

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

全身性自己免疫疾患における
難治性病態の診断と治療法に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15年3月

主任研究者 三 森 経 世

目 次

I. 総括研究報告書

- 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
三森 経世

II. 分担研究報告

1. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体と治療反応性・臨床経過の関連の検討・・・・・・・・ 5
三森 経世
2. 難治性病態の早期診断, 予後推定, 治療方針確立における自己抗体の意義に関する
多施設共同研究・・ 9
三森 経世
3. 難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
堤 明人
4. 線維化病態における線維芽細胞と T 細胞の協調作用に関する研究・・・・・・・・・・・・ 21
桑名 正隆
5. 膠原病上皮傷害における接着分子の役割: $\alpha_E\beta_7$ が認識する E-cadherin 上の
エピトープの検討・・ 24
津坂 憲政
6. 多発性筋炎・皮膚筋炎に見出された抗 Mi-2 抗体の臨床免疫学的意義に関する研究・・・・ 28
平形 道人
7. 難治性筋炎における T 細胞リクルートメント制御機構とその人為的制御・・・・・・・・ 32
南木 敏宏
8. 中枢神経ループスの病態形成における抗リボソーム P 抗体の役割の解析に関する研究・・・・ 36
広畑 俊成
9. 実験的肺線維症モデルにおける、Th1/Th2 型免疫応答の意義に関する研究・・・・・・・・ 39
土肥 眞
10. 皮膚筋炎／多発性筋炎に合併する間質性肺炎の長期予後に関する研究：
シクロホスファミド間歇静注療法の有用性の検討・・・・・・・・・・・・・・・・ 41
山田 秀裕
11. 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43
吉田 俊治
12. 流血中 PCNA 蛋白複合体と腎病変・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45
高崎 芳成
13. 全身性強皮症の重症腸管病変の病状と治療法に関する臨床的解析・・・・・・・・ 49
遠藤 平仁
14. AA-アミロイドーシスの遺伝的要因、病態、治療に関する研究・・・・・・・・・・・・ 52
寺井 千尋
15. 関節リウマチにおける抗 FRP 抗体と治療抵抗性の関連の検討・・・・・・・・・・・・ 55
田中 真生
16. 劇症型抗リン脂質抗体症候群：日本での実態とその病態解明の研究・・・・・・・・ 57
市川 健司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 70

全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究

主任研究者： 三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授

研究要旨

全身性自己免疫疾患の難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっておらず、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務である。本年度は、全身性自己免疫疾患における難治性病態として、線維化病態、上皮障害、難治性・治療抵抗性筋炎、間質性肺炎、肺高血圧症、腎障害、消化管病変、中枢神経症状、二次性アミロイドーシス、血栓形成病態をとりあげ、実態調査、病態解明、新たな診断マーカーの開発による早期診断法の確立、従来の治療法の整備とプロスペクティブスタディによる新たな治療法の確立を目指し、それぞれ一定の成果が得られつつある。最終的には各分担研究の成果を取り入れ、さらにエビデンスに基づく治療（EBM）を重視したわが国における難治性病態の治療ガイドラインの作成を行なう。

分担研究者

市川健司（国立療養所西札幌病院・医長）
遠藤平仁（北里大学内科・講師）
桑名正隆（慶應義塾大学先端医科学研究所・講師）
高崎芳成（順天堂大学膠原病内科・助教授）
田中真生（京都大学大学院臨床免疫学・助手）
津坂憲政（埼玉医大総合医療センター第二内科・講師）
堤 明人（筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科・講師）
寺井千尋（東女医大膠原病リウマチ痛風センター・助教授）
土肥 眞（東京大学アレルギー・リウマチ内科・助手）
南木敏宏（東医歯大膠原病・リウマチ内科・助手）
平形道人（慶應義塾大学内科・講師）
広畑俊成（帝京大学内科・助教授）
山田秀裕（聖マリアリウマチ膠原病アレルギー内科・助教授）
吉田俊治（藤田保衛大リウマチ感染症内科・教授）

ては不治の病とされてきた。しかし、近年膠原病の生存率は年代とともに向上してきており、このような生命予後の改善には、治療の進歩とともに、診断技術の向上による早期診断あるいは従来は見逃されていた軽症例の増加が関与していることは疑いが無い。また、かかる診断と治療成績の向上には厚生労働省による特定疾患の制定と調査研究班の果たしてきた役割は極めて大きい。しかしながら、総体的な生命予後の向上を見る一方で、依然として治療法が確立していないために死亡率が高く、または重い障害を残すような病態が認められている。このために、膠原病の長期予後は必ずしも満足すべきものではなく、むしろ長期生存例が増えるにつれてかかる難治性病態が一層クローズアップされるようになった。

A. 研究目的

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患はいわゆる「難病」を代表する疾患群であり、かつ

かかる難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多いため、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にし

ながら試行錯誤で対処していかななくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考える。そこで、本計画は膠原病難治性病態について疾患横断的に病態解明、診断法の確立、新たな治療法の開発を通じて、わが国における治療ガイドラインの構築をめざすものである。

本年度は、全身性自己免疫疾患における難治性・治療抵抗性の筋炎、心肺病変、腎炎、消化管病変、中枢神経症状、二次性アミロイドーシス、血栓形成病態、線維化病態について、実態調査、病態解明、新たな診断マーカーの開発による早期診断法の確立、従来の治療法の整備と新たな治療法の開発を行うことを目的とした。最終的には各分担研究の成果を取り入れ、さらにエビデンスに基づく治療（EBM）を重視したわが国における難治性病態の治療ガイドラインの作成を行なう。

B. 研究方法

1. 動物モデルおよびin vitro系を用いた病態解明と治療法の開発（桑名，津坂，南木，土肥）
2. 難治性病態における疾患感受性遺伝子の同定と予後の予測（堤，寺井）
3. 自己抗体による難治性病態の診断と予後予測（三森，平形，田中，広畑，高崎）
4. アンケート調査による難治性病態の全国調査（吉田，遠藤，市川）
5. プロスペクティブ研究による難治性病態の治療（山田）

本年はこれらの前準備段階を含む。患者からの検体採取および新たな治療法の臨床応用に際しては、各施設の倫理委員会の承認を受けるとともに、患者より文書同意を取得することを前提とする。

C. 研究結果

1. 難治性病態の病態形成機序，予後予測因子，診断に関する研究

1-1. 自己抗体による難治性自己免疫疾患の診断と予後予測（三森，田中）：全身性自己免疫疾患に見出される自己抗体を申請者らが開発した免疫沈降法を用いて測定し，抗アミノアシルtRNA合成酵素（ARS）抗体陽性筋炎は間質性肺炎を高頻度に合併するのみならず，筋炎が再燃しやすく，間質性肺炎がステロイドに反応することを明らかにした。今後さらに全国の分担研究施設より血清を集め，難治性病態と相関性の高い自己抗体については，その感度・特異度ならびに早期例における意義を検討する。

1-2. 難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性（堤）：病態と関連しうる遺伝子多型として注目されるMannose Binding Lectin（MBL）遺伝子のコドン54多型は，SLE146例中正常型ホモAA84例，ヘテロAB型49例，異常型ホモBB型13例で，異常型の頻度が健常人よりも高かった。またBB型SLEでは血中MBL濃度の低値を認め，入院を要する感染症を併発する頻度も高かった。一方，IL-1遺伝子多型は強皮症患者との関連が示唆された。しかし，いずれも特定の病型や臓器病変との関連は明らかなく，今後IGCR法による発現遺伝子解析の確立を目指している。

1-3. 膠原病における線維化病態の機序解明（桑名）：膠原病類似の臨床症状を呈する慢性GVHD患者の涙腺組織の超微構造を解析し，初期病変としてT細胞と線維芽細胞との密接な接着が多数みられた。涙腺導管周囲にはCD34⁺線維芽細胞が増加し，その周囲にはCD154/CD40リガンド陽性のCD4⁺およびCD8⁺T細胞が浸潤していた。これらの結果から線維芽細胞の増殖および細胞外マトリックス産生にはT細胞由来の表面分子間シグナルやサイトカインが関与する可能性が示唆され，線維化機序への新たな治療ターゲットとなりうることで期待された。

1-4. 膠原病の上皮障害における接着分子の役割（津坂）：膠原病の上皮障害のメカニズムと

して、T細胞が接着分子を介して標的細胞にアポトーシスを誘導するという新たな組織障害機序が注目されており、特に間質性肺炎に伴う上皮障害では $\alpha_E\beta_7$ /E-cadherin接着が重要と考えられる。E-cadherin全長cDNAからdeletion mutantを作製し、 $\alpha_E\beta_7$ 分子との結合を検討したところ、カドヘリンドメインと $\alpha_E\beta_7$ との接着態度に差が見られた。接着分子の役割と、上皮障害に関与するエピトープの解明により、膠原病の上皮障害機序とその治療応用が期待される。

2. 難治性神経筋疾患に関する研究

2-1. 難治性筋炎における自己抗体の臨床免疫学的意義（平形）：筋炎特異自己抗体の臨床意義が明らかにされているが、未知の筋炎関連自己抗体の存在も示唆されている。抗Mi-2抗体は日本人では報告がなかったが、日本人のDM13%に見出されることを示し、間質性肺炎合併の少ない治療反応性良好なDMとの関連が示された。

2-2. 難治性筋炎の炎症細胞浸潤におけるケモカインの関与（南木）：ケモカイン・ケモカインレセプターは炎症細胞浸潤に重要であり、難治性筋炎の病態形成に深く関与すると考えられる。ミオシンで免疫を繰り返した自己免疫性筋炎マウスの骨格筋にはヒトPM/DMと類似の炎症細胞浸潤が見られ、MIP-1a/b, MCP-1/2, fractalkineなどのケモカインmRNA発現が炎症部位で上昇していた。このモデルは筋炎に対するケモカイン阻害薬の新規治療開発に有用と考えられる。

2-3. 中枢神経ループスの病態形成における抗リボゾームP抗体(抗P抗体)の役割の解析（広畑）：抗P抗体がCNSループスの病態形成に果たす役割について検討した。精製抗P抗体は単球性白血病細胞THP-1と結合し、IFN-g存在下で培養した末梢血単球表面にリボゾームP抗原の発現が認められた。抗P抗体はかかる細胞よりVEGF産生を亢進させたことから、SLEの中枢神経内へのリンパ球侵入や免疫異常の発生に関与する可能性が示唆された。

3. 難治性心肺病変に関する研究

3-1. 実験的肺線維症モデルにおけるTh1/Th2型免疫応答の意義（土肥）：間質性肺炎・肺線維症は自己免疫疾患患者の生命予後を決定する重要な因子だが、治療法が確立されていない。ブレオマイシン惹起肺線維症モデルマウスにTh1サイトカイン産生プラスミドベクターを投与し、生体内にTh1優位の環境を誘導したところ、肺線維症を進展増悪させることが明らかになった。このモデルはヒト間質性肺炎の発症機序の解明と新規薬剤の開発に応用できるものと考えられる。

3-2. PM/DMに合併する間質性肺炎の長期予後に関する研究（山田）：難治性間質性肺炎(IP)に対するEBMを確立するため、全国的診療ネットワークの形成と共通データベースを作製し、多施設共同長期前向き臨床試験が必要である。この試験デザインに必要な臨床的根拠をIP合併PM/DM129例をレトロスペクティブに検討したところ、初期治療反応群の中では、ステロイド単独投与例の70%は2年以内にIPが再燃したのに対し、シクロホスファミド(CPA)併用群では治療を中断した1例のみが再燃した。以上の解析結果と文献的根拠をもとに、PM/DMのIP合併例に対するCPAパルス療法が無作為割付比較対照試験のプロトコールをデザインした。

3-3. 膠原病性肺高血圧症 (PH) の実態調査（吉田）：PHは膠原病で高率に合併し予後を悪化させる因子だが、その正確な頻度は不明であり、病態や治療反応性の異なる1次性、2次性の区別や外科的治療の可能なマクロ血栓性PHの頻度も不明である。そこで各分担研究者の施設に通院する膠原病患者の数人に一人の割合で心臓超音波検査と胸部X線撮影、心電図検査を行うプロトコールを作成した。PHの認められる患者にはさらに肺血流シンチグラフィを行う。これらの解析により膠原病性PHの実態と治療成績の向上が期待される。

4. 流血中PCNA蛋白複合体と腎病変（高崎）：SLEの代表的な臓器病変である重症ループス腎炎と相関する抗PCNA抗体の病態形成にお

ける意義を明らかにするため、SLE患者末梢血中の抗原を定量したところ、流血中のPCNA複合体はSLEの65%に検出され、その全例でPCNA陽性活性化単核球が検出された。PCNA陽性単核球が検出されかつ抗PCNA抗体陽性のSLEは高率に腎症を有し、ステロイドパルス療法後には流血中の抗原濃度が上昇することも確認された。

5. 重症腸管病変により在宅中心静脈栄養法(HPN)導入を要した全身性強皮症(SSc)の臨床的解析(遠藤)：経口摂取では十分な栄養補給が困難でHPN導入を要した強皮症患者の臨床的特徴と治療法を解析し、重症腸管病変の治療ガイドラインを検討した。HPN導入を要したSSc患者は肺線維症、心筋病変、筋炎を合併したびまん皮膚硬化型SScで、HPNにより栄養状態の改善を認めるものの、長期導入に伴う感染症や静脈閉塞のリスクは高く、看護も含めたグループによる指導管理が必要と考えられた。

6. AA-アミロイドーシス(ア症)の遺伝的要因、病態、治療に関する研究(寺井)：続発性アミロイドーシスはRAなど慢性炎症疾患の難治性病態であり有効な治療法がない。本症の危険因子として血清アミロイドA蛋白(SAA1)遺伝子のSAA1 γ アリルとSAA1遺伝子プロモーター領域の-13Tが判明している。SAA1 γ 遺伝子と連鎖不平衡にあるプロモーターハプロタイプC-T-Gで転写活性亢進が見られ、発現の増加によりアミロイド沈着を招く可能性が示唆された。

7. 劇症型抗リン脂質抗体症候群(APS)の日本での実態とその病態解明(市川)：難治性で予後不良とされる劇症型APS患者の診断法と治療法およびその成績を調査することにより、早期診断・早期治療による予後の改善を目指した。現在まで日本人の劇症型APSの報告は6例あり、抗凝固療法、ステロイド、血漿交換療法、シクロホスファミドで治療されているが、うち4例が死亡している。今後症例を蓄積して詳細に検討するため全国調査を予定している。

D. 考察および結論

全身性自己免疫疾患の難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっておらず、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務である。本年度は、全身性自己免疫疾患における線維化病態、上皮障害、難治性・治療抵抗性筋炎、間質性肺炎、肺高血圧症、腎障害、消化管病変、中枢神経症状、二次性アミロイドーシス、血栓形成病態について、実態調査、病態解明、新たな診断マーカーの開発による早期診断法の確立、従来の治療法の整備とプロスペクティブスタディによる新たな治療法の確立を目指し、それぞれ一定の成績が得られつつある。特に種々の自己抗体には難治性病態の発現を予測し治療計画に有用と考えられるものが多いため、プロスペクティブな共同研究によってそれらの意義を確立することを目指す。これらの成果は、最終年度に予定しているエビデンスを重視した難治性病態の診断と治療ガイドラインの作成に生かしたい。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体と治療反応性・臨床経過の関連の検討

主任研究者： 三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授

研究協力者： 吉藤 元，田中 真生 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学

研究要旨

多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）31例の筋炎関連自己抗体を測定し、筋炎・間質性肺炎の治療反応性・臨床経過との関連性を検討した。筋炎関連抗体陽性例は45.2%に検出され、うち抗ARS抗体25.8%、抗SRP抗体、抗Ku抗体、抗U1-RNP抗体が各6.5%ずつであった。抗U1-RNP抗体陽性例、筋炎特異抗体陰性例ではステロイド反応性が良く単相型が多かったのに対し、抗ARS抗体および抗SRP抗体陽性例にはステロイド反応性不十分例、免疫抑制薬やIVIG併用例が多く、再発型・治療抵抗型が多い傾向を認めた。一方、間質性肺炎については、抗ARS抗体陽性例は発症初期に急速進行性の経過をとることが多いが、ステロイド反応性は良好であった。このように、自己抗体情報がPM/DMの治療計画に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

多発性筋炎（Polymyositis: PM）・皮膚筋炎（Dermatomyositis: DM）は、横紋筋・皮膚・肺を主に侵す特発性炎症性疾患であり、種々の病型からなるheterogeneousな疾患とされるが、自己抗体は病型分類と病態把握のための有力な手がかりとなりうる。PM/DMの治療法は知識の蓄積により改善してきたが、克服されていない難治性病態として、①ステロイド抵抗性筋炎、②間質性肺炎合併例があげられよう。従来、自己抗体と症状・合併症との関連は多く報告されてきたが、自己抗体と筋炎・間質性肺炎の治療反応性・臨床経過との関連の検討は多くないため、今回その解析を試みた。

B. 研究方法

1)対象症例： 2001年4月16日から2002年4月15日までの1年間に当教室でRNA免疫沈降法で自己抗体検査を行った当院患者280例のうち、筋症状のない皮膚筋炎（amyopathic dermatomyositis : ADM）を含むPM/DM 31例とした。

2)自己抗体の検出： 患者自己抗体の検出には、主にRNA免疫沈降法（Lerner-Steitz法の銀染色を用いる変法）を用いた。このRNA免疫沈降法にて、筋炎特異的自己抗体のうち、抗U1-RNP抗体、抗U2-RNP抗体、抗ARS抗体（抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体；抗Jo-1抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗KS抗体）、抗SRP抗体を検出可能である。抗Ku抗体はRNA免疫沈降法にてhigh molecular weight smearを検出した血清について、³⁵S-メチオニン標識HeLa細胞を用いた蛋白免疫沈降法で検出した。

3)治療反応性の評価法： 対象薬剤（治療法）として、①ステロイド連日療法（CS）、②ステロイドパルス療法（IVCS）、③メソトレキサート（MTX）間欠療法、④アザチオプリン（AZP）連日療法、⑤シクロホスファミド（CPA）連日療法、⑥シクロホスファミドパルス療法（IVCPA）、⑦シクロスポリンA（CsA）連日療法、⑧大量グロブリン静注療法（IVIG）の8種について、各治療法の開始日、各治療法開始日の直前および約8週後のクレアチンキナーゼ

(CK) 値をデータベース入力した。筋炎の治療反応性の評価法については、各治療法開始日の約8週後にCKが200IU/L未満に低下していれば

「有効」、そうでなければ「不十分」と設定した。間質性肺炎の治療反応性の評価法については、①症状（乾性咳嗽，労作時呼吸困難），②機能（%DLCO，%VC，A-aDO₂），③画像（胸部X線，胸部CT）の3項目について、各治療法開始日の前後8週間隔で2ポイントのデータを収集し、変化を5段階評価し、3項目のいずれか1つ以上が「改善」あるいは「+10~20%」以上であれば「有効」、そうでなければ「不十分」と設定した。

4)臨床経過の類別法：筋炎の臨床経過の類別法については、CKが200IU/L未満となり筋症状が改善している状態を「寛解」と定義し、初回治療で寛解し再発しない「I. 单相型

(monocyclic)」、寛解に持ち込めるものの再燃する「II. 再燃型 (reccurent)」、寛解に至らない「III. 治療抵抗型 (continuous)」の3つに類別した。間質性肺炎の初期臨床経過の類別法については、初発時および約8週後の2ポイントのデータを収集し、変化を5段階評価し、3項目のいずれか1つ以上が「増悪」あるいは「-10~20%」以下であれば「急速進行型」、そうでなければ「緩徐進行型」と設定した。

C. 研究結果

1)自己抗体内訳：筋炎関連抗体陽性例が45.2%，うち抗ARS抗体25.8%，抗SRP抗体，抗Ku抗体，抗U1-RNP抗体が各6.5%ずつで、筋炎関連抗体陰性例が54.8%であった。

2)筋炎の治療反応性・臨床経過：ステロイド連日療法の筋炎に対する有効率を図1に示す。抗U1-RNP抗体陽性例，筋炎特異抗体陰性例に比べ，抗ARS抗体，抗SRP抗体，抗Ku抗体陽性例において，ステロイド反応性が低く，免疫抑制薬併用例が多い傾向にあった。また，ステロイドを完全に中止できた5例(中止期間の中央値37ヵ月)は，いずれも筋炎特異抗体陰性であった。

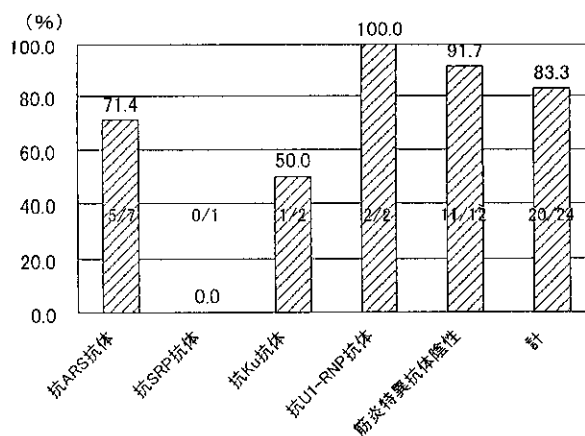


図1. ステロイド療法の筋炎に対する有効率

自己抗体別にみた筋炎の臨床経過を図2に示す。抗U1-RNP抗体陽性例，筋炎特異抗体陰性例で单相型が多かったのに対し，抗ARS抗体，抗SRP抗体陽性例では再発型・治療抵抗型が多くみられた。

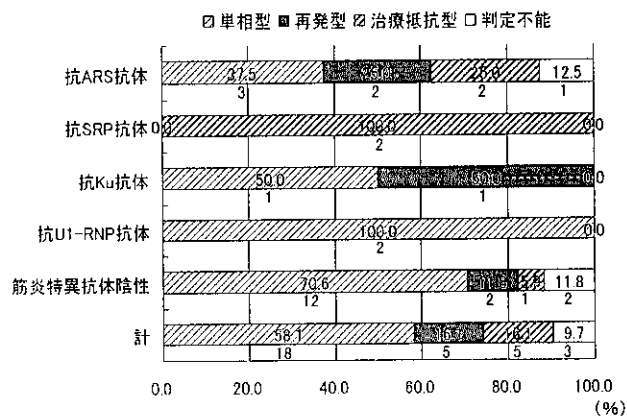


図2. 自己抗体別にみた筋炎の臨床経過

3)間質性肺炎の治療反応性・臨床経過：抗SRP抗体，抗Ku抗体，抗U1-RNP抗体陽性の間質性肺炎合併例は各1例ずつであったため，抗ARS抗体陽性例と筋炎特異抗体陰性例の2群について解析した。間質性肺炎初発時の臨床経過を図3に，ステロイド連日療法の間質性肺炎に対する有効率を図4に示す。筋炎特異抗体陰性例に比べ，抗ARS抗体陽性例の間質性肺炎は，初発時に急速進行型の経過をとるものが多かったが，ステロイド反応性は良い傾向にあった。

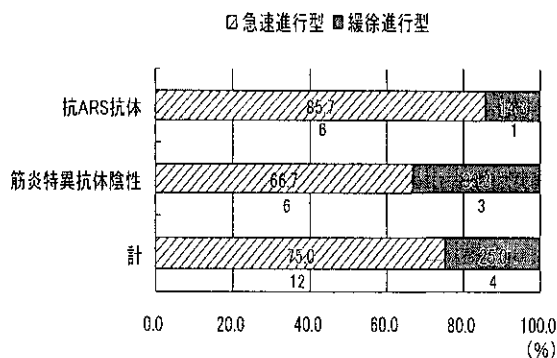


図3. 間質性肺炎初発時の臨床経過

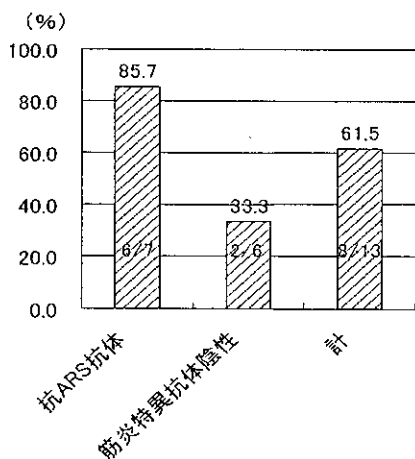


図4. 間質性肺炎に対するステロイド有効率

D. 考案

PM/DMにおける筋炎関連自己抗体の頻度については、抗Jo-1抗体陽性例が予想外に少なかった点を除いて、従来報告されている頻度とほぼ同等であった。

筋炎について、抗ARS抗体および抗SRP抗体陽性例にステロイド反応性不十分例が多く、免疫抑制薬やIVIG併用例が多く、再発型・治療抵抗型が多い傾向を認めた。このように、自己抗体情報が筋炎の治療計画に有用である可能性が示唆された。

間質性肺炎については、抗ARS抗体陽性例は発症初期に急速進行性の経過をとることが多いが、ステロイド反応性は良い傾向が示された。しかし今回の検討では症例数が少ないため、ステロイド不応の間質性肺炎合併例がどのような特徴を持つか、十分な検討はできていない。今後、ステロイド不応例を集積して検討する余地

があると考えられた。

RNA免疫沈降法による自己抗体スクリーニングの問題点として、欧米で皮膚筋炎の約20%にみられるとされ、本邦でも陽性例が報告されている抗Mi-2抗体を検出できない点があげられる。本解析で筋炎特異抗体陰性群に類別される症例の中に、抗Mi-2抗体陽性例が含まれている可能性がある。この点について解析するために、二重免疫拡散法が³⁵S-メチオニンで標識したHeLa細胞を用いる蛋白免疫沈降法(抗Mi-2抗体は240kD蛋白を沈降するとされるが、バンドが弱いという問題がある)が考慮される。

今後の展望として、症例数を増やすことにより、以下に掲げる点を検討することが課題である。すなわち、①各免疫抑制剤別の治療反応性を検討すること、②今回は抗ARS抗体を1つのグループにまとめたが、抗ARS抗体の内訳で比較解析すること、③ADM例を集積することにより、不良とされるADM例の間質性肺炎臨床経過について確認すること、④今回は間質性肺炎初発時の経過に焦点をおいたが、間質性肺炎の長期臨床経過と自己抗体の関連を検討すること、⑤死亡例の集積により、自己抗体の種類あるいは有無が予後不良因子となりうるかどうかを検討すること等である。

E. 結語

自己抗体情報はPM/DMの臨床経過予測・治療計画に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mimori T: Clinical significance of anti-Ku autoantibodies: A serologic marker of overlap syndrome? Intern Med 41(12): 1096-1098, 2002.
- 2) 三森経世, 吉藤元: 多発性筋炎・皮膚筋炎, 脳の科学 24:393-398, 2002.

3)三森経世：膠原病における自己抗体研究の進歩. 日本臨床免疫学会会誌 25(1):23-27, 2002.

4)三森経世：膠原病における自己抗体の多様性. 総合臨床 51(7): 2092-2097, 2002.

5)三森経世：自己抗体の分類と種類. リウマチ科 27(増刊号1): 294-300, 2002.

6)三森経世：多発性筋炎，皮膚筋炎. 日本医師会雑誌 128(8): S250-S251, 2002.

7)三森経世：自己抗体が認識する核抗原-Ku抗原の解析を中心に. 細胞工学 21(10): 1184-1186, 2002.

2. 学会発表

1) Mimori T, et al: Newly identified pathogenic

autoantibodies in rheumatoid arthritis (in Symposium “Autoimmunity and Autoantibody Measurements”). The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyoto, 2002 October.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における自己抗体の意義に関する 多施設共同研究

主任研究者： 三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授
研究協力者： 吉藤 元，田中 真生 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学

研究要旨

難治性病態を呈する全身性自己免疫疾患患者において種々の自己抗体を測定し，その特異性・治療反応性・転帰との関連を明らかにして，早期診断・予後推定・治療方針の指標の確立を目指す多施設共同プロジェクト研究を立ち上げた。各分担研究者の施設に2003年4月から2004年3月までの1年間に入院する，多発性筋炎および皮膚筋炎，強皮症，全身性エリテマトーデス，および関節リウマチのすべての患者を登録し，血清を採取保存する。施設の倫理委員会へ申請するフォーム，対象患者への説明文書および同意文書，登録調査票および経過調査票を作成し，送付した。各施設の倫理委員会への認可を進めてもらい，認可が得られ次第，検体の採取・保存を開始する予定である。

A. 研究目的

自己抗体は全身性自己免疫疾患で特異的に見られる血清マーカーであり，既に疾患の補助診断など臨床的に活用されている自己抗体は多い。しかし，臨床経過や重症度，治療反応性と自己抗体との関連性は必ずしも明らかにはされていない。また測定法がルーチン化されておらず，一般施設では測定不能の抗体も多い。そこで，多施設共同プロジェクト研究により，難治性病態を呈する全身性自己免疫疾患患者において種々の自己抗体を測定し，その特異性・治療反応性・転帰との関連を明らかにして，早期診断・予後推定・治療方針の指標を確立することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象： 各分担研究者の施設に2003年4月から2004年3月までの1年間に入院する，1)多発性筋炎および皮膚筋炎，2)強皮症，3)全身性エリテマトーデス，4)関節リウマチのすべての患者を登録する。
2. 追跡調査： 登録された症例の臨床症状，

検査成績，治療およびその反応性，転帰を追跡調査する。

3. 検体の採取： 登録症例より文書によるインフォームドコンセントを得て，血清および白血球DNAを採取し保存する。この件については各施設の倫理委員会の認可を得る。

4. 自己抗体の測定： 血清より以下の自己抗体をELISAまたは免疫沈降法で測定する。

1) ELISA法： 抗U1RNP抗体，抗Sm抗体，抗ssDNA抗体，抗dsDNA抗体，抗Topo-I抗体，抗セントロメア抗体，抗Jo-1抗体，抗SS-A/Ro抗体，抗SS-B/La抗体，P-ANCA，C-ANCA，抗リン脂質抗体を対象。既存のELISAキットを用いて集約的にこれらの自己抗体を測定する。

2) RNA免疫沈降法： 抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体(ARS)抗体，抗SRP抗体，抗U3RNP抗体，抗7-2RNP抗体，抗リボゾーム抗体を対象。HeLa細胞抽出物を抗原に用い，我々が開発した免疫沈降されたRNA成分をUrea-PAGEで電気泳動後に銀染色する方法により，RNA蛋白複合体を対応抗原とする自己抗体を同定する。

3) 蛋白免疫沈降法： 抗PCNA抗体，抗Ki抗体，

抗RNAポリメラーゼ抗体，抗Ku抗体，抗Mi-2抗体を対象。³⁵Sメチオニンで標識したHeLa細胞抽出物を抗原に用い，免疫沈降された蛋白成分をSDS-PAGEで電気泳動後にオートラジオグラフィで検出し，自己抗体を同定する。

C. 研究結果

1. 主任研究者の施設（京都大学）の倫理委員会へ申請するフォーム（添付書類1），対象患者への説明文書（同2）および同意文書（同3），登録調査票（同4）および経過調査票（同5）を作成した。同倫理委員会の認可が得られ次第，分担研究者へこれらの文書を送付し，各施設の倫理委員会への認可を進めてもらい，検体の採取・保存を開始する予定である。

2. 多施設共同試験を施行するための予備的研究として，当施設における多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）の自己抗体と臨床経過および治療反応性との関連を検討した。抗アミノアシル-tRNA合成酵素（ARS）抗体陽性筋炎は間質性肺炎を高頻度に合併するのみならず，筋炎が再燃しやすく，間質性肺炎がステロイドに反応することを明らかにした。（田中真生分担研究「多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体と治療反応性・臨床経過の関連の検討」を参照）

D. 考察

かかる研究班は全国規模での自己抗体の臨床的意義の再評価とともに，特に重症度や難治性病態，治療反応性などこれまで明らかにされていなかった自己抗体の意義を明確にする絶好の機会と考え，このようなプロジェクトを立ち上げることとした。PM/DMを対象にした preliminary studyでは筋炎関連自己抗体と筋炎および間質性肺炎の臨床経過と治療反応性に相関性が認められ，早期診断や治療方針の選択に自己抗体測定が有用であることが示唆された。この結果はわが研究班が計画しているプロジェクト研究の妥当性を裏付けるものと考えられる。

E. 結論

難治性病態を呈する全身性自己免疫疾患患者

において種々の自己抗体を測定し，その特異性・治療反応性・転帰との関連を明らかにして，早期診断・予後推定・治療方針の指標の確立を目指す多施設共同プロジェクト研究を立ち上げた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Mimori T: Clinical significance of anti-Ku autoantibodies: A serologic marker of overlap syndrome? Intern Med 41(12): 1096-1098, 2002.
- 2)三森経世，吉藤元：多発性筋炎・皮膚筋炎。脳の科学 24:393-398, 2002.
- 3)三森経世：膠原病における自己抗体研究の進歩。日本臨床免疫学会会誌 25(1):23-27, 2002.
- 4)三森経世：膠原病における自己抗体の多様性。総合臨床 51(7): 2092-2097, 2002.
- 5)三森経世：自己抗体の分類と種類。リウマチ科 27(増刊号1): 294-300, 2002.
- 6)三森経世：多発性筋炎，皮膚筋炎。日本医師会雑誌 128(8): S250-S251, 2002.
- 7)三森経世：自己抗体が認識する核抗原-Ku抗原の解析を中心に。細胞工学 21(10): 1184-1186, 2002.

2. 学会発表

- 1) Mimori T, et al: Newly identified pathogenic autoantibodies in rheumatoid arthritis (in Symposium "Autoimmunity and Autoantibody Measurements"). The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyoto, 2002 October.

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

添付書類 1

研究名：膠原病難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

研究計画書

研究申請者 臨床免疫学(免疫・膠原病内科) 教授 三森経世

研究分担者 臨床免疫学(免疫・膠原病内科) 助教授 梅原久範, 助手 田中真生, 助手 藤井隆夫

I) 研究課題名

膠原病難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

II) 研究計画

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患はいわゆる「難病」を代表する疾患群であり，かつては不治の病とされてきた。しかし，近年膠原病の生存率は年代とともに向上してきており，このような生命予後の改善には，治療の進歩とともに，診断技術の向上による早期診断あるいは従来は見逃されていた軽症例の増加が関与していることは疑いがない。しかしながら，総体的な生命予後の向上を見る一方で，依然として治療法が確立していないために死亡率が高く，または重い障害を残すような病態が認められている。このために，膠原病の長期予後は必ずしも満足すべきものではなく，むしろ長期生存例が増えるにつれてかかる難治性病態が一層クローズアップされるようになった。かかる難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多いため，症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかななくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し，QOL を改善してより良いライフスタイルを確立するためには，このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考える。申請者は平成 14 年度より厚生労働省科学研究費による免疫アレルギー疾患の診断・治療に関する研究事業「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」の主任研究者として，膠原病難治性病態について疾患横断的に病態解明，診断法の確立，新たな治療法の開発を通じて，わが国における治療ガイドラインの構築をめざしている。

本研究はその一事業として自己抗体の難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における意義を検討する。自己抗体は全身性自己免疫疾患で特異的に見出される血清マーカーであり，既に疾患の補助診断など臨床的に活用されている自己抗体は多い。しかし，臨床経過や重症度，治療反応性と自己抗体との関連性は必ずしも明らかにはされていない。また測定法がルーチン化されておらず，一般施設では測定不能の抗体も多い。そこで，多施設共同プロジェクト研究により，難治性病態を呈する全身性自己免疫疾患患者において種々の自己抗体を測定し，その特異性・治療反応性・転帰との関連を明らかにして，早期診断・予後推定・治療方針の指標を確立することを目的とする。

III) 方法

対象は当科に通院中または入院中の全身性エリテマトーデス，強皮症，多発性筋炎・皮膚筋炎，および関節リウマチ患者で，文書にて同意が得られた方とする。入院・外来・性別は問わない。研究内容の説明を研究分担者である医師が文書を用いて行った後に，書面によるインフォームド・コンセントを取得し，協力患者の診療情報の収集を行う。

今回の研究に用いる試料は血清であり，患者から静脈血採血(6ml)を行う。試料の収集は経時的に行う。また，既に他の研究目的に保存されている血清については，今回の研究のための新たな同意を文書にて取得した後に使用する。

種々の自己抗体は申請者らが開発した RNA 免疫沈降法，蛋白免疫沈降法，イムノブロット法や ELISA

添付書類 1

研究名：膠原病難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

法により系統的に測定する。

研究期間は 2003 年 4 月より 2005 年 3 月までの予定である。研究期間終了時、残った試料は、被験者の同意に基づき、匿名のまま保存するか、もしくは破棄する。

IV) 実施背景

1) 研究等の対象となる個人の人権擁護(プライバシーの保護等)

本臨床性能試験を実施するに当たり、「ヘルシンキ宣言」の精神を尊重し、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準に関する省令」(平成 9 年厚生省令第 28 号)並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について(平成 9 年 5 月 29 日薬審第 445 号・薬安第 68 号)」を準用し、遂行するものである。

研究分担者が個人識別情報管理者として、研究責任者の管理の下に、匿名化にて個人識別情報を管理する。匿名化は、患者に対して独自の ID を付与し、病院での患者 ID、患者氏名、住所、電話番号等を削除した上で、連結可能匿名化にて行う。匿名化された診療情報や得られた遺伝子情報をパーソナルコンピュータで解析する場合、インターネットに接続されていないコンピュータを用い、データはコンピュータ内蔵の記憶装置ではなく、リムーバブルディスクに保存し、リムーバブルディスクは鍵のかかるキャビネットに保存する。実際に自己抗体の測定を行う技術員には、連結可能匿名化された検体を送付する。

2) 研究等の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法とその範囲(説明文と同意書等)

研究分担者が説明文(添付資料1)を用いて研究の意義や内容の説明し、同意書(添付資料2)により同意の有無を明らかにする。尚、研究協力の任意性と撤回の自由に基づき、随時研究参加の撤回を可能とする。被験者が未成年または成年でも十分な判断力のない場合または意識のない場合は、代諾者(保護者)のインフォームドコンセントを得て、同意書に代諾者(保護者)の署名を願う場合がありうる。その場合も、被験者本人が成人になった時または判断力を回復した際に再度説明と同意を得るようにする。

また同意の範囲は、血清試料の利用目的を本研究に限る範囲とする。すなわち本研究終了後は匿名にて血清を保存し、新たな研究に用いる場合は再度同意をとる。

3) 研究等によって生じる個人への不利益ならびに危険性と医学上の貢献度の予測

被験者からの血清採取に必要な静脈採血は 6ml 程度であり、身体への影響は軽微である。従って、患者に特別な負担を強いるものではない。個々の被験者に関する解析結果は原則として開示しないが、希望があれば被験者本人に開示を行う。

本研究により期待される成果は、全身性自己免疫疾患患者において検出される自己抗体の種類・組み合わせ等により、その難治性病態への移行の早期診断、あるいは難知性病態の病型分類を可能とし、至適治療法の選択を可能とすることである。これにより全身性自己免疫疾患の生命予後をさらに改善させるばかりでなく、全身性自己免疫疾患患者の QOL を向上させて、cost-benefit の高い診療の実現につながると考える。

V) 備考

本研究でボランティアを募る予定はない。

本研究は一般的な学術研究である。

研究名：膠原病難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

患者さんへの説明書

(1) はじめに（研究協力の任意性と撤回の自由）

この説明文書は、あなたが参加しようとする研究の内容について記述したものです。この研究に参加するかどうかは、あなたが以下の説明を理解し、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、この研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることもありませんし、参加に同意した場合でも、被験者であるあなたの自由意思で随時これを撤回できます。

研究参加の同意書に署名または記名捺印される前に必ずこの説明書を熟読してください。研究担当医師は、この説明文書にしたがって口頭で説明を加えますので、わからないことがありましたら、どんなことでも気軽に質問してください。

(2) 研究の目的

膠原病はかつては「難病」と呼ばれ、治らない病気とされてきました。しかし、近年は診断技術の向上と治療の進歩によって膠原病は決して難病ではなくなり、今や治りうる病気となっています。しかしながら、膠原病の一部には依然として治療法が確立していないために重い障害を残すような病態があることも事実です。現在はむしろこのような「難治性病態」が一層クローズアップされています。膠原病の生命予後をさらに改善し、より良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考えます。自己抗体は膠原病で広く見出される血清マーカーで、病気ごとに決まった自己抗体があり、既に病気の診断などに活用されています。しかし、臨床経過や重症度、治療反応性と自己抗体との関連性は必ずしも明らかにされていません。よってこの研究の目的は、膠原病難治性病態＝治療が難しい膠原病の診断、特に早期の診断や重症度、経過の予測、治療法の選択などに特定の自己抗体が手がかりにならないかを明らかにすることです。

(3) 自己抗体とは

人間の体には、外から侵入した有害な異物（病原体）を排除する「免疫」とよばれる力が備わっています。この免疫を担っているものの一つが「抗体」と呼ばれる血液中のタンパク質で、一つ一つの病原体に鍵と鍵穴の関係のように特異的に結合して病原体を無力化する働きがあります。免疫は本来ならば自分自身には向けられることはないのですが、ある種の病気では免疫が自分の体を異物と間違えて、自分自身の体の成分に対する抗体を作ってしまうことがあります。このような自分自身を攻撃してしまう抗体のことを「自己抗体」とよび、このような病気のことを「自己免疫疾患」といいます。膠原病に含まれる病気の多くは自己免疫疾患でもあります。たくさんの種類の自己抗体が見つかっており、必ずしも自己抗体そのものが病気の原因になるとは限りませんが、多くの自己抗体はある決まった病気にしか見られないため、病気の診断に広く活用されています。

(4) 研究の責任者及び担当医師

この研究の責任者は、免疫・膠原病内科 三森経世教授です。

実際の研究分担医師は、免疫・膠原病内科 梅原久範助教授、田中真生助手、藤井隆夫助手、です。

(5) この研究の方法

この研究をおこなうには、膠原病（全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎および皮膚筋炎、関節リウマチ）の患者様の血液が必要です。血液は遠心して細胞成分を取り除き、血清と呼ばれる液体成分を取り出し、その中に、自己の成分に対する抗体（たんぱく成分）が含まれているかどうかを研究します。

約 6ml の血液をこの研究のためにご提供いただきます。治療の経過によっては、実施期間中に複数回の採血をお願いする場合があります。

添付書類 2

研究名：膠原病難治性病態の早期診断、予後推定、治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

(6) 試料提供者にもたらされる利益および不利益

本研究の結果からすぐに、あなたにとって直接有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。しかし、研究の成果は今後の医学の発展に寄与するものと期待されます。その結果、将来、膠原病の診断や予防、治療などがより効果的に行われることが期待されます。

(7) プライバシーの保護について

あなたの血液や診療記録は、研究する前に住所、氏名、生年月日、病院の診察券番号などを削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、厳重に保管します。どこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。採血後の血液は、その中に自己抗体が存在するかどうか検査され、これらの抗体の存在と病気との関係が検討されます。検査結果は、試験目的にのみ使用させていただきます。個人を特定する情報は一切公表されません。

研究の成果は、学会、学術雑誌、厚生労働省のホームページなどに公表されることがありますが、その場合にも、あなたの個人情報とは分からないようにデータが処理されます。

(8) 研究結果の開示

本研究では、原則としてこちらから解析結果をお教えすることはありませんが、ご希望があればあなたご自身の解析結果をお伝えしますので、主治医に申し出てください。

(9) この研究参加の費用について

本研究に参加するに要する費用は無料です。

(10) この試験の本学における位置付けについて

本研究は、本学に設置されている医の倫理委員会にて、倫理的・科学的妥当性について審査され、その実施が承認されております。

(11) 本研究終了後の試料等の取扱

あなたの血清は、本研究のためだけに用いさせていただきます。しかし将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきたいと思っております。血清は符号によってどこの誰の試料かが分からないようにした上で保管します。なお、将来、血清を別の医学研究に用いる場合は、改めてその研究計画に基づいた同意書を作成し患者様の同意を得ることとします。

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名、捺印し、日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

平成 年 月 日

説明医師署名・捺印 _____ 印

研究名：膠原病難治性病態の早期診断，予後推定，治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

同 意 書

私は，上記医学研究の実施に際し，同研究に関する説明を担当医師から受け，下記の点を確認した上，参加することに同意します．

- (1)研究協力の任意性と撤回の自由
- (2)研究目的
- (3)研究の責任者及び担当医師
- (4)研究方法
- (5)試料提供者にもたらされる利益および不利益
- (6)プライバシーの保護について
- (7)研究結果の開示
- (8)費用について
- (9)本研究の本学における位置付けについて
- (10)本研究終了後の試料等の取扱

患者氏名 _____

同意日 平成 年 月 日

本人署名または記名・捺印 _____

代諾者署名または記名・捺印 _____

(続柄) _____

本臨床試験に関する説明を行い，自由意思による同意が得られたことを確認します．

施設名・診療科 _____

説明医師氏名 _____

本同意書は，本人と担当医師が一部ずつ保管する．

膠原病難治性病態の早期診断, 予後推定, 治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同試験

症例登録票

記入年月日(西暦)*

*日付は西暦でお願いします。

参考: 西暦年=1900+(大正+11, 昭和+25, 平成+88)

コード番号

患者ID

性別 M F

登録時年齢

生年月日(西暦)*

発症年月(西暦)*† †日は不要

初診日(西暦)*

入院日(西暦)*

診断: RA SLE SSc PM/DM

RA

Stage I II III IV

Class I II III IV

発症年月*†

眼病変(上強膜炎, 虹彩炎等) 有 無

皮膚血管炎(皮膚潰瘍, 指趾壊疽等) 有 無

多発性単神経炎 有 無

肺臓炎(間質性肺炎, 肺線維症) 有 無

胸膜炎 有 無

心膜炎 有 無

冠動脈炎(心筋梗塞) 有 無

消化管梗塞 有 無

腎障害(原因:) 有 無

アミロイドーシス 有 無

全身性感染症 有 無

その他

SSc

皮膚病変

発症年月*†

難治性指尖および皮膚潰瘍(入院治療を要するもの) 有 無

肺病変

肺線維症(在宅酸素療法を要するもの) 有 無

肺高血圧症(右心不全症状をともなうもの) 有 無

腎病変

重症強皮症腎(人工透析の継続を必要とするもの) 有 無

消化管病変

下部消化管障害(慢性下痢, 吸収不良, 気腹症等入院治療を要するもの) 有 無

心病変

心筋障害(ブロック, 不整脈等入院を要するもの) 有 無

その他

SLE

神経病変

発症年月*†

末梢神経障害(多発性単神経炎) 有 無

中枢神経障害(CNSループス) 有 無

肺病変

肺胞出血 有 無

間質性肺炎 有 無

腎病変(ループス腎炎)

ネフローゼ症候群 有 無

高度腎障害(透析を必要とする) 有 無

血液病変

劇症型抗リン脂質抗体症候群 有 無

血小板減少症(Plt < 50,000 / μ L) 有 無

その他

PM/DM

筋症状

発症年月*†

ステロイド抵抗性筋炎(ステロイド単独で寛解しないもの) 有 無

嚙下筋障害(誤嚥をともなうもの) 有 無

心臓伝導障害・心不全 有 無

肺病変

間質性肺炎 有 無

皮膚病変

皮膚潰瘍(入院治療を要するもの) 有 無

悪性腫瘍 有 無

その他

上記以外の難治性合併症

症例経過票 (1年目)

記入年月日(西暦)*

*日付は西暦でお願いします。

コード番号 患者ID

参考: 西暦年=1900+(大正+11, 昭和+25, 平成+88)

診断: RA SLE SSc PM/DM 新規追加診断: 有 無 新規追加診断年月日*:

RA

Stage I II III IV

Class I II III IV

眼病変(上強膜炎, 虹彩炎等) 新規発症年月日*
 軽快 不変 増悪 新規発症

皮膚血管炎(皮膚潰瘍, 指趾壊疽等)
 軽快 不変 増悪 新規発症

多発性単神経炎
 軽快 不変 増悪 新規発症

肺臓炎(間質性肺炎, 肺線維症)
 軽快 不変 増悪 新規発症

胸膜炎 軽快 不変 増悪 新規発症

心膜炎 軽快 不変 増悪 新規発症

冠動脈炎(心筋梗塞)
 軽快 不変 増悪 新規発症

消化管梗塞
 軽快 不変 増悪 新規発症

腎障害 軽快 不変 増悪 新規発症

アミロイドーシス 原因:
 軽快 不変 増悪 新規発症

全身性感染症
 軽快 不変 増悪 新規発症

その他 軽快 不変 増悪 新規発症

その他新規合併症名

SSc

皮膚病変

難治性指尖および皮膚潰瘍(入院治療を要するもの)新規発症年月日*
 軽快 不変 増悪 新規発症

肺病変
 肺線維症(在宅酸素療法を要するもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

肺高血圧症(右心不全症状をとまなうもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

腎病変
 重症強皮症腎(人工透析の継続を必要とするもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

消化管病変
 下部消化管障害(慢性下痢, 吸収不良, 気腹症等入院治療を要するもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

心病変
 心筋障害(ブロック, 不整脈等入院を要するもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

その他 軽快 不変 増悪 新規発症

その他新規合併症名

SLE

神経病変

末梢神経障害(多発性単神経炎) 新規発症年月日*
 軽快 不変 増悪 新規発症

中枢神経障害(CNSループス)
 軽快 不変 増悪 新規発症

肺病変
 肺胞出血
 軽快 不変 増悪 新規発症

間質性肺炎
 軽快 不変 増悪 新規発症

腎病変(ループス腎炎)
 ネフローゼ症候群
 軽快 不変 増悪 新規発症

高度腎障害(透析を必要とする)
 軽快 不変 増悪 新規発症

血液病変
 劇症型抗リン脂質抗体症候群
 軽快 不変 増悪 新規発症

血小板減少症(Plt < 50,000 / μ L)
 軽快 不変 増悪 新規発症

その他 軽快 不変 増悪 新規発症

その他新規合併症名

PM/DM

筋症状

ステロイド抵抗性筋炎(ステロイド単独で寛解しないもの) 新規発症年月日*
 軽快 不変 増悪 新規発症

嚥下筋障害(誤嚥をとまなうもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

心臓伝導障害・心不全
 軽快 不変 増悪 新規発症

肺病変
 間質性肺炎
 軽快 不変 増悪 新規発症

皮膚病変
 皮膚潰瘍(入院治療を要するもの)
 軽快 不変 増悪 新規発症

悪性腫瘍
 軽快 不変 増悪 新規発症

その他 軽快 不変 増悪 新規発症

その他新規合併症名

上記以外の難治性合併症(いずれの疾患にも特異的でない) 新規発症年月日*
 軽快 不変 増悪 新規発症

上記以外新規難治性合併症名

治療 1-ステロイド 5- γ グロブリン製剤1の最高用量/現用量 5の1日投与量/日数

2-ステロイドパルス療法 6-血漿交換 2の1回投与量/クール数 6の交換回数

3-免疫抑制剤 7-その他 3の名称/用量 7の治療内容

4-IVCY 4の1回投与量/回数

転帰 生存 転院 死亡

難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性に関する研究

分担研究者： 堤 明人 筑波大学臨床医学系・助教授

研究要旨

【目的】 Mannose Binding Lectin (MBL)は自然免疫に重要な役割を果たす一方、その欠損と自己免疫疾患発症の関連が示唆されている。日本人で多いMBLコドン54遺伝子多型およびMBL血中濃度と全身性エリテマトーデス (SLE) の発症・病勢・病態との関連を検討し、これらの測定がSLE診療に有益な情報を提供するか明らかにすることを目的とした。重要な炎症性サイトカインであるIL1 β の遺伝子多型についてもシェーグレン症候群(SS)、SLEおよびその諸症状との関連を検討した。【方法】末梢血よりゲノム遺伝子を調整し、MBLコドン54遺伝子多型およびIL-1 β 遺伝子の5箇所遺伝子多型をPCR-RFLP法により判定した。血中のMBLおよびIL-1 β 濃度は固相酵素抗体法により測定した。【結果】SLE146名につき遺伝子多型を解析し、多数型ホモ(AA)は84名、ヘテロ (AB)は54名、血中MBL濃度の著明な低下を伴う少数型ホモ(BB)は9名であった。BB患者はAAおよびAB患者に比し発症年齢が低い傾向が見られ、経過中に入院を要する感染症を併発する頻度も高い傾向が見られた。AA患者においては血中MBL濃度と補体CH50との間には有意の正の相関が見られた。一方IL1 β の遺伝子多型では3箇所の遺伝子多型とSSとの関連が示唆されたがSLEでは健常人と差を認めなかった。遺伝子多型と血中IL1 β 濃度との間には関連を認めなかった。【結語】MBL遺伝子多型性ではSLE患者においてBBである比率が健常人より高頻度であった。血中MBL濃度はSLEの病勢にともない変動し、血中CH50と相関したが、特定の病態と関連する等一定の傾向は見られず、感染症合併との関連も含めさらに検討が必要と思われた。また、IL1 β 遺伝子多型についても SSの病態に与える影響について今後検討が必要である。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE)、混合性結合組織病、シェーグレン症候群 (SS) など全身性自己免疫疾患患者の合併症、予後の予測に役立つ因子を解析し、同一疾患患者の中でも特定の合併症、臓器病変などを発症しやすい群を選別しうるパラメーターを解明することを目的とする。Mannose binding lectin (MBL)は自然免疫に重要な役割を果たす一方、その欠損と自己免疫疾患発症の関連が示唆されている。日本人においてはコドン54に遺伝子多型があることが知られており、少数型アレル保持者ではMBL血中濃度は著明に低下、

少数型ホモである場合にはほぼ測定感度以下にまで低下する。一方、IL-1 β は重要な炎症性サイトカインであり、その遺伝子多型と一部の炎症性疾患との関連が示唆されている。本年度はこれらの遺伝子多型とこれら疾患の発症・病勢・病態との関連を検討した。これらおよび今後候補としてあげる遺伝子多型の解析により、発症早期より特定の合併症、病態を予測しうる因子を解明し、あらかじめ対処することにより、患者の病態を軽減させることを最終目的とする。

B. 方法：