

B. 対象・方法

平成13年に当院膠原病内科を通院中の抗U1RNP抗体陽性例および抗centromere抗体陽性例を抽出し、血漿BNP値、血漿ANP値およびthrombomodulin値(TM)、von Willebrand因子(vWF)、第Ⅷ因子様抗原(FVIIIa)を同時に採取し測定した。

血漿ANP値、BNP値は免疫放射定量法、TM値は固定血小板凝集法、vWF、FVIIIaは酵素抗体法にて測定した。ほぼ同時期に、ドップラー心臓超音波法を施行し、推定肺動脈圧測定値(pulmonary arterial pressure; PAP) 30mmHg以上の症例をPHと診断し検討した。一部の症例は右心カテーテル検査を施行した。PAP30mmHg以上を呈した群(PH群)と30mmHgに満たない群(非PH群)と分類し検討した。

抗U1RNP抗体および抗centromere抗体はELISA(MBL社製)を用いた。

C. 結果

抽出した症例(表1)は、抗U1RNP抗体陽性群34例で女性32例、男性2例、平均年齢は 48.8 ± 12.3 歳。内訳は、MCTD21例、SLE4例、SSc5例、UCTD4例、抗centromere抗体陽性群は、28例で全例女性で平均年齢 53.8 ± 10.1 歳。SSc-limited type 12例、SSc-diffuse type 6例、SJS5例、その他原発性胆汁性肝硬変症2例、自己免疫性肝炎1例、慢性甲状腺炎1例、サルコイドーシス1例であった。抗U1RNP抗体陽性群34例中には、BNP値100pg/mlを示した異常高値例が6症例(MCTD 4例、SSc-diffuse type 2例)見られた。この中の2例のMCTD例は、473 pg/ml、2170 pg/mlと著しく高いBNP値を示したが、ともに血清クレアチニン値が1.5mg/dl以上の慢性腎不全症例であり、体液量増加に基づく容量負荷の結果によるものと考えられるため今回の解析対象から除外した。

抗U1RNP抗体陽性群32例においてPH群と非PH群にわけるとPH群は、14例、平均年齢 51.3 ± 13.2 歳、非PH群は、18例、平均年齢 46.0 ± 12.2 歳。同様に抗centromere抗体陽性群28例ではPH群は12例、平均年齢 52.9 ± 9.6 歳、非PH群は16例、平均年齢 53.9 ± 10.1 歳と年齢に差はなかった。

抗U1RNP抗体陽性群および抗centromere抗体陽性群をそれぞれについてPHの有無による臨床症状、主要臨床検査値の比較を行ったが、今回の抽出群においては、PHの有無による差異は認められなかった。抗U1RNP抗体陽性群における肺線維症もPH群で

15.4%、非PH群で12.5%で差はなく、重症肺線維症を呈する症例はなかった。同様に抗centromere抗体陽性群でも2次性PHを呈する例は見られなかった。

抗U1RNP抗体陽性群では、PH群のANP平均値は、 43.0 ± 51.0 pg/mlで非PH群の 17.1 ± 6.8 pg/mlに比べ高値の傾向であったが、測定基準値と同等で異常高値は呈さなかった。それに比べ、BNP平均値では、PH群で 62.3 ± 83.7 pg/mlと非PH群の 17.6 ± 12.1 pg/mlに比べ有意差は得られなかったが、測定基準値を上回っており異常高値を呈する傾向を示した。抗centromere抗体陽性群28例を、抗U1RNP抗体陽性群と同様に、PAP値で2群にわけたが、同様に、ANP値に両群の差は見られず、BNP値では、PH群で 64.8 ± 82.0 pg/mlと非PH群の 41.3 ± 53.9 pg/mlに比べ高い傾向が見られた。

上記の両抽出群でPH群(26例)と非PH群(34例)を合わせて検討すると、ANP平均値は、PH群は 34.2 ± 38.3 pg/ml、非PH群は 20.6 ± 10.5 pg/mlであった。BNP値では、PH群は 63.5 ± 81.1 pg/mlと、非PH群 21.1 ± 14.3 pg/mlに比べ有意に($p < 0.05$)高値であった(表2)。

さて、ANP値、BNP値と同時に測定したTM値、vWF、FVIIIaを抗U1RNP抗体陽性群と抗centromere抗体陽性群のそれぞれのPH群、非PH群について比較したが、TM値は、PH群の平均値が 38.9 ± 64.9 U/ml、 25.7 ± 10.9 U/ml、非PH群の平均値が 30.7 ± 31.3 U/ml、 21.8 ± 8.3 U/ml、vWFは、PH群の平均値が、 $199.3 \pm 73.1\%$ 、 $207.9 \pm 76.9\%$ 、非PH群の平均値が $195.0 \pm 58.6\%$ 、 $192.2 \pm 73.1\%$ 、FVIIIaは、PH群の平均値が、 $195.3 \pm 42.4\%$ 、 $204.3 \pm 85.5\%$ 、非PH群の平均値が $182.5 \pm 44.0\%$ 、 $185.1 \pm 75.5\%$ であり、これらの検査値は、一様に基準値よりも高値を示す傾向が認められたものの、PH群と非PH群の両群間で差は見られなかった。

次に、抗U1RNP抗体陽性群および抗centromere抗体陽性群のそれぞれのPH群14例、12例、あわせて26例につき以下の検討を示す。PAP値とBNP値との間に明らかな正の相関は見出せないが、高値を呈する症例が目立った(図1)。図2は、労作時呼吸困難の出現をPHの急性増悪と定義し、その前後でPAP値とBNP値の経過を追えた4症例のPAP値とBNP値を示す。CaseAは、発症から約5年を経過するMCTD例であった。PAP前値は正常で、BNP値 35.3 pg/mlと異常値を呈していたが自覚症状はまったくなかった。約2ヵ月後の急性

増悪に伴って PAP 値 91mmHg の PH の診断に至り、BNP 値は 148 pg/ml と著しく上昇していた。酸素療法、経口プロスタグランジン製剤、ステロイド剤による加療後には、自覚症状とともに PAP 値 68mmHg、BNP 値 20.3 pg/ml も改善傾向が見られた。CaseB も急性増悪時に、PAP 値 40mmHg、BNP 値 301 pg/ml と著しく上昇したが治療後に改善傾向が見られた。CaseC、CaseD では PAP 値も BNP 値も変動域は少なかったが臨床症状に一致して変動した。

D. 考案

膠原病に合併する PH は、特に MCTD にはその合併頻度が高率であり、他に SSc、SLE などでもみられるが、抗 U1RNP 抗体陽性例が多いことは昨年³⁾の報告でも示した³⁾。今回は、病態の早期診断、重症度判定、治療効果判定における血漿 BNP 値、ANP 値の有用性の検討を目的とし、当院に通院中の抗 U1RNP 抗体陽性例および抗 centromere 抗体陽性例を抽出したが両群それぞれに、高率に PH 群と判定された。これは、PH 群がドップラー心臓超音波検査による PAP 値のみにより判定されており、心カテーテルによる PAP 値の確認は出来ていないため、今後、カテーテルにて確認された確診例でも、検討が必要と思われる。

PH の血管病変の病態に関与するものとして内皮細胞障害マーカーの検討が報告されている⁴⁾。そこで、今回、血漿 BNP 値、ANP 値に加え内皮細胞障害の間接的指標として TM 値、vWF、FVIII Ag を同時に採取し測定したが、PH 群、非 PH 群の両群で上昇例は見られたが、両群間に差異はみられなかった。よって、PH 病態の早期診断、重症度判定、治療効果判定などに対する有用性は見られなかった。今回の抽出群は、いずれも膠原病であり、肺動脈病変のみならず原疾患にともなう全身性の微小循環障害の存在に関与しているためと推測された。

さて、近年、血漿 BNP 値、ANP 値は循環動態を把握する有用な指標として広く用いられるようになった。すなわち、うっ血性心不全患者の血漿 ANP 値の増加は著明であり、重症度と相関する。血漿 ANP 値分泌刺激因子は心房筋の伸展であり、血漿 ANP 値は、心房負荷の非観血的マーカーとして有用である。同様に、血漿 BNP 値は、うっ血性心不全の重症度に応じて ANP 値以上の増加率で著明に増加する。血漿 BNP 値の主要な産生部位は心室であることも併せ、心室負荷を反映するマーカーといえる。PPH では、Nagaya ら²⁾により、

血漿 BNP 値は、有力な予後の指標となり、特に、異常高値例 (> or =150 pg/ml) の予後は不良で、さらに治療の指標としても、血漿 BNP 値が極めて有用であることが報告されている。膠原病 PH は、PPH とその病理・病態が極めて類似しており、現在では PPH に準じて診断および治療が行われて対処されている。膠原病 PH と PPH の臨床像で大きく異なるところは、PPH では、臨床症状が出現してからの進行例にしか治療が及ばないことが多い。一方、膠原病では、早期診断が可能である。すなわち、膠原病では PH が原病の初発症状であることは少なく、その多くは、膠原病として加療中、あるいは経過観察中に出現する。PPH ではステロイド療法は否定的とされており、MCTD における PH も、病理学的には PPH 類似している。しかし、MCTD 例における、ステロイド療法の有効性を示す報告もあり⁵⁾、また、SLE では、PH に血管炎の関与の報告もある。すなわち、発病早期症例に対する治療法を選択する上で、今後もステロイド療法の是非について検討がなされねばならない。これまでは、PH の早期例に対する、ステロイド薬の反応性に関しては結論が出ていないが、自験例では、早期診断しステロイド療法を施行した症例の中に、長期生存例も見られており、早期診断例におけるステロイド療法は今後も検討すべきものと考えられる。以上のように、現時点では、早期診断症例の治療法が確立されていないものの、膠原病において PH 病態の合併を早期診断することは、より意義の大きいものと考えられる。

今回の検討では、血漿 BNP 値は、PH 群で有意の上昇がみられた。また、治療効果を反映して変動し、重症度判定、治療効果判定にも有用と思われた。よって、膠原病性 PH においても、PPH と同様に、血漿 BNP 値は、右心不全病態を鋭敏に反映する指標となるものと考えられた。さらに、1 例 (Case A) のみだが、自覚症状なく、ドップラー心臓超音波検査によるスクリーニングで陰性であった MCTD 例では、診断前の血漿 BNP 値が 35.3 pg/ml と異常値を呈しており、その後急性増悪を来した。血漿 BNP 値の測定が、早期発見の一助となり得ることを示す症例と思われた。血漿 BNP 値が PH の病態に直接係わるか否かに言及はできないが、右心負荷を早期に認識し、膠原病症例の経過において、PH 合併を早期発見しうる指標として有用であることを示すものと考えられた。発病経過を追えた症例数が少ないが、今後、症例を集積することで膠原病 PH 例の血漿 BNP 値測定の有用性をさらに明らかにすることが望

まれる。

E. 結論

膠原病PHにおいて血漿BNP値、ANP値、TM、vWF、FⅧAgを測定し有用性を検討した。PH群では、非PH群に比べ血漿BNP値が有意に高値であった。他の因子では、両群に差は見られなかった。血漿BNP値は、その経過を追えた例では、PHの臨床症状の発現や急性増悪とともに変動した。膠原病PHにおいて血漿BNP値の測定は、PPH例と同様に、PH合併の早期診断に有用であり、また、治療効果判定には重要な指標と思われた。

文 献

1. 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.
2. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000 102: 865-70.
3. 岡田 純、玉真桂子、石川 章、近藤哲文. 抗U1RNP抗体陽性例における肺高血圧症の発症頻度とその臨床像に関する研究. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業省 混合性結合組織病に関する研究班 平成12年研究報告書 2001, 32-35.
4. Cella G, Bellotto F, Tona F, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest*, 2001 120(4):1226-30
5. Dahl M, Chalmers A, Wade J, et al. Ten year survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*, 1992 19:1807-9.

表 1. Profile of Selected Patients

	AntiU1RNP antibody group		Anticentromere antibody group	
No. of cases	34		28	
Sex(M/F)	2/32		0/28	
Age(yr)	48.8±12.3		53.8±10.1	
Diagnosis	MCTD	21	SSc-limit.	12
	SLE	4	SSc-diffuse	6
	SSc	5	SjS	5
	UCTD	4	Others*	5

*Primary biliary cirrhosis 2, autoimmune hepatitis 1, chronic thyroiditis 1, sarcoidosis 1

表 2. Plasma BNP and ANP Levels in Selected Cases

	No of cases	BNP (pg/ml)	ANP (pg/ml)
AntiU1RNP antibody group			
PAP \geq 30mmHg	14	62.3 \pm 83.7	43.0 \pm 51.0
PAP < 30mmHg	18	17.6 \pm 12.1	17.1 \pm 6.8
Anticentromere antibody group			
PAP \geq 30mmHg	12	64.8 \pm 82.0	25.5 \pm 17.2
PAP < 30mmHg	16	41.3 \pm 53.9	24.5 \pm 13.8
All Cases			
PAP \geq 30mmHg	26	63.5 \pm 81.1*	34.2 \pm 38.3
PAP < 30mmHg	34	21.1 \pm 14.3*	20.6 \pm 10.5

(* : P<0.05)

PAP : pulmonary arterial pressure measured by Doppler echocardiography

Figure 1. Correlation of PAP and BNP Levels in Patients with PH

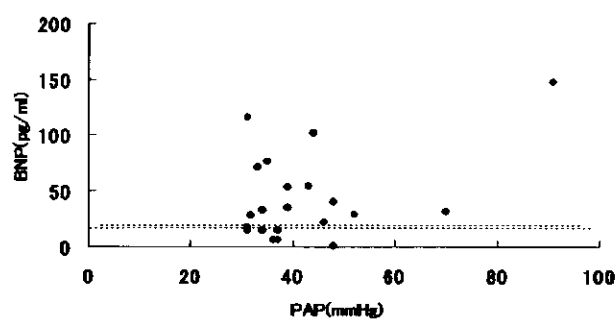


図 1. Coretion of PAP and BNP Levels in Patients with PH

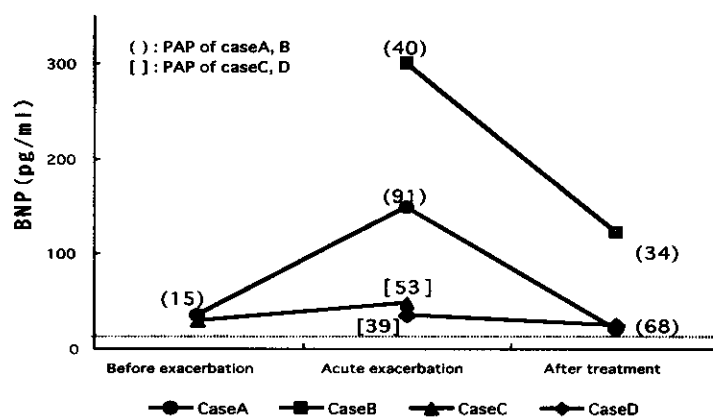


図 2. Plasma BNP level of acute exacerbation

PLASMA BNP AND ANP LEVELS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION COMPLICATED IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Okada J, Akira I, Toshiya H and Kondo H

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

Pulmonary hypertension is one of the most important organ involvements affecting prognosis in connective tissue diseases such as MCTD, SSc and SLE. Recently, plasma brain natriuretic peptide (BNP) and plasma atrial natriuretic peptide (ANP) are known to be useful markers of cardiac diseases. Especially, plasma BNP is a useful marker of right ventricular overload and prognostic indicator in patients with PPH. Therefore, we analyzed plasma BNP level and plasma ANP level in connective tissue diseases (CTD) with or without PH. Patients with antiU1RNP antibody positive (34 cases; MCTD 21, SLE 4, SSc 5, UCTD 4) and anticentromere antibody positive (28cases; SSc-limited 12, SSc-diffuse 6, SjS 5, others 5) cases were selected from patients who visited to our clinic. Diagnosis of PH was based on Doppler echocardiogram to measure the pulmonary artery pressure(≥ 30 mmHg).

Among these 62 patients, twenty six(26) cases of PH were selected antiU1RNP antibody positive cases(14/34) and anticentromere antibody positive(12/28)cases. Plasma BNP concentrations were higher in both 26 cases with PH (63.5 ± 81.1 pg/ml) than in non-PH patients groups(21.1 ± 14.3 pg/ml). Whereas, plasma ANP concentrations were slightly elevated in patients with PH than in non-PH patients.

One representative case (case A) with MCTD, showed a high level of plasma BNP (35.3 pg/ml), in spite of normal level of PAP, before the onset and acute exacerbation of PH. In this case, the level of plasma BNP was so useful as therapeutic marker. It is suggested that plasma BNP concentration was useful as a marker of early diagnosis and therapeutic marker of PH complicated in CTDs.

[Ⅲ]

平成 13 年度業績目録

1. 雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁, 西暦年号
近藤啓文, 石川 章	膠原病一診断・治療の進歩、混合性結合組織病	医学のあゆみ	199:376-380, 2001
近藤啓文, 石川 章	最新の治療戦略：強皮症、多発性筋炎一皮膚筋炎	臨床と薬物治療	20:630-636, 2001
ラナ 美代子, 遠藤 平仁, 渡部 洋行, 田中住明, 近藤啓文	肺高血圧症を合併した原発性抗リン脂質抗体症候群の1症例	リウマチ	41:869-874, 2001
近藤啓文, 田中住明	筋肉疾患（筋炎、PMRなど）と疼痛	痛みと臨床	2:29-36, 2002
近藤啓文, 石川 章	本邦臨床統計集（3）：混合性結合組織病	日本臨床	60(suppl)397-403, 2002
近藤啓文, 石川 章	可溶性TNF- α レセプター療法	内科	89:297-300, 2002
Kondo H	Editorial: Vascular disease in mixed connective tissue disease (MCTD)	Intern Med	40:1176, 2001
近藤啓文	最新処方128；全身性硬化症（強皮症）	今月の治療	9(Suppl)272-274, 2001
近藤啓文, 玉真 桂子	混合性結合組織病, 重複症候群の治療	リウマチ科	27(Suppl 1): 698-704, 2002
市川陽一, 柏崎禎夫, 原まさ子, 鳥飼勝隆, 近藤啓文, 宮脇昌二, 菅井進, 秋月正史, 花岡一雄	シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するSN I-2011とプラセボとの二重盲検法比較試験—第Ⅲ相比較試験	診療と新薬	38:349-368, 2001
市川陽一, 柏崎禎夫, 原まさ子, 近藤啓文, 鳥飼勝隆, 菅井進, 宮脇昌二	シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するSN I-2011の長期投与試験	診療と新薬	38:369-391, 2001
柏崎禎夫, 市川陽一, 鳥飼勝隆, 近藤啓文, 宮脇昌二, 秋月正史, 東條毅, 岡部裕	シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するSN I-2011の有効性および安全性に関する用量増法による検討—SN I-2011前期第Ⅱ相試験	診療と新薬	38:313-332, 2001
遠藤 平仁, 近藤啓文	強皮症腎の種々の病態	内科	87:1414-1417, 2001
近藤啓文	消化管にみられる線維症	Molecular Medicine	38:908-912, 2001
近藤啓文, 石川 章	慢性関節リウマチ非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)の使い方	今月の治療	9:1193-1199, 2001
三崎義堅	自己抗体産生機序	臨床病理（日本臨床検査医学会誌）	49:556-570, 2001
三崎義堅	慢性関節リウマチの治療法—併用薬剤の注意点	臨床成人病	31:809-812, 2001
三崎義堅	サイトカイン遺伝子による治療	最新医学	56:902-908, 2001
三崎義堅	IL-10による慢性関節リウマチの治療	Molecular Medicine	38:418-424, 2001
Kawahata K, Misaki Y, Yamauchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, Yamamoto K	Generation of CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells from autoreactive T cells simultaneously with their negative selection in the thymus and from non-autoreactive T cells by endogenous T cell receptor expression	J Immunol	in press
Kawahata K, Misaki Y, Yamauchi M, Tsunekawa S, Setoguchi K, Miyazaki J, Yamamoto K	Peripheral Tolerance to a Nuclear Autoantigen: Dendritic Cells Expressing a Nuclear Autoantigen Lead to Persistent Anergic State of CD4 ⁺ Autoreactive T Cells After Proliferation J immunol	J Immunol	168:1103-1112, 2002

Setoguchi K, <u>Misaki Y</u> , Terauchi Y, Yamauchi T, Kawahata K, Kadowaki T, Yamamoto K	Peroxisome proliferator-activated receptor- gamma haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis.	J Clin Invest	108:1667-1675, 2001
<u>Misaki Y</u> , Ezaki I, Ariga T, Kawamura N, Sakiyama Y, Yamamoto K	Gene-transferred oligoclonal T cells predominantly persist in peripheral blood from an adenosine deaminase deficient patient furing gene therapy	Molecular Therapy	3:24-27, 2001
<u>三森経世</u>	自己抗体と自己抗原の分子生物学	組織培養工学	27(5):172-174, 2001
<u>三森経世</u>	膠原病・リウマチの現状と治療	毎日ライフ	2001年6月号:12-14, 2001
<u>三森経世</u>	更年期医療とリウマチ疾患	産婦人科の実際	50(7):845-850, 2001
<u>三森経世</u>	自己免疫疾患—慢性関節リウマチを中心に	学術月報	54(7):67-71, 2001
<u>三森経世</u>	プロテアーゼインヒビターに対する自己抗体と病態形成への意義	臨床免疫	36(5):806-811, 2001
<u>三森経世</u>	多発性筋炎/皮膚筋炎の診断と自己抗体	リウマチ科	26(5):403-408, 2001
田中真生, <u>三森経世</u>	慢性関節リウマチの難治性病態と治療	Mebio	18(12):97-101, 2001
<u>三森経世</u>	慢性関節リウマチの新しい自己抗体	炎症と免疫	10(1):78-83, 2002
<u>三森経世</u>	全身性エリテマトーデスの治療	内科	89(2):257-260, 2002
<u>三森経世</u>	膠原病と自己抗体	日本皮膚科学会雑誌	111(12):1690-1692, 2001
<u>Takasaki Y</u> , Kogure T, Takeuchi K, Kaneda K, Yano T, Hirokawa K, Hirose S, Shirai T, Hashimoto H	Reactivity of anti-proliferating cell nuclear antigen (PCNA) murine monoclonal antibodies to the PCNA multiprotein complexes involved in cell proliferation.	J Immunol	166:4780-4787, 2001
Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Sakai A, Tamura N, Bnado H, Hara M, Kawashima S, <u>Takasaki Y</u> , Hashimoto H	Effect of immune complexes in serum from patients with rheumatoid vasculitis on the expression of cell adhesion molecules on polymorphonuclear cells.	Clin Exp Rheumatol	9:59- 68, 2001
Fujinaga H, Takeuchi K, Kaneda K, <u>Takasaki Y</u> , Hashimoto H	Analysis of autoantibodies to cell cycle associated antigens.	Modern Rheumatol	11:221-229, 2001
Kawaguchi R, <u>Takasaki Y</u> , Hirokawa H, Takeuchi K, Kaneda K, Hashimoto H	Characterization of autoantibodies to 60-kD SS-A, 52-kD SS-a, and SS-B in Japanese lupus mothers with neonatal lupus syndrome.	Jpn J Clin Immunol	24:291-302, 2001
Tan E M, Smolen JS, McDougal J S, Klippel JH, Fritzler M J, Gordon T, Hardin J A, Kalden J R, Lahita R G, Maini R N, Rothfield N F, <u>Takasaki Y</u> , Wiik A, Wilson M R, Koziol J A	A critical evaluation of enzyme immunoassay kits for the detection of antinuclear antibodies of defined specificities. II. Potential for quantitation of antibody content.	J Rheumatol	29:68-74, 2002
Yano T, <u>Takasaki Y</u> , Takeuchi K, Hirokawa K, Yamanaka K, Hashimoto H	Anti-Ki antibodies recognize an epitope homologous with SV40 nuclear localization signal—Clinical significance and reactivities in various immunoassays.	Modern Rheumatol	in press
Hirokawa K, <u>Takasaki Y</u> , Takeuchi K, Kaneda K, Ikeda K, Hashimoto H	Anti-TS1-RNA: Characterization of a novel antibody against the sequence-specific RNA by a random RNA selection in patients with Sjoren's syndrome.	J Rheumatol	in press

官方 了, 竹内 健, 山路 健津田裕士, 高崎芳成	抗SS-A/Ro・抗SS-B/La抗体陽性患者に対する妊娠経過中の血漿交換療法.	リウマチ	41:726-735, 2001
高崎芳成, 村上昭弘, 小島和 夫, 池田圭吾, 縄田益之, 松 下雅和, 山田 浩史, 松平 蘭, 矢野哲郎, 官川 薫, 金 田和彦, 竹内 健, 橋本 博史	MESACUP-2 RNPおよび二重免疫拡散法による抗U1 RNP 抗体の測定—多施設データとの比較検.	医学と薬学	46:803-808, 2001
高崎芳成	リウマチ性多発筋痛症.	毎日ライフ	6:50-53, 2001
高崎芳成	全身性エリテマトーデス(SLE)の診断・治療	医学のあゆみ	199:365-370, 2001
高崎芳成	膠原病と高CK血症.	Medical Practice	19:153, 2002
高崎芳成	過敏性肺(臓)炎、PIE症候群(肺好酸球症)	日本臨床	60(Suppl 1):79-86, 2002
岡田 純	老人にみられるシェーグレン症候群について	老年病診療Q&A	35:11-16, 2001
岡田 純	Medical Topic :抗リン脂質抗体症候群	臨床リハ	10:137-138, 2001
岡田 純	混合性結合組織病	毎日ライフ	32:31-33, 2001
岡田 純, 近藤啓文	膠原病に合併する肺高血圧症	リウマチ科	26:583-589, 2001
岡田 純	自己免疫疾患	アレルギー学会認定 医教育セミナー研修 録	20:47-53, 2001
Nakajima H, Higami K, Yamanaka H, Yakagi K, Uesato M, Kurohori Y, Harigai M, Terai C, Hara M, Kamatani K	Guillain-Barre syndrome accompanied by central nervous system lupus in patients with juvenile rheumatoid arthritis	Modern Rheumatol	11(2):155-158, 2001
Saji M, Nakajima A, Sendo W, Tanaka M, Koseki Y, Ichikawa N, Harigai M, Akama H, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Kamatani N	Antiphospholipid syndrome with complete abdominal aorta occlusion and chondritis	Modern Rheumatol	11:159-161, 2001
原まさ子	全身性エリテマトーデス	医学と薬学	46(2):145-154, 2001
Ichikawa N, Harigai M, Nakajima A, Hara M, Kamatani N	Immune thrombocytopenic purpura associated with rheumatoid arthritis - a report of five cases and review of the literature	Modern Rheumatol	11(3):246-250, 2001
Ohta S, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Fukasawa C, Hara M, Kamatani N	Tumor necrosis factor- α (TNF- α)converting enzyme contributes to production of TNF- α in synovial tissues from patients with Rheumatoid Arthritis	J Rheumatol	28(8):1756-1763, 2001
Tanaka M, Harigai M, Kawaguchi Y, Ohta S, Sugiura T, Takagi K, Ohsako-Higami S, Fukasawa C, Hara M, Kamatani N	Mature form of Interleukin-18 is expressed in Rheumatoid Arthritis synovial tissue and contributes to interferon- γ production by synovial T cells	J Rheumatol	28:1779-1787, 2001
Suzuki T, Ogasawara S, Ohsako-Higami S, Fukasawa C, Hara M, Kamatani N	Dipyridamole stress thalium perfusionscan for evaluating myocardial involvement in systemic sclerosis	Modern Rheumatol	11:210-216, 2001
原まさ子	免疫グロブリン大量静注療法—その臨床的適応、有効 性、副作用と作用機序	医学のあゆみ	199(5):351-356, 2001

Yano H, Kuga A, Okamoto R, <u>Kitasato H</u> , Kobayashi T, Inoue M	Plasmid-encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem	Antimicrob Agents Chemother	45(5):1343-1348, 2001
Kuwana M, Kaburagi J, <u>Kitasato H</u> , Kato M, Kawai S, Kawakami Y, Ikeda Y	Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura	Blood	98(1):130-139, 2001
Matsui T, Akahoshi T, Namai R, Hashimoto A, Kurihara Y, Rana M, Nishimura A, Endo H, <u>Kitasato H</u> , Kawai S, Takagishi K, <u>Kondo H</u>	Selective recruitment of CCR6-expressing cells by increased production of MIP-3 alpha in rheumatoid arthritis	Clin Exp Immunol	125:155-161, 2001
Kato M, Nishida S, <u>Kitasato H</u> , Sakata N, Kawai S	Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes	J Pharm Pharmacol	53(12):1679-1685, 2001
<u>Kitasato H</u> , Noda M, Akahoshi T, Okamoto R, Koshino T, Murakami Y, Inoue M, Kawai S	Activated Ras modifies the proliferative response of rheumatoid synovial cells to TNF-alpha and TGF-alpha	Inflamm Res	50(12):592-597, 2001
<u>吉田俊治</u>	膠原病の診断基準の進歩	医学のあゆみ	199(5):321-325, 2001
<u>吉田俊治</u> 、片山雅夫、 <u>深谷修作</u>	膠原病の難治性合併症：肺高血圧症	日本内科学会雑誌	90(8):1413-1418, 2001
<u>吉田俊治</u>	混合性結合組織病の最新治療	難病と在宅ケア	7(5):71-75, 2001
<u>吉田俊治</u> 、片山雅夫	膠原病性肺高血圧症	日本臨床	59(6):164-1167, 2001
<u>吉田俊治</u> 、片山雅夫、 <u>深谷修作</u> 、他	DMARDs併用療法の是非---内科の立場から	中部リウマチ	32(2):103-104, 201
橋本明、佐藤元、 <u>吉田俊治</u> 、他	RA患者のQOL：AIMS2改訂日本語版調査書を用いた他施設共同調査成績 --- I. 肢体不自由に関与する諸因子の解析---	リウマチ	41(1):9-24, 2001
橋本明、佐藤元、 <u>吉田俊治</u> 、他	RA患者のQOL：AIMS2改訂日本語版調査書を用いた他施設共同調査成績 --- II. 医療費および関連する諸因子の解析---	リウマチ	42(1):23-39, 2002
加藤賢一、片山雅夫、 <u>吉田俊治</u> 、他	脳血流SPECTでびまん性脳血流低下を認めた高安静脈炎の1例	中部リウマチ	32(2):129-130, 2001
大竹智子、加藤浩二、 <u>吉田俊治</u> 、他	抗リン脂質抗体症候群併発全身性エリテマトーデスに側頭葉てんかんを発症した1例	中部リウマチ	33(1):44-45, 2002
片山雅夫、 <u>吉田俊治</u>	血管炎症候群における抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 検査の臨床的有用性の検討	医学と薬学	47(5):359-365, 2002
<u>吉田俊治</u>	膠原病の二次性肺高血圧症の薬物療法	Pharma Medica	19(7):53-56, 2001
<u>大久保光夫</u> 、前田平生	救急を極める	レジデントノート	in press, 2002
<u>大久保光夫</u> 、前田平生	産科周術期管理のすべて	産婦人科	in press, 2002
Minatani M, <u>Aotsuka S</u> , Satoh T	Autoantibodies against C-reactive protein in sera of patients with systemic rheumatic diseases.	Mod Rheumatol	11:127-131, 2001
Mitsuo A, <u>Aotsuka S</u> , Iwata H, Kinoshita M, Sumiya M	Psychiatric dysfunction in connective tissue diseases: association with Sjögren's syndrome	Mod Rheumatol	11: 197-204, 2001

Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Takaono M, Iwasaki K, Kinoshita M, Sumiya M	Endothelial cell-binding activity of anti-U1-ribonucleoprotein antibodies in patients with connective tissue diseases	Clin Exp Immunol	126:345-354, 2001
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 : 133-141, 2001
Kaneko N , MasuyamaJ-I, Nara H, Hirata D, Iwamoto M, Okazaki H, Minota S, Yoshio T	Production of thromboxane A ₂ and prostaglandin I ₂ affected by interaction of heat-aggregated IgG, endothelial cells and platelets.	J Rheumatol	in press

2. 単行本

著者名	題名	書籍名	編集者名	発行社名 (発行地名)	頁, 西暦年号
近藤啓文	実地医療のための抗リウマチ薬使用マニュアル	抗リウマチ薬の位置付けと使用上の注意	西岡久寿樹, 中村洋	医学ジャーナル社 (東京)	33-45, 2001
近藤啓文	混合性結合組織病	最新膠原病・リウマチ学	宮坂信之	朝倉書店 (東京)	193-200, 2001
近藤啓文	非ステロイド性抗炎症薬の知っておくべき薬物相互作用	非ステロイド性抗炎症薬の選択と適正使用改訂第3版	山本一彦	日本医学出版社 (東京)	51-55, 2002
近藤啓文	強皮症/全身性硬化症	Expert 膠原病・リウマチ	住田孝之	診断と治療社 (東京)	272-282, 2002
片田夏也, 柿田章, 近藤啓文	膠原病と逆流性食道炎	図説消化器病シリーズ5; 食道疾患	本郷道夫	メジカルビュー社 (東京)	237-241, 2002
三崎義堅	膠原病	認定医・専門医のための内科学レビュー	酒井紀, 早川弘一, 西崎統, 小林祥泰, 福井次矢	総合医学社 (東京)	280-284, 2002
三崎義堅	アナフィラキシー	わかりやすい内科学第2版	井村裕夫編集主幹	文光堂 (東京)	357-360, 2002
三崎義堅	主要組織遺伝子複合体	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社 (東京)	26-27, 2002
三崎義堅	免疫寛容	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社 (東京)	28-29, 2002
三森経世	血管炎症候群	今日の治療指針2001年版	多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口徹, 北原光夫	医学書院 (東京)	624-625, 2001
三森経世	疾患標識抗体	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社 (東京)	68-69, 2001
三森経世	抗核抗体	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社 (東京)	70-71, 2001
三森経世	血管炎症候群	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社 (東京)	202-205, 2001
三森経世	抗Sm抗体, 抗U1RNP抗体	臨床検査診断マニュアル	古澤新平, 金山正明, 橋本博史	永井書店 (東京)	338-340, 2001
三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎	リウマチ・膠原病の治療と看護	川谷真一, 森脇美登里	南江堂 (東京)	144-150, 2001
三森経世	アレルギー・リウマチ内科の間診のポイント	研修医ノート-医の基本	永井良三	診断と治療社 (東京)	324-326, 2001
三森経世	抗核抗体	看護のための最新医学講座第11巻免疫・アレルギー疾患	山本和彦	中山書店 (東京)	70-77, 2001
三森経世	リウマトイド因子	看護のための最新医学講座第11巻免疫・アレルギー疾患	山本和彦	中山書店 (東京)	78-83, 2001
三森経世	混合性結合組織病	Expert 膠原病・リウマチ	住田孝之	診断と治療社 (東京)	300-308, 2001
三森経世	成人発症スチル病	今日の治療指針2001年版	多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口徹, 北原光夫	医学書院 (東京)	520-521, 2002
高崎芳成	ネフローゼ症候群の基準に達する蛋白尿は若年発症全身性エリテマトーデス (SLE) 患者において早期動脈硬化発症の危険因子となる。	Arthritis & Rheumatism (日本語版)	川合真一, 木村友厚, 山本一彦	Black Well, Science Japn (東京)	1(2): 38, 2001

高崎芳成	リウマトイド因子	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社(東京)	72-73, 2001
高崎芳成	抗DNA抗体	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社(東京)	74-75, 2001
高崎芳成	線維性筋痛症候群	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社(東京)	206-207, 2001
高崎芳成	全身性強皮症(全身性硬化症)	リウマチ・膠原病の治療と看護	河合眞一, 森脇美登里	南江堂(東京)	138-143, 2001
高崎芳成	スクレオソームは全身性エリテマトーデスにおける主要なT細胞およびB細胞の自己抗原である	Arthritis & Rheumatism (日本語版)	川合眞一, 木村友厚, 山本一彦	Black Well, Science Japn (東京)	1(3): 30-31, 2001
高崎芳成	慢性関節リウマチ患者への大量化学療法および血液幹細胞自家移植, 実行可能性および安全性, 有効性を評価するためのオープン試験の結果	Arthritis & Rheumatism (日本語版)	川合眞一, 木村友厚, 山本一彦	Black Well, Science Japn (東京)	2(1): 44-45, 2001
高崎芳成	混合性結合組織病	看護のための最新医学講座 免疫・アレルギー疾患	山本一彦	中山書店(東京)	189-195, 2001
高崎芳成	自己抗体	順天堂大学膠原病内科開講30周年記念誌	順天堂大学医学部内科学講座	キタ・メディア(東京)	97-98, 2001
高崎芳成	混合性結合組織病	順天堂大学膠原病内科開講30周年記念誌	順天堂大学医学部内科学講座	キタ・メディア(東京)	72-73, 2001
高崎芳成, 竹内 健	ランダムRNAライブラリー法を用いた膠原病患者自己抗体のRNAエピトープの解析	平成10-12年度文部省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究報告書	高崎芳成	キタ・メディア(東京)	1-30, 2001
高崎芳成, 村上明弘, 竹内 健, 金田和彦, 矢野哲郎, 池田圭吾, 松下雅和, 縄田益之, 松平 蘭, 橋本博史	UIRNPの高次構造を認識する自己抗体の測定系	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UIRNP抗体に関する研究-, 平成12年度研究報告書	近藤啓文	日相印刷(神奈川)	45-49, 2001
岡田 純	全身性エリテマトーデスの診断と治療	論文集: SELECTED ARTICLES 2002	なし	MEDIC MEDIA	822-828, 2001
岡田 純	各科研修ミニマムエッセンス: リウマチ・アレルギー内科	研修医ノート	永井良三	診断と治療社(東京)	566-570, 2001
岡田 純	在宅医療	在宅医療ハンドブック	田城孝雄	中外医学社(東京)	109-114, 2001
岡田 純	エンドキサンパルス療法	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社(東京)	223-230, 2001
原まさ子	膠原病	すぐに役立つ最新初期治療ノウハウ	五島雄一郎, 編集 中谷 恒章, 三輪剛	クリニックマガジン	170-173, 2001
原まさ子	抗炎症薬の選択と実際的な使い方	治療薬ガイド2001-2002	Medical Practice編集委員会	文光堂(東京)	854-859, 2001
原まさ子	リウマチと妊娠と出産	リウマチナビゲーター	中村耕三, 山本一彦, 原まさ子	メディカルレビュー社(東京)	280-281
原まさ子	慢性関節リウマチ	耳鼻咽喉科と全身疾患	高橋正統	中山書店(東京)	281-286, 2001
吉田俊治	免疫抑制薬	最新膠原病・リウマチ学	宮坂 信之	朝倉書店(東京)	305-310, 2001

吉田俊治	非ステロイド性抗炎症薬： 高齢者に対する使い方の要 点	非ステロイド性抗炎症薬 の選択と適正使用(別冊 治療薬)	山本一彦	日本医学出版 (東京)	39-41, 2002
大久保光夫、前田平 生	輸液・輸血	新女性医学大系 産婦人 科手術の基礎	武谷雄二	中山書店 (東京)	121-130, 2000
大久保光夫	MCTD患者と胎児由来細胞の 19番染色体上のRNP-A塩基 配列の解析	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UIRNP抗体に関する研 究-平成12年度研究報告 書	近藤啓文	日相印刷 (神奈川)	66-69, 2001
大久保光夫	細胞療法	輸血学改訂第3版	遠山博	中外医学社 (東京)	in press, 2002
青塚新一	抗DNA抗体	臨床検査診断マニュアル	古澤新平, 金山正明, 橋本博史	永井書店 (東京)	333-335, 2001
青塚新一	LE因子 (LE細胞、LEテス ト)	臨床検査診断マニュアル	古澤新平, 金山正明, 橋本博史	永井書店 (東京)	336-337, 2001
吉尾 卓、奈良浩 之、養田清次	モノクローナルマウス抗ト ロンボモジュリン抗体の血 管内皮細胞に及ぼす影響	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UIRNP抗体に関する研 究-平成12年度研究報告 書	近藤啓文	日相印刷 (神奈川)	62-65, 2001

[IV]

平成 13 年度班会議プログラム

プログラム

開会の辞 (10:00~10:05)

主任研究者 近藤啓文

厚生労働省挨拶 (10:05~10:15)

健康局疾病対策課

I. MCTD 研究の展望 (10:15~10:20)

北里大学医学部内科

○近藤啓文

II. 抗 U1RNP 抗体の臨床 (10:20~11:00)

座長 近藤啓文、原まさ子

1. 混合性結合組織病臨床調査個人票からの MCTD の疫学的調査

北里大学医学部内科

○近藤啓文、岡田 純

2. 抗 U1RNP 抗体陽性例のプロジェクト多施設共同研究の中間報告

北里大学医学部内科

○岡田 純、近藤啓文

3. 抗 U1RNP 抗体抗体価の変化による臨床像の修飾

北里大学医学部内科

○岡田 純、玉眞桂子、
石川 章、近藤啓文
岡野哲郎

北里大学医療衛生学部臨床免疫

III. 肺高血圧症の病態生理・臨床 (11:00~12:10)

座長 吉田俊治、岡田 純

1. MCTD 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

東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター

○川口鎮司、原まさ子

2. 肺高血圧症に及ぼすステロイド剤の影響に関する組織化学的検討

藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ内科

○片山雅夫、吉田俊治、
竹田洋祐、玉熊桂子、
鳥飼勝隆
笠原正男

藤田保健衛生大学医学部第一病理

3. 膠原病 4 疾患における肺高血圧症の治療状況に関する全国疫学調査

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

○吉田俊治、深谷修作
岡田 純、近藤啓文

4. 抗 U1RNP 抗体陽性例における肺高血圧症の発症頻度とその臨床像に関する研究

北里大学医学部内科

○玉眞桂子、岡田 純、
石川 章、近藤啓文

5. 肺高血圧症に対する持続注入プロスタサイクリン製剤の治験計画について

北里大学医学部内科

○近藤啓文

事務連絡 (12:10~12:20)

事務局

IV. 抗 UIRNP 抗体の性状および産生機序 (13 : 10~14 : 10) 座長 三森経世、三崎義堅

1. 抗 UIRNP 抗体産生を刺激する Th1 細胞と関連する臨床病態

- MRL/Mp-Fas^{lpr} マウスにおける検討 -

慶応義塾大学内科
京都大学臨床免疫学

○藤井隆夫
三森経世

2. MCTD における抗 RNP 抗体産生機序に関する研究

- プリスタン誘導抗 RNP 抗体産生マウスモデル B 細胞特異的発現遺伝子の検討 -

東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ科

○三崎義堅、瀬戸口京吾、
山口晃弘、川畑仁人、
山本一彦

3. UIRNP の高次構造を認識する自己抗体の測定系

順天堂大学医学部 膠原病内科

医学生物学研究所

○高崎芳成、矢野哲郎、
官川 薫、金田和彦、
川口里江子、池田圭吾
松平 蘭、竹内 健、
村上昭弘

4. 抗 UIRNP 抗体の内皮細胞結合活性

国立国際医療センター研究所
国立国際医療センター研究所膠原病内科

○大川雅子、青塚新一
木下牧子、隅谷護人

V. MCTD の病態と自己抗体 (14 : 10~15 : 10) 座長 高崎芳成、青塚新一

1. 遺伝子改変ループスマウスにおける抗 RNP 抗体価・抗 DNA 抗体価との比較

佐賀医科大学内科

○多田 芳史

2. ELISA 及 PCR 法を用いた MCTD における クラミジアニューモニエ感染の比較検討

北里大学医学部微生物学
北里大学医学部内科

○北里英郎
岡田純、近藤啓文

3. マウスモノクローナル抗トロンボモジュリン抗体の血管内皮細胞に及ぼす影響

自治医科大学アレルギーリウマチ科

○吉尾 卓、奈良浩之、
養田清次

4. MCTD と胎児由来細胞の 19 番染色体上の RNP-A 遺伝子塩基配列の解析

埼玉医科大学総合医療センター 輸血・細胞治療部

○大久保光夫

評価小委員会の総合コメント (15 : 10~15 : 40)

閉会の辞 (15 : 40)

評価小委員会 (15 : 45~16 : 15)

主任研究者 近藤啓文

[V]

平成 13 年度分担研究者名簿

混合性結合組織病に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	近藤啓文	北里大学医学部内科	診療教授
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生体統御医学講座臨床免疫学	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	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	甲南病院加古川病院内科	内科医長
	山田秀裕	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
(事務局) 経理事務連絡担当 責任者	石川章	北里大学医学部内科 〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1 TEL (042)778-8111 (内線9347) FAX (042)778-9465	講師

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
平成13年度研究報告書

発行 平成14年3月31日

発行所 神奈川県相模原市北里1丁目15番1号

北里大学医学部内科

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事務局

TEL : 042-778-8111

FAX : 042-778-9465

印刷所 株式会社 日相印刷