白血球減少	22	36.7	23	57.5	0.04
血小板減少	0	0.0	3	7.5	N.S.
抗DNA抗体	0	0.0	33	82.5	0.0001
抗Sm抗体	0	0.0	21	52.5	0.001
抗SSA抗体	15	25.0	23	57.5	0.001
抗SSB抗体	4	6.7	7	17.5	N.S.
抗Topo-I抗体	0	0.0	2	5.0	N.S.
抗Jo1抗体	0	0.0	0	0.0	N.S.
その他の抗核抗体	10	16.7	8	20.0	N.S.
リウマチ因子	19	31.7	23	57.5	0.01
低補体血症	4	6.7	18	45.0	<0.0001

表4. 抗U1RNP抗体とHLA

HLA allele	健常人 ^a N=307	単独陽性群 N=50	併存群 N=30	P-value
DRB1				
0101-2	5.1%	7.0%	10.0%	
0201	0.0	1.0	0	
0401/4/5	22.6**	23.0	15**	0.02
0501	0.0	1.0	0.0	
0601	0.0	1.0	0.0	
0701	0.5	1.0	0.0	
0801-5	12.3	13.0	10.0	
0901	14.9	15.0	16.7	
1001	0.5	0.0	1.7	
1101-4	2.6	0.0	3.3	
1201-2	5.1	1.0	1.7	
1301-6	8.2	4.0	0.0	
1401/4/5	8.2	7.0	10	
1501-4	19.0	19.0	18.3	
DQB1				
0201	1.3	1.0	0.0	
0301-3	29.0	26*	36.7*	0.054
0401-2	15.6**	18.0	5**	0.05
0501-4	10.7	13.0	13.3	
0601-5	32.2	26.0	23.3	

* 12th International Histocompatibility Workshop.

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.
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.
6. 近藤 啓文, 岡田 純: 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. 平成11年度厚生省MCTD班研究報告書. 2000.
7. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J and Inoko H: Clinical correlations with HLA type in Japanese patients with connective tissue disease and anti-U1 small nuclear RNP antibodies. Arthritis Rheum 1996;39:938-42.
8. Dumortier H, Abbal M, Fort M, Briand JP, Cantagrel A and Muller S: MHC class II gene associations with autoantibodies to U1A and Smd1 proteins. Int Immunol 1999;11:249-57.

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

Okada J and Kondo H

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

Disease associated with antiU1RNP antibody were not well defined. To clarify the clinical entity of MCTD, we planned a multicenter prospective clinical study in patients with antiU1RNP antibody.

The study included consecutive patients referred to centers for evaluation of connective tissue diseases between January 1, 1999, and March 31, 2001.

At the time of the follow-up evaluation, clinical data will be obtained. The patients again will undergo physical examinations. In addition, the questionnaires will be administered to all the center to obtain the clinical and laboratory data about the patients.

Method. All patients with antiU1RNP antibody were entered to this study except cases which have history of corticosteroid treatment. The patients having disease specific antinuclear antibodies such as anti DNA antibody, antiSm antibody and anti-topoisomerase I antibody will be entry to the control group. We evaluate antinuclear antibody profiles using immunoprecipitation methods at time of start and end of this study. HLA-DR and HLA-DQ loci. will be examined by PCR methods.

Results: One hundred fourteen cases were entered this study and 100 cases were used for the analysis. Diagnosis of those cases were MCTD(39 cases), SLE (25), SSc(7), Sjögren syndrome(7), RA (7), UCTD(12), and others (1). The numbers of cases with antiU1RNP antibody alone was 60, and 40 others (co-existing group) were cases with disease specific antinuclear antibody.

There were no significant difference of clinical findings of SSc and myositis component between antiU1RNP antibody alone group and co-existing group, which are showing more SLE components because this group had anti DNA antibody or antiSm antibody. During observation period we could not find development of new symptoms. In HLA analysis of 80 cases, frequency of DQB1*0401/2 was significantly low in co-existing group compared with normal healthy control.

In this prospective study, it is suggested that there is no significant difference of clinical symptoms of MCTD between two groups. We need to complete this study to clear the entity of MCTD.

2. 抗U1RNP抗体陽性例のプロジェクト多施設共同研究症例を用いたMCTD診断基準の検証

分担研究者 : 岡田 純
研究協力者 : 濱名 俊也、石川 章、近藤啓文
所属施設 : 北里大学医学部内科

研究要旨

【目的】抗U1RNP抗体単独陽性例を用いて、MCTDの診断基準の有用性を明らかにする。

【方法】MCTD班の参加施設でプロスペクティブ研究を行った症例を対象とした。100例の抗U1RNP抗体陽性患者を対象に各MCTDの診断基準の特異性と感度を検討した。

【結果】主治医がMCTDと判定した39例を基準として、厚生省MCTD診断基準では46例、SharpのMCTD診断基準では24例、Alarcon-SegoviaのMCTD診断基準では52例が診断を満たしていた。厚生省は特異度55.7%、感度48.7%、Sharpは特異度20.8%、感度17.0%、Alarcon-Segoviaは、特異度52.4%、感度58.9%であった。

次に、抗U1RNP抗体単独群と、他の抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体等を同時に有する併存例について、各診断基準満足度を検討した。SLEの分類基準の陽性率は、併存例が70%と単独群11.7%に比べ有意に高率であった。多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)、SScの分類基準では両群ともほぼ同率で、差はなかった。

【結論】MCTDと診断する基準は一定せず、3種類の診断基準も敏感度で異なっていた。MCTDの診断基準の再検討が必要と考えられた。

A. 目的

抗U1RNP抗体は、MCTDはSharpにより提唱された抗U1RNP抗体陽性の自己免疫疾患であるが、その疾患概念はまだ確立していない。Sharpをはじめ種々の診断基準が提唱されているが、いずれが妥当かは充分検証されていない⁽¹⁻⁴⁾。今回、未治療の抗U1RNP抗体陽性例を無作為に抽出し、この患者を対象として、診断基準の妥当性を検討した。はじめ自己免疫疾患に認められる。この抗体陽性患者の臨床経過を追い、MCTD診断基準を満たすか調査した。

B. 対象・方法

1999年1月より2001年3月の間に協力14施設を初診し、抗U1RNP抗体陽性例を抽出し、その臨床所見およ

び検査結果を基に解析した。各施設の主治医の診断に基づいて、MCTDの厚生省、Sharp、Alarcon-Segoviaの各MCTD診断基準⁽¹⁻⁴⁾との一致を検討した。又、抗U1RNP抗体単独例と、SLEやSScに特異的な抗核抗体の併存例についても、MCTDの各診断基準、SLE、SSc、PMの診断基準^(5,6)に関しても検討した。

C. 結果

登録された症例で解析可能な100例の抗U1RNP抗体陽性患者を対象に検証した。主治医判定による診断は、MCTD 39例、SLE 25例、SSc 7例、UCTD 14例、シェーグレン症候群 7例、慢性関節リウマチ 7例、SLEとSScのoverlapが1例であった。主治医がMCTDと判定を

基準として、各MCTDの診断基準の特異性と感度を検討した。

厚生省MCTD診断基準では46例、SharpのMCTD診断基準では33例、Alarcon-SegoviaのMCTD診断基準では52例が診断を満たしていた。厚生省は特異度55.7%、感度48.7%、Sharpは特異度20.8%、感度17.0%、Alarcon-Segoviaは、特異度52.4%、敏感度58.9%であった。

次に、抗U1RNP抗体単独群と、他の抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体等を同時に有する併存例について、各診断基準満足度検討した(表1)。SLEの分類基準の陽性率、併存例が70%と単独群11.7%に比べ有意に高率であった。これは、併存する抗体として、SLEの分類基準に採用されている抗DNA抗体、抗Sm抗体の存在によるものと考えられる。しかし、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)、SScの分類基準では両群ともほぼ同率で、差はなかった。これは、抗U1RNP抗体が存在することが、SScやPM/DMの症状を来しやすいことを示唆する。MCTDの診断基準の比較でも、併存群の方が、むしろ陽性率は高く、抗U1RNP抗体が存在することが、意味があり、付随する抗体の出現は、MCTDの混合所見の臨床症状では差がないことが確認された。また、今回はSharpの基準の適応にあたっては、抗U1RNP抗体の抗体価評価せず、抗U1RNP抗体が陽性の場合には1項目陽性として検討した。

D. 考案

未治療の抗U1RNP抗体陽性例を対象に、厚生省、Sharp、Alarcon-Segoviaの各MCTD診断基準の検証を行った。各MCTD班の参加施設の担当医の診断を基準とし、厚生省、Sharp、Alarcon-Segoviaの診断基

準は各症例の調査票の結果から診断基準を満たすかを検討した。今回の対象は全て抗U1RNP抗体例であるため、基本的には、特異性と感受性を評価することは出来ないが、診断基準相互の有用性の評価は可能と考え検討した。それぞれの診断基準に合致した症例は、46例、24例、52例であった。Sharp診断基準が24例と非常に低い陽性率となった。これは、Sharp診断基準では、筋炎、肺病変、Raynaud現象、手指の硬化、抗U1RNP抗体の5つの項目のうち4項目を満たしていないと確定診断に至らない。このうち、筋炎と肺病変のどちらかの項目が必須となるため陽性率が低いと思われた。また、診断基準で抗Sm抗体を除くとなっており、この2点のため症例数が限定されると思われる。これに対し、厚生省とAlarcon-Segovia診断基準では、臨床所見および検査データより診断が可能でありこのため、症例数が多くなっていると思われる。厚生省診断基準では抗Sm抗体、抗DNA抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体がある場合には慎重に評価するという付記があり、今回はこれらの抗体陽性は除外とはしなかった。抗Sm抗体、抗DNA抗体、抗Scl-70抗体を持たない抗U1RNP抗体単独陽性患者は60例であった。

次に、抗U1RNP抗体単独陽性例と、併存例とに分け、診断基準の検証を行った。単独群では、SLEの分類基準を満たす症例が有意に多かった。これは、併存群に抗DNA抗体、抗Sm抗体が多かった影響と考えられる。一方、SSc、PMの診断基準では両群に差はなかった。このことは、SLEに関連する抗体が陽性でも、SSc、PMの症状に影響しないことが示唆された。また、単独群では、このうち厚生省診断基準では23例、Sharp診断基準では15例、Alarcon-Segovia診断基準では30例

表1. 抗U1RNP抗体と診断基準の合致率

診断基準	単独群(60)		併存群(40)		p-value
	%	No	%	No	
SLE分類基準	11.7	(7)	70.0	(28)	0.001
SSc強皮症分類基準	23.3	(14)	27.5	(11)	n.s.
PM厚生省診断基準	6.7	(4)	7.5	(3)	n.s.
厚生省診断基準	38.3	(23)	57.5	(23)	n.s.
Sharp診断基準	25.0	(15)	42.5 *	(17)	n.s.
AS診断基準	51.7	(31)	55.0	(22)	n.s.

AS: Alarcon-Segovia

* 抗DNA抗体、抗Sm抗体の除外基準は適応せず

が診断を満たしていた。

E. まとめ

抗U1RNP抗体陽性例を対象とすると、主治医がMCTDと診断した症例でも3種類のMCTDの診断基準との一致率低く、MCTDの診断基準の再検討が必要と考えられた。

文 献

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 23:581-590,1980.
2. Alarcon-Segovia D. Symptomatic Sjögren's syndrome in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 3:191-195,1976.
3. Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 16:328-334,1989.
4. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 52:148-159,1972.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277,1982.
6. 粕川禮司. 東條毅混合性結合組織病の手引き. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班 昭和58年度研究報告書:79-92,1986.

ANALYSIS OF THREE SETS OF CRITERIA FOR MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Okada J, Hamana T, Ishikawa A and Kondo H
Dept. of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

Objects: We will clarify the usefulness of three different sets of criteria for mixed connective tissue disease (MCTD) using patients with antiU1RNP antibody who were selected in MCTD multi-center study.

Methods: Patients with antiU1RNP antibody were collected in the MCTD multi-center study performed in this MCTD research committee was used for this study. We analyzed the specificity and sensitivity of three different criteria for MCTD in 100 patients.

Results: Included were 39 patients with MCTD, 25 with SLE, 14 with UCTD, 7 with SSc and others. The sensitivity of three sets of criteria was 48.7%, 17.0%, 58.9% (Japanese, Sharp, and Alarcon-Segovia respectively), and the specificity was 55.7%, 20.8%, 52.4%.

Next, we compared the criteria for SLE, SSc, and PM/DM in the two groups between the anti-U1RNP antibody alone group (alone group) and the antiU1RNP antibody with other disease specific ANAs like antiDNA antibody group (associated group). SLE criteria fulfilled 70% in associated group but only 11.7% in alone group. However, other criteria for SSc and PM/DM were satisfied in same ratio between two groups.

Conclusion: Three sets of th clinical criteria for MCTD showed difference sensitivity. It is suggested that the new criteria for MCTD should be developed and evaluated.

3. 混合性結合組織病臨床調査個人票を用いた MCTD 家族内発症の調査

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

研究要旨

目的 : MCTD の臨床調査個人票を対象に家族内発症の実態を明らかにする。
対象および方法 : 臨床調査個人票の2000年分のMCTDデータベースを対象とした。その総数は3626名で、この中からMCTDの家族内発症例を検索した。抽出された症例に対して、家族発症の確認の2次調査票発送し調査した。
結果 : 臨床調査個人票からのMCTD例は3626例で、このうち家族内発症の記載のあるものは、16例であった。この症例の所属する16施設に2次調査を依頼し12施設より回答が得られた。その結果、重複例を10家系がみられた。親子例が7家系で、1例をのぞいてすべてMCTDどうしの家族内発症であった。姉妹例2、その他が2例であった。MCTDの家族の発症率は、3656例中19例で、0.52%の頻度であった。
結語 : MCTDにおいても家族内発症がみられ、これらの症例を対象とした遺伝的な検討の可能性の展望が開けた。

A. 目的

多くの自己免疫疾患で、遺伝的素因が推測され、家族内発症が報告されている¹⁾。しかし、MCTDにおける家族内発症の実態は不明である^{2,3)}。MCTDにおいても、その発症には遺伝的な素因の関与が推測され、その同定は、病態の把握、治療法の開発にも非常に重要である。

特定疾患では、臨床調査個人票が全国の都道府県から班長のもとに送られ、電子媒体化されている。これによって本症と診断された患者の臨床所見などの集計が可能になった。1998年度にMCTDの全国的に統一された臨床調査個人票が新たに作成され、1999年度より用いられている。この中に、家族内発症の有無が記載されるようになった。そこで、本研究では、MCTDの臨床調査個人票を対象に家族内発症の頻度を調べ、更に2次調査として、調査票から提出主治医に対して、アンケート調査を行い、その詳細を明らかにする。

B. 対象・方法

全国45都道府県から調査個人票が集計された2000年新規申請分と更新分のデータベースを対象とした。その総数は3626名で、この中からMCTDの家族内発症例を調査した。抽出された症例に対して、家族発症の確認の2次調査票発送し調査した。

C. 研究結果

1. 臨床調査個人票からのMCTDの家族内発症。
全申請症例は3626例で、このうち家族内発症の記載のあるものを検索したところ、16例が抽出された。その組み合わせを、表1に示す。
2. 2次調査からの家族内発症例の検討
上述の16施設に2次調査を依頼し12施設より回答が得られた。その結果、表2の如く、重複例を10家系がみられた。親子例が7家系で、1例をのぞいてすべてMCTDであった。姉妹例2家系、その他が1家系見つかった。MCTDの家族の発症率は、3656例中19例

で、0.52%の頻度であった。

D. 考察

自己免疫疾患の多くは、polygene diseaseでいくつかの遺伝的な素因が関与していることが推測されている。近年、遺伝学の進歩に伴い、膠原病の中でもSLEでは、多くの遺伝子の異常が報告されている^{1,4)}。発症に関与する遺伝子を同定し、この遺伝子の制御により疾患のコントロールが期待されている。そのためには、疾患の発症に関わる遺伝子の同定が不可欠である。MCTDの遺伝的な背景を明らかにするには家族内発症例から疾患感受性遺伝子を同定することである。しかし、本邦では、MCTDの家族内発症の症例報告^{2,3)}はほとんどなく、この手法が可能であるか不明であった。そこで、特定疾患の個人調査票に基づき、MCTDの家族内発症の有無を検討した。

2次調査の結果、0.5%に家族発症例が確認されたが、この頻度が、MCTDの真の家族内発症率を示しているかは不明である。しかし、これらの症例をもとに、疾患感受性遺伝子を解析する方向性が得られたものと考えられる。今後は、これらの患者の主治医を通じて、患者の同意が得られれば、遺伝子解析を行い、MCTDにおける疾患感受性遺伝子の解析を進める。

E. 結論

全国からのMCTDとして申請された臨床調査個人票からの調査で、家族内症例の存在が確認され、今後の疾患感受性遺伝子解析の方向性が得られた。

文 献

- 1.Ahmad YA and Bruce IN: Genetic epidemiology: systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2001;3:331-6.
- 2.Ramos-Niembro F and Alarcon-Segovia D: Familial aspects of mixed connective tissue disease (MCTD). I. Occurrence of systemic lupus erythematosus in another member in two families and aggregation of MCTD in another family. *J Rheumatol* 1978;5:433-40.
- 3.Shiiki H, Miyagawa S, Dohi K, Yamada H, Hanatani M and Ishikawa H: Anti-nuclear RNP antibodies in two sisters. *Br J Dermatol* 1985;113:617-22.
- 4.Rao S, Olson JM, Moser KL, et al.: Linkage analysis of human systemic lupus erythematosus-related traits: a principal component approach. *Arthritis Rheum* 2001;44:2807-18.

表1.

症 例	診 断 名	
	本 人	対 象
親子例		
1	MCTD	MCTD
2	MCTD	MCTD
3	MCTD	MCTD
4	MCTD	MCTD
5	MCTD	MCTD
6	MCTD	MCTD
7	MCTD, RA	SLE
姉 妹		
8	MCTD	MCTD
9	MCTD	MCTD
いとこ		
10	MCTD	MCTD