

synovial neovascularization. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3888-3896

3) 広畑俊成、菊地弘敏. <難治性病態の治療戦略> 腸管 Behçet 病. *内科*, 2004; 93: 309-311

4) 大島信治、広畑俊成. 成人発症 Still 病と肺病変. *呼吸器科*, 2004; 5: 242-246

5) 広畑俊成. 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*, 2004; 12: 293-299

6) 広畑俊成. 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*, 2004; 209: 796-800

7) 広畑俊成、菊地弘敏. 中枢神経系に血管炎をきたす疾患. *リウマチ科*, 2004; 31: 447-451

8) 広畑俊成. 膠原病の難治性病態 中枢神経病変. *日本臨床免疫学会誌*, 2004; 27:109-117

## 2. 学会発表

1) Hirohata S. Histopatology of central nervous system lesions of Behçet' s Disease. XI International Congress on Behçet' s Disease, Turkey, p.S131, 2004.

2) Aramaki K, Arinuma Y, Kikuchi H, et al. Evaluation of the severity of Behçet' s disease. XI International Congress on Behçet' s Disease, Turkey, p.S87, 2004.

3) Kikuchi H, Hirohata S. Histopathological analysis of intestinal involvement in Behçet' s disease. The 11th APLAR Congress, Jeju, Korea, 2004.

4) Aramaki K, Kikuchi H, Hoshino E, et al. Preliminary criteria for the evaluation of the severity of Behçet' s disease. The 11th APLAR

Congress, Jeju, Korea, 2004.

5) Hirohata S, Yangida T, Kunugiza Y, et al. Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: its possible role in synovial neovascularizations. 68th Annual Scientific Meeting, ACR, San Antonio, *Arthritis Rheum* 50(Suppl.): S1349, 2004.

6) 柳田たみ子、永井立夫、越智隆弘、他. 関節リウマチ患者骨髄 CD34 陽性細胞の SDF- 1 $\alpha$  産生能. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会(岡山)、p.274、2004.

7) 広畑俊成、柳田たみ子、南平昭豪、他. 関節リウマチ骨髄 CD34+細胞からの血管内皮細胞の分化: 関節滑膜増殖との関連. 第 25 回日本炎症・再生医学会(東京)、p.438、2004.

8) 柳田たみ子、橋本英雄、富田哲也、他. 関節リウマチ患者骨髄 CD34 陽性細胞からの fibroblast 様細胞分化に対する bucillamine と methotrexate の作用. 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会(札幌)、p.168、2004.

9) 有沼良幸、荒巻芸、永井立夫、菊地弘敏、柳田たみ子、広畑俊成. ループス精神病患者血清中にはリボソーム P 蛋白の C 末端 22 アミノ酸以外の抗原決定基に対する抗体が認められる. 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会(札幌)、p.283、2004.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## 6. 免疫疾患に合併したサイトメガロウイルス感染症の解析

分担研究者 猪熊 茂子 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科 部長)

研究協力者 田中 良明 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)

古木名和枝 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)

長島 千佳 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)

瀬戸口京吾 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)

免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究

渥美 達也、岡田 洋右、金井 美紀、鏑木 淳一、亀田 秀人、

窪田 哲朗、熊谷 俊一、近藤 啓文、諏訪 昭、原 まさ子、

広畑 俊成、槇野 博史、吉田 雅治、橋本 博史

### 研究要旨

免疫疾患例に合併したサイトメガロウイルス(CMV)感染症の性状を明らかにするため、その臨床的特徴について検討を行った。

当研究班の各施設に1997年4月からの5年間に入院した10290例中、免疫疾患例に合併したCMV感染症と診断された例を対象にし、調査票を用いて後ろ向きに解析を行った。

CMV感染症例は女性12例、男性7例の全19例。原疾患は全身性エリテマトーデス9例、血管炎4例、関節リウマチ2例、その他4例。感染部位は消化管8例、肺7例、網膜3例、副腎2例、不明2例。原疾患治療に経口ステロイドに加えステロイドパルス療法、免疫抑制薬が使用されている例が多数を占めた。発症時の末梢血リンパ球数は $632 \pm 871 / \mu\text{L}$ 。血清IgG値は $1009 \pm 423 \text{mg/dL}$ 。CMV抗原血症は施行16例中、1例を除き全例陽性。7例が死亡。死亡例で5例(71.2%)に他の感染症の合併がみられた。消化管感染例は、他の部位の感染例に比べ、血清IgG値が低下していた( $785.0 \pm 177.6 \text{mg/dL}$ 、 $1189.2 \pm 289.3 \text{mg/dL}$ 、 $p=0.04$ )。

免疫疾患に合併するCMV感染症は、強力な免疫抑制療法後に発症し、消化管および肺に感染症を生じる例が多い。罹患臓器は骨髄移植後あるいはAIDS例の好発臓器と分布が異なる可能性が高い。他の感染症の合併例は予後不良である。

### A. 研究目的

サイトメガロウイルス(CMV)は免疫抑制下にみられる日和見感染症の重要な原因の一つである。成人の大部分は既感染で高度の免疫抑制状態にある患者において再活性

化が生じ、その結果、感染症が引き起こされる。一旦、感染症が生じると多系統の臓器に障害を生じ、重症化することも希ではない。しかし、CMV感染症を疑って検査しなければ診断が困難である場合がある一方、

加療に際しては、副作用が多いとされる治療薬しかないため疑診の段階で治療を開始することがためらわれるなど問題点は多い。このように、加療に際しCMV感染症の適切な診断が必要と考えられるが、免疫疾患例でのCMV感染症の特徴は判明していないことも多い。これらの点を明らかにするべく、今回検討を行った。

## B. 研究方法

対象は、当研究班の各施設に1997年4月から2002年3月の5年間に入院した10290例中、免疫疾患例に合併したCMV感染症と診断された例。調査票を用いて後ろ向きに解析を施行した。

## C. 研究結果

CMV感染症例は、女性12例、男性7例の全19例であった。原疾患は全身性エリテマトーデス9例、血管炎4例、関節リウマチ2例、その他4例。原疾患の平均治療期間は $6.6 \pm 6.6$ 年(表1)。原疾患の治療は、経口ステロイドに加え、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬のいずれかが使用されているのが19例中15例であった。発症時の末梢血リンパ球数は $632 \pm 871/\mu\text{L}$ 。血清IgG値は $1009 \pm 423\text{mg/dL}$ 。CMV抗原血症は検査が施行された16例中、1例を除き全例陽性で、陽性細胞数5/25000未満が5例、11/25000以上が7例であった(表2)。感染部位は消化管8例、肺7例、網膜3例、副腎2例、不明2例。7例が死亡。他の感染症の合併は、7例にみられ、うち5例が死亡した。

生存例群と死亡例群間の解析では、他の感染症の合併(16.7%、71.4%、 $p < 0.01$ )以外

に解析した各要因で群間に差は見られなかった。死亡例7例中、消化管感染が4例(57.1%)、多臓器罹患が2例(28.6%)であった(表3)。また、末梢血リンパ球数は生存例、死亡例でそれぞれ $861.0 \pm 1035.2/\mu\text{L}$ 、 $240.3 \pm 177.6/\mu\text{L}$ と有意差は無かったが死亡例で低値であった。

原疾患の治療開始から1年以内とそれ以降にCMV感染症を発症した群の比較では、有意差はないものの、前者でやや男性が多く(66.7%、18.2%)、高齢で( $65.3 \pm 9.9$ 歳、 $46.5 \pm 17.0$ 歳)、SLEが少なく(16.7%、63.6%)、死亡例が少なかった(16.7%、45.5%)。

消化管感染は8例にみられ、4例が死亡。他部位の感染症例との比較では、血清IgG値が消化管感染例で有意に低値であった( $785.0 \pm 177.6\text{mg/dL}$ 、 $1189.2 \pm 289.3\text{mg/dL}$ 、 $p = 0.04$ ) (表5)。

## D. 考察

免疫疾患に合併するCMV感染症についてのまとまった報告は少なく、今回の検討で多くの新知見が得られた。

CMV感染症は原疾患の加療を経口ステロイドに加え、ステロイドパルス療法あるいは免疫抑制薬の併用により行った例に多く見られた。経口ステロイド単独投与例は少数であり、高度の免疫抑制状態がCMV感染症の発症に関与することが確認された。また、CMV感染症は臓器移植後にみられるものとAIDS例にみられるものでは、好発する臓器などに違いが見られるが、本研究においては骨髄移植後にみられやすい肺感染とAIDS例にみられやすく骨髄移植例では希な網膜感染の両者がみられた。免疫疾患例での罹患臓器は、消化管、肺が多数を占め、

網膜、副腎などにも見られ、罹患臓器の多様性が免疫疾患におけるCMV感染症の特徴である可能性が考えられた。また、本研究では消化管感染例が他部位の感染例に比べて血清IgG値が有意に低値であることが判明しており、免疫抑制の状態により罹患臓器が異なる可能性があることが示唆された。

生存例と死亡例の解析では、他の感染症の合併が予後に関与することが判明した。合併した他の感染症の重症度や、他の感染症を合併するような全身状態および免疫低下の度合いが予後規定因子であると考えられた。

#### E. 結論

免疫疾患に合併するCMV感染症は、高度の免疫抑制状態と考えられる例に発症し、消化管および肺に感染症が生じる例が多い。好発臓器が、現在よく知られている、骨髄移植後やAIDS例とは異なる可能性が高い。

他の感染症の合併例は予後不良である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

第49回日本リウマチ学会総会で発表の予定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 CMV感染症例の患者背景

女性/男性	12/7
年齢 (歳)	52.3±16.8
原疾患	
SLE	9
Vasculitis (WG, MPA, MRA)	4
RA	2
miscellaneous (PM, APS, SSc, Behcet)	4
原疾患治療期間 (年)	6.6 ±6.6

表2 CMV感染症例の検査所見

WBC (/μL)	7489±3213
Lymphocyte (/μL)	632± 871
IgG (mg/dL)	1009± 422
CMV antigenemia	15/16
<5/25000	6
5/25000-10/25000	0
10/25000<	7

表3 生存例と死亡例の比較 (1) 罹患臓器

	生存例	死亡例
罹患臓器		
消化管	4	4
肺	3	1
網膜	1	0
不明	2	0
多臓器罹患	1	2

表4 生存例と死亡例の比較(2) 検査所見

	生存例	死亡例	p
WBC (/μL)	7458.3 ±3440.0	7542.9 ±3045.7	N. S.
Ly (/μL)	861.0 ±1035.2	240.3 ±177.6	N. S.
IgG (mg/dL)	1080.7 ±177.6	867.3 ±128.5	N. S.

表5 消化管感染と他部位の感染との比較

	消化管感染	他部位の感染	p
WBC (/μL)	6637.5 ±3814.6	8109.1 ±2719.7	N. S.
Ly (/μL)	236.2 ±236.8	920.4 ±1054.5	0.09
IgG (mg/dL)	785.0 ±177.6	1189.2 ±289.3	0.04

## 7. ANCA 関連血管炎及びアスペルギルス感染症の標的治療として ST 合剤は有用である

分担研究者 吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科 助教授)  
研究協力者 中林 巖 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科)  
明石 真和 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科)  
吉川 憲子 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科)  
渡邊 妙子 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科)  
高良 洋平 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科)  
畔蒜祐一郎 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)  
江原 美里 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)  
飛田 俊介 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)  
石橋 健一 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)  
大野 尚仁 (東京薬科大学薬学部 免疫学教室)

### 研究要旨

ANCA 関連血管炎 (AAV) の重篤な合併症であるアスペルギルス感染症 (ASP) の予知、ST 合剤の標的治療について明らかにする事を目的とした。アスペルギルスの細胞壁に存在する  $\beta$  グルカン (BG) を抗原とした特異的抗体 (抗 ASBG 抗体) を、ELISA により樹立し測定した。ST 合剤の抗 *Aspergillus* (A) 活性を測定するために、天然培地に SMX-TMP 5:1 混和物を添加し、A を植菌し、コロニーサイズを測定し、ST 合剤の作用を観察した。剖検にて肺、脳の深在性アスペルギルス (Asp) 感染症を認めた MPO-ANCA 関連血管炎症例に標的治療として ST 合剤を投与した臨床経過について解析した。抗 ASBG 抗体は AAV の ASP 併発時に BG の上昇に加え抗 ASBG 抗体は有意に低下し ( $P < 0.01$ )、ST 合剤を含めた抗真菌療法により ASP 感染が回復すると抗 ASBG 抗体は速やかに上昇した。A は ST 合剤の濃度依存的にコロニーサイズが減少し、ST 合剤のサルファ剤に抗真菌活性があることが示された。MPO-ANCA 関連血管炎例の臨床経過の解析より、ST 合剤の単独治療のみで MPO-ANCA が低下し、透析離脱を認め、投与されていた ST 合剤が血管炎の活動性及び潜在的な ASP 感染の活動も抑制していた可能性が示唆された。ST 合剤が細菌だけでなく、真菌の予防投与としても利用できる可能性が示唆され、AAV に対する ST 合剤は血管炎に対する免疫抑制療法及び ASP の標的治療一つとして有効と考えられた。

### A. 研究目的

本研究は ANCA 関連血管炎 (AAV) に対する免疫抑制療法中の重篤な合併症であるアスペルギルス感染症 (ASP) の予知、

ST 合剤の標的治療の意義について明らかにする事を目的とした。

## B. 研究方法

アスペルギルスの細胞壁に存在するβグルカン (BG) を抗原<sup>1)</sup>とした特異的抗体 (抗ASBG抗体) を、ELISAにより樹立し<sup>2)</sup>、健常人 22名、AAV40名 (ASP 5名を含む) を測定した。

ST合剤の抗Aspergillus活性を測定するために、天然培地である Potato dextrose agar (PDA) に SMX-TMP 5:1 混和物を添加し、Plate 中央に *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. oryzae* を植菌し、1W, 27°C にて培養後、ジャイアントコロニーサイズを測定し、ST合剤未添加のコロニーサイズを100%として、ST合剤の作用を観察した。剖検にて肺、脳の深在性アスペルギルス (Asp) 感染症を認めた MPO-ANCA 関連血管炎症例に標的治療として ST合剤を投与した経過について解析した。

## C. 研究結果

1. 抗ASBG抗体は健常人 22名が 2677 ± 1686U に比較し、未治療期 AAV40名は 691 ± 522U と有意に低値を示した ( $P < 0.01$ ) (Fig. 1)。抗ASBG抗体を経時的に測定すると ASP を併発しない AAV 寛解例は全例上昇するのに比較し、ASP 併発時には BG の上昇に加え抗ASBG抗体は 369 ± 441U と有意に低下し ( $P < 0.01$ )、ST合剤を含めた抗真菌療法によりが ASP 感染が回復すると抗ASBG抗体は速やかに上昇した。

2. *A. fumigatus*, *A. oryzae*, *A. niger* は ST合剤 (Fig. 2) の濃度依存的にコロニーサイズが減少した (Fig. 3)。一方、病原性真菌である *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* でも同様の実験を

行なったが、*C. albicans*、

*A. parapsilosis* ともに抑制はされなかった。

3. MPO-ANCA 関連血管炎の臨床経過: 80歳男性、農夫。平成14年1月、上気道感染後、下腿浮腫出現し、平成15年1月、MPO-ANCA 253EU、血清クレアチニン値 (S-Cr) が 6.7mg/dl となり、血液透析 (HD) 導入となる。全身性血管炎の診断にて当院へ転院となったが、β-D glucan は2月に 38.1pg/ml、MPO-ANCA も 285EU と上昇し、ST合剤の投与を開始した。3月下旬には MPO-ANCA 130EU、β-D glucan 7.7pg/ml と両者ともに改善し、ステロイドや免疫抑制剤などを投与することなく透析を一時離脱しえた。5月中旬頃から呼吸障害や意識障害を認め脳血管炎の進行と考え、メチルプレドニゾロン 1g のパルス療法を施行したが、肺うっ血、肺炎像が出現し、CRP は 6.7mg/dl まで上昇、急性呼吸不全、急性循環不全となり、集中治療室にて気管内挿管による呼吸管理、感染症治療、持続血液濾過透析、ステロイド投与にて改善を認めるも、頭部 CT にて広範囲な脳梗塞像を認め、多量の肺泡出血を認め肺血管炎による出血と考え、血漿交換療法を施行したが呼吸不全の進行が著しく第49病日に死亡された。

【剖検所見】脳の一部に血管炎を疑わせる細胞浸潤、皮質下壊死像を認め、ほぼすべての肺組織に ASP 肺炎像を認め、一部には血管壁への浸潤像を認めた。腎ではほぼ diffuse に繊維性半月体を有する糸球体と硬化糸球体を認め、胆嚢に血管炎所見を認めた (Fig. 4)。

#### D. 考察

ST 合剤はグラム陽性、陰性菌など、広い抗菌スペクトルを持つ薬剤である (Fig. 2)。今回の検討から、ST 合剤のサルファ剤に抗真菌活性があることが示された (Fig. 3)。ST 合剤が細菌だけでなく、真菌の予防投与としても利用できる可能性が示唆された。AAV に対する免疫抑制療法中 ST 合剤は ASP の標的治療として有効であり、その際 BG は  $\gamma$  グロブリン療法及び透析治療等の透析膜使用で偽陽性を呈する事があるが、抗 ASBG 抗体はそれらの影響を受けず、AAV の ASP 感染の予知、予測の指標として臨床上有用と考えられた。80 歳男性 MPO-ANCA 関連血管炎例の臨床経過を解析すると、腎不全は血管炎によるものと考えられるが、ST 合剤の単独治療のみで MPO-ANCA が低下し、透析離脱を認めた時期がある。通常、MPO-ANCA 関連血管炎の場合、ステロイド、免疫抑制剤などで治療をしなければ臨床症状の改善は極めて稀である。本例は、深在性の ASP 感染がありそれが MPO-ANCA を誘導し、血管炎を引き起こしていた可能性が考えられた。今回 side effect の出現のため ST 合剤の中止を余儀なくされ、中止後に中枢神経症状の悪化と感染兆候が出現し、投与されていた ST 合剤が潜在的な ASP 感染の活動を抑制していた可能性がある。深在性真菌感染症と MPO-ANCA 関連血管炎の発症進展における関連についても極めて興味深い症例であると考えられた (Fig. 4)。

#### E. 結論

ST 合剤は MPO-ANCA 関連血管炎に対す

る免疫抑制療法施行下のアスペルギルス感染症及び血管炎自体の標的治療の一つとして有効であり、その際、抗 ASBG 抗体は、AAV の ASP 感染の予知、予測の指標として臨床上有用と考えられた。

#### 引用論文：

- 1) Ishibashi K, Noriko N. Miura, Adachi Y, Tamura H, Tanaka S, Ohno N. The solubilization and biological activities of *Aspergillus*  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan. FEMS Immunol. Med. Microb, 2004; 42; 155-166
- 2) Ishibashi K, Yoshida M, Nakabayashi I, Shinohara H, Noriko N Miura, Adachi Y, Ohno N. Role of anti- $\beta$ -glucan antibody in host defense against fungi. FEMS Immunol. Med. Microb, in press

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Noriko N. Miura, Adachi Y, Tamura H, Tanaka S, Ohno N. The solubilization and biological activities of *Aspergillus*  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan. FEMS Immunol. Med. Microb, 2004; 42; 155-166
- 2) Ishibashi K, Yoshida M, Nakabayashi I, Shinohara H, Noriko N Miura, Adachi Y, Ohno N. Role of anti- $\beta$ -glucan antibody in host defense against fungi. FEMS Immunol. Med. Microb, in press

##### 2. 学会発表

- 1) 江原美里, 飛田俊介, 石橋健一, 三浦典子, 安達禎之, 中林巖, 吉田雅治, 大野尚仁. *Aspergillus* 菌体の糖ならびに



タンパク成分に対する抗体の検討. 真菌症フォーラム第6回学術大会, 2005年1月29日

2) 中林巖, 吉田雅治, 江原美里, 飛田俊介, 石橋健一, 大野尚仁 剖検にて肺, 脳の深在性 *Aspergillus* 感染症を認めた

MPO-ANCA 関連血管炎の1例. 真菌症フォーラム第6回学術大会, 2005年1月29日

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

Fig.1

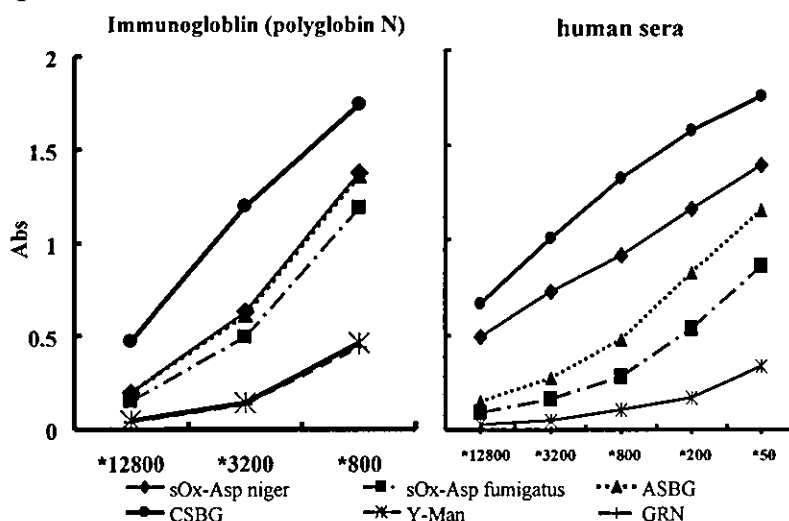


Fig. 1. Reactivity of human sera or immunoglobulin (polyglobin N) to *Aspergillus* cell wall glucans on ELISA plate

### Fig.2 Folate synthesis and action mechanism of SMX and TMP

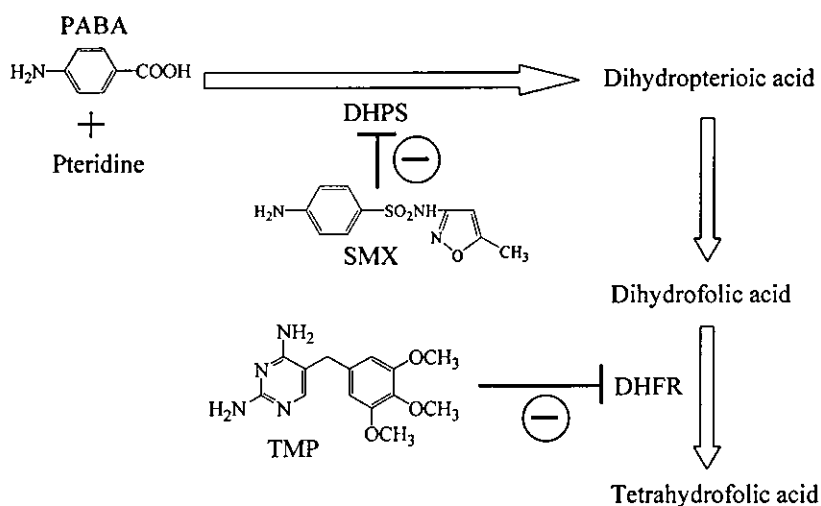


Fig.3

**Anti-Aspergillus activity of SMX-TMP in C-limiting medium agar, a synthetic medium**

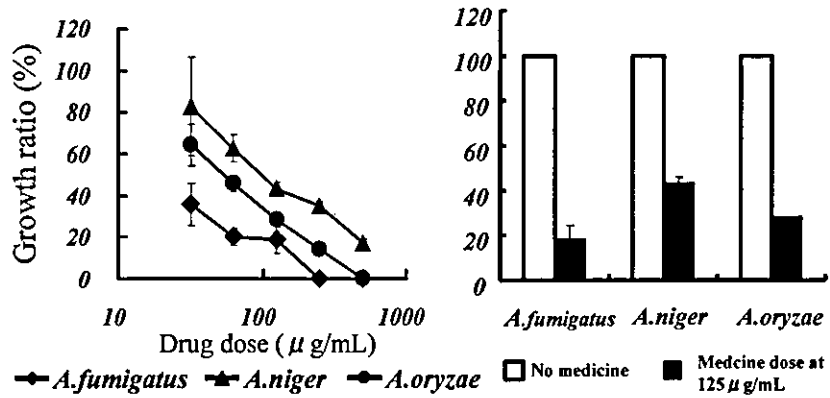
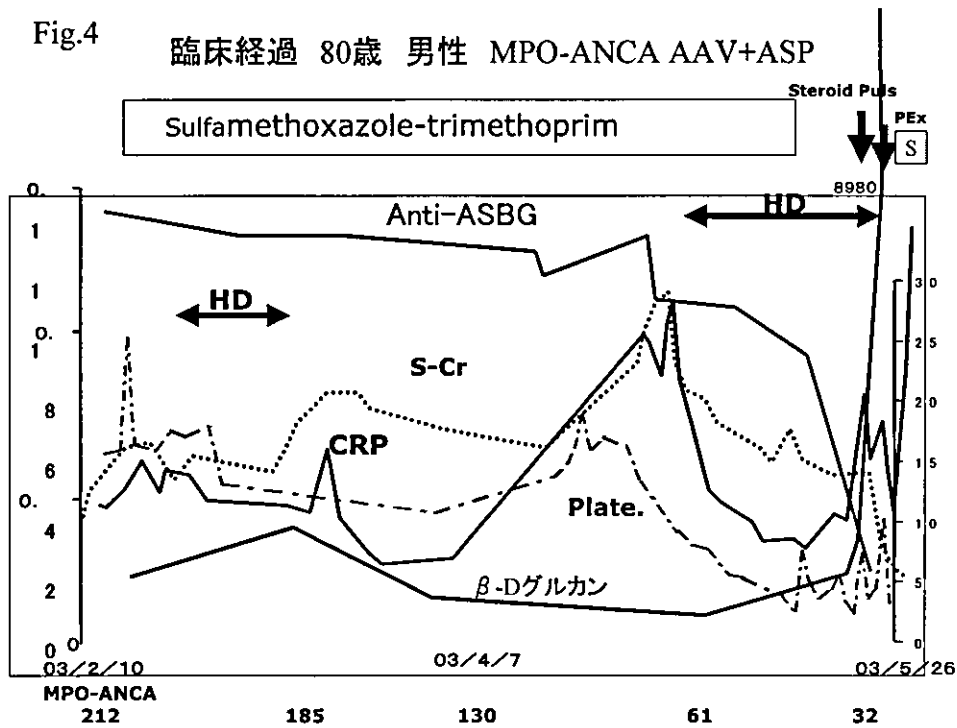


Fig.4

臨床経過 80歳 男性 MPO-ANCA AAV+ASP



## 8. 全身性エリテマトーデスにおける遷延する血小板減少症の病態

分担研究者 鍋木 淳一 (東京電力病院 内科 科長)

研究協力者 桑名 正隆 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 講師)

### 研究要旨

全身性エリテマトーデス (SLE) に伴う血小板減少の病態は多様である。そこで、血小板特異抗原に対する自己抗体 (抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 c-Mpl 抗体) を検出するアッセイ法を用いて SLE に伴う遷延する血小板減少症の分類を試みた。対象は凝固異常、血球貪食症候群、薬剤、感染症を除外した血小板減少症 (10 万/ $\mu$ l 未満) を有する SLE 32 例で、骨髄所見は巨核球増加 12 例、正常 13 例、減少 6 例、消失 1 例と多様であった。抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞増加、抗 c-Mpl 抗体陽性はいずれも血小板減少を有する SLE で血小板減少のない SLE 30 例に比べて有意に高率であった。これら自己抗体と骨髄巨核球数を比較すると、巨核球数が正常または増加する病態では末梢での血小板破壊を促進する抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性率が高く、減少する病態では巨核球生成を抑制する抗 c-Mpl 抗体の陽性率が上昇した。抗 c-Mpl 抗体陽性例では副腎皮質ステロイド治療に対する反応性が不良な傾向が見られた。したがって、SLE に伴う血小板減少症の病態解析に抗 GPIIb/IIIa 抗体と抗 c-Mpl 抗体の測定が有用であった。

### A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) では 30-70%の症例で経過中に血小板減少を認める。その原因として免疫学的あるいは非免疫学的機序による血小板破壊や骨髄での血小板産生障害など多様な病態が報告されている。最も頻度が高いのは特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と同様の抗血小板自己抗体による機序とされる。その他の末梢における血小板破壊機序として血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、播種性血管内凝固症 (DIC)、血球貪食症候群 (HPS) などがある。また、薬剤や感染症に伴って血小板減少が出現する場合もある。さらに、SLE 患者では骨髄巨核球

低形成性の血小板減少症を認める場合もある。これら血小板減少症の病態解析は、治療方針を決める上で重要である。現在、おもに骨髄巨核球数や凝固系検査などに基づいて原因疾患を鑑別しているが、抗血小板抗体など自己免疫病態を直接評価するアッセイ法が欠如している。最近私たちは血小板減少の病態評価に有用な2つのアッセイ系を開発した。抗血小板抗体のほとんどは流血中で血小板に結合した状態で存在するため、血清や血漿を用いたアッセイ法で抗血小板抗体の検出はできない。そこで、私たちは抗血小板抗体の主要な対応抗原である GPIIb/IIIa に対する自己抗体を産生する B 細

胞を検出する ELISPOT 法を開発し、この手法を用いることで ITP を骨髓異形成症候群や再生不良性貧血などと容易に鑑別できることを報告した<sup>1)</sup>。また、c-Mpl (トロンボポエチン受容体) に対する自己抗体を検出する ELISA を開発し、それを用いて骨髓巨核球が減少または消失する低・無巨核球性血小板減少症を伴う SLE 患者血清中に c-Mpl に対する自己抗体が特異的に検出されることを報告した<sup>2)</sup>。そこで、本年度は遷延する血小板減少症を有する SLE 患者の病態評価や病型分類におけるこれら 2 つのアッセイ法が有用性を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

TTP、DIC、HPS、薬剤、感染症を除外した 6 ヶ月以上の遷延する血小板減少症 (10 万/ $\mu$ l 未満) を有する SLE 32 例を対象とした。対照として血小板減少のない SLE 30 例をランダムに抽出した。SLE 全例でアメリカリウマチ学会の分類予備基準<sup>3)</sup>を満たしていた。あわせて、ITP 79 例、低巨核球性血小板減少症 (HMT) 11 例、無巨核球性血小板減少症 (AMT) 2 例および健常人 60 例も検討した。血小板減少を有する SLE、ITP、HMT、AMT 患者全例で骨髓検査を行い、巨核球数を評価した。

### 2. 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞

ヒト血小板由来の精製 GPIIb/IIIa を抗原とした ELISPOT 法により、末梢血中の IgG 抗 GPIIb/IIIa 抗体を産生する B 細胞を検出した<sup>1)</sup>。得られた結果は  $10^5$  個の末梢血単核球あたりの数として表し、カットオフは健常人 52 例の検討から求

めた 2.0 個とした。

### 3. 抗 c-Mpl 抗体

c-Mpl に対する自己抗体はヒト c-Mpl の細胞外ドメインをコードするリコンビナント蛋白を抗原とした ELISA により測定した<sup>2)</sup>。得られた結果はラット抗ヒト c-Mpl ポリクローナル抗体の希釈系列を用いて標準化した。カットオフは健常人由来 60 血清から求めた 18.0 ユニットとした。

### 4. 統計学的解析

2 群間の頻度および平均値は、それぞれ Fisher's exact test、Student's t-test を用いて比較した。

## C. 研究結果

血小板減少症を有する SLE 32 例の骨髓所見は多様で、巨核球増加 12 例、正常 13 例、減少 6 例、消失 1 例であった。

抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞を測定すると、血小板減少を有する SLE の 88% で増加し、血小板減少のない SLE の 17% に比べて有意に高率であった (図 1)。

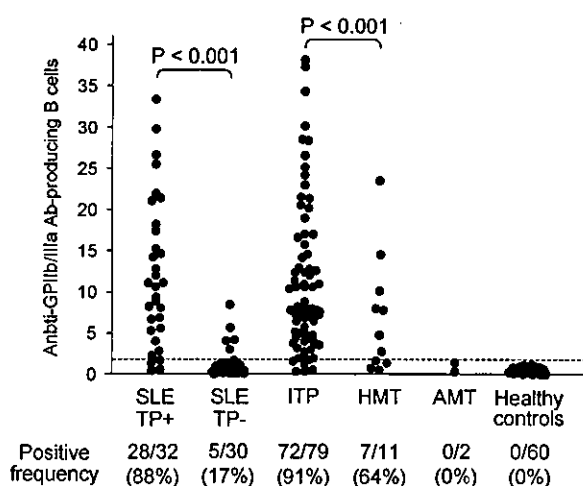


図 1. 末梢血中の抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞頻度。TP = 血小板減少症

抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加は ITP の 91%、HMT の 64% でみられたが、AMT 2 例はいずれも正常範囲であった。したがって、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞頻度は骨髄巨核球数が多い病態と関連した。

一方、抗 c-Mpl 抗体は血小板減少を有する SLE の 22% で検出されたが、血小板減少のない SLE 30 例では全例が陰性であった (図 2)。抗 c-Mpl 抗体は ITP の 3%、HMT の 45%、AMT の 100% で陽性で、骨髄巨核球数が減る病態ほど陽性率が高かった。SLE における抗 c-Mpl 抗体陽性 7 例のうち 6 例で骨髄巨核球が減少または消失していた。一方、抗 c-Mpl 抗体が陰性の 25 例では、1 例を除く全例で巨核球数は正常または増加していた。

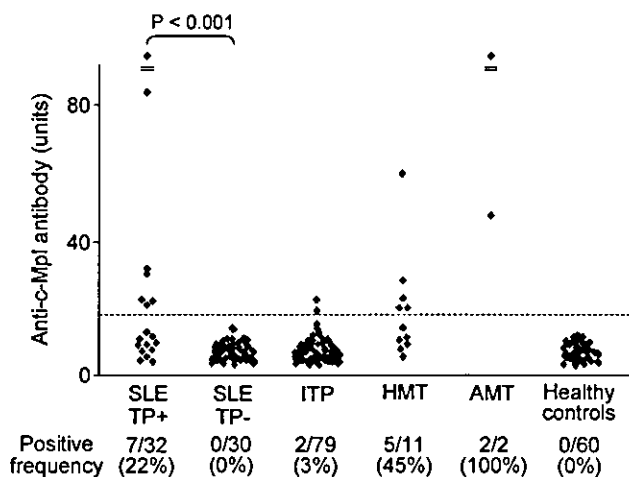


図 2. 各種疾患における抗 c-Mpl 抗体  
TP = 血小板減少症

以上の結果をまとめると、骨髄巨核球数で分類される特発性の血小板減少症 (ITP、HMT、AMT) では、巨核球数が多い病態ほど抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性率が高く、抗 c-Mpl 抗体陽性率が減少する傾向が認められた (表 1)。SLE でも同様の傾向があり、巨核球数が正常または増加す

る病態では抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性頻度が高く、減少する病態では抗 GPIIb/IIIa 抗体の陽性頻度は減少するものの、抗 c-Mpl 抗体陽性率が上昇した。

表 1. 各種疾患における抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 c-Mpl 抗体と骨髄巨核球数の関連

	n	Anti-GPIIb/IIIa antibody	Anti-c-Mpl antibody	BM Megk
ITP	79	91%	3%	▼
HMT	11	64%	45%	▼
AMT	2	0%	100%	▼
SLE Hyper/normo-Megk	25	96%	4%	▼
SLE Hypo-Megk	7	57%	86%	▼

次に、血小板減少を有する SLE 症例で抗 c-Mpl 抗体の有無により治療に対する血小板数の反応性を比較した。抗 c-Mpl 抗体陽性例では副腎皮質ステロイド単独でコントロールできた症例はわずか 43% であったのに対し、抗 c-Mpl 抗体陰性例では 80% と高率であった (P = 0.08)。

#### D. 考案

従来は、SLE における血小板減少症の病態解析に骨髄巨核球数による分類が用いられている。骨髄検査は侵襲があるために繰り返し行うことが困難であり、さらに末梢血の混入などにより検体が不良だと適正な評価ができない欠点がある。今回の検討から、私たちが最近開発した抗 GPIIb/IIIa 抗体と抗 c-Mpl 抗体の測定法は SLE における血小板減少症の病態解析に有用で、これら 2 つの検査結果を組み合わせると骨髄巨核数とよく相関することが示された。すなわち、巨核球が保たれる病態では抗 GPIIb/IIIa 抗体が高

率に陽性となり、ITP と同様の病態が想定された。一方、巨核球が減少する病態では抗 GPIIb/IIIa 抗体が陽性となる症例もあるが、多くで抗 c-Mpl 抗体が陽性となった。したがって、抗 GPIIb/IIIa 抗体と抗 c-Mpl 抗体検査は低侵襲で、繰り返し測定が可能であるばかりでなく、血小板減少症の病態評価において骨髓検査の代用法となる可能性が示された。

元来、抗 GPIIb/IIIa 抗体は抗血小板抗体のひとつで、血小板に結合することにより、網内系での Fc $\gamma$ 受容体を介したオプソニン化血小板の破壊を促進する。一方、抗 c-Mpl 抗体は骨髓巨核球あるいは造血幹細胞表面の受容体にトロンボポエチンが結合して分化や増殖のシグナルを伝えるのを阻害することで、巨核球の生成を抑制し、血小板産生を障害する。これら 2 つの自己抗体はいずれも巨核球-血小板系統の細胞に特異的に発現する分子を標的とする。GPIIb/IIIa は成熟血小板での発現が最も高いのに対し、c-Mpl は巨核球およびその前駆細胞に発現するが血小板での発現レベルは低い。したがって、標的抗原の分化段階での発現パターンの違いが異なった発現型の血小板減少症を誘導する点が興味深い。

今回の検討では抗 c-Mpl 抗体陽性例では副腎皮質ステロイド単独療法に対する血小板減少の反応が悪く、免疫抑制薬の併用を必要とする例が多い傾向が見られた。今後、さらに症例を集積する必要があるが、これら血小板関連自己抗体の検出が治療反応性の予測に有用な可能性もある。

## E. 結論

SLE に伴う血小板減少症の病態は多様であったが、抗 GPIIb/IIIa 抗体と抗 c-Mpl 抗体の測定が病型分類に有用なことが示された。

### <参考文献>

1. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, et al. Detection of circulating B cells secreting platelet-specific auto-antibody is a sensitive and specific test for the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med* 114: 322-325, 2003
2. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum* 46: 2148-2159, 2002
3. Tan EM, Cohan AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-1277, 1982

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 桑名正隆、池田康夫. ITP の免疫学的発症機序とそれに基づいた診断基準作成の試み. *血液フロンティア*, 2004; 14: 25-33
- 2) Kuwana M, Okazaki Y, Satoh T, Asahi A, Kajihara M, Ikeda Y. Initial laboratory findings useful for

predicting the diagnosis of  
idiopathic thrombocytopenic purpura  
in adults: a prospective study. Am J  
Med, In press

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

## 9. マクロファージ遊走阻止因子の制御による血栓傾向の治療

分担研究者 渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座 講師)

### 研究要旨

【はじめに】 自己免疫疾患に合併する血栓傾向は、予後を規定する重要な因子であり、その制御は極めて重要である。我々は内皮細胞や単球系細胞の不適切な活性化による血栓傾向が自己免疫疾患の病態のひとつと考え、それを抑制する方法を検討してきた。外因系凝固因子のイニシエータである組織因子の発現が血栓イベントのひきがねであり、本年度は昨年度に引き続きマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) の blockade による組織因子発現抑制の可能性を検討した。【材料と方法】 正常末梢血単核球 (PBMC) を用いた。これらの細胞を 50  $\mu\text{g/ml}$  のモノクローナル抗ヒト MIF 抗体で処理し、その後 LPS を加えて発現した組織因子 mRNA 発現を検討し、抗 MIF 抗体による組織因子活性制御が転写レベルかどうか検討した。【結果】 LPS 添加により強い組織因子 mRNA の発現が誘導された。抗 MIF 抗体で処理した PBMC では、LPS を加えたときの組織因子 mRNA 発現は減弱していた。したがって抗 MIF 抗体による組織因子発現抑制は、転写レベルでの抑制であることが示された。【考察】 MIF は、*in vitro* でマクロファージの動員を抑制する活性化 T-cell 由来のリンホカインとして報告されたが、免疫細胞の活性化やサイトカイン産生を促し、向炎症作用を示すことが報告された。現在では MIF は炎症性疾患の抗サイトカイン療法のターゲットとして注目されている。一方、本研究によって MIF の制御が組織因子を産生する単球系細胞、血管内皮細胞の perturbation や不適切な活性化を抑制しうることがわかった。組織因子の転写レベルでの抑制であり、MIF のパラクリン、オートクリンによって仲介される細胞活性化を抑制することが予想され、抗 MIF 抗体療法が血栓傾向の治療戦略のひとつとなる可能性を示す。

### A. 研究目的

マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) は、1966 年に *in vitro* でマクロファージの動員を抑制する活性化 T 細胞由来のリンホカインとして報告された。1989 年に David らにより 114 個のアミノ酸からなる分子として MIF の cDNA がクローニングされ、さらに 1993 年には Nishihira らにより MIF の立体構造が解析されてから、次第に MIF の生理的な意義が明らかになってきた。MIF は生物学的にサイトカインネットワークにおいて TNF $\alpha$  や IFN $\gamma$  より上流に位置し、その産生を促していると考えられ、感染症や組織障害などの種々のストレスによる細胞の増殖や活性化にとって MIF は必須の分子であることが認識されるようになってきた。

血栓形成疾患では、単球系細胞や血

管内皮細胞に発現する組織因子と第 VII 因子の相互作用からはじまる外因系凝固系の活性化が病態の中心のひとつである。外因系凝固反応のひきがねである組織因子発現は、細胞の組織因子の発現によってのみ調節されており、他の酵素タンパクによる組織因子活性化のプロセスは不要である。すなわち、前駆体から酵素や補酵素によって活性体となる他の凝固因子とは対照的に、組織因子の発現は種々の刺激による細胞の活性化を直接反映する。組織因子が細胞表面に出現すると活性化凝固第 VII 因子と結合し tenase となって凝固第 X 因子を活性化し、活性化凝固第 X 因子は活性化凝固第 V 因子を補酵素としてプロトロンビンをトロンビンへと活性化させる。産生されたトロンビン



はフィブリノーゲンをフィブリンへ変換し活性化凝固第 XIII 因子によりフィブリン塊を形成させる。この外因系凝固反応は生理的には止血反応として極めて重要であるが、不適切な細胞活性化に伴う外因系凝固の活性化は血栓症を引き起こす。

難治性の血栓傾向に伴う病態に対して MIF の制御による新規治療法の可能性を考えた。本研究は、MIF の制御が組織因子を産生する単球系細胞、血管内皮細胞の不適切な活性化を抑制し、抗 MIF 抗体療法が血栓傾向の治療戦略のひとつとなる可能性を示すことを目的とした。昨年度は抗 MIF 抗体の処理によって LPS に反応して発現する組織因子タンパクが減弱する可能性を示したので、本年度はこの組織因子発現抑制が転写レベルかどうかを詳細に検討した。

## B. 研究方法

モノクローナル抗 MIF 抗体 (クローン 10G8D) 産生ハイブリドーマは、北海道大学大学院医学研究科分子生化学講座、西平順助教授により提供された。10G8D 細胞を Balb/c マウス腹腔内に接種し、腹水からモノクローナル抗体を調整した。

正常人末梢血単核球 (PBMC) を材料とした。細胞をモノクローナル抗 MIF 抗体 (50 $\mu$ g/ml) で 1 時間処理し、LPS (5 ng/ml) を加えて 2 時間インキュベートした。PBMC を回収後、total RNA を抽出し、逆転写酵素を用いて cDNA を作成した。そして、組織因子、MIF、Toll-like receptor 4、GAPDH 遺伝子に特異的な primer のセットを用いて RT-PCR をおこなった。得られた PCR 産物を 9% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、エチジウムブロマイドで染色をおこなった。

さらに、抗 MIF 抗体を加えたときの T F mRNA の発現については、Real Time PCR をおこなって半定量的に確認をおこなった。

(倫理面への配慮)

本年の研究には特に倫理的に問題となる課程は含まれない。

## C. 研究結果

図 1 に RT-PCR の結果を示した。すべての cDNA サンプルに対してサイクル数と cDNA 濃度を変えて PCR をおこない、図 1 に示した PCR 産物が linear phase であることを確認した。組織因子の mRNA 発現は非添加細胞および正常 IgG 添加細胞と比較して抗 MIF 抗体を添加した細胞では LPS 刺激後 30 分、2 時間後の組織因子 mRNA 発現が低下していた。MIF、Toll-like receptor 4 の mRNA 発現には抗 MIF 抗体は作用しなかった。

RT-PCR の結果を定量化するため、Real Time PCR をおこなった。図 2 に示すように組織因子 mRNA の発現量は、RT-PCR で検討したときと同じサイクルでの real time PCR の蛍光強度を比較すると、抗 MIF 抗体処理細胞ではコントロール細胞に比べて有意に低かった。

## D. 考察

昨年度は、抗 MIF 抗体の処理によって、PBMC、培養ヒト血管内皮細胞、単球系セルライン (U937) のいずれにおいても LPS に反応して発現する組織因子タンパクの量が減弱することをクロモジェニックアッセイを用いて示したが、本年度の検討よりこの組織因子発現の抑制は転写レベルでおこなわれていることが示された。

組織因子からはじまる外因系凝固反応は強力であり、過凝固状態がその病態の主座である静脈血栓のみならず、血小板血栓に引き続いて凝固反応が活性化される動脈血栓症の病態にも関与する可能性がある。線維芽細胞や滑膜細胞を MIF で刺激することにより mitogen-activated protein kinase ( MAPK ) を介してホスホリパーゼ A2 を活性化したり、Activating Protein-1 ( AP-1 ) を介して matrix

metalloproteinases の発現を上昇させることが報告されており、MIF のブロックによって AP-1 や NF $\kappa$ B の活性化が抑制される可能性がある。

一方、本研究に引き続いて、MIF ノックアウトマウスを用いて MIF 欠落下における組織因子 mRNA の発現を各臓器で検討したが、いずれの臓器でも組織因子の mRNA 発現が観察された(結果を示さず)。このことから、組織因子発現に MIF の存在は必須ではなく、MIF はひとつの組織因子発現の制御因子となっていることがわかった。したがって、人為的に MIF をブロックしても完全にはトロンビン生成を抑制してしまうことはなく、抗 MIF 療法は致命的な出血合併症をおこしにくいとすることができる。

ヘパリンやワルファリンに代表される凝固因子を抑制するこれまでの抗凝固療法とは異なり、抗 MIF 抗体による抗凝固療法は、今回の検討により、血管内皮細胞や単球系細胞の異常活性化自体を沈静化させ、凝固反応の引き金となる組織因子産生を抑制する可能性が示された。つまり、抗 MIF 抗体による抗凝固療法は、単純に過凝固を非特異的に抑制するばかりではなく、血栓を形成する病態の中心的な場である血管内皮細胞や単球系細胞の機能分子をターゲットにしている。これは病態の根本から疾患を改善しているという点で、特にこれまで治療困難とされた難治性の DIC や劇症抗リン脂質抗体症候群などに対する新しい治療法として期待される。

#### E. 結論

MIF は免疫疾患の合併症としての難治性血栓傾向に対する治療のあらたなターゲット分子となりうる。

#### 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, Matsuura E, Koike T. Immunology of antiphospholipid antibodies and co-factors. In: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus 4th edition. San Diego: Academic Press, 2004; 1081-1085
- 2) Atsumi T, Amengual O. Genetics of antiphospholipid syndrome, In: Khamashta MA, editor. Hughes Syndrome. London: Springer, in press
- 3) Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Matsuura E, Kobayashi K, Inagaki J, Kato H, Tanaka H, Yamakado M, Akino M, Saitou H, Amasaki Y, Jodo S, Amengual O, Koike T. Nicked beta2-glycoprotein I: A marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. Blood, 2004; 103: 3766-3772
- 4) Sanchez ML, Katsumata K, Atsumi T, Romero FI, Bertolaccini ML, Funke A, Amengual O, Kondeatis E, Vaughan RW, Cox A, Khamashta MA, Hughes GRV. Association of HLA-DM polymorphism with the production of antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis, 2004; 63: 1645-1648
- 5) Amengual O, Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Clin Immunol, 2004; 112: 144-149
- 6) Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T. Antiprothrombin Antibodies: Are they worth assaying?. Thromb Res, 2004; 114: 533-538
- 7) Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Koike T.  $\beta_2$ -glycoprotein I, anti- $\beta_2$ -glycoprotein I and Fibrinolysis. Thromb Res, 2004; 114: 461-465
- 8) Sugiura-Ogasawara M, Atsumi T, Ozaki Y, Koike T, Suzumori K.

Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril*, 2004; 82: 1440-1442

9) Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine<sup>247</sup> polymorphism of  $\beta_2$ -glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I autoantibodies to the valine<sup>247</sup>  $\beta_2$ -glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 212-218

10) Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, Hughes GRV, Khamashta MA. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems: prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 93; 289-97, 2005

11) Atsumi T, Furukawa S, Koike T, Antiphospholipid antibody associated

thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus*, in press

## 2. 学会発表

1) Atsumi T, Ieko M, Sakai Y, Kon Y, Furukawa S, Amengual O, Yasuda Y, Amasaki Y, Koike T.

Phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies provide one of the best diagnostic values for the laboratory evaluation in patients with antiphospholipid syndrome. American College of Rheumatology 68th National Scientific Meeting, San Antonio, USA, 16-21 October 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## I. 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・病態内科学の大学院生、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。

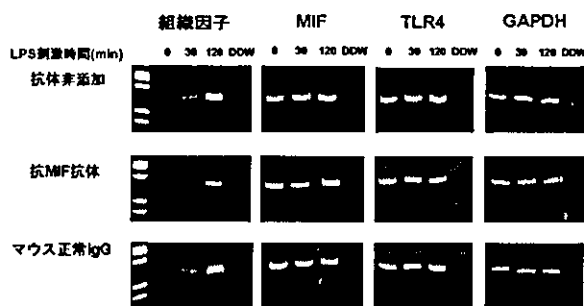
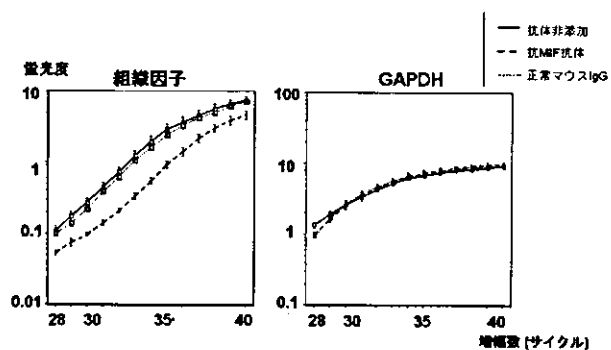


図1 PBMCにおけるRT-PCRによる組織因子、MIF、Toll-like Receptor4(TLR4)およびGAPDH mRNAの発現の検討  
抗MIF抗体でPBMCを処理し、LPSで刺激したときの各mRNAの発現をコントロール処理細胞のそれと比較した

図2 Real Time PCRによる組織因子mRNAの発現の定量化  
抗MIF抗体で処理した細胞をLPSで刺激し、組織因子mRNA発現をコントロール細胞と比較した



## 10. 膠原病合併妊娠における抗リン脂質抗体陽性者の

### 妊娠管理の検討

分担研究者 金井 美紀 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)

研究協力者 阿部 香織 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)

**研究要旨** 全身性エリテマトーデス(SLE)合併妊娠 85 例について、抗リン脂質抗体の有無による妊娠予後を比較した。自然流産 6 例中 5 例、子宮内胎児死亡 1 例が APS 群であり、SLE 合併妊娠の妊娠予後を規定する因子として、抗リン脂質抗体が重要であるといえた。APS に対する治療として、アスピリン単独で生児がえられなかった症例も、ヘパリンや血漿交換療法を追加することにより、生児が得られる症例がみられ、積極的治療が必要と考えられた。抗リン脂質抗体の種類では、LAC (ループス抗凝固因子) 陽性で子宮内胎児死亡が多かったが、抗カルジオリピン抗体単独陽性でも約 30%で生児が得られなかった。今後、症例数を増やした検討が必要と考えられた。既往に臓器梗塞のある症例の生産率は 33%と低くハイリスクであり、初回妊娠時より積極的な治療が必要と考えられた。

#### A. 研究目的

膠原病のなかでも妊娠管理の問題となる SLE において、計画的妊娠と徹底した管理により生児をえられる確率は上がってきている。その妊娠予後を左右する重要な因子として母体の抗リン脂質抗体の有無があげられるといえる。しかし、妊娠中の抗リン脂質抗体陽性者の治療に関して、確立した治療指針はない。さらに、低容量アスピリンで生児をえられない症例にたいして、ヘパリンの皮下注射や低分子ヘパリンの持続静脈内注入、吸着法による血漿交換療法などが試みられ、有効であるという報告はあるが、施設によってその選択は様々であり、保険

治療の適応もない。

そこで我々は、抗リン脂質抗体の種類によりリスクが変わるのか、過去の血栓症の既往によりリスクが変わるのかを検討し、どのような症例を妊娠ハイリスク群とし、どのような治療を選択していくべきなのかを検討した。抗リン脂質抗体陽性妊娠において、そのリスクを明らかにし、どの治療法を選択すべきかを明らかにする目的で、以下の検討を行った。

#### B. 研究方法

1999～2003 年に当施設で妊娠した全身性エリテマトーデス(SLE)患者 85 例について、妊娠転帰を APS 群、非