MCTDにおいては必発であり、血管収縮因子の関与が示唆される。また、これらの因子は、血管収縮作用のみではなく、血管平滑筋細胞や線維芽細胞に対して増殖作用を有していることが報告されている[1,2]。このことは、血管の収縮と同時に血管内膜の細胞性肥厚をもたらすことが推定され、血管内腔の狭小化に関与していることが示唆された。さらに、肺高血圧症を呈しているMCTDでは、呈していない症例と比較し、ET-1の産生が有意に高値であった。肺高血圧症を呈している症例は、より血管収縮因子の産生が亢進していることが考えられた。

一方、血管収縮作用に拮抗的に働くとされる一酸化窒素(NO)は、肺高血圧症を呈していなMCTD症例では、血清中で上昇していた。MCTDでは、ET-1, AgIIの過剰産生により、血管収縮作用を発揮すると同時に、NOSの産生を誘導し、NO産生を亢進させていることが示唆された。このNOの過剰産生は、血管拡張作用の面からは、病態改善に有益と考えられる。しかし、NOは、生体内では非常に不安定な因子であり、スーパーオキシドを介し、組織傷害に働く。このことは、MCTDの臨床症状の形成にNO過剰産生が関与している可能性があると我々は考えている。興味深いことに、肺高血圧症を呈するMCTD症例ではNO産生増加がみられなかった。この点は、MCTD患者の肺高血圧症合併の有無による決定的な違いであると考えている。血管収縮因子が過剰に産生されるにもかかわらず、血管拡張因子であるNOが誘導されないことにより、血管の収縮は、より強く継続されることが推測される。この現象は、MCTDが肺高血圧症を発症する過程に大きく寄与している可能性がある。1995年に、本態性肺高血圧症(PPH)では、肺動脈でのNO合成酵素の発現低下が生じていることが報告された[3]。NOの産生は、NO合成酵素(NOS)により制御されており[4]、NOS産生低下により、PPHではNO合成が減少している症例がある。NO合成酵素(NOS)には、3種類あり(NOS-1, -2, -3)、PPHで発現低下が報告されているのは、NOS-3である。NOS-1, -3は、正常の状態では、構成的に血管内皮細胞より発現されていて、血管のトーヌス調節に関与している[5]。しかし、発現量は常に一定であり、刺激によって産生が亢進されることは少ない。一方、NOS-2は、構成的な発現量は少ないが、炎症性のサイトカインやET-1などの刺激により、発現亢進が認められる[6]。MCTDの関節炎、発熱、筋炎の症状には、炎症性のサイトカインの関与が推定されている。炎症性サイトカインがMCTDの病態に関与していれば、NOS-2の発現を介してNO産生が引き起こされると考えられる。しかし、肺高血圧症を併発する症例では、NOの発現が亢進していないことより、炎症性サイトカインが誘導されているにもかかわらず、NOSの発現が誘導できない状態が存在する可能性がある。この病態の一つの説明として、NOSの遺伝子に多型が存在し、その多型によりNOS遺伝子の転写が抑制されている可能性を考えている。この仮説が正しければ、NOSの遺伝子多型を確定することにより、肺高血圧症の発症する可能性を早期に判断することが可能となる。

今後、このNOの産生が誘導されない機序を解明することが、MCTDに合併する肺高血圧症の病因解明および新たな治療法確立に貢献できると考えている。

E. 結論

MCTDでは血管収縮因子、血管拡張因子ともに産生が亢進しており病態への関与が示唆された。一方、肺高血圧症を合併した症例では、ET-1が著明に高値を示していたにもかかわらず、血清中NOの増加はみられなかった。NO合成の低下が血管の収縮、細胞増殖を惹起し、肺高血圧症の発症に関与している可能性が生じた。

文　献

1. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. Arthritis Rheum 34: 978-83, 1991
2. Crawford DC, Chobanian AV, Brecher P. Angiotensin II induce fibronectin expression associated with cardiac fibrosis in the rat. Circ Res 74: 727-39, 1994
3. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Eng J Med 333: 214-21, 1995
4. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 43: 109-42, 1991
5. Palmer RM, Andrews T, Foxwell NA, Moncada S. Glucocorticoids do not affect the induction of a novel calcium-dependent nitric oxide synthase in rabbit chondrocytes. Biochem Biophys Res Commun 188:209-15, 1992
6. Farrell AJ, Blake DR. Nitric oxide. Ann Rheum Dis 55: 7-20, 1996

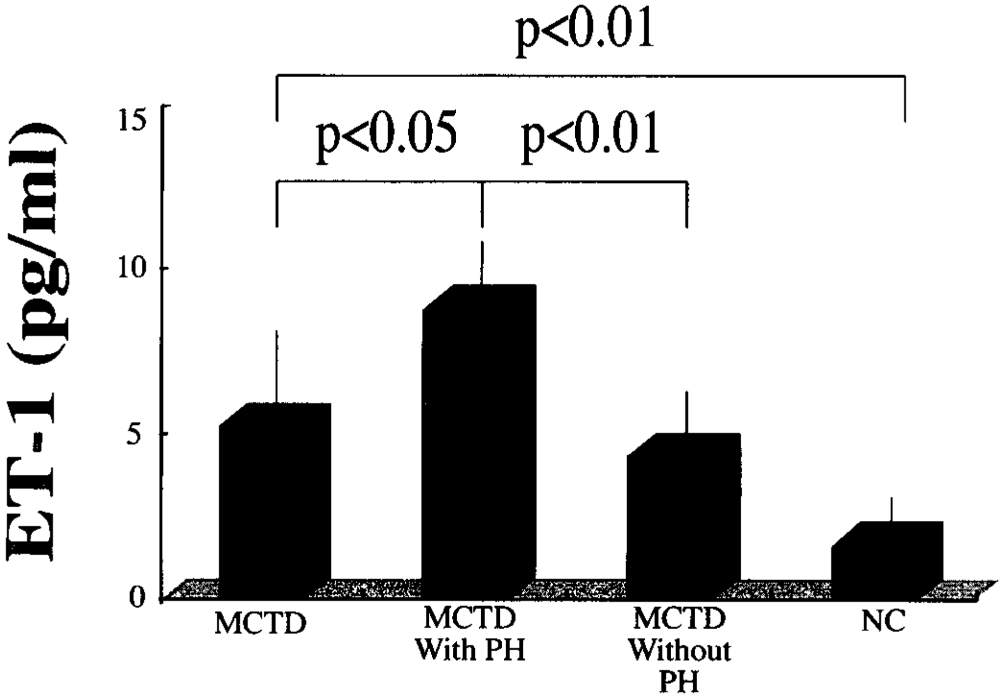

図1. 血漿中エンドセリン(ET)-1濃度
PH：肺高血圧症

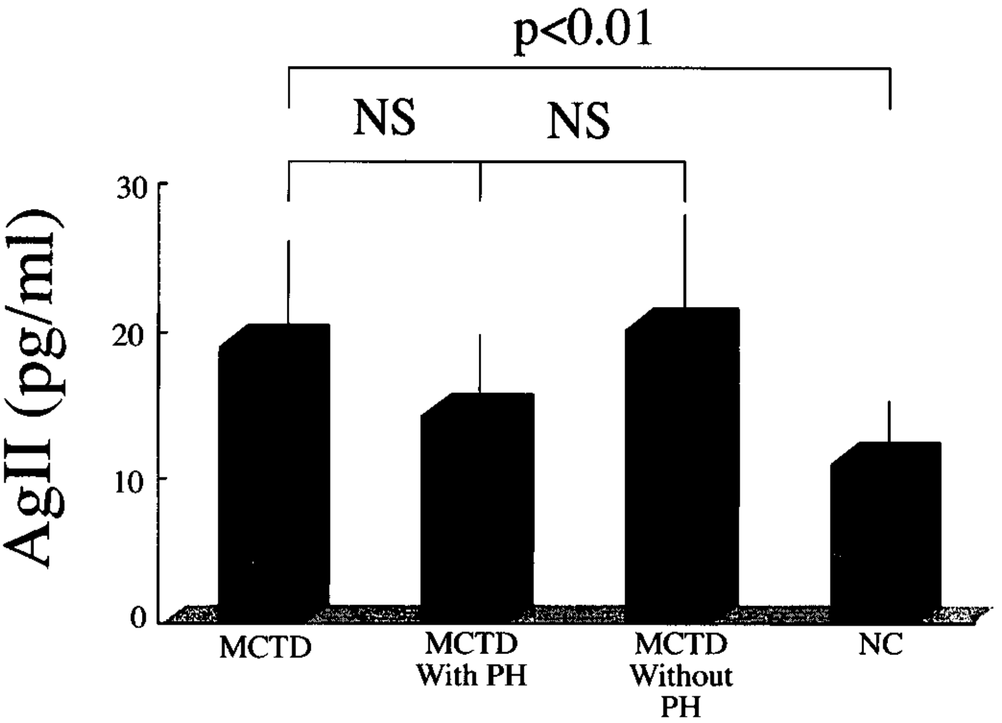

図2. 血清中アンギオテンシン(Ag)Ⅱ濃度
PH：肺高血圧症

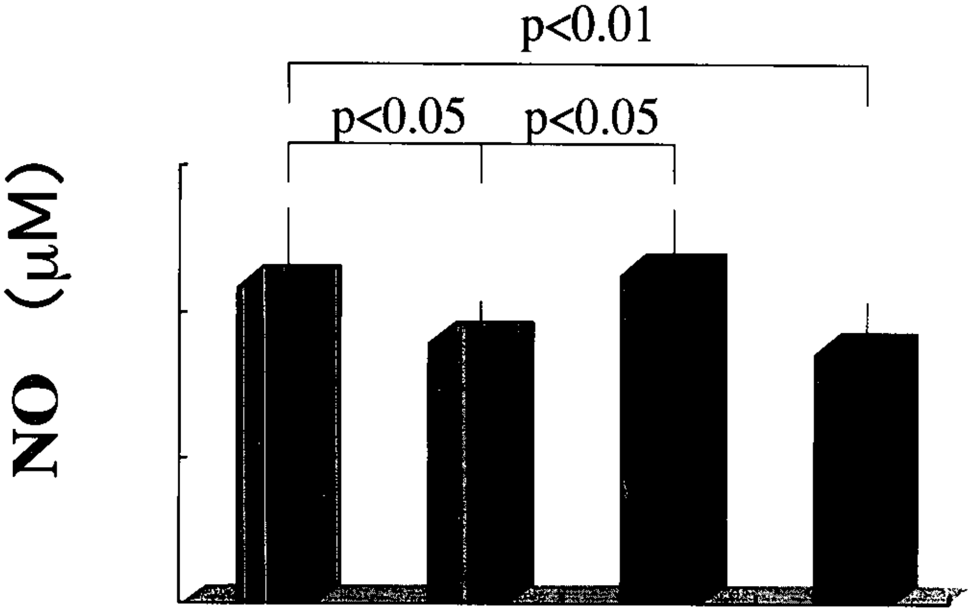

図3.　血清中一酸化窒素(NO)濃度
PH：肺高血圧症

ROLE OF VASOACTIVE FACTORS IN PULMONARY HYPERTENSION (PH) COMPLICATED WITH MCTD

Masako Hara, Yasushi Kawaguchi

Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University

MCTD is a connective tissue disease characterized by the presence of anti-U1RNP antibody in patients' sera. Although the pathogenesis of MCTD is still obscure, it is well known to be implicated in vascular damages including pulmonary hypertension (PH), suggesting that the vasoactive peptides may play a crucial role in the pathogenesis of MCTD. In this study, we measured endothelin (ET)-1, angiotensin (Ag)II, and nitric oxide (NO) in circulating peripheral blood of patients with MCTD. ET-1 levels in plasma of MCTD were significantly higher than those of normal donors. Serum AgII levels were also significantly higher in MCTD than those in normal donors. On the other hand, NO levels in sera of MCTD with PH were similar to those of normal controls, although NO levels of MCTD without PH were significantly increased compared to those of normal controls. These results indicated that the vasoconstrictive factors were increased in MCTD irrespective of the complication with PH and that there was a significant difference in the production of vasodilating factor (NO) between MCTD with and without PH.

Our observations suggest that the abnormal regulation of NO might be involved in the pathogenesis of PH complicated with MCTD.

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

分担研究者　：　吉田　俊治
研究協力者　：　片山　雅夫、小松八千代、深谷修作
所属施設　　：　藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科

研究要旨

【目的】膠原病合併肺高血圧症(PH)患者(PH群)の末梢血単核球(MNC)が培養肺動脈血管内皮細胞（PAEC）および同平滑筋細胞（PASMC）の増殖に及ぼす影響について各種サイトカインやET-1などから検討した。【方法】PH群11例を対象とし、患者末梢血より単核球分画を採取しその培養上清をPAECおよびPASMCに添加し増殖活性をみた。また、同時に、各種サイトカインに対する中和抗体を添加し、増殖活性に与える影響について検討した。【結果】PH群のMNC培養上清を添加したPAEC培養上清中のET-1濃度はPHのない膠原病患者(非PH群)に比して有意に高値であった（28.7±4.4 vs. 20.3±5.9ng/ml)。PH群のMNC培養上清は、非PH群に比し、PAECおよびPASMCの増殖活性を有意に亢進させていた。PAEC、PASMCともに、抗IL-1β抗体添加時には、PH群のMNC培養上清による増殖促進作用が、非PH群に比し有意に抑制されていた。【結語】PH群のMNCからPAECのET-1産生を促進する因子、またPAEC並びにPASMCを増殖させる因子が産生されていることが明らかとなった。さらにこの因子の少なくとも一部にはIL-1βが関与していると考えられた。

A. 研究目的

膠原病に合併する肺高血圧症（PH）は、病理学的には、肺動脈、細小動脈の内膜、中膜の狭小化を生じている。この内膜、中膜の肥厚には種々のサイトカイン、増殖因子の関与が考えられている。そのうち、エンドセリン（ET）がPHの病態に関与するとの報告がなされている[1)]。ETは血管に対して強力な血管収縮作用を有しているほかに、血管平滑筋の増殖作用をもっていることがわかってきている。また、炎症性サイトカインの一種であるtumor necrosis factor-α（TNF-α）やinterleukin-1β（IL-1β）、interleukin-6（IL-6）などが、PHに関与するとの報告も複数みられている[2)]。これらETなどの血管作動性因子やサイトカインが肺動脈の構成細胞である内皮細胞や平滑筋細胞に働いてPHの発症に関与している可能性が考えられる。

また、前年度までの研究で膠原病性PHに対してステロイド薬などの免疫療法が有効である可能性が示唆され、その発症機序に免疫学的機序の関与が考えられている。しかし、膠原病性PHの発症機序は未だ不明である。

そこで我々は、膠原病に合併したPH発症における免疫学的機序の関与を明らかにするために、膠原病合併PH患者の末梢血単核球が培養肺動脈構成細胞、すなわち肺動脈血管内皮細胞（pulmonary artery endothelial cells；PAEC）および肺動脈平滑筋細胞(pulmonary artery smooth muscle cells；PASMC）の増殖に及ぼす影響について各種サイトカインやET-1などの液性因子の面から検討した。

B. 研究方法

1） 対象は、PH合併膠原病患者11例、その内訳は混合性結合組織病（MCTD）5例、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus;SLE)5例、強皮症(systemic sclerosis；SSc)1例である。また、PH非合併膠原病13例(MCTD3例、SLE9例、SSc1例)、正常人8例を対照とした。

2） 患者末梢血より単核球分画を採取し、0.1%牛血清アルブミン含有DMEM（0.1%BSA/DMEM)に浮遊させた（5×10^5cell /ml/well)。これを24時間、37℃、5%CO_2条件下で培養し、その培養上清を採取し使

用するまで－80℃にて凍結保存した。

3） PAEC（Clonetics 社製）及 PASMC(Clonetics 社製)を12well プレートに、1×10⁵cell/ 2ml / well まき、0.1%BSA/DMEM 2mlで2回medium change し、その後専用培地1mlに変換した。ここに0.1%BSA/DMEMで10倍希釈した2）の上清を1.0ml加え、24時間、37℃、5%CO_2条件下で培養した。一部はこのまま培養上清を採取し、ET-1濃度をET-1測定キット(和光社製）で測定した（図1）。他の一部はcell proliferation ELISAセット（アマシャム社製）を用いて増殖活性をみた。

4） 2）の培養上清中の活性物質の性状検索のため、各種サイトカイン中和抗体、すなわち抗IL-1β抗体、抗interleukin-2（IL-2）抗体、抗IL-6抗体、抗TNF-α抗体（いずれもMBL社製）を3）において2）の培養上清を加えるときに同時に添加して(最終濃度0.2μg/ml)、あとは同様に増殖活性を調べた。

C. 結果

1） PAECからのET-1分泌に及ぼす患者単核球培養上清の影響

正常人、PH非合併膠原病患者、PH合併膠原病患者の単核球培養上清を添加したPAEC培養上清中のET-1濃度はそれぞれ、25.0±6.3ng/ml(n=5)、20.3±5.9ng/ml(n=6)、28.7±4.4ng/ml(n=6)で、PH合併膠原病患者においてPH非合併膠原病患者に比し有意に高値であった(図1)。

2） PAEC及びPASMCの増殖活性に及ぼす患者単核球培養上清の影響

正常人、PH非合併膠原病患者、PH合併膠原病患者の単核球培養上清を添加したPAECの増殖活性のO.D.値はそれぞれ、0.369±0.169(n=8)、0.415±0.208(n=13)、0.647±0.189(n=11)であった(図2)。すなわちPH合併膠原病患者の単核球培養上清は、その他の群に比し、PAECの増殖活性を有意に亢進させていた。PASMCに対しても同様の成績であった（図2)。

3） PH合併膠原病患者の末梢血単核球培養上清のPAEC、PASMC増殖促進作用に及ぼす各種サイトカイン中和抗体の影響

1)の増殖活性促進因子の性状を調べるため、各種抗サイトカイン中和抗体を添加した。PASMCでは、抗IL-1β中和抗体添加時には、PH合併膠原病患者の単核球細胞培養上清による増殖促進作用が、他の2群に比し有意に抑制されていた（図3）。一方その他の抗サイトカイン中和抗体存在下では、明らかな増殖活性の変化はなかった。

PAECでも、PH合併膠原病患者の単核球細胞培養上清による増殖促進作用は、抗IL-1β中和抗体存在下で、PH非合併膠原病患者のそれに比して、有意に抑制されていた。PASMCの時と同様にその他の抗サイトカイン中和抗体では明らかな差は認められなかった。

D. 考察

今回の研究では、PH合併膠原病患者の末梢血単核球からPAECのET-1産生を促進する因子が産生されていること、また同じ末梢血単核球からin vitroでPAEC並びにPASMCを増殖させる因子を産出していることが明らかとなった。さらにこの因子の少なくとも一部はIL-1βがになっていると考えられた。

ETは1988年真崎・柳沢らにより発見された21残基のアミノ酸より構成されるペプチドである。血管内皮細胞のみでなく、心臓、肺、腎臓などあらゆる臓器でETの産生がみられているが、肺はその主要臓器である。その前駆体からET変換酵素によって活性体へと変換され、種々の臓器に対して広範に生理活性を有している。ETには3つのイソペプチドが存在し、そのうち、ET-1は生体内でもっとも血管収縮作用の強い物質である。PHにおいて血中ET-1濃度が高値であることが報告されており、私どもも膠原病患者の内、右室負荷所見のあるものに有意にET-1が高値あることを報告してきた[3]。Giaidらは、PH患者の肺組織において肺動脈内皮でのET-1のmRNAおよび染色性の増強がみられることをそれぞれ、in situ hybridization法および免疫組織化学法を用いて示した。

ET受容体にもETA、ETB受容体の2種類のサブタイプが存在することが知られている。このうち、血管平滑筋細胞には主にETA受容体が存在し、ET-1がETA受容体に結合することにより、血管平滑筋細胞の収縮が惹起されることが知られており、肺組織内でのET-1の上昇が肺動脈の収縮維持、肺動脈圧の上昇に関与すると推定される。また、ET-1は血管平滑筋細胞の増殖に関与することが知られており、今回の検討でPH合併膠原病患者の末梢血単核球よりPAECからのET-1産生を促進する因子が産生されていたことから、ET-1がPHの一因となっているものと考えられた。

また、膠原病に合併するPHの病理学的所見として、肺動脈、細小動脈の内膜、中膜の肥厚がみられている。この内膜、中膜の肥厚には、肺動脈を構成する血管内

皮細胞や平滑筋細胞の増殖が関与している。今回のin vitroの検討で、PH合併膠原病患者の末梢血単核球培養上清中にPAEC並びにPASMCを増殖させる因子が産出されていることが明らかとなった。上記で述べたET-1以外にも、種々のサイトカインや増殖因子がPAECあるいはPASMCの増殖に関与すると考えられている。少なくともその一つとして、IL-1βが両細胞の増殖に関与していることが、TNF-αやIL-1β、IL-6に対する中和抗体を用いた検討で示唆された。

一部のPH患者血清中に炎症性サイトカインが高値であることが報告されている[4]。IL-1βは、ET-1や内皮細胞を増殖させる血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor)の産生を促進することが知られている[4]。また5-リポキシゲナーゼなどの炎症関連酵素が原発性PH患者の肺の小動脈に有意に大量に見られることなどから、局所の炎症そのものがPHの病態に関連しているともいわれている[5]。末梢血単核球細胞は免疫担当細胞であり、膠原病患者のPHの病態形成に免疫学的機序の関与が推測される。今後、この末梢血単核球からの増殖因子をさらに解析し、IL-1βとの異同を確認すると共に、PHの病態との関連、治療への応用の可能性を検討することが重要と思われる。

E. 結論

本研究では、PH合併膠原病患者の末梢血単核球培養上清中にPAECからのET-1産生を促進する因子が産生されていることがわかり、このET-1上昇が膠原病患者におけるPHに関与している可能性が考えられた。また、同様にPH合併膠原病患者の末梢血単核球から肺動脈構成細胞であるPAEC並びにPASMCを増殖させる因子が産出されていることが明らかとなり、この因子の少なくとも一部にはIL-1βが関与しているものと考えられた。末梢血単核球細胞は免疫担当細胞であり、膠原病患者のPHの発症に免疫学的機序の関与が推測される。

以上のことから、本研究により、膠原病に合併したPH発症における免疫学的機序の関与が示唆された。

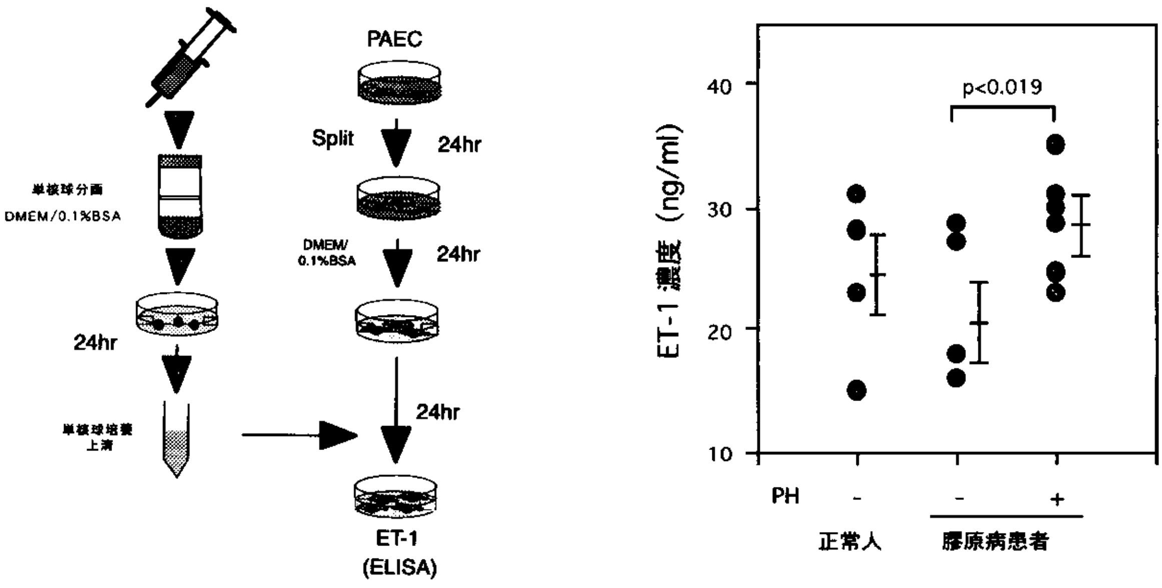

図1. PAECからのET-1分泌に及ぼす患者単核球培養上清の影響

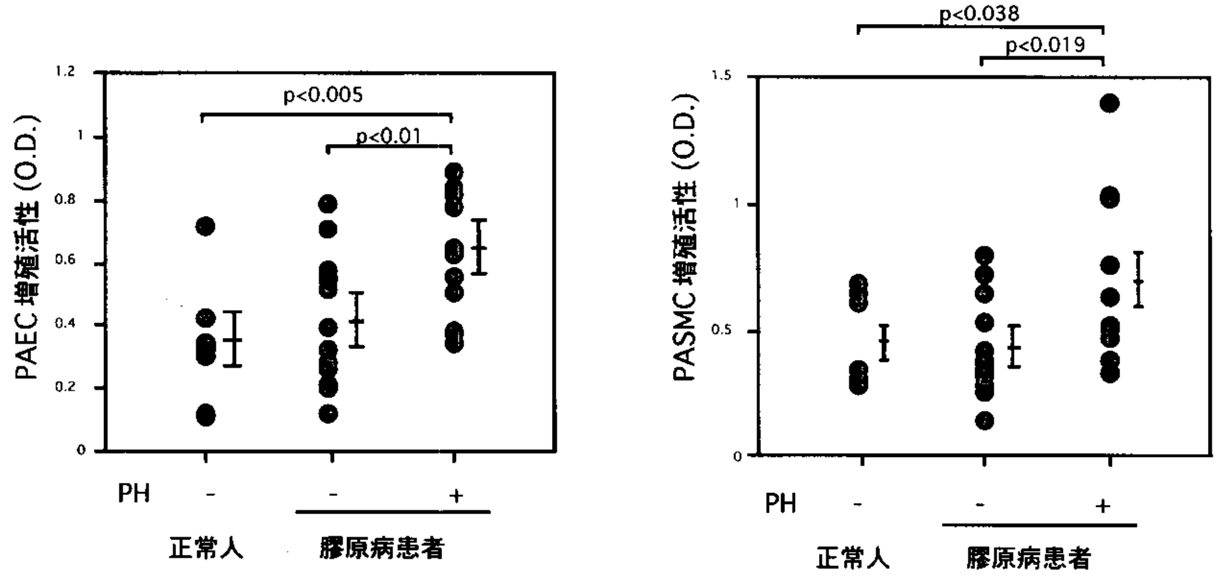

図2. PAEC及びPASMCの増殖活性に及ぼす患者単核球培養上清の影響

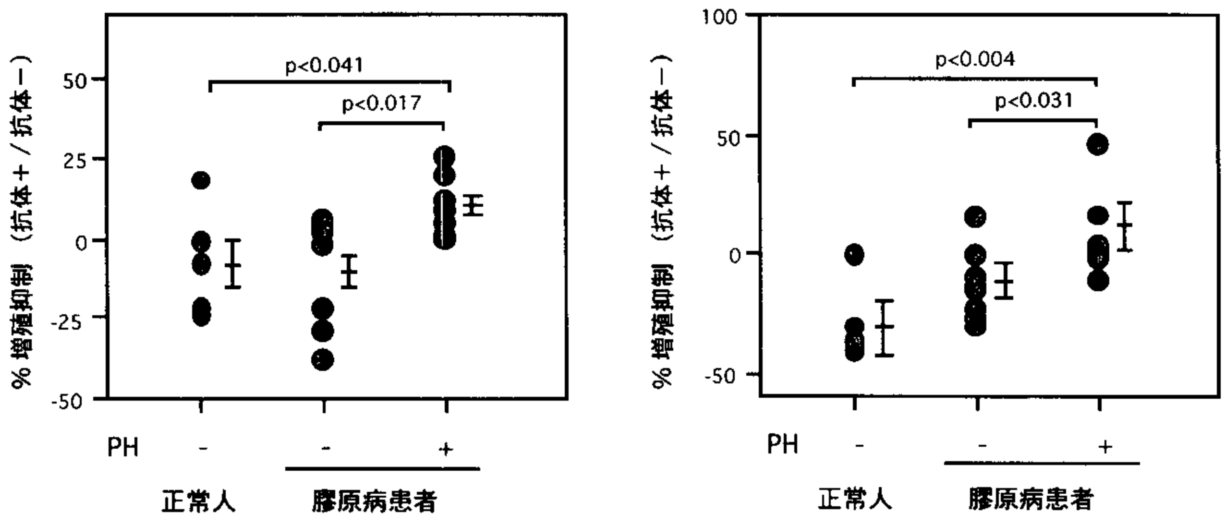

図3. PH合併膠原病患者の末梢血単核球培養上清のPAEC及び
PASMCの増殖促進作用に及ぼす抗IL-1β中和抗体の影響

文　献

1. 宮地　卓，酒井　俊，杉下靖郎．エンドセリンと肺高血圧．呼吸と循環 44: 1033-38, 1996
2. Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M, et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Semin. Arthritis Rheum 13: 349-59, 1984
3. 鳥飼勝隆，吉田俊治，水谷昭衛，大島久二．MCTD におけるレイノー現象と肺高血圧症に対するエンドセリンとその受容体に関する研究．厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成6年度研究報告書.36-39, 1995
4. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome. A new feature mediated by cytokines. Am J Respir Crit Care Med 157: 907-11, 1998
5. Wright L, Tuder RM, Wang J, Cool CD, Lepley RA, Voelkel NF. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 157: 219-29, 1998

STUDY ON THE MECHANISMS IN DEVELOPMENT OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES USING PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS.

Shunji Yoshida, Masao Katayama, Yachiyo Komatsu, Shusaku Fukaya

Division of Rheumatology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine

Objective: To clarify a role of immunological mechanisms in the development of pulmonary hypertension (PH) associated with connective tissue diseases, we studied the influences of patients' peripheral blood mononuclear cells (MNC) on proliferations of human pulmonary artery endothelial cells (PAEC) and human pulmonary artery smooth muscle cells (PASMC) concerning various cytokines and endothelin(ET)-1.

Methods: Eleven patients with PH (PH+) were recruited in this study. MNCs were cultured at 37C for 24h in DMEM/0.1%BSA, and then the supernatant (MNCsup) was collected. PAEC and PASMC were incubated at 37C in MNCsup for 24 h and cell growth assay was performed with the BrdU method. We also studied suppressive effect on PAEC and PASMC proliferations after addition of neutralizing antibodies to various cytokines.

Results: Concentrations of ET-1 secreted from PAEC after the culture in MNCsup from PH+ were significantly higher than those from patients without PH (PH-) (28.7 ± 4.4 vs. 20.3 ± 5.9ng/ml, $p<0.03$). MNCsup from PH+ significantly increased the growth rate of PAEC and PASMC as compared with MNCsup from PH- or normals. Addition of anti- interleukin-1β (IL-1β) neutralizing antibodies reduced the stimulative effects of MNCsup from PH+ on PAEC or PASMC as compared with MNCsup from PH-, which showed no effects.

Conclusions: These results clarified that PH+ MNCsup has stimulative factors of ET-1 production from PAEC and stimulative factors of PAEC and PASMC proliferations and suggested that IL-1β played, at least in part, significant roles.

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

分担研究者 ： 青塚 新一[1]
研究協力者 ： 大川 雅子[1]、木下 牧子[2]、隅谷 護人[3]、横張龍一[4]
所属施設 ： [1]国立国際医療センター研究所
[2]国立国際医療センター膠原病内科
[3]東京共済病院
[4]所記念病院

研究要旨

抗U1RNP抗体が抗内皮細胞抗体活性を持ち、内皮細胞のサイトカイン産生や膜上の接着分子発現を亢進することをすでに報告した。今回、炎症の指標の１つである可溶性接着分子(sICAM-1, sELAM-1)を測定し、自己抗体や肺高血圧症(PH)との関連を検討した。PHの有無の分かっているMCTD患者血清中の可溶性接着分子を測定し、種々の自己抗体、抗RNP抗体（抗68K抗体、抗A抗体、抗C抗体)、抗内皮細胞抗体(Anti-HPAEC, Anti-HUVEC)抗RNP抗体との関連、肺高血圧症の有無との関連を検討した。(1) sICAM-1, sELAM-1はPH(+)のMCTDで健常人に比較し有意に高値で、両者の間には有意の相関が認められた。(2) sICAM-1, sELAM-1はPHの急性期と寛解期で差が認められなかった。(3) sICAM-1と抗68K抗体との間には有意の相関が認められた。血中可溶性接着分子は、PHのあるMCTD患者で高く、抗U1RNP抗体が内皮細胞を刺激して細胞表面の接着分子発現を亢進し、血中の可溶性接着分子の濃度が亢進するという可能性が考えられた。

A. 研究目的

抗U1RNP抗体が抗内皮細胞抗体活性を持ち、内皮細胞のサイトカイン産生や上の接着分子発現を亢進することを既に報告しました。今回、炎症の指標の１つである可溶性接着分子(Soluble Intracellular Adhesion Molecule -1; sICAM-1; Soluble Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1; sELAM-1, E-selectin)を測定し、種々の自己抗体や肺高血圧症（PH）との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生省MCTD班で集めたMCTD患者34例（肺高血圧の合併症あり；n=20、なし；n=14）と国立国際医療センター膠原病内科で経過観察した肺高血圧症のあるMCTD患者３例、および健常人11例を対象とした。

C. 研究結果

1) MCTD患者血清中可溶性ICAM-1(sICAM-1)、可溶性ELAM-1 (sELAM-1):肺高血圧症(PH)の有無による比較

肺高血圧症のあるMCTD患者20例の血清中sICAM-1は、525.9 ng/ml (289.5-801.1 ng/ml)：中央値(Q1-Q3)で、健常人のsICAM-1の304.0 ng/ml (234.0-342.0 ng/ml) に比較して有意に高値であった。肺高血圧症のないＭＣＴＤ患者14例のsICAM-1は、388.8 ng/ml (267.5-560.7 ng/ml) で、健常人と比較して有意差は認められなかった（図１)。

同様に、MCTD患者血清中のsELAM-1を測定した結果、肺高血圧症あるMCTD患者20例の血清中sELAM-1は163.8 ng/ml (61.5-206.0 ng/ml) で、健常人のsELAM-1の41.5 ng/ml (26.8-80.1 ng/ml) に比較して有意に高値であった。肺高血圧症のないＭＣＴＤ患者のsELAM-1は、101.0 ng/ml (35.6-148.4 ng/ml) で、健常人と比較して有意差は認められなかった（図２)。

2) 血清中可溶性接着因子と自己抗体との関連

血清中sICAM-1とsELAM-1との間には有意の相関が認められた ($rs=0.439, n=34, p<0.01$, 図３)。血清中可溶性接着因子と自己抗体、すなわち、U1-RNPの

構成成分に対する抗体の抗68K抗体、抗A抗体（a-33K）、抗C抗体（a-22-24K）や、抗肺動脈血管内皮細胞抗体（anti-HPAEC）、抗臍帯静脈血管内皮細胞抗体（anti-HUVEC）との関連を検討したところ、sICAM-1と抗68K抗体との間に有意の相関が認められ（rs=0.365, n=34, $p<0.05$, 図4）、その他の関連は認められなかった（表1）。

3）肺高血圧症のあるＭＣＴＤ患者の急性期と寛解期の比較

同一患者（n=7）の肺高血圧の急性期、寛解期の血清中sICAM-1、sELAM-1を比較したところ、いずれもその変化に一定の傾向は認められなかった（図5）。

4）肺高血圧症のあるMCTD患者の血中可溶化接着分子および自己抗体の経時的変化

一例めの症例（HM例）は、抗U1RNP抗体は弱陽性であったが著明な肺高血圧症があったためＭＣＴＤと診断した。高ガンマグロブリン血症の改善を期待して、サイクロフォスファマイドのパルス療法と血漿交換療法を施行した。その結果、息切れ、呼吸困難などの自覚症状は改善し、IgG抗dsDNA抗体、IgG抗ssDNA抗体、IgG抗HPAEC抗体も徐々に低下した。著明に高値を呈していたsICAM-1も徐々に低下している。sELAM-1の変化は、はっきりしなかった。図の点線は、ＭＣＴＤで肺高血圧症のある症例のレベルの中央値を示す。この症例は図示した半年後位に突然死した（図6）。

二例めの症例（HuM例）は、抗U1RNP抗体強陽性と著明な肺高血圧症があった。これは、外来でステロイド１日12.5mgの維持療法をしている期間のデータで、sICAM-1およびs ELAM-1の高値が認められている。この症例はその後の経過中に突然死した（図7）。

三例めの症例（TH例）は、抗U1RNP抗体強陽性と著明な肺高血圧症があった。図は、外来でステロイド１日12.5mgの維持療法をしている期間のデータで、sICAM-1およびsELAM-1の高値が認められた。この症例は現在外来通院中である（図8）。

D. 考案

肺高血圧症のあるMCTD患者の可溶性接着分子が高値であると言うことは、肺の血管内皮細胞表面上の接着分子発現量が多い可能性が高く、内皮細胞の活性化を示す証拠と考えられる。可溶性接着分子が流血中で白血球などと結合することができれば、sICAM-1やsELAM-1を発現しているような活性化内皮細胞へのリンパ球の付着を阻止できる可能性がある。反対に、接着分子がシェディングしても膜での発現が減少せず、内皮細胞が白血球と結合しなくなるようなダウンレギュレーションであるとは言えないという報告もある。

内皮細胞を炎症性サイトカインで活性化して誘導され増加した膜での発現とELAM-1とICAM-1の血中への放出との関連は、1999年Satoらにより明らかにされた。さらに、これまでの検討から、抗U1RNP抗体は内皮細胞表面の接着分子発現亢進を誘導し、ｼｪﾃﾞｨﾝｸﾞにより血中の可溶性接着分子の濃度が亢進するという可能性が考えられた。また、PH陽性の患者生体内では、炎症部位の血管内皮細胞が活性化されている事が推察された。

E. 結論

1） sICAM-1, sELAM-1はPH(+)のMCTDで健常人に比較し有意に高値で、両者の間には有意の相関が認められた。2） sICAM-1, sELAM-1はPHの急性期と寛解期で差が認められなかった。3) sICAM-1と抗68K抗体との間には有意の相関が認められた。4) 血中可溶性接着分子は、PHのあるMCTD患者で高く、抗U1RNP抗体が内皮細胞を刺激して細胞表面の接着分子発現を亢進し、シェディングにより血中の可溶性接着分子の濃度が亢進するという可能性が考えられた。また、PH陽性の患者生体内では、炎症部位の血管内皮細胞が活性化されている事が推察された。

F. 謝辞

ＭＣＴＤ患者の血清をご提供下さいました、北里大学、近藤啓文先生、順天堂大学、高崎芳成先生、東京電力病院、高野　慎先生、島根医科大学、山内康平先生、福島医科大学、西間木友衛先生、東京大学、山本一彦先生に深謝致します。

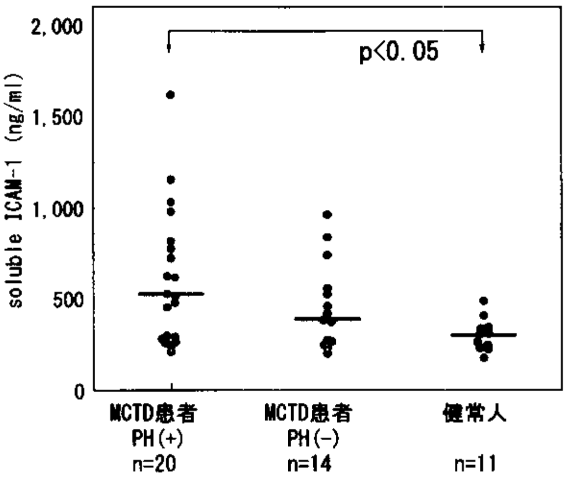

図1. MCTD患者血清中可溶性ICAM-1(sICAM-1):
肺高血圧症(PH)の有無による比較。

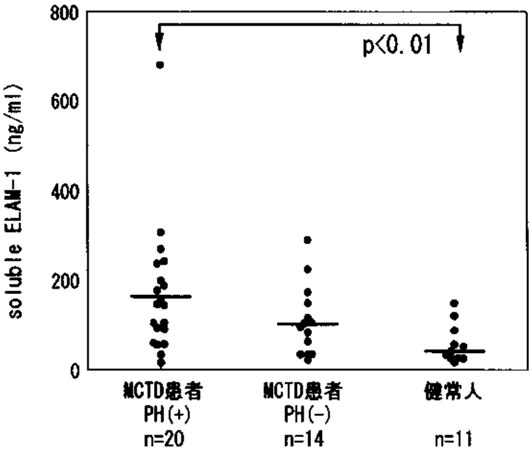

図2. MCTD患者血清中可溶性ELAM-1(sELAM-1):
肺高血圧症(PH)の有無による比較。

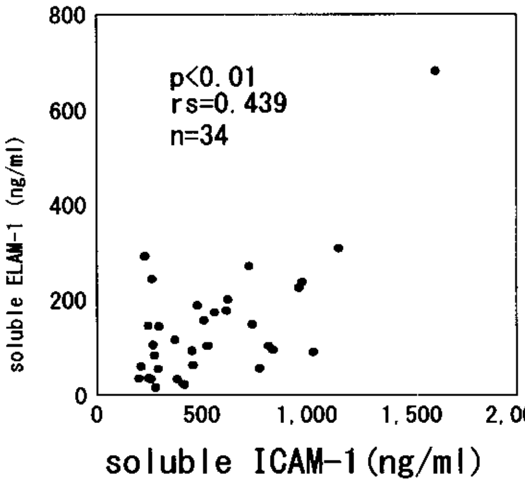

図3. 血清中sICAM-1とsELAM-1との相関。

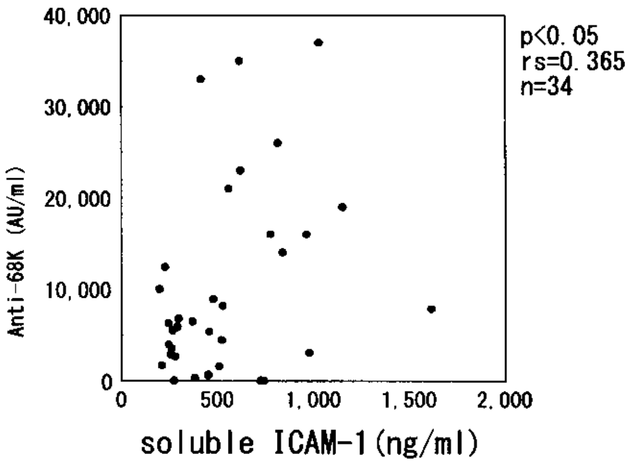

図4. 血清中sICAM-1と抗68Kとの相関。

表1. 可溶性接着分子と自己抗体との関連

	soluble ICAM-1 (n=34)	soluble ELAM-1 (n=34)
soluble ELAM-1	rs=0.439**	—
anti-68K	rs=0.365*	rs=0.170
anti-A (33K)	rs=0.271	rs=0.101
anti-C (22-24K)	rs=0.295	rs=0.116
anti-HPAEC	rs=-0.088	rs=0.089
anti-HUVEC	rs=0.120	rs=0.112

*: p<0.05、**: p<0.01

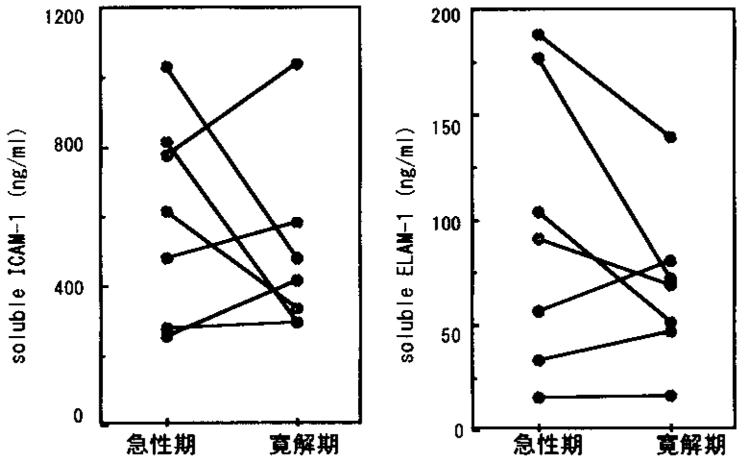

図5. 肺高血圧症のあるMCTD患者血清中可溶性接着分子の急性期と寛解期の比較

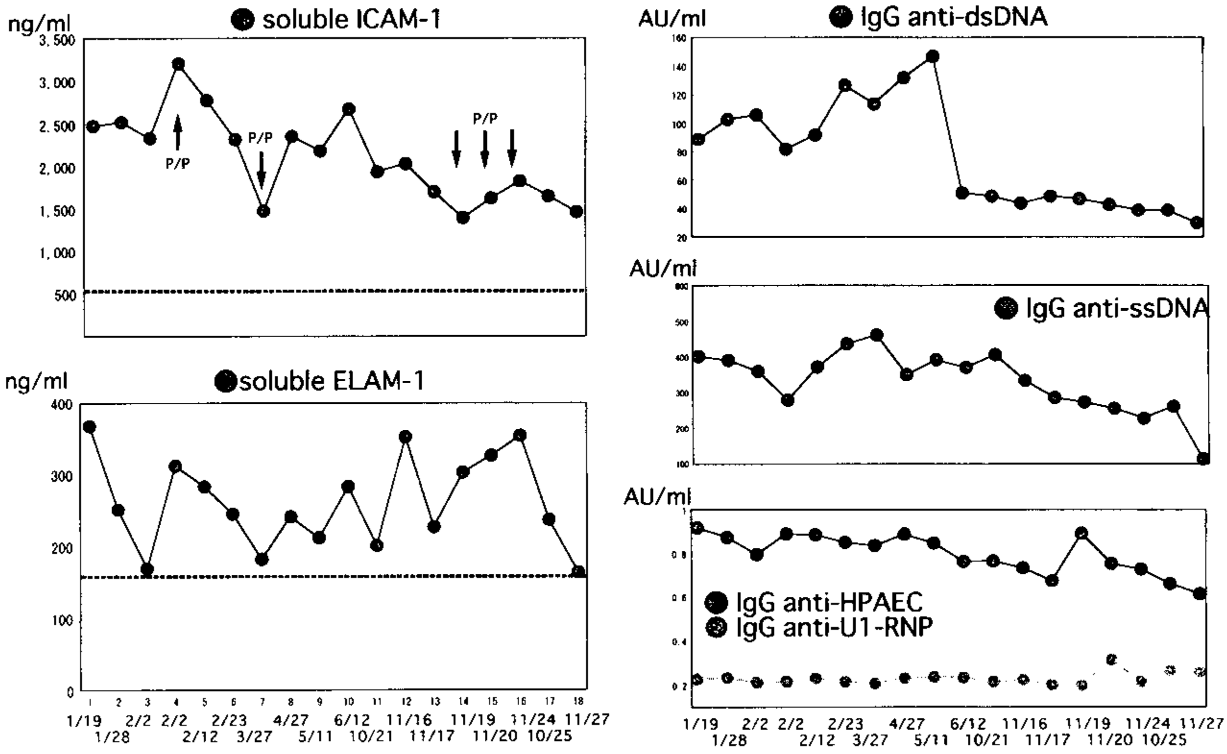

図6. 肺高血圧症のあるMCTD症例(HM)の血清中可溶性接着分子、および自己抗体の経時的変化

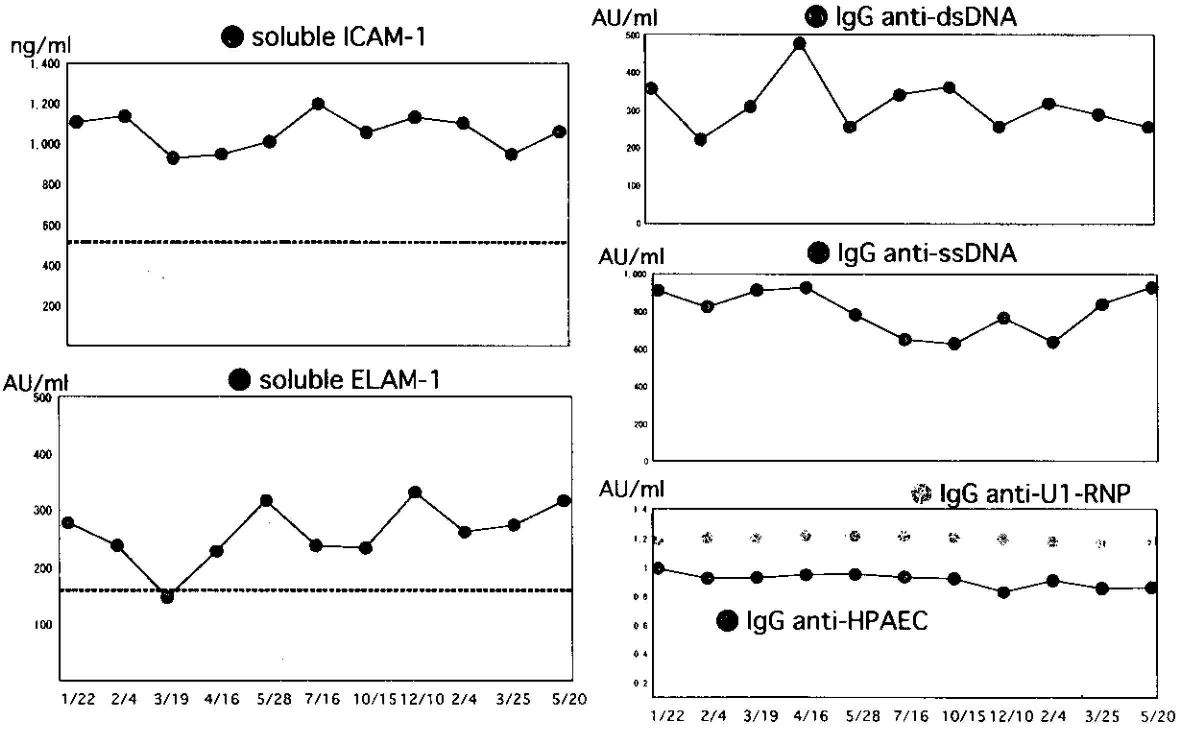

図7. 肺高血圧症のあるMCTD症例(HuM)の血清中可溶性接着分子、および自己抗体の経時的変化

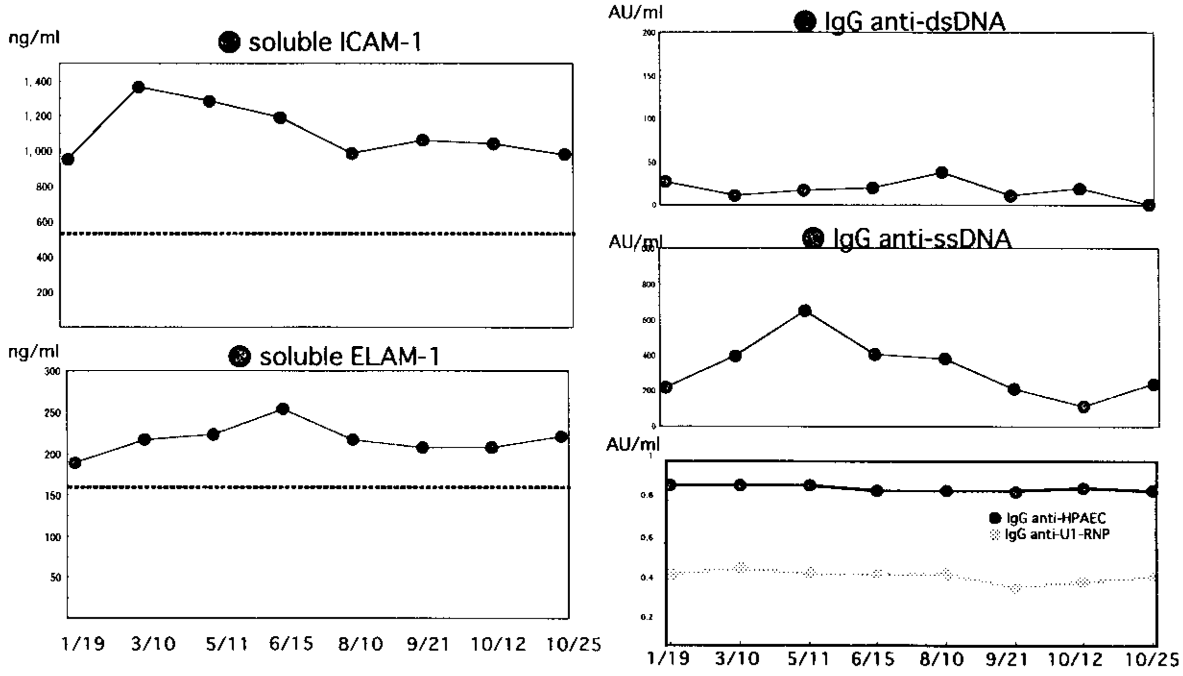

図8. 肺高血圧症のあるMCTD症例(TH)の血清中可溶性接着分子、および自己抗体の経時的変化

G. 研究発表

1. 論文発表

Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Uwatoko S et al.: Endothelial cell-binding activity of anti-U1-ribo -nucleoprotein antibodies in patients with connective tissue diseases. Clin Exp Immunol 126: 345-354, 2001.

2. 学会発表

大川(高辻)雅子、青塚新一、上床 周他：混合性結合組織病の肺高血圧症と抗内皮細胞抗体との関連について。第45回日本リウマチ学会、平成13年5月、東京。

文献

1. Leeuwenberg JFM, Smeets EF, Neefjes JJ et al.: E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. Immnology 77: 543-549, 1992.
2. Sato S: Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. Current Opinion in Rheumatology 11: 503-507, 1999.
3. Nishimaki T, Aotsuka S, Kondo H et al.: Immunological analysis of pulmonary hyper- tension in connective tissue diseases. J Rheumatology 26: 2357-2362, 1999.
4. Benedetti Fde, Vivarelli M, Pignatti P et al.: Circulating levels of soluble E-selectin, P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 27: 2246-2250, 2000.

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[1], Masako Okawa-Takatsuji[1], Masako Kinoshita[2], Morito Sumiya[3] and Ryuichi Yokohari[4]

Division of Clinical Immunology, Clinical Research Institute[1], Division of Rheumatology[2], International Medical Center of Japan, Tokyo Kyosai Hospital[3], Tokoro Memorial Hospital[4]

In order to evaluate soluble adherent molecules in serum and to clarify the relationship between these molecules and the complication with pulmonary hypertension (PH) in patients with mixed connective tissue diseases (MCTD), we have detected the levels of soluble adhesion molecules such as soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (sELAM-1, E-selectin) in serum from MCTD patients. Both soluble adhesion molecules, sICAM-1 and sELAM-1, in serum from MCTD patients were significantly increased compared with those of normal subjects. Particularly, the level of these soluble molecules in serum from MCTD patients complicated with pulmonary hypertension (PH) were significantly higher than those in normal serum. In MCTD patients, levels of sICAM-1 were significantly correlated with levels of anti-68K antibody, but not with other autoantibodies, such as anti-A (33K), anti-C (20-22K), anti-human pulmonary artery endothelial cells (HPAEC) and anti-human umbilical vain endothelial cells (HUVEC). These data suggested that up-regulation of sICAM-1 and sELAM-1 in serum from MCTD patients complicated with PH might be reflected in activation and/or inflammation of endothelial cells of these patients.

15. 膠原病に伴う肺高血圧症の予後悪化因子の検討

分担研究者　：　吉尾　卓
研究協力者　：　奈良　浩之、益山純一、簑田　清次
所属施設　　：　自治医科大学アレルギーリウマチ科

研究要旨

膠原病に伴う肺高血圧症（PH）症例を予後不良群（上昇した肺動脈圧がステロイド治療等に反応せずに不変のままで酸素吸入療法等を必要とした症例あるいはPHが原因で死亡した症例）13例（SLE 4例、MCTD 6例、重複症候群3例［SLE+PSS+PM 2例、SLE+PSS 1例］）と軽快群（PHと診断されるもののステロイド治療等に反応して肺動脈圧が正常化した症例）9例（SLE 5例、PSS 3例，重複症候群1例［PSS+PM 1例］）の2群に分けて患者背景・臨床症状・検査所見における予後悪化因子を検討した。PHは厚生省MCTD班PH診断の手引きに基づいて診断された。全例女性で両群間で性差を認めず、PH診断時年齢及びPH診断時のプレドニゾロン開始量でも有意差を認めなかった。臨床症状（レイノー症状・指端潰瘍・心膜炎・労作時息切れ）の陽性頻度に関しても両群間で有意差を認めなかった。労作時息切れ出現時からPHと診断されるまでの期間に関しては統計学的に有意差を認めなかったが、予後不良群中死亡例3例はPHと診断されるまで6ヶ月以上を要していた。肺動脈収縮期圧は予後不良群が有意に高値を示した。抗U1RNP抗体は二重免疫拡散法による陽性率では予後不良群が有意に高率を示し、ELISAによる抗体価に関しても予後不良群が有意に高値を示した。IgG抗血管内皮細胞抗体に関しても予後不良群が有意に高値を示した。抗Sm抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Jo-1抗体、抗Scl-70抗体、抗thrombomodulin抗体、IgG抗β_2-GPI-カルジオリピン抗体に関しては有意差を認めなかった。抗U1RNP抗体、IgG抗血管内皮細胞抗体が膠原病に伴うPHの進展・増悪に免疫学的機序にて関与している可能性が示唆された。早期のPH診断とステロイド等の治療を開始することがPHの予後を改善する上で重要であるように思われた。

A. 研究目的

肺高血圧症（PH）が膠原病に少なからず合併し、予後に大きな影響を与えている。特に混合性結合組織病（MCTD）ではPHを合併する頻度が最も高く、主要死因の第1位を占めている[1,2]。しかし、PHが軽快せずに、持続し、酸素吸入療法を必要とする症例や死の転帰を取る症例とは別にPHが改善し、消失する症例も少なからず存在する。このようなPHの予後の違いが何に由来するのか、あるいは予後を示唆する因子が何であるかを明らかにために、膠原病に伴うPH症例を予後不良群と改善群に分けて患者背景・臨床症状・検査所見について比較検討した。

B. 対象・方法

症　例：厚生省混合性結合組織病調査研究班によるMCTD肺高血圧症診断の手引きに基づいてPHと診断された22膠原病症例を予後不良群（上昇した肺動脈圧がステロイド治療等に反応せずに不変のままで酸素吸入療法等を必要とするものあるいはPHが原因で死亡した症例）と軽快群（PHと診断されるもののステロイド治療等に反応して肺動脈圧が正常化した症例）の2群に分けた。予後不良群は13例（全身性エリテマトーデス［SLE］4例，MCTD6例，重複症候群3例［SLE+強皮症〔PSS〕+多発性筋炎〔PM〕2例，SLE+PSS 1例］）、軽快例9例（SLE5例，PSS3例，重複症候群［PSS+PM］1例）であり、全例が女性であった。

方　法：抗U1RNP抗体・抗Sm抗体：二重免疫拡散法（DID）とELISAにて測定した。抗SS-A抗体・抗SS-B抗体・抗Scl-70抗体・抗Jo-1抗体：ELISAに

て測定した。
IgG抗$β_2$-GPI-CL抗体：ELISA kitを用いて測定した。3.5U/ml以下を正常範囲とした。抗thrombomodulin（TM）抗体：以前報告した如く、組み換え型ヒトＴＭを抗原としたELISAにて測定し、正常範囲は13.5U/ml以下である[3]。IgG抗血管内皮細胞抗体（IgG-ＡＥＣＡ）：以前は被験血清を添加する前に1%paraformaldehydeでECを固定していたが[4]、今回はECを播種してから２日後にmonolayerでconfluentとなった段階で、培養液を除き、固定せずに生きたままの細胞に希釈被験血清を反応させて行った。測定方法に関しては既に報告されているように行った[5]。正常人28例のIgG-AECA値の平均±標準偏差(SD)は1.75±1.80U/mlで、正常範囲（平均＋3SD）を7.14U/ml以下とした(図5.の破線より下の部分)。

C. 結　果

患者背景・臨床症状・治療：患者は全例女性であり、性差では両群間で特に有意差を認めなかった。PH診断時年齢に関しても特に両群間で有意差を認めなかった(表1.)。臨床症状ではPHに伴いやすい労作時息切れ・レイノー症状・指端潰瘍・心膜炎の陽性頻度に関しても特に両群間で有意差を認めなかった（表1.)。PH診断時のプレドニゾロン開始量に関しても特に両群間で有意差を認めなかった（表1.)。労作時息切れ出現時からPHと診断されるまでの期間（月）に関しては、労作時息切れを認めずにPHと診断された場合は期間を0として計算した。図1.の如く統計学的には有意差を認めなかったが、予後不良群は軽快群に比べて期間が長期に渡る症例が多く存在した。特に予後不良群中死亡例３例はPHと診断されるまで6ヶ月以上を要しており、それが予後不良につながっている可能性が示唆された。PH診断時の心臓超音波パルスドップラー法により肺動脈収縮期圧を算出した症例に関して肺動脈収縮期圧を比較検討したところ、予後不良群は軽快群に比べて有意に肺動脈収縮期圧が高値を示した（図2.、p=0.02)。
検査所見：IgG抗$β_2$-GPI-CL抗体（表1.)：予後不良群の２例のみが陽性を示し、他の症例は全例陰性を示した。陽性頻度に関しては両群間で特に有意差を認めなかった。抗TM抗体（図3.)：軽快群の１例のみが陰性で、他の症例は全例陽性を示した。両群間で特に有意差を認めなかった。抗U1RNP抗体：DIDにおいては予後不良群が全例陽性を示し、軽快群は９例中４例のみが陽性を示し、予後不良群と抗U1RNP抗体の存在との有意な関連を示した（表1.)。ELISAによる抗体価を最終希釈倍数まで求めて、抗U1RNP抗体価を両群間で比較検討したところ、予後不良群4444.3±7046.3U/ml、軽快群1207.8±3021.4U/mlと予後不良群が抗体価に関しても有意に高値を示した(p=0.01)(図4.)。抗Sm抗体：DIDにおいては予後不良群が４例、軽快例１例が陽性を示し、陽性率では両群間で特に有意差を認めなかった（表1.)。ELISAによる抗体価を両群間で比較検討したが、特に有意差を認めなかった（図4.)。抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体：何れの抗体においてもELISAによる抗体価では特に両群間で有意差を認めなかった（図での表示は無し)。IgG-AECA：軽快群の１例のみが陰性を示し、陽性率では特に両群間で有意差を認めなかった（表1.)。ELISAによる抗体価では、予後不良群65.1±30.0U/ml、軽快群17.6±10.5U/mlと予後不良群が有意に高値を示した（$p<0.01$)（図5.)。

D. 考　察

IgG抗$β_2$-GPI-CL抗体に関しては両群間で特に有意差を認めなかったが、Nishimakiらは膠原病に伴うPHとIgG抗$β_2$-GPI-CL抗体との有意な相関を報告している[6]。我々の検討では予後不良例で２例の陽性例を認めたが、軽快例では全例が陰性であったことから、膠原病に伴うPHの組織学的所見では血栓の存在は稀といわれているものの[7]、IgG抗$β_2$-GPI-CL抗体の存在がPHの予後に何らかの影響を及ぼしている可能性は否定できないかもしれない。

抗U1RNP抗体に関してはPHの予後との間に有意な関連性を認めた。MCTD症例は全例抗U1RNP抗体陽性にも関わらず、PHを発症するのは一部であるが、抗U1-RNP抗体によるヒト肺動脈由来EC活性化（サイトカイン分泌、接着分子発現）増強がPHの発症に関連している可能性が報告されている[8]。抗U1RNP抗体の抗体量の多さがPH発症・進展・増悪に強く関わっている可能性、抗U1RNP抗体がAECAの一部としてあるいはAECAのコファクターとして働いている可能性が考えられる。MCTDに伴うPH症例では全例が予後不良例に入った。MCTDに伴うPH合併例では以前予後不良と報告されているが[2]、我々の検討でも裏付けされた。これも抗U1RNP抗体の存在、特に抗

体量と関連性があるのかもしれない。

我々は以前SLE症例においてPH、レイノー症状、指端潰瘍、漿膜炎とAECAの有意な関連性を報告している[4]。PHではレイノー症状、指端潰瘍、心膜炎などの漿膜炎を伴っていることが多く，特に指端潰瘍、心膜炎出現例ではPHの予後が悪く，死亡することが多い[9]。これらの症状に小動脈閉塞性病変などの同一の発症機序が存在する可能性が推測されている[9]。PSSにおいてもPHと指端潰瘍症例で有意にIgG-AECA値が高いことが報告がされている[10]。その後、我々はPHを合併し、IgG-AECA値高値のSLE症例由来の精製IgGがECからのIL-6・IL-8分泌とEC接着分子発現を増強することを報告している[11]。これらの増強作用は白血球のEC下への浸潤を促し、血管炎あるいは血管傷害を引き起こす。更にIL-6には平滑筋細胞増殖作用があり、それが内膜肥厚を促す。PH症例の肺動脈血管壁にはIgGが沈着していることが報告されており[7]、これらの症状のきっかけとなる血管傷害の発症・進展にAECAが関与している可能性は充分考えられ、肺動脈においてはPHとして発症・進展し、ステロイド治療にも反応せず、不可逆的となることが推測される。しかしAECAの対応抗原は不明である。先程も述べたように抗U1RNP抗体[8]が、また以前報告したように肺動脈EC表面上には豊富にTMが存在すると言われており抗TM抗体[3]がIgG-AECAの一部であることが推測されるが、更に検討を要すると思われる。

今回の検討では、予後不良群の肺動脈収縮期圧が軽快群のそれに比べて有意に高値を示した。PHの予後悪化因子として抗U1RNP抗体とIgG-AECAがあげられ、肺動脈にこれらの因子の免疫学的な機序が強く関与し、肺動脈の内腔狭窄を増強させているのかもしれない。PH診断時のプレドニゾロン投与開始量では両群間で特に有意差を認めなかったが、抗U1RNP抗体とIgG-AECAの免疫学的な機序が関与している可能性が高いことから、労作時息切れが出現した時点で、即PHの有無を検索し、PHを認めたならば、充分量のステロイド治療を開始することが免疫学的な活動性を抑えてPHの予後を改善する上で重要であると考えられた。労作時息切れの症状を認めなくとも抗U1RNP抗体が高値である場合には定期的にあるいはレイノー症状、指端潰瘍、心膜炎を認める場合には心電図、胸部X-P、心臓超音波検査等で積極的にPHの有無を検索し、早期に発見することが大事であるように思われた。

表1.　予後不良群、改善群の患者背景・臨床症状・検査所見

		予後不良群 (13例)	改善群 (9例)	危険率
患者背景	性差（女性）	100%（13）	100%（9）	NS
	PH発症年齢（歳）	35.3±10.5 (19-49)	39.9±18.7 (17-74)	NS
	PSL開始量	37.8±32.3 (0-120)	45.8±27.5 (7.5-100)	NS
臨床症状	労作時息切れ	69.2%（9）	55.6%（5）	NS
	レイノー症状	84.6%（11）	77.8%（7）	NS
	指端潰瘍	30.8%（4）	33.3%（3）	NS
	心膜炎	46.2%（6）	66.7%（6）	NS
検査所見	抗U1RNP抗体	100%（13）	44.4%（4）	$P < 0.01$
	抗CL抗体	15.4%（2）	0%（0）	NS
	抗Sm抗体	30.8%（4）	11.1%（1）	NS
	IgG-AECA	100%（13）	88.9%（8）	NS

NS:有意差なしの略、PSL:プレドニゾロンの略、抗CL抗体：IgG抗β_2-GPI-CL抗体の略
PH発症年齢（歳）・PSL開始量：Mann-Whitney法により有意差検定を行った
性差（女性）・臨床症状・検査所見：%：陽性率、()内の数字：陽性例数、2×2クロス集計表
・Fisherの直接確立計算法により有意差検定を行った。

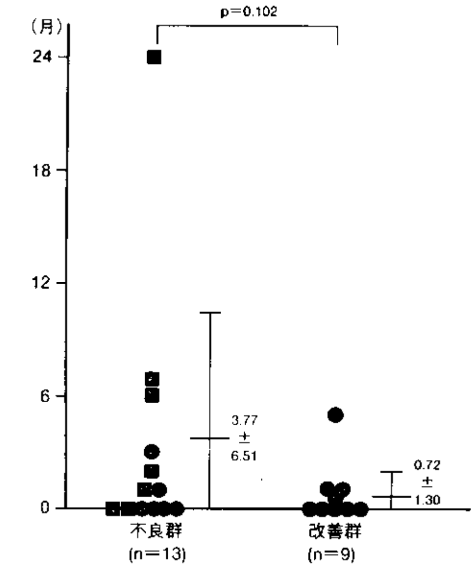

図1. 労作時息切れ出現時からPHと診断されるまでの期間. ■（図1.～5.）：PHによる死亡例、

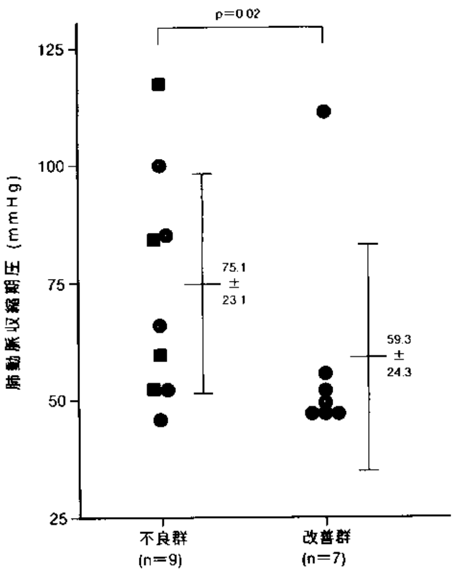

図2.予後不良群と軽快群の心臓超音波パルスドプラー法による肺動脈収縮期圧

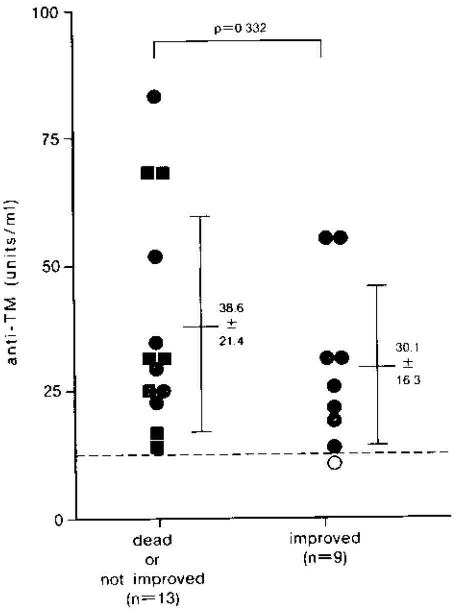

図3. 予後不良群と軽快群の抗トロンボモジュリン（TM）抗体価、点線以下は正常範囲

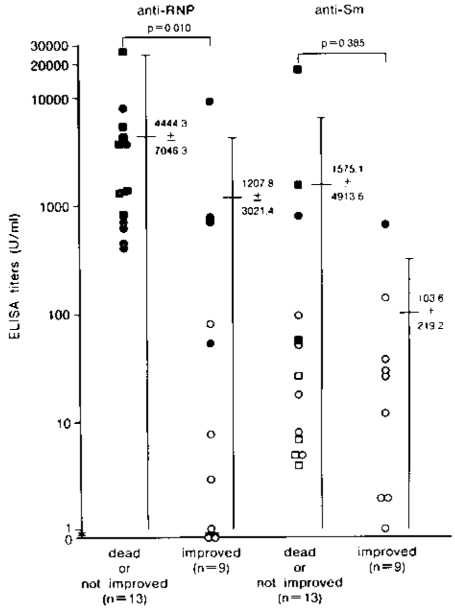

図4. 予後不良群と軽快群の抗U1RNP抗体価と抗Sm抗体価、□：PHによる死亡例かつDID陰性例 ○：DID陰性例

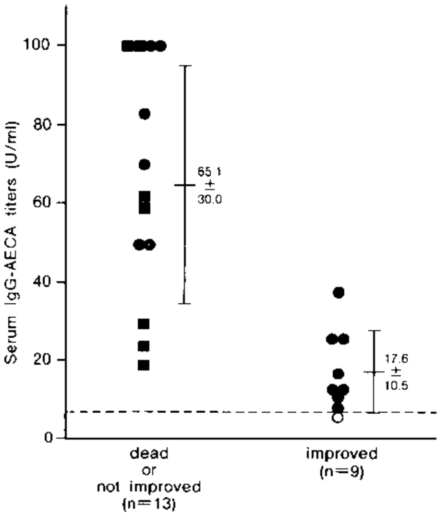

図5. 予後不良群と軽快群のIgG-AECA、点線以下は正常範囲、○：IgG-AECA陰性例

文 献

1. 西間木友衛，高木徹，粕川禮司，宮脇昌二，恒松徳五郎，横張龍一．膠原病における肺高血圧症の治療アンケート調査：最終集計報告．厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和62年度報告書　pp42-53，1988.
2. Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, Miyawaki S, Yokohari R, Tsunematsu T. Pulmonary hypertension in connective tissue disease: clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. Clin Rheumatol 9: 56-62, 1990.
3. 吉尾卓，奈良浩之，金子尚子，狩野庄吾，簑田清次．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．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　pp40-4，2000.
4. Yoshio T, Masuyama J-I, Sumiya M, Minota S, Kano S. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 21: 2058-2063, 1994.
5. 吉尾卓．抗血管内皮細胞抗体と膠原病に伴う肺高血圧症との関連性について．日臨免誌　24: 133-41, 2001.
6. Nishimaki T, et al. Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. J Rheumatol 26: 2357-62, 1999.
7. Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M, et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Semin. Arthritis Rheum 13: 349-59, 1984.
8. Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Fujinami M, Uwatoko S, Kinoshita M, Sumiya M. Up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and class II MHC molecules on pulmonary artery endothelial cells by antibodies against U1-ribonucleoprotein. Clin Exp Immunol 116: 174-80, 1999.
9. Masuyama J-I, Yoshio T, Takeda A, Shiina A, Kano S. Long-term prognosis of patients with connective tissue disease accompanied by pulmonary hypertension: a retrospective study. Jpn J Rheumatol 5: 261-70, 1994.
10. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. J Rheumatol 25: 461-5, 1998.
11. 奈良浩之他．抗血管内皮細胞抗体(AECA)の全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う肺高血圧症への関与．リウマチ　37：S270, 1997.

ANALYSIS OF FACTORS EXACERBATING THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION ACCOMPANIED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Taku Yoshio, Hiroyuki Nara, Jun-ichi Masuyama, and Seiji Minota

Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine,
Jichi Medical School

To determine clinical and serological features that exacerbate the prognosis of patients with pulmonary hypertension (PH) accompanied with connective tissue diseases, the patients with connective tissue diseases with PH were divided into 2 groups with respect to prognosis; one group of poor prognosis (13 patients [4 with systemic lupus erythematosus, 6 with mixed connective tissue disease and 3 with overlap syndrome]) and another group of good prognosis (9 patients [5 with systemic lupus erythematosus, 3 with progressive systemic sclerosis and 1 with overlap syndrome]) and the differences in clinical and serological findings between 2 groups were retrospectively analysed. Poor prognosis was defined as follows. Patients with PH died of PH or those with PH which did not improved and persisted needed oxygen inhaletion therapy. Good prognosis was difined as follows. Patients were identified to have PH, but PH improved and disappeared in response to steroid therapy etc.

The interval between the appearance of dyspnea on exertion and the diagnosis of PH did not differed in 2 groups but that of 3 patients who died of PH were more than 6 months. Mean pulmonary artery pressure in the group of poor prognosis was significantly higher than in the another group. No significant differences were observed in mean age at the diagnosis of PH or mean daily dose of steroid just after the diagnosis of PH. Two groups showed no significant differences in the incidence of dyspnea on exertion, Raynaud's phenomenon, digital vasculitis or pericardial effusion. The mean serum titers of anti-U1RNP antibody and IgG antiendothelial cell antibody in the group of poor prognosis were significantly higher than those in the another group, respectively. No significant differences were observed in the other antibodies analysed as follows: anticardiolipin antibodies, antithrombomodulin antibodies, anti-Sm antibodies, anti-SS-A antibodies, anti-SS-B antibodies, anti-Scl-70 antibodies or anti-Jo-1 antibodies.

These results suggest that anti-U1RNP antibodies and IgG antiendothelial cell antibodies may be related with the appearance and progression of PH accompanied with connective tissue diseases by immunological mechanism.

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

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

研究要旨

膠原病に合併する肺高血圧症（pulmonary hypertension;PH）は、進行・重症例の治療は困難で、病態を早期に診断するとともに重症度判定、治療効果判定における明確な指標が望まれている。そこで、膠原病に合併するPH例を抽出し、早期診断、重症度判定、治療効果判定における血漿BNP値、血漿ANP値の有用性を検討した

平成13年に当院通院中の抗U1RNP抗体陽性32例および抗centromere抗体陽性28例を抽出した。同時に、ドップラー心臓超音波検査を施行し、推定肺動脈圧測定値(PAP)30mmHg以上の症例をPHと診断し検討した。抗U1RNP抗体陽性群32例中14例、抗centromere抗体陽性群28例中12例はPH群と判定した。

PH群で、BNP値は、平均63.5 ± 81.1pg/mlであり非PH群の21.1 ± 14.3pg/mlに比べ有意($p<0.05$)の増加がみられた。BNP値100pg/mlを示した異常高値例が4症例（MCTD 2例、SSc-diffuse type 2例）見られた。一方、ANP平均値では、両群の差は見られず、PH群で34.2 ± 38.3pg/mlと非PH群の20.6 ± 10.5pg/mlに比べやや高い傾向だが異常値を呈する例は少なかった。

PAP値とBNP値の経過を追えた4症例ではBNP値は臨床症状およびPAP値に一致して変動した。この中の1例では、BNP値35.3 pg/mlと異常値を呈していたが自覚症状はなく、約2ヵ月後の急性増悪に伴ってPAP値91mmHgに至り、BNP値は148 pg/mlと著しく上昇した。加療後には、症状とともにPAP値68mmHg、BNP値20.3 pg/mlとも改善傾向が見られた。BNP値が、早期診断の一助となり得ることを示す症例と思われた。BNP値は、右心負荷の早期認識に有用であり、膠原病例では、PH合併を早期診断する際に有力な指標となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

膠原病に合併する肺高血圧症（pulmonary hypertension;PH）は、原発性肺高血圧症（primary pulmonary hypertension;PPH）が極めて難治性であるのと同様に、その予後を左右する内臓病変として最も重要である[1]。PHが潜在的に進行し、自覚症状の出現した時には、すでに重症PHを呈している状況が多い。さらに、PHの進行・重症例の治療も困難な点が多い。また、膠原病に伴うPHの早期例では、ステロイド剤等の有効性も報告されており、その早期診断はきわめて重要であり、ドップラー心超音波検査などによるスクリーニングが積極的に行われているが、他にも、病態を早期に診断するとともに重症度判定、治療効果判定における明確な指標が望まれている。

近年、循環動態を把握するマーカーとして、血漿中の脳性利尿ペプチド(brain natriuretic peptide ; BNP)、心房性利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide ; ANP)は、有用性の高いことが知られている[2]。
膠原病におけるPHは、早期診断が可能である。しかし、ドップラー心臓超音波法は非浸襲的ではあるもののPHの診断には偽陽性も見られるため、本検査単独での確定診断は困難である。そこで、膠原病に合併するPHを抽出し、早期診断、重症度判定、治療効果判定における血漿BNP値、血漿ANP値の有用性を検討した。