

表2 患者背景とCSA開始前ステロイド増量の有無

症例	年齢	性	腎炎罹病 期間 (月)	既往の活動性上昇回数 (括弧 内は腎症) と免疫抑制薬治療	ネフロー ゼ症候群	腎外症状	CSA投与開始前3カ月以内 のステロイド増量の有無
S.S.	58	M	7	1 (0), IVCY	+		無(16 mg/日)
F.A.	16	F	16	2 (0), AZ, MZB			無(15 mg/日)
F.E.	34	F	50	4 (2), MZB	+		無(21 mg/日)
S.K.	33	F	128	5 (3), MZB, POCY	+		無(19 mg/日)
S.Y.	33	F	166	3 (3), AZ	+		無(15 mg/日)
N.M.	46	F	184	3 (3), AZ		血小板減少	無(5 mg/日)
I.H.	40	F	201	2 (2), AZ	+		無(13 mg/日)
A.H.	44	F	292	3 (3), MZB		関節炎	無(15 mg/日)
A.M.	58	F	351	2 (2), MZB			無(10 mg/日)
S.K.	19	F	1	0	+	発熱、関節炎、紅斑、口腔内潰瘍	有(0→60 mg/日)
I.C.	24	F	4	0	+	関節炎、紅斑	有(0→60 mg/日)
I.Y.	36	F	4	0	+	中枢神経症状、心外膜炎、胸膜炎	有(0→60 mg/日)
N.K.	45	F	8	0	+	関節炎、紅斑	有(0→40 mg/日)
O.K.	46	F	31	1 (1), POCY	+	発熱	有(15→30 mg/日)

血中トラフ値が80～150ng/mlとなるよう75～200mg/日で投与量を調節した。開始後2週、4週、8週、16週、24週、32週には臨床症状の観察と血液・尿検査を施行した。

(倫理面への配慮)

投与開始前に治療計画について予想される効果や副作用も含めて他の治療選択肢も提示しながら十分に説明し、いずれの治療を選択しても一切の利益・不利益が生じないことを理解されたうえでCsA療法を選択した患者のみを対象とした。また患者プライバシーの保護には十分な注意が払われている。

C. 研究結果

対象患者14例の背景を表2に示す。上段の9例はベタメサゾン2mg/日から2.5mg/日となった1例(S.K.)を除いて全くステロイドを増量なくCsA投与を開始された症例(ステロイド非増量群)で、下段の5例はCsA投与開始3カ月以内にステロイドを投与開始あるいは50%以上増量された症例(ステロイド増量群)である。ステロイド非増量群では長期にわたりSLE特にループス腎炎の再燃を繰り返し、POCY、IVCY、AZ、MZBなどの免疫抑制薬によりコントロールされなかった症例である。過半数がネフローゼ症候群を呈していたが、ループス腎

炎以外の活動性病変は乏しかった。一方、ステロイド増量群のうち4例は初回治療で、全例がネフローゼ症候群を含む様々な活動性臓器病変を有していた。

まず、ステロイドの影響がほとんどないCsA療法の効果を解析できるステロイド非増量群において検討した。CsA投与開始4週前から蛋白尿は増悪していたが、CsA投与により尿蛋白濃度は2週後に開始時と比較して41%、4週後には53%の減少を示し、この効果は持続した。血清Crの平均値は経過中に一過性の下降とその後の上昇を示したが0.1mg/dl以内の変動であった。ステロイド非増量群におけるCsA開始前後の血清学的活動性指標とステロイド投与量に関しては、経過中抗ds-DNA抗体価の有意な変動はなく、補体価(CH-50)も正常範囲内で推移した。ステロイドは1例も増量することなく漸減可能であった。表3にステロイド非増量群におけるCsA療法の治療成績を示す。ステロイドは5例でほぼ半減された。6カ月後には2例で腎炎寛解が得られ、最終観察時まで寛解は持続していた。他の症例の最終観察時転帰は改善が3例、不変が2例、増悪は2例であった。

上記のように従来の免疫抑制薬に比較して良好な成績を得たため、最近では初回治療からの積極的なCsA療法の導入を試みて

表3 CAS療法の治療成績 -ステロイド非増量群-

症例	CSA投与開始前3カ月以内 のステロイド増量の有無	最終観察時 ステロイド量治療開始前	SLEDAI			転帰	
			6カ月後	最終観察時	6カ月後	最終観察時(月)	
S. S.	無(16 mg/日)	7 mg/日	12	12	8	改善	増悪(14)
F. A.	無(15 mg/日)	7 mg/日	8	8	8	改善	改善(44)
F. E.	無(21 mg/日)	13 mg/日	12	8	4	不変	改善(12)
S. K.	無(19 mg/日)	8 mg/日	16	0	0	寛解	寛解(13)
S. Y.	無(15 mg/日)	9 mg/日	8	2	2	寛解	寛解(14)
N. M.	無(5 mg/日)	5 mg/日	12	4	4	改善	改善(8)
I. H.	無(13 mg/日)	13 mg/日	12	4	4	不変	不変(15)
A. H.	無(15 mg/日)	15 mg/日	16	16	16	不変	不変(16)
A. M.	無(10 mg/日)	10 mg/日	10	10	7	増悪	増悪(14)

表4 CAS療法の治療成績 -ステロイド増量群-

症例	CSA投与開始前3カ月以内 のステロイド増量の有無	最終観察時 ステロイド量治療開始前	SLEDAI			転帰	
			6カ月後	最終観察時	6カ月後	最終観察時(月)	
S. K.	有(0→60 mg/日)	13 mg/日	42	4	0	改善	寛解(12)
I. C.	有(0→60 mg/日)	10 mg/日	30	14	12	改善	改善(18)
I. Y.	有(0→60 mg/日)	11 mg/日	48	0	4	寛解	改善(11)
N. K.	有(0→40 mg/日)	6 mg/日	30	20	4	改善	改善(40)
O. K.	有(15→30 mg/日)	10 mg/日	16	6	3	改善	寛解(45)

表5 CSAによる副作用の発現と腎機能

ステロイド非増量群				
症例	CSAの副作用と開始から 発現までの期間(月)	血清Cr (mg/dl)		最終転帰
		CSA開始時	最終観察時	
F. A.		0.3	0.41	改善
S. Y.		0.57	0.69	寛解
S. K.		0.65	0.8	寛解
N. M.	多毛(7)	0.66	0.6	改善
A. H.		0.78	0.68	不変
F. E.	腎機能増悪(6)、脱毛(3)	0.82	0.98	改善
S. S.	腎不全(6)、高血圧(3)	0.88	1.54	増悪
I. H.	腎機能増悪(6)	1.06	1.42	不変
A. M.	倦怠感(5)	1.11	0.94	増悪
ステロイド増量群				
S. K.		0.49	0.47	寛解
I. C.		0.53	0.61	改善
I. Y.		0.54	0.65	改善
O. K.		0.66	0.63	寛解
N. K.		0.74	0.82	改善

いる。ステロイド投与開始あるいは50%以上増量に続いて3カ月以内にCsA療法を開始されたステロイド増量群の治療成績を表4に示す。ステロイドは全例でPSL10mg/日前後まで減量され、全身的疾患活動性(SLEDAI)の著明な低下とループス腎炎の寛解あるいは改善が認められ、最終観察時まで再燃は1例にも認めなかった。

CsAによる副作用はステロイド非増量群9例中5例に発現し、2例(S.S.:最終観察時、A.M.:5カ月)で中止された(表5)。多毛のみを認めた症例N.M.以外は全て開始時血清Cr値が0.8mg/dl以上であり、最終転帰が増悪または不変であった例は、寛解あるいは改善であった例に比較して有意に開始時血清Cr値が高く、これが最終転帰に関連を

示した唯一の因子であった。従って腎機能の(潜在的)低下例への投与は慎重にすべきと考えられた。一方、ループス腎炎罹病期間が短く腎機能も良好であったステロイド増量群では副作用を認めなかった。

D. 考察

ループス腎炎、特にネフローゼ症候群から腎不全に進展しやすい瀰漫性増殖性ループス腎炎患者に対してはIVCY療法の有用性が確立されている。しかしながら、副作用として二次性発癌や無月経のリスクがあり、ループス腎炎の大半を占める若年女性患者の中にはIVCY療法に同意しない例も少なくない。

CsA療法は瀰漫性増殖性ループス腎炎および膜性ループス腎炎に対する有用性がこれまでに報告されている。本研究で腎生検を施行されたのは1例(I.H.で膜性ループス腎炎)のみであるが、臨床的には瀰漫性増殖性ループス腎炎および膜性ループス腎炎がほぼ同数と考えられ、推定された腎組織型と転帰の相関はなかった。

本研究からは、CsA療法の適応はステロイド抵抗性のループス腎炎で血清Crが0.8mg/dl以下(Crクリアランス70ml/分以上にほぼ相当)と腎機能がある程度保持された症例と考えられ、かかる症例における副作用の少なさからCsA療法はIVCY療法を行う前に試みるべき治療と位置づけられた。

さらにCsA療法によりステロイドの十分な減量後もSLE活動性を抑制し続けることが可能であったため、SLEの再燃阻止やステロイドの副作用軽減により、現在なお困難とされるSLEの長期予後の改善にもつながる可能性が考えられた。

E. 結論

腎機能がある程度保持されたループス腎炎患者においては、CsA療法を免疫抑制療

法の第1選択薬として積極的に使用することで、腎炎の良好なコントロールとステロイドの十分な減量あるいは増量の回避が可能であると考えられた。

F. 研究方法

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・亀田秀人、竹内勤：膠原病治療における免疫抑制薬の現状と展望。医学のあゆみ199(5)：331-335, 2001.

2. 学会発表

・小川祥江、亀田秀人、天野宏一、安倍達、竹内勤：ループス腎炎におけるcyclosporin A療法の臨床的検討。第16回日本臨床リウマチ学会総会、2001年11月。第16回日本臨床リウマチ学会総会プログラム・抄録集：p52、2001年11月。

・亀田秀人、小川祥江、天野宏一、関口直哉、武井博文、飯塚篤、斉藤佳子、津坂憲政、安倍達、竹内勤：難治性ループス腎炎に対するシクロスポリンA療法。第14回日本アレルギー学会春季臨床大会、2002年3月。アレルギー51巻(2, 3)：p220、2002年3月。

・小川祥江、天野宏一、飯塚篤、関口直哉、武井博文、斉藤佳子、亀田秀人、津坂憲政、安倍達、竹内勤：SLE患者におけるcyclosporin A療法の臨床的検討。第46回日本リウマチ学会、2002年4月。リウマチ42巻(2)：p445、2002年4月。

H. 知的財産権の出願・登録

無し

4. 全身性エリテマトーデス(SLE)およびSLE疑診例の動脈血栓症に対する血清リポ蛋白(a)濃度の臨床的意義に関する研究

分担研究者 鏑木 淳一 (東京電力病院内科 科長)

研究要旨

血清リポ蛋白(a) [Lp(a)] 濃度40mg/dl以上の高値例は、SLEおよびSLE疑診 56例中5例(9%)に見出された。動脈血栓症は、血清Lp(a)濃度が高値であった5例中4例(80%)に認められた。これは、血清Lp(a)濃度が基準範囲内にあった51例中8例(16%)に比べ、有意に($p < 0.01$)高率であった。血清Lp(a)濃度が高値で、脳梗塞を合併した4例中3例では、抗リン脂質抗体が陰性であった。血清Lp(a)濃度測定は、SLEおよびSLE疑診例における動脈血栓症を予知するために有用であることが考えられた。

A. 研究目的

脳梗塞、心筋梗塞をはじめとする血栓症は、全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患でみられ、予後を規定する合併症として臨床的に重要である。かかる自己免疫疾患における血栓症に関連する因子として、抗リン脂質抗体が認められてきた。しかし、抗リン脂質抗体が陰性であっても、血栓症はみられるので、他の因子を明らかにすることが、合併症の予防・診断・治療の点で必要である。

リポ蛋白(a) [Lp(a): lipoprotein(a)] は、低比重リポ蛋白(LDL)中のアポ蛋白B-100に、糖蛋白であるアポリポ蛋白(a)がS-S結合した構造からなるリポ蛋白である。血清Lp(a)濃度高値は、一般に、高コレステロール血症、高血圧症とは独立した動脈血栓症に対する危険因子と考えられている。このため、本研究では、SLEおよびSLE疑診例における動脈血栓症に対する血清Lp(a)濃度の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

アメリカリウマチ協会の改訂SLE分類基準に合致したSLE、およびSLEが臨床的に考えられるが同基準の3項目のみを満足したSLE疑診例、合計56例(男女比=6:50、平均年齢=39.3±14.6歳)を対象とした。これらの症例において、動脈血栓症は、12例、すなわち、脳梗塞10例、心筋梗塞1例、末梢動脈閉塞症1例が認められた。

血清Lp(a)濃度を、抗ヒトLp(a)マウスモノクローナル抗体を感作したラテックスによるラテックス凝集比濁法(第一化学薬品)により測定した。従来からの報告から、血清Lp(a)濃度40mg/dl以上を高値と判定した。

抗リン脂質抗体として、IgGおよびIgM抗カルジオリピン抗体、IgGおよびIgM β 2-GPI依存性抗カルジオリピン抗体を、酵素免疫測定法(ELISA)で測定した。また、ループスサンチコアグラントを、APTT延長、血漿混合試験、希釈ラッセル蛇毒時間で判定した。これらの検査でいずれかが陽

性である場合、抗リン脂質抗体陽性とし、いずれも陰性である場合、抗リン脂質抗体陰性とした。

なお、検体を採取する時、各担当医が、各症例に、血栓症に関する血液検査であることを口頭で説明し、各症例から同意を得た。

C. 研究結果

SLEおよびSLE疑診56例における血清Lp(a)濃度の平均値±標準偏差値は、14.0±17.9mg/dlであった。血清Lp(a)濃度40mg/dl以上の高値例は、56例中5例(9%)に見出された。

動脈血栓症は、抗リン脂質抗体陽性21例中8例(38%)にみられた。これは、抗リン脂質抗体陰性35例中4例(11%)に比べ、有意に($p<0.05$)高率であった。また、動脈血栓症は、血清Lp(a)濃度高値5例中4例(80%)に認められた。これは、血清Lp(a)濃度が基準範囲内にあった51例中8例(16%)に比べ、有意に($p<0.01$)多かった。

血清Lp(a)濃度が高値で、動脈血栓症として、脳梗塞を合併した4例中3例で、抗リン脂質抗体は陰性であった。

D. 考察

血清Lp(a)濃度が高値であることは、現在、動脈硬化症に対する独立した危険因子として把握され、動脈血栓症との関連が考えられる。脳梗塞あるいは心筋梗塞を合併したSLEで、血清Lp(a)濃度が高値を示したという報告はみられるが、自己免疫疾患における血栓症に関連した抗リン脂質抗体を合わせ検討した研究成績は乏しい。本研

究では、SLEおよびSLE疑診例の動脈血栓症に対する血清Lp(a)濃度測定 of 臨床的意義を検討した。

Lp(a)を構成するアポリポ蛋白(a)は、プラスミノーゲンのクリンゲル4と相同性が高い構造を9個ないし37個繰り返している。この繰り返し構造の数の相違によりLp(a)の分子量が異なり、Lp(a)フェノタイプが分類される。Lp(a)フェノタイプにより、血清Lp(a)濃度の基準範囲が異なるが、血清Lp(a)濃度40mg/dlは、いずれのフェノタイプでもカットオフ値となりえるということが報告されているため、今回、血清Lp(a)濃度40mg/dl以上を高値とした。

本研究では、抗リン脂質抗体が陰性でも、血清Lp(a)濃度が高値で、脳梗塞を合併した症例が見出された。すなわち、血清Lp(a)濃度は、SLEおよびSLE疑診例に合併する動脈血栓症を予測しうる一因子となりうるということが考えられた。血清Lp(a)濃度は、副腎皮質ステロイド剤投与により、逆に、低下することが報告されている。今後、Lp(a)フェノタイプ、原疾患に対する治療方法などを検討する必要性が残された。

E. 結論

血清Lp(a)濃度高値は、SLEおよびSLE疑診例に合併した動脈血栓症に対して、抗リン脂質抗体に加えて、予測しうる因子になることが考えられた。

F. 健康危険情報

自己免疫疾患に合併した動脈血栓症で、抗リン脂質抗体が陰性である場合、血清Lp(a)濃度を測定する臨床的意義が示された。

5. 血管内皮細胞をターゲットとした膠原病の血流障害の治療： スタチン投与のpilot study

分担研究者 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座
免疫病態分野 講師）

研究要旨

膠原病における血流障害は難治性の合併症のひとつである。特に強皮症においては、手指や足趾の末梢循環不全は、疼痛・冷感・皮膚潰瘍の原因となる。現在、血管拡張剤、血小板凝集抑制剤などが使用されているが、効果は十分とはいえない。強皮症の末梢循環不全の病態には、血管内皮細胞に由来する血小板活性化因子、接着因子や組織因子など多様な要因が関与している。本研究では、強皮症患者17例で血管内皮細胞由来の各種マーカーを測定した。強皮症患者では、特に血管内皮細胞活性化のマーカーである血漿von Willebrand 因子（vWF）値が著明な上昇を認めた。このうち8例にプラバスタチンを8週間投与したところ、vWF値は有意に低下した。この結果からスタチンの強皮症における血管内皮の異常活性化の改善作用が考えられ、末梢循環改善薬としての可能性が示唆された。

A. 研究目的

膠原病における血流障害は極めて難治性の合併症のひとつである。その原因は主に抗リン脂質抗体症候群や全身性エリテマトーデスで見られる血栓症、主に強皮症や混合性結合組織病で見られる血管の器質的・機能的変化による血流障害など複合的である。とりわけ強皮症においては、手指や足趾の末梢循環不全は、疼痛・冷感・難治性皮膚潰瘍の原因となり、その治療法確立が望まれている。現時点では血管拡張剤や血小板凝集抑制剤などが使用されているが、その効果は不十分である。強皮症の末梢循環不全の病態には、血管内皮細胞の活性化が強く関与している。すなわち活性化された血管内皮細胞からはエンドセリンなどの血管収縮物質や血小板活性化因子など

の液性の血流障害分子が放出され、一方血管内皮細胞表面には接着因子、組織因子などの炎症、血栓形成と関連する分子が発現し、これらの複数の要因によって血流障害が発生するものと考えられる。また活性化された血管内皮細胞から産生されるエンドセリンは線維芽細胞の分化増殖を促し、皮膚硬化の一因となっていることも示されている。近年血管内皮細胞を一つの臓器とみなし、循環不全の病態において、その機能変化の重要性が認識されつつある。臨床的に用いられる内皮細胞障害のマーカーとして血漿トロンボモジュリン値(TM)、内皮細胞の活性化のマーカーとして血漿von Willebrand因子(vWF)活性の測定が定着しつつあるが、強皮症患者ではこのvWF活性が著しく上昇していることが報告されてい

る。同様に抗リン脂質抗体症候群においても血管内皮細胞の活性化やトロンビン生成／線溶亢進の上昇が示されており、この両疾患においては内皮細胞機能の異常が病態のカギとなっている可能性がある。本研究では、高脂血症治療薬であるスタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害薬)のpleiotropic effectのひとつである血管内皮細胞活性化抑制作用に着目し、強皮症患者におけるその効果を検討した。

B. 研究方法

ACRの診断基準にて強皮症と診断された当院通院中の患者のうち、研究への参加の同意の得られた17例を対象とした。更にプラバスタチンの投薬について同意の得られた8例に対し、プラバスタチン10mg/dayを8週間投与した。スタチン投与群8例と非投与群9例に分けて、脂質代謝マーカーとして総コレステロール値(Tcho)、LDLコレステロール値(LDL)を、血管内皮細胞の活性化または障害のマーカーとして、von Willebrand因子活性(vWF)、トロンボモジュリン(TM)、soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1)、soluble vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1)、P-selectinを、トロンビン生成のマーカーとしてThrombin-antithrombin complex (TAT)を経時的に測定した。

(倫理面への配慮)

すべての患者に本パイロットスタディの意義を詳しく説明し、スタチン製剤のこれまでに報告されている副作用等を述べて、内服を希望した患者にのみプラバスタチンの投与を行った。

C. 研究結果

観察開始時点での血清脂質および内皮関連マーカーにてスタチン投与群と非投与群で有意差を認めなかった。Tchoは、スタチン投与群で低下傾向を認めたが、投与8週

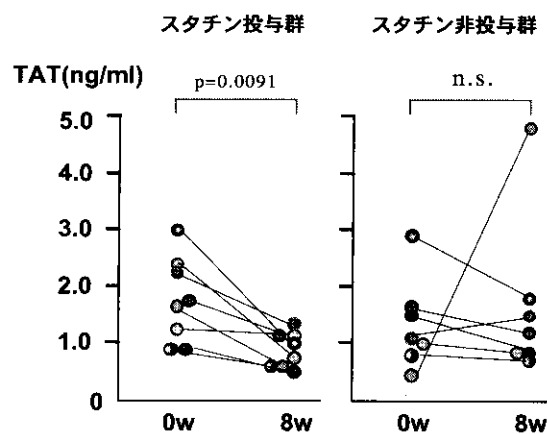


図1 スタチン投与前後におけるvWFの経時的変化

スタチン投与群では経時的にvWFの低下を認めた。スタチン群のvWFの低下に伴いスタチン投与群とスタチン非投与群との間でvWF活性に有意差を認めた。

の時点で統計的に有意な低下を認めなかった。血管内皮細胞のマーカーでは、両群共にvWFが当施設の標準値と比較し高値を認めた。プラバスタチン投与後4、8週間後で非投与群に比較しvWFの有意な低下を認めた(図1)。

sICAM-1、sVCAM-1は標準値よりもやや高値を示していたが、スタチン投与にて低下を認めなかった。TM、P-selectinは、標準値範囲内であり、スタチン投与後も変化はなかった。

凝固系活性化のマーカーであるTATは、標準値の範囲内であったが、スタチン投与群では全例で低下し、投与後8週のTAT値は投与前と比べて有意に低値であった(図2)。

D. 考察

これまで強皮症患者では、血管内皮細胞活性化もしくは障害のマーカーとしてvWFやsICAM、t-PA、PAI、D-dimerなどの上昇が報告されてきた。今回検討した強皮症の患者群では、測定標準値と比較してvWFは上昇、TMは標準値の範囲内であった。vWFが血管内皮細胞活性化を反映し、TMが血管内皮細胞の障害を反映するものと考

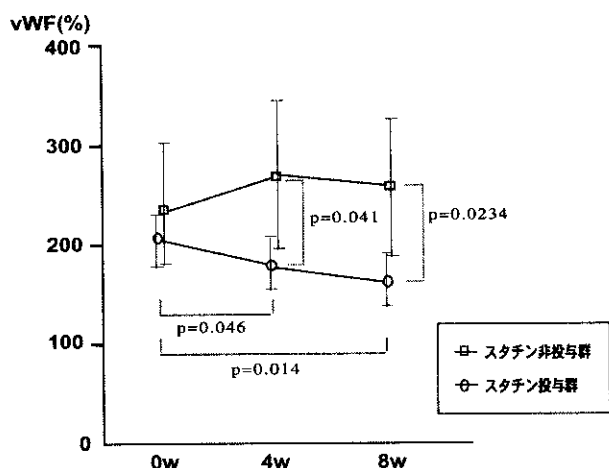


図2 スタチン投与前後におけるTATの経時的変化
スタチン投与群では投与後に全例でTATの低下を認めた。

えると、強皮症においては血管内皮細胞は著しく活性化されているが、障害までには至っていないと考えられる。その他のマーカーについては臨床的意義が確立されていないが、少なくとも強皮症患者では著しい変動はみられなかった。

こうした病態を踏まえ、我々は、強力な高脂血症改善薬であるスタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害薬)の最近話題となっているpleiotropic effectの一つとである血管内皮細胞活性化抑制作用に着目した。本研究の目的が血中脂質の低下を目的としたものではないので、最も長く使用されていて安全性の確立されているプラバスタチンを常用量以下で使用した。

今回われわれはインフォームドコンセントにより承諾の得られた17名のうちスタチンの内服を希望された8例の患者群とスタチン非投与群9例の患者群とをスタチン投与後8週間、経時的に観察した。スタチン投与群でも有意な血中脂質の低下はなかったが、血管内皮細胞活性化のマーカーであるvWFやトロンビン生成のマーカーであるTATの低下が得られた。これはスタチンのpleiotropic effectとしての血管内皮細胞活性化の改善作用を示しているものと考えられる。ただし自覚症状は投与前後で明らか

な変化はなく、臨床効果については長期観察が必要である。

しかしながら、こうした血管内皮細胞活性化のマーカーの改善は、血管内皮細胞を強皮症における末梢循環不全の病態の場合であるととらえると、スタチン製剤が血管内皮細胞鎮静化薬として新たな補助治療薬となる可能性を示唆するものと考えられる。

E. 結論

強皮症患者にプラバスタチン(10mg/日)投与により、血管内皮細胞活性化のマーカーであるvWFの低下と血栓形成マーカーであるTATの有意な低下が得られた。強皮症においてスタチンが病態改善の治療薬となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

本年度の研究からは該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Atsumi T, Koike T. Clinical relevance of antiprothrombin antibodies. *Autoimmunity Reviews* 1: 49~53, 2002
- 2) Ieko M, Nakabayashi T, Takeda M, Naitoh S, Atsumi T, Koike T. The inhibition of protein C anticoagulant activity by anti- β 2-glycoprotein I antibodies isolated from patients with antiphospholipid syndrome by chromatography methods. *Mod Rheumatol* 12: 44~9, 2002
- 3) Horita T, Tsutsumi A, Takeda T, Yasuda S, Takeuchi R, Amasaki Y, Ichikawa K, Atsumi T, Koike T. Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus* 11: 193~6, 2002
- 4) Yasuda S, Tsutsumi A, Atsumi T, Berto

- laccini ML, Ichikawa K, Khamashta MA, Hughes GRV, Koike T. Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 29 : 1192~7, 2002
- 5) Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Matsuura E, Hojnik M, Atsumi T, Rozman B, Koike T. Anti- β 2-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int Immunol* 14 : 823~30, 2002
- 6) Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 119 : 781~8, 2002
- 7) Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatol (in press)*
- 8) Amengual O, Atsumi T, Koike T. Specificities, properties and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arthritis Rheum (in press)*
- 9) Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA. Tissue factor in antiphospholipid syndrome : Shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatol (in press)*
- 10) Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini M, Makino H, Sakairi N, Yamamoto I, Yasuda T, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T, Voelker DR, Matsuura E. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta 2-glycoprotein I : implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res (in press)*
- 11) Sakai Y, Atsumi T, Itoh T, Koike T. Uveitis, pancarditis, haemophagocytosis, and abdominal masses. *Lancet (in press)*
2. 学会発表
- 1) Atsumi T : Properties of cleaved β 2-glycoprotein I. 3rd International Congress on Autoimmunity. Geneva, Switzerland, 20~22 February 2002
- 2) Furukawa S, Atsumi T, Bohgaki T, Fukae J, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Clinical significance of serum KL-6 as a marker of interstitial pneumonitis complicated with connective tissue diseases. 26th International Congress of Internal Medicine. Kyoto, Japan, 26~30 May 2002
- 3) Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Sakai Y, Furusaki A, Horita T, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Significance of brain imaging in patients with systemic lupus erythematosus complicated with central nerve system manifestations. 26th International Congress of Internal Medicine. Kyoto, Japan, 26~30 May 2002
- 4) Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Glycoprotein IIIA polymorphism HPA6 Wa/b and aPL are independent risks for thrombocytopenia in patients with SLE. 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Taormina, Italy, 29 September-3 October, 2002
- 5) Sakai Y, Atsumi T, Furukawa S, Ieko M, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Association of aPL and valvular heart diseases in Japanese patients with autoimmune diseases. 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Taormina, Italy, 29 September-3 October, 2002
- 6) Atsumi T, Koike T. What is Lupus

Anticoagulant ? 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Taormina, Italy, 29 September-3 October, 2002

7) Furukawa S, Atsumi T, Ieko M, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Antiphospholipid associated thrombocytopenia : As a risk for thrombosis and pregnancy morbidity. 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Taormina, Italy, 29 September-3 October, 2002

8) Atsumi T, Ieko M, Ichikawa K, Horita T, Jodo S, Amasaki Y, Koike T. A simple semi-quantitative method for lupus anticoagulant activity using phosphatidylserine dependent monoclonal antiprothrombin antibody. 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Taormina, Italy, 29 September - 3 October, 2002

9) Ichikawa K, Horita T, Atsumi T, Jodo S, Amasaki Y, Koike T. Monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with APS. 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Taormina, Italy, 29 September-3 October, 2002

10) Atsumi T, Ieko M, Ichikawa K, Horita T, Jodo S, Amasaki Y, Koike T. High prevalence of lupus anticoagulant detected by a novel semi-quantitative assay using phosphatidylserine dependent monoclonal

antiprothrombin antibody in patients with antiphospholipid syndrome. American College of Rheumatology 66th National Scientific Meeting, New Orleans, USA. 24-29 October 2002

11) Bertolaccini ML, Atsumi T, Khamashta MA, Koike T, Hughes GRV. Antiprothrombin antibodies: Detection, immunological characteristics and clinical significance in patients with systemic lupus erythematosus. American College of Rheumatology 66th National Scientific Meeting, New Orleans, USA. 24~29 October 2002

12) Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. The human platelet antigen 6Wb represents a risk factor for thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. American College of Rheumatology 66th National Scientific Meeting, New Orleans, USA. 24~29 October 2002

H. 知的財産権の出願・登録
該当無し

I. 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・分子病態制御学の大学院生、古川真先生の御協力および小池隆夫教授の御指導でおこなわれた。各先生に深謝する。

6. リウマチ性疾患におけるステロイド性大腿骨頭壊死に対する 抗凝固療法に関する研究

分担研究者 針谷 正祥 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師)
研究協力者 立石 睦人 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師)
深澤千賀子 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助手)
原 まさ子 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授)

研究要旨

A. 研究目的 ステロイド性大腿骨頭壊死 (AVN) はステロイド大量療法後のリウマチ性疾患患者に発生し、患者の Activity of Daily Life に大きな影響を与える。本研究では、ステロイド性 AVN の発症要因を retrospective に解析し、それをもとに prospective study を組み、AVN 発生に対する予防的治療の有用性を検討することを目的とした。B. 方法 (1) AVN 症例の retrospective な解析：当施設に入院した SLE 患者を対象として、データベースを作製し、SLE における AVN 発症頻度および危険因子を検討した。(2) AVN 発生に対する予防的治療の有用性の検討：retrospective な検討を基に、ステロイド大量療法を行う全症例を対象に抗凝固療法を施行し、ステロイド性 AVN の発生および発症を historical control 群と比較する試験を開始した。C. 結果 (1) AVN 症例の retrospective な解析：当センターに入院した SLE 270 例中 AVN 合併症は 21 例 (7.8%) であった。性・年齢をマッチさせた AVN 非発症 SLE 群を抽出し、AVN 発症 SLE 群との比較を行った。臨床症状として、発熱、Raynaud 現象、血管炎、腎障害、口腔内潰瘍、頬部紅斑、肺高血圧症の頻度が、自己抗体では抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体の頻度が AVN 群で有意に高かった。生命表解析により、ステロイド最大投与量が高いほど、AVN 発症頻度が上昇することが示された。(2) AVN 発生に対する予防的治療の有用性の検討：大量ステロイド療法 (ステロイドパルス療法または PSL 換算 50mg/日または 1/mg/kg 日以上) を受けるリウマチ性疾患患者を対象とした抗凝固療法はステロイド開始前よりワーファリンを使用し тромбоテストを 20+/−5% にコントロールした、これまでに 20 名のリウマチ性疾患患者が本研究にエントリーされた、ステロイド治療後に観察し得た期間中では新たな AVN の発生・発症は認めなかった。D. 考察および結論 ステロイド性 AVN の機序として凝固異常が考えられている。Preliminary なデータではあるが本研究にエントリーした症例においては、治療前において thrombomodulin、D-dimer、TAT、PIC などの凝固線溶系マーカーの上昇が認められた。大量ステロイド治療による凝固系亢進状態と相まって、かかる凝固異常が AVN の発症に寄与する可能性が考えられる。今後、症例数を増やし、ワーファリンにより抗凝固療法が AVN の発症を historical control 群の頻度以下に抑えるか否かを検討していく予定である。

表 1 SLEにおけるAVN危険因子の検討

	AVN (+) (n=19)	AVN (-) (n=75)	p value
発熱	92.9%	41.1%	<0.001
Raynaud現象	62.5%	13.3%	<0.001
血管炎	43.8%	7.6%	0.001
腎障害	87.5%	42.7%	0.001
口腔内潰瘍	42.9%	5.2%	0.001
頬部紅斑	78.6%	31.0%	0.002
肺高血圧	10.5%	0.0%	0.03
抗Sm抗体	64.7%	17.6%	<0.001
抗RNP抗体	80.0%	41.1%	0.006

上記の臨床症状・検査値についてAVN (+) 群とAVN (-) 群で陽性率を比較した (χ^2 乗検定)。

A. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死 (AVN) はステロイド大量療法後のリウマチ性疾患患者に発生し、患者の Activity of Daily Life に大きな影響を与える。その成因として、原疾患による血管病変、ステロイドによる凝固異常あるいは高脂血症などが提唱されている。本研究では、ステロイド性AVNの発症要因をretrospectiveに解析し、それをもとにprospective studyを組み、AVN発生に対する予防的治療の有用性を検討することを目的とした。

B. 方法

(1) AVN症例のretrospectiveな解析：当施設に入院したSLE患者を対象として、データベースを作製し、SLEにおけるAVN発症頻度および危険因子を検討した。

(2) AVN発生に対する予防的治療の有用性の検討：retrospectiveな検討を基に、ステロイド大量療法を行う症例を対象にワーファリンによる抗凝固療法を施行し、ステロ

イド性AVNの発生および発症をhistorical control群と比較する試験を開始した。大量ステロイド療法 (ステロイドパルス療法またはPSL換算50mg/日または1mg/kg/日以上) を受けるリウマチ性疾患患者の内、PSL未投与症例およびMRIでAVNが発生していないことを確認し得たPSL既投与例を対象とした。抗凝固療法はステロイド開始前よりワーファリンを使用しトロポテストを20+/−5%にコントロールした。早急にステロイド治療を開始する場合にはヘパリン持続点滴下にステロイド剤を開始し、その後ワーファリンに切り換えた。抗凝固療法はステロイド開始より3ヶ月間継続後中止した。AVNの評価はステロイド治療開始前、開始1、2、3、12ヶ月後にMRIにより行った。治療前、治療4、8週後に血液検査を施行し、血清脂質および凝固線溶マーカーを測定した。

(倫理面への配慮)

対象となりうる患者にステロイド性AVN発症の危険性と抗凝固療法に関する十分な説

明を行い、同意を得た上で実施した。

C. 結果

(1) AVN症例のretrospectiveな解析：当センターに入院したSLE270例(女性242例、男性28例)を対象とした。年齢は11-68歳、平均発症年齢は30.5+/-11.6歳、平均罹病期間は8.5+/-5.1年、AVN合併例は21例(7.8%)であった。性・年齢をマッチさせたAVN非発症SLE群を抽出し、AVN発症SLE群との比較を行った。臨床症状として、発熱、Raynoud現象、血管炎、腎障害、口腔内潰瘍、頬部紅斑、肺高血圧症の頻度が、自己抗体では抗Sm抗体、抗RNP抗体の頻度がAVN群で有意に高かった(表1)。ステロイド最大投与量とAVN発症頻度を生命表を用いて解析したところ、ステロイドパルス療法群が最も発症頻度が高く、高用量ステロイド群(PSL換算60mg/日以上)、中用量ステロイド群(PSL換算30-60mg/日)、低用量ステロイド群(PSL換算30mg/日未満)の順であった。Cox Proportional Hazardsを用いた多変量解析によりステロイド最大投与量がAVN発症の独立した危険因子であることが示された。

(2) AVN発生に対する予防的治療の有用性の検討：これまでに20名のリウマチ性疾患患者(SLE 9名、SLE+RA1名、PM2名、PM+RA1名、PM+SSc1名、DM1名、PN1名、RA1名、Felty症候群1名、SS1名)が本研究にエントリーされた。ステロイドパルス療法(500-1000 mg/日、3日間)は6名に実施した。経口ステロイド投与量は30-60 mg/日である。ステロイド治療後に観察し得た期間中では新たなAVNの発生・発症は認めなかった。

D. 考察

ステロイド性AVNの機序として凝固異常・骨形成と骨破壊のimbalanceなどが考えられている。Preliminaryなデータではあ

るが本研究にエントリーした症例においては、治療前においてthrombomodulin、D-dimer、TAT、PICなどの凝固線溶系マーカーの上昇が認められた。大量ステロイド治療による凝固系亢進状態と相まって、かかる凝固異常がAVNの発症に寄与する可能性が考えられる。今回の検討で、血管炎、肺高血圧、抗RNP抗体など血管障害、血管内皮障害などに関連する項目がステロイド性AVNの危険因子として抽出されたことは、本症の発症に血管性の因子が深く関与することを示唆している。

E. 結論

ステロイド性AVN発症の危険因子が抽出された。その中で、ステロイド最大投与量は独立した危険因子であることが示された。今後、prospective studyの症例数を増やし、ワーファリンによる抗凝固療法がAVNの発症をhistorical control群の頻度以下に抑えるか否かを検討していく予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
未発表
2. 学会発表
未発表

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし。

7. 神経症状及び精神症状をきたしたSLE患者における、 髄液、脳波、画像検査の有用性に関する研究

分担研究者 戸叶 嘉明 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)
研究協力者 満尾 晶子、森本 真司 (順天堂大学医学部 膠原病内科)

研究要旨

神経症状および精神症状を来した全身性エリテマトーデス(SLE)患者において、髄液、脳波、画像検査の有用性を検討し、神経伝達物質である髄液中のモノアミン測定の有用性についても検討した。対象SLE患者をearly flare群、late flare群、non-CNS ループス群に分類して検討したところ、神経症状を来した患者群においてはlate flare群で髄液IgG index上昇およびIL-6上昇が、non-CNS ループスとの鑑別に有意に有用であった。精神症状を発現した患者群においては、頭部SPECT異常がearly flareとlate flare両群において、また頭部MRI異常がearly flare群において、non-CNS ループス群との鑑別に有意に有用であった。髄液中IFN- α は、organic brain syndrome(OBS)群でnon-CNS ループス群および正常人群と比較し有意に高値であった。髄液中モノアミンは、homovanillic acid(HVA)、3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol(MHPG)、5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)を測定したが、いずれもOBS群で高値の傾向が認められた。CNSループスの診断は、これらの検査を総合的に判断することが重要であると思われた。

A. 研究目的

神経症状および精神症状を来した全身性エリテマトーデス(SLE)患者において、髄液、脳波、画像検査の個々の有用性はすでに報告されているが、感度および特異性についての考察はまだされていないのが現状である。今回我々は、自験例でこれらの検査の有用性を検討すると同時に、神経伝達物質である髄液中のモノアミン測定の有用性についても検討した。

B. 研究方法

<対象> 当院に1984年10月から2001年12月まで入院し、神経症状及び精神症状を発現

したSLE患者全77例を対象とした(表1)。このうち無作為抽出したCNSループス15例およびnon-CNS ループス7例において、髄液のIFN- α およびモノアミンを測定した。また、正常人対象の髄液として、整形外科手術を受けた患者(整形外科疾患以外に合併疾患なし)が腰椎麻酔を施行される際に髄液を採取し、同じく髄液のIFN- α およびモノアミンを測定した。尚、正常人対象は上記の条件で無作為抽出した9例で、内訳は男性4例、女性5例であり、平均年齢41.6歳であった。

表1 対象：神経症状及び精神症状を発現したSLE患者数
(当院に1984年10月から2001年12月まで入院 全77例)

CNS ループス 平均発現期間	early flare 2.1ヶ月	late flare 7.9年	non-CNS ループス 6.6年
総数	17 (22.1%)	28 (36.4%)	総数 32 (41.6%)
1. 神経症状	9 (11.7%)	21 (27.3%)	1. 抗リン脂質抗体症候群
① 痙攣・意識障害	2	10	① 脳梗塞 3
② 脳血管障害	0	2	② 脳神経障害 1
③ 脳神経障害	1	0	③ 抑鬱状態 1
④ 脊髄障害	1	2	④ 眼底出血 1
⑤ 髄膜炎	0	1	2. 血管炎 1
⑥ 末梢神経障害	1	1	3. SLE以外の神経症状
⑦ 頭痛	4	4	① 髄膜炎 3
⑧ 舞踏病など不随意運動	0	1	② 脳梗塞、痙攣 4
2. 精神症状	4 (5.2%)	5 (6.5%)	4. SLE以外の精神症状
① 躁または抑鬱状態	3	3	① ステロイド 精神病 6
② 幻覚・妄想	1	2	② 鬱病 8
3. 神経症状 および精神症状	4 (5.2%)	2 (2.6%)	③ 躁病 1
			④ 神経症 2
			⑤ 人格障害 1

<方法>

① 各種検査所見の解析：

神経症状及び精神症状を来したSLE患者を以下の3群に分類し、髄液検査、脳波、頭部CT、頭部MRI、頭部SPECTについて考察した。尚、髄液中IL-6はCLEIA法(pg/ml)またはMTT法(IU/ml)にて測定した。

なお、当院ではMTT法による髄液中IL-6の測定を以前に行っていたが、対象基準値は 0.017 ± 0.027 IU/mlであった(mean±SD, n=24)。よって、今回の検討においては異常値のカットオフ値をmean±2SDの0.071以上とした。

i) CNSループス early flare群(SLE診断時から神経・精神症状発現まで6ヶ月以内)

ii) CNSループス late flare群(SLE診断時から神経・精神症状発現まで6ヶ月を超える)

iii) non-CNS ループス群

② 髄液中IFN- α ：

EIA法(pg/ml)で測定した。

③ 髄液中モノアミン：

homovanillic acid (HVA)(カテコール代謝産物)、3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol(MHPG)(ドーパミン代謝産物)、5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)

(セロトニン代謝産物)を、HPLC法 (ng/ml)で測定した。

(倫理面への配慮)

正常人対象とする整形外科手術をうける患者に対して、髄液採取についてのインフォームドコンセントを行い、同意書による同意を得ている。

C. 研究結果

① 神経症状を発現した患者群における各検査の陽性率：

表2に示すように、early flare群では、いずれの検査でもnon-CNSループス群との鑑別は困難であった。late flare群では、髄液IgG index上昇およびIL-6上昇が、non-CNSループス群との鑑別に有意に有用であった。

② 精神症状を発現した患者群における各検査の陽性率：

表3に示すように、early flareおよびlate flareの両群において、頭部SPECT異常がnon-CNSループス群との鑑別に有意に有用であった。また、early flare群において頭部MRI異常がnon-CNSループス群との鑑別に有意に有用であった。いずれの髄液検査も、CNSループス群とnon-CNSループ

表2 神経症状を発現した患者群における各検査の陽性率
(異常所見を認めた症例数 / 全症例数)

	CNSループス		non-CNS ループス
	early flare	late flare	
髄液細胞 (>15/3 mm ³)	22 % (2/9)	36 % (5/14)	33 % (3/9)
髄液蛋白 (>45 mg/dl)	56 % (5/9)	71 % (10/14)	33 % (3/9)
IgG index (>0.7)	33 % (2/6)	#69 % (9/13)	0 % (0/8)
髄液 IL-6 (>10 pg/ml) 又は(> 0.071 IU/ml)	33 % (1/3)	* 100 % (8/8)	33 % (1/3)
脳波異常	80 % (4/5)	79 % (11/14)	71 % (5/7)
頭部 CT異常	33 % (2/6)	42 % (5/12)	60 % (6/10)
頭部 MRI異常	29 % (2/7)	75 % (12/16)	60 % (6/10)
頭部 SPECT異常	60 % (3/5)	88 % (7/8)	100 % (6/6)

* : p<0.05 non-CNS ループスに比較して有意に高率
: p<0.01 (χ²検定: Fisher の直接確率計算法)

表3 精神症状を発現した患者群における各検査の陽性率

	CNSループス		non-CNS ループス
	early flare	late flare	
髄液細胞 (>15/3 mm ³)	0 % (0/3)	0 % (0/5)	0 % (0/8)
髄液蛋白 (>45 mg/dl)	0 % (0/3)	40 % (2/5)	23 % (1/8)
IgG index (>0.7)	25 % (1/4)	25 % (1/4)	23 % (1/8)
髄液 IL-6 (>10 pg/ml) 又は(> 0.071 IU/ml)	0 % (0/4)	0 % (0/2)	0 % (0/1)
脳波異常	75 % (3/4)	66 % (2/3)	55 % (6/11)
頭部 CT異常	50 % (1/2)	0 % (0/1)	0 % (0/6)
頭部 MRI異常	# 100 % (4/4)	20 % (1/5)	11 % (1/9)
頭部 SPECT異常	* 100 % (3/3)	* 100 % (5/5)	0 % (0/3)

* : p<0.05 non-CNS ループスに比較して有意に高率
: p<0.01 (χ²検定: Fisher の直接確率計算法)

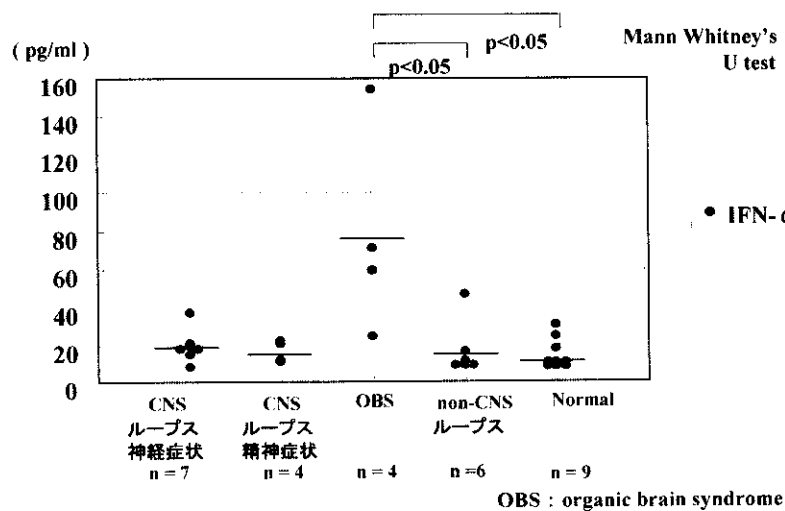


図1 CNSループス患者とnon-CNSループス患者、
正常人における髄液中のIFN-α

ス群との鑑別は困難であった。

尚、神経症状と精神症状の両方を来した症例は、①、②の両方の群から除外した。

③ CNSループス患者と正常人における髄液中のIFN- α の測定：

organic brain syndrome(OBS)の症例を別の群として解析したところ、髄液中IFN- α は図1で示すように、OBS群でnon-CNSループス群および正常人群と比較し有意に高値であった。しかし、精神症状のみを来した症例では増加しなかった。

④髄液中モノアミン：

i) HVA：髄液中HVAは、鬱病では低下し、

幻覚の強い統合失調症では上昇することが知られている。結果は図2に示すとおり、OBS群で高値の傾向が認められたが、non-CNSループス群または正常人群と有意差は認められなかった。また、精神症状を発現したCNSループス群は症例数が3例と少なく統計学的有意差を計算することができなかったが、低値の傾向が認められた。

ii) MHPG：髄液中MHPGは統合失調症で上昇することが知られている。結果は、OBS群において症例数が3例と少なく統計学的有意差を計算することができなかったが、高値の傾向が認められた(図3)。

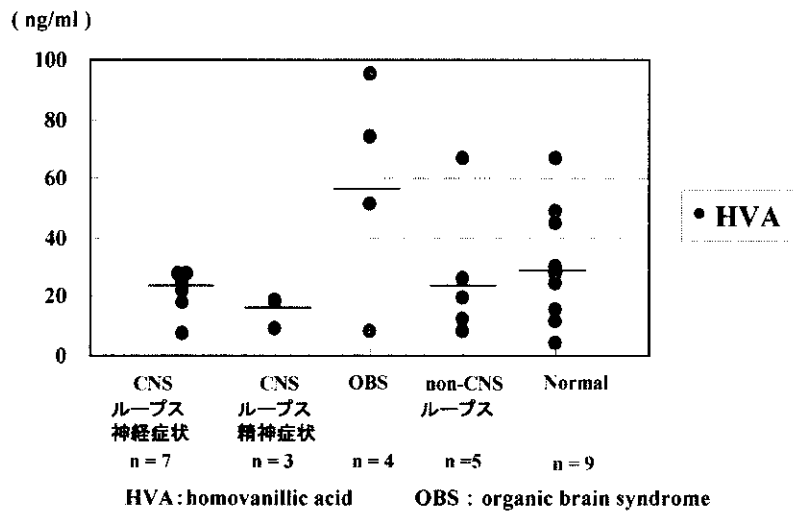


図2 CNSループス患者とnon-CNSループス患者、正常人における髄液中のHVA

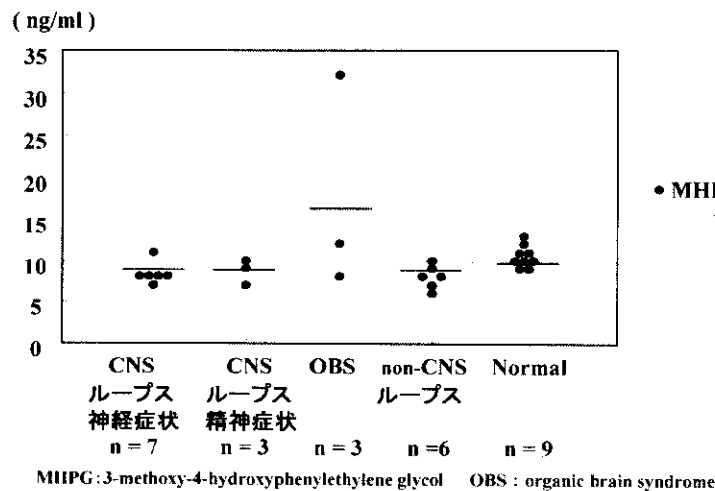


図3 CNSループス患者とnon-CNSループス患者、正常人における髄液中のMHPG

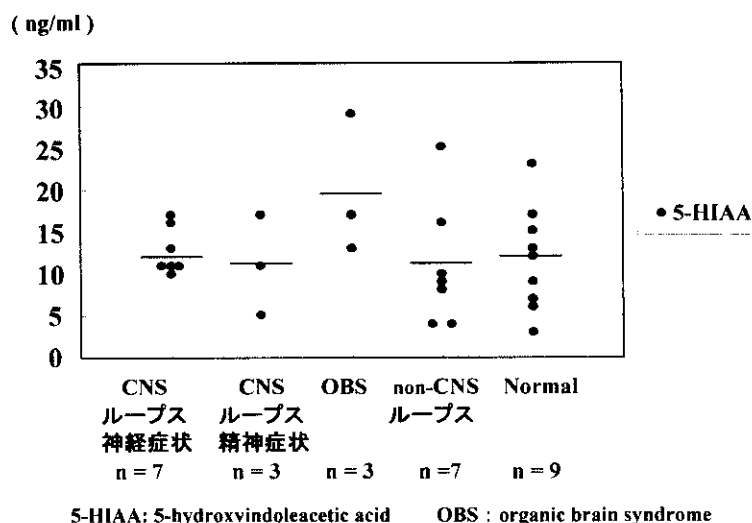


図4 CNSループス患者とnon-CNSループス患者、
正常人における髄液中の5-HIAA

iii) 5-HIAA：髄液中5-HIAAは統合失調症で上昇することが知られている。結果は、OBS群において症例数が3例と少なく統計学的有意差を計算することができなかったが、高値の傾向が認められた (図4)。

D. 考察

近年、CNSループスの診断には種々の髄液検査、画像診断が利用されるようになってきた。しかしながら、実際は1つの検査だけでは診断が困難で、いくつかの検査を組み合わせて総合的に診断するのが実状である。その場合、各検査の感度や特異度が重要であるが、これまで種々の検査を多角的に検討した報告はなかった。

以上の背景をふまえて、今回我々はCNSループスの各検査の有用性を調べたが、神経症状を発現したCNSループス群では髄液検査が、精神症状を発現したCNSループス群では画像検査が、non-CNSループス群との鑑別に有用である傾向が認められた。このように、各検査は病態によって一長一短があるため、CNSループスの診断はこれらの検査を総合的に判断することが重要であると思われた。

一方、髄液中のIFN- α は、これまでの報

告では精神症状を発現した症例で増加するとされてきた。しかし、今回の検討では精神症状のみを来した群では増加せず、OBSの症例で増加している。このことより、過去の報告の精神症状を来した症例にはOBSが含まれていた可能性がある。いずれにしても、IFN- α はCNSループスの病態の分類において有用性が期待される。

さらに、我々は病態解明と新しい検査という2つの目的で髄液中のモノアミンを測定した。前述したとおり、本来この検査は鬱病や統合失調症で異常が報告されているが、今回CNSループスに応用した。その結果は、内因性の精神疾患とは異なった、別の機序が病態に関与している可能性が考えられた。

なお、IFN- α およびモノアミンに関してはまだ症例が少ないため、今後さらに症例を集積して検討していく予定である。

E. 結論

① 神経症状を発現したCNSループス：

early flare群では、いずれの検査でもnon-CNSループス群との鑑別は困難であった。late flare群では、髄液IgG index上昇およびIL-6上昇が、non-CNSループス群と

の鑑別に有意に有用であった。

② 精神症状を発現したCNSループス：

early flareおよびlate flareの両群において、頭部SPECT異常がnon-CNS ループス群との鑑別に有意に有用であった。また、early flare群において頭部MRI異常がnon-CNS ループス群との鑑別に有意に有用であった。いずれの髄液検査も、CNSループス群とnon-CNS ループス群との鑑別は困難であった。

③ 髄液中IFN- α は、OBS群で有意に高値であった。

④ 髄液中HVA、MHPG、5-HIAAは、OBS群において症例数が少なく有意差は認められなかったが、高値の傾向が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

満尾 晶子、戸叶嘉明、小林茂人、津田裕士、高崎芳成、橋本博史：神経症状及び精神症状を来したSLE患者における、髄液、脳波、画像検査の有用性に関する考察。第44回日本リウマチ学会。2000年5月。リウマチ40：P511, 2000年。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

8. IFN- α の自己免疫における役割に関する研究

分担研究者 広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)

研究要旨

本研究において、我々は活性化されたヒトCD4陽性T細胞におけるCD154の発現に対するIFN- α の影響を検討した。IFN- α は固相化抗CD3抗体にて活性化されたCD4陽性T細胞の初期活性化段階(培養開始24時間)においてCD154分子タンパク及びmRNAの発現を抑制したが、その後の活性化段階(培養開始72~120時間)において、CD154の発現を増強することが明らかになった。こうした傾向はIL-12や抗CD28抗体の添加では変化が見られなかった。以上より、IFN- α は活性化T細胞においてCD154の発現を長時間にわたり増強することにより、SLEのような自己免疫疾患の病態に深く関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

CD40 ligand (CD154) は、TNF (腫瘍壊死因子) スーパーファミリーに属する、33-kDaの分子量を有するタンパク質であり、活性化T細胞、主として活性化CD4陽性T細胞に発現する。これまでの研究において、CD154とその受容体であるCD40との間の相互作用は様々な液性及び細胞性免疫反応に極めて重要な役割を果たすことが明らかにされている。すなわち、CD154は抗腫瘍性免疫反応の発現や、移植拒絶反応、そして自己免疫疾患の発症に、極めて重要な役割を示すことが分かってきている。一方、これまでの研究により、IFN- α が全身性エリテマトーデス (SLE) のような自己免疫疾患の発症の引き金となることが報告されている。またSLEの発症にCD154の発現異常が深く関与している可能性があるということも示されている。すなわち、CD154の発現が異常に増強しそれが長時間にわたり持続することにより、SLEに特徴的な多クローン性のB細胞の活性化、高ガ

ンマグロブリン血症、自己抗体産生が引き起こされる可能性が考えられる。しかし、これまでヒトT細胞におけるCD154発現に対するIFN- α の影響について調べられた研究は存在しなかった。本研究において、我々は活性化されたヒトCD4陽性T細胞におけるCD154の発現に対するIFN- α の影響を検討した。

B. 研究方法

健康人末梢静脈血より単核球を精製し、L-leucine methyl ester処理によりNK細胞、マクロファージ、単球等のaccessory細胞を完全に除去した後にT細胞を精製し、これを固相化抗CD3抗体にて刺激してCD154の発現を誘導した。この実験系を用いることにより、非T細胞により産生される内因性のIL-12の影響を受けることなく、CD4陽性T細胞に対するIFN- α の影響を評価することが可能となった。CD154の発現はフローサイトメトリーとRT-PCRにより評価した。