

特異度 69.0%と低いものであった。

今回の提言を出すにあたって、日本骨代謝学会から提案されているステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案(2004年度版)との整合性をもたせ、第1項にYAM 80%未満を治療予防の絶対適応とした。第2項に大量ステロイド使用女性患者においては骨密度が正常でも骨折のリスクがあることを述べた。さらに脚注として、ビスホスホネートの予防投薬の必要性とともに、高脂血症が骨折のリスクとなる可能性を記した。また日本人を対照としたRCTでビスホスホネートの骨粗鬆症予防効果は確認されているが、今回の調査から、使用によっても大量ステロイド使用者の骨折(特に初期の)を防止できない可能性を付記した。

この提言は限られたスケールと期間の中でまとめられたものであり、今後のデータの集積と検証が必要であることはもちろんである。

E. 結論

大量ステロイド長期服用患者では、原発性骨粗鬆症患者や少量ステロイド服用患者と比べて、圧迫骨折を起こしやすいことが明らかとなった。その注意の喚起と予防対策は急務であり、表1に本研究より得られたそのための提言を示す。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced bone loss in premenopausal individuals with

systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*, 2004; 31:163-166.

2) Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiwara H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H: Analysis of vertebral fractures and bone mineral density in patients receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol*, in press

3) 熊谷俊一、河野誠司、橋本博史:大量ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折。-厚生労働省研究班での調査研究-、Osteoporosis Japan、印刷中

2. 学会発表

1) 河野誠司, 熊谷俊一, 渥美達也, 猪熊茂子, 岡田洋右, 金井美紀, 鍋木淳一, 亀田秀人, 近藤啓文, 諏訪昭, 萩山裕之, 原まさ子, 広畑俊成, 植野博史, 吉田雅治, 橋本博史. 免疫疾患治療に伴うステロイド骨粗鬆症の実態調査報告(厚生省:免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班). 第48回日本リウマチ学会総会, 2004.03 岡山

2) 熊谷俊一. ステロイド骨粗鬆症の診断と治療(シンポジウム)大量ステロイド使用患者における骨粗鬆症と骨折 厚生労働省研究班での調査. 第22回日本骨代謝学会学術集会, 2004.08 大阪

3) 河野誠司. ステロイド誘発性骨粗鬆症の特徴について(シンポジウム)、厚生労働省ステロイド誘発性骨粗鬆症に関する小委員会アンケート調査結果を中心に. 第14回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 2004.09 大阪

4) 熊谷俊一. ステロイド性骨粗鬆症:病態と治療の Update (シンポジウム)、大量ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折 -厚生労働省研究班での調査研究-、第6回日本骨粗鬆症学会、2004.11 大宮

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

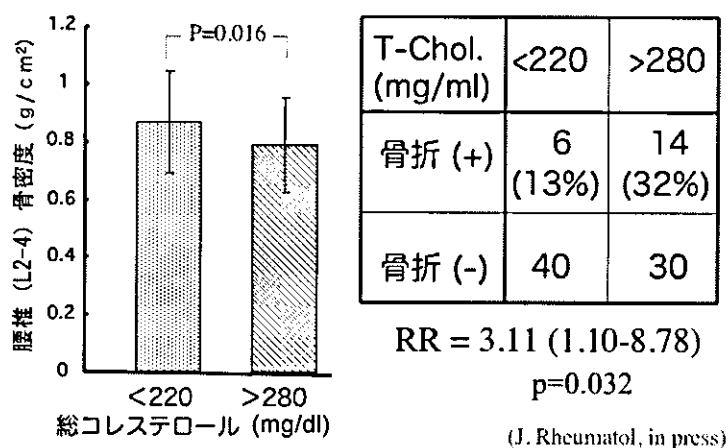


図1. 高脂質血症と骨塩量および骨折 (横断調査から)

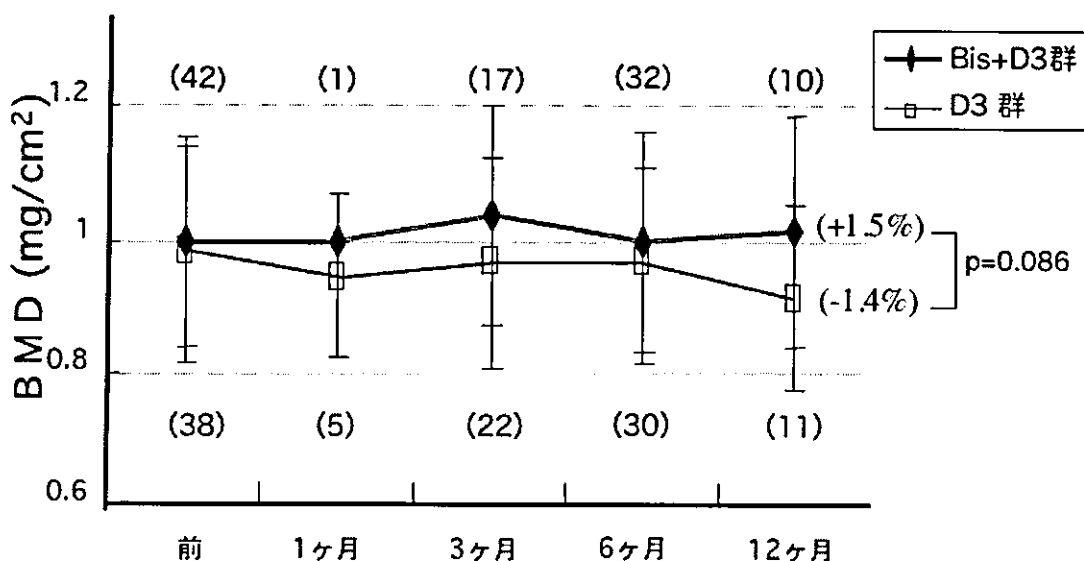


図2. ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネートの予防効果確認のための無作為割付比較試験 (RCT) の途中経過。生年月日末尾でD3群とBis+D3群に割り付けた。図中の () の数字はそれぞれの時点の解析症例数を示す。

表1. 結論とステロイド骨粗鬆症小委員会提言

<副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言
2004>

1. YAM 80%未満では骨折のリスクが高く、治療予防の絶対適応である。
2. 骨塩量が保たれている (Tスコア >-1) にもかかわらず、骨折を起こす例が多くあり嚴重な管理を要する*。

(脚注)

- *ステロイド長期大量使用時は、Tスコアに関わらずビスホスホネートの併用を考慮する。
- *高脂血症が骨折のリスクとなる可能性がある (RR=3.11)。
- *骨粗鬆症には、ビスホスホネートの効果が期待されるが、治療初期の骨折に対する予防効果は不明である。

〔Ⅲ〕
分担研究報告

1. 膠原病性肺動脈性肺高血圧症における肺循環動態と「ステロイド治療の有効性」に関する研究

分担研究者 近藤 啓文 (北里大学医学部 内科 診療教授)

研究協力者 田中 住明 (北里大学医学部 内科 診療講師)

岡田 純 (北里大学医学部 内科 助教授)

研究要旨 本研究では膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症の肺循環動態とステロイドまたは免疫抑制薬、および血管拡張剤による治療効果の関連性を明らかにすべく、急性肺血管拡張試験の結果と各々の治療効果との関連を検討した。ベラプロストナトリウムを用いた治療において、急性肺血管拡張試験における肺血管抵抗の改善度（低下度）と治療6ヶ月後の機能改善との間に関連性はみられなかった。一方、ステロイドおよび免疫抑制剤を用いた治療でPAHの機能が改善した7例では、肺血管抵抗の低下度を前値との比でみると0.560、機能改善がみられなかった11例の0.830より低い傾向がみられた。急性肺血管拡張試験の結果は、ステロイドまたは免疫抑制薬による治療効果の予測因子となる可能性が示された。

A. 研究背景および目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) では、プロスタサイクリン (prostacyclin: PGI₂) 薬などの血管拡張薬の適切な投与により生命予後が改善されつつある。膠原病性PAHの治療の特徴は、ステロイドや免疫抑制薬の使用が検討される点である。これらの使用は、膠原病の疾患活動性がある場合やPAHの早期や進行性を有する場合に、考慮すべく推奨されている。しかし膠原病性PAHでは、肺循環動態から「ステロイド治療の有効性」を検討された報告はない。

本研究では、膠原病性PAHの肺循環動態と、ステロイドまたは免疫抑制薬や血管拡張剤による治療効果の関連性を明らかにし、膠原病性PAHの治療ガイドラインへの応用を試みた。

B. 研究対象および研究方法

対象患者

当院における膠原病性PAH患者のうち、右心カテーテルが施行され、かつ急性肺血管拡張試験が行われた、のべ31例（全身性硬化症14例、全身性エリテマトーデス13例、混合性結合組織病3例、血管炎症候群1例）を対象とした。

方法

1. 急性肺血管拡張試験:

ベラプロストナトリウム (BPS: beraprost sodium) 40μg と酸素吸入を用いて行なった。肺血管抵抗 (PVR: pulmonary vascular resistance) の改善度をBPS投与前に対する投与後の比 (PVR_{after}/PVR_{before}) により評価した。

2. 治療効果の評価:

ステロイドおよび免疫抑制剤による治療効果は、一つの治療経過（1入院期間）でのWHO機能分類での改善度で評価した。

BPSによる治療効果は、治療6ヶ月後のWHOの機能分類の改善度を用いて検討した。

C. 研究結果

1. 負荷方法と急性肺血管拡張試験の結果

BPS40 μ gを用いた場合と酸素負荷を用いた場合のPVR_{after}/PVR_{before}はそれぞれ、0.812 \pm 0.219（平均値 \pm 標準偏差）、0.861 \pm 0.167であり、この両者間には相関関係が認められた（ $p=0.0137$ ）（図1）。

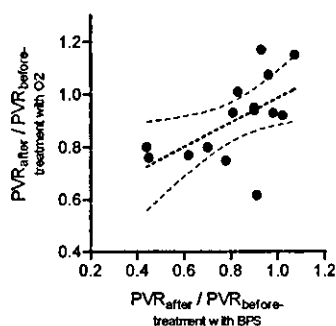


図1 BPSと酸素吸入による急性肺血管拡張試験結果の相関性（ $p=0.0137$ ）

2. 急性肺血管拡張試験と治療効果

31例のうち17例にステロイドまたは免疫抑制剤の投与が行われた。改善は7例、不変または悪化は11例であった。改善例におけるPVR_{after}/PVR_{before}の中央値は0.560と、非改善例での0.830に比べ低値をとる傾向が認められた（図2）。

BPS投与が行われた19例の治療6ヶ月後の治療効果は、9例で改善、8例で不変、2例で増悪が認められた。WHOの機能分類における改善度と急性肺血管拡張試験の結果との間には相関関係が認められなかった。

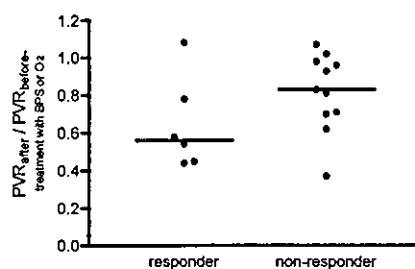


図2 ステロイド治療(免疫抑制剤による治療を含む)の改善と急性肺血管拡張試験改善度との関係

D. 考察

急性肺血管拡張試験では、様々な負荷方法が報告されている。我々は、経口BPSを通常内服量を用いて拡張試験を行った。その結果は、酸素吸入を用いた結果と有意に相関した。2003年度に我々は、ニフェジピン10mg経口単回投与を用いた拡張試験を試み、その結果を報告した。その結果と比較すると、経口BPSや酸素吸入は肺血管拡張性を評価することにより適していると考えられる。

急性肺血管拡張性試験の結果が、PGI₂薬治療における長期予後と関係しないことは、原発性肺高血圧症の治療において明らかにされている。我々の結果でも、膠原病性肺高血圧症同様であることが確認された。PGI₂薬の一つである経口BPSを用いた治療においては、「治療開始6ヶ月目のWHOの機能評価の改善が、その後の生命予後を推測する因子に成り得ること」を2003年度の報告で推測した。

膠原病合併PAHが原発性肺高血圧症と異なる点は、膠原病の病勢悪化による発熱などが循環動態に基づいてPAHの増悪因子と成り得ること、肺血管炎や高 γ グロブリン血症などが直接的にPAHの病態に関与して

いる可能性が推測される点である。既知の報告にもステロイド剤などが膠原病性 PAH に有効であったとの報告がある。これらの報告からは、「膠原病性 PAH 発症初期あるいは膠原病自体の活動性の高い場合に、ステロイド治療が有効である傾向」が認められる。このことは MCTD 班の「膠原病性肺高血圧症治療ガイドライン」に盛り込まれ、本研究班の膠原病性 PAH 治療ガイドラインにおいてもステロイド治療選択条件が付記された。しかし、そのガイドラインの中では、急性肺血管拡張試験の結果をステロイド治療の選択には利用していない。後ろ向き、かつ小規模の検討ではあるが、我々の結果ではステロイドおよび免疫抑制薬の有効症例の肺血管抵抗が無効症例と比べ改善していることが認められた。これは、急性肺血管拡張試験が膠原病性 PAH 治療におけるステロイドおよび治療有効例を予測する一つの目安になりうることが示唆した。急性肺血管拡張試験は、少なからずリスクを伴う検査であることは周知である。しかし、この検査は、PGI₂ 治療や Ca 拮抗薬治療だけでなくステロイド治療の選択にも応用できる可能性が示唆された。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

E. 結論

急性肺血管拡張試験の結果は、膠原病性 PAH に対するステロイドまたは免疫抑制薬による治療効果の予測因子となる可能性があるかと推測された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

2. 慢性期全身性エリテマトーデス患者におけるインスリン抵抗性

に関する患者対照研究

分担研究者 榎野 博史

(岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授)

研究協力者 山崎 康司 (同上 講師)

佐田 憲映 (同上 研究生)

研究要旨 SLE 患者 37 名に対して年齢、血圧、BMI、高血圧・高脂血症・糖尿病罹患率、インスリン抵抗性、アディポサイトカインについて、80 例のコントロール群との比較検討を行った。さらに、SLE 患者において、発症からの期間、腎症の既往、腎障害の有無、併用薬剤、免疫学的活動性、抗リン脂質抗体を加えて比較検討した。SLE 患者ではコントロール群と比較して、高血圧罹患率が高く、糖尿病罹患率も高かった。HOMA-IR は SLE 群で有意に高値で、アディポネクチン・レプチン・TNF- α はともに SLE 群で高値であった。SLE 患者における検討では、インスリン抵抗性群 (HOMA-IR > 2.0) では、非抵抗性群に比較し血圧、高血圧罹患率、尿蛋白の陽性率が有意に高かった。抗リン脂質抗体の陽性率は高い傾向にあった。アディポネクチンは抵抗性群で有意に低値であったが、レプチン、TNF- α では二群間に有意差を認めなかった。慢性期 SLE 患者における動脈硬化の進展にインスリン抵抗性が強く関与する可能性があり、SLE 患者のインスリン抵抗性機序の解明はさらなる患者の生命予後の改善につながるものと考えられる。

A. 研究目的

慢性期ループス腎炎患者の高血圧と腎症の既往との関連がある可能性を昨年報告した。SLE 患者における動脈硬化の危険因子のひとつと考えられる高血圧と、メタボリック症候群の基礎とされるインスリン抵抗性との関連についてはまだ検討されていない。

B. 研究方法

37 人の外来通院中の SLE 患者を対象とした。急性期の患者を除外するために、登録基準として、1) 発症後 1 年以上経過し、少

なくとも 6 ヶ月以内に入院による加療を行っていない、2) ステロイド内服量がプレドニン換算 20mg/日以下である患者とした。患者の年齢、血圧、BMI、高血圧罹患率、高脂血症罹患率、糖尿病罹患率、インスリン抵抗性、アディポサイトカインについて、年齢・性別をマッチングさせた 80 例のコントロール群との比較検討を行った。インスリン抵抗性の指標としては HOMA-IR を使用した。SLE 患者におけるインスリン抵抗性に関与する因子を検討するために、SLE 患者において、上記検討項目に SLE 発症からの期間、BMI、高脂血症、腎症の既往、腎障

害の有無、併用薬剤、SLE の免疫学的活動性を加えて比較検討した。全ての患者においてアディポサイトカインとして、アディポネクチン・レプチン・TNF- α の測定を行った。

(倫理面への配慮)

全ての患者および対照から紙面でのインフォームドコンセントを得ており、また倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

SLE 患者ではコントロール群と比較して、高血圧罹患率が高く、糖尿病罹患率も高かった。BMI は同程度であったが、HOMA-IR は SLE 群で有意に高値であった。(表 1)。

HOMA >2.0 と <2.0 で分類した SLE 患者における検討では、BMI は高値傾向であり、腎症の既往に関しても多い傾向にあった。高血圧罹患率は有意に高く、現在の血圧も有意に高値であった。腎機能障害に有意差はなかったが、尿蛋白の陽性率が有意に高かった。疾患活動性に関しても有意差は認めなかったが、抗リン脂質抗体の陽性率は高い傾向にあった。ステロイドの維持量に関しては差を認めなかった(表 2)。アディポサイトカインに関する検討では、SLE 患者ではコントロール群と比較してアディポネクチン、レプチン、TNF- α いずれも有意に高値であった。SLE 患者では、インスリン抵抗性群では非抵抗性群と比較してアディポネクチンは有意に低値であったが、レプチン・TNF- α に関しては差を認めなかった(図)。

D. 考察

SLE 患者で対照と比較してインスリン抵

抗性が高値であり、高血圧と強い相関を認めた。以前の報告でインスリン抵抗性と疾患活動性や抗リン脂質抗体との関係は見られなかったとされており、今回の我々の検討でも、疾患活動性との関連を認めなかった。しかし抗リン脂質抗体に関しては、インスリン抵抗性群で陽性率が高い傾向にあり、また高血圧との関連も見られたことから、抗リン脂質抗体がインスリン抵抗性に影響を与えている可能性も考えられた。

SLE 患者ではインスリン抵抗性が高いにも関わらず、コントロールと比較してアディポネクチンが高値であった。同様なことが、ネフローゼ症候群患者や、慢性腎不全患者で報告されている。今回の検討でも、インスリン抵抗性と尿蛋白の関連が見られたことから、腎障害によってアディポネクチンが高値となる可能性が考えられる。

E. 結論

慢性 SLE 患者でインスリン抵抗性が高いこと、インスリン抵抗性が高血圧や腎障害と強く関連している事が示唆された。また、インスリン抵抗性に、アディポネクチンが関与している可能性が考えられた。この結果は慢性期 SLE 患者において問題となっている動脈硬化の進展にインスリン抵抗性が強く関与する可能性を示唆するものであり、SLE 患者のインスリン抵抗性機序の解明はさらなる患者の生命予後の改善につながるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 論文発表

投稿準備中

1) 第47回日本腎臓学会学術総会 (平成

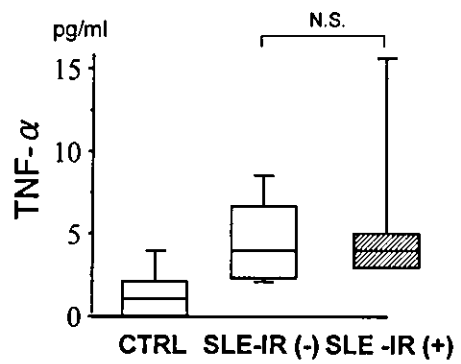
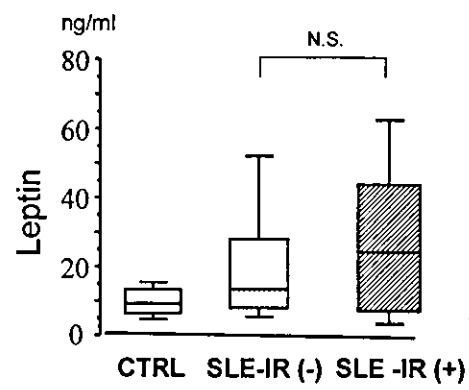
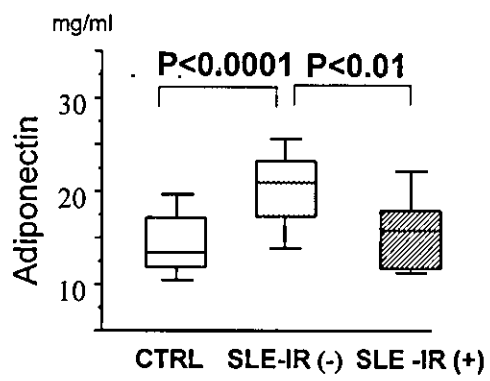
16年5月27~29日、茨城)

表1 SLE患者と検診患者との比較

| | Patients | Control | P value |
|----------------------|-----------|-----------|---------|
| 例数 | (N=37) | (N=80) | |
| Age | 44±15 | 44±6 | N.S. |
| Hypertension(%) | 48.6 | 8.8 | <0.0001 |
| Hyperlipidemia(%) | 34.2 | 36.2 | N.S. |
| Diabetes(%) | 10.8 | 0 | <0.05 |
| Body mass index** | 22.1±3.5 | 22.2±3.2 | N.S. |
| Blood pressure(mmHg) | | | |
| Systolic | 124±16 | 117±16 | <0.05 |
| Diastolic | 77±9 | 71±10 | <0.005 |
| CCr (ml/min) | 85.5±22.7 | 91.9±18.6 | N.S. |
| HOMA IR | 2.32±2.34 | 1.32±0.99 | <0.005 |

表2 SLE患者のインスリン抵抗性での比較

| | インスリン抵抗性あり | インスリン抵抗性なし | p |
|-----------|------------|------------|--------|
| 対象数(人) | 14 | 23 | |
| 年齢 | 44.1±17.8 | 43.3±13.2 | N.S. |
| 発症時年齢 | 34.8±14.3 | 34.3±14.7 | N.S. |
| 罹病期間 | 9.4±7.1 | 9.0±6.3 | N.S. |
| 血圧 | 132.8±17.8 | 120.4±12.7 | 0.0185 |
| | 81.4±9.3 | 74.3±7.0 | 0.0117 |
| BMI | 23.6±4.4 | 21.3±2.7 | 0.0583 |
| 腎症既往(%) | 64.3 | 47.8 | N.S. |
| 高脂血症治療(%) | 35.7 | 34.8 | N.S. |
| 糖尿病治療(%) | 14.3 | 8.7 | N.S. |
| Ccr | 90.0±26.9 | 82.9±18.7 | N.S. |
| 尿蛋白陽性率 | 35.7 | 4.3 | 0.0121 |
| CH50 | 36.3±10.3 | 39.9±7.0 | N.S. |
| 抗ds-DNA抗体 | 30.8±26.3 | 53.3±111.5 | N.S. |
| PSL維持量 | 8.8±3.8 | 8.2±4.1 | N.S. |



☒ インスリン抵抗性とアディポサイトカイン

3. 血管内皮細胞活性化が関わる病態への血清フラクタルカイン測定 およびNF- κ B 阻害剤投与の応用

分担研究者 窪田 哲朗

(東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 生体防御検査学分野 助教授)

研究要旨 全身性エリテマトーデスなどの膠原病における難治性の合併症である中枢神経ループスや肺高血圧症など、病変部における血管内皮細胞の活性化が関わりと考えられる病態に関して、血清中のフラクタルカインを測定することが早期診断や病勢の評価に役立つ可能性が示唆された。また、炎症性サイトカインによる血管内皮細胞の活性化を NF- κ B 阻害剤 DHMEQ によって治療できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)における中枢神経症状(CNS ループス)、SLE・全身性強皮症・混合性結合組織病における肺高血圧症などの病態においても、血管内皮細胞の活性化が炎症細胞浸潤を起こしていることが示唆されている。すなわちそれらも免疫学的機序によってもたらされる炎症性病態であることが示唆されているが、病変の活動性を反映する簡便かつ特異的な臨床検査法が存在しないことから、診断や治療に際して苦慮しているのが現状である。

そこで今回の研究では、CNS ループス、肺高血圧症を含む様々な膠原病の病態において、血清中の可溶性フラクタルカイン(CX3CL1)を定量的に検出することが、局所の血管周囲の病変の活動性を反映する優れた指標となるか否かを検討した。また、新規に合成されたNF- κ B 阻害剤が、血管内皮細胞の活性化によってもたらされる難治性病態の新しい治療薬になり得る可能性について検討した。

B. 研究方法

(1) フラクタルカインの測定。2002年3月から2004年6月に本学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科に入院した症例の保存血清、および健常者の血清を使用した。抗フラクタルカイン抗体およびビオチン標識抗フラクタルカイン抗体を用いたサンドイッチELISA法を行い、リコンビナントフラクタルカインを用いて標準曲線を描き、血清中のフラクタルカインを定量的に測定した。

(2) NF- κ B 阻害剤の効果の検討。NF- κ B 阻害剤 DHMEQ は慶応義塾大学梅澤一夫教授より提供を受けた。ヒト脳血管由来内皮細胞株は山口大学神田隆教授より提供を受けた。NF- κ B の主要構成因子 p65 の核移行シグナル部位を認識する抗体を FITC 標識し、蛍光抗体直接法を行った。

(倫理面への配慮)

患者様の血清を使用して研究を行うため、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

(1) フラクタルカインの測定。健常人の平均値+3SD (164 pg/ml) 以下を基準範囲とした場合、膠原病症例247検体中(複数回採血した症例が一部含まれる) 50 検体(20.2%) が高値を示した。高値を呈した症例は種々の疾患にみられたが、血栓症、血小板減少症(Evans 症候群を含む)、血管炎(心筋炎、皮膚梗塞、多発単神経炎、漿膜炎を含む)、横紋筋融解症などの病態を伴っている場合に特に高い値を示す傾向がみられた。CNS ループス、肺高血圧症においても、活動期には一過性に高値を呈した。フラクタルカイン値とCRP 値との間には相関は認められなかった。

(2) NF- κ B 阻害剤の効果。5 ng/ml の TNF α で30分間刺激した血管内皮細胞では、抗 p65 抗体により核が強く染色されたが、このような核の染色は 10 μ g/ml の DHMEQ の存在下では抑制された。

D. 考察

血中のフラクタルカインが特に高値を示した症例に、血栓症や血管炎に関連する病態が多くみられたという結果は、病変部における血管内皮細胞の活性化を反映した結果と考えられる。局所で高濃度に産生された可溶性フラクタルカインは、特異的レセプターCX3CR1をもつCD8⁺T細胞、単球、NK細胞などの遊走を促進する。さらにCX3CR1は血小板にも存在しており、フラクタルカインの刺激によって血小板のP-selectinの発現亢進や細胞外基質への接着能の亢進が生じることが報告されている。これらの結果、血管壁や血管外組織の損傷や血栓形成がもたらされると考えられ、血清中のフ

ラクタルカインの測定は、最も一般的に用いられている炎症の指標であるCRPに比べて、血管および周囲の病変に関しては、より特異的な指標となり得ると思われる。

一方、治療に関しては近年様々な生物学的製剤が開発されているが、有効かつ安全で、投与方法が簡単で、より安価な低分子化合物の開発にも期待が寄せられている。DHMEQはコラーゲン関節炎マウスにおいて、有効かつ安全であることが観察されているが、今回の検討ではヒト血管内皮細胞の活性化を抑制することも確認され、新しい治療薬の候補としてさらに検討を進めてゆく価値があると思われた。

E. 結論

血清中の可溶性フラクタルカインは、従来のCRPなどの炎症の指標とは異なって、病変部の血管内皮細胞の活性化をより特異的に反映する鋭敏な指標となり得る。また、NF- κ Bの経路を特異的に阻害することは、血管内皮細胞活性化の関与する膠原病の種々の難治性病態の新しい治療戦略として有望である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nanki T, Urasaki Y, Imai T, Nishimura M, Muramoto K, Kubota T, Miyasaka N. Inhibition of fractalkine ameliorates murine collagen-induced arthritis. *J Immunol*, 2004; 171: 4913-4919

2. 学会発表

1) Kubota T, Hayashi S, Umezawa K. Application of an NF- κ B inhibitor to the therapy of SLE. 7th International

Congress of SLE and Related Conditions,
New York, USA, 2004.

2) Kubota T, Wakamatsu K, Nanki T,
Miyasaka N, Umezawa K. A Small Molecule
NF- κ B Inhibitor Suppresses Inflammatory
and Destructive Mechanisms in Synovial
Cells of Rheumatoid Arthritis.
American College of Rheumatology 68th
Annual Scientific Meeting, San Antonio,
USA, 2004.

3) Kubota T. Functional suppression of
rheumatoid arthritis synovial cells by
an NF- κ B inhibitor. 4th International
congress of Autoimmunity, Budapest,
Hungary, 2004.

G. 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

4. 中枢神経系 (CNS) ループスの診断における臨床検査の有用性に関する研究

分担研究者 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)

研究協力者 勝又 康弘 (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)

研究要旨 中枢神経系 (CNS) ループスの診断において、各 CNS 関連検査 (頭部 magnetic resonance imaging (MRI), 脳波, 髄液 IgG index, 髄液 Q albumin, 髄液 interleukin-6・interleukin-8・interferon- α 濃度) 単独ではいずれも十分な有用性を示さなかった。しかし、MRI と脳波の組み合わせで陽性・陰性予測値が上昇し、各検査を組み合わせることにより有用性が高まると考えられた。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) では原病およびそれ以外の様々な原因による多彩な中枢神経系 (CNS) 症状が認められ、臨床の場ではしばしば鑑別診断に苦慮する。そこで我々は、CNS ループス診断における各種臨床検査法の有用性を検討した。

B. 研究方法

1992年から2003年に当科に入院したSLE患者532例中、確実なデータが得られた281例 (男性26例, 女性255例, 年齢11-68歳, SLE罹病期間 3.0 ± 4.4 年 (0-22年)) を解析対象とした。臨床症状および検査所見を入院病歴簿から収集し、アメリカリウマチ学会 (ACR) 分類に従って神経精神症状を分類した。SLEの活動性の評価には systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), 抗DNA抗体価, 補体価 (CH50) を用いた。CNS関連検査 (頭部 magnetic resonance imaging (MRI), 脳波, 髄液 IgG index, 髄液 Q albumin, 髄液 interleukin (IL) -6・IL-8・interferon- α

(IFN- α)濃度) の CNS ループス診断における有用性は陽性予測値 (PPV) および陰性予測値 (NPV) により検討した。

(倫理面への配慮)

各検査の実施にあたっては、各患者に十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

CNS ループス群 (ACR 分類で示された各神経精神症状のうち、いずれか1つ以上のCNS症状を認めるもの) は59例, 非CNSループス群は222例であった。CNS症状を除いたSLEDAIスコア・抗DNA抗体価・補体価において、CNSループス群と非CNSループス群の間には有意差を認めなかった。またACR分類に基づいてCNSループス症例を各CNS症状に分類して検討しても有意差を認めなかった。MRI異常信号を認めた症例は、CNSループス群で43%, 非CNSループス群で26%であった (PPV 42%, NPV 76%)。脳波異常を認めた症例は、CNSループス群で65%, 非CNSループス群で21%であった (PPV 58%, NPV 84%)。髄液IgG index高値を認めた症

例は、CNS ループス群で11%、非CNS ループス群で2%であった (PPV 83%, NPV 53%)。髄液 Q albumin 高値を認めた症例は、CNS ループス群で25%、非CNS ループス群で6%であった (PPV 79%, NPV 59%)。MRI 異常信号、脳波異常、髄液 Q albumin 高値と CNS ループスの有無にはそれぞれ有意な関連が認められた ($p=0.018$, <0.0001 , $=0.018$)。髄液中の IL-6, IL-8, IFN- α 濃度を CNS ループス群と非CNS ループス群で比較したが、両者の間に有意差を認めなかった。また ACR 分類に基づいて各 CNS 症状に分類して検討しても有意差を認めなかった。MRI と脳波少なくとも一方が異常を呈した症例は、CNS ループス群で83%、非CNS ループス群で37%であった (PPV 54%, NPV 87%)。MRI と脳波の両方が異常を呈した症例は、CNS ループス群で27%、非CNS ループス群で4%であった (PPV 78%, NPV 72%)。

D. 考察

CNS ループスあるいは各 CNS 症状の有無と SLE の CNS 以外の疾患活動性は必ずしも関連しないことが確認された。スクリーニングテストが特定の母集団に適用される場合にその有用性を検討する指標としては、PPV と NPV が用いられる。PPV 高値のテストは疾患の存在を高率に予測でき、NPV 高値のテストは疾患の非存在を高率に予測できる。MRI は NPV が76%と高値で、CNS ループスを除外するには有用と考えられた。脳波は、MRI に比べると PPV, NPV とともに高値であったが、やはり単独では十分な診断能を持たないと考えられた。髄液 IgG index と Q albumin の PPV は MRI や脳波に比べて高値であったが NPV は低値で、いずれも CNS

ループス診断のための臨床検査としての有効性は不十分であると考えられた。CNS ループス群における髄液中の IL-6, IL-8, IFN- α 濃度は、非CNS ループス群に比較して高値であったとするこれまでの報告とは異なり、今回の解析では非CNS ループス群でも CNS ループスと同程度の髄液中サイトカイン濃度を示す症例を多数認め、IL-6, IL-8, IFN- α 濃度上昇は CNS ループスに特異的な検査所見ではないと考えられた。

MRI と脳波の少なくとも一方が異常を呈した症例を陽性とした場合、NPV が87%となり、単独の NPV (MRI 76%, 脳波 84%) よりも高値となり、CNS ループスの除外に有用と考えられた。MRI と脳波の両方が異常を呈した症例を陽性とした場合、CNS ループス群で PPV が78%と各検査単独 (MRI 48%, 脳波 58%) に比べて上昇し、NPV も72%であり、CNS ループス診断に有用と考えられた。

E. 結論

CNS ループスの診断において、各検査単独では十分な有用性を示さなかった。しかし、MRI と脳波の組み合わせで PPV, NPV が上昇し、各検査を組み合わせることにより有用性が高まると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 原まさ子. 膠原病におけるエンドキサンパルス療法の効用. 日本臨床免疫学会会誌, 2002; 25 (1) : 115-120
- 2) 原まさ子. 全身性エリテマトーデスの難

治性病態と治療-中枢神経障害と肺病変.
東京都医師会雑誌, 2004; 57 (5) : 605-612

3) Kajiyama H, Terai C, A.de Bellis,
A.Bizzarro, A.Bellastella, Ohta S,
Okamoto H, Uesato M, Hara M, Kamatani
N .Vasopressin cell antibodies and
central diabetes insipidus in a patient
with systemic lupus erythematosus and
dermatomyositis. J Rheumatol, 2004; 31
(6): 1218-1221

2. 学会発表

1) Kawamoto M, Harigai M, Tezuka K,
Fukasawa C, Higami-ohsako S, Hara M,
Yoshizawa Y . Overexpression of
inducible co-stimulator(ICOS) on
peripheral blood T cells and its
contribution to abnormal T cell function
in patients with systemic lupus
erythematosus ACR 66th Annual
Scientific Meeting, 2003

2) 勝又康弘、針谷正祥、原まさ子、鎌谷直
之. CNS ループスの診断と治療. 第48回日
本リウマチ学会総会, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

5. ループス精神病における髄液抗リボソームP蛋白抗体の検討に関する研究

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 ループス精神病患者の髄液中には抗リボソームP(C末端22アミノ酸ペプチド)抗体(抗P)の上昇はみられないとされている。今回我々は、ループス精神病患者の髄液中の抗Pだけでなく抗リボソームP0(38kd蛋白)抗体(抗P0)について検討を行なった。測定値については、アフィニティー精製したanti-Pを標準にして定量を行い、抗P0から抗Pを差し引いた値を、リボソームP0蛋白のC末端22アミノ酸以外のエピトープに対する抗体(抗[P0-P])として算出した。ループス精神病患者においては、Focal型および対照群に比し髄液抗P0が有意に上昇していた。ループス精神病患者においては、対照群に比し抗Pの有意な上昇を認めたが、Focal型との間では差がなかった。ループス精神病患者においては、Focal群および対照群に比し、髄液抗[P0-P]が有意に上昇していた。ループス精神病49例において、髄液中抗Pと抗[P0-P]の間には有意の相関は認められなかった。以上の結果より、ループス精神病においては、髄液中の抗リボソームP0抗体の上昇が病態に深く関与するものと考えられた。この抗リボソームP0抗体の認識するエピトープはリボソームP0蛋白の中の、C末端22アミノ酸以外の部分に存在すると考えられる。

A. 研究目的

CNS ループス、とりわけループス精神病においては、血清中抗リボソームP抗体と髄液中の抗神経細胞抗体の上昇が見られる。一方、抗神経細胞抗体の測定に用いる神経芽細胞腫 SK-N-MCの表面にはリボソームP蛋白が発現していることが知られている。これまでの報告では、ループス精神病患者の髄液中には抗リボソームP(C末端22アミノ酸ペプチド)抗体(抗P)の上昇はみられないとされている。今回我々は、ループス精神病患者の髄液中の抗Pだけでなく抗リボソームP0(38kd蛋白)抗体(抗P0)について検討を行なった。

B. 研究方法

ループス精神病患者49例、Focal型CNSループス患者18例、さらに対照群として非炎症性神経疾患患者24例の髄液中の抗P、抗P0をELISA法にて測

定した。これらの抗体測定のELISAにおいては、抗Pはヒト血清アルブミンにリボソームPペプチド(C末端22アミノ酸ペプチド)をconjugateしたもの、抗P0はArotec社の精製仔ウシリボソームP抗原を固相化し、サンドイッチ法にて測定した。ヒト血清アルブミンあるいはPBSのみで処理したウェルに対する反応を非特異反応としてSubtractした値を実測値として採用した。さらに、測定値については、アフィニティー精製したanti-Pを標準にして定量を行い、抗P0から抗Pを差し引いた値を、リボソームP0蛋白のC末端22アミノ酸以外のエピトープに対する抗体(抗[P0-P])として算出した。(倫理面への配慮)

血液髄液提供者に対しては、研究目的と方法を説明した上で文書によるインフォームドコンセントを得た。また患者のプライバシーが保護されるよう

に十分配慮する。

C. 研究結果

ループス精神病患者においては、Focal 型および対照群に比し髄液抗 P0 が有意に上昇していた。ループス精神病患者においては、対照群に比し抗 P の有意な上昇を認めたが、Focal 型との間では差がなかった。ループス精神病患者においては、Focal 群および対照群

に比し、髄液抗[P0-P]が有意に上昇していた(図 1)。ループス精神病 49 例において、髄液中抗 P と抗[P0-P]の間には有意の相関は認められなかった(図 2)。ループス精神病患者のうち、血清抗 P 陽性群では陰性群に比し、髄液中抗 P および抗 P0 の有意の上昇を認めたが、抗[P0-P]値については両群間に有意差はなく、いずれも Focal 群および対照群に比し有意に上昇していた。

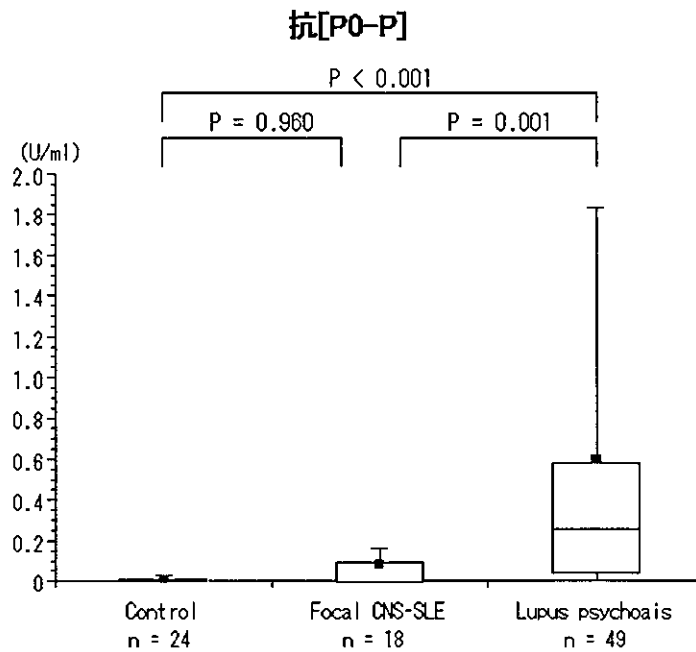


図 1 髄液中の抗[P0-P]抗体 (C 末端 22 アミノ酸ペプチド以外のエピトープに対する抗体)

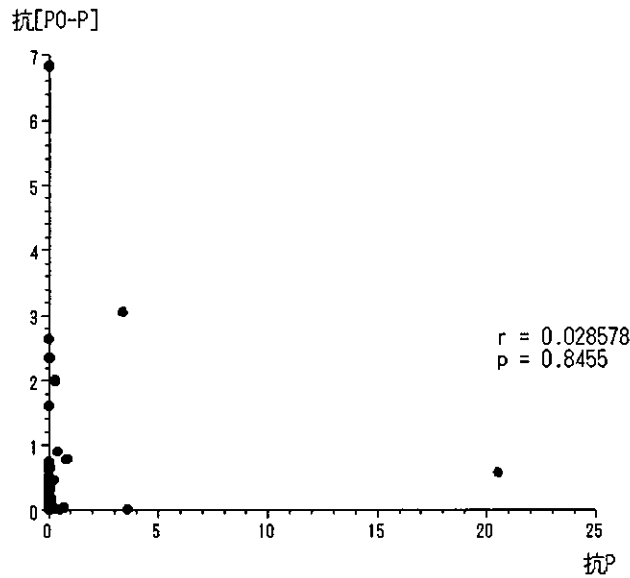


図2 ループス精神病患者 49 例中の髄液中の抗[P0-P]抗体と抗P

D. 考察

本研究においては、ループス精神病の患者の髄液中の抗P抗体と抗P0抗体について検討を行なった。その結果、少なくともこれらの患者髄液中には抗P抗体は存在しなくても抗P0抗体が存在することが確認された。さらに、髄液中の抗[P0-P]と抗Pの値には有意の相関はなかった。つまりリボソームP蛋白の中のC末端22アミノ酸ペプチドを認識する抗P以外に、リボソームP蛋白上の別のエピトープを認識する自己抗体がSLE患者に出現すること、さらにこの自己抗体が髄液中に存在することがループス精神病の病態形成上重要な役割を果たすことが確認された。この自己抗体の認識するエピトープについて今後検討してゆく必要がある。

E. 結論

以上の結果より、ループス精神病においては、髄液中の抗リボソームP0抗体の上昇が病態に深く関与するものと考えられた。この抗リボソームP0

抗体の認識するエピトープはリボソームP0蛋白の中の、C末端22アミノ酸以外の部分に存在すると考えられる。本抗体の認識するエピトープを同定することがループス精神病の病態解明上重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi H, Isshi K, Hirohata S. Inhibitory effects of bucillamine on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Int Immunopharm*, 2004; 4: 119-126
- 2) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, et al. Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: possible role in