

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐伯行彦	リウマチ病におけるサリドマイド	七川敬次	リウマチ病セミナーXV	永井書店	大阪	2004	219-23
佐伯行彦	関節リウマチに対する抗IL-6 レセプター抗体による治療	宮坂信之、 宮島 篤	サイトカイン別冊医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2004	358-60
Takahashi N, Udagawa N, Kobayashi Y, Suda T	Generation of osteoclasts in vitro, and assay of osteoclast activity	Cop A	Arthritis Research: Methods and Protocols	Humana Press	Totowa, New Jersey,	2005	in press
高橋直之 他 松本歯科大学大学院硬組織研究グループ	「骨の進化」他 114 項目	高橋直之 他 硬組織研究ハンドブック編集委員会	硬組織研究ハンドブック	松本歯科大学出版会	松本	2005	250
澤田滋正、 武井正美	筋肉性疾患の診断と治療	黒川清、松沢佑次	内科学教科書-各論II リウマチ、アレルギー、膠原病、原発性免疫不全症	文光堂	東京	2003	pp2271-2273
Nojima, H	G1 and S-phase checkpoints, chromosome instability, and cancer.	Axel H. Schoenthal	In Methods in Molecular Biology	Humana Press	NJ USA	2004	pp.3-49,
広畑俊成	14. 膠原病及び類縁疾患 成人発症スチル病	山田徹、 北原光夫	今日の治療指針 2004	医学書院	東京	2004	577
広畑俊成	5. 関節リウマチ、慢性関節疾患および骨壊死症 関節リウマチ合併症の治療	今日の整形外科治療指針 第5版	二ノ宮節夫、富士川恭輔、越智隆弘、国分正一、岩谷力	医学書院	東京	2004	163-164
広畑俊成	各種疾患の治療と看護 [膠原病および類縁疾患] 若年性関節リウマチ (含 成人発症)	水島裕、 黒川清	今日の治療と看護 改訂第2版	南江堂	東京	2004	907-910
広畑俊成	[3] 膠原病 2. 全身性エリテマトーデス	越智隆弘、菊地臣一	NEW MOOK 整形外科 No. 14 リウマチ類縁疾患	金原出版	東京	2004	131-136
広畑俊成		星恵子、 広畑俊成、矢富裕、 伊藤要一、石黒厚至	今日の臨床検査 2005-6	南江堂	東京	2004	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takaji M, Shiba K, Yoshioka T, Tsuruta Y, Suzuki R, <u>Ochi T</u> , Itoh T, Musha H, Mizoi T, Sasaki I	Evidence for existence of oligoclonal tumor-infiltrating lymphocytes and predominant production of T helper 1/T cytotoxic 1 type cytokines in gastric and colorectal tumors	International Journal of oncology	25	133-141	2004
Takano H, Tomita T, Toyosaki-Maeda T, Maeda-Tanimura M, Tsuboi H, Takeuchi E, Kaneko M, Shi K, Takahi K, Myoui A, Yoshikawa H, Takahashi T, Suzuki R, <u>Ochi T</u>	Comparison of the activities of multinucleated bone-resorbing giant cells derived from CD14-positive cells in the synovial fluids of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients.	Rheumatology	43(4)	431-441	2004
Hirohata, S., Yanagida, T., Nampei, A., Kunugiza, Y., Hashimoto, H., Tomita, T., Yoshikawa, H., <u>Ochi T</u>	Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: Possible role in synovial neovascularization.	Arthritis and Rheumatism	50	3888-3896	2004
Ishii T, Ohshima S, Ishida T, Mima T, Tabunoki Y, Kobayashi H, Maeda M, Uede T, Liaw L, Kinoshita N, Kawase I, <u>Saeki Y</u>	Osteopontin as a positive regulator in the osteoclastogenesis of arthritis.	Biochem Biophys Res Commun	316	809-15	2004
Ishii T, Ohshima S, Ishida T, Kawase I, Mima T, Tabunoki Y, Kobayashi H, Maeda M, Uede T, Liaw L, Kinoshita N, <u>Saeki Y</u>	Mice with osteopontin deletion remain predisposed to collagen-induced arthritis.	Arthritis Rheumatism	50	669-73	2004
Ishii M, Ohshima S, <u>Saeki Y</u>	Chronic active EBV infection and hypersensitivity to mosquito bites: Pathophysiology and pharmacology	Current Rheumatology Reviews	1	65-70	2005
佐伯行彦	骨吸収性疾患におけるオステオポンチン	医療	58	335-40	2004
佐伯行彦	骨破壊因子としてのオステオポンチン	Bio Medical Quick Review Net	4017	1-5	2004
Takaji M, Shiba K, Yoshioka T, Tsuruta Y, <u>Suzuki R</u> , Ochi T, Itoh T, Musha H, Mizoi T, Sasaki I	Evidence for existence of oligoclonal tumor-infiltrating lymphocytes and predominant production of T helper 1/T cytotoxic 1 type cytokines in gastric and colorectal tumors	International Journal of oncology	25	133-141	2004
Takano H, Tomita T, Toyosaki-Maeda T, Maeda-Tanimura M, Tsuboi H, Takeuchi E, Kaneko M, Shi K, Takahi K, Myoui A, Yoshikawa H, Takahashi T, <u>Suzuki R</u> , Ochi T	Comparison of the activities of multinucleated bone-resorbing giant cells derived from CD14-positive cells in the synovial fluids of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients.	Rheumatology	43(4)	431-441	2004
奥村茂樹、宇田川信之、高橋直之	概論破骨細胞の分化・骨吸収調節機構	日本臨床	62 (増刊2)	90-96	2004
宇田川信之、中村美どり、高橋直之	破骨細胞分化因子 RANKL	日本臨床	62 (増刊2)	97-101	2004
中道裕子、高橋直之	骨のリモデリングと骨粗鬆症	カレントセラピー	22 (3)	214-217	2004
高橋直之、小澤英浩	抗RANKL抗体 AMG162 による骨粗鬆症の治療	Clinical Calcium	15 (1)	43-48	2005
溝口利英、高橋直之	目で見る Bone Biology「破骨細胞の分化と機能調節機構」	骨粗鬆症治療	4 (1)	2-5	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suda K, Udagawa N, Sato N, Takami M, Itoh K, Woo JT, <u>Takahashi N</u> , Nagai K	Suppression of osteoprotegerin expression by PGE ₂ is crucially involved in LPS-induced osteoclast formation I.	J Immunol	172(4)	2504-2510	2004
Sato N, Suda K, <u>Takahashi N</u> , Nakamura M, Kobayashi Y, Takada H, Shibata K, Takeda K, Akira S, Noguchi T, Udagawa N	MyD88 is an essential molecule in osteoclastogenesis induced by lipopolysaccharide, diacyl lipopeptide and IL-1 α , and MyD88 knockout mice exhibit a low turnover osteoporotic phenotype.	J Exp Med	200(5)	601-611	2004
Kobayashi Y, Mizoguchi T, Take I, Kurihara S, Udagawa N, <u>Takahashi N</u>	Cyclic AMP/protein kinase A signals enhance osteoclastic differentiation through TAK1 in osteoclast precursors	J Biol Chem,	in press		2005
Namikawa T, Terai H, Suzuki E, Hoshino M, Toyoda H, Nakamura H, <u>Takahashi N</u> , Nimomiya T, Takaoka K	Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered by a synthetic polymer and beta-tricalcium phosphate in a rabbit model.	Spine	in press		2005
Mizoguchi T, Nagasawa S, <u>Takahashi N</u> , Ygasaki H, Ito M	Dolomite supplementation improves bone metabolism through modulation of calcium-regulating hormone secretion in ovariectomized rats.	J Bone Miner Metab	in press		2005
Shiraiwa H, <u>Takei M</u> , Yoshikawa T, Azuma T, Kato M, Mitamura K, Ueki T, Kida A, Horie T, Seki N, Sawada S. :	Detection of Grb-2 related adppter protein (Grap) gene and peptide molecule in salivary glands from MRL/lpr model mice and patients with Sjogren's syndrome.	J International Medical Research	32	284-291	2004
<u>Takei M</u> , Shiraiwa H, Omata O, Motooka N, Mitamura K, Horie T, Ookubo T, Sawada S	A new tactile skin sensor for the measurement of skin hardness in patients with systemic sclerosis and autoimmune Raynaud's phenomenon	J International Medical Research	32,	222-231,	2004
Yamakami K, Honnda M, <u>Takei M</u> , Ami Y, Nishinarita S, Kitamura N, Sawada S, Horie T	Early Bone Marrow Hematopoietic Defect in SHIV C2/1-Infected Macaques and Relevance to Advance of Disease.	J Virol. 2004	78(20) :	10906-10910,	2004
Sawada S, <u>Takei M</u>	Possible involvement of Epstein-Barr virus and its regulatory gene in rheumatoid synovitis.	Autoimmun Rev.	1	69-71	2004
山上賢治、武井正美、清水貴子、三田村巧、北村登、松川吉博、澤田滋正、堀江孝至	全身性エリテマトーデスに合併したヒトパルボウイルス B19 感染症	日大医誌	63	223-268	2004
Kitamura N, Matsukawa M, <u>Takei M</u> , Mitamura K, Nishinaraita S, Sawada S, Horie T	Wegener's Granulomatosis Complicated with Intestinal Ulceration.	Mod Rheumatol,	14	480-484	2004
白岩秀隆、武井正美、山上賢治、三田村巧、清水貴子、北村登、松川吉博、澤田滋正、杉谷雅彦	サイトメガロウイルス持続感染経過中に肺好酸球症候群 (PIE 症候群) と側頭動脈炎を併発した一例	関東リウマチ	38	87-97	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
武井正美、石渡哲義、三田村巧、 山上賢治、澤田滋正	ヘルペスウイルス感染症の制御 Epstein-Barr ウイルス感染と免疫機構を支 える遺伝子 (SAP/SH2D1)	日大医誌	63	299-304	2004
Seto H, Kamckura S, Miura T, Yamamoto A, Chikuda H, Ogata T, Hiraoka H, Oda H, Nakamura K, Kurosawa H, Chung U, Kawaguchi H, <u>Tanaka S.</u>	Distinct Role of Smad Pathways and p38 Pathways in Cartilage-specific Gene Expression in Synovial Fibroblasts.	J Clin Invest	113	,718-726.	2004
Tanaka S.	Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatology	15	19-27	2005
Yamada, S., Inaba, M., Goto, H., Nagata, M., Ueda, M., Nakatuka, K., Tahara, H., Yokoyama, H., Emoto, M., Shoji, T., <u>Nishizawa, Y.</u>	Significance of intima-media thickness in femoral artery in the determination of calcaneus osteo-sono index but not of lumbar spine bone mass in healthy Japanese people	Osteoporos Int	16	64-70	2004
Toji, S., Yabuta, N., Kobayashi, T., Tamai, K. and <u>Nojima, H</u>	The centrosome protein Lats2 is a phosphorylation target of Aurora-A kinase.	Genes Cells	9	383-397	2004
Saito, T.T., Tbugan, T. Okuzaki, D., Kasama, T. and <u>Nojima, H</u>	Mcp6, a meiosis-specific coiled-coil protein of <i>Schizosaccharomyces pombe</i> , localizes at the spindle pole body and is required for horsetail movement and recombination.	J. Cell Sci.	118(2)	447-459	2004
Kikuchi H, Isshi K, <u>Hirohata S.</u>	Inhibitory effects of bucillamine on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells.	Int. Immunopharm	4	119-126	2004
<u>Hirohata S.</u> , Yanagida T, et al.	Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: possible role in synovial neovascularization.	Arthritis Rheum	50	3888-3896	2004
広畑俊成	特集 リウマチ性疾患治療の最前線 一診断 のポイントとベストの治療ガイドライン <難治性病態の治療戦略> 腸管Behcet病	内科	93	309-311	2004
大島信治、広畑俊成	特集 膠原病とその類縁疾患と肺 成人発症Still病と肺病変	呼吸器科	5	242-246	2004
広畑俊成	特集 II 自己抗体 一最新の進歩 抗リボソーム抗体と全身性エリテマトーデス	炎症と免疫	12	293-299	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
広畑俊成	関節リウマチ —基礎と臨床の最前線 病因と病態 関節リウマチにおけるB細胞の関与 —抗原特異的B細胞活性化	医学のあゆみ	209	796-800	2004
広畑俊成、菊地弘敏	特集：血管炎をきたす疾患の鑑別診断と治療 中枢神経系に血管炎をきたす疾患	リウマチ科	13	447-451	2004
広畑俊成	特集：膠原病の難治性病態 中枢神経病変	日本臨床免疫学会会誌	27	109-117	2004
Mukai, Y., Hosono, N., Sakaura, H., Ishii, T., Fuchiya, T., Fujiwara, K., Fuji, T., <u>Yoshikawa, H.</u>	Laminoplasty for cervical myelopathy caused by subaxial lesions in rheumatoid arthritis.	Journal of Neurosurgery	100	S7-12	2004
Nishikawa, M., Tomita, T., Fujii, M., Watanabe, T., Hashimoto, J., Sugamoto, K., Ochi, T., <u>Yoshikawa, H.</u>	Total ankle replacement in rheumatoid arthritis.	International Orthopaedics	28	123-126	2004
Nampei, A., Hashimoto, J., Hayashida, K., Tsuboi, H., Shi, K., Tsuji, I., Miyashita, H., Yamada, T., Matsukawa, N., Matsumoto, M., Morimoto, S., Ogihara, T., Ochi, T., <u>Yoshikawa, H.</u>	Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone.	Journal of Bone and Mineral Metabolism	22	176-184	2004
Horiki, M., Imamura, T., Okamoto, M., Hayashi, M., Murai, J., Myoui, A., Ochi, T., Miyazono, K., <u>Yoshikawa, H.</u> , Tsumaki, N.	Smad6/Smurf1 overexpression in cartilage delays chondrocyte hypertrophy and causes dwarfism with osteopenia.	Journal of Cell Biology	65	433-45	2004
Horiki, M., Nakase, T., Myoui, A., Sugano, N., Nishii, T., Tomita, T., Miyaji, T., <u>Yoshikawa, H.</u>	Localization of RANKL in osteolytic tissue around a loosened joint prosthesis.	Journal of Bone and Mineral Metabolism	22	346-351	2004
Akita, S., Tamai, N., Myoui, A., Nishikawa, M., Kaito, T., Takaoka, K., <u>Yoshikawa, H.</u>	Capillary vessel network integration by inserting a vascular pedicle enhances bone formation in tissue-engineered bone using interconnected porous hydroxyapatite ceramics.	Tissue Engineering	10	789-795	2004
Nishikawa, M., Myoui, A., Ohgushi, H., Ikeuchi, M., Tamai, N., <u>Yoshikawa, H.</u>	Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells: Quantitative and three-dimensional image analysis.	Cell Transplantation	13	367-376	2004
Kawakami, H., Sugano, N., Yonenobu, K., <u>Yoshikawa, H.</u> , Ochi, T., Hattori, A., Suzuki, N.	Effects of rotation on measurement of lower limb alignment for knee osteotomy.	Journal of Orthopaedic Research	22	1248-1253	2004
Tsumaki, N., Kakiuchi, M., Sasaki, J., Ochi, T., <u>Yoshikawa, H.</u>	Low-intensity pulsed ultrasound accelerates maturation of callus in patients treated with opening-wedge high tibial osteotomy by hemicallotaxis.	Journal of Bone and Joint Surgery	86A	2399-2405	2004
Hirohata, S., Yanagida, T., Nampei, A., Kunugiza, Y., Hashimoto, H., Tomita, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Ochi, T.	Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: Possible role in synovial neovascularization.	Arthritis and Rheumatism	50	3888-3896	2004
玉井宣行、名井陽、荒木信人、秋田鐘洞、中瀬尚長、海渡貴司、村瀬剛、上田孝文、越智隆弘、吉川秀樹	新規全気孔連通型 HA 多孔体 NEOBONE を用いた骨欠損に対する治療	関節外科	23	100-107	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
樋口周久、吉川秀樹	骨形成因子(BMP)、骨粗鬆症-基礎・臨床研究の新しいパラダイム-	日本臨床	62	52-56	2004
玉井宣行、名井陽、橋本英雄、西川昌孝、藤井昌一、中瀬尚長、橋本淳、植田孝文、越智隆弘、吉川秀樹	人工骨材料と骨・関節修復-新規全気孔連通型 HA 多孔体 NEOBONE を用いた骨・関節修復-	分子リウマチ	Vol.1	35-49	2004
橋本英雄、富田哲也、梶原康夫、吉川秀樹、森下竜一	NFκB デコイを用いた変形性関節症の治療	整形・災害外科	47	1028-1029	2004
西川昌孝、名井陽、富田哲也、高橋康一郎、南平昭豪、吉川秀樹	関節炎における骨・関節破壊進行と p38MAPK	整形・災害外科	47	1422-1423	2004
名井陽、吉川秀樹	連通多孔体型ハイドロキシアパタイトの開発と再生医療への展開	骨・関節・靭帯	17	1205-1215	2004
<u>Nakayama H.</u> , Hagiwara F, Tohma S.	Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis.	Arthritis & Rheumatism	Vol 50	S498	2004
<u>Nakayama H.</u> , Hagiwara F, Tohma S.	The Efficacy of Alendronate, Risedronate and Etidronate in Treatment of Osteoporosis and in Reducing the Risk for Vertebral Fractures of Rheumatoid Arthritis Patients (fracture intervention trial).	Arthritis & Rheumatism	Vol 50	S498	2004
中山久徳、松井利浩、杉井章二、小澤義典、當間重人	末期関節リウマチにおける骨粗鬆症および椎体骨折	臨床リウマチ	14	139-147	2002
中山久徳	関節リウマチとステロイド骨粗鬆症	Osteoporosis Japan	12 (2)	144-149	2004
中山久徳	関節リウマチ患者の骨粗鬆症の臨床的実態とその治療	Osteoporosis Japan	12 (2)	184	2004

(4) 研究成果の刊行物

(平成16年度)

● リウマチ病におけるサリドマイド

佐伯 行彦

● 要 旨

最近、サリドマイドには本来の鎮静・催眠作用の以外に、抗炎症作用、免疫抑制作用、血管新生抑制作用、抗悪液質作用、抗発癌プロモーション作用などの多岐にわたる薬理作用があることが明らかになり、種々の疾患において治療試験が行われている。基礎的研究結果から、これらの薬理作用は主にTNF α の阻害によるものと考えられている。基本的にはTNF阻害剤のひとつと考えられるので、モノクローナル抗体等の抗TNF α 阻害剤の治療効果が注目されている。関節リウマチ（RA）をはじめとするリウマチ性疾患の治療において有効であることが期待できる。実際に、これまでの治療試験の報告では、有望な結果が報告されている。しかしながら、これまでの治療試験はいずれもオープン試験であること、また、効果や副作用についても一定の結論が得られていないことから、大規模なコントロール試験の結果が待たれる。

はじめに

サリドマイドはドイツで開発され、1957年に鎮静・催眠剤として発売された。しかしながら、神経毒性や重症先天性奇形（とくに無肢症やアザラシ肢症）を引き起こすことが明らかとなり、ヨーロッパ、カナダを中心に使用が中止になるまでに1万人以上の奇形児を生じた。本邦では、妊婦のつわりに対して使用された経緯に加え、ヨーロッパで1961年に市場から姿を消したあとも9カ月にわたり販売が続けられ、回収も徹底されず、認定患者だけでも約300名の薬害患者をだした。このように、サリドマイドは薬物療法のなかで“歴史上最大の薬害”ともいわれる悲劇により日本でも市場から姿を消した。

しかしながら、1965年に躁状態にあるハンセン病患者に鎮静目的でサリドマイドが投与され、偶然に癩性結節性紅斑に著効したことが報告された。その報告を契機に、ベーチェット病やサルコイドーシスなどの皮膚病変に対する有効性が次々と報告された。その後の研究で、サリドマイドには抗炎症作用だけでなく、免疫抑制作用、血管新生抑制作用など多彩な薬理作用があることが判明し、現在、皮膚疾患だけでなく、関節リウマチ、強直性脊椎炎、SLEなどのリウマチ性疾患の治療薬としての応用が期待されている。また、米国では催奇形性のないニューサリドマイドの免疫調製剤としての治療試験が進められている。

本稿では、とくに、サリドマイドの薬理作用のメカニズムおよびリウマチ性疾患における有効性について最近の知見を紹介したい。

● サリドマイドの新たな薬理作用

サリドマイドには本来の鎮静・催眠作用の以外に、抗炎症作用、免疫抑制作用、血管新生抑制作用、抗悪液質作用、抗発癌プロモーション作用などの多岐にわたる薬理作用があることが明らかになり、種々の疾患において治療試験が行われている（表1）。最近の知見によると、このような薬理作用は主にTNF α の阻害によるものと考えられている（図1）。

1. TNF α 産生の選択的阻害

1991年に Sampaio らはサリドマイドに選択的なTNF α 産生阻害作用があることを報告している [1]。この報告では、ヒトの単球をLPSで刺激したときのTNF α をはじめとする各種炎症サイトカイン（IL-6, IL-1 β , GM-CSF）の産生に対するサリドマイドの影響を調べたところ、サリドマイドが用量依存的にTNF α の産生を選択的に阻害することが示されている（図2）。

2. NF- κ B の活性化の阻害

2001年に Keifer らはサリドマイドに炎症における主役の転写因子のひとつであるNF- κ B（nuclear factor- κ B）の活性化を阻害する作用があることを報告している [2]。この報告では、ヒトの培養T細胞（Jurkat T細胞）を用いてTNF α で刺激したときのNF- κ Bの活性化をDNA結合活性をゲルシフトアッセイで測定したところ、サリドマイドがNF- κ Bの活性化を有意に

表1 サリドマイドを用いた治療試験が行われている疾患

(1) 悪性腫瘍 多発性骨髄腫, 骨髄異形成症候群, 急性白血病, 腎癌, 大腸癌, 前立腺癌, 肺癌
(2) HIV 感染症
(3) 自己免疫性炎症性疾患（リウマチ性疾患）およびその類縁疾患 SLE（とくに皮膚病変）, ペーチェット病, 関節リウマチ, 強直性脊椎炎, 成人スチル病, クロウン病, 潰瘍性大腸炎
(4) 神経変性疾患 多発性硬化症
(5) GVHD (graft-versus-host disease)

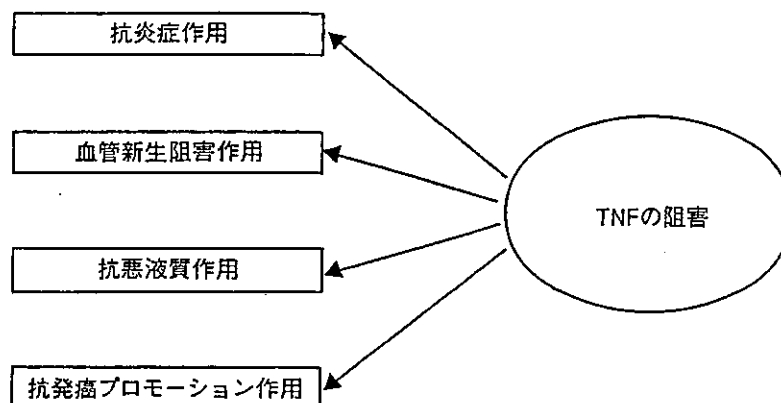


図1 サリドマイドの薬理作用とTNFの阻害の関係

抑制することが示された (図3 A)。さらに、NF- κ BはI κ B (inhibitor of NF- κ B) がリン酸化されることで活性化されるが、サリドマイドがこのI κ Bの活性化 (リン酸化) を阻害することが示されている (図3 B)。

このように、サリドマイドは、TNF α の産生を抑制するとともに、NF- κ Bの活性化を阻害

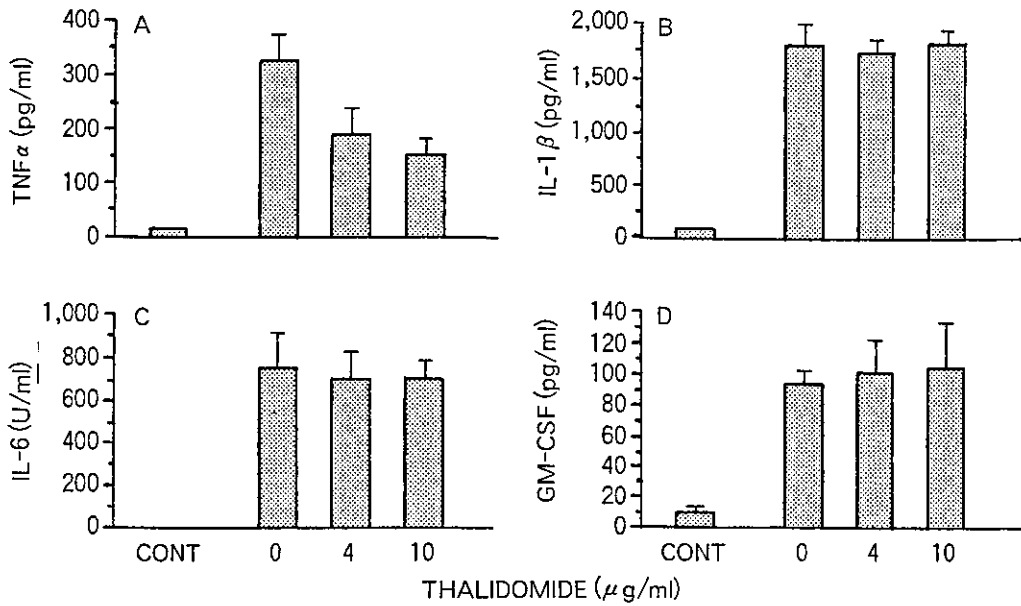
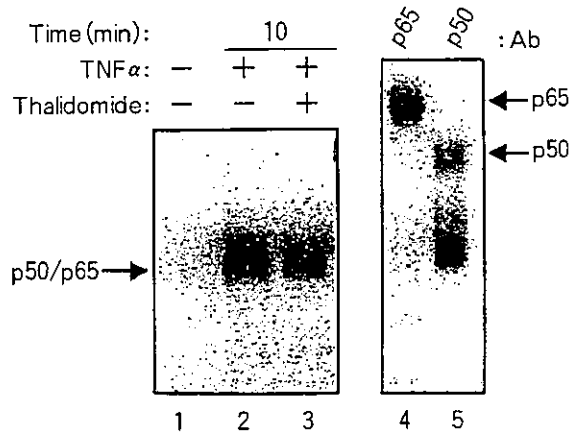


図2 ヒトの単球をLPSで刺激したときのサリドマイドによるTNF α 産生の選択的阻害 (Sampaio EPら, 1991 [1])

A. DNA binding activity of NF- κ B



B. Kinase assay for I κ B kinase

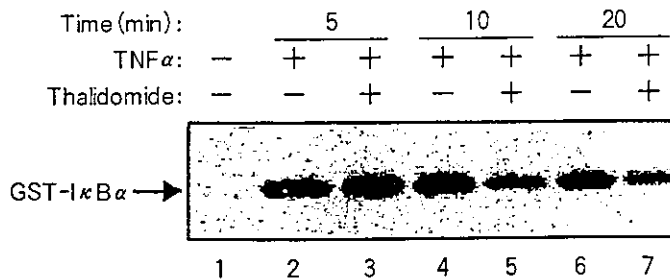


図3 サリドマイドによるNF- κ Bの活性化の阻害 (Keifer JAら, 2001 [2])

することにより $\text{TNF}\alpha$ の主要な炎症のシグナル伝達をも抑える、ユニークな抗 $\text{TNF}\alpha$ 剤と考えられる。

● サリドマイドによる治療試験が行われている疾患

現在までに表1のような疾患においてサリドマイドの治療試験が行われている。まず、癌の治療への応用も考えられている。癌の増殖や転移には血管の新生が重要であることは周知の事実であるが、サリドマイドは前述のように血管新生作用をもつ $\text{TNF}\alpha$ や VEGF (vascular endothelial growth factor) の産生を抑制する作用をもつので、これらの血管新生促進分子を抑えることにより、癌の進展を抑えることが期待されている。ウサギを用いた βFGF で誘導される角膜の血管新生実験モデルにおいて、サリドマイドが有意に血管新生を抑制することが報告されている [3]。実際に、多くの固形癌 (乳癌, 前立腺癌, 腎癌, 膵癌, 卵巣癌, 大腸癌, 胃癌, 脳腫瘍など) に対して治療試験が進められている。また、これまで有効な化学療法がなく治療が困難であった多発性骨髄腫においても有効性が報告され注目されている。HIV 感染症においては、 $\text{TNF}\alpha$ は HIV の増殖を促進させることが知られている。また、HIV 感染症の口腔潰瘍や消耗症候群にも $\text{TNF}\alpha$ が関与していると考えられているので、サリドマイドが HIV 感染症の進行の抑止や、病状の改善に効果をもたらすことが期待される。さらに、自己免疫疾患およびその類縁疾患においても、ベーチェット病や SLE の皮膚病変だけでなく、最近、モノクローナル抗体などの抗 $\text{TNF}\alpha$ 阻害剤の治療効果が注目されている。リウマチ性疾患 (関節リウマチ, 強直性脊椎炎等) やクローン病, 潰瘍性大腸炎においても治療薬として期待されている。その他、多発性硬化症, 痴呆などの神経変性疾患や GVHD などの治療にも応用が考えられている。

● リウマチ性疾患における主な治療試験

残念ながら、大規模のコントロール試験の結果はまだ、報告されていない。しかしながら、RA [4, 5], 強直性脊椎炎 [6, 7], SLE [8] などにおける主にオープン試験の結果が報告されている。いずれも、現行の治療に抵抗する症例において有効であったとの有望な結果が報告されている。

● RA における治療試験

RA についても、1980年代後半にコロンビアのグループがオープン試験で有望な結果を報告している [9, 10]。これらの報告では、治療抵抗性の RA 患者にサリドマイドが投与され、過半数以上の患者に緩解が得られたと報告されている。副作用についても眠気, 便秘, 脱毛, 皮疹, 灼熱感など軽微なものがほとんどで重篤なものはなかったとの総じて有望な結果であった。しかしながら、追試では、カナダのグループの報告のように否定的なものもあり (表2) [4], サリドマイドの RA の治療における有効性については、必ずしも明らかにされていない。

表2 サリドマイドの治療効果

	治療前	治療後	変化率 (%)
圧痛関節数	34.1±6.35	34.4±6.31	+0.87
腫脹関節数	15.2±4.59	12.7±3.04	-3.5
血沈 (mm/hr)	42.8±19.7	42.0±32.4	0
VAS (visual analog scale)	7.4±2.5	6.2±2.8	-16.3
HAQ (health assessment questionnaire)			
活動性	1.8±0.74	1.8±0.63	0
疼痛	2.0±1.83	2.0±1.81	0
患者の総括評価	NA	2.1±0.876	NA
医師の総括評価	NA	2.0±0.816	NA
朝のこわばり (min)	288±416.7	396±556	+37.6
握力 (mmHg)			
右	68.8±41.0	69.3±20.3	+0.72
左	72.3±49.3	66.8±20.4	-7.6

(Keesal INら, 1999 [4] 一部改変)

おわりに

これまで述べてきたように、多岐にわたる難病の治療においてサリドマイドの応用が期待されている。基本的にはTNF阻害剤のひとつと考えられるので、RAをはじめとするリウマチ性疾患においては有用であるものと考えられる。しかしながら、これまでの治療試験はいずれもオープン試験であること、また、効果や副作用についても一定の結論が得られていないことから、大規模なコントロール試験の結果が待たれる。現在、副作用の少ない“新しいサリドマイド”の開発も進んでいるが、将来、サリドマイドが「悲劇の薬」から「奇跡の薬」になることを期待したい。

●文 献●

- 1) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al: Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 173: 699-703, 1991
- 2) Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, et al: Inhibition of NF- κ B activity by thalidomide through suppression of I κ B kinase activity. *J Biol Chem* 276: 22382-7, 2001
- 3) D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 4082-4085, 1994
- 4) Keesal IN, Wasserman MJ, Bookman A, et al: Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26: 2344-2347, 1999
- 5) Scoville CD: Pilot study using the combination of methotrexate and thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 19: 360-361, 2001
- 6) Breban M, Gourbert B, Amor B, et al: Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 42: 580-581, 1999
- 7) Haung F, Gu J, Zhao W, et al: One-year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research* 47: 249-254, 2002
- 8) Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, et al: Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* 44: 289-293, 1998
- 9) Gutierrez-Rodriguez O: Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 27: 1118-1121, 1984
- 10) Gutierrez-Rodriguez O, Starusta-Bacal P, Gutierrez-Montes O: Treatment of refractory rheumatoid arthritis-the thalidomide experience. *J Rheumatol* 16: 158-163, 1989

サイトカインの治療への応用

関節リウマチに対する抗 IL-6 レセプター抗体による治療

Treatment of rheumatoid arthritis with anti-IL-6 receptor monoclonal antibody

Key point

- IL-6 阻害薬としてヒト型化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体が開発されてきた。
- 関節リウマチの治療において抗 TNF- α 製剤、抗 IL-1 製剤と同等あるいはそれ以上の有効性が認められ、承認へ向けて精力的な治験が進行中である。

関節リウマチ (RA) は骨破壊性の多関節炎を主徴とする慢性の全身性炎症性疾患である。病因はまだ不明であるが、これまでの研究により病態形成の分子機構の解明が進み、病態の各ステップでの責任分子が明らかになってきた。一方では遺伝子工学のめざましい進歩により免疫原性を抑えたヒト型化モノクローナル抗体、可溶性レセプターなどの人工的な生物製剤の作成が可能となり、RA においてそれらを用いた病態形成の責任分子を標的とした治療が精力的に開発されてきた。RA におけるこれらの生物製剤を用いた分子標的治療のなかで、TNF- α 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインを標的とした治療はこれまでに優れた効果が確認され、抗 TNF- α 製剤、抗 IL-1 製剤はすでに RA の治療薬として海外で (抗 TNF- α 製剤はわが国でも) 承認され、臨床の場で切り札的な治療薬として期待されている。また、IL-6 阻害薬についても大阪大学と中外製薬株式会社の共同研究でヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体 (MRA) が開発され、抗 TNF- α 製剤、抗 IL-1 製剤と同等あるいはそれ以上の効果が認められ、承認に向けて精力的な治験が進行中である。

IL-6 の RA の病態形成における役割

IL-6 は、炎症・免疫系、造血系、神経系などの生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている多彩な生物学的作用を有するサイトカインであるが、一方では RA、Crohn 病、多発性骨髄腫、Castleman 病など種々の疾患において病態形成に深くかかわっているこ

とが示唆されている¹⁾。実際に RA では血中、関節液に大量の IL-6 が存在し、IL-6 は過剰産生されている²⁾。また、RA にみられる特徴的な検査異常である CRP、フィブリノゲン、アミロイド A などの急性期蛋白の産生の亢進、高 γ -グロブリン血症、血小板の増加、あるいは骨吸収や血管新生の亢進はすべて IL-6 の作用に関連したものと考えられる。さらに、IL-6 のノックアウトマウスではワイルドマウスに比べて実験的関節炎の明らかな軽症化がみられる^{3,4)}。また、中和抗体による IL-6 のブロックで関節炎が緩和される⁵⁾ ことから IL-6 の過剰産生が RA の病態形成に直接関与していること、IL-6 の作用を阻害することが治療に有効であることが予想されていた。

RA における抗 IL-6 レセプター抗体を用いた治療試験

Wendling らは、マウス由来のモノクローナル抗 IL-6 抗体を用いて RA の治療試験を行い、はじめて IL-6 の作用をブロックすることが RA に有効であることを示した⁶⁾。しかし、彼らの用いたモノクローナル抗体はマウス由来の抗体であったため、その効果は一時的であった。

大阪大学と中外製薬株式会社の共同研究開発で、遺伝子工学的技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) で産生させたヒト型化モノクローナル抗ヒト IL-6 レセプター抗体 (MRA) が作成された (図 1)。まず、MRA の関節炎に対する効果がカニクイザルのコラーゲン誘導関節炎⁹⁾ や SCID マウスを用いた RA 患者の滑膜組織移植モデルにおいて実証された。吉崎、西本らは、DMARD 抵抗性の 11 名の RA 患者においてオープン試験を実施し有効性、安全性を検討し、報告した。その結果、臨床症状 (関節痛、関節腫脹、朝のこわばりなど) の改善とともに CRP、ESR の正常化などの検査上の改善が確認された⁷⁾。健康人を対象とした単回点滴静脈内投与による安全性、薬物動態の検討の後、イギリスで 45 名の RA 患者を対象として、MRA 0.1 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg の単回投与によるプラセボを対照とした二重盲検試験が実施され、安全性が検討された⁸⁾。その結果、有害事象は投与群間で明らかな差は認められなかった。その後、わが国において西本、吉崎らにより臨床第 I / II 相試験が実施された。この試験では DMARD 抵抗性の 15 名の RA 患者を対象として MRA 2 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg の 2 週間間隔反復投与による検討が行われた⁹⁾。その結果、初回投与 6 週後の有効性については ACR20 改善率は 60 %であった (サイドメモ)。引き続き行われた長期継続試験におい

佐伯行彦 / 国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部 / 免疫異常疾患センター

Yukihiko SAEKI

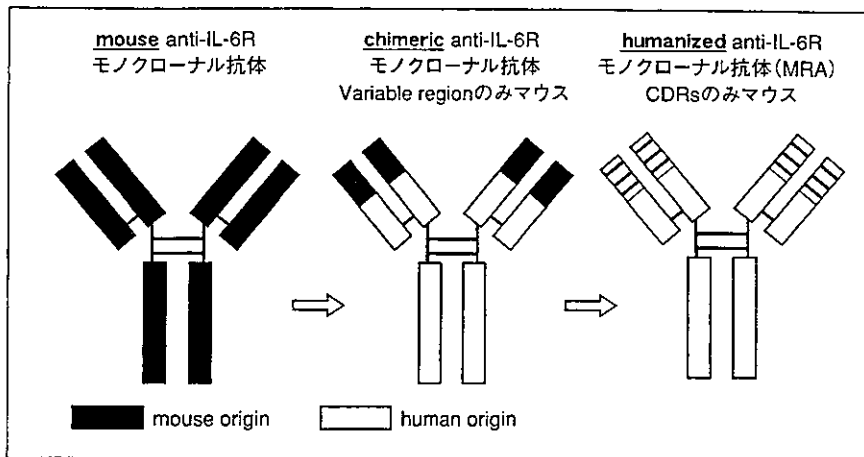


図1 マウス型抗IL-6レセプターモノクローナル抗体のヒト型化

表1 多施設二重盲検試験の成績

	プラセボ群 (n = 53)	4 mg/kg 投与群 (n = 54)	8 mg/kg 投与群 (n = 55)
ACR20	11.3 %	57.4 %	78.2 %
ACR50	1.9 %	25.9 %	40.0 %
ACR70	0.0 %	20.4 %	16.4 %

(文献¹⁰⁾より一部改変)

ても、24週時86.7%、48週時76.9%、96週時80.0%と有効性は持続した。また、臨床症状の改善と併行してCRP、ESR、血清アミロイドA蛋白、フィブリノゲンなどの正常化が認められた。一方、有害事象についてはほとんど鼻咽頭炎など軽微なものであったが、1例において帯状疱疹の併発が報告された。検査所見の異常としては、比較的高頻度に総コレステロール値、トリグリセリド、LDLの上昇がみられたが、一過性であった。また、一過性の血球減少（とくに白血球）、トランスアミナーゼの上昇が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

さらに、多施設二重盲検試験が164名のDMARD抵抗性のRA患者において実施された¹⁰⁾。この試験ではMRA 4 mg/kg、8 mg/kgおよびプラセボが4週ごとに12週間にわたり投与された。その結果、ACR20、50、70いずれの改善率においてもプラセボ群に比べて有意な効果を示した(表1)。有害事象については過去の試験とほぼ同様の傾向であったが、MRA 8 mg/kg投与群においてEBウイルス感染の再活性化による多臓器不全での死亡例が報告された。この症例は後の解析ではEBウイルスの慢性潜在的な活動性を有する患者であったとのことでウイルスなどの潜在的な感染への留意が必要と考えられる。なお、抗TNF- α 剤にみられる結核の再活性化、抗DNA抗体など自己免疫現象の誘発はみられていない。現在、第Ⅲ相試験が展開されている。

今後の展望

これまでのRAにおける臨床試験の成績では安全性の面ではとくに感染症への留意が必要であるが、重大な問題は特別ないようである。また、有効性についても先行する抗TNF- α 製剤と同程度あるいはそれ以上の臨床的効果が報告されている。さらに、治療により

軟骨・骨破壊因子(マトリックスプロテアーゼ3など)やアミロイドA蛋白が低下するとの報告もあり、RAの臨床上の重大な問題である骨破壊やアミロイドシスの抑止も期待される。2002年に発表されたアメリカ

サイド メモ

ACR 改善基準

1993年、アメリカリウマチ学会(ACR)はACRコアセット(下表)の評価項目に従って臨床的改善度を評価することを提唱した。現在、この評価基準は新薬の薬効評価の国際的なスタンダードとなっている。下表の7項目のうち、腫脹関節数および疼痛(圧痛あるいは運動時痛)関節数が20%以上改善し、かつ、残りの5項目中3項目において20%以上の改善が認められた症例をACR20改善ありとする。ACR50、ACR70はそれぞれ50%、70%以上の改善度を意味する。

ACR コアセット

1. 腫脹関節数
2. 疼痛(圧痛あるいは運動時痛)関節数
3. 患者による疼痛評価
4. 患者による全般評価
5. 医師による全般評価
6. 患者による日常生活活動能力の評価(MHAQ)
7. CRP または ESR

カリウマチ協会の RA の治療指針によると、生物製剤による治療は従来の MTX を中心とした抗リウマチ剤による治療に抵抗する症例に対して使用されるような位置づけになっている。しかし、本治療を含む生物製剤による抗サイトカイン療法は今後の臨床成績の結果次第ではコストの問題もあり、適応については十分考慮が必要であるが、RA の治療体系において早期治療薬としての主役を担う可能性もある。

文献

- 1) Kishimoto, T. : *J. Autoimmun.*, Suppl, A : 123-132, 1992.
- 2) Hirano, T. et al. : *Eur. J. Immunol.*, 18 : 1797-1801, 1988.
- 3) Sasai, M. et al. : *Arthritis Rheum.*, 42 : 1635-1643, 1999.
- 4) Ohshima, S. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 95 : 8222-8226, 1998.
- 5) Mihara, M. et al. : *Clin. Immunol.*, 98 : 319-326, 2001.
- 6) Wendling, D. et al. : *J. Rheumatol.*, 20 : 259-262, 1993.
- 7) Yoshizaki, K. et al. : *Springer Semin. Immunopathology*, 20 : 247-259, 1998.
- 8) Choy, E. H. et al. : *Arthritis Rheum.*, 46 : 3143-3150, 2002.
- 9) Nishimoto, N. et al. : *J. Rheumatol.*, 30 : 1426-1435, 2003.
- 10) Nishimoto, N. et al. : *Arthritis Rheum.*, 46 : S559, 2002.

* * *

d) 糖尿病性筋萎縮症

糖尿病患者の両側性殿筋や大腿四頭筋の筋力低下、萎縮が認められる場合糖尿病性ニューロパチーによる筋萎縮症を考える。同部位の知覚障害は認められないが誘発電位伝導速度の低下を認めれば診断してよい。

e) ステロイドミオパチー

副腎皮質ステロイド薬を大量に長期間使用した場合、四肢近位筋の萎縮を認める場合がある。この場合 PM と違い、筋痛がない。また血清 CPK 値は上昇しない。

f) 神経性ミオパチー

Guillain-Barré 症候群(→p.1765)や Kugelberg-Welander 病では筋痛はないが、筋力低下の部位がしばしば PM と類似する。前者では多発性神経炎による麻痺が主体であり、髄液の蛋白細胞解離所見と筋電図が鑑別に有効である。後者では遺伝性で発病年齢が若く、筋萎縮部では筋線維性攣縮を認めるので鑑別される。やはり筋電図が役立つ。

g) Eaton-Lambert 症候群(→p.1785)

本症は運動神経末端における Ca チャネルに対する自己抗体によって ACh 放出が阻害されるためである。肺小細胞癌例に多くみられるが、約 1/3 に肺癌のない症例がみられる。下肢の近位筋の筋力低下や眼瞼下垂、複視の症状があり MG に酷似している。

筋電図では反復性神経刺激検査で漸増現象を認め、PM と鑑別できる。

その他、口渇、インポテンス、発汗減少、起立性低血圧等の自律神経失調が認められる。治療は腫瘍の摘出、血漿交換、免疫抑制薬等である。抗 ChE 薬の投与による効果は少ないようである。

(澤田滋正, 武井正美)

文 献

- 1) Bohan A, Peter JB: Polymyositis and Dermatomyositis. *N Engl J Med* 292: 344-347, 1975
- 2) Barnes BE: Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 84: 68-76, 1976
- 3) Sigurgeirsson B et al: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 326: 363-367, 1992
- 4) 樋口逸郎, 納 光弘: 炎症性疾患. 新筋肉学(杉田秀夫 他編), 南江堂, 東京, 1995, p 739
- 5) Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330: 1797-1810, 1994
- 6) 石井潤一: クレアチンキナーゼとそのアイソザイム. *Medicina* 31 (増刊号): 73-75, 1994

8. 結晶誘発性関節炎の診断と治療

結晶誘発性関節炎(→p.2217)は関節内ないしは関節周囲に沈着した結晶に多核白血球を主体とした炎症細胞が反応し、その結果種々のケミカルメディエーターが放出されることによって生じる急性・亜急性関節炎の総称である。関節液中に証明され関節炎を起こすと考えられる結晶の種類は多いが、臨床頻度が高く結晶沈着機序や関節炎発症機序等が比較的良好に研究されているものは尿酸ナトリウム(MSU)結晶(痛風)、ピロリン酸カルシウム(CPPD)結晶(偽痛風)、ヒドロキシアパタイト(HA)結晶(HA結晶沈着症)の3種類である。以下、それぞれの疾患の臨床症状、診断、治療について概説する。

1) 痛 風(→p.1078)

痛風は MSU 結晶によって惹起される結晶誘発性関節炎の代表疾患である。中年男性に多く女性の頻度は 1% 以下である。痛風関節炎は急激に発症し通常 24 時間以内に最大となる激しい関節炎であるが、特別な治療を施さなくても 1-2 週間以内に自然消退する。足の親指の中足趾関節、その他の足趾関節、足関節、膝関節が好発部位であり、上肢の関節が侵されることは比較的まれである。1 回の発作で 1 ヶ所の関節が侵される単関節炎の型式をとるのも特徴である。このような痛風発作の特徴を知っていれば典型例では問診だけでも容易に診断できる。血清尿酸値はまれに正常範囲内のこともあるが、通常は 7.0 mg/dL 以上の高値を示す。痛風関節炎では初期には骨の異常はないことが多く、単純 X 線上特徴的な所見はないが、高尿酸血症(→p.1141)が放置され幾度となく関節炎を反復する症例では骨びらん、骨の打ち抜き像等がみられるようになる。最も確実な診断は関節液中で MSU 結晶を確認することである。MSU 結晶は長さ 2-20 μm の針状結晶で、強い負の複屈折性を有するため、補正偏光顕微鏡を用いて関節液を観察すると MSU 結晶は容易に同定できる(図 III-8-1)。しかし関節穿刺はテクニックを要し、特に痛風では小関節に関節炎が好発することもあって、すべての患者でこれを行うことは困難であり、臨床像から診断するのが実際的である。急性期の数日間是非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を常用量よりは多めに使用して我慢できる程度まで痛みを抑え、関節炎が軽減してきたら症状に合わせて服用量を漸減する(図 III-8-2)。

膝関節のような大きな関節に発作が起こった時は NSAID の内服に加えて、ステロイド薬の関節内注入も有効である。コルヒチンは発作極期を過ぎたものには効果がなく、大量使用では副作用が必発するので、発作初期に 1 錠だけ使用するととどめ、効果が得られない場合は速やかに NSAID に変更すべきである。発作の予防は基礎疾患である高尿酸血症を是正することで達成されるが、急激な血清尿酸値の変動は二次発作を誘発するので、尿酸低下薬の投与は関節炎の消退後に少量から開始するのが原則である。

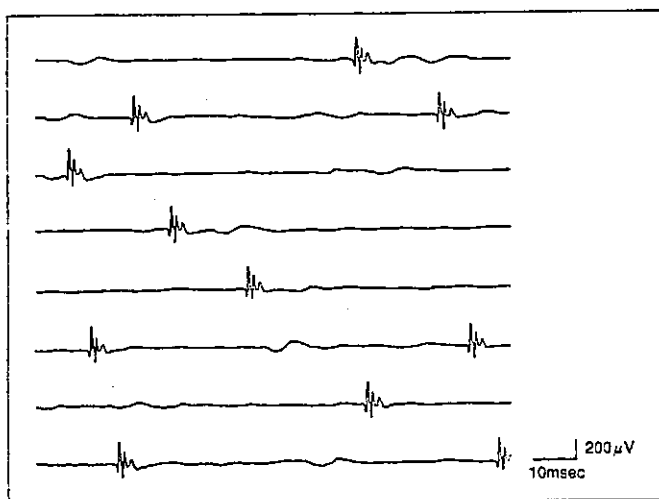


図 III-7-1 多発性筋炎患者の筋電図(日本大学練馬光が丘病院神経内科, 大石 実提供)
short duration potential, low amplitude potential が認められる。

度に比し増加している(この文献は米国における報告である)。1990年代になると, 男性の PM/DM で肺癌の増加が認められ, 女性では乳癌の増加がみられている。悪性腫瘍の治療が奏効した場合, DM や PM の症状も改善する場合がある。急性間質性肺炎(30-60%)を合併した場合, 大量のステロイド投与にもかかわらず急速に呼吸不全が進行し死亡する場合と, 改善する場合がある。急性間質性肺炎は生命予後に最も重大な合併症で治療により救命できることがあることより, 最初からステロイドパルス療法を行うとともに血漿交換療法を積極的にすべきである。

2) 治療

薬物治療の主体は副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)である。急性期ではプレドニゾロン 50-60 mg の経口投与が行われる。嚥下障害が著明な場合, 点滴で同量投与されるが, 緊急の場合プレドニゾロン 1,000 mg のパルス療法が必要なことがある。筋力が改善され, 検査所見が改善されたら, 漸減する。症状改善されてもかなり長期間維持量を投与する必要がある。糖尿病等の合併症がある場合プレドニゾロンは使用できないので, メトトレキサート, エンドキサン等の免疫抑制薬を投与する。メトトレキサートは週1回, 静注で 25 mg から 100 mg まで増量する。エンドキサンは 75-100 mg の内服投与する。嚥下障害がある場合鼻腔栄養を, 呼吸筋障害がある場合気管切開を行い, 薬物療法による筋力の改善に伴い機能回復訓練を行う。筋拘縮, 関節拘縮を起こさせないようにリハビリテーションを行うのが大切である。

2. 重症筋無力症

1) 診断

重症筋無力症 myasthenia gravis(MG)は, 種々なる顔面筋の筋脱力が特徴で夕刻に症状は増悪し, 休息によって改善する典型的

な臨床症状があれば診断は困難でない。特に上眼瞼下垂, 嚥下障害, 呼吸障害, 筋筋力低下により首下がり症状を呈することもある。上肢の筋力低下による困難や起立困難の症状は 85% に認められる。しかし知覚障害, 反射障害等の症状は認められない。診察上, 反復運動で筋力が増悪する。重症な場合, 呼吸筋麻痺による呼吸困難により生命の危険な状態になることがある。検査はテンシロン試験がある。ドロホニウム edrophonium chloride(テンシロン)2-10 mg の静注により筋力低下の改善があるか否か調べる。改善すればMGと考えてよい。筋電図検査では誘発検査により活動電位の減衰(fatigability)を認める。

抗アセチルコリン(ACh)抗体は MG 患者の 80% で陽性であるので, この抗体が陽性であれば診断的意義は高い。しかしこの抗体が陰性であっても MG を否定できない。

30% に胸腺腫や胸腺過形成を認めるので胸部の CT 検査が必須である。

2) 治療

アンペニウム(mytelase), ピリドスチグミン(mestinon), スチグミン(ubretid)等の抗コリンエステラーゼ(ChE)薬の投与を行う。抗 ChE 薬過剰投与によるクリーゼでは気管切開, 機械的呼吸による呼吸管理を行い, 血漿交換療法で急速な改善を得るよう努力する。しかし寛解を得ることは困難である。感染は増悪の因子であるので注意する。

プレドニゾロンの大量療法(60-80 mg)で寛解することがある。寛解したら漸減し維持量で経過をみる。フラジオマイシン(ネオマイシン), ストレプトマイシン, カナマイシン, ポリミキシン B 等の抗生物質は禁忌である。

3) 鑑別診断

a) リウマチ性多発筋痛症 (⇒ p. 2214)

中年以降の発症で, 四肢近位部に疼痛があるが筋力低下, 筋萎縮は認められず, 血清酵素値は正常で, 筋電図, 筋生検でも異常は認められない。しかしリウマチ性多発筋痛症では赤沈値が上昇しているのが特徴である。

b) 甲状腺機能異常性ミオパチー

筋力低下, 筋肉萎縮は認められるが, 筋痛は認められない。甲状腺機能異常, 機能亢進, 機能低下でも筋力低下は認められる。甲状腺機能異常があれば鑑別は容易である。血清酵素値, 特に CPK 高値は甲状腺機能低下(粘液水腫)で認められる。甲状腺機能異常性ミオパチーは抗甲状腺薬や甲状腺薬が著効するので鑑別は重要である。

c) サルコイドミオパチー

肺サルコイドーシスや眼サルコイドーシスで筋力低下, 筋萎縮を認めれば, 症状のある筋の筋生検を行い, 肉芽腫様病変が認められれば診断がつく。しかし臨床的に症状は明瞭でなく診断は困難である場合が多く, 耳下腺炎, おどろ膜炎等の随伴症状に注意し, 肺サルコイドーシスや眼サルコイドーシスで血清 CPK 高値であれば本症を疑う。

5) 血管炎

腎臓はPNの代表的標的臓器として知られている。結節性動脈周囲炎 periarteritis nodosa (classical PN) と pANCA 陽性の microscopic PA に分類され、前者では主として葉間動脈や弓状動脈が傷害され、後者では糸球体病変が主体となる。

血尿や蛋白尿等の異常検査所見を認める。腎血管造影や腎生検により診断される。治療はステロイド薬に加え、免疫抑制薬が投与される。

(高崎芳成)

文 献

- 1) 高崎芳成, 廣瀬俊一: 膠原病の肺所見. 肺と心 32: 50-59, 1985
- 2) 高崎芳成, 廣瀬俊一: 膠原病, 血管炎における肝障害. 日本臨床 46: 420-425, 1988
- 3) 高崎芳成: SLE の臨床評価法. Progress in Medicine 17: 3158-3165, 1997
- 4) 高崎芳成: 腎病変: 混合性結合組織病. 日内会誌 85: 1254-1258, 1996
- 5) 高崎芳成: 腎障害. 内科 78: 244-247, 1996

7. 筋肉性疾患の診断と治療

免疫関連筋肉疾患は炎症性筋肉疾患と神経・筋肉疾患に分けられる。前者には多発性筋炎/皮膚筋炎, その他の膠原病に伴う筋炎, 肉芽腫性筋炎があり, 後者には重症筋無力症がある。本項では多発性筋炎/皮膚筋炎, 重症筋無力症の診断, 治療について述べる。しかし免疫関連筋肉疾患あるいは炎症性筋肉疾患とはいえ, 筋力低下をきたす疾患はこれらの疾患以外に内分泌性, 感染症, 薬物中毒, 神経性, 代謝・栄養性, 腫瘍性, 蓄積症等の疾患との鑑別が必要である。

1. 多発性筋炎/皮膚筋炎

1) 診断

Wortmann は多発性筋炎 polymyositis (PM), 皮膚筋炎 dermatomyositis (DM) 等のような特発性炎症性筋症は表 III-7-1 に示すような特徴をもっており, このうち4項目以上満たすものを definite, 3項目満たす場合を probable, 2項目の場合を possible としている。しかしこの診断基準は他の鑑別すべき疾患を除外する必要がある。我が国では厚生省特定疾患, 皮膚筋炎および多発性筋炎調査研究班による診断基準がある。DM は必然的に皮膚症状(ヘリオトロープ疹, Gottron 疹等)が必須症状である。この皮膚症状を除けば両疾患とも主なる症状は筋症状である。

検査所見では血清筋原性酵素活性値, 筋電図所見, 筋生検所見が必要である。血清筋原性酵素活性値, 特に血清 CPK 値は種々なる条件で, すなわち外傷, 運動, 単なる注射, 麻酔薬の投与等,

表 III-7-1 Wortmann の炎症性筋炎の診断基準¹⁾

1. 対称性の体幹近位筋, および前頸筋の筋力低下(嚥下障害を伴うこともあり, 伴わないこともある)
2. 血清 CPK の上昇
3. 筋電図では筋原性パターン
4. 筋生検では筋線維の壊死, 変性, 細胞浸潤を認める

表 III-7-2 骨格筋由来高 CPK 値をきたす疾患²⁾

- 高 度: 筋ジストロフィー, PM/DM, 悪性高熱症, 外傷, 末梢循環不全, 急性動脈閉塞
 中等度: 上記以外に, 痙攣, 甲状腺機能低下症
 軽 度: 上記以外に, 筋強直性ジストロフィー, 神経原性ミオパチー, 周期性四肢麻痺, 薬剤(β遮断薬, クロフィブラート), 麻酔薬(ハロタン, サクシニルコリン)

また進行性ジストロフィー, 甲状腺機能低下症, 心筋梗塞, 筋サルコイドーシス, 横紋筋融解症で上昇するので注意が必要である(表 III-7-2)。

抗 Jo-1 抗体は SLE や強皮症等の膠原病, また筋ジストロフィー, 重症筋無力症では検出されず, PM に特異的な抗体とされている。この抗体はヘリオトロープ皮疹や Gottron 徴候等の典型的な DM のない PM に陽性になるとされている。また抗 Jo-1 抗体陽性例は間質性肺炎を高率に合併するといわれている。抗 Jo-1 抗体の対応抗原はヒスチジル tRNA 合成酵素であることがわかっている。

筋電図は血清 CPK 値と同様, 非特異的な検査で, 筋原性が神経原性を鑑別できる程度である。short duration potential, low amplitude potential が認められる(図 III-7-1)。筋電図は筋生検部位を決定する時に役立つ。すなわち, この疾患は左右対称性の筋肉が侵されるので, 一方の部位で異常があれば, 対照部の筋肉部位の生検を行うことができる。診断面からは筋生検が最も特異性が高い検査である。細胞浸潤, 筋線維変性(大小不同, 壊死), 筋外膜の結合組織増加等が認められる。

最近では, MRI による画像診断の報告がある。炎症部位では T₂ 画像にのみ強調画像が認められる。これに反し非炎症性の炎症性筋疾患では T₁ 画像に強調画像が認められる。

これらの検査以外に症状が重要であることは言うまでもない。物干し, 頭髪をとかすこと, 躊躇姿勢の困難さ等の近位筋力低下(80%以上)が認められる。その他, 各筋力低下の頻度であるが, 下肢筋力低下 91.7%, 上肢筋力低下 83.3%, 顔面筋力低下 11.7%, 頸筋力低下 40%, 眼球運動障害 1.7%, 嚥下筋力低下 12% である。さらに, 多発性関節炎(23.3%), Raynaud 症状(18.3%), 筋肉痛(23.3%)が認められ, その他肝腫, 脾腫, リンパ腫等も少数例に認められる。さらに, 四肢軟部組織の石灰沈着等の症状も認められる。

合併症, 特に悪性腫瘍には注意が必要である。すなわち, 50 歳以上の男性症例では危険性が高い。1970 年代の報告では, 肺癌 29.2%(14.8%; PM/DM 以外の頻度), 前立腺癌 13.9%(12.0%), 胃癌 12.5%(3.1%), 悪性リンパ腫 9.7%(3.3%), 腎腫瘍 6.9%(1.9%), 大腸癌 5.5%(10.7%)で, PM/DM の発症頻

G1 and S-Phase Checkpoints, Chromosome Instability, and Cancer

Hiroshi Nojima

Summary

Mitogen-dependent progression through the first gap phase (G1) of the mammalian cell-division cycle is precisely regulated so that normal cell division is coordinated with cell growth, while the initiation of DNA synthesis (S phase) is precisely ordered to prevent inappropriate amplification of the DNA that may cause genome instability. To ensure that these fundamental requirements of cell division are met, cells have developed a surveillance mechanism based on an intricate network of protein kinase signaling pathways that lead to several different types of checkpoints. Since these checkpoints are central to the maintenance of the genomic integrity and basic viability of the cells, defects in these pathways may result in either tumorigenesis or apoptosis, depending on the severity and nature of the defects. This review summarizes the genetic and molecular mechanisms of checkpoint activation in the G1/S and S phases of the mammalian cell cycle that monitor DNA damage and replication. The relevance of these mechanisms to the origin of cancer is also discussed.

Key Words: Cell cycle; checkpoints; G1/S; DNA damage; chromosome; p53; MYC; CHK1; CHK2; ATM; ATR; pRB; E2F; p21; INK4a; CDK2; Cyclin E; Cyclin G; NBS1; MRE11; BRCA1; MDM2; ARF; Cdc25A.

1. Introduction

Eukaryotic cells have developed a complex network of cell cycle checkpoint pathways. These act as surveillance mechanisms that ensure the proper progression of the cell cycle after exposure to various environmental stresses or after the occurrence of spontaneous perturbations such as DNA damage and improper progression of DNA replication (1–4). These evolutionally conserved surveillance mechanisms ensure that DNA replication remains faithful, thus guaranteeing the transmission of an unaltered genome and promoting the survival of the cells. The checkpoint regulatory machineries that serve as the guardians of proper cell cycle progression fulfill four fundamental consecutive

From: *Methods in Molecular Biology*, vol. 280: *Checkpoint Controls and Cancer, Volume 1: Reviews and Model Systems*

Edited by: Axel H. Schönthal © Humana Press Inc., Totowa, NJ

tasks. First, upon stress, they rapidly induce cell cycle arrest or delay. They then help activate the mechanisms that repair damaged DNA or stalled replication. They also maintain the cell cycle arrest until repair is complete. At this point, they then actively re-initiate cell cycle progression. The cell cycle arrest that is induced and maintained by these checkpoints gives the cell time not only to repair the cellular damage but also to wait for the dissipation of an exogenous cellular stress signal or to probe the availability of essential growth factors, hormones, or nutrients.

The cell cycle checkpoints were initially defined as constituting a regulatory mechanism that acts to arrest the cell cycle in response to DNA damage, so that cell cycle progression and repair could be temporally coordinated (5,6). However, more recent work suggests that the checkpoints may play many more regulatory roles in various cellular events (6). Indeed, they are now believed to regulate the transcription of DNA damage response genes (7), the telomere length and chromatin structure (8), the recruitment of proteins to damage sites (2,3), the kinetochore attachment to spindle microtubules (9), the arrangement of the cytoskeleton (10,11), meiotic recombination (12,13), meiotic chromosome pairing and segregation (14), and the cell cycle timing in the first cell divisions of the embryo (15). Notably, the checkpoint signaling pathways can also result in the activation of programmed cell death if cellular damage cannot be properly repaired (16–19).

The stability of the genome is under constant threat from chemicals, radiation, and normal DNA metabolism. Therefore, if the checkpoints are not properly controlled, the cells may suffer potentially catastrophic DNA damage that can lead to elevated mutation rates, chromosome instability, and aneuploidy, all of which can contribute to tumorigenesis (20). Failure of the G1/S phase and S-phase checkpoints to act properly is particularly deleterious because it may directly elicit chromosomal aberrations and the accumulation of deleterious mutations, which increase the likelihood of the occurrence of genetic syndromes and diseases such as cancer (21,4). In this review, I will discuss the recent progress in the study of the mammalian checkpoints at the G1 and S phases that guard the entry into and the progression through the S phase and thereby ensure proper DNA replication. Occasionally studies on budding yeast, fission yeast, and other eukaryotes will be mentioned if their observations aid our understanding of mammalian checkpoint mechanisms. I will also focus on the evidence that supports the notion that aberrant checkpoint regulatory mechanisms may promote the incidence of DNA alterations that may lead to cancer.